

**Juni 1999**  
**Nr. 53**

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

# Oedemkrankheit und Colidurchfall beim Schwein

## Pathogenese und züchterische Bekämpfung

## Bedeutung molekulargenetischer Tests

Prof. Dr. Peter Vögeli  
Prof. Dr. Hans-Ulrich Bertschinger

## Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:  
Verein «Forschung für Leben»  
Postfach, 8033 Zürich  
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister  
Tel. 01 365 30 90, Fax 01 365 30 80  
E-Mail: [vffleben@access.ch](mailto:vffleben@access.ch)  
Internet: <http://www.access.ch/vffleben>

# Oedemkrankheit und Colidurchfall beim Schwein

## Pathogenese und züchterische Bekämpfung

### Bedeutung molekulargenetischer Tests

Oedemkrankheit (Coli-enterotoxämie) und Durchfall (Colidiarrhöe) (Tab. 1) des Schweines gehören zu den Infektionskrankheiten mit bedeutenden Schäden. Oedemkrankheit äussert sich in Flüssigkeitsansammlungen in verschiedenen Geweben mit ihren Folgen, äusserlich erkennbar an Schwellungen am Kopf (Augenlidern und Ohren) sowie Bewegungsstörungen und Lähmungen. In einer dänischen Studie wird die Sterblichkeit von Schweinen zwischen dem Absetzen von der Sau und der Schlachtung auf 2.4 Prozent geschätzt. Rund 70 Prozent der Todesfälle (1.7 Prozent der abgesetzten Ferkel) werden durch Coliinfektionen verursacht. Hinzu kommen die verlangsamten Gewichtszunahmen wegen verhaltener Fütterung, die Kosten für Arzneimittel, Spezialfutter, Schutzimpfungen sowie Tierarztkosten.

#### Wie entstehen Oedemkrankheit und Colidurchfall?

Colibakterien, die Darminfektionen verursachen, sind jedoch ansteckend. Bei der Entstehung von Oedemkrankheit und Coli-Durchfall ist die Besiedlung der Dünndarmschleimhaut mit toxinproduzierenden Colibakterien (Tab. 2) zentral. Absetzdurchfall und Oedemkrankheit unterscheiden sich durch ihre Inkubationsdauer. Schweine, die mit *E.coli*-Stämmen infiziert sind, die beide Arten von Toxinen produzieren, entwickeln zuerst Durchfall, und wenn sie überleben, entwickeln sie einige Tage später Oedemkrankheit.

Im ständig fliessenden Strom des Nahrungsbreis im Dünndarm können aber nur solche Bakterien eine

Krankheit	Synonym	Betroffenes Alter
Durchfall bei Neugeborenen	Colidiarrhöe	erste Lebenswoche
Absetzdurchfall	Colidiarrhöe	Absetzalter, (4.-10. Lebenswoche)
Ödemkrankheit	Coli-enterotoxämie	Absetzalter, selten Jäger und erwachsene Schweine

Tab. 1 Darmerkrankungen verursacht durch *Escherichia coli* Bakterien beim Schwein

Eine Anzahl von übertragbaren und nicht übertragbaren Schweinekrankheiten wird durch *Escherichia (E.) coli* verursacht. Diese bakterielle Spezies umfasst zahlreiche verschiedene Stämme. Die meisten von ihnen sind normale Bewohner des Magen-Darmtrakts von Mensch und Tier. Obwohl sie zu einer einzigen Art gehören, sind Colibakterien in ihrer Beziehung zum Wirtsorganismus sehr vielseitig. Sie machen eine kleine Minderheit der Gesamtfloora aus und beteiligen sich nach heutigem Kenntnisstand nicht an nützlichen Leistungen für den Organismus. Colibakterien der Normalflora leben frei im Darminhalt und sind normalerweise nicht ansteckend.

krankheitsauslösende Toxinmenge produzieren, die an der Darmschleimhaut haften und sich deshalb massiv vermehren können. Das Haften der pathogenen Bakterien geschieht mit Hilfe von Hafthärchen (Abb. 1), in der Fachsprache Fimbrien genannt.

Diese Fimbrien gehen mit einem genau dazu passenden Rezeptor (Empfangsmolekül) auf der Oberfläche der Darmschleimhaut eine feste Bindung ein. Bei einem Schwein ohne Rezeptoren ist daher eine Darmbesiedlung nicht möglich. Das betreffende Schwein ist gegen Infektionen mit Colibakterien mit dem betreffenden Fimbrientyp resistent.

Toxine	Angriffsort	Art der Krankheit
Enterotoxin (LT) (hitzeunlabil)	Darmepithel	Reversible Überproduktion von Dünndarmsekret (Diarrhöe)
Enterotoxine (STI, STII) (hitzeunlabil)	Darmepithel	
Oedemkrankheitstoxin (Shiga-like Toxin II Variante e, SLT-IIe), Verotoxin, Vasotoxin, "Neurotoxin"	kleine Blutgefäße	Störung des Flüssigkeitstransports in Geweben (Ödeme), die mit betroffenen Blutgefäßen versorgt werden. Funktionsstörung des zentralen Nervensystems und der Atmung

Tab. 2 Toxinarten produziert von *E.coli*-Bakterien bei Darmkrankheiten

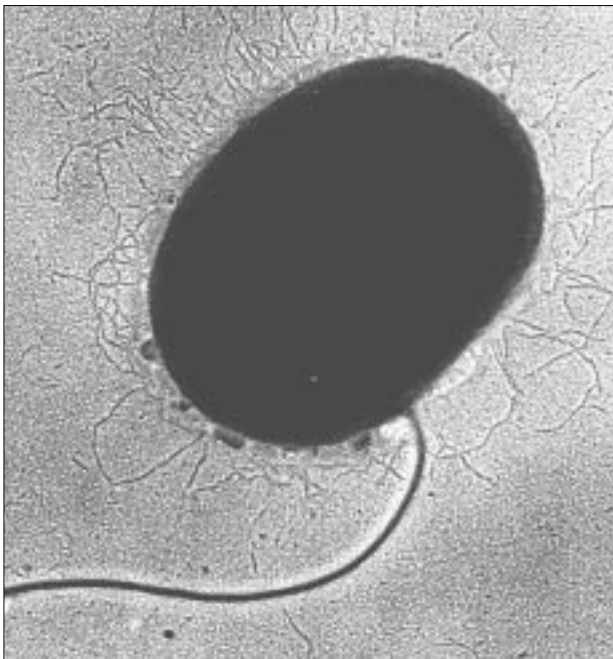


Abb. 1. Erreger der Ödemkrankheit; mit vielen feinen Fimbrien des Typs F18. Das lange Anhängsel ist eine Geißel, die der Fortbewegung dient.  
Foto: B. Wild, Institut für Veterinäranatomie Zürich.

Bei Oedemkrankheit und Colidurchfall liegt die ideale Situation vor, dass nur wenige Typen von Fimbrien für die meisten Krankheitsfälle verantwortlich sind. Bei Schweinen mit Oedemkrankheit findet man vor allem Bakterienstämme des Fimbrientyps F18 und bei Ferkeln mit Colidurchfall sind solche der Fimbrientypen F18 und F4 weitaus am häufigsten anzutreffen.

### Einfache Vererbung der Coli-Rezeptoren

Die Schleimhautrezeptoren für die Fimbrien F4 und F18 werden nach den Mendelschen Regeln vererbt, analog zu den Blutgruppenfaktoren. Die Ausbildung der Fimbrienrezeptoren ist dabei dominant über deren Fehlen. Vor bereits 25 Jahren wurden gegen Colibakterien mit Fimbrien des Typs F4 genetisch resistente Schweine gefunden, doch besteht bis heute keine Möglichkeit, den Genotyp am lebenden Tier zu bestimmen.

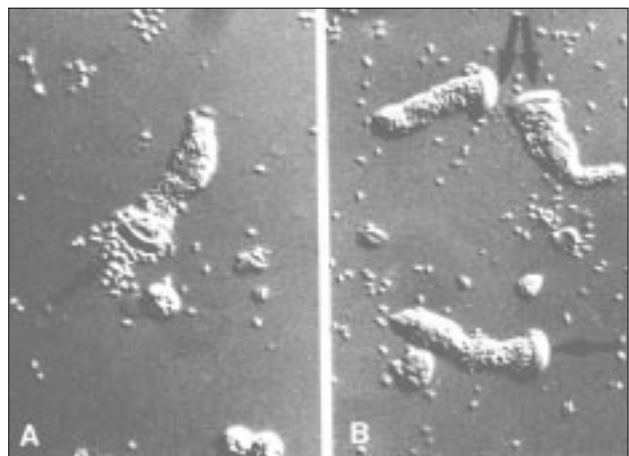


Abb. 2. Im Bild A heften sich Colibakterien des Typs F18 an die Bürstensaummembran einer genetisch empfänglichen Dünndarmzelle an (Pfeil).

Bild B zeigt solche Zellen eines genetisch resistenten Schweines ohne haftende Bakterien (Pfeil).

Fotos: Institut für Veterinär bakteriologie

Colirezeptoren werden anhand von präparierten Dünndarmzellen von geschlachteten Schweinen nachgewiesen, die mit Fimbrien tragenden Bakterien zusammengebracht und unter dem Mikroskop beurteilt werden. Ist der Rezeptor vorhanden, kann eine Ansammlung von Bakterien auf dem Bürstensaum der Darmzelle beobachtet werden, ohne Rezeptor ist dies nicht möglich (Abb. 2).

Die an der Bildung der Rezeptoren für Fimbrien F4 und F18 massgeblich beteiligten Gene liegen auf zwei verschiedenen Chromosomen, nämlich den Chromosomen 13 und 6. Der Ort der Erbinformation wurde mit Hilfe der Bestimmung einer Vielzahl von genetischen Markern (hauptsächlich Mikrosatelliten) festgestellt. Mikrosatelliten bestehen aus einer unterschiedlichen Anzahl von sich wiederholenden DNS-Motiven (1 bis 5 Basenpaare), die individuell unterschiedlich oft aneinandergereiht und in nicht-kodierenden Regionen verankert sind.

### Der genetische Test zur Erkennung des F18-Genotyps am lebenden Schwein

Aus der Literatur ist bekannt, dass karbohydrathaltige Strukturen von Blutgruppenantigenen als Rezeptoren für pathogene Mikroorganismen fungieren können. Gene, die Fucosyl- und Glycosyltransferasen kodieren und an der Bildung von blutgruppenspezifischen Kohlehydratstrukturen beteiligt sind, stellen daher mögliche Kandidaten für die genetische Kontrolle der Besiedelbarkeit des Wirtes dar. Die mit Hilfe von Markern identifizierte Region für das F18-Rezeptorgen auf Schweinechromosom 6 wurde nun mit dem in der Stammesgeschichte konservierten Segment auf Chromosom 19 des Menschen verglichen. Dabei war grosse Übereinstimmung zu beobachten. Die beim Menschen bereits lokalisierten Gene konnten als Kandidaten für Enzyme ausgewählt werden, die für die Ausbildung des F18-Rezeptors verantwortlich sein könnten. Als nächstes klärten wir ab, ob Blutgruppengene beim Schwein mit jenen des Menschen vergleichbar sind. Sie hatten tatsächlich praktisch die gleiche Struktur. So konnten wir sie aufgrund der Basenabfolge menschlicher Gene definieren. Aus diesen Überlegungen klonierten und sequenzierten wir das  $\alpha$ -(1,2)-Fucosyltransferase1-(*FUT1*)-Gen. Nach der Entdeckung einer einfachen Basenmutation auf

Position 307 in *FUT1* (Abb. 3) konnte enge Kopplung zwischen *FUT1* und der für den *E.coli*-F18-Rezeptor (*ECF18R*) entscheidenden Genstelle festgestellt werden. Man spricht von Kopplung, wenn auf einem Chromosom mehr oder weniger eng beisammen liegende Gene meist gemeinsam an Nachkommen weitergegeben werden. Wir entwickelten einen molekulargenetischen Test, der uns erlaubt, die beiden *FUT1*-Genvarianten zu erkennen. Diese stimmen praktisch perfekt mit dem Vorhandensein bzw. Fehlen des Rezeptors überein.

Der Test basiert auf der Erkennung und Vermehrung eines *FUT1*-DNS-Abschnitts mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) mit anschliessender Zerlegung des Reaktionsprodukts in kleine Bruchstücke mittels Restriktionsenzym (Abb. 3). Danach werden die DNS-Fragmente in einem Gel mit angelegtem elektrischen Feld nach ihrer Grösse aufgetrennt (Elektrophorese) und die Genotypen bezüglich des Fimbrien-F18-Rezeptors festgestellt (Abb. 4). Befindet sich auf Position 307 des *FUT1*-Gens die Base Adenin (A), so wird kein Rezeptor gebildet, während bei Vorliegen der Base Guanin (G) (Abb. 3) der aktive Rezeptor ausgebildet wird. Dadurch ändert sich die Aminosäurezusammensetzung im *FUT1*-Enzym an dieser Position von Threonin zu Alanin. Wahrscheinlich wird die Funktion des *FUT1*-Enzyms dadurch gestört. Dass es sich beim *FUT1*-Gen um das für die Rezeptorbildung direkt verantwortliche Gen handelt, wird durch Transfektionsexperimente (Transfektion = Einschleusen von DNS in eine tierische Zelle) gestützt. Werden Zellen in Kulturen mit *FUT1*-Genkonstrukten transfektiert, die Threonin (Base A auf Position 307) kodieren, so ist die *FUT1*-Enzymaktivität in den transfektierten Zellen um 30% reduziert im Vergleich zur Transfektion mit Genkonstrukten, die Alanin (Base G) kodieren. Ein weiteres Experiment bestätigt die Hypothese, dass das *FUT1*-Genprodukt mit dem Rezeptorgenprodukt für Fimbrien F18 identisch ist. Die *FUT1*-Enzymaktivität in der Dünndarmschleimhaut von resistenten Schweinen ist achtmal geringer als jene von empfänglichen Schweinen.

Position	304	307	310
Base	C T G	A C G	C A G
Aminosäure	Leucin	Threonin	Glutamin

Basensequenz in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) eines resistenten Schweines (auf beiden Chromosomen Base A auf Position 307)

Position	304	307	310
Base	C T G	G C G*	C A G
Aminosäure	Leucin	Alanin	Glutamin

Basensequenz in der DNS eines empfänglichen Schweines (auf mindestens einem Chromosom Base G auf Position 307)

Abb. 3. Schematische Darstellung der Punktmutation auf Position 307 im Fucosyltransferase1 (FUT1)-Gen, die sehr wahrscheinlich für den Rezeptor für Hafthärchen der F18-E.coli Bakterien im Darm verantwortlich ist. Die Änderung der Sequenz ACG C, beginnend bei Base 307, zur Sequenz GCG C führt zu einer Schnittstelle mit dem Restriktionsenzym Cfol. Restriktionsenzyme schneiden die DNS an ganz bestimmten Stellen.

\* Bezeichnet die Schnittstelle

Mischerbige Schweine mit dem Genotyp A/G bilden den Rezeptor aus, da sich G über A dominant verhält. Der Darm mischerbiger Tiere kann daher von Colibakterien mit F18 Fimbrien besiedelt werden. Die drei Genotypen werden mit den Symbolen A/A (reinerbig resistent), A/G (mischerbig empfänglich) und G/G (reinerbig empfänglich) bezeichnet (Abb. 4). Der molekulargenetische Test hat den grossen Vorteil, dass zwischen G/G und A/G unterschieden werden kann. In Herden mit einem sehr kleinen Anteil an resistenten A/A Schweinen können daher auch mischerbige Tiere in ein Selektionsprogramm zur Erhöhung der Anzahl resistenter Schweine eingesetzt werden.

### Resistente Schweine sind selten

Die bisher untersuchten Stichproben von Schweinen verschiedener Populationen und Rassen aus

Hochzuchtbetrieben haben ergeben, dass reinerbig resistente Tiere beim Edelschwein selten und bei der Schweizer Landrasse sehr selten vorkommen (Tab. 3). In jedem Schweinebestand ist daher eine genügende Anzahl anfälliger Schweine vorhanden, um einen Ausbruch der Krankheit zu ermöglichen. Die grossen Unterschiede in der Höhe der Verluste in den einzelnen befallenen Beständen lassen sich daher durch die genetische Resistenz allein nicht erklären. Für den Ausbruch der Krankheit sind Umweltfaktoren ebenso entscheidend. Dazu gehören Immunität, Ernährungszustand, Absetzstress, Stallklima, Wasserversorgung, Fütterung und Hygiene.

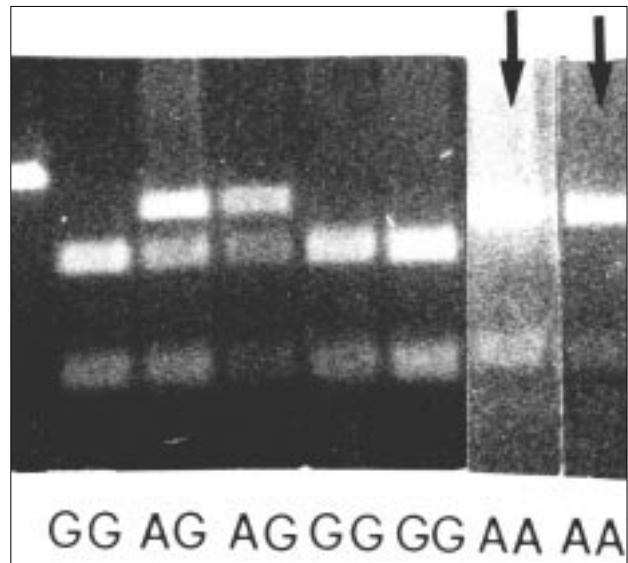


Abb. 4. Molekulargenetischer Test zur Bestimmung des Genotyps von Schweinen mit bzw. ohne (Pfeil) aktivem Gen für den F18-Rezeptor. Die hellen Querbänder in den einzelnen Bahnen des Gels sind die aus der enzymatischen Verdauung stammenden DNS-Bruchstücke mit verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit.

### Anwendung der Resistenzzucht

Die schnellsten Zuchterfolge sind zu erwarten, wenn der ganze Zuchtbestand dem molekulargenetischen Test unterzogen wird und die ermittelten resistenten A/A-Tiere zum Aufbau einer resistenten Zuchtgruppe verwendet werden. In Populationen mit geringer Häufigkeit resistenter Tiere ist diese Zuchtstrategie jedoch wenig effizient und teuer und zwingt zum weitgehenden Verzicht auf die Berücksichtigung anderer Selektionsmerkmale. Es wird deshalb empfohlen, die Selektion resistenter Tiere vor allem in grossen Hochzuchtbetrieben durchzuführen, die für die Remontierung der Eber in der künstlichen Besamung wichtig sind und die

Rasse	Anzahl Tiere	A/A <sup>1)</sup>	A/G	G/G
Edelschwein	231	11%	45%	44%
Schweizer Landrasse	138	1%	13%	86%

<sup>1)</sup> A/A-Schweine sind reinerbig resistent.

Tab. 3. Häufigkeit von Schweinen der verschiedenen Genotypen bezüglich F18-Rezeptor bei den Schweizer Hauptrassen.

ihre Investitionen dank dem Verkauf von Zuchtmonten einfacher amortisieren können. Bei Rassen oder Populationen mit wenig A/A-Tieren kann deren Häufigkeit in einem ersten Schritt durch die Paarung von A/G-Tieren erhöht werden. Dank integraler Leistungskontrolle sind die Hochzuchtbetriebe am besten in der Lage, eine eventuelle Mitselektion unerwünschter Merkmale frühzeitig zu erkennen und zu korrigieren. Insbesondere ist bei der Selektion resistenter Zuchtschweine zu berücksichtigen, dass bei stressempfindlichen Rassen auch der MHS-Test (Malignes Hyperthermie Syndrom, Stressempfindlichkeit) durchgeführt wird. Wegen der engen Kopplung der Gene für Stressempfindlichkeit und für den F18-Rezeptor könnte die Gefahr bestehen, den Anteil stressempfindlicher Tiere wieder zu erhöhen. Die genaue molekulargenetische Charakterisierung beider Mutationsstellen ist daher für eine erfolgreiche Zucht unabdingbar.

### Ausblick

In einem Schweinestall mit vollständig resistenten Tieren würden keine Fälle von Ödemkrankheit und Colidurchfall mehr auftreten, die durch Erreger mit den Fimbrien vom Typ F18 verursacht sind. Von den etwa 50'000 Ferkeln und Jagern, die jährlich in der Schweiz an einer Coliinfektion sterben, könnte gut die Hälfte vor der Erkrankung geschützt werden. Ursache dieser Verluste ist die Besiedlung des Darms mit F18 Colibakterien. Infektionen mit Colibakterien mit Fimbrien F4 werden aber durch die hier beschriebene Resistenz nicht verhindert. Die Erkennung genetisch resistenter Schweine gegen Erreger mit Fimbrien F4 am lebenden Tier ist in nicht allzu

ferner Zeit ebenfalls zu erwarten. Für andere Infektionskrankheiten sind die A/A resistenten Schweine genau so anfällig wie ihre empfänglichen A/G und G/G Artgenossen.

---

Verantwortlich für die Redaktion dieses Beitrages:

**Prof. Dr. Peter Vögeli**  
 Institut für Nutztierwissenschaften  
 Tannenstr. 1  
 ETH-Zentrum  
 8092 Zürich  
 Tel: 01/632 32 65, Fax: 01/632 11 67  
 E-Mail: voegeli@inw.agrl.ethz.ch

**Prof. Dr. Hans-Ulrich Bertschinger**  
 Institut für Veterinärbakteriologie  
 der Universität Zürich  
 Winterthurerstr. 270  
 8057 Zürich  
 Tel: 01/635 86 01, Fax: 01/635 89 12

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.

---

