

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Lawsonia intracellularis*
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Lawsonia intracellularis ist ein obligat intrazelluläres Bakterium der Familie *Desulfovibrionaceae* innerhalb der Deltaproteobakterien [1]. Es verursacht insbesondere in Schweinen entzündliche Darmerkrankungen. Die häufig und weltweit auftretenden Infektionen mit *L. intracellularis* führen zu Einbußen in der Schweinezucht [2].

Vertreter der Spezies *L. intracellularis* sind Gram-negative, bewegliche, gekrümmte Stäbchen. Sie wachsen strikt intrazellulär unter mikroaerophilen Bedingungen. Die Bakterien lassen sich durch Ziehl-Neelsen-Färbung anfärben und gehören damit zu den säurefesten Bakterien [1, 3].

L. intracellularis kolonisiert den Dünndarm, bevorzugt das Ileum, seltener auch den Dickdarm von betroffenen Tieren [4, 5]. Zuerst werden die Epithelzellen der Krypten infiziert, welche sich daraufhin übermäßig vermehren. Durch Teilung und Migration der Epithelzellen verbreitet sich die Infektion. Die Bakterien akkumulieren innerhalb der Enterozyten und sorgen für ein Anschwellen der Zellen [4, 6]. Es kommt zu einer Verdickung der Darmschleimhaut. Aufgrund der durch *L. intracellularis* ausgelösten pathologischen Veränderungen wird die Krankheit als Proliferative Enteropathie/Enteritis (PE) bezeichnet. Während des weiteren Infektionsverlaufes werden auch Makrophagen infiziert, welche womöglich eine Rolle bei der Verbreitung der Infektion spielen [5, 7].

Die Pathogenese und die für das Anheften, den Eintritt und die Vermehrung innerhalb der Wirtszellen nötigen Virulenzfaktoren von *L. intracellularis* sind noch weitgehend unbekannt [4]. Im Genom von *L. intracellularis* wurden Gene identifiziert die aufgrund von Sequenzähnlichkeiten für potenzielle Virulenzfaktoren kodieren [8]. Darunter sind Proteine für die Anheftung, wie z. B. das *L. intracellularis surface antigen* (LsaA), weitere äußere Membranproteine, ein potentiell Hämolyysin (LhlyA) sowie Bestandteile eines Typ-III-Sekretionssystems und eines Typ-V-Autotransporters [4].

Die Infektion mit *L. intracellularis* kann subklinisch bleiben oder in der klinischen Form akut oder chronisch verlaufen. In Schweinen ist die akute Verlaufsform einer *L. intracellularis*-Infektion durch plötzlich einsetzenden blutigen Durchfall und Apathie gekennzeichnet und kann innerhalb weniger Stunden zum Tod führen. Sie wird auch als Proliferative hämorrhagische Enteropathie (PHE) bezeichnet. PHE tritt vor allen bei ausgewachsenen Schweinen auf, die älter als 4 Monate sind [4]. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 12 und 50 % [9]. Der chronische Verlauf der Infektion bei Schweinen wird auch als Porzine Proliferative Enteropathie (PPE) bezeichnet und betrifft Jungschweine unter 4 Monaten. Es kommt häufig zu nicht-blutigen Durchfällen und einer reduzierten Gewichtszunahme [4]. Die Mortalitätsrate ist geringer und liegt bei ~2 % [9]. *L. intracellularis* befällt Schweine weltweit. Basierend auf serologischen Untersuchungen in befallenen Beständen sind schätzungsweise mehr als 80 % und teilweise bis zu 100 % der Mastschweine mit *L. intracellularis* infiziert [10].

Neben Schweinen kann *L. intracellularis* auch in Hamstern, Ratten, Frettchen, Füchsen, Hunden, Schafen, Rehen, Laufvögeln und nicht-humanen Primaten das Krankheitsbild einer PE auslösen [2]. Von zunehmender Bedeutung ist die in Pferdeherden weltweit auftretende Equine PE [11]. Zudem wird *L. intracellularis* in Pferden mit exsudativer Gastroenteropathie in Verbindung gebracht, bei der es im Verdauungstrakt zu einem Mangel an Bluteiweißen kommt [12]. *L. intracellularis* wurde bisher nicht als Pathogen im Menschen identifiziert [2, 13].

L. intracellularis ist ab dem siebten Tag der Infektion und bis zu zwölf Wochen danach in Fäkalien nachweisbar [14]. Bei 15 °C überleben die Bakterien bis zu zwei Wochen in Fäkalien [15]. Die Verbreitung von *L. intracellularis* verläuft über die fäkal-orale Route.

L. intracellularis ist gegenüber einer Reihe von Antibiotika sensitiv. Berichte von Antibiotika-Resistenzen gegenüber Penicillin, Bacitracin und Aminoglykoside liegen vor [4]. Impfstoffe gegen Erkrankungen mit *L. intracellularis* sind in Deutschland für Schweine zugelassen und werden in betroffenen Beständen für Ferkel empfohlen.

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryoten (Bacteria und Archaea)“ ist *L. intracellularis* in die Risikogruppe 2 mit dem Index t¹ eingestuft [16].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *L. intracellularis* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

L. intracellularis ist ein pathogenes Bakterium, welches weltweit in verschiedenen Tierarten, vor allem in Schweinen, schwere Darmerkrankungen verursacht. Aufgrund erheblicher Morbidität der chronischen Verlaufsform bzw. hohen Mortalitätsraten der akuten Infektion haben Erkrankungen mit *L. intracellularis* einen großen wirtschaftlichen Einfluss. Die Übertragung findet über die fäkal-orale Route statt. Bisher sind keine Fälle von *L. intracellularis*-Infektionen im Menschen bekannt.

Literatur

1. **Gebhart CJ, Barns SM, McOrist S, Lin GF, Lawson GH** (1993). Ileal symbiont intracellularis, an obligate intracellular bacterium of porcine intestines showing a relationship to *Desulfovibrio* species. *Int J Syst Bacteriol* **43**(3):533–8.
2. **Vannucci FA, Gebhart CJ** (2014). Recent advances in understanding the pathogenesis of *Lawsonia intracellularis* infections. *Vet Pathol* **51**(2):465–77.
3. **Lawson GH, Gebhart CJ** (2000). Proliferative enteropathy. *J Comp Pathol* **122**(2-3):77–100.
4. **Karuppannan AK, Opriessnig T** (2018). *Lawsonia intracellularis*: Revisiting the Disease Ecology and Control of This Fastidious Pathogen in Pigs. *Front Vet Sci* **5**:181.
5. **Jensen TK, Christensen BB, Boye M** (2006). *Lawsonia intracellularis* infection in the large intestines of pigs. *APMIS* **114**(4):255–64.
6. **McOrist S, Roberts L, Jasni S, Rowland AC, Lawson G, Gebhart CJ, Bosworth B** (1996). Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: Possible pathogenetic mechanisms. *J Comp Pathol* **115**(1):35–45.

¹ t: „Pathogen für Wirbeltiere; der Mensch wird unter natürlichen Bedingungen nicht befallen. Wegen der geringen Wirtsspezifität pathogener Prokaryoten können allerdings auch von den meisten primär nur tierpathogenen Arten bei Arbeiten mit hohen Erregerkonzentrationen Infektionsgefahren für die Beschäftigten ausgehen. Solche Arten wurden deshalb der Risikogruppe 2 mit der Zusatzbemerkung „t“ zugeordnet. Ist ein Prokaryont unter natürlichen Bedingungen sowohl human- als auch tierpathogen, wird die Kennzeichnung mit „ht“ verwendet.“

7. **Boutrup TS, Boesen HT, Boye M, Agerholm JS, Jensen TK** (2010). Early pathogenesis in porcine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. *J Comp Pathol* **143**(2-3):101–9.
8. **Sait M, Aitchison K, Wheelhouse N, Wilson K, Lainson FA, Longbottom D, Smith DGE** (2013). Genome Sequence of *Lawsonia intracellularis* Strain N343, Isolated from a Sow with Hemorrhagic Proliferative Enteropathy. *Genome Announc* **1**(1).
9. **Campillo M, Smith SH, Gally DL, Opriessnig T** (2021). Review of methods for the detection of *Lawsonia intracellularis* infection in pigs. *J Vet Diagn Invest*:10406387211003551.
10. **Collins A** (2013). Advances in Ileitis Control, Diagnosis, Epidemiology and the Economic Impacts of Disease in Commercial Pig Herds. *Agriculture* **3**(3):536–55.
11. **Bohlin AM, Olsen SN, Laursen SH, Öhman A, van Galen G** (2019). *Lawsonia intracellularis* associated equine proliferative enteropathy in Danish weanling foals. *Acta Vet Scand* **61**(1):12.
12. **Allen KJ, Pearson GR, Fews D, McOrist S, Brazil TJ** (2009). *Lawsonia intracellularis* proliferative enteropathy in a weanling foal, with a tentative histological diagnosis of lymphocytic plasmacytic enteritis. *Equine vet educ* **21**(8):411–4.
13. **Michalski CW, Di Mola FF, Kümmel K, Wendt M, Köninger JS, Giese T, Giese NA, Friess H** (2006). Human inflammatory bowel disease does not associate with *Lawsonia intracellularis* infection. *BMC Microbiol* **6**:81.
14. **Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G** (2012). *Diseases of Swine*, 10th ed.. John Wiley & Sons, Hoboken.
15. **Collins A, Love RJ, Pozo J, Smith SH, McOrist S** (2000). Studies on the ex vivo survival of *Lawsonia intracellularis*. *J Swine Health Prod* **8**(5):211–5.
16. **TRBA** (2015). Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen (TRBA 466) <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html>. Besucht am 25.05.2021.