

2 Schrifttum

2.1 Kolibazillose

2.1.1 Einführung

Die Kolibazillose ist eine akut verlaufende Erkrankung des Geflügels, von der vorwiegend Hühner und Puten, aber auch Enten und Wassergeflügel betroffen sind und die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. In der Geflügelindustrie verursacht die Kolibazillose, unabhängig von der Haltungform des Geflügels (Extensiv- oder Intensivhaltung), erhebliche wirtschaftliche Verluste in Form von verminderter Lebendgewichtszunahme und erhöhter Mortalität.

Die Kolibazillose tritt sowohl als Primär- als auch als Sekundärinfektion auf und wird verursacht durch *Escherichia coli*. Primärerreger sind vor allem solche, die Erkrankungen des Respirationstraktes hervorrufen, wie z. B. das Newcastle Disease Virus (NDV), das Infektiöse Bronchitis Virus (IBV) oder auch *Mycoplasma gallisepticum*. *E. coli* sind im Kot sowie in der Stallluft enthalten. Die Aufnahme erfolgt entweder oral über kontaminiertes Trinkwasser oder Futter oder aerogen über direkten Kontakt zwischen infiziertem Geflügel sowie über Hautverletzungen. Die Erkrankung tritt gehäuft ab der 4. Lebenswoche auf, was mit einer erhöhten Erregerdichte im Stall, sowie mit dem häufigeren Auftreten von Mykoplasmen- und Virusinfektionen ab der 3. Lebenswoche in Zusammenhang gebracht werden kann [118]. Weitere prädisponierende Faktoren sind z. B. eine erhöhte Besatzdichte im Stall, Immunsuppression der Tiere, Verletzungen sowie Stress.

Zur Kolibazillose zählen sowohl lokalisierte als auch systemische Infektionen. Am häufigsten treten Infektionen des Respirationstraktes auf. Gerade in den Luftsäcken kommt es nach aerogener Aufnahme des Erregers zu Entzündungen [10]. Der Erreger gelangt dann in die Blutbahn und verursacht hier das Krankheitsbild der Koliseptikämie. Von hier kommt es dann in zahlreichen inneren Organen des Tieres zu entzündlichen Veränderungen, insbesondere am Herzbeutel und an den serösen Häuten.

Erkrankungen, die unter dem Begriff der Kolibazillose zusammengefasst werden, sind Koligranulomatose, Perikarditis, Perihepatitis, Aerosacculitis, Salpingitis, Yolk sac disease, Zellulitis,

Omphalitis, Panophthalmitis, Enteritis, Meningitis, „Swollen-Head-Syndrome“ und Osteomyelitis/Synovitis [10, 42].

2.1.2 Ätiologie

E. coli ist ein gram-negatives, nicht-säure-festes, nicht-Sporen-bildendes Stäbchen. Es ist in der Regel 2-4 µm lang und 1,0-1,5 µm breit. Die meisten Stämme sind beweglich.

Als Erreger der Kolibazillose werden am häufigsten Stämme der Serovare O1:K1, O2:K1 und O78:K80 nachgewiesen, und zwar in bis zu 61 % der untersuchten Isolate [27]. In weitaus geringerer Häufigkeit werden jedoch zahlreiche andere Serovare isoliert, was Hinweise auf einen horizontalen Gentransfer zwischen den Stämmen gibt. Untermuert wird diese Vermutung durch zahlreiche Studien, die gezeigt haben, dass Isolate der prävalenten O-Gruppen O1, O2 und O78 genetisch sehr divers sein können und damit verschiedene klonale Gruppen bilden, andererseits jedoch Isolate, die einer bestimmten klonalen Gruppe zugehören, sowohl O2- als auch O78-somatische Antigene exprimieren [116]. Einige pathogene Isolate lassen sich keinem bekannten Serovar zuordnen und sind somit nicht typisierbar. Obwohl die Serotypisierung nach wie vor als eines der am häufigsten angewendeten diagnostischen Werkzeuge dient, lassen sich *E. coli*-Isolate oft erst durch genotypische Untersuchungen eindeutig als aviäre pathogene *E. coli* identifizieren.

Weiterhin spricht vieles dafür, dass es, verursacht durch den intensiven Einsatz von Antinfektiva, häufig zu Mehrfachresistenzen der aus den Hühnern isolierten *E. coli* kommt [118].

2.1.3 Epidemiologie

E. coli gehört zur normalen Mikroflora im Darm des Menschen und der Tiere, inklusive des Geflügels, und ist bei den meisten Geflügelarten in einer Konzentration von 10^6 Kolonie-bildenden-Einheiten (KbE) pro Gramm Kot vorhanden [10, 42]. Höhere Konzentrationen an *E. coli* sind im Darm junger Vögel sowie, unabhängig vom Alter, im unteren Darmtrakt zu finden. Laut älterer Studien von Harry and Hemsley, 1965a [52] sind allerdings nur 10 bis 15 % dieser *E. coli* pathogen, so dass folglich die Serovare, die aus dem Darmtrakt isoliert werden, nicht unbedingt mit denen einer systemischen Infektion übereinstimmen. Im Darmkanal von an Kolibazillose erkrankten

oder gestorbenen Tieren finden sich jedoch in größerer Anzahl pathogene Serovare als in gesunden Tieren [118].

Aviäre *E. coli*-Stämme, sowohl pathogene als auch nicht-pathogene Serovare, findet man außerdem im oberen Respirationstrakt des Geflügels, und zwar sowohl bei erkrankten, wie auch bei gesunden Tieren, sowie auf der Haut und den Federn, abhängig vom Grad der Kontamination der Umgebung [51].

Die wichtigsten Quellen für die Einschleppung der aviären pathogenen *E. coli*- (APEC) Stämme sind kontaminierter Kot und Staub in Geflügelställen, in denen die APEC i. d. R. in einer Konzentration von 10^5 - 10^6 /g vorliegen. Eine zu geringe Luftfeuchtigkeit (weniger als 50 %, verursacht z. B. durch Warmluftheizung), welche sich zudem auch abwehrmindernd auf die Schleimhäute des Respirationstraktes auswirkt, hat zur Folge, dass die *E. coli* mehr als eine Woche im Staub persistieren. Durch den Kot werden zusätzlich das Trinkwasser sowie das Futter der Tiere verunreinigt. Aber auch der Kot von Nagetieren spielt bei der Verbreitung der APEC-Isolate eine große Rolle [10, 42].

Legehennen übertragen APEC vertikal entweder über die durch Kot verunreinigte Eierschale oder aber resultierend aus einer Salpingitis direkt auf das Ei. Zu einer horizontalen Übertragung kommt es durch den direkten Kontakt mit erkrankten Tieren bzw. mit kontaminiertem Kot, Aufnahme von verunreinigtem Futter oder Trinkwasser sowie durch das Einatmen erregerehaltigen Staubes [27].

2.1.4 Virulenzfaktoren

Die meisten aviären *Escherichia coli*-Isolate, die als normale Bewohner der Mikroflora im Darmtrakt des Geflügels sowie auch in der Umgebung der Vögel zu finden sind, sind apathogen. Einige Isolate sind jedoch in der Lage, Erkrankungen aus dem Symptomenkomplex der Kolibazillose zu verursachen. Eine große Rolle spielen hierbei spezifische Virulenzfaktoren. Untersuchungen der phänotypischen Merkmale dieser Virulenzfaktoren werden bereits seit mehreren Jahren durchgeführt. Inwieweit diese Faktoren jedoch tatsächlich in die Pathogenese involviert sind und welche Mechanismen eine Rolle spielen, ist bislang nur unzureichend geklärt. Erst in den letzten Jahren wurde damit begonnen, im Rahmen von experimentellen Infektionsversuchen die Zusammenhänge

zwischen den einzelnen Faktoren und der Virulenz zu klären. Mithilfe dieser Versuche konnten Virulenzfaktoren vor allem in der frühen Infektionsphase nachgewiesen werden. Sie sind somit an folgenden Fähigkeiten der Bakterien beteiligt: Anheften an das Epithel des Respirationstraktes sowie Vermehrung und Verbreitung, aber auch Ausbilden von Resistenzen gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirtes, Manifestation in verschiedenen Organen sowie Erzeugen zythopathischer Effekte.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die potentiellen Virulenzfaktoren, die bislang in den *E. coli*-Isolaten der an Kolibazillose erkrankten Vögel identifiziert wurden.

Tab. 1 Virulenzfaktoren aviärer pathogener *E. coli*

Virulenzfaktor	Bedeutung in der Pathogenese	Gene	Referenz
Fimbrien <ul style="list-style-type: none"> ➤ F1 (Typ1) Fimbrien ➤ P-Fimbrien ➤ Curli 	-Anheftung an die Epithelzellen des Respirationstraktes -Anheftung an innere Organe -Schutz vor Phagozytose	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>fim</i>-Gen-Cluster (9 Gene) chromosomal lokalisiert ➤ <i>pap</i>-Gen-Cluster (11 Gene) chromosomal lokalisiert ➤ <i>csg</i>-Gen-Cluster (7 Gene) chromosomal lokalisiert 	[4, 81] [46] [40]
Eisenaquirierende Systeme <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aerobactin ➤ Yersinabactin 	-Eisentzug vom Wirt -Wachstum -rasche Vermehrung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Operon (5 Gene), chromosomal und episomal lokalisiert (ColV-Plasmid) ➤ <i>irp2</i>, <i>fyuA</i> und <i>int</i> chromosomal auf der „high-pathogenic island“ (HPI) lokalisiert 	[9, 12, 76, 108, 114] [64, 99, 100]
Hämolyse <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hämolysin E ➤ Temperatur-sensitives Hämagglutinin 	nur <i>tsh</i> -Entwicklung von Läsionen und Fibrinablagerungen im Luftsack -Zerstörung der Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>hlyE</i> chromosomal lokalisiert ➤ <i>tsh</i> chromosomal und episomal lokalisiert (ColV-Plasmid) 	[92] [34, 89, 103]
Anti-Wirtsabwehrsysteme <ul style="list-style-type: none"> ➤ Äußere Membranproteine ➤ Iss-Protein ➤ Lipopolysaccharid-Komplex ➤ K (1) Kapsel ➤ ColicinV-Produktion 	-Schutz vor bakteriziden Wirkungen des Wirtes in der Blutbahn, v. a. durch Hemmung des Komplementbindungssystems	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>omp</i> chromosomal lokalisiert ➤ <i>traT</i>, episomal lokalisiert (Resistenzplasmid) ➤ <i>iss</i>, episomal lokalisiert (ColV-Plasmid) ➤ <i>kps</i>-Gen-Cluster (7 Gene) chromosomal lokalisiert ➤ ColV-Gen-Cluster (4 Gene) episomal lokalisiert (ColV-Plasmid) 	[97, 115] [3] [56, 84] [101] [112]
Toxine und Cytotoxine <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hitze-stabiles Toxin (EAST-1) ➤ Shiga-Toxin (Stx2f) ➤ Cytotoxin (Verotoxin) ➤ Flagellar-Toxin 	-noch weitestgehend ungeklärt -wahrscheinlich schädigende Wirkung auf Stoffwechselforgänge in der Zelle -Vakuolisierung der Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>astA</i>, chromosomal und episomal lokalisiert ➤ <i>stx2f</i> chromosomal lokalisiert 	[121] [98]

2.1.4.1 Fimbrien

Fimbrien sind faserartige Strukturen, die man mithilfe eines Elektronenmikroskops auf der Oberfläche von Bakterien erkennen kann. Sie setzen sich aus Proteinen unterschiedlicher Größe zusammen. Diese Strukturen ermöglichen pathogenen Bakterien, sich an die Wirtszellen anzuheften, so dass eine Besiedlung erfolgen kann.

Man kann drei Gruppen von Fimbrien unterscheiden, die eine Rolle bzgl. der Anheftung an den Respirationstrakt im Krankheitsgeschehen der Kolibazillose spielen könnten, und zwar F1 (Typ 1) -Fimbrien, P-Fimbrien und Curli.

F1-Fimbrien (Typ 1)

F1-Fimbrien sind stäbchenförmige Strukturen, die von vielen Enterobakterien exprimiert werden, und zwar sowohl von pathogenen als auch von nicht-pathogenen Stämmen. Allerdings kommen F1-Fimbrien anderthalb bis zweimal häufiger in pathogenen Stämmen vor [29, 119]. Sie vermitteln eine Mannose-spezifische Adhärenz an die Erythrozyten zahlreicher Tierarten, an Hefezellen sowie an zahlreiche andere Zelltypen, im Falle der Kolibazillose an die Epithelzellen des Respirationstraktes, und werden als Mannose-sensitive oder Mannose-sensitive-hämagglutinierende F1-Fimbrien (MSHA) bezeichnet [31, 112].

F1-Fimbrien aviärer pathogener *E. coli* sind heteropolymere Proteine, die sich als extrazelluläre Filamente darstellen. Sie besitzen verschiedene Untereinheiten, welche sowohl unterschiedliche Molekulargewichte als auch unterschiedliche serologische Spezifitäten ausbilden [26, 105]. Die größte Untereinheit bildet das FimA-Protein (sog. major subunit), weitere kleine oder auch Neben-Proteine sind u. a. das FimF, FimG, FimC und das FimH-Protein. Kodiert werden die o. g. Proteine durch den *fim (pil)*-Gen Cluster, welcher chromosomal lokalisiert ist und insgesamt neun Gene umfasst, von denen sieben auf einem einzelnen Operon lokalisiert sind [4, 81]. Zu dem Gen-Cluster gehören u. a. die Regulator-Gene *fimB* und *fimE*, die Struktur-Gene *fimC* und *fimD* sowie das *fimH*-Gen, dessen Produkt, das FimH-Protein, eine entscheidende Rolle bzgl. der adhäsiven Eigenschaften der F1-Fimbrien spielt [1, 4, 112].

Mehrere Typ 1-Fimbrien wurden im Zusammenhang mit APEC-Isolaten beschrieben, wobei eine Assoziation mit der Serogruppe des jeweiligen Stammes vermutet wird [26]. Unter anderem

konnten vier variable Regionen im *fimA*-Gen eines APEC Isolates identifiziert werden; von diesen vier Regionen sind zwei spezifisch für Isolate der O-Gruppe O2 [71]. Hier ergibt sich evtl. die Möglichkeit der Etablierung eines spez. Nachweissystems, unabhängig von der aufwendigen und fehleranfälligen Serotypisierung.

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um sich über die Bedeutung der F1-Fimbrien im Krankheitsverlauf der Kolibazillose Klarheit zu verschaffen. Arp et al., 1980 [5] isolierten *E. coli* von an Koliseptikämie erkrankten Puten sowie von klinisch gesunden Tieren und infizierten mit diesen Stämmen Puten aerogen. Dabei wiesen sie nach, dass sich die virulenten und mit Fimbrien ausgestatteten Stämme schwieriger von der Trachea der infizierten Puten entfernen liessen, als dies bei avirulenten Stämmen ohne Fimbrien der Fall war. Dho et al. konnten 1982 bzw. 1984 [24, 25] nachweisen, dass es sich bei diesen Fimbrien um sog. Typ 1-Fimbrien handelt, welche eine spezifische Adhärenz zu den Epithelzellen von Trachea und Pharynx aufweisen. Gyimah et al., 1988 [45] unterstrichen diese Aussage, indem sie die Adhärenz an verschiedene Abschnitte der Trachea mithilfe eines spezifischen Anti-Typ 1-Fimbrien-Serums sowie mit Mannose D, dem zellulären Rezeptor des Adhesins der Typ 1-Fimbrien, blockieren konnten.

Verschiedene Untersuchungen verdeutlichen zudem das häufige Vorkommen der F1-Fimbrien in aviären pathogenen *E. coli*, u. a. von Dozois et al., 1992 [29], die *fimD* in 83 (74 %) der insgesamt 112 untersuchten *E. coli*-Isolate nachweisen konnten, oder von Wooley et al., 1992 [119], die mittels eines Mannose-sensitiven Hämagglutinationstests die Expression der F1-Fimbrien sogar in allen 40 untersuchten APEC-Isolaten nachwiesen. In beiden Studien wurden auch apathogene Isolate untersucht, die nur zur Hälfte F1-Fimbrien produzierten.

Exprimiert werden F1 Fimbrien hauptsächlich in der Trachea, in geringen Mengen auch in der Lunge und in den Luftsäcken des Geflügels, jedoch nicht in anderen Organen oder im Blut; diese Beobachtung wurde im Rahmen von Infektionsversuchen an Hühnern gemacht [30, 88]. In vitro-Versuche [31] bestätigen die o. g. Ergebnisse, so dass sich daraus schließen lässt, dass sich für F1-Fimbrien entsprechende Rezeptoren in der Trachea, in der Lunge und in den Luftsäcken befinden.

Die genaue Rolle der F1-Fimbrien während der Infektion ist jedoch noch immer unklar. Zwar lassen sich, wie bereits erwähnt, F1-Fimbrien bei den meisten untersuchten APEC-Isolaten nachweisen, allerdings scheint die Bedeutung in der Pathogenese der Kolibazillose umstritten. Marc et al., 1998 [72] konnten z. B. mithilfe einer *fim*-negativen Mutante nachweisen, dass F1-Fimbrien nicht notwendigerweise für die Besiedlung der Trachea und der Luftsäcke benötigt werden, allerdings eine wichtige Rolle für die bakterielle Besiedlung der Lunge spielen könnten. Arne et al., 2000 [4] stellten sogar mithilfe einer entsprechenden *fimH*-Mutante fest, dass das FimH-Protein für die Besiedlung nicht benötigt wird und dass bei fehlender Expression dieses Proteins eine in vivo-Besiedlung der Trachea von Hühnern durch pathogene APEC-Isolate sehr viel wahrscheinlicher ist. Diese teilweise widersprüchlichen Erklärungen bedürfen der Klärung. Insbesondere stellt sich hier die Frage, ob stammspezifische Unterschiede eine Rolle spielen.

Eventuell kommt F1-Fimbrien eine wichtige Bedeutung in der Auseinandersetzung mit der Immunabwehr des infizierten Tieres zu. Orndorff et al., 1994 [81] vertreten die Auffassung, dass F1-Fimbrien die *E. coli*-Isolate vor Phagozytose schützen könnten. Andere Studien belegen eine positive Korrelation zwischen F1-Fimbrien und Resistenzen gegenüber bakteriziden Effekten im Serum [29, 119]. Allerdings machten Pourbakhsh et al., 1997a [87] in ihren in vivo- und in vitro-Versuchen deutlich, dass zum einen F1-Fimbrien in hoher Anzahl von den Bakterien exprimiert werden, die die Trachea sowie, jedoch in deutlich geringerer Anzahl, die Lunge besiedeln, und zum anderen die hochvirulenten APEC-Isolate nur dann gegen bakterizide Effekte von aviären Makrophagen resistent sind, wenn sie keine F1-Fimbrien aufweisen. Evtl. exprimieren die Makrophagen entsprechende Rezeptoren für F1-Fimbrien, mit denen sie aviäre pathogene *E. coli* binden und schließlich phagozytieren können. Es sollten neben den F1-Fimbrien jedoch auch andere Strukturen, wie z. B. die Kapsel, berücksichtigt werden, die nachweislich die Resistenz gegenüber dem Komplementsystem sowie auch der Phagozytose erhöhen (siehe Kap. 2.1.4.5).

Die Beobachtung, dass Bakterien in vivo in der Lage sind, je nach Beschaffenheit der Umgebung F1-Fimbrien zu exprimieren oder nicht zu exprimieren (sog. F1-fimbriale Phasen-Variation) und so zum einen eine Adhärenz zu entsprechenden Organen aufweisen, andererseits einen Schutz gegenüber Phagozytose besitzen, könnte eine Rolle in der Pathogenität der APEC-Isolate spielen. Diese Phasen-Variation scheint jedoch eher ein Charakteristikum für die hochpathogenen Isolate zu sein [87].

P-Fimbrien

Zahlreiche extraintestinale pathogene *E. coli*-Isolate tragen P-Fimbrien. Diese heteropolymorphen, proteinartigen Fasern sind Mannose-resistente-hämagglutinierende Fimbrien (MRHA), welche eine große Assoziation zu den *E. coli*-Isolaten besitzen, die Infektionen der oberen Harnwege bei Mensch und Hund sowie auch Septikämien beim Schwein verursachen. Sie vermitteln eine Gal(a1-4)Gal-spezifische Bindung an Glykolipid-Isorezeptoren, die sich auf den epithelialen Zellen des Wirtes befinden. Somit wird die bakterielle Besiedlung des Wirtsgewebes gefördert, die in einer gesundheitsschädlichen entzündlichen Antwort des Wirtes resultiert [60].

P-Fimbrien werden durch den *pap*-Gen-Cluster codiert, welches chromosomal lokalisiert ist und insgesamt 11 Gene umfasst (*papA-papK*) [46]. Sie sind bzgl. ihrer Antigenität sehr verschiedenartig. Bislang sind 11 serologische Varianten (F7-1, F7-2 und F8-F16) bekannt. Die antigene Diversität wird durch die variable Peptidsequenz des PapA-Moleküls verursacht, der größten strukturellen Untereinheit der P-Fimbrien, von der sich bis zu tausend Kopien in einer Fimbrie befinden. Oftmals besitzen *E. coli*-Wildstämme bis zu drei Kopien des gesamten *pap*-Operons und jedes von ihnen kann bis zu drei verschiedene Antigene der P-Fimbrie exprimieren, da sogar innerhalb eines *pap*-Operons verschiedene Allele des *papA*-Gens vorkommen können [59].

Die Gal(a1-4)Gal-spezifische Bindung wird durch das Adhäsion-Molekül PapG vermittelt, welches an der Spitze der Fimbrie lokalisiert ist. Bislang konnten drei verschiedene Klassen (I – III) identifiziert werden, die jeweils bestimmte Rezeptoren bevorzugen [61].

P-Fimbrien werden von APEC in deutlich geringerer Anzahl als F1-Fimbrien exprimiert. Van den Bosch et al., 1993 [109] wiesen in 158 (78 %) von insgesamt 203 untersuchten *E. coli*-Isolaten von Hühnern den Serotyp F11 nach. Die Zahl erhöhte sich sogar auf 195 (96 %), wenn nur jene Isolate berücksichtigt wurden, welche die für Kolibazillose typischen Serovare (O1:K1, O2:K1 und O78:K80) aufwiesen. In anderen Studien, in denen Isolate von Hühnern und Puten, die an Kolibazillose erkrankt waren, auf das Vorhandensein der *pap*-Sequenzen untersucht wurden, fielen diese Zahlen weitaus geringer aus. Pourbakhsh et al., 1994 [85] fanden bei 6 (41 %) von 14 untersuchten *E. coli*-Isolaten die erwähnten Sequenzen, allerdings exprimierten von diesen Isolaten nur eine geringe Zahl die P-Fimbrien in vitro. Diese Fimbrien reagierten jedoch sehr stark mit einem Anti-F11-Serum kreuz.

Dozois et al., 1992 [29] isolierten *E. coli* aus insgesamt 112 septikämischen sowie aus 63 gesunden Hühnern und Puten. In 45 (40 %) der aus dem septikämischen Geschehen isolierten *E. coli* ließen sich DNS-Sequenzen des *pap*-Gens nachweisen; dagegen enthielten nur 9 *E. coli*-Isolate (14 %) von gesunden Tieren die entsprechende Sequenz. Auch hier exprimierten allerdings nur Isolate der O-Gruppen O1 und O18 die entsprechenden Adhäsine, obwohl die entsprechenden DNS-Sequenzen auch in den O-Gruppen O2 und O78 gefunden wurden.

Die Rolle, die P-Fimbrien in der Pathogenese von APEC-Isolaten spielen, ist somit ebenfalls noch nicht vollständig geklärt. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass sie an die Zellen der Lunge und der Luftsäcke sowie an zahlreiche innere Organe adhärieren. Sie besitzen jedoch nicht die Fähigkeit zur Adhärenz an die Zellen von Trachea oder Pharynx. Eventuell existieren in den Zellen der beiden letztgenannten Organe keine entsprechenden Rezeptoren für die P-Fimbrien [30, 109, 112] oder aber es fehlen im oberen Respirationstrakt bestimmte Bedingungen, die die APEC-Isolate zur Expression der P-Fimbrien brauchen.

Wichtige Daten konnten in einem Infektionsmodell mit 2 Wochen alten Hühnern gewonnen werden [88], in welchem die Tiere mit P-Fimbrien von F11-positiven *E. coli*-Isolaten intratracheal bzw. über den hinteren thorakalen Luftsack infiziert wurden. P-Fimbrien wurden zwar von jenen Bakterien exprimiert, die aus den Luftsäcken, der Lunge, den Nieren und der perikardialen Flüssigkeit isoliert wurden, nicht aber von den aus der Trachea isolierten Bakterien. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass P-Fimbrien vor allem für spätere Stufen der Infektion, evtl. für die bakterielle Persistenz im Tier und die Resistenz gegenüber der Phagozytose [86, 87] eine wichtige Rolle spielen, für die primäre Besiedlung der APEC-Isolate im oberen Respirationstrakt jedoch unbedeutend sind.

Curli

Curli sind dünne, aggregative Oberflächenfasern, die an extrazellulärer Matrix sowie auch an Serumproteine, wie z. B. Laminin, Fibronectin, Plasminogen und auch an Plasminogen-aktivierende Proteine binden. Zahlreiche *E. coli*-Isolate, darunter auch APEC-Stämme, exprimieren Curli-Fasern. Ähnliche Oberflächenproteine wurden in *Salmonella enterica* spp. nachgewiesen. Optimale *in vitro*-Bedingungen für die Expression der Curli sind Temperaturen von 25 °C sowie Nährstoffmangel und eine niedrige Osmolarität.

Curli-Fasern werden durch den *csg*-Gen-Cluster codiert, welcher aus zwei divergent transkribierenden Operons besteht. Ein Operon beinhaltet die Gene *csgB*, *csgA* und *csgC*, das zweite die Gene *csgD*, *csgE*, *csgF* und *csgG*. Die Proteine CsgA und CsgB spielen für den Aufbau der Curli-Fasern eine große Rolle, das CsgD-Protein ist ein sog. transkriptionaler Aktivator, der für die Expression der beiden Operone essentiell ist und das CsgG-Protein schließlich ist ein Lipoprotein der äußeren Membran, welches in die extrazelluläre Stabilisierung der CsgA und CsgB-Proteine involviert ist. Die Rolle der anderen *csg*-Gene ist bislang noch nicht bekannt [40].

Auch die Rolle der Curli-Fasern in der Pathogenese der Kolibazillose ist noch nicht vollständig geklärt. Maurer et al., 1998 [73] belegten, dass zwar die meisten aviären wie auch nicht-aviären *E. coli*-Isolate das Curli-Regulatorgen *crl* sowie das Curli-Strukturgen *csgA* besitzen, jedoch nur 50 % der aviären *E. coli*-Isolate tatsächlich Curli-Fasern in vivo bilden. Da Curli-Fasern jedoch die Eigenschaft besitzen, an die Matrix- und Serumproteine sowie auch an die Proteine des „major-histocompatibility complex“ class I und II (MHC I und II) zu binden [80], kann man vermuten, dass sie zur bakteriellen Adhärenz und Besiedlung vor allem im Anfangsstadium der Infektion beitragen.

2.1.4.2 Aerobactin

Für nahezu alle Mikroorganismen ist Eisen essentiell für das Wachstum. Bakterien benötigen für ihr Wachstum 10^{-6} mol/l Eisen. Die Konzentration des frei verfügbaren Eisens in den Körperflüssigkeiten von Tieren oder Menschen ist jedoch weitaus geringer (10^{-9} mol/l), so dass allein dieses Eisen den Bedarf der Bakterien nicht deckt [23]. Aus diesem Grund haben Bakterien zwei Strategien entwickelt, um erfolgreich mit dem Wirt um das essentielle Element Eisen zu konkurrieren. Zum einen exprimieren sie bestimmte Rezeptoren, mit denen Eisen-Komplexe des Wirtes, z. B. Transferrin, Lactoferrin oder auch Hämoglobin gebunden und als Eisenquelle genutzt werden können [49]. Die zweite Strategie der Bakterien ist die Synthese und Sekretion von niedermolekularen, eisenbindenden Proteinen, den sogenannten Siderophoren, die eine hohe Affinität zu dreiwertigem Eisen besitzen und dadurch in der Lage sind, Eisen aus bestehenden Komplexen im Wirt herauszulösen. Die Eisen-Siderophor-Komplexe werden dann von den Bakterien über hochaffine Transportsysteme aufgenommen und für den eigenen Bedarf genutzt [91].

E. coli-Isolate synthetisieren in erster Linie zwei verschiedene Siderophore-Typen, und zwar das Enterobactin, eine Siderophore vom Catechol-Typ, und das Aerobactin. Letzteres ist eine Siderophore vom Hydroxamat-Typ und scheint eine wichtige Rolle im Krankheitsgeschehen der Kolibazillose zu spielen. Das Aerobactin-System wird durch ein Operon codiert, auf dem 5 Gene lokalisiert sind. Vier dieser Gene, *iucA*, *iucB*, *iucC* und *iucD* sind für die Synthese von Aerobactin verantwortlich, das *iutA*-Gen codiert für das IutA-Protein, einen Membranrezeptor, an den die entsprechenden Aerobactin-Eisen-Komplexe binden [9, 76]. Das Aerobactin-Operon liegt üblicherweise auf einem ca. 80 kb großen Plasmid, dem ColicinV-Plasmid (ColV-Plasmid) [108, 114], es kann jedoch auch chromosomal lokalisiert sein [12].

Bezüglich des Vorkommens von Aerobactin-Genen liegen viele Daten vor. In einer Studie von Lafont et al., 1987 [68] wurden 51 virulente und 13 nicht-virulente APEC-Isolate sowohl mittels DNS-DNS-Hybridisierung auf die Präsenz der Aerobactin-Gene untersucht wie auch die in vitro-Expression der Siderophore Aerobactin über den Aerobactin-Test nachgewiesen. Während in 44 (86,3 %) der virulenten APEC-Stämme die o. g. Gene nachgewiesen wurden, besaß nur ein einziges nicht-virulentes Isolat (7,8 %) die Aerobactin-Gene. In einem nachgeschalteten Tierversuch stellten sich jene APEC-Isolate, in denen die Aerobactin-Gene nachgewiesen wurden und die zusätzlich in der Lage waren, in vitro unter eisenlimitierenden Bedingungen zu wachsen, als stark virulent für Eintagsküken heraus.

Verschiedene nachfolgende Studien, in denen APEC-Isolate auf das Vorkommen von Aerobactin untersucht wurden, bestätigen die o. g. Ergebnisse. Dozois et al., 1992 [29] fanden bei 81 (98 %) von 83 untersuchten septikämischen Hühnern und bei 21 (73 %) von 29 untersuchten septikämischen Puten das Aerobactin-Gen in den APEC-Stämmen. In Isolaten von gesunden Tieren fand man das entsprechende Gen in 20 (69 %) von 29 bzw. in nur 12 (18 %) von 34 untersuchten Tieren. Emery et al., 1992 [35] untersuchten 80 Hühner und 420 Puten, alle an Kolibazillose erkrankt, und konnten phänotypisch bei 64 (80 %) bzw. 311 (74 %) die Synthese von Aerobactin durch APEC nachweisen. Ngeleka et al., 1996 [77] konnten bei allen 39 septikämischen *E. coli*-Isolaten die Synthese von Aerobactin nachweisen, genotypisch ließ sich Aerobactin bei 32 (82 %) der Isolate feststellen. Entsprechende Ergebnisse reflektieren auch weitere durchgeführte Untersuchungen [41].

Obwohl nicht alle APEC-Stämme Aerobactin exprimieren, sind sie in der Regel dennoch in der Lage, unter eisenlimitierenden Bedingungen zu wachsen [65]. Das lässt darauf schließen, dass neben dem Aerobactin-System noch andere eisenacquirierende Systeme für APEC-Isolate eine wichtige Rolle spielen. Karch et al., 1999 [64] und Schubert et al., 1998 und 1999 [99, 100] fanden neben dem für *E. coli*-Isolate typischen Enterobactin und Aerobactin eine dritte Siderophore, das Yersiniabactin, welches durch die „high pathogenicity island“ (HPI) kodiert wird. Gophna et al., 2001a [41] untersuchten septikämische Isolate vom Geflügel auf das Vorkommen der auf der HPI lokalisierten Gene *irp2*, *fyuA* und *int*. Fast alle Isolate der O-Gruppen O78 und O2 besaßen die o. g. Gene. Interessant ist auch, dass 70 % aller untersuchten Isolate, unabhängig vom Serotyp, sowohl die HPI als auch das für die Synthese des Aerobactins relevante *iucD*-Gen enthielten, so dass man annehmen kann, dass diese voneinander unabhängigen eisenacquirierenden Systeme parallel in zahlreichen *E. coli*-Isolaten existieren.

Mit großer Wahrscheinlichkeit spielt das Aerobactin-System eine wichtige Rolle für das Wachstums und die Vermehrung der APEC-Isolate bei der Kolibazillose-Infektion. Nach intratrachealer Infektion keimfreier Hühner lässt sich mittels Anti-Aerobactin-Antikörpern die Expression des Aerobactin-Systems in vivo nachweisen [16]. Avirulente *E. coli*-Isolate, in die das gesamte Aerobactin-Operon eines APEC-Isolates transformiert wurde, wiesen keinerlei Letalität für Eintagsküken auf [38].

Weitere Untersuchungen nahmen Ike et al., 1992 [57] vor. Unter 115 APEC-Isolaten von Hühnern, die auf Letalität für Eintagsküken und Virulenzfaktoren untersucht wurden, wurden die Serum-Resistenz sowie die Aerobactin-vermittelte Eisenaufnahme am häufigsten nachgewiesen. Die entsprechenden Gene dieser beiden Virulenzmerkmale sind auf dem ColV-Plasmid und evtl., wie bereits erwähnt, chromosomal lokalisiert. Nach Entfernen dieses Plasmids verliert das entsprechende Isolat sowohl seine Resistenz gegenüber bakteriziden Effekten im Serum des Wirtes, als auch seine Fähigkeit, Aerobactin-vermittelt Eisen aufzunehmen; es kommt zu einer stark reduzierten Virulenz. Wird das Plasmid wieder in den Wildtypstamm eingesetzt, ist auch die volle Virulenz wieder hergestellt. Dieses Resultat unterstreicht die Bedeutung dieses großen Plasmids für die Virulenz der APEC-Isolate, da es, wie oben bereits erwähnt, neben dem Aerobactin-System weitere Virulenzfaktoren kodiert, die eine erhebliche Rolle als Anti-Wirtsabwehrsysteme spielen. Diese Faktoren werden im Verlauf dieser Arbeit noch näher erläutert.

2.1.4.3 Hämolyisin

Zu den Virulenzfaktoren von *E. coli* zählen neben den Adhäsinen und den Toxinen auch Hämolsine, welche in der Lage sind, Erythrozyten zu lysieren. Bislang hat man die hämolytische Fähigkeit von *E. coli* verschiedenen Hämolyisin-Genen zugeschrieben, welche hauptsächlich in uropathogenen sowie in enterohämorrhagischen *E. coli*-Isolaten nachgewiesen werden konnten. Es handelt sich bei diesen Genen um das Alpha-Hämolyisin, den Prototyp des TypI-Sekretionsmechanismus, welches durch ein chromosomal lokalisiertes Operon, bestehend aus 4 Genen (*hlyA*, *hlyB*, *hlyC* und *hlyD*), kodiert ist, sowie um das von enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) isolierte Hämolyisin, dessen Operon sich auf einem Plasmid befindet. Beide Hämolsine, die sehr große Sequenzähnlichkeiten aufweisen, werden als sog. RTX (repeats-in-toxin)-Toxine klassifiziert. Zu dieser Proteinfamilie zählen u. a. auch Metalloproteasen und Lipasen. Alle RTX-Toxine besitzen eine einheitliche Genorganisation: jedes Operon besitzt die vier *rtx*-Gene C, A, B und D, und zwar in dieser transkriptionalen Reihenfolge [11].

Hämolytische aviäre pathogene *E. coli* besitzen keines der o. g. Gene, sondern ein anderes Hämolyisin. Mittels Klonierung und anschließender Sequenzanalyse wurde festgestellt, dass das entsprechende, chromosomal lokalisierte Gen *hlyE* sich von den bislang bekannten Genen unterscheidet. Es weist allerdings große Übereinstimmungen zu dem sog. „silent“ *E. coli* K12 haemolysin (*sheA*-Gen) sowie zu einem anderen Hämolyisingen (*hpr*) auf, welches aus enterotoxischen *E. coli* isoliert wurde [92]. Laut Untersuchungen von Ludwig et al., 1999 [70] handelt es sich bei dem *sheA*- und dem *hlyE*-Gen sogar um identische Gene, die beide ein 34 kDa großes hämolytisches Protein kodieren, welches als Hämolyisin E, „silent“ *E. coli* K 12 haemolysin und auch als Cytolysin A (*clyA*) bezeichnet wird [6, 102].

Hämolsine stellen allgemein zwar einen Virulenzfaktor dar, ihre Rolle in der Pathogenese der Kolibazilliose scheint jedoch eher unbedeutend zu sein. Reingold et al., 1999 [92] konnten in der o. g. Studie mittels PCR und DNS-DNS-Hybridisierung in keinem weiteren der untersuchten APEC-Isolate das Hämolyisin-Gen *hlyE* nachweisen. Auch in anderen Studien, in denen z. T. mehr als 200 aviäre *E. coli*-Isolate phänotypisch [39, 90], sowie phäno- und genotypisch [8, 65] auf verschiedene, für die Kolibazilliose relevante Virulenzfaktoren untersucht wurden, zeigte keines der Isolate hämolytische Eigenschaften bzw. konnte bei keinem der Isolate das *hlyE*-Gen nachgewiesen

werden. Demnach muss sowohl das Vorkommen als insbesondere die Bedeutung des Hämolyisin E für die Pathogenese der Kolibazillose in Frage gestellt werden.

2.1.4.4 Temperatur-sensitives Hämagglutinin

Das Temperatur-sensitive Hämagglutinin (Tsh) zählt zu den sog. Serin-Protease-Autotransportern, welche wiederum der großen Gruppe der Autotransporter-Proteine angehören. Autotransporter-Proteine sind große, in funktionellen Domänen organisierte Polyproteine. Sie werden von gram-negativen Bakterien autonom sezerniert und besitzen diverse virulenzassoziierte Funktionen. Weitere Autotransporter-Proteine wirken z. B. als Adhäsine, Proteasen, Cytotoxine oder auch Zellinvasions-Proteine [55]. Das Tsh-Autotransporter-Protein (kurz Tsh-Protein) weist starke Ähnlichkeiten im Sekretionsmechanismus zu den Immunglobulin A (IgA) Proteasen vom Serin-Typ der Spezies *Neisseria gonorrhoeae* und *Hamophilus influenzae* auf [89]. Allerdings ist das Tsh-Protein, im Gegensatz zu den IgA-Proteasen der o. g. Spezies, nicht in der Lage Immunglobulin-A von Menschen oder von Hühnern zu spalten [103].

Das Tsh-Protein setzt sich aus zwei Domänen zusammen: dem Tsh_s-Protein –sekretorischer Anteil- sowie dem auf der äußeren Membran gelegenen Tsh_b-Protein [103]. Es ist durch das entsprechende *tsh*-Gen kodiert. In der Regel ist dieses, wie die meisten Gene, die für Autotransporter-Proteine kodieren, auf einem großen Plasmid lokalisiert, häufig auf dem ColV-Plasmid, in unmittelbarer Nähe zu dem ColicinV-Gen-Cluster [34]. Allerdings wurde das *tsh* mittels subtraktiver Hybridisierung auch im Chromosom eines aviären pathogenen *E. coli* identifiziert [17]. Ob *tsh*-Gene gleichzeitig chromosomal als auch episomal bei APEC-Stämmen lokalisiert sind, ist bislang noch nicht bekannt [34].

Hämagglutinin und andere Adhäsine werden normalerweise bei einer Wachstumstemperatur von 37 °C von *E. coli*-Isolaten optimal exprimiert. Das Temperatur-sensitive Hämagglutinin (Tsh) hat seine größte Aktivität bei 26 °C, bei höheren Temperaturen (37 °C) nimmt die Aktivität ab, bei 42 °C fehlt sie vollständig. Das Protein wurde erstmals in einem APEC-Isolat der O-Gruppe O78 identifiziert [89].

Die Rolle des Tsh-Proteins für die Pathogenese der Kolibazillose ist unklar. Maurer et al., 1998 [73] konnten das *tsh*-Gen in 46 % der untersuchten APEC-Isolate, jedoch in keinem einzigen

aus einem gesunden Tier stammenden *E. coli*-Isolat nachweisen. Interessanterweise bestand jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des *tsh*-Gens und der Fähigkeit des entsprechenden *E. coli*-Isolates zur Hämagglutination, denn auch *tsh*-negative Isolate waren in der Lage, Erythrozyten zu agglutinieren.

In einer nachfolgenden Studie, in der das aus einem APEC-Stamm isolierte *tsh*-Gen in einen *E. coli* K-12-Stamm transformiert wurde, konnten Stathopoulos et al., 1999 [103] feststellen, dass in diesem *E. coli* K-12-Stamm sowohl die Sekretion von Tsh als auch die Hämagglutination in niedrigen Temperaturbereichen stattfindet (26 °C). Bei den APEC-Wildtyp-Stämmen kommt es bei niedrigen Temperaturen zwar auch zu einer optimalen Hämagglutinations-Aktivität, die Sekretion von Tsh erfolgt jedoch am effizientesten bei 42 °C. Dieses Phänomen könnte durch evtl. vorgeschaltete Regulationssysteme in den Wildtyp-Stämmen erklärt werden, die nicht in den *E. coli* K-12 transformiert wurden, oder aber es existieren in dem APEC-Isolat neben dem Tsh noch andere Hämagglutinine. Während des Infektionsgeschehens der Kolibazillose exprimieren APEC-Isolate im Geflügel, deren Körperkerntemperatur 42 °C beträgt, vermehrt Tsh. Damit nimmt zwar die Sekretion der Tsh_s-Proteine stark zu, nicht aber die Aktivität der Hämagglutination. Evtl. ist eine zellassoziierte Form des Tsh-Proteins für die Hämagglutination verantwortlich, die bislang jedoch noch nicht nachgewiesen werden konnte. Hier stellt sich auch die Frage, ob diese hämagglutinierende Aktivität im infizierten Tier überhaupt eine Rolle spielt.

Dozois et al., 2000 [34] konnten in der Hälfte von 300 untersuchten aviären *E. coli*-Stämmen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren aus verschiedenen Organen des an Kolibazillose erkrankten Geflügels isoliert wurden, das *tsh*-Gen nachweisen. Von diesen *tsh*-positiven Isolaten ließen sich mehr als 90 % in den hochvirulenten Stämmen nachweisen, so dass eine enge Assoziation zwischen dem Vorkommen von *tsh* und der Letalität für Hühner besteht. In der gleichen Studie wurden Hühner mit einem isogenen APEC-Isolat infiziert, in dem das *tsh*-Gen ausgeknockt worden ist. Die Ergebnisse zeigten, dass Tsh zwar bei der Entwicklung von Läsionen und der Fibrinablagerung in den Luftsäcken eine Rolle spielt, für die folgende systemische Infektion aber scheinbar nicht von Bedeutung ist.

2.1.4.5 Anti-Wirtsabwehrsysteme

Eine weitere wichtige Eigenschaft für eine erfolgreiche Pathogenese ist die Fähigkeit der APEC, sich bestimmten Abwehrsystemen des Wirtes zu entziehen, z. B. dem bakteriziden Effekt im Serum. Vermittelt wird diese Fähigkeit der Bakterien u. a. durch äußere Membranproteine (OMP), „Increased-serum-survival“-Proteine (Iss), Lipopolysaccharide (LPS), Kapseln sowie die ColicinV-Produktion. Welche Rolle diese Faktoren bzgl. der Virulenz der APEC-Isolate spielen, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Nach einer kurzen Darstellung der einzelnen o. g. Faktoren werden die Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Kolibazillose erörtert.

Äußere Membranproteine

Gram-negative Bakterien besitzen im Gegensatz zu den gram-positiven eine zusätzliche, der nur 3 nm dicken Peptidoglykanschicht aufliegende Membran, die sog. äußere Membran. Diese Membran besteht aus einer Lipiddoppelschicht, welche Lipide und Proteine, aber auch Lipopolysaccharide enthält. Die Zusammensetzung der Proteine in der äußeren Membran ist sehr charakteristisch und eine vollständig andere, als in der Zytoplasmamembran. Es sind sowohl integral als auch peripher zahlreiche Proteine (OMP) eingelagert. Zu diesen Proteinen zählt man zum einen die „kleinen Proteine“. Diese liegen nur unter bestimmten Wachstumsbedingungen oder nur in wenigen Kopien vor und haben häufig sehr spezielle Funktionen, z. B. in der Nährstoffaufnahme oder als Rezeptorproteine. Dominiert wird die Zusammensetzung der Proteine durch die sog. „großen Proteine“, zu denen man z. B. Murein-Lipoproteine, Porine, OmpA-Proteine oder auch zahlreiche Enzyme (z. B. Phospholipase A1) zählt [97].

Eine besondere Rolle für die Serumresistenz von *E. coli* spielen wahrscheinlich das Outer Membrane Protein A (OmpA) sowie das TraT-Protein. Es wurde in vivo nachgewiesen, dass die Überlebens- und Wachstumsrate von OmpA⁺ - *E. coli*-Isolaten in 10 Tage alten Hühnerembryonen um das 10-fache höher ist, als bei OmpA⁻ -Isolaten. Diese letztgenannten Mutanten waren dementsprechend weitaus sensitiver gegenüber bakteriziden Effekten im Serum des Wirtes. Den OmpA⁺ -Isolaten wird eine Struktur-stabilisierende Funktion zugeschrieben, eventuell können sie auch Antikörper binden, die dessen abtötende Wirkung im Serum stoppen [115].

Das TraT-Protein, kodiert durch das auf dem Resistenzplasmid lokalisierte *traT*, ist ein Lipoprotein, welches ebenfalls die Serum-Resistenz virulenter *E. coli*-Isolate erhöht. Es bewirkt eine strukturelle bzw. funktionelle Veränderung am Komplementsystem, so dass die Anlagerung bestimmter Proteine der Komplementkaskade an die bakterielle Oberfläche vermindert wird. Entsprechend wird eine Phagozytose der sich im Serum befindlichen Bakterien reduziert [3]. Allerdings konnten Wooley et al., 1993 [120] keine positive Korrelation zwischen der Präsenz des *traT*-Gens und der Embryo-Letalität feststellen.

Iss-Protein

Ein weiteres Protein, das eine starke Assoziation zu APEC-Isolaten aufweist, ist das sog. Increased serum survival-Protein (Iss-Protein/*iss*-Gen). Auch dieses Gen ist auf dem ColV-Plasmid lokalisiert [62]. Anhand verschiedener Studien wurde festgestellt, dass das Iss-Protein zwar zur Virulenz und zur Resistenz gegen das Komplementsystem von *E. coli*-Isolaten beiträgt, die genaue Wirkungsweise ist bislang jedoch noch nicht bekannt.

Binns et al., 1982 [13] verglichen das *iss*-Gen mit dem *traT*-Gen, da beide episomalen Gene bzgl. der Resistenz gegenüber dem Komplementsystem eine Rolle spielen. Sie stellten fest, dass die Gene unterschiedlichen Regulationsmechanismen unterworfen sind, die entsprechenden Proteine jedoch auf gleicher Ebene eine Komplement-Resistenz erzeugen, nämlich indem sie die letzte Kaskade des Komplementsystems blockieren.

Horne et al., 2000 [56] haben das aus einem aviären *E. coli* isolierte *iss*-Gen kloniert, sequenziert und mit einem humanen *iss*-Gen sowie mit dem Lambda *bor*-Gen verglichen. Das letztgenannte Gen codiert für das Bor-Protein, einem Lipoprotein auf der Zellmembran eines *E. coli*-Lambda-Lysinogens, welches wahrscheinlich eine Serumresistenz dieses Lysinogens bewirkt. Die hohe Übereinstimmung auf DNS-Ebene zwischen Iss und Bor (90 %) lässt darauf schließen, dass das Iss-Protein ebenfalls auf der Zellmembran lokalisiert ist und ähnliche Wirkungsmechanismen bzgl. der Serumresistenz besitzt, wie das Bor-Protein.

Lipopolysaccharid-Komplex

Ein weiterer Bestandteil der äußeren Membran der gram-negativen Bakterien sind die Lipopolysaccharide (LPS). Diese sind zusammengesetzt aus dem Lipid A, welches toxische Eigenschaften besitzt, einem Kern-Polysaccharid und einer Polysaccharid-Kette, die wichtige Antigen determinanten enthält. Das Lipid A, mengenmäßig der dominierende Fettsäureanteil in der äußeren Schicht der äußeren Membran und mit dieser fest verankert, stellt den hydrophoben Anteil des LPS dar. Es ist verantwortlich für die zahlreichen biologischen Eigenschaften, die den endotoxischen Lipopolysacchariden zugeschrieben werden. Erst bei Zell-Lyse werden die LPS frei und wirken dann als Endotoxine stark toxisch. An das Lipid A schließen sich die sog. Kernpolysaccharide an, welche aus fünf basalen Zuckern bestehen. Sie stellen den terminalen Teil des LPS-Moleküls in den sog. rauhen LPS (rLPS) dar (flache, unregelmäßig begrenzte Kolonien mit gekörnter Oberfläche). Strukturell lassen sich die Kernpolysaccharide in zwei verschiedene Regionen unterteilen: die inneren (Lipid A proximale) und die äußeren (Lipid A distale) Kernpolysaccharide. An die distalen Kernpolysaccharide schließt sich eine Kette von sich wiederholenden Zuckern an (Oligopolysaccharidkette). Diese formen runde, gewölbte, spiegelnde Kolonien, die sog. glatten (smooth) LPS (sLPS) [54].

Während das Lipid A sowie der proximale Anteil der Kernpolysaccharide hochkonserviert sind, können der äußere Anteil sowie die Oligopolysaccharidkette in ihrer Zusammensetzung und Struktur stark variieren. Sie werden O-spezifische Seitenkette oder O-Antigen genannt und interagieren mit der Umgebung sowie mit dem Immunsystem des Wirtes, so dass höhere Organismen häufig entsprechende O-spezifische Antikörper bilden. Sie stellen die Basis für die Vielfalt der Serotypen dar. Allein für *Escherichia coli* werden ungefähr 170 verschiedene Antigene beschrieben [54].

Bakterien, die als Glatt- oder Smooth-Form wachsen (sLPS), besitzen prinzipiell eine Serumresistenz. Sie sind in der Lage, die Aktivierung von Komplement im Komplementsystem zu hemmen, indem sie den alternativen Weg des Komplementsystems beeinflussen und nachfolgend die Rezeptor-vermittelte Phagozytose durch die Makrophagen verhindern. Verantwortlich hierfür ist die spezifische Kohlenhydratzusammensetzung der O-Antigene [69]. Einige Bakterien haben jedoch die Fähigkeit verloren, O-spezifische Seitenketten oder auch Teile des Kernpolysaccharides zu

synthetisieren. Sie bilden Rauh- oder Rough-Formen aus (rLPS), man spricht auch von „deep-rough“ Mutanten oder Verlustmutanten, welche nicht mehr in der Lage sind, das Komplementsystem zu hemmen; sie sind dementsprechend serumsensitiv [54]. Verlustmutanten entstehen u. a. durch eine unvollständige Acetylierung des Lipid A oder durch fehlende Phosphorylierung des proximalen Anteils der Kernpolysaccharide. Dadurch kommt es zu signifikanten Veränderungen in der Struktur und der Zusammensetzung der äußeren Membran der gram-negativen Bakterien, resultierend in einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Makrophagen (Phagozytose), Lysosomen und Leukozyten [48].

Kapsel

Einige Bakterienspezies bilden extrazelluläre Polysaccharide oder andere Polymere, sog. Kapseln aus, welche der Zellwand aufliegen. Die chemische Zusammensetzung der Kapseln variiert je nach Bakterienspezies. *E. coli* bilden mehr als 100 Kapselpolysaccharide aus, allerdings führen nur Stämme mit bestimmten Kapseltypen (K1, K2, K3, K5, K12 und K13) zu Infektionen, v. a. des oberen Harnwegstraktes.

Hervorzuheben sind die K1-Kapseln von *E. coli*. Mehr als 80 % der aus neonataler Meningitis isolierten *E. coli*-Isolate besitzen das Kapselantigen K1. Dieses Kapselantigen findet sich zudem häufig in Isolaten, die eine neonatale Septikämie oder eine akute Pyelonephritis hervorrufen [63, 94]. Des Weiteren besteht eine starke Assoziation mit APEC-Isolaten der pathogenen O-Gruppen O1 und O2.

Die K1-Kapsel ist ein lineares Homopolymer von *N*-Acetylneuramin-Säure (NeuNAc) und ist identisch mit der Kapsel von *Neisseria meningitidis* Typ B. Kodiert werden die entsprechenden Proteine durch ein chromosomal lokalisiertes, ca. 17 kbp großes Gencluster, welches man funktionell in zwei Regionen unterteilen kann. Die erste Region, bestehend aus den Genen *neuA* und *neuS*, ist verantwortlich für die Biosynthese und Aktivierung des Polymers und somit spezifisch für jeden serologischen Typ der Kapsel. Die zweite Region besteht aus den 5 Genen, *kpsB*, *kpsC*, *kpsD*, *kpsE* und *kpsF*. Diese Gene spielen eine Rolle bei der Translokation der Polysaccharide aus dem Cytoplasma zur Zelloberfläche, und zwar nicht nur speziell für K1- sondern auch für andere K-Antigene [101].

K1-Kapseln besitzen verschiedene Fähigkeiten, die eine große Bedeutung bzgl. der Serumresistenz von *E. coli*-Isolaten vermuten lassen. Kapseln allgemein wirken hemmend auf die Phagozytose, da sie mit der Bindung der Bakterien an Phagozyten interferieren. Das K1-Antigen im besonderen stellt ein nur sehr schwaches Immunogen dar. Es wird vom Immunsystem des Körpers häufig nicht als fremd erkannt, so dass keine entsprechenden Antikörper gebildet werden. Die Ursache hierfür liegt darin, dass im Organismus Neuraminsäurestrukturen vorkommen, die denen der K1-Kapseln sehr ähnlich sind. Schließlich ist das K1-Antigen in der Lage, Strukturen der Bakterienzelloberfläche zu maskieren. Somit können diese nicht mehr an das Komplementsystem binden und es entsprechend aktivieren [101, 120].

ColicinV-Produktion

Die Colicine von *Escherichia coli* gehören zur großen Familie der antimikrobiellen Toxine, der sog. Bakteriozine. Es handelt sich bei diesen Toxinen um Proteine oder Protein-Kohlenhydrate, welche von einem *E. coli*-Isolat produziert werden und nur gegen andere *E. coli*-Isolate aktiv sind. Die bislang mehr als 20 charakterisierten Colicine lassen sich entsprechend ihrer Funktion in die „Porenformenden“ und die „Nuklease“-Colicine unterteilen, und zwar je nach Art der Aktivität. Alle bislang bekannten Colicine werden durch Gen-Cluster kodiert, welche auf den sog. Col-Plasmiden lokalisiert sind. Diese Gen-Cluster bestehen aus drei Genen: dem Colicin-Gen, dem Immunitäts-Gen, dessen Protein gegen das kodierende Colicin schützt und dem Lyse-Gen, dessen Protein für die Abgabe des Colicins aus der Zelle sorgt. Die Colicin-Synthese wird streng durch das sog. SOS-System reguliert [93]. Dieses System kontrolliert zusätzlich die Synthese zahlreicher Proteine sowie die Reparaturvorgänge an der DNS; es wird aktiviert, sobald es zu chromosomalen Schäden kommt.

Das ColicinV im Besonderen unterscheidet sich in einigen Merkmalen von den anderen Colicinen. Zum einen ist es ein sehr kleines Molekül mit einem entsprechend geringen Molekulargewicht; man bezeichnet es aus diesem Grund auch als „Mikrozin“. Zum anderen wird die Synthese von ColicinV nicht durch das SOS-System reguliert, sondern ist abhängig von dem zur Verfügung stehenden Eisen. Schließlich wird es nicht mittels Zell-Lyse freigesetzt, sondern exportiert.

Das Gen-Cluster besteht aus vier Genen und ist ca. 4,2 kbp groß. Zwei Gene (*cvaA* und *cvaB*) sind für den Export des ColicinsV aus der Zelle verantwortlich, das Gen *cvaC* ist das

Strukturgen und das *cvi*-Gen schließlich sichert die Immunität gegen das synthetisierte ColicinV [114].

In der Pathogenese der Kolibazillose wirkt das ColicinV einerseits als Toxin gegen eukaryotische Zellen. Zum anderen verstärkt es die Überlebensfähigkeit der Bakterien, von denen es produziert wird [114]. Hier kommt v. a. dem ColV-Plasmid große Bedeutung zu. Auf diesem sind nämlich neben dem ColicinV-Gen auch bestimmte Komplement-Resistenz-vermittelnde Gene (z. B. *iss*) lokalisiert [114, 120]. Ob das ColicinV als solches eine Bedeutung im Infektionsgeschehen besitzt, wird in den nachfolgend zusammengefassten Studien erörtert.

Bedeutung der einzelnen Faktoren bzgl. der Serum-Resistenz

Diverse Studien [15, 20, 28, 29, 57, 65, 66, 77, 79, 84, 111, 119] belegen, dass aviäre pathogene *E. coli* in der Lage sind, sich den bakteriziden Effekten im Serum mithilfe der o. g. Faktoren zu entziehen, wobei vor allem die Resistenz gegenüber dem Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt. Dozois et al., 1992 [29] analysierten 112 *E. coli*-Isolate aus an Kolibazillose erkrankten Hühnern und Puten und verglichen diese mit 63 *E. coli*-Isolaten, welche aus den Fäzes von gesunden Hühnern und Puten stammen. Bei den aus erkrankten Tieren isolierten *E. coli* konnte eindeutig eine Assoziation zur Serumresistenz der *E. coli* der erkrankten Tiere, als auch bzgl. der Letalität für Eintagsküken festgestellt werden. Entsprechende Ergebnisse ergibt auch die Untersuchung von Wooley et al., 1992 [119], die ebenfalls *E. coli*-Isolate von 40 erkrankten (Septikämie) und 40 gesunden Hühnern auf Resistenz gegenüber dem Komplementsystem untersuchten. 27 (67,5 %) der von den Tieren isolierten APEC, jedoch nur 5 (12,5 %) der *E. coli*-Isolate der gesunden Tiere wiesen eine Resistenz gegenüber dem Komplementsystem auf. Bollmann et al., 1997 [15] schließlich konnten bei 395 aus verschiedenen extraintestinalen Krankheitsgeschehen isolierten *E. coli* einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Septikämie und Serumresistenz nachweisen, der bei *E. coli*-Isolaten von gesunden Hühnern fehlt.

Folgende Faktoren sind scheinbar essentiell für die APEC-Stämme, um im Wirt resistent gegenüber den Wirtsabwehrsystemen im Serum (Komplementresistenz) zu sein: die Membranproteine TraT und OmpA, Lipopolysaccharide, *Iss*-Protein sowie ColicinV, wobei letzteres vor allem von *E. coli*-Stämmen produziert wird, die aus dem Krankheitsbild des „Swollen-Head-Syndroms“ isoliert wurden [28]. Lediglich Bollmann et al., 1997 [15] konnten in ihren

Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der K1-Kapsel und der Serumresistenz nachweisen, wobei sicherlich berücksichtigt werden muss, dass die 395 untersuchten *E. coli*-Isolate nicht ausschließlich aus septikämischen, sondern allgemein aus extraintestinalen Krankheitsgeschehen isoliert wurden.

Nolan et al., 1994 [79] stellten aus einem virulenten Komplement-resistenten APEC-Stamm eine avirulente, Komplement-sensitive Mutante her und untersuchten diese auf verschiedene phänotypische Ausprägungen. Bzgl. der Kapselbildung und der Synthese von LPS bestand zwischen dem Wildtypstamm und der Mutante kein Unterschied. Auch konnte genotypisch in beiden Organismen das auf einem Plasmid lokalisierte *traT*-Gen nachgewiesen werden. Allerdings besaß die avirulente Mutante ein ca. 16,2 kDa großes äußeres Membranprotein (OMP), bei dem es sich nicht um das äußere Membranprotein TraT handeln konnte, da dieses eine Größe von 25 kDa besitzt. Eventuell handelte es sich bei dem 16,2 kDa-großen äußeren Membran-Protein ursprünglich um das TraT-Protein, welches jedoch in der Mutante durch ein unterbrochenes *traT*-Gen produziert wurde und somit eine geringere Größe aufweist. Die Unterbrechung dieses Gens ist wahrscheinlich durch die Insertion des Transposons verursacht. Durch die Unterbrechung verliert das „ursprüngliche“ Membranprotein seine Fähigkeit, die Komplementresistenz einiger *E. coli*-Isolate zu fördern.

In einer Studie von Pfaff-McDonough et al., 2000 [84] wird dem Iss-Protein eine bedeutende Rolle in der Serumresistenz zugeschrieben. Auch hier wurden *E. coli*-Isolate von kranken und gesunden Hühnern vergleichend auf verschiedene Faktoren hin untersucht. Da in den vorangegangenen Studien das Vorkommen des Iss-Proteins bzw. des entsprechenden Gens aufgrund fehlender Kenntnis über die Bedeutung von Iss im Krankheitsgeschehen der Kolibazilliose nicht untersucht wurde, ist anhand der erwähnten und bislang einzigen durchgeführten Studie sicherlich nur begrenzt eine Aussage zur Bedeutung von Iss möglich.

Eine entscheidende Rolle, nicht nur bzgl. der Serumresistenz, sondern generell im Krankheitsgeschehen der Kolibazilliose kommt sicherlich einem oder mehreren großen Plasmiden zu. Diese wurden in verschiedenen *E. coli*-Isolaten nachgewiesen, eng assoziiert mit der Virulenz der entsprechenden *E. coli*. Mehrere Virulenzfaktoren (u. a. *iss*, *tsh*, *aer*-Gene sowie das ColV-Gen-Cluster) sind z. B. auf dem ColV-Plasmid lokalisiert, so dass unweigerlich eine entsprechende

Korrelation zwischen Virulenz und dem jeweiligen Plasmid vorhanden sein muss. Aufgrund der teilweise hohen Rate an horizontalem Gentransfer, bedingt durch die Mobilität der durch Insertionselemente flankierten Gene (z. B. *aer*-Gene) sowie der Möglichkeit der Rekombination entstehen in der Natur unweigerlich ständig neue Plasmidvarianten mit einer ständig neuen Verteilung der Virulenzfaktoren. Bei gleichzeitiger Präsenz verschiedener auf dem ColV-Plasmid lokalisierten Virulenzgene können diese untereinander molekulare Verbindungen eingehen, die zum einen für das einzelne Gen eine vorteilhafte Adaption bewirkt. Zum anderen können die verschiedenen Genprodukte koordiniert agieren, so dass sich die entsprechenden Bakterien immer besser an den Wirt anpassen [114].

2.1.4.6 Toxine und Cytotoxine

Pathogene *E. coli* sind in der Lage, Toxine zu produzieren. Hierzu zählen u. a. das Hitze-stabile (ST) und das Hitze-labile (LT) Toxin, Shiga-toxine (stx), das Hitze-labile Cytolethal distending toxin III (CLDT-III) oder auch das Cytotoxic necrotising factor (CNF)-Toxin. Diese Toxine konnten jedoch bislang in keinem im Rahmen einer Kolibazillose isolierten aviären pathogenen *E. coli* nachgewiesen werden [8, 14, 35, 65, 82, 111].

Allerdings sind auch APEC in der Lage, Toxine zu produzieren, die vermutlich in die Pathogenese der Kolibazillose involviert sind. Eine wichtige Rolle scheinen die Cytotoxine (Zellgifte) zu spielen, die in der Lage sind, eine schädigende Wirkung auf Stoffwechselforgänge in der Zelle oder auch auf die Zelle selbst auszuüben. Zu den Cytotoxinen zählen die Verotoxine (VT1 und VT2 sowie zahlreiche Varianten von VT2), die bzgl. ihrer Aktivität den Shiga-toxinen sehr ähnlich sind. In verschiedenen Untersuchungen aviärer pathogener *E. coli*, die aus Hühnern sowie Puten isoliert wurden, welche an Kolibazillose erkrankt oder verendet waren, wurden hitze-labile Cytotoxine nachgewiesen, die vor allem in Verozellen, aber auch in Nebennierentumorzellen sowie HeLa-Zellen eine zytotoxische Aktivität zeigten [8, 14, 35, 37, 65, 82, 111]. In *E. coli*-Stämmen, die von an dem sog. „Swollen-Head-Syndrom“ (SHS) erkrankten Tieren isoliert wurden, wurde die Produktion von Cytotoxinen sowie die daraus resultierende Vakuolisierung der entsprechenden Zellen überdurchschnittlich oft (72 %, 100 %) nachgewiesen, so dass eine Assoziation zwischen dem Krankheitsbild des SHS und der Produktion von Cytotoxinen angenommen wurde [82, 95].

Weiterhin konnte ein Hitze-stabiles Toxin, das sog. EAST-1 nachgewiesen werden, das i. d. R. von enteroaggregativen *E. coli* (EaggEC) gebildet wird. Im Infektionsfall aktiviert dieses Enterotoxin, ähnlich wie STI, die Guanylatzyklase und führt so zu persistierenden, mitunter auch blutigen Durchfällen [96, 121].

Shiga-toxine konnten bislang nur in *E. coli* nachgewiesen werden, die aus dem Kot von Vögeln isoliert wurden. Schmidt et al., 2000 [98] identifizierten bei aus Taubenkot isolierten *E. coli* eine neue Shiga-toxin-Variante (Stx2f). In den Kotproben von 649 untersuchten Tauben konnten insgesamt 42 Shiga-toxin-positive *E. coli* isoliert werden, die alle das Stx2f produzierten. Außerdem konnten bei den meisten dieser *E. coli* zusätzlich noch das *eae* sowie das *cldt*-Gen nachgewiesen werden [74].

Schließlich wird dem sog. Flagellar-Toxin, einem Toxin, das ausschließlich in den Flagellen von *E. coli*-Isolaten vorkommt, eine Bedeutung in der Pathogenese der Kolibazillose zugeschrieben. Diese Flagellen sind 25 nm im Durchmesser und 7 µm lang und somit größer als normale Flagellen (7 nm im Durchmesser, 1µm lang). *E. coli*-Stämme, die Flagellen besitzen, sind in der Lage, die Schleimschicht der Epithelzellen zu penetrieren. Allerdings besitzen zahlreiche aviäre pathogene *E. coli*, die aus an Kolibazillose erkrankten Tieren isoliert wurden, keine Flagellen [67]. Das Flagellar-Toxin, auf dessen Grundlage ein Impfstoff entwickelt wurde, besitzt toxische Aktivität gegenüber Vero-Zellen sowie Eintagsküken.

2.1.5 Pathogenese

Wie bereits erwähnt werden APEC-Isolate sowohl vertikal als auch horizontal übertragen. Eine wichtige Eintrittspforte bei der horizontalen Übertragung stellt der Respirationstrakt dar, in den die APEC durch Inhalation von mit Kot kontaminiertem Staub gelangen [42]. Dort vermehren sie sich und verursachen entzündliche Veränderungen in den jeweiligen Organen (u. a. Luftsack- sowie Lungenentzündung und Bronchitis). Vom Respirationstrakt aus penetrieren die APEC dann die Blutbahn, rufen eine Septikämie hervor und befallen zahlreiche innere Organe. An diesen Organen kommt es dann ebenfalls zu entzündlichen (u. a. Herzbeutel-, Leber- und Bauchfellentzündung) und anderen krankhaften Veränderungen (u. a. „Swollen-Head-Syndrom“ und Panophthalmie). Die erkrankten Tiere sterben in der Regel innerhalb weniger Tage [118].

2.1.5.1 Das Pathogenesemodell

In den letzten Jahren ist zwar mithilfe zahlreicher Versuche das Verständnis bzgl. der Entwicklung von Läsionen, die durch APEC während der Kolibazillose verursacht werden, und auch der entsprechenden Mechanismen gestiegen, dennoch ist die Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. Dieses Modell fasst die bislang vorliegenden Kenntnisse über die oben beschriebenen Virulenzfaktoren bzgl. ihrer Rolle in der Pathogenese der Kolibazillose zusammen. Es beinhaltet allerdings auch Vermutungen, da nicht genau bekannt ist, wie diese Virulenzfaktoren in die Pathogenese involviert sind.

Sicher ist, dass der aviäre Respirationstrakt eine entscheidende Rolle spielt. Dieser besitzt im Normalzustand nur sehr wenige dauerhaft vorhandene sogenannte „aviäre respiratorische Phagozyten“ (ARP), zu denen die neutrophilen und heterophilen Granulozyten sowie die Makrophagen zählen [107]. Zelluläre Abwehrmechanismen, die denen der Alveolar-Makrophagen beim Haussäugetier entsprechen, sind beim Geflügel nicht bekannt [104]. Erst nach dem Einatmen von Staub bzw. anderen Fremdkörpern kommt es in der Lunge sowie in den Luftsäcken zu einer vermehrten Zufuhr der ARP und somit, v. a. durch die heterophilen Granulozyten, zu einer verstärkten Phagozytose der Bakterien [107].

Die Infektion beginnt mit der Anheftung der eingeatmeten APEC an die Epithelzellen des Respirationstraktes. Vor allem in der Trachea und im Pharynx, aber auch (zu einem geringeren Anteil) in der Lunge und in den Luftsäcken werden verstärkt F1-Fimbrien exprimiert, welche an die entsprechenden Rezeptoren binden [24, 25, 27, 30, 31, 45, 72, 87, 88]. Im unteren Respirationstrakt (Lunge und Luftsäcke) werden zusätzlich P-Fimbrien exprimiert, die die Anheftung der APEC an diese für den weiteren Verlauf der Kolibazillose wichtigen Organen ermöglichen [30, 86-88, 109, 112].

Erst nach der aërogenen Aufnahme der pathogenen *E. coli* kommt es zu einem massiven Einstrom aviärer respiratorischer Phagozyten (ARP); dauerhaft vorhandene lokale zelluläre Abwehrmechanismen sind im aviären Respirationstrakt nicht vorhanden [104, 107]. Damit haben die APEC-Stämme die Möglichkeit, sich nach erfolgter Besiedlung des Respirationstraktes innerhalb kürzester Zeit zu vermehren. Sie exprimieren vermehrt Aerobactin und können so dem Wirt das für das Wachstum sowie die Vermehrung essentielle Eisen entziehen. Weitere von den APEC-Isolaten

exprimierte Siderophore sind Enterobactin und Yersiniabactin. Eine Assoziation zwischen den beiden letztgenannten Siderophoren und der Letalität zu Eintagsküken konnte, im Gegensatz zum Aerobactin, bislang allerdings noch nicht nachgewiesen werden [16, 38, 41].

Nach der massiven Vermehrung der APEC-Stämme im Respirationstrakt kommt es zur Schädigung der Epithelzellen der Kapillarwände im Gasaustauschbereich der Lunge sowie der Epithelzellen und des Interstitiums in den Luftsäcken [34, 82, 86, 95, 118]. Durch diese Läsionen sind die APEC nunmehr in der Lage, die Blutbahn zu penetrieren, so dass sich die bislang nur auf den Respirationstrakt beschränkte, lokale Infektion als systemische Infektion etablieren kann. Auch an den Knochen kann es durch die APEC-Stämme zu Veränderungen kommen, da die Luftsäcke sich zum Teil bis in diese pneumatisierten Knochen des Geflügels erstrecken. In der Blutbahn sind die APEC mithilfe diverser Anti-Wirtsabwehrsysteme vor den bakteriziden Wirkungen des Wirtes geschützt. Zu diesen Systemen zählen das ColicinV, die äußeren Membranproteine OmpA und TraT, Lipopolysaccharide sowie das Iss-Protein. Sie hemmen das Komplementbindungssystem des Wirtes und entziehen sich damit der Phagozytose [15, 20, 28, 29, 57, 65, 66, 77, 79, 84, 111, 119].

Von den APEC wird nun auch vermehrt das Tsh-Protein produziert. Dieses Protein fungiert in der Blutbahn als Toxin, da es eine temperaturabhängige Hämagglutination der Erythrozyten bewirkt [103]. Durch die Zerstörung der Erythrozyten kommt es zur Freisetzung des Eisens, welches von den APEC-Isolaten wiederum für Wachstum und Vermehrung genutzt werden kann.

Mithilfe der P-Fimbrien schließlich können sich die APEC an zahlreiche innere Organe anheften und dort entzündliche Veränderungen hervorrufen [30, 88, 109, 112]. Betroffen sind vor allem die serösen Häute, Herz, Leber, Niere und Milz. Diese Schäden sind in der Regel so massiv, dass die betroffenen Tiere innerhalb weniger Tage sterben.

Dieses Modell präsentiert die bislang bekannten Mechanismen, durch welche APEC in der Lage sind, die systemische Erkrankung der Kolibazillose zu verursachen. Es soll lediglich einen Ansatz darstellen, da die genaue Pathogenese noch nicht bekannt ist. Bislang ist z. B. noch völlig unklar, mithilfe welcher Mechanismen die APEC in der Lage sind, die Blutbahn sowie über die Luftsäcke die Knochen zu penetrieren. Evtl. gibt es noch weitere, bislang nicht erforschte Virulenzfaktoren, die eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese spielen. Gegenstand weiterer

Forschungen sollte das ColV-Plasmid sein, auf dem mehrere der o. g. beschriebenen Virulenzfaktoren lokalisiert sind und das eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Kolibazillose spielen könnte.