

**Aus der
Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Untersuchungen zur Praktikabilität und Effizienz eines
Maßnahmenkatalogs zur Sanierung der Rinderparatuberkulose in
vier großen Milchviehbetrieben im Land Mecklenburg-Vorpommern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christine Komorowski
Tierärztin aus Bützow

Berlin 2011
Journal-Nr.: 3501

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunenberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kerstin Müller
Zweiter Gutachter: Dr. sc. Frank Rehbock
Dritter Gutachter: PD Dr. Franz Josef Conraths

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

paratuberculosis, Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, dairy cattle,
hygiene, economic analysis, Mecklenburg-Pomerania

Tag der Promotion: 29. August 2011

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im
Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-036-2

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2011

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt
oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-
und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2011

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de - www.menschundbuch.de

***Für meine Töchter
Anne, Sophie und Marie***

1.	EINLEITUNG	5
2.	SCHRIFTTUM	6
2.1	Mycobakterium avium subspezies paratuberculosis	6
2.1.1	Taxonomie	6
2.1.2	Der Erreger	6
2.2	Epidemiologie	7
2.2.1	Verbreitung des Erregers	7
2.2.2	Wirtsspektrum und Empfänglichkeit	7
2.2.3	Tenazität	8
2.2.4	Wirtschaftliche Bedeutung	8
2.2.5	<i>Map</i> als potenzieller Zoonoseerreger	9
2.3	Paratuberkulose (Johne'sche Krankheit)	10
2.3.1	Historischer Überblick	10
2.3.2	Pathogenese	10
2.3.3	Krankheitsbild (Immunologie, Klinik, Pathologie)	11
2.4	Diagnostik	13
2.4.1	Direkter Erregernachweis	14
2.4.2	Indirekter Erregernachweis	15
2.5	Bekämpfung der Paratuberkulose	17
2.5.1	Therapie	17
2.5.2	Impfung	18
2.5.3	Grundsätze einer Sanierung	18
2.5.4	Erfahrungen der Paratuberkulosesanierung auf internationaler und nationaler Ebene	19
3.	MATERIAL UND METHODEN	23
3.1	Auswahl der Versuchsbetriebe	23
3.2	Betriebsmerkmale	23
3.3	Datenerfassung, -bearbeitung und statistische Analyse	27
3.3.1	Datenquellen und Datentypen	27
3.3.2	Auswahl von Prüfparametern	27
3.3.3	Rohdatenerfassung	28
3.3.4	Datenbankvernetzung und deskriptive Analyse	28
3.3.5	Uni- und multivariate Analyse	29
3.4	Untersuchungs- und Auswertungszeitraum, Versuchstiere	30
3.5	Bekämpfungsstrategie, Bestandsbetreuung, Maßnahmenkatalog	30
3.6	Diagnostik	31
3.6.1	<i>Map</i> -Statusdefinition	31
3.7	Betriebswirtschaftliche Analyse	32

4.	ERGEBNISSE	35
4.1	Prävalenzentwicklung	35
4.2	Analyse spezifischer Bestands- und Leistungsparameter	40
4.2.1	Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen auf <i>Map</i>	40
4.2.2	Leistung – Allgemeine Betriebsdaten	42
4.2.3	Leistung – Standardisierte Parameter	43
4.2.4	Leistung – Allgemeine Parameter	44
4.3	Nachkommens- und Abgangsstatistik	50
4.3.1	Fruchtbarkeitsdaten und Nachkommentwicklung	50
4.3.2	Abgangsstatistik	54
4.3.3	Ereigniszeitanalyse	54
4.4	Betriebswirtschaftliche Ergebnisse	56
4.4.1	Lebensleistung und Alter	56
4.4.2	Laktationsleistung	57
4.5	Diagnostischer Aufwand	58
5.	DISKUSSION	60
5.1	Auswahl des diagnostischen Verfahrens	60
5.2	Durchsetzung des Maßnahmekataloges	62
5.3	Prävalenzentwicklung	63
5.4	Leistungsentwicklung	64
5.5	Fruchtbarkeits-, Nachkommensentwicklung und Abgänge	66
5.6	Betriebsökonomie	66
6.	ZUSAMMENFASSUNG	68
7.	SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS	71
8.	ANHANG	87
	Mittelwerte und Streuung ausgewählter Parameter nach Versuchsbetrieb	87
	Tabellenverzeichnis	89
	Abbildungsverzeichnis	91
9.	Publikationsverzeichnis	93
10.	Danksagung	94
11.	Selbstständigkeitserklärung	95

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AG	Antigen
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
BSK	Betriebsstandardkuh
DDR	Deutsche Demokratische Republik
d.h.	das heißt
DNA	desoxy-ribonucleic-acid
ECM	energy correlated milk
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
evtl.	eventuell
et al.	et alii (und andere)
ha	Hektar
HEYM	Herrold's Egg Yolk Medium
HIT	Herkunfts- und Informationssystem Tier
IFN	Interferon
IFN	Interferon gamma
ISMav2	Insertionssequenz Mav2
IS900	Insertionssequenz 900
KBE	kolonienbildende Einheit
KBR	Komplementbindungsreaktion
L	Liter
LALLF	Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittel und Fischerei M-V
LKV	Landeskontrollverband M-V
LU	Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und Verbraucherschutz M-V
lb	pound (britisches Gewichtssystem)
M.	Mycobacterium
<i>Map</i>	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis</i>
min.	Minuten
µm	Mikrometer
n	Anzahl
OD	optical density (Extinktionswerte)
o.g.	oben genannter(n)
OIE	Office International des Epizooties
PCR	polymerase chain reaction
p.p.	post partum
RNA	ribonucleic- acid
SD	standard deviation
ssp	Subspezies
ZZ	Zellzahl
ZZW	Zellzahlwert
Ø	Durchschnitt
+	positiv
-	negativ
?	fraglich

1. EINLEITUNG

Die Paratuberkulose des Rindes ist eine unheilbare Erkrankung mit langer Inkubationszeit und chronischem Verlauf, die durch Abmagerung und unstillbaren Durchfall, bei zunächst ungebrochener Fresslust, gekennzeichnet ist.

Obwohl seit dem ausgehenden 19. Jahrhundert bekannt, hat das Interesse an dieser Seuche in den letzten Jahren weltweit deutlich zugenommen. Die Ursachen liegen einerseits in verpflichtenden Untersuchungen im internationalen Handel mit Tieren bzw. tierischen Produkten und in zunehmenden Nachweisraten weltweit. Zum Anderen hat die teils emotional geführte öffentliche Diskussion über einen Zusammenhang zwischen der Paratuberkulose der Wiederkäuer und dem Morbus Crohn des Menschen einen Anteil an dieser Entwicklung.

Es existieren ungezählte wissenschaftliche Veröffentlichungen zu den verschiedensten Aspekten der Infektion mit *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*. Spezielle Plattformen wie das Johnes Information Center (<http://www.johnes.org/>^{07.12.2010}) oder die International Association for Paratuberculosis (<http://www.paratuberculosis.org/>^{07.12.2010}), beschäftigen sich ausschließlich mit dieser Thematik. Die Erkrankung wird von Expertengremien als sog. ‚emerging disease‘ also als eine neue bzw. neuartige Erkrankung diskutiert, die ein zunehmendes Gefährdungspotential für die öffentliche Gesundheit (WHO/FAO/OIE, 2004) darstellt.

Die Paratuberkulose des Rindes ist von besonderem Interesse., weil verschiedene Aspekte dieser Erkrankung wie ihre Pathogenese (Infektion im Jungtialter, die klinische Manifestation beim adulten Tier), die hohe diagnostischen Unsicherheit verfügbarer Testsysteme für den Nachweis der Infektion sowie eine fehlende Therapie bzw. aktive Immunisierung in dieser Kombination einzigartig sind.

Es besteht international weitgehend Konsens darüber, dass die Erkrankung eine steigende Bedrohung für die Wirtschaftlichkeit in der Rinderhaltung darstellt. Verschiedene Wirtschaftlichkeitsberechnungen dokumentieren die Kosten, welche mit hohen *Map*-Durchseuchungsraten assoziiert sind.

Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten Jahren die Forderungen von Rinderhaltern und Verbänden nach einer landeseinheitlichen Strategie zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Mecklenburg-Vorpommern lauter.

Erfahrungen aus anderen Bundesländern, vornehmlich aus Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen haben deutlich gemacht, dass langjährige und sehr kostspielige Sanierungsverfahren nach streng wissenschaftlich begründeten Vorgaben nicht notwendigerweise zum Erfolg führen. Mehr noch als in den alten Bundesländern hängt die Bereitschaft der Landwirte zur Teilnahme an einem freiwilligen Bekämpfungsprogramm in den neuen Ländern von dem zu erwartenden finanziellen und logistischen Aufwand ab, den die Betriebe zu bewältigen hätten. Andererseits haben viele Betriebe in den neuen Ländern auf Grund ihrer Größe und Struktur günstige Voraussetzungen für die Umsetzung von Bekämpfungsmaßnahmen.

Ziel der vorliegenden Studie, welche im Rahmen eines Landesversuches in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführt wurde, war es zu prüfen, inwieweit ein definierter betrieblicher Katalog von Hygienemaßnahmen umsetzbar, finanzierbar und praktikabel ist und ob diese zu einer nachweisbaren Senkung der *Map*-Einzeltierprävalenz führen würde. Darüber hinaus war die Analyse von Leistungsparameter in Abhängigkeit vom *Map*-Einzeltierstatus von besonderem Interesse.

2. SCHRIFTTUM

2.1 *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*

2.1.1 Taxonomie

Die Mykobakterien (Mycobacteriaceae) umfassen mehr als 100 verschiedene Spezies (BÜTTNER et al., 2005). Mykobakterien sind grampositive, obligat aerobe, nicht sporenbildende Stäbchen, die sich primär intrazellulär vermehren. Aufgrund der Säurefestigkeit und der stark lipidhaltigen Zellwand weisen Mykobakterien eine hohe Tenazität in der Umwelt auf.

Die meisten Vertreter der Mykobakterien sind Saprophyten. Es finden sich aber einige human- und tierpathogene Spezies in dieser Gruppe. Die bekanntesten Vertreter dieser Familie sind neben dem Erreger der Paratuberkulose, die Erreger der Lepra (*Mycobacterium leprae*) und der Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*) des Menschen sowie der Erreger der Rindertuberkulose (*Mycobacterium bovis*).

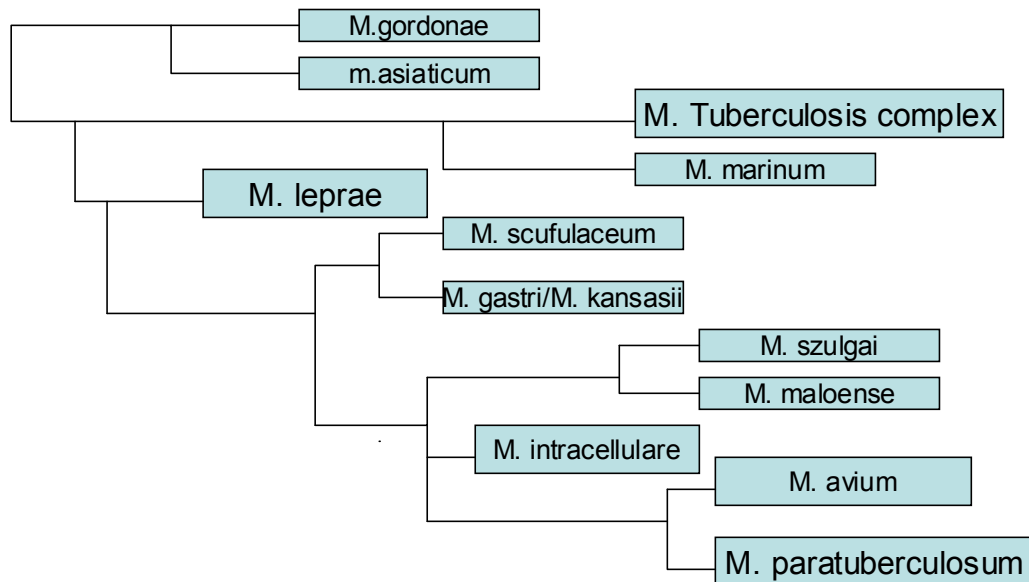


Abbildung 1: Darstellung der Systematik der Gattung *Mycobacterium* nach RASTORGI et al. (2001)

2.1.2 Der Erreger

Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis (*Map*) ist ein 0,5x15 µm großes Stäbchen, das kleine glänzende, weiße raue bis glatte Kolonien bildet (CHIODINI et al., 1984). *Map* wächst unter aeroben Bedingungen und ist gekennzeichnet durch die langsamste Vermehrungsrate aller Mykobakterien mit einer Generationszeit von über 20 Stunden in Abhängigkeit von der vorhandenen Bakterienzahl. Erste Kolonien werden daher erst nach 8-12 Tagen sichtbar. *Map*-Primärkulturen können aus tierischem Gewebe nur unter der Zugabe des Siderophors Mycobactin gewonnen werden (THOREL et al., 1990). Aufgrund der Säure- und Alkoholfestigkeit des Bakteriums ist der mikroskopische Nachweis mit Hilfe der Ziehl-Neelsen Färbung möglich.

Mittels molekularbiologischer Untersuchungen an genomischer DNA zeigte sich, dass *Map* eine einzigartige Insertionssequenz (IS900) besitzt (GREEN et al., 1989). Bei *M. avium ssp. silvaticum* und *M. avium ssp. avium*, nicht aber bei *Map* wurden verwandte Sequenzen (IS901/IS902) identifiziert (KLAUSEN et al., 1997).

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Verbreitung des Erregers

Die Paratuberkulose ist eine weltweit verbreitete Krankheit. Die Erkrankung spielt in den Niederlanden (MUSKENS et al. 2000), Großbritannien (CETINKAYA et al. 1996), Frankreich (MEYLAN et al. 1995), Deutschland (ELSCHNER, 2005), außerdem in den USA (MERKAL et al. 1987), Belgien (BOELEART et al. 2000) Kanada (SCOTT et al. 2007), Südamerika (RISTOW et al. 2007), Australien und Neuseeland (DHAND et al. 2007), Südafrika, Indien und Japan (ROSENBERGER, 1994) eine große Rolle. Sie ist seit dem 19. Jahrhundert bekannt. Weltweit sind nach MOSER (2002) zwischen 21-54% aller Rinderherden infiziert. Besonders betroffen sind Milchviehherden in den gemäßigten Zonen.

Seit der Entdeckung der Erkrankung hat sich die Zahl der infizierten Bestände rasant erhöht. So wurden in den USA im Jahr 1996 bei 22% und 2002 bei 80% aller Milchviehherden *Map*-positive Kotkulturen nachgewiesen (COLLINS, 2004). BAUMGARTNER et al. (2005) stellten bei Untersuchungen fest, dass die *Map*-Prävalenz in Österreich signifikant zugenommen hat. So wurden in den Jahren 1994-1997 in 6,1% der untersuchten Bestände Antikörper festgestellt. In den Jahren 2002-2003 waren bereits in 19% der untersuchten Herden Antikörper nachweisbar.

In Dänemark wurden 900 Milchbetriebe untersucht. Hier waren 70% der Herden mit *Map* infiziert (NIELSEN et al., 2000). In den Niederlanden wird geschätzt, dass die Prävalenz in Rinderherden bei 25% liegt. In der Schweiz sind ca. 6% der Rinderpopulation mit *Map* infiziert (STARK et al., 1997). In Schweden konnte nach Merzung aller *Map* infizierten Bestände die Paratuberkulose seit 1995 nicht mehr beim Rind nachgewiesen werden (STERNBERG et al., 2003).

Die Infektion freier Bestände erfolgt über den Ankauf infizierter, jedoch klinisch unauffälliger Tiere. „Paratuberkulose wird gekauft und bezahlt“ (STÄHR, 2005). Dies wird unter anderem dadurch unterlegt, dass in der ehemaligen DDR die Paratuberkulose des Rindes klinisch und ökonomisch keine Rolle spielte, da es kaum Tierzugänge aus anderen Ländern gab. Erst durch den massiven Handel seit Anfang der 1990er Jahre wird die Paratuberkulose auch im Osten Deutschlands als ein zunehmendes Problem wahrgenommen (GEUE et al., 2004). So wurden im Jahre 2004 anlässlich einer Untersuchung zur serologischen Prävalenz der Paratuberkulose in Beständen Mecklenburg-Vorpommerns 2.997 Proben untersucht. In 84,7% der untersuchten Milchviehbestände wurden serologisch positive Tiere nachgewiesen (HACKER et al., 2004). Ähnlich gestaltete sich die Situation in Mutterkuhbetrieben des Landes mit einer durchschnittlichen Herdenprävalenz von 60,4% (HÜTTNER et al., 2006). *Map*-Prävalenzen in dieser Größenordnung wurden auch in Thüringen in einer landesweiten milchserologischen Stichprobenuntersuchung in 307 Milchviehbetrieben mit 20.540 Tieren ermittelt. In nahezu 95% der Herden standen durchschnittliche 12,7% *Map*-positive Tiere (SCHÖTT, 2002). In Sachsen wurden in den Jahren 2002 bis 2004 55.294 Blutproben aus 493 Rinderbeständen untersucht. Dabei wurden in 207 Betrieben antikörperpositive Tiere festgestellt. In jeder dritten Herde befanden sich mehr als 10% serologisch positive Tiere (DONAT, 2005).

In Bayern wurden in den Jahren 2003 bis 2004 in zwei Studien insgesamt 911 Herden untersucht. Nach einer konservativen Schätzung der Autoren wird die *Map*-Prävalenz bei 6% der Herden in Bayern als hoch eingeschätzt, das heißt, neben den serologisch positiven Befunden gelang bei einzelnen Tieren auch der Nachweis von *Map* über die Kotkultur. 15% der Herden wurden als *Map*-verdächtig eingestuft. Es gelang neben dem serologisch positiven Befund kein kultureller Nachweis (BÜTTNER et al., 2005).

2.2.2 Wirtsspektrum und Empfänglichkeit

Die Paratuberkulose ist hauptsächlich eine Erkrankung der Wiederkäuer, wobei Rinder, Schafe und Ziegen besonders betroffen sind. Innerhalb der einzelnen Tierarten gibt es rassebedingte Unterschiede in der Empfänglichkeit. So wurde auch bei Wildwiederkäuern, wie Reh-, Rot-, Dam- und Muffelwild in freier Wildbahn, Gehegen oder Zoos *Map*

nachgewiesen (GLOSSOP, 2008, VOM SCHLOSS, 2000). Bei steigender Bestandsdichte erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Verbreitung von *Map* innerhalb der Wildtierpopulation. Die größte Gefahr geht hier vom Gatterwild aus. Deshalb stellt solches Wild gleichzeitig ein Infektionsrisiko für die Rinderpopulation dar (MACKINTOSH et al. 2003).

Auch bei anderen Wildtieren wurden natürliche Infektionen mit *Map* nachgewiesen wie bei Wildkaninchen (GREIG et al., 1997), Füchsen, Wiesel (BEARD et al., 2001) und Katzen (PALMER et al., 2005).

In Großbritannien wurde der Erreger auch bei Raben und Greifvögeln gefunden (BÜTTNER et al., 2005). Eine umfangreiche Zusammenfassung verschiedener für *Map* empfänglicher Wirtstiere liefern YAYO et al. (2001).

In einer Herde von 38 Stummelschwanz-Makaken konnte *Map* bei 29 Tieren nachgewiesen werden. Innerhalb von fünf Jahren verendeten dreizehn Tiere dieser Gruppe. Diese zeigten ähnliche pathomorphologische Veränderungen wie bei der Paratuberkulose (MC CLURE et al., 1987).

2.2.3 Tenazität

Map ist ein sehr widerstandsfähiger Erreger, der seine hohe Tenazität der lipidhaltigen Zellwand verdankt. Sie ermöglicht ihm lange Überlebenszeiten in der Umwelt.

Hauptinfektionsquelle der Paratuberkulose ist erregerhaltiger Kot. *Map* ist im Kot infizierter Tiere auf der Weide noch nach 11 Monaten nachweisbar (GAY et al, 1992). In Mist und Gülle beträgt die Überlebenszeit bis zu 9 Monate. Auch gegen Austrocknung ist der Erreger sehr resistent. So kann er, trotz anhaltender Trockenheit bis zu 47 Monate überleben (GAY et al, 1992). Die Überlebensdauer im Boden ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie vom pH-Wert und dem Bodentyp. *Map* ist acidophil und kann daher auf Böden mit niedrigem pH-Wert besser überleben. Bei Herden, die auf Böden mit geringem Anteil von Treibsand, Lehmboden oder Sand-Lehmboden gehalten wurden, konnte ein signifikant höheres Risiko für eine erhöhte Seroprävalenz von *Map* festgestellt werden. Das bedeutet, dass Böden mit hohem organischem Anteil gute Überlebensbedingungen für den Erreger bieten.

LOMBARD et al. (2010) untersuchten in den USA neben Einzeltierproben in 98 Milchviehbetrieben aus 21 Bundesstaaten auch 483 Umweltproben (Weide, Stallgänge, Wege, Tümpel, Mist) mittels PCR auf die Anwesenheit von *Map*, von denen zwischen 41,5% und 52,3% positiv ausfielen.

40% der Milch, die auf den Markt kommt, wird über das HTST Verfahren (high temperature, short time) pasteurisiert, das heißt, die Milch wird 15 bis 30 Sekunden auf 72-75°C erhitzt. Durch die Bundesanstalt für Milchforschung in Kiel konnte nachgewiesen werden, dass in einem Drittel der Proben noch lebensfähige *Map* vorhanden waren (BGVV, 2001). Dies unterstreicht die hohe *Map*-Thermotoleranz. Auch MEYLAN et al. (1996) konnte in kontrolliert infizierten Kolostrumproben nach Pasteurisierung (63°C für 30 min) noch in zwei von 18 Proben *Map* nachweisen. Dies bedeutet, dass ein gewisses Infektionsrisiko trotz Pasteurisierung bestehen bleibt. Obwohl eine Pasteurisierung zu einer Reduktion des Immunglobulingehaltes von Biestmilch um 12,3% führt, wird sie von den Autoren empfohlen um das Infektionsrisiko für die Kälber zu minimieren.

Die hohe Tenazität von *Map* führt dazu, dass es kaum wirksame Desinfektionsmittel auf dem Markt gibt. Formaldehyd- oder phenolhaltige Desinfektionsmittel sind am effektivsten, da sie die Hülle des Bakteriums zerstören können (CHIODINI et al. 1984).

2.2.4. Wirtschaftliche Bedeutung

Die Paratuberkulose führt in Milch produzierenden Betrieben zu hohen wirtschaftlichen Schäden, insbesondere durch eine Verringerung der Milchproduktion, verminderte Schlachterlöse, erhöhte Tierarztkosten und höhere Merzungsraten infizierter Tiere (BÖTTCHER et al., 2005).

So stellten BENEDICTUS et al. (1987) einen Rückgang der Milchleistung von subklinisch infizierten Kühen um 19,5% im Vergleich zur vorhergehenden Laktationen der gleichen Tiere

fest. Infizierte Tiere produzieren zwischen 1.000 und 6.000 lb weniger Milch und haben eine signifikant kürzere Lebenszeit (LOMBARD et al., 2006).

In einer Milchviehherde in den USA mit hoher *Map*-Prävalenz stellten WILSON et al. (1993) fest, dass die Milchleistung bei Kotkultur-positiven Kühen in der dritten Laktation um 590 kg und in der vierten Laktation um 1.270 kg geringer ausfiel, als bei Kotkultur-negativen Tieren.

EBERT et al. (2009) ermittelten eine Verringerung der Milchleistung bei *Map*-Ausscheidern um etwa 1.000 kg, was etwa 10% der Milchleistung entspricht.

RAIZMAN et al. (2007) analysierten Milchleistungsverluste abgestuft nach Grad der *Map*-Ausscheidung. Sie stellten bei Untersuchungen von zwei Herden fest, dass leichte, moderate und starke Ausscheider 537 kg, 1.404 kg und 1.534 kg weniger Milch pro Laktation erzeugen als *Map*-negative Tiere.

In den USA zählt nach COLLINS et al. (1994) die Paratuberkulose zu den wichtigsten, kostenintensivsten und verlustreichsten Rindererkrankungen. Die Verluste in infizierten Herden werden pro Kuh mit durchschnittlich 100 US\$ (OTT et al., 1999) beziffert. Berechnungen aus den Niederlanden ergaben, dass für einen Betrieb mit 100 Milchkühen in einem Zeitraum von 20 Jahren der Schaden 6.800 € pro Jahr betragen kann (BENEDICTUS et al. 1987).

Das OIE hat die Paratuberkulose der Wiederkäuer in die Liste B der Erkrankungen mit sozioökonomischer Bedeutung und/ oder Bedeutung als Zoonose aufgenommen. Auf diesem Weg wird es Drittländern ermöglicht, im Rahmen des Imports von Lebewesen, Sperma und Embryonen, einen Nachweis der Paratuberkulose Unverträglichkeit zu verlangen. Damit wird die Paratuberkulose im zunehmenden Maße ein Handelsfaktor. So verlangt die Russische Föderation bereits seit 2005 ein amtliches Attest über die Freiheit von *Map*-Antikörpern in den Ursprungsbeständen der gehandelten Tiere.

2.2.5 *Map* als potenzieller Zoonoseerreger

Im Jahr 1913 veröffentlichte DALZIEL im British Medical Journal erstmals die Vermutung über einen Zusammenhang zwischen Paratuberkulose und Morbus Crohn, einer chronisch entzündlichen Erkrankung des menschlichen Verdauungstraktes.

Durch CROHN und Mitarbeiter wurde 1932 diese chronisch entzündlichen Erkrankung als eigenständige Krankheit klassifiziert und erhielt den Namen „Morbus Crohn“ (MOSER, 2002). Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Krankheitsbildes von Morbus Crohn und Paratuberkulose wird über eine kausale Assoziation spekuliert.

Die Ätiologie des Morbus Crohn ist weitgehend unbekannt. Eine genetische Disposition, ein auto-immunvermitteltes Phänomen sowie infektiöse Ursachen werden diskutiert (BÜTTNER et al., 2005).

Im Gegensatz zum Tier können die Krankheitserscheinungen des Morbus Crohn den gesamten Magen-Darm-Trakt von der Mundhöhle bis zum After erfassen. Die Erkrankung manifestiert sich bevorzugt im terminalen Ileum und proximalen Kolon (HARRIS und LAMMERDING, 2001).

Das Krankheitsbild ist dadurch gekennzeichnet, dass sich in befallenen Darmabschnitten alle Schichten der Darmwand entzünden, wobei zwischen den betroffenen Entzündungsherden Abschnitte unveränderten Gewebes liegen können (SCHOOS, 2005).

In Deutschland rechnet man insgesamt mit etwa 200.000 bis 400.000 Betroffenen und 4.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Inzidenz von Morbus Crohn liegt in Deutschland bei jährlich 5,2 Fällen auf 100.000 Einwohner und entspricht damit dem Durchschnitt von 5,6 auf 100.000 Einwohner in Europa (BÜTTNER et al., 2005).

Viele Studien belegen, dass es sich bei dem Morbus Crohn um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Dazu gehören Dysbalancen in der Darmflora, eine gestörte Funktion der Darmschleimhaut, Dysregulation der Abwehrmechanismen im Darm, genetische Dispositionen sowie sozioökonomische Faktoren (KÖHLER, 2009).

SCHOOS kam 2005 zu dem Schluss, dass auch nach umfangreichem Literaturstudium kein Beweis einer kausalen Rolle von *Map* in der Ätiologie des Morbus Crohn gelang. Vielmehr scheint es, dass aufgrund einer Vorschädigung durch Morbus Crohn mit einer sekundären Darmbesiedlung mit *Map* gerechnet werden muss. Dabei kann *Map* durch den Genuss *Map*-

haltiger Milch, aber auch aus der Umwelt (Gemüse und Oberflächenwasser) aufgenommen werden (RYAN et al., 2004).

Verschiedene Gremien und Expertengruppen der EU und der USA kamen zu dem Schluss, dass der momentane Erkenntnisstand nicht ausreicht, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Paratuberkulose und Morbus Crohn belegen zu können (BÜTTNER et al., 2005).

2.3 Paratuberkulose (Johne'sche Krankheit)

2.3.1 Historischer Überblick

Das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Johne'schen Krankheit oder der Paratuberkulose der Wiederkäuer, wie die Erkrankung heute genannt wird, ist bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt. JOHNE und FROTHINGHAM führten im Jahr 1895 den histologischen Nachweis von säurefesten Stäbchen bei einem Rind mit einer Erkrankung, die von ihnen als ein „eigenthümlicher Fall von Tuberkulose“ beschrieben wurde. Von BANG (1906) wurden diese Veränderungen erstmals als eigenständige Erkrankung beschrieben, die den Namen Johne'sche Krankheit erhielt.

Die erste Anzüchtung aus dem Darmgewebe gelang TWORT und INGRAM (1912). Sie nannten den Erreger *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudoparatuberculosis bovis*. Im Jahr 1933 gelang die experimentelle Infektion einer Rinderherde mit dem Erreger. Damit waren die Henle-Kochschen Postulate erfüllt und wissenschaftlich bewiesen, dass *Map* die monokausale Ursache der Paratuberkulose ist. Heute wird der Erreger als *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* bezeichnet.

2.3.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Paratuberkulose ist bislang noch nicht vollständig geklärt.

Map kann sowohl vertikal, als auch horizontal übertragen werden. Etwa 85% der Tiere infizieren sich in den ersten Lebenswochen und 5% der Tiere infizieren sich innerhalb des ersten Lebensjahres über den oralen Weg. 10% aller Tiere infizieren sich intrauterin (BÜTTNER et al., 2005). Das Risiko, dass eine klinisch an Paratuberkulose erkrankte Kuh ihren Embryo mit *Map* infiziert, liegt bei etwa 25% (SEITZ et al., 1989).

CHIODINI et al. (1984) wiesen *Map* im Sperma von Bullen sowie in Uterusspülflüssigkeit und in Föten gravider infizierter Rinder nach. Durch DÖRING et al (2009) wurde bei einem Bullen, der mit 18 Monaten erstmalig mit serologisch positivem Befund auffiel, über 39 Monate in Kot und Sperma *Map* nachgewiesen. Die Anzüchtung des Erregers war aus Kot und Sperma auf Herold's-Egg-Yolk-Nährmedium erfolgreich.

Der Hauptinfektionsweg ist aber die direkte bzw. indirekte Aufnahme von *Map*. Der Erreger gelangt entweder über Kot im Zusammenhang mit dem Geburtsvorgang, über erregerhaltiges Kolostrum oder kotverschmutzte Zitzen in das Kalb. Indirekte Übertragungswege sind kotverschmutztes Futter, Wasser, Weiden, Arbeitsgeräte und mangelhafte Stallhygiene. POLSTER und KADEN (2009), die im Rahmen einer *Map*-Pathogenitätsstudie u.a. eine hochtragende, klinisch und diagnostisch (Kot-Kultur) *Map*-positive Kuh in einem Versuchsstall unter strikter Haltungshygiene abkalben ließen, betonen die Bedeutung der Haltungs- und Abkalbhygiene für die Übertragung von *Map*. Obwohl es post partum bei der Mutter saugen durfte, waren beim Kalb nur bis zum dritten Lebensmonat maternale Antikörper nachweisbar. Vom vierten Monat bis zur Schlachtung im 16. Monat waren bei wöchentlichen ELISA-Untersuchungen keinerlei Antikörper mehr auffindbar. In neueren Untersuchungen belegen niederländische Wissenschaftler die schnelle Verbreitung lebensfähiger *Map*-Erreger auch in zuvor *Map*-freien Beständen u.a. durch Staubpartikel (EISENBERG et al., 2010).

Die Infektion mit *Map* erfolgt altersabhängig da sich eine „Altersresistenz“ ausbildet. Besonders anfällig für eine Infektion sind Jungtiere bis zum 30. Lebensstag, jedoch sind Infektionen bis zu einem Lebensalter zwei Jahren nachgewiesen worden (CHIODINI et al.,

1984). Nach SCHOOS (2005) gelingt die Infektion eines Kalbes bei einer Infektionsdosis von 10^4 Erregern und mehr.

Die Inkubationszeit beträgt zwei bis zehn Jahre. Erste Krankheitssymptome können im Alter von drei bis sechs Jahren auftreten. Die Erregerausscheidung erfolgt schon vor den ersten klinischen Symptomen.

Nach DÜNSER und GEISBAUER (2009) werden Tiere, die über Kot *Map* ausscheiden, drei Kategorien zugeordnet:

Schwache Ausscheider	10^3 - 10^5 <i>Map</i> /g Kot
Starke Ausscheider	10^6 - 10^8 <i>Map</i> /g Kot
„Supershedder“	10^{12} <i>Map</i> /g Kot

„Supershedder“ sind in der Regel bereits klinisch krank.

Mit der Milch können im fortgeschrittenen subklinischen Stadium bzw. bei klinisch kranken Tieren 2-10 KBE je 50ml Milch ausgeschieden werden. Nach der oralen Aufnahme dringen die Keime über die Darmschleimhaut in die Mesenteriallymphknoten ein (BENEDICTUS et al., 2008).

Da infizierte Tiere über Jahre klinisch gesund sein können, bleibt die Krankheit lange unentdeckt. Subklinisch kranke Tiere scheiden den Erreger intermittierend aus und stellen damit die Hauptquelle für die Verbreitung von *Map* in der Herde dar (COLLINS, 1996). Der Erreger kann sich auf diese Weise unbemerkt im Bestand ausbreiten. Ein Tier mit klinisch manifester Paratuberkulose in der Herde stellt nur die Spitze eines Eisberges dar (WHITLOCK et al., 2000).

Der altersabhängige Beginn und die Höhe der Ausscheidung sind nach SOCKETT et al. (1994) assoziiert mit dem Zeitpunkt der Infektion und der Anzahl aufgenommener Erreger. Nach Gierke (2009) sind *Map*-Ausscheider bereits ab einem Alter von 1,4 Jahren zu berücksichtigen. PAVLAS (2005) untersuchte 3.620 Tiere mittels Kotkultur, PCR und Mikroskopie in 18 tschechischen Rinderbetrieben in den Jahren 2000 bis 2003. Er diagnostizierte in Betrieben mit mangelhafter Bestandshygiene zwischen 7,8-80,0 % als *Map*-positive Tiere, die bereits in einem Alter von 4-6 Monaten *Map* ausscheiden.

2.3.3 Krankheitsbild (Klinik, Immunologie, Pathologie)

Der Verlauf der Erkrankung unterteilt sich in vier verschiedene Phasen, die sich in der Klinik und der Pathomorphologie unterscheiden: (WHITLOCK und BUERGELT, 1996)

- a. Frühes Infektionsstadium der Kälber und Jungtiere
- b. Subklinisches Stadium adulter Tiere
- c. Klinisches Stadium
- d. Finales Stadium

a. Frühes Infektionsstadium

Der Erreger gelangt nach der oralen Aufnahme in den Verdauungstrakt und wird mittels M-Zellen über die gastrointestinale Barriere ins Darmepithel geschleust. Danach erfolgen die Aufnahme und der Transport von *Map* in das lymphoide Gewebe des Darms, den Peyerschen Platten. Über die Mesenteriallymphknoten und den Ductus thoracicus verbreitet sich *Map* in andere Organe.

Map wird durch Phagozytose von intra- und subepithelialen Makrophagen aufgenommen und persistiert in Phagosomen bevorzugt in den Lnn. colici (SCHLESINGER und HORWITZ, 1991). Es entzieht sich so dem direkten Zugriff des Immunsystems und der Nachweisbarkeit. Die Immunantwort des Wirtes verläuft deshalb zu diesem Zeitpunkt vorwiegend zellvermittelt und bleibt auf den Darm beschränkt.

Beim infizierten jüngeren Tier ist keine Klinik feststellbar. Erste diffuse Zellinfiltrationen sind frühestens nach vier Wochen pathohistologisch nachweisbar. Die Darmwandinfiltration durch Epitheloidzellen und Langhans'schen Riesenzellen ist nach ca. vier Monaten deutlich vorherrschend (WHITLOCK und BUERGELT, 1996).

Zu diesem Zeitpunkt wird der Erreger nicht oder nur unterhalb der Nachweisgrenze ausgeschieden. Mikroskopisch sind im Darmgewebe säurefeste Bakterien nachweisbar. *Map* lässt sich aus Kot oder Darmgewebe auf verschiedenen Medien anzüchten (CHONDRON et al., 1994).

b. Subklinisches Stadium

Wenn die durch die Makrophagen aufgenommenen Mycobakterien nicht gehemmt oder abgetötet werden, erfolgt die intrazelluläre Vermehrung mit anschließendem Zelltod und Freisetzung von *Map* in das Gewebe und in das Darmlumen. Damit erhält die humorale Immunabwehr Zugriff auf den Erreger, jedoch wirken die produzierten gegen *Map* gerichteten Antikörper nicht protektiv. Das infizierte Tier zeigt noch immer keine klinischen Symptome, aber pathomorphologisch kommt es zu einer gering- bis mittelgradigen Schleimhauthypertrophie und Vergrößerung der Mesenteriallymphknoten mit Infiltration epitheloider Zellen, Langhans'scher Riesenzellen und schaumig erscheinenden Makrophagen mit phagozytierten säurefesten Stäbchen (BÜTTNER et al., 2005).

Nach CHONDRON et al. (1994) sind die Veränderungen zu diesem Zeitpunkt in der Regel lokal begrenzt.

c. Klinisches Stadium

Die Inkubationszeit liegt bei zwei bis zehn Jahren, im Durchschnitt erkranken die Tiere in einem Alter zwischen drei und sechs Jahren. Die Klinik ist am Anfang von Intervallen der Besserung gekennzeichnet (WHITLOCK und BUERGELT, 1996).

Dabei herrschen zunächst unspezifische Symptome wie chronisch intermittierender Durchfall, Abmagerung bis zur Kachexie und nachlassende Milchleistung bei zunächst erhaltener Futteraufnahme und ungestörtem Allgemeinbefinden vor (ROSENBERGER, 1978). In dieser Phase der Erkrankung ist die humorale Immunität vorherrschend (CHIODINI et al., 1984) und der Nachweis von Antikörpern ist möglich. Die im subklinischen Stadium beschriebenen Veränderungen verstärken sich (WHITLOCK und BUERGELT, 1996).

d. Finales Stadium

Das letzte Stadium der Infektion ist gekennzeichnet durch wässrigen, übelriechenden Durchfall, der im Strahl abgesetzt wird und mit feinen Gasbläschen durchsetzt sein kann. Hervorgerufen werden die Durchfälle durch die fortschreitende Darmschleimhauthypertrophie, einer stark eingeschränkten Resorptions- und Sekretionsleistung der betroffenen Darmabschnitte. Die Malabsorption und Maldigestion wird gefolgt von einer ausgeprägten Hypoproteinämie. Die Tiere magern massiv ab, bei erhaltener Fresslust. Das Haarkleid wird stumpf und glanzlos und es bilden sich Hungerödeme, insbesondere an Triel und Unterkiefer. Mit dem Voranschreiten der Krankheit ist das Allgemeinbefinden mehr und mehr gestört (DIRKSEN et al., 2003).

Pathologisch-anatomisch weist die Darmschleimhaut von Ileum, Jejunum und Kolon eine hochgradige Hypertrophie mit hirnwindungsähnlicher Struktur auf. Die Mesenteriallymphknoten sind hochgradig geschwollen und zeigen im histologischen Bild eine granulomatöse Entzündung.

Zu diesem Zeitpunkt wird der Erreger massiv ausgeschieden, damit kann er im Direktausstrich der Kotprobe mit der Ziehl-Neelsen-Färbung mikroskopisch oder nach Anzüchtung und Färbung nachgewiesen werden. Der serologische Nachweis kann zu diesem Zeitpunkt schon nicht mehr möglich sein, da die humorale Immunantwort bis zur Anergie abnimmt (CHIODINI, 1996).



Abbildung 2: „Eisbergeffekt“ bei der Paratuberkulose nach WHITLOCK und BUERGELT (1996)

Ein Tier mit hochgradigen klinischen Erscheinungen ist nur die Spitze des Eisberges. Die Autoren gehen davon aus, dass auf dieses Tier 15 bis 25 infizierte Tiere in derselben Herde kommen, wie in Abbildung 2 dargestellt. Das finale Stadium ist in Europa nur noch selten zu sehen, da die Tierhalter die Krankheitserscheinungen frühzeitig wahrnehmen und die Tiere aus wirtschaftlichen und tierschutzrechtlichen Gründen abschaffen (SCHOOS, 2005).

2.4 Diagnostik

Die zuverlässige *intra vitam* Diagnostik einer Infektion mit *Map* ist aufgrund der besonderen Pathogenese der Paratuberkulose sehr schwierig (KALIS et al., 2002; NIELSEN and TOFT, 2008).

Trotz vieler Neuentwicklungen in den letzten Jahren konnten keine entscheidenden Fortschritte zur Verbesserung der Diagnostik verzeichnet werden (KÖHLER, 2007). Es existiert derzeit kein Testverfahren, welches infizierte Tiere in allen Krankheitsstadien sicher erkennt (KÖHLER, 2010 A). Die Antikörperproduktion erfolgt erst in der subklinischen Phase. Zu diesem Zeitpunkt hat das erkrankte Tier bereits mit der Ausscheidung von *Map* begonnen. Die Ausscheidung erfolgt intermittierend. Klinische Erscheinungen werden frühestens ab einem Alter von drei und mehr Jahren wahrgenommen.

Nach jüngeren Ergebnissen von Gierke (2009) weist der Pourquier-ELISA, Institut Pourquier, Montpellier, Frankreich gute, der Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden dagegen unzureichende Spezifität auf. Die Autorin folgerte im Rahmen eines Forschungsprojektes in subklinisch infizierten Rinderherden Thüringens, dass für die Paratuberkulose-Einzeltierdiagnostik derzeit ausschließlich die Kultivierung von *Map* aus Kot unter standardisierten Bedingungen empfohlen werden kann.

2.4.1 Direkter Erregernachweis

Mikroskopie

Der direkte Nachweis von *Map* kann mittels Mikroskopie aus Kot, Rektumschleimhaut oder Mesenteriallymphknoten erfolgen. Die Darstellung der Mykobakterien erfolgt mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung. Charakteristisch für *Map* sind rot gefärbte Stäbchen, die in Nestern angeordnet sind. Da auch atypische Mykobakterien, wie z.B. die Grasmykobakterien, säurefest sind und sich rot anfärben, lassen vereinzelte säurefeste Stäbchen nicht auf *Map* schließen.

Diese Methode ist nur für eine Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose von Bedeutung, da der Erreger in der subklinischen Phase nur intermittierend ausgeschieden wird und mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchung keine sichere Aussage zum Status des Tieres gemacht werden kann. Die Sensitivität der Methode ist sehr gering und zur Erkennung subklinisch erkrankter Tiere ungeeignet (MERKAL et al., 1968). Der mikroskopische Nachweis von *Map* gelingt nur bei 25-35% der kulturell positiv getesteten Kotproben (HIETALA, 1992).

Kultureller Nachweis

Eine weitere direkte Nachweismethode stellt der kulturelle Nachweis aus Organmaterial und Kotproben dar. Diese Methode gilt zurzeit als zuverlässigste Methode für den *Map* Nachweis. Der Nachweis von *Map* mittels Kultivierung wird als „Golden Standard“ angesehen (TWORT und INGRAM, 1912; MERKAL et al., 1987 und HIALTA, 1992). Zur Bestätigung, dass es sich um *Map* handelt, schließt sich an die Kultivierung eine Untersuchung mittels molekularbiologischer Methoden (PCR) an.

An der Justus-Liebig-Universität Giessen, Fachbereich Veterinärmedizin wird an einem Verfahren zur Frühdiagnostik von *Map* mit Hilfe eines minimal-invasiver Verfahren zur Entnahme von Gewebeproben aus Darmlymphknoten mittels Endoskopie gearbeitet, aus denen anschließend die Kultivierung von *Map* erfolgt (DOLL, 2007). Diese Ansätze werden im Rahmen eines Infektionsversuches und eines Feldversuches an Kälbern und Kühen bearbeitet (MENGE et al., 2009).

Die kulturelle Anzüchtung aus Kotproben ist nur dann möglich, wenn durch das erkrankte Tier auch *Map* ausgeschieden wird (GIERKE, 2009).

Map ist ein sehr langsam wachsender Keim. Eine definitive Aussage über das Vorhandensein von *Map* kann frühestens 12 Wochen nach Ansatz der Kultur gemacht werden. Um der Gefahr zu begegnen, dass die Begleitflora die *Map*-Kultur überwuchert, müssen die Spezialnährböden dekontaminiert werden. Der Erreger selbst stellt hohe Ansprüche an den Nährboden. Als Nährboden wird hauptsächlich der Herold's-Egg-Yolk-Nährboden genutzt. Dieser muss mit Mycobaktin versetzt sein (STRATMANN und GERLACH, 2005), damit *Map* kultiviert werden kann.

Die Spezifität der Kultur liegt bei fast 98% (NIELSEN et al., 2002 A), die Sensitivität einer einmaligen Kotuntersuchung liegt aufgrund des Risikos der Überwucherung durch die Begleitflora und aufgrund der intermittierenden Ausscheidung zwischen 20 und 65% (WHITLOCK et al., 2000).

Das BACTEC® System stellt eine zeitsparende und sensitivere Alternative da. Hier erfolgt die Kultivierung auf flüssigen Spezialnährböden, bei der das Bakterienwachstum über die Freisetzung von ¹⁴CO₂ bestimmt wird. Die Bebrütungszeit dieser Kultur beträgt 5 Wochen (WHITTINGTON et al., 1998).

Nachweis von Erreger-DNA

Eine weitere direkte Nachweismethode stellt die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) dar. Diese Methode zur „in vitro-Amplifikation“ von Erreger DNA liefert ein schnelles Ergebnis.

Für den *Map*-Nachweis werden zunächst Primer auf Basis von Insertionselementen wie IS900 oder ISMav2 genutzt. Der Nachweis kann aus Blut (KÖNIG et al., 1993), aus Lymphgewebe (CHALLANS et al., 1994), Milch (HERMANN et al., 1999) und Kot (WHIPPLE et al., 1992) erfolgen. Obwohl DNA-Sonden die Möglichkeiten des Erregernachweises in

verschiedenen Substraten bieten, wird die Sensitivität der beschriebenen Methode als zu niedrig angesehen (VAN DER GIESSEN et al. 1992). Mit dem Ziel die Sensitivität des molekularbiologischen Nachweises zu erhöhen, wurde eine Sonde auf Basis von 16S ribosomaler RNA (rRNA) entwickelt, mit der es gelang, alle *Map* positiven Proben aus 20 Kotproben zu identifizieren (VAN DER GIESSEN et al., 1992).

Der Nachweis über die PCR aus dem Kot von infizierten Tieren ist aufgrund von PCR hemmenden Substanzen im Kot relativ schwierig. Darüber hinaus gilt die Methode als wenig spezifisch. Ein weiteres Problem stellt die intermittierende Erregerausscheidung dar. Die PCR ist nur im Falle einer mittel bis hochgradigen Erregerausscheidung erfolgversprechend (SCOTT et al., 2007).

Die Real-Time PCR stellt eine Weiterentwicklung der herkömmlichen PCR dar. FANG et al. (2002) ermittelte beim Vergleich von Kotkultur und einem IS900-basierten Real-Time PCR-Verfahren zum Nachweis von *Map* aus Rinderkotproben Sensitivitäten von 93% und 96% sowie eine Spezifität von jeweils 92% durch das PCR-Verfahren.

Die Vorteile der PCR liegen im geringem Zeitaufwand und der Möglichkeit einen hohen Probendurchsatz zu erreichen (KÖHLER et al. 2005).

Die Unterschiede in der Sensitivität des kulturellen Nachweises zu molekularen Methoden sind bedeutend. Dies zeigte sich in Studien, in denen die Real-Time PCR -Methode deutlich mehr positive Ergebnisse lieferte (BÜTTNER et al., 2005).

2.4.2 Indirekter Erregernachweis

„Johnin“-Test

In Anlehnung an den Tuberkulintest, der erfolgreich im Rahmen der Tuberkulosebekämpfung eingesetzt wurde, wurde der intradermale Johnin-Test entwickelt (STEPHAN, 2007). Das Testprinzip beruht auf einer Überempfindlichkeitsreaktion sensibilisierter Tiere und gilt als Nachweis einer spezifischen zellvermittelten Immunantwort auf *Map*-Antigen. Wird 24 bis 72 Stunden nach intrakutaner Injektion von 0,1-0,2 ml des Allergens (Johnin) eine Dickenzunahme um mehr als 5 mm festgestellt, wird das Testergebnis positiv bewertet. Anstelle von Johnin kann ein gereinigtes aviäres Proteinderivat (PPD) verwendet werden, wobei die Ablesung 72 Stunden nach intrakutaner Injektion erfolgt.

Problematisch wird die starke Kreuzreaktion mit anderen Mykobakterien, wie *M. bovis* und anderen bewertet (STRATMANN et al., 2005), die falsch positive Resultate liefern kann. Der Johnin-Test verfügt über eine geringe diagnostische Spezifität und Sensitivität und der Ausfall des Tests ist stark von der Herdengröße und dem Alter der Tiere abhängig (KALIS et al., 2003). In Deutschland wird der Johnin-Test nicht durchgeführt, da er in keinem der freiwilligen Bekämpfungsprogramme vorgesehen ist und derzeit kein zugelassenes *Map*-Antigen verfügbar ist.

Interferon- γ Test

Eine Methode zum Nachweis der zellvermittelten Immunantwort gegen *Map* stellt der Einsatz des Interferon- γ Tests dar (COLLINS, 1996; NIELSEN und TOFT, 2008).

Die Methode beruht auf der Tatsache, dass *Map*-spezifische T-Lymphozyten nach Stimulation durch *Map*-Antigen das Zytokin Interferon- γ (IF- γ) produzieren, welches dann nachgewiesen wird. Jungtiere und Tiere in der Frühphase der Infektion können als Reagenten erkannt werden (HUDA et al., 2003). In Abhängigkeit von der untersuchten Population variiert die Sensitivität dieses Tests zur Identifikation infizierter Tiere zwischen 13 und 85% (NIELSEN und TOFT, 2008). Die geringe Spezifität von 66-67% des Tests bedingt falsch positive Testergebnisse (BÜTTNER et al., 2005).

Agargel-Immunodiffusionstest

Der Agargel-Immunodiffusions-Test (AGID) ist ein Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen *Map*. Das Verfahren ist kostengünstig und führt schnell zu einem Ergebnis. Es ist aber nur dann einsetzbar, wenn die Tiere Antikörper produzieren, was in der Regel der Fall ist,

wenn bereits klinische Symptome bestehen. Nur in diesem Stadium verfügt der Test über eine ausreichende Sensitivität von über 50%. Bei subklinisch infizierten Tieren liegt die Sensitivität dieses Testsystems bei 27-29% (HIETALA, 1992).

Komplementbindungsreaktion (KBR)

Die Komplementbindungsreaktion (KBR) war das erste serologische Verfahren zur Diagnostik von Paratuberkulose (BANG und ANDERSEN, 1913).

Die Methode beruht auf dem Nachweis Komplement-bindender Antikörper im Serum des Probanden. Die KBR wurde lange Zeit als Standardmethode zum Nachweis von gegen *Map* gerichteten Antikörpern von offizieller Seite anerkannt und ein negatives Testergebnis ist häufig Voraussetzung für den Import von Tieren. Für die KBR hängen Sensitivität und Spezifität von dem Alter der Tiere ab sowie von dem Krankheitsstadium, in dem sich infizierte Tiere zum Zeitpunkt der Probennahme befinden (KALIS et al., 2002). Die Methode wird zur Bestätigung klinischer Fälle angewandt. Sensitivitäten zwischen 10% und 90% wurden ermittelt (REICHEL et al. 1999; KALIS et al., 2002). Die Spezifität der Methode wird mit etwa 70% angegeben, wobei für die KBR in nicht infizierten Herden der USA Spezifitäten zwischen 95 und 100% ermittelt wurden (KALIS et al., 2002). Die KBR ist nicht tierartsspezifisch und durch den komplexen Aufbau nicht international standardisiert (WINTERHOFF, 2000). Im Rahmen von Sanierungsprogrammen wurde die KBR durch den Einsatz von Testsystemen, welche auf Basis des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay beruhen verdrängt.

Enzym-Linked Immunosorbent Assay

Der Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) wurde erstmals durch ENGWALL und PERLMANN im Jahr 1971 beschrieben. Mittels ELISA können im Serum *Map*-spezifische Antikörper nachgewiesen werden.

Der diagnostische Wert des ELISA ist nach COLLINS (1996) hoch, da die Tiere bereits in der subklinischen Phase der Paratuberkulose positiv getestet werden können. Bei einigen Testkits ist eine Präabsorption mit *M. phlei* zwecks Ausfällung von Antikörpern, welche gegen apathogene Mykobakterien gerichtet sind, vorgeschaltet (STRATMANN, 2006), was der Spezifität des Testsystems zugute kommt

Die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testmethoden beruht auf dem Vergleich mit dem Nachweis von *Map* in der Kotkultur als „Goldstandard“ der *Map*-Diagnostik (siehe Tabelle 1). Der Vorteil des ELISA liegt in der Standardisierbarkeit und der Automatisierbarkeit des Tests. In Deutschland befinden sich zu Beginn des Versuchs folgende ELISA auf dem Markt, deren Testcharakteristiken in Tabelle 1 ausgewiesen sind:

1. SVANOVIR® Paratuberkulose ELISA (Para-TB-Ab) von Svanova Biotech, Uppsala, Schweden (SVANOVIR-ELISA)
2. Pourquoi-ELISA, Institut Pourquoi, Montpellier, Frankreich (Pourquier-ELISA)
3. HerdCheck™ Mycobacterium paratuberculosis von IDEXX, Westbrook, Maine, USA, (IDEXX-ELISA)
4. Synbiotic, Synbiotics, Lyon, Frankreich (SYNBIOTIC-ELISA)

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der in Deutschland für den Nachweis von Antikörpern gegen *Map* im Jahr 2004 zugelassenen ELISA Testkits nach KÖHLER et al. (2004)

Nachweisverfahren	Sensitivität	Spezifität
SVANOVIR-ELISA	70,0%	76,6%
POURQUIER-ELISA	53,6%	99,3%
IDEXX-ELISA	55,5%	94,8%
SYNBIOTIC-ELISA	40,0%	94,8%

Durch den Tiergesundheitsdienst Bayern e. V. wurde mit *SMapS-1* (sequentielle *Map*-Serologie) ein Untersuchungskonzept erarbeitet, das auf Verbindung von der Analytik mittels Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden, IDEXX-ELISA, Westbrook, Maine, USA und Pourquier-ELISA, Institut Pourquier, Montpellier, Frankreich beruhte (BÖTTCHER und GANGL, 2004).

Dazu wurden aus 119 Herden 2.478 Serumproben untersucht. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, dient der Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden dabei einem ‚Screening‘ und somit der Vorselektion von Proben. Positiv getestete Proben wurden im Anschluss mittels IDEXX-ELISA, Westbrook, Maine, USA und Pourquier-ELISA, Institut Pourquier, Montpellier, Frankreich untersucht und entsprechend der Reaktion in fünf Kategorien unterteilt. Sofern alle Tests in der Untersuchungskaskade positiv reagieren, besteht für die getestete Herde ein hohes Risiko einer Paratuberkuloseinfektion.

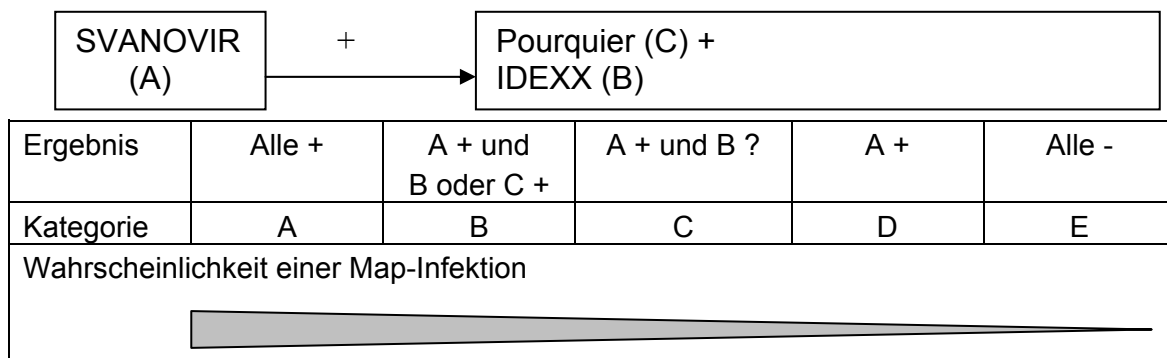


Abbildung 3: *SMapS*-System nach BÖTTCHER und GANGL (2004)

Die Sensitivität und Spezifität der ELISA's wurden durch 747 in der Kotkultur untersuchte Tiere ermittelt. Es wurde festgestellt, dass nicht alle im Kot positiv getesteten Tier auch im ELISA positiv reagierten.

2.5 Bekämpfung der Paratuberkulose

2.5.1 Therapie

Eine erfolgreiche Therapie der Paratuberkulose bei Wiederkäuern ist derzeit nicht möglich, da der Erreger schwer zugänglich intrazellulär in Makrophagen lokalisiert ist. (ST JEAN, 1996). Mit Tuberkulostatika und Antihistaminika (MERKAL et al. 1970) können klinische Symptome gemildert werden, jedoch sind derartige Präparate nicht für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen.

Antimykobakteriell wirksame Medikamente (z.B. Clofazimin, Isoniazid und Rifampin) reduzieren die klinischen Symptome (CHIODINI et al., 1984). Aber auch nach langer Behandlungsdauer kann eine Erregerausscheidung nicht unterbunden und der Erreger nicht

eliminiert werden (ST JEAN, 1996). Erkrankte Tiere stellen damit ein hohes Infektionsrisiko für die Herde dar. Eine Behandlung kommt aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen und der geringen Aussicht auf Erfolg nicht infrage, selbst wenn es Autoren gibt, die bei sehr wertvollen Tieren einen Therapieversuch unter Einhaltung eines strengen Hygieneregimes empfehlen (ST JEAN, 1996).

2.5.2 Impfung

Im Jahr 1926 wurde erstmals eine Impfung gegen Paratuberkulose beschrieben, bei der eine Lebendvakzine angewendet wurde (VALLEE und RINJARD, 1926). Nachdem der Gesundheitsdienst für Tiere der Niederlande bereits im Jahr 1942 ein freiwilliges Programm zur Eradikation von Paratuberkulose auf Basis der „Test and Cull“ Strategie etablierte, welches wegen der hohen Kosten durch die Landwirte kaum angenommen wurde (BENEDICTUS et al. 2000), beschloss man später ebenfalls, infizierte Bestände zu impfen (KALIS et al. 2001). Unabhängig davon, ob eine Lebend- oder eine Totvakzine verwendet wurde, führte die Impfung zur Verminderung der Anzahl an Paratuberkulose erkrankter Tiere und half, die wirtschaftlichen Verluste zu reduzieren. Die Impfung resultierte jedoch nicht in einer Verminderung der Herden- bzw. Einzeltierprävalenzen, da die Ausscheidung von *Map* durch infizierte Tiere nicht unterdrückt wird (BENEDICTUS et al. 2000; KALIS et al., 2001). In der letztgenannten Studie stellen KALIS et al. (2001) weiterhin fest, dass mit einem guten Hygienemanagement bessere Sanierungserfolge erreicht werden können als mittels Impfung unter Verwendung von Totimpfstoff. Als Nebenwirkung der Impfung können an der Injektionsstelle erhebliche und lange persistierende lokale Reaktionen in Form von Granulomen entstehen, dies ist bei Fehlinjektionen auch beim Menschen möglich.

Der Einsatz von Testmethoden zum Nachweis einer bestehenden Infektion mit *Map*, die auf dem Antikörpernachweis beruhen, ist nach einer Impfung mit dem oben genannten Impfstoff nicht mehr möglich. Zudem führte die Impfung dazu, dass geimpfte Tiere aufgrund von Kreuzreaktionen mit anderen Mykobakterien über Jahre positiv beim Tuberkulintest reagierten. Damit war in Impfbetrieben eine amtliche Tuberkulosekontrolle nicht mehr möglich (KÖHLER et al., 2001).

2.5.3 Grundsätze einer Sanierung

In den meisten der Ländern, in denen die Paratuberkulose verbreitet ist, wurden in den letzten Jahren Sanierungsmaßnahmen verschiedenster Art erprobt. Bereits Anfang der Zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts versuchte man in Frankreich die Paratuberkulose über Impfmaßnahmen zu bekämpfen. Die Niederlande blicken ebenfalls auf eine lange Tradition in der Paratuberkulosebekämpfung zurück (BENEDICTUS et al. 2000).

Ein Sanierungsprogramm zur Bekämpfung der Paratuberkulose beruht auf drei Säulen:

1. Der Erkennung und Eliminierung infizierter Tiere
2. Der Verhinderung der Neuinfektion
3. Der Vermeidung der Neueinschleppung der Paratuberkulose in eine Herde.

Auf Basis von Ergebnissen, die die Sanierungsprogramme in den verschiedenen Ländern geliefert haben, ziehen BENEDICTUS et al. (2000) die folgenden Schlussfolgerungen:

1. Paratuberkulose kann in Ziegen- und Schafhaltungen über Impfmaßnahmen in Zusammenhang mit Managementmaßnahmen und Maßnahmen zur Einschränkung des Tierverkehrs erfolgreich bekämpft werden.
2. Impfungen reduzieren kosteneffizient die wirtschaftlichen Folgen einer Paratuberkuloseinfektion, verhindern jedoch nicht die Infektion.
3. Beinahe alle bekannten Programme beziehen sich auf infizierte Herden und beruhen auf der Erkennung und Eliminierung infizierter Tiere im Anfangsstadium der klinischen Erkrankung.

4. Das einzige, bisher erfolgreiche Programm zur Bekämpfung der Paratuberkulose beruht auf einer einmaligen Impfung, gefolgt von Kotprobenuntersuchungen und Eliminierung aller positiv getesteten Tiere.
5. Das seit 1998 in den Niederlanden etablierte Programm zur Sanierung von infizierten Herden, welches auf einer Kombination der „Test and Cull Policy“ und Managementmaßnahmen beruht, hat nicht zur erwünschten Reduzierung der *Map*-Herdenprävalenz geführt.

Nach den Leitlinien des BMELV (Anonymus, 2001) sind klinisch kranke Tiere sofort aus dem Sanierungsbestand zu entfernen. Da die neugeborenen Kälber besonders empfänglich für eine Infektion mit *Map* sind, muss die Abkalbung und Aufzucht so erfolgen, dass der Kontakt mit dem Erreger möglichst unterbunden, zumindest aber minimiert wird. Neugeborene Kälber müssen schnellstmöglich vom Muttertier getrennt werden, Biestmilch sollte nur von *Map*-negativen Müttern vertränkt oder vor dem Verfüttern pasteurisiert werden. Kälber von positiv getesteten Tieren sollten von der Zucht ausgeschlossen werden.

Vor dem Ankauf von Tieren aus anderen Betrieben sollten diese auf eine Infektion mit *Map* untersucht und für *Map*-negativ befunden worden sein.

Die Ausbringung von Gülle auf Weideflächen sollte verhindert werden; Jungtiere sollten erst mit zwölf Monaten auf Weiden gehalten werden bzw. nicht auf Weiden verbracht werden, auf denen sich zuvor adulte Rinder befunden haben (COLLINS, 2004).

2.5.4 Erfahrungen zur Paratuberkulosesanierung auf internationaler und nationaler Ebene

Die Geschichte der Paratuberkulosebekämpfung reicht bis in das 18. Jahrhundert zurück (BENEDICTUS et al., 2000). In der Vergangenheit erfolgte die Bekämpfung auf Grundlage des intrakutanen Johnin-Tests oder der serologischen Untersuchung von Blutproben (Komplementbindungsreaktion). In den Niederlanden wurde ab 1983 die Impfung mit einer Totvakzine eingeführt. Diese Maßnahme resultierte in einer Verminderung des wirtschaftlichen Schadens, trug jedoch nicht zur Sanierung infizierter Herden bei (BENEDICTUS et al., 2000).

In neuerer Zeit haben verschiedene Länder Bekämpfungsprogramme etabliert, die auf einer Kombination von Maßnahmen beruhen. Die Teilnahme an solchen Programmen verläuft entweder auf freiwilliger Basis oder aber über eine Verpflichtung. Ziel solcher Programme ist eine landesweite Eradikation der Erkrankung.

In den Niederlanden wurde im Jahr 1998 ein nationales Programm zur Bekämpfung der Paratuberkulose eingerichtet (BENEDICTUS et al., 2000). Dieses Programm unterscheidet 10 verschiedene Status. Der Status 1 bis 4 bezieht sich auf infizierte Betriebe. Status 5 beschreibt Betriebe, von denen die Besitzer behaupten, dass sie keine an Paratuberkulose erkrankten Tiere beobachtet hätten. Der Status „Paratuberkulose frei“ kann nach durchlaufen des Status 6 bis 10 erreicht werden. Status 6 gilt für Herden, in denen alle Rinder über drei Jahre im ELISA-Testverfahren negativ befunden wurden. Über einen Zeitraum von minimal vier Jahren kann über eine Untersuchung von Kotproben (Kotkultur) und Abschaffung positiver Tiere die Paratuberkulosefreiheit (Status 10) erreicht werden (BENEDICTUS et al. 2000). In den Niederlanden und Belgien wird das landesweite Sanierungsprogramm durch die Milch verarbeitende Industrie unterstützt. Trotz dieser Maßnahmen sind die Niederlande bis in die heutige Zeit nicht amtlich anerkannt frei von Paratuberkulose (FRANKEN, 2005 und VOM SCHLOSS, 2000).

In Großbritannien wurde bei einer Untersuchung des britischen Landwirtschaftsministeriums festgestellt, dass jede dritte (34,7%) Milchviehhaltung von *Map* betroffen ist, deshalb soll der Erreger in Zukunft landesweit zurückgedrängt werden. Dabei will man sich an den Erfahrungen bei der Bekämpfung von *Map* in Skandinavien orientieren (STEIN, 2009).

Schweden ist seit 1995 frei von Paratuberkulose. Bei Auftreten von Reagenten wird ein Bestand komplett gemerzt. Seit 1995 werden die Importe von Samen, Embryonen und lebenden Tieren auf *Map* getestet (HOLMSTRÖM und STENLUND, 2005).

In der Zeit von 1995-2004 wurden 278 Rinder in Schweden importiert, darunter war kein einziges Milchrind. Alle Tiere wurden mit negativem Ergebnis mittels Kotkultur und

serologischer Untersuchung getestet. Die Untersuchungen werden vom Swedish Board of Agriculture finanziert (HOLMSTRÖM und STENLUND, 2005).

In Österreich trat am 3. April 2006 die Verordnung zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Kraft. Ziel dieser Verordnung ist das Ausmerzen der klinisch verdächtigen und labordiagnostisch bestätigten Fälle

In den USA wurden seit 1999 mehr als 65 Mio. US \$ in Paratuberkuloseüberwachungsprogramme investiert (SCHUFF, 2005). In 42 US-Bundesstaaten existieren Sanierungsprogramme. In Pennsylvania beruht das Sanierungsprogramm auf der Erkennung infizierter Tiere mittels Kotkultur *Map*-positive Tiere werden aus dem Betrieb entfernt. Darüber hinaus sind Hygienemaßnahmen vorgeschrieben. Laborkosten sowie Verluste, die durch die Merzung positiver Tiere entstehen, werden in Form von Beihilfen entschädigt (WHITLOCK et al., 1994). Im Bundesstaat Iowa erfolgt die Sanierung von Betrieben mit hoher Prävalenz über Laboruntersuchungen, Hygienemaßnahmen und der Impfung von Kälbern (THOEN und MOORE, 1989).

Eine Feldstudie in Wisconsin mit dem Ziel der *Map* freien Aufzucht von Kälbern, schreibt folgende Maßnahmen vor (COLLINS, 2004):

1. Die Kälber müssen innerhalb einer Stunde von der Mutter entfernt werden.
2. Innerhalb von sechs Stunden nach der Geburt muss das Kalb mit Kolostrum einer *Map*-negativen Kuh getränkt werden.
3. Nach der Kolostrumphase werden die Tiere mit Milchaustauscher oder pasteurisierter Milch gefüttert.
4. Futter und Wasser der Färsen dürfen nicht mit dem Dung der Kühe in Berührung gekommen sein.
5. Jede Kuh wird im letzten Drittel der Laktation getestet.
6. Jedes positive Tier wird sichtbar gekennzeichnet.
7. Stark positive Tiere werden geschlachtet.
8. Kälber *Map*-positiver Mütter werden separat aufgezogen.
9. Kolostrum von *Map*-positiven Tieren darf nicht verfüttert werden.

Die Paratuberkulose ist seit 1983 in Deutschland meldepflichtig. Die Erkrankung stellt auch in Deutschland nicht nur ein tiergesundheitsliches, sondern auch ein ökonomisches Problem dar. Deshalb wurden am 17. Januar 2005 vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz die überarbeiteten „Leitlinien für den Umgang mit der Paratuberkulose in Wiederkäuerbeständen“ vorgelegt (BMELV, 2005). Die Ziele der Leitlinie sollen der Vereinheitlichung der Maßnahmen zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Deutschland dienen und Schäden einer Infektion in den Betrieben reduzieren. Die Weiterverbreitung der Erreger soll eingedämmt und die *Map*-Prävalenz gesenkt werden.

Das in den Leitlinien beschriebene Sanierungskonzept basiert auf einer Kombination von Maßnahmen:

1. Hygienemaßnahmen in jedem Bestand zur Vermeidung der Weiterverbreitung von Paratuberkuloseerregern über Regeln für die Jungtieraufzucht, das Kolostrummanagement, die Remontierung und den Zukauf.
2. Bestandsüberwachung mittels klinischer Überwachung, serologischer sowie bakteriologischer Untersuchung.

3. Vorbereitung einer flächendeckenden bundesweiten Überwachung bzw. Erfassung der Verbreitung der Paratuberkulose.

In Thüringen trat im Jahr 2003 das „Programm zur Bekämpfung der Paratuberkulose in den Rinderbeständen von Thüringen“ in Kraft, welches 2008 neugefasst wurde DONAT (2009). Derzeit sind 135 Milchviehbetriebe des Landes am Sanierungsprogramm beteiligt. Die Schwerpunkte des Thüringer *Map*-Sanierungsprogramms sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Säulen und Schwerpunkte des *Map*-Bekämpfungsprogramms in Thüringen nach DONAT (2009).

Säulen	Schwerpunkte
Diagnostische Maßnahmen	Serologie als Basisuntersuchung zum Einstieg in Sanierungsverfahren
	Kotkultur beginnt mit der 1. Kalbung und soll pro Tier einmal jährlich erfolgen
Merzung	Schlachtung kulturell <i>Map</i> positiver Tiere in Abhängigkeit von den ökonomischen Möglichkeiten des Betriebes.
Hygienemaßnahmen	Trennung von Kuh und Kalb nach der Geburt
	Tränken von Erstkolostrum nur, wenn es hygienisch einwandfrei gewonnen wurde und von <i>Map</i> negativen Kühen stammt.
	Verabreichung von Mischmilch nur nach Hitzebehandlung an Zuchtkälber
	Nachkommen von Tieren mit <i>Map</i> -Klinik oder <i>Map</i> -Ausscheider nicht zur Zucht zulassen
	Räumliche Trennung von Kälbern, Jungrindern und Kühen im Stall und auf der Weide, Trennung der Arbeitsgeräte

In Niedersachsen wurde 1990 mit einer systematischen *Map*-Sanierung begonnen. Aus diesen Ergebnissen resultierte die 1998 festgelegte „Satzung über die Gewährung von Beihilfen bei der Paratuberkulose der Rinder“ der niedersächsischen Tierseuchenkasse. An dem freiwilligen Verfahren sind derzeit ca. 100 Landwirte beteiligt. Neben der halbjährlichen serologischen Untersuchung aller Rinder in einem Alter von 24 Monaten und einer kulturellen Untersuchung von Kotproben sind durch die Landwirte, die eine Beihilfe beantragen spezifische Hygieneanforderungen zur Bekämpfung der Paratuberkulose einzuhalten. Rinder, die in zwei aufeinanderfolgenden serologischen Untersuchungen positiv reagieren, sind innerhalb von sechs Wochen aus dem Bestand zu entfernen (VOM SCHLOSS, 2000).

In Nordrhein-Westfalen gibt es seit 1992 eine vom Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft erlassene „Richtlinie für die Sanierung von mit Paratuberkulose infizierten Rinderbeständen“. Die Teilnahme am Sanierungsverfahren ist freiwillig. Neben der halbjährlichen Untersuchung von Kotproben aller Rinder in einem Alter von 18 Monaten werden auch Schafe und Ziegen in die erste Untersuchung integriert. Drei weitere kulturelle Kotuntersuchungen im Abstand von einem Jahr folgen. Reagenten müssen innerhalb von vier Wochen aus dem Bestand entfernt werden. Tiere, die eine *Map*-Klinik zeigen, werden umgehend serologisch untersucht. Wenn das Ergebnis positiv ausfällt, wird das Tier aus dem Bestand entfernt und nicht das Ergebnis der kulturellen Untersuchung abgewartet.

In Mecklenburg-Vorpommern wurde 2002 ein Landesversuch initiiert, dessen Schwerpunkt neben der Diagnostik auf einer *Map*-reduzierten bzw. -freien Aufzucht der Jungtiere liegt HÜTTNER et al. (2004), REHBOCK et al. (2009). Abb. 4 stellt den zeitlichen Ablauf und die

Grundsätze des Hygiene- und Herdenmanagements für eine effektive *Map*-Sanierung im Milch produzierenden Betrieb im Rahmen des Landesversuches dar.

Map - Maßnahmenkatalog Stall (Stand 1.2.11)

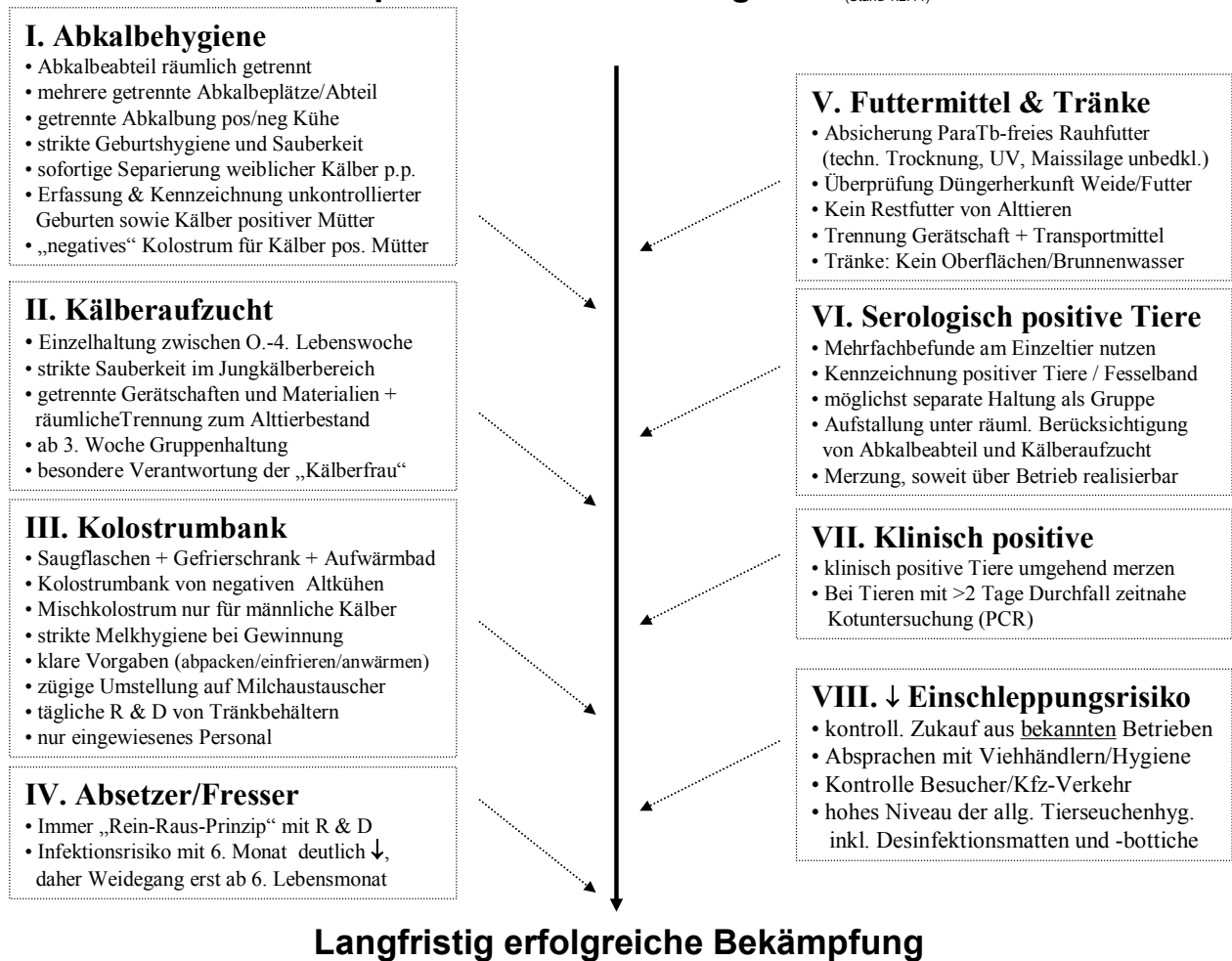


Abbildung 4: *Map*-Maßnahmenkatalog in Mecklenburg-Vorpommern. Flussdiagramm zum Verlauf und Details der zu ergreifenden Maßnahmen in beteiligten Milchbetrieben im Landesversuch.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Auswahl der Versuchsbetriebe

Die Studie wurde zwischen Januar 2003 und Dezember 2008 in vier großen landwirtschaftlichen Rinderhaltungen mit kumulativ etwa 21.000 gehaltenen Milchrindern des Landes Mecklenburg-Vorpommern durchgeführt. Der Langzeitversuch wurde gemeinsam mit den Betrieben durch eine Arbeitsgruppe, bestehend aus Fachleuten des Landesamtes für Landwirtschaft, Lebensmittel und Fischerei M-V, der Tierseuchenkasse M-V, der Landesforschungsanstalt M-V/ Institut für Tierproduktion umgesetzt.

Die Kandidaten rekrutierten sich aus Großbetrieben, die sich mit den ökonomischen Folgen der Paratuberkulose, wie hoher Durchseuchung und Erkrankungshäufigkeit, hohen Tierarztkosten und Tierverlusten auseinandersetzen hatten. Entscheidend bei der Auswahl waren überdies ein professionelles Herdenmanagement, eine lückenlose Dokumentation und eine hohe betriebliche Motivation, um einen langjährigen Versuch verlässlich und aktiv begleiten zu können. Die Vorgespräche schlossen Betriebspersonal und Hoftierärzte mit ein. Die Betriebsmerkmale werden nachfolgend detailliert beschrieben und sind in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

3.2 Betriebsmerkmale

Betrieb A

Betriebsrichtung und Größe der bewirtschafteten Fläche

Es handelt sich um einen Milch produzierenden Betrieb mit 415 Milchkühen und insgesamt 341 Jungtieren. Die bewirtschaftete Fläche beträgt 207 ha Grünland und 643 ha Ackerland.

Haltungsform

Der Betrieb betreibt ganzjährige Stallhaltung. Die Rinder werden in einem Boxenlaufstall (Baujahr 1990) gehalten, der mit Tiefstreu-Liegeboxen ausgestattet ist, welche mit Stroh eingestreut werden. Der Abkalbebereich umfasst Gruppenlaufboxen mit Stroheinstreu. Bis zu einem Alter von zwei Wochen werden die Kälber einzeln in Iglus gehalten und danach in Gruppeniglus. Nach dem Absetzen werden die Jungtiere in separaten Gruppenboxen unter einem Dach zusammen mit den adulten Tieren auf Tiefstreu untergebracht.

Fütterung

Die Ration der Kühe besteht aus 43% Maissilage, 13% aus Anwelksilage, 19% aus Pressschnitzsilage, zu 3% aus Heu und Stroh, sowie zu 22% aus Kraftfutter, Mineralstoffen und Zusatzstoffen.

Neugeborene Kälber werden drei Tage lang mit Kolostrum des Muttertieres, bzw. mit Kolostrum *Map*-negativer Ammenkühe gefüttert. Ab dem vierten Tag bis zum Absetzen in der 10. Lebenswoche erhalten die Jungtiere Vollmilch.

Melktechnik und Milchleistung

Die Milchgewinnung erfolgt dreimal täglich in einem Fischgrätenmelkstand mit Schnellaustrieb. Im Jahr 2005 betrug die durchschnittliche Milchleistung 9.864 kg Milch pro Kuh.

Herdenmanagement und Gesundheitsstatus

Im Milchkuhbestand werden Rinder der Rasse Holstein-Schwarzbunte gehalten.

Weibliche Kälber werden im Betrieb aufgezogen und verbleiben dort, während männliche Kälber im Alter von zwei Wochen verkauft werden. Im Jahr 2005 betrug die Remotierungsrate im Milchkuhbestand 33,6%. Das Erstbelegalter liegt im Durchschnitt bei

15 Monaten, das Erstkalbealter liegt im Mittel bei 25 Monaten. Die Belegung erfolgt mittels künstlicher Besamung. Der Betrieb ist seit 2006 anerkannt „BHV-1 frei“ und „BVDV unverdächtig“.

Map-Herdenstatus bei Sanierungsbeginn

Anlässlich einer Bestandsuntersuchung auf Paratuberkulose wurden von insgesamt 434 untersuchten Rindern 32 fragliche und 67 positive Tiere ermittelt.

Betrieb B

Betriebsausrichtung und Größe der bewirtschafteten Fläche

Es handelt sich um einen Betrieb der sowohl eine Milchkuhherde, bestehend aus etwa 750 Milchkühen, als auch eine Mutterkuhherde mit 810 Rindern betreibt. Durch den Betrieb werden 1.100 ha Ackerland und 30 ha Grünland bewirtschaftet.

Haltungsform

Die laktierenden Kühe werden in einem Boxenlaufstall mit Spaltenboden gehalten, der nach der Wende auf Basis einer ehemaligen 2000-er Milchviehanlage der DDR umgebaut wurde. Die Liegeboxen sind mit Gummimatten ausgestattet. Trockensteher erhalten im Sommer stundenweise Auslauf auf einer Standweide. Die Vorbereitergruppe, die Kühe, welche zur Kalbung anstehen, ebenso wie die frisch gekalbten Kühe werden in Gruppenlaufboxen auf Stroheinstreu gehalten.

Kälber bis zur dritten Lebenswoche sind zunächst einzeln in Kälberiglus untergebracht und danach in 20-er Gruppenboxen auf Einstreu in einem separaten Stall. Ab dem dritten Lebensmonat erhalten die Kälber Auslauf auf einer Standweide.

Die älteren Kälber und die unter neun Monate alten Jungrinder sind zeitweise außerhalb des Stalles auf teilbefestigten Freiflächen bzw. in überdachten Boxen untergebracht. Die weitere Aufzucht der Jungrinder erfolgt gemeinsam im Stall und unter gleichen Bedingungen wie die der Milchkühe.

Fütterung

Die Ration der laktierenden Kühe besteht aus 60% Mais- und aus 30% Anwelksilage, die restlichen 10% bestehen aus Kraftfutter und Mineralstoffen. Frischlaktierende Tiere erhalten dieselben Komponenten im Verhältnis eins zu eins, die Trockensteher werden überwiegend mit Anwelksilage unter Zusatz von 5-6 kg Maissilage je Tier gefüttert. Die neugeborenen Kälber werden vom ersten bis dritten Lebenstag mit Kolostrum der eigenen *Map*-negativ getesteten Mutter bzw. aus einer von negativen Tieren angelegten Kolostrumbank getränkt, danach erhalten die Kälber Vollmilch, die zuvor mindestens 30 min auf 72°C erhitzt wurde.

Melktechnik und Milchleistung

Die Milchgewinnung erfolgt dreimal täglich mittels Fischgrätenmelkstand. Im Jahr 2005 betrug die durchschnittliche Milchleistung 7.920 kg Milch je Tier.

Herdenmanagement und Gesundheitsstatus

Die Milchkühe gehören der Rasse Holstein-Schwarzbunte an. Weibliche Kälber werden im Betrieb aufgezogen und später in die Herde integriert, männliche Kälber werden in der dritten Lebenswoche an Mäster verkauft. Das Erstbelegalter liegt bei 14 Monaten, das Erstkalbealter bei 24 Monaten. Die Remontierungsrate betrug im Jahr 2005 38,9%. Der Betrieb befindet sich in der BHV-1 Sanierung.

Map-Herdenstatus bei Sanierungsbeginn

Der Verdacht einer hohen *Map*-Durchseuchung war assoziiert mit der Abklärung eines klinischen Parkatuberkuloseverdacht, in dessen Folge von insgesamt 1430 blutserologisch untersuchten, überwiegend jüngeren Kühen bis zu 36 Monaten, 415 *Map*-positiv und 164 *Map*-fraglich reagierten.

Betrieb C

Betriebsgröße und -form

Im diesem Betrieb bestehen die Produktionszweige Milchviehhaltung und Ackerbau. Im Jahr 2005 wurden 435 Kühe und 459 Kälber und Jungrinder gehalten.

Von 1.500 ha werden 120 ha als Grünland bewirtschaftet, 30 ha sind Brachland und Gräben, die restlichen 1350 ha dienen als Ackerland.

Haltungsform

Der Betrieb besteht aus Teilen alter sanierter und neuer Stallanlagen.

Die laktierenden Kühe werden jeweils in Gruppen zu vierzig Tieren in einem Boxenlaufstall auf Spaltenboden gehalten. Die Liegeboxen sind mit Gummimatten ausgestattet. Trockensteher und tragende Färsen werden kurz vor dem Kalben auf Tiefstreu umgestallt. Dort verbleiben die Tiere bis sie in den Melkprozess integriert werden.

Die Kälber bis zum Alter von 14 Tagen werden einzeln in Iglus gehalten. Ab der dritten Lebenswoche stehen die Tiere in Gruppeniglus mit Einstreu, später in Gruppenboxen auf Stroh bis zur 10. Lebenswoche. Jungrinder, tragende Färsen und Trockenstehen werden auf Tiefstreu und tragende Färsen auch stundenweise auf der Weide gehalten.

Fütterung

Laktierende Kühe erhalten eine Ration aus Mais und Anwelksilage im Verhältnis 80% zu 20%. Kraftfutter wird entsprechend der Milchleistung zugefüttert. Trockensteher werden ausschließlich mit Mais und Stroh gefüttert.

Kälber erhalten bis zum fünften Lebenstag Kolostrum von der eigenen Mutter, sofern diese keine gegen *Map* gerichteten Antikörper aufweist. Sofern die Mutter ein positives Testergebnis aufweist wird das Kalb aus der Kolostrumbank mit Kolostrum von *Map*-negativen Tiere versorgt. Nach Ablauf der Kolostralmilchperiode werden die Kälber bis zur 3. Lebenswoche mit Vollmilch von *Map*-negativen Tieren aus Tränkautomaten gefüttert. Bis zum Absetzen nach der zehnten Lebenswoche erfolgt die Fütterung der Kälber mit Milchaustauscher.

Melktechnik und Milchleistung

Die Milchgewinnung erfolgt dreimal täglich mittels 'De Laval Swing over' - Melktechnik.

Im Jahr 2005 betrug die durchschnittliche Milchleistung 11.124 kg Milch je Kuh.

Herdenmanagement

Im Betrieb werden Kühe der Rasse Hostein-Schwarzbunte gehalten. Die weiblichen Kälber werden zur Bestandsreproduktion und zum Verkauf tragender Färsen aufgezogen. Der Großteil männlicher Kälber, bis auf 15-20 Bullenanwärter pro Jahr, werden in der dritten Lebenswoche zur Mast verkauft. Das Erstbelegungsalter liegt bei 14 Monaten, das Erstkalbealter bei 24 Monaten. Die Remontierungsrate betrug im Jahr 2005 34,1%. Der Betrieb ist seit 2003 „BHV-1 frei“ und seit 2005 „BVDV frei“.

***Map*-Herdenstatus bei Sanierungsbeginn**

Bei der serologischen Bestandsuntersuchung im Jahr 2002 auf *Map*-Antikörper wurden bei 422 untersuchten Rindern 48 *Map*-fragliche und 61 *Map*-positive Tiere ermittelt.

Betrieb D

Betriebsgröße und -form

Der Betrieb betreibt neben Milchviehwirtschaft auch Weidewirtschaft und Ackerbau.

Zum Versuchsbeginn wurden 1.300 Rinder, davon 750 Stück Milchvieh gehalten. Von 618 ha werden 400 ha als Ackerland und der Rest als Grünland genutzt. Der Betrieb besteht aus alter und neuer Bausubstanz.

Haltungsform

Rinder, die älter als 12 Monate sind, werden in einem Boxenlaufstall auf Spaltenboden gehalten. Die Liegeboxen sind mit Gummimatten ausgestattet. Die neugeborenen Kälber werden in Iglus und Einzelboxen, später in Gruppenboxen bis zum Alter von zwölf Monaten auf Stroh gehalten. In den Monaten April bis November werden die Tiere auf den Ganztagsweide, in den restlichen Monaten auf der Halbtagsweide gehalten.

Fütterung

Die Ration der adulten Rinder besteht zu je 50% aus Gras- und Maissilage, sowie aus verschiedenen anderen Einzelkomponenten, wie Kraftfutter und Mineralstoffen.

Kälber erhalten bis zum dritten Lebenstag Kolostrum von der eigenen Mutter, sofern diese keine gegen *Map* gerichteten Antikörper aufweist. Weist die Mutter ein *Map*-positives Testergebnis auf, wird das Kalb aus der Kolostrumbank versorgt. Nach Ablauf der Kolostralmilchperiode werden die Kälber mit Milchaustauscher gefüttert.

Melktechnik und Milchleistung

Die Milchkühe werden zweimal täglich mittels eines „side by side“ Melkstands gemolken. Im Jahr 2005 betrug die durchschnittliche Milchleistung 8.404 kg je Kuh.

Herdenmanagement

Die Milchkuhherde besteht aus Tieren der Rasse Holstein-Schwarzbunte. Im Betrieb geborene männliche Kälber werden an Mäster verkauft. Alle weiblichen Tiere verbleiben im Betrieb. Die Remontierungsrate betrug im Jahr 2005 39,9%. Das Erstbelegungsalter liegt bei 15 Monaten, das Erstkalbealter bei 26 Monaten. Der Bestand hat seit 2006 den Status „BHV-1 frei“ und „BVDV unverdächtig“.

Map-Herdenstatus bei Sanierungsbeginn

Vorberichtet wurde seitens des Betriebes auf der Basis stichprobenartiger Untersuchungen von einer hohen serologischen *Map*-Durchseuchung ausgegangen. Diese Annahme wurde durch nachfolgende Untersuchungen und eine hohe Zahl von Merzungen aufgrund klinisch manifester Paratuberkulose untermauert. Von 108 untersuchten Tieren reagierten 59 negativ, 18 fraglich und 31 positiv. Das bedeutet, dass 28,7 % der untersuchten Tiere *Map* positiv bzw. fraglich reagierten.

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung einzelner Betriebsmerkmale zu Versuchsbeginn im Jahr 2003

	Betrieb			
	A	B	C	D
Ø Herde (n) / davon Kühe	756 / 415	1.560 / 749	893 / 435	1.300 / 749
serolog. Ausgangsprävalenz (%) *	23	41	25	45
Weidegang	nein	ja	Färsen	ja
Tierzukauf vor Versuchsbeginn	2 Bullen	nein	nein	nein
Ø Remontierungsrate (%)	33,60	38,90	34,10	39,90
Ø Milchleistung (kg/Jahr)	9.864	7.920	11.124	8.404

* Für die serologische Untersuchung wurde der Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden genutzt

3.3 Datenerfassung, -bearbeitung und statistische Analyse

3.3.1 Datenquellen und Datentypen

In der vorliegenden Studie wurden tierbezogene Daten aus vier landwirtschaftlichen Betrieben analysiert, die Teilnehmer des Landesversuchs Mecklenburg-Vorpommern sind. Zunächst wurden Rohdaten aus drei verschiedenen Datenbanken zusammengeführt:

1. Daten aus dem Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere (**HIT**). In diesem System sind Daten von Rindern von der Geburt bis zum Tod erfasst, u. a. das Alter, die Nachkommen, die Abstammung, die Rasse sowie Daten zum Gesundheitsstatus. Außerdem erlaubt die HIT-Datenbank eine Rückverfolgung der Standorte eines jeden Tieres von der Geburt bis zu seinem Tod. Die Meldung der Tierdaten erfolgt durch den Tierhalter und ist gemäß § 28 der Verordnung zum Schutz gegen die Verschleppung von Tierseuchen im Viehverkehr vom 3. März 2010 Pflicht eines jeden Tierhalters.

2. Das Labor-, Informations- und Management System **LADIA** (BALVI GmbH, Lübeck, Deutschland). Über LADIA wird von Tieren stammendes Probenmaterial identifiziert. Das System erfasst Informationen über die Ohrmarkennummer des Einzeltieres, den Vorbericht, den Grund für die Einsendung, das Untersuchungsmaterial sowie das Untersuchungsergebnis. Die Untersuchungsdaten werden im Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern erhoben.

3. Die Datenbank des Landeskontrollverbandes (**LKV**). Hier werden betriebswirtschaftliche- und Leistungsparameter wie Milchleistung, Zellzahl, Keimzahl, Fruchtbarkeitskennzahlen, wie Zwischenkalbezeit, Zwischentragezeit, Besamungsdatum und das Kalbedatum erfasst. Außerdem werden aus diesem System standardisierte Werte, wie der Laktationswert, der Zellzahlwert und die Betriebsstandardkuh (BSK) errechnet.

Der Laktationswert ist ein Relativwert, der den Milchertragswert der Herde gleich 100 setzt und alle Abweichungen im Nettoertrag der Einzeltiere von diesem Herdenwert prozentual bewertet. Damit gibt der Laktationswert die Rangfolge der Kuh innerhalb der Herde nach ihrem Milchertrag an. Beim Zellzahlwert handelt es sich um einen um Milchmenge und Alter der Kuh korrigierten Wert der Eutergesundheit. Während Werte bis 20 eine gute Eutergesundheit bescheinigen, sind Werte über 50 als sehr bedenklich einzustufen. Der BSK-Wert ist ein betriebsökonomischer Wert, der die laktationsbedingten Einflussfaktoren, wie Alter, Laktationstag, Betriebsniveau, Abkalbemonat etc., ausschließt. Dieser Wert macht alle Tiere einer Herde untereinander vergleichbar und erleichtert es dem Tierhalter Ursachen von Leistungsschwankungen aufzuspüren. Abbildung 6 verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der Datenerfassung sowie der Einbindung der verschiedenen Datenquellen.

3.3.2 Auswahl von Prüfparametern

In den Tabellen 4, 5 und 6 sind diejenigen Parameter wiedergegeben, die aus den verschiedenen Datenquellen für die Analysen herangezogen wurden.

Tabelle 4: Parameter aus HIT

Parameter aus HI- Tier System	Parameter	Format	Art der Information
	Ohrmarke Tier	Text	absoluter Wert
	Geburt	Datum	
	Zugang	Datum	
	Abgang	Datum	
	Tot	Datum	
	Ohrmarke Mutter	Text	
	Abgangsart	Text	

Tabelle 5: Parameter aus LADIA

Parameter aus LADIA	Parameter	Format	Art der Information
	Ohrmarke Tier	Zahl	absoluter Wert
	Untersuchungsmaterial	Text	
	Ergebnis	Text	
	Art der Untersuchung	Zahl	codierter Wert

Tabelle 6: Parameter aus der Datenbank des LKV

Parameter der LKV- Datenbank	Abkürzung	Parameter	Format	Art der Information
	LOM	Ohrmarke Tier	Zahl	absoluter Wert
	Betrieb	Betriebsnummer	Zahl	absoluter Wert
	GebJahr	Geburtsjahr	Datum	absoluter Wert
	TodDate	Todesdatum	Datum	absoluter Wert
	AlterJahre	Alter in Jahren	Zahl	absoluter Wert
	LakNr	Laktationsnummer	Zahl	absoluter Wert
	Melktage	Melktage im Leben	Zahl	absoluter Wert
	milch_kg_305	305 Tageleistung Milch	Zahl	errechneter Wert
	fett_kg_305	305 Tageleistung Fett	Zahl	errechneter Wert
	eiw_kg_305	305 Tageleistung Eiweiß	Zahl	errechneter Wert
	mkg	Lebensleistung Milch	Zahl	absoluter Wert
	fett_pr	Durchschnittlicher Fettgehalt	Prozentzahl	Durchschnitt
	eiw_pr	Durchschnittlicher Eiweißgehalt	Prozentzahl	Durchschnitt
	ZKZ	Zwischenkalbezeit	Zahl	absoluter Wert
	BA	Anzahl Besamungen	Zahl	absoluter Wert
	Kalbungen	Anzahl Kalbungen	Zahl	absoluter Wert
	BSK	Betriebsstandartkuh	Zahl	errechneter Wert
	Laktationswert	Laktationswert	Zahl	errechneter Wert

3.3.3 Rohdatenerfassung

Die unter 3.3.2 beschriebenen Daten wurden systematisch in vierteljährlichen Abständen als Sammelabfragen aus den Datenbanken des HIT (Internet), des LKV (intern) und des LADIA (intern) abgefragt. Darüber hinaus wurden zusätzliche Daten aus den betrieblichen Herdenprogrammen herangezogen, wie beispielsweise die Identifizierung von *Map*-Abgangstieren, welche als rein innerbetriebliche Entscheidung getroffen wurde (siehe 4.3.3).

3.3.4 Datenbankvernetzung und deskriptive Analyse

Bedingt durch die Akkumulierung zehntausender Einzeltierdaten wurde eine automatisierte Datenverknüpfung zwingend erforderlich. Im Jahr 2005 wurde im Dezernat Informationstechnik des LALLF die Zuordnung der Rohdaten programmiert. Die

Programmierung erfolgte auf Basis von Perl® (<http://history.perl.org/>, 07.12.2010). Über einen Web-Server wird auf die Datenbank zugegriffen. Die Daten der einzelnen Datenbanken wurden anschließend über den Primärschlüssel „Lebendohrmarke“ zusammengeführt. Die Vernetzung ermöglicht die fortlaufende Verknüpfung der einfließenden Informationen, sodass frühzeitig erste Trends erkannt werden können. Aufgrund einer bestimmten Fehlerquote beim Einlesen beispielsweise von Befunddaten (fehlerhafte Ohrmarkenerfassung), werden die Daten einer Plausibilitätsprüfung unterzogen.

Die deskriptive Analyse erfolgte mittels MS Access, Grafiken wurden mit mittels MS Excel (Version 2003, Microsoft Corporation, Seattle, USA) erstellt.

Die Zusammenführung der Daten erfolgte entsprechend dem nachfolgenden Schema in Abbildung 5.

Datenverknüpfung

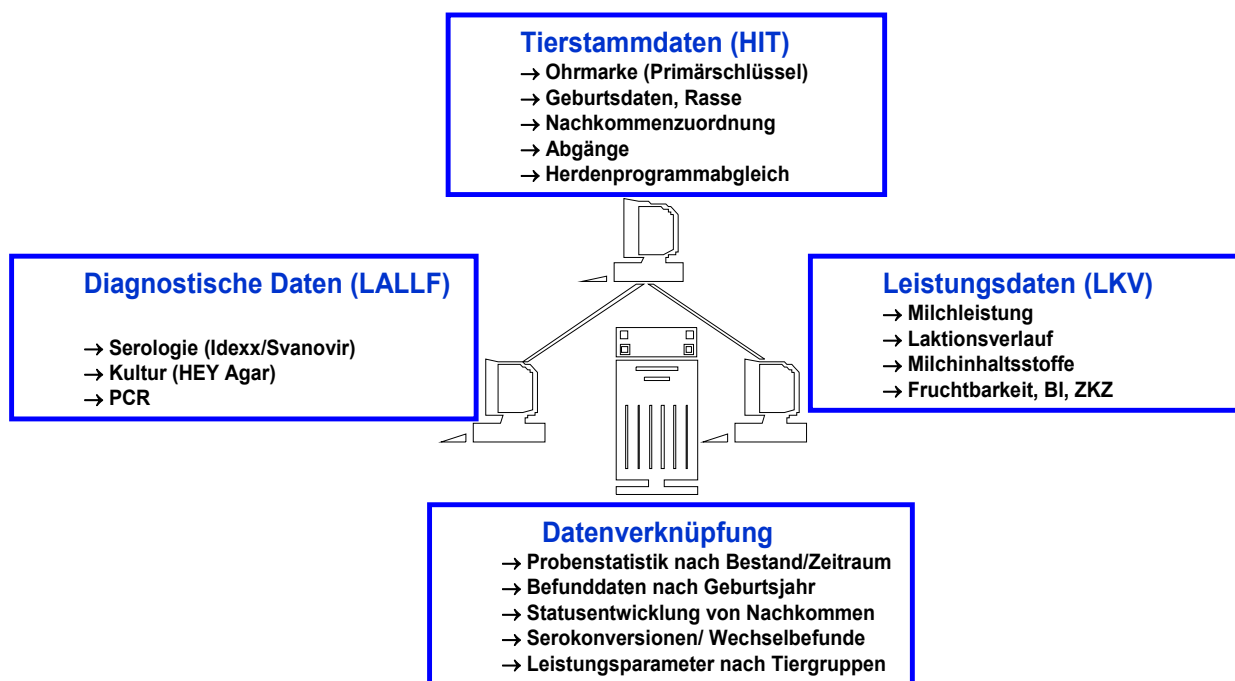


Abbildung 5: Überblick über die Art der Verknüpfung der verschiedenen Datenquellen

3.3.5 Uni- und multivariate Analyse

Primärdaten aus den oben genannten Datenbanken wurden mit Hilfe des MS-Office Paketes (Microsoft Corporation, Seattle, USA) weiter aufbereitet und komprimiert. Für die statistische Analyse wurden die Softwareprogramme NCSS 2004 (Number Cruncher, Statistical Systems, Version 2002 Keysville, Utah, USA), SPSS 2008 (SPSS for Windows Version 16, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und SAS for Windows Version 8 (SAS Institute, Cary, NC, USA) verwendet. Begleitet wurden die Analysen von Herrn Prof. Pfeiffer, Veterinary Epidemiology and Public Health Group, Veterinary College, London, UK (<http://www.rvc.ac.uk/VEPH/>, 07.12.2010) und Herrn Dr. Hüttner vom Epidemiologischen Dienst des LALLF Mecklenburg-Vorpommern (<http://www.LALLF.de>, 07.12.2010). Details der verwendeten Methoden werden im Ergebnisteil beschrieben.

3.4 Untersuchungs- und Auswertungszeitraum, Versuchstiere

Für die Untersuchungen stehen die Daten und die zugehörigen Untersuchungsergebnisse von Rindern der vier teilnehmenden Betriebe zur Verfügung, die in der Periode vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2006 geboren wurden. Seit Implementierung des Langzeitversuches im Jahr 2003 wurden in diesen vier Betrieben 12.498 Milchrinder von insgesamt 21.000 Rindern untersucht. Aus dieser Gesamtheit bildeten 4.959 Kühe die Basis für die Analysen, da für diese Tiere mindestens zwei oder mehr Untersuchungsbefunde vorliegen, so dass die Tiere in zuvor festgelegten Statusvarianten (siehe 3.6.1) zugeordnet werden. Die Zuordnung zu den Statusvarianten erfolgte in Abhängigkeit vom Untersuchungsergebnis, jedoch unabhängig von der Art des Testsystems, welches verwendet wurde (siehe 3.6).

Die leistungsbezogenen LKV-Daten werden seit dem 1.1.2004 übergeben. Die Programmierung der Datenvernetzung erfolgte unter Einbeziehung verschiedener Datenquellen, wie LKV, LADIA und HIT ab dem 1.1.2005 und wurde bis Ende 2008 fortlaufend optimiert.

In Abbildung 6 erfolgte eine Zuordnung aller versuchsrelevanten Daten in einer Zeitachse.

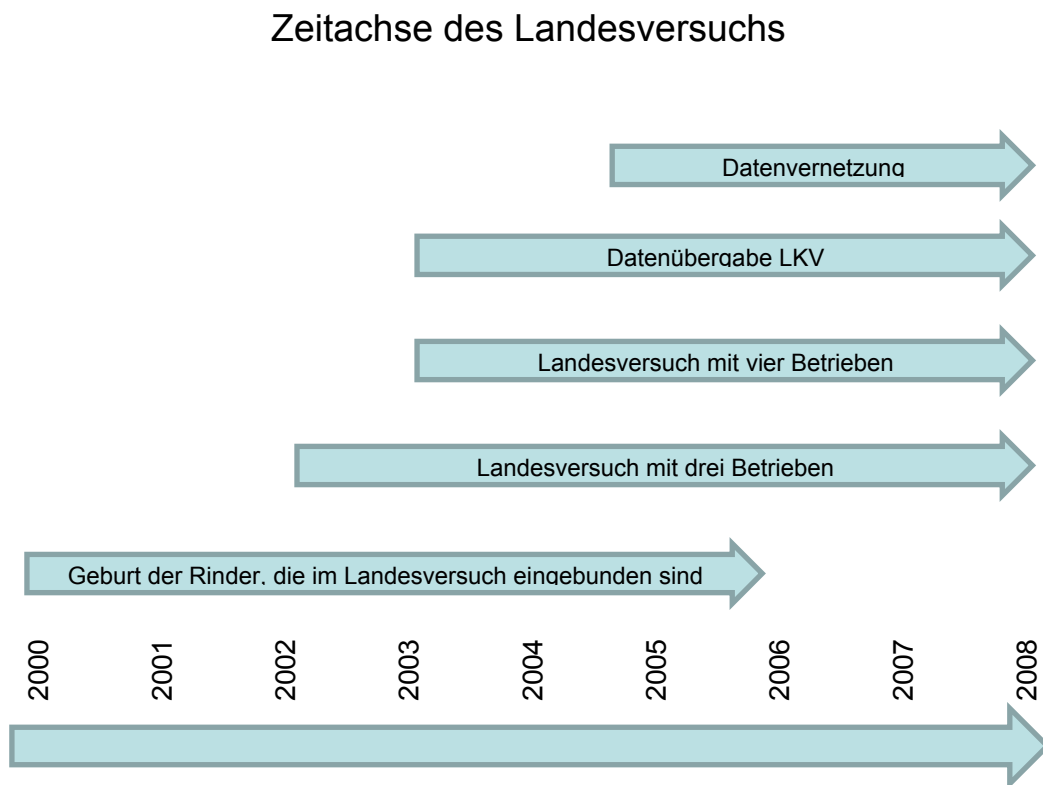


Abb. 6: Zeitachse des *Map*-Landesversuches M-V

3.5 Bekämpfungsstrategie, Bestandsbetreuung, Maßnahmenkatalog

Ziel des Langzeitversuches in Mecklenburg-Vorpommern ist es, den Paratuberkulose-Durchseuchungsgrad und die damit verbundenen wirtschaftlichen Verluste in vier Milchviehbetrieben des Landes zu senken. Dieses Ziel soll in Kooperation mit motivierten und informierten Tierhaltern sowie mit einem moderaten finanziellen Aufwand erreicht werden.

Seitens der am Langzeitversuch teilnehmenden Instanzen wurde ein Maßnahmenkatalog für das Sanierungsverfahren erarbeitet, der auf drei Säulen beruht:

1. Ermittlung infizierter und nicht infizierter Tiere mittels wiederholter diagnostischer Untersuchungen auf *Map*.
2. Umsetzung betrieblicher Hygiene- und Managementmaßnahmen, die das Risiko für eine Übertragung der Paratuberkulose reduzieren.
3. Aktive Begleitung der betrieblichen Maßnahmen und Entscheidungen durch Tiergesundheitsexperten vor Ort.

Der Maßnahmenkatalog berücksichtigt die folgenden Aspekte:

1. Abkalbehigiene
2. Kälberaufzucht
3. Kolostrummanagement
4. Jungtiermanagement
5. Futtermittel- und Tränkehygiene
6. Kennzeichnung *Map*-positiver Tiere
7. Umgang mit klinisch kranken Tieren
8. Senkung der Einschleppungsrisiken

Die regelmäßige Kontrolle und Überprüfung der Umsetzung dieser Maßnahmen obliegt der Betriebsleitung. Die Aufwendungen für die Diagnostik werden zu je einem Drittel vom Land, von der Tierseuchenkasse und vom Rinderhalter getragen. Die Gesamtkosten der Diagnostik in den Jahren 2003 bis 2008 belaufen sich für die vier teilnehmenden Betriebe auf eine Gesamtsumme von etwa 75.000€ (siehe 4.5).

3.6 Diagnostik

Für das Herdenscreening auf *Map*-Antikörper wurde während des gesamten Versuchs der Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden, eingesetzt. Ab 2007 erfolgte eine zusätzliche Untersuchung negativ getesteter Proben mittels Herdcheck™ Mycobacterium paratuberculosis von IDEXX Westbrook, Maine, USA, hinzu. In Anlehnung an das sequentielle serologische Untersuchungskonzept nach BÖTTCHER und GANGL (2004) wurde der zuletzt genannte ELISA nach Testung mit dem Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden zur Sicherstellung negativer Befunde verwendet. Die Entscheidung der, über die jährliche serologische Bestandsuntersuchung hinausgehenden Art der Einzeltierdiagnostik (Kot-PCR, Kot-Kultur), oblag dem Betrieb.

3.6.1 *Map*-Statusdefinition

Im Rahmen des Langzeitversuches wurde 2006 entschieden, ausschließlich Tiere in die Analyse eingehen zu lassen, von denen im Laufe des Beobachtungszeitraumes mehrfach Probenmaterial untersucht worden ist. In Abhängigkeit von der Kombination der einzelnen Untersuchungsergebnisse wurde dem Einzeltier eine Statusvariante zugeordnet. Ein solches

Vorgehen erlaubt eine Einschätzung der Prävalenzentwicklung in den einzelnen Herden bzw. eine Betrachtung des Einflusses einer Infektion auf Leistungsparameter in Abhängigkeit von der Stringenz, mit der die Diskriminierung zwischen *Map*-Einzeltierbefunden erfolgt. Es werden die Statusvarianten eins bis drei unterschieden (Abb. 7). Eine zusätzliche Statusvariante ($V_{4_{\text{ök}}}$) wurde der betriebswirtschaftlichen Analyse zu Grunde gelegt (siehe 3.7).

Statusvariante 1 (V1)	Positiv	Erstbefund oder Folgebefund positiv (auch wenn weitere Folgebefunde negativ / fraglich sind)
	Negativ	Erstbefund und alle Folgebefunde negativ wobei ein fraglicher Befund ‚zulässig‘ ist
	Fraglich	Alle Übrigen
Statusvariante 2 (V2)	Positiv	Erstbefund negativ und alle, mindestens jedoch zwei Befunde positiv
	Negativ	Erstbefund und alle Folgebefunde negativ, 1 x fraglich akzeptabel, soweit mindestens 3 Befunde
	Fraglich	Alle Übrigen
Statusvariante 3 (V3)	Positiv	Mindestens zwei Befunde ausschließlich positiv
	Negativ	Mindestens zwei Befunde ausschließlich negativ
	Fraglich	Alle Übrigen
Statusvariante "ökonomisch" ($V_{4_{\text{ök}}}$)	Positiv	Erster und letzte Befund positiv
	Negativ	Erster und letzte Befund negativ
	Fraglich	Erster und letzte Befund fraglich, Wechsel der Befunde

Abbildung 7: Unterscheidung infizierter von nicht infizierten Tieren auf Basis wiederholter *Map*-Untersuchungen (*Map*-Statusvarianten V1-V $_{4_{\text{ök}}}$).

3.7 Betriebswirtschaftliche Analyse

Grundlage der ökonomischen Bewertung von Leistungsunterschieden zwischen den als *Map*-positiv bzw. *Map*-negativ eingestuftem Milchkühen sind Daten, die im EXCEL-Format in Kooperation des LALLF mit dem LKV zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt stehen für die Analysen 9.328 Datensätze zur Verfügung, in denen folgende Merkmale erfasst sind:

- Ohrmarke,
- Befund der ersten und der letzten Untersuchung auf *Map*,

- Laktationszahl,
- Geburtsdatum,
- Alter bei Abgang in Monaten,
- ∅ Anzahl Tage in Laktation,
- ∅ Summe der Futtertage,
- ∅ Summe der Laktationstage,
- ∅ Zwischenkalbezeit,
- ∅ Besamungsindex,
- ∅ Milchleistung (kg) gesamt,
- ∅ Fett (kg) gesamt,
- ∅ Eiweiß (kg) gesamt,
- ∅ Laktationsleistung (kg),
- ∅ Fett (kg) je Laktation,
- ∅ Eiweiß (kg) je Laktation.

In Anlehnung an die Statusvarianten V1-V3 wurden für die ökonomische Betrachtung strengere Kriterien bezüglich der Zuordnung *Map*-positiv bzw. *Map*-negativ angewendet, in dem nur Kühen der vier untersuchten Betriebe der Status „negativ“ zugeordnet wurde, wenn sie im ersten und letzten Befund ein negatives Ergebnis aufweisen konnten. Analog gilt dies auch für Kühe, denen der Status *Map*-positiv zugeordnet wurde. Diese Statusvariante wurde mit V4_{ök} definiert.

Die ökonomische Bewertung der Folgen der Erkrankung erfolgte in zwei Richtungen. Für die Bewertung der Nutzungsdauer und der Lebensleistung konnten nur Daten von Tieren herangezogen werden, die zum Zeitpunkt der Analyse bereits abgegangen waren. Die Sortierung, Plausibilitätsprüfung sowie die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft EXCEL 2003. Die Signifikanz von Mittelwertdifferenzen wurde mit Hilfe des t-Testes geprüft. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Milchleistungen und der unterschiedlichen Milchinhaltstoffe wird die vermarktete Milch um Fett und Eiweiß korrigiert. Die Umrechnung auf EC-Milch erfolgte mit folgender Formel:

$$dt \text{ ECM} = (\text{Milchmenge [dt]} \times (0,38 \times \text{Fett-\%} + 0,21 \times \text{Eiweiß-\%} + 1,05)) / 3,28$$

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes Unterschiede im Leistungsniveau zwischen *Map*-positiven und *Map*-negativen Tieren ergeben hatten, indem Milchleistungs- und Fruchtbarkeitskennzahlen von Laktation zu Laktation gegenübergestellt wurden.

Für die Beschreibung der Leistungsfähigkeit wurden die Kennzahlen:

- Laktationsleistung und
 - Laktationsleistung je Laktationstag
- herangezogen.

Für die betriebswirtschaftliche Analyse der Fruchtbarkeit wurden die Parameter

- Zwischenkalbezeit und
- Besamungsindex

herangezogen.

Berücksichtigt wurden nur Kühe, die in der letzten Laktation wenigstens 300 Melktage aufwiesen und mehr als eine Laktation im Bestand verweilten. Auf Grund der zu geringen Datenmenge ab der dritten Laktation wurden alle Tiere mit mehr als drei Laktationen in eine Klasse zusammengefasst. Die Varianzanalyse erfolgte nach FISCHER und wurde mit XLSTAT 2008.4.01-ANOVA durchgeführt. Die zu erwartenden Einflüsse von Betrieb, Geburtsjahr und Laktationsnummer wurden für die zu prüfenden Kennzahlen im Modell berücksichtigt. Für alle Signifikanzen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ unterstellt und signifikante Testergebnisse mit hochgestellten, unterschiedlichen Buchstaben gekennzeichnet.

Die zu untersuchenden Merkmale wurden mit folgendem Modell getestet:

Y_{ijkl} = Betrieb_i + Gebjahr_j + Befund_k + LaktNr_l
 Y_{ijkl} Laktationsleistung (kg/Kuh), Laktationsleistung/ Laktationstag (kg/d)
Zwischenkalbezeit (d), Besamungsindex
Betrieb_i Effekt des i-ten Betriebes
Gebjahr_j Effekt des j-ten Geburtsjahres
Befund_k Effekt des k-ten Befundes in *Map*-positiv und *Map*-negativ eingestufte Tiere
LaktNr_l Effekt der l-ten Laktationsnummer (1,2,3+)

Die Analysen erfolgten durch Frau Jana Harms, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Landesforschungsanstalt M-V, (Institut für Betriebswirtschaft, Gülzow) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tierproduktion (18196 Dummerstorf, Wilhelm-Stahl-Allee 2).

4. ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bewertung eines Sanierungsverfahrens zur Bekämpfung der Paratuberkulose, welches auf einer Kombination verschiedener diagnostischer Untersuchungsmethoden und betrieblicher Managementmaßnahmen beruht. Gleichzeitig waren die Praktikabilität des Verfahrens und die ökonomischen Folgen einer *Map*-Infektion auf Bestandsebene zu untersuchen.

4.1. Prävalenzentwicklung

Während des Versuchszeitraumes vom Januar 2003 bis Dezember 2008 wurden von 6.480 Tieren insgesamt 18.060 Proben untersucht, wobei hier auch Tiere mit nur einem *Map*-Befund einfließen. Die Ergebnisse der Untersuchungen auf das Vorliegen einer Infektion mit *Map* mittels verschiedener Testsysteme werden unabhängig von Betrieb, Geburtsjahr und Statusvariante in Abbildung 8 dargestellt. In der Anfangsphase des Beobachtungszeitraumes ist eine stetige Zunahme der Anzahl negativer Befunde festzustellen, während sich die Anzahl positiver und fraglicher Befunde über die Jahre auf einem etwa gleichen Niveau bewegen.

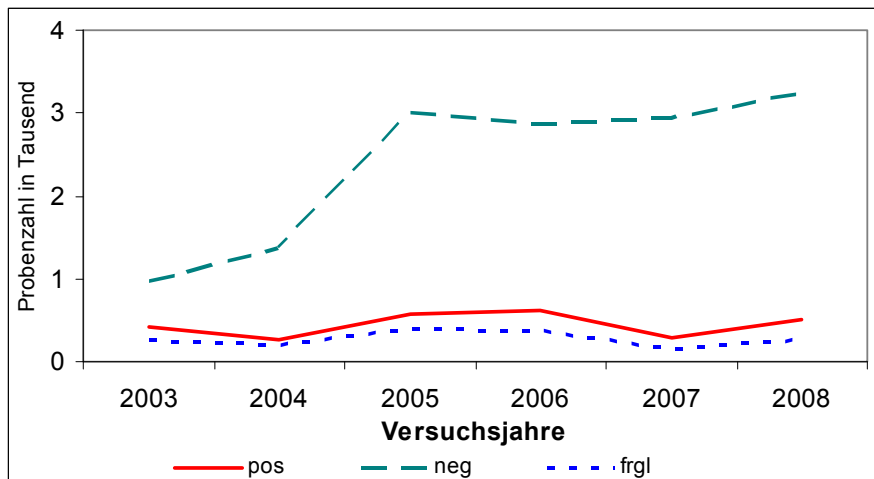


Abbildung 8: Übersicht über die Ergebnisse aller diagnostischen Untersuchungen auf *Map* nach Versuchsjahr für alle Versuchsbetriebe.

In die statistischen Analysen des Landesversuches wurden 4.959 Tiere einbezogen, von denen jeweils mindestens zwei oder mehr *Map*-Befunde vorlagen. Für einen Überblick über die Herdenprävalenz, differenziert nach Versuchsbetrieb innerhalb des Versuchszeitraumes, wurde der Status der Tiere komprimiert dargestellt und kommentiert. Dies erfolgt anhand graphischer Darstellungen in der jeweiligen Statusvariante zusammengefasst für den Geburtsjahrgang in den Abbildungen 9-13.

In Abbildung 9 ist die Prävalenzentwicklung aller untersuchten Tiere in den vier Versuchsbetrieben bezogen auf die Statusvarianten V1-V3 dargestellt. Die Prävalenz *Map*-positiver Befunde entwickelt sich in der Statusvariante V1 tendenziell umgekehrt proportional zu den Geburtsjahrgängen. Bei den Statusvarianten V2 und V3 ist der Anteil *Map*-positiver Tiere geringer, außerdem ist der Unterschied bei den Verläufen *Map*-negativer und *Map*-fraglicher Tiere weniger prominent ausgeprägt.

In Abbildung 10 ist die Prävalenzentwicklung für den Betrieb A dargestellt. Während in V1 eine deutliche Trennung der positiven, fraglichen und negativen Tiere sichtbar ist, stellt sich in den beiden stringenteren Varianten nur eine deutliche Trennung der fraglichen und negativen Tiere von den positiven Tieren dar.

Abbildung 11 stellt die Prävalenzentwicklung von Betrieb B dar. Während in V1 die Anzahl der negativen Tiere bis zum Geburtsjahr 2002 fällt, steigen sie danach, wie auch in den beiden anderen Varianten an. Die Anzahl der positiven Tiere ist in V1 größer, als in V2 und V3.

Während in Abbildung 12 in V1 in Betrieb C die Anzahl positiver Tiere stetig steigt, fällt die Anzahl negativer Tiere ebenfalls. In V2 gibt es in den Geburtsjahren 2002 und 2005 jeweils einen Anstieg bei den negativen Tieren.

In Abbildung 13 ist bei Betrieb D in allen Varianten im Jahr 2006 ein starker Abfall der Proben feststellbar, da von den Tieren aus dem Geburtsjahr 2006 nur eine geringe Anzahl an Proben vorlag. Bis zum Jahr 2005 sind über alle Varianten ein Anstieg des Anteils an negativen und ein Abfall des Anteils positiver Tiere feststellbar.

Die folgenden Darstellungen zeigen die *Map*-Prävalenz in Abhängigkeit der positiven, fraglichen und negativen Befunde von den einzelnen Varianten und den entsprechenden Geburtsjahren.

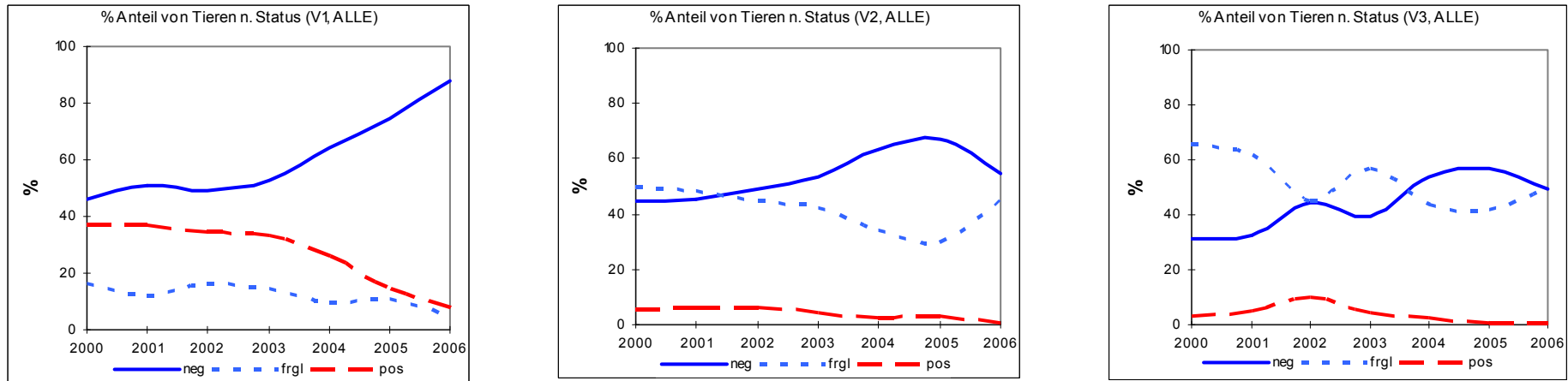


Abbildung 9: Übersicht der Prävalenzentwicklung der Tiere aller Versuchsbetriebe in Abhängigkeit vom Geburtsjahr bezogen auf die Statusvarianten V1-V3

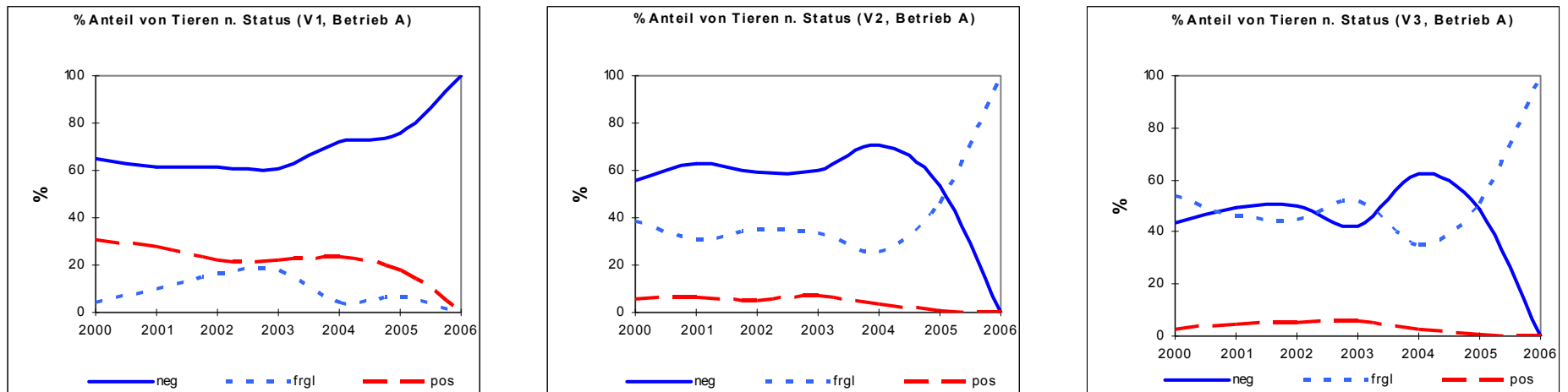


Abbildung 10: Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes A in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf die Statusvarianten V1-V3.

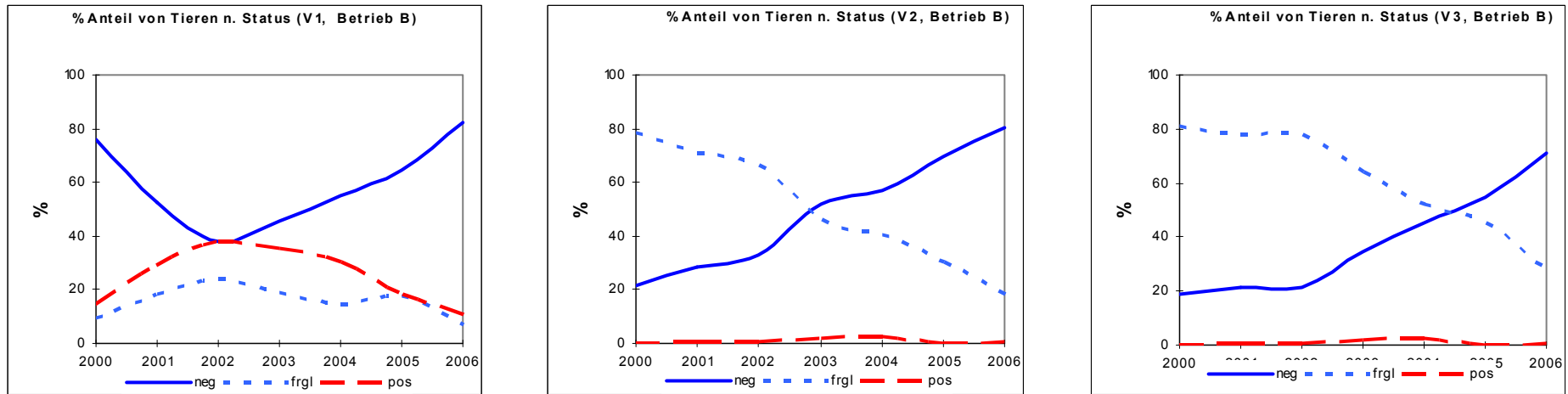


Abbildung 11: Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes B in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf die Statusvarianten V1-V3.

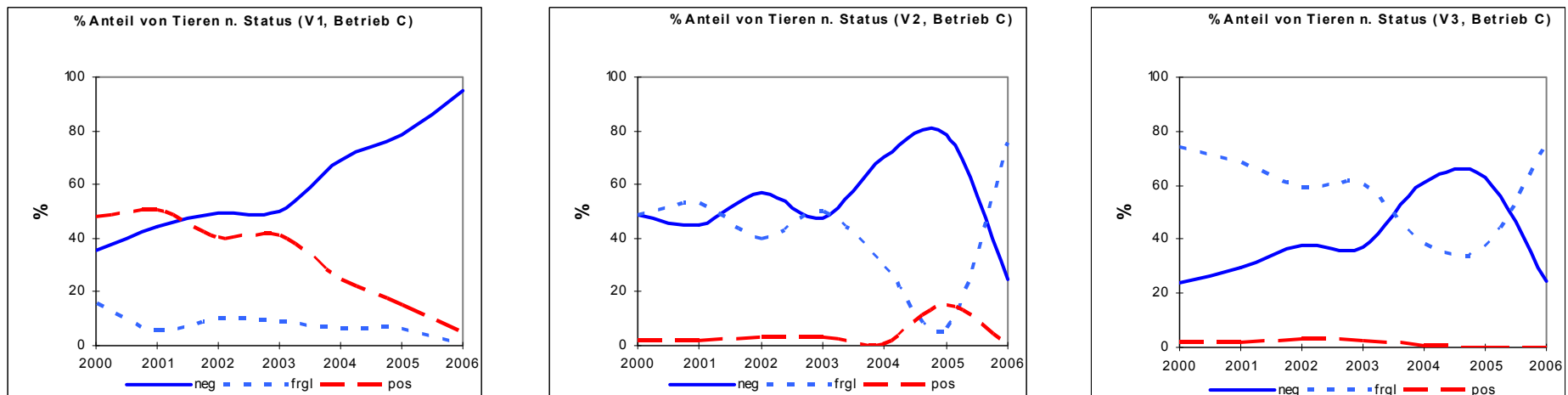


Abbildung 12: Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes C in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf die Statusvarianten V1-V3.

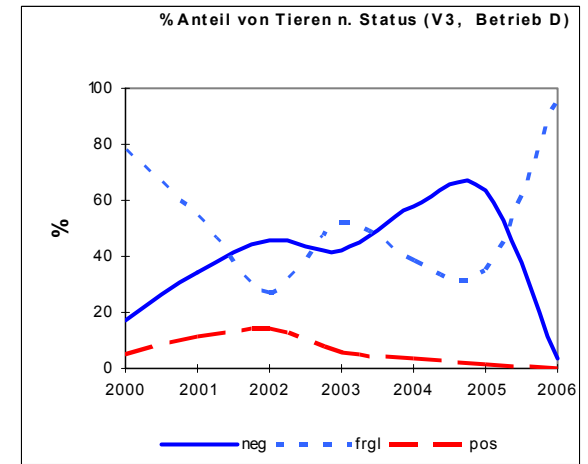
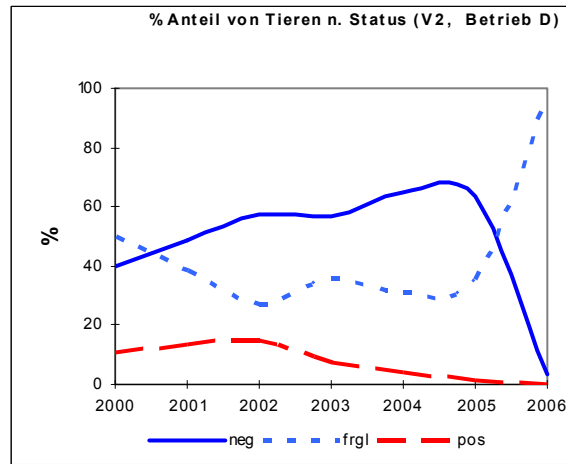
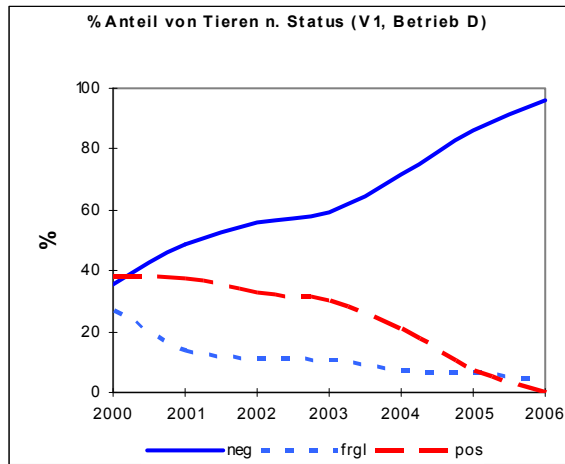


Abbildung 13: Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes D in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf Statusvariante V1-V3.

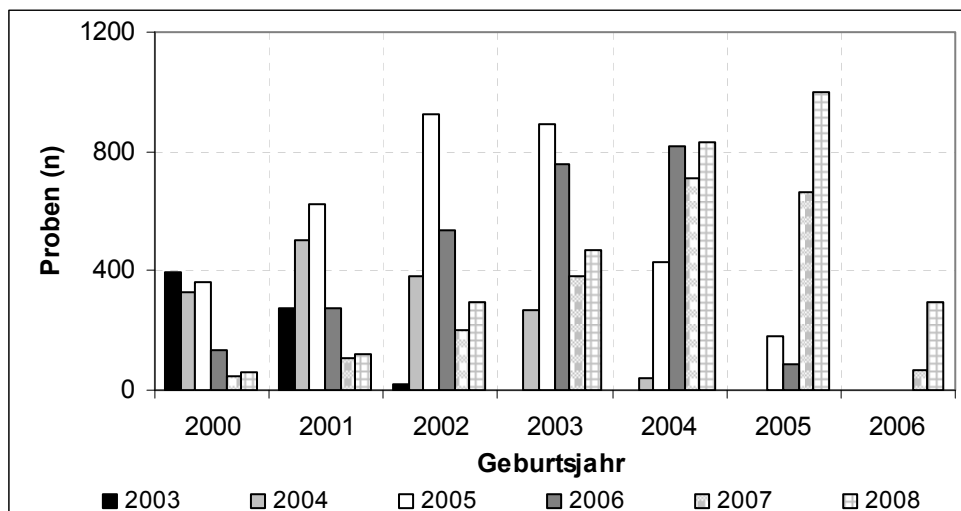


Abbildung 14: Darstellung der Anzahl Proben, welche von Kühen verschiedener Jahrgänge in dem jeweiligen Jahr der Probennahme entnommen wurden.

Abbildung 14 zeigt eine Übersicht über die Anzahl Proben, welche in dem jeweiligen Jahr der Probennahme, von den Kühen eines jeweiligen Geburtsjahrgangs entnommen wurde. Daraus ist ersichtlich, dass das Gros der entnommenen Proben von Tieren im Alter bis vier Jahren gewonnen wurde.

4.2 Analyse spezifischer Bestands- und Leistungsparameter

4.2.1 Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen auf Map

Von den im Versuchszeitraum untersuchten Tieren wurden 6.369 mittels Svanovir-ELISA, Svanova Biotech, Uppsala, Schweden, und 358 mittels Pourquoi-ELISA, Institut Pourquoi, Montpellier, Frankreich, untersucht. Weitere 137 Tiere wurden per Kotkultur und 29 Tiere einmalig mittels PCR untersucht.

Tabelle 7 vermittelt eine Übersicht über die Anzahl einmaliger und wiederholter Untersuchungen je Tier sowie über die diagnostischen Methoden, welche im Zeitraum 2003 bis 2008 zur Anwendung kamen.

Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl Tiere mit einmaliger bzw. wiederholter Probennahme sowie über die Verteilung der untersuchten Proben auf das jeweilige Testsystem (Svanovir bzw. Pourquoi ELISA, PCR, Kotkultur). Es werden sowohl die absoluten Zahlen wiedergegeben als auch der prozentuale Anteil bezogen auf die Gesamtheit untersuchter Tiere.

	Anzahl Proben	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Svanovir-ELISA	Anzahl Tiere	5	9	30	56	124	262	533	855	1.110	1.439	1.946
	Anteil in %	0,07	0,13	0,44	0,81	1,80	3,80	7,73	12,40	16,10	20,88	28,23
Pourquier-ELISA	Anzahl Tiere								1	11	68	278
	Anteil in %								0,01	0,16	0,99	4,03
PCR	Anzahl Tiere											29
	Anteil in %											0,42
Kotkultur	Anzahl Tiere										1	136
	Anteil in %										0,01	1,97

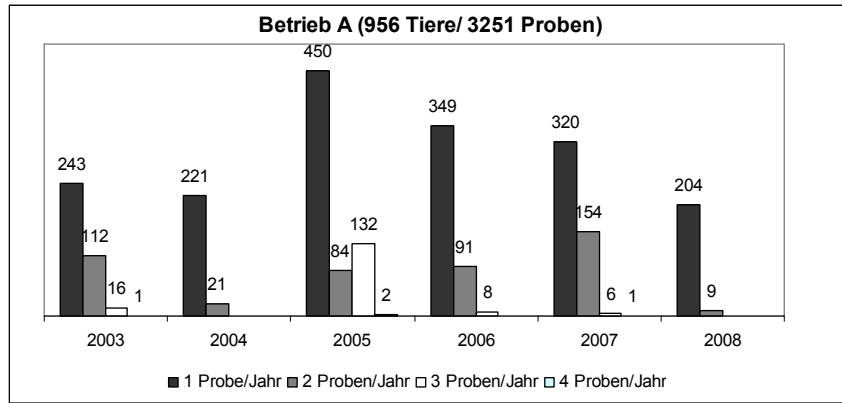


Abbildung 15: Probenentnahme in Betrieb A in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.

In Betrieb A stieg die Anzahl der Einfachbeprobung bis zum Jahr 2005. Ab 2006 sank die Zahl der Einfachbeprobung, dafür stieg die Zahl der Mehrfachbeprobung.

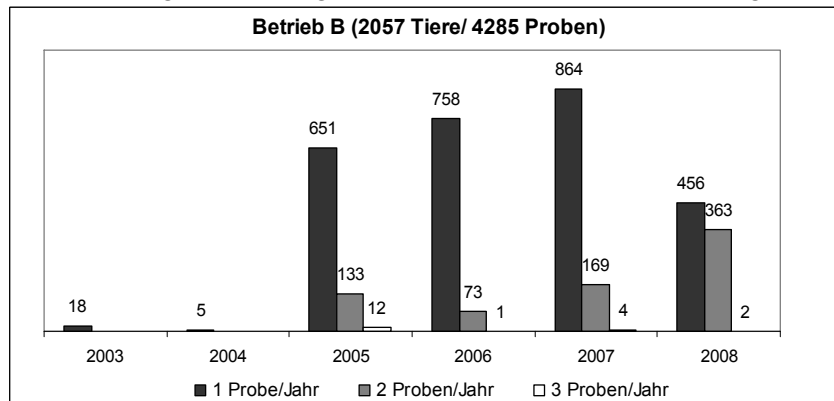


Abbildung 16: Probenentnahme in Betrieb B in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.

In Betrieb B stieg die Anzahl der untersuchten Tiere bis zum Jahr 2007 stetig an. Die Anzahl von Mehrfachuntersuchungen stieg ebenfalls bis zum Versuchsende.

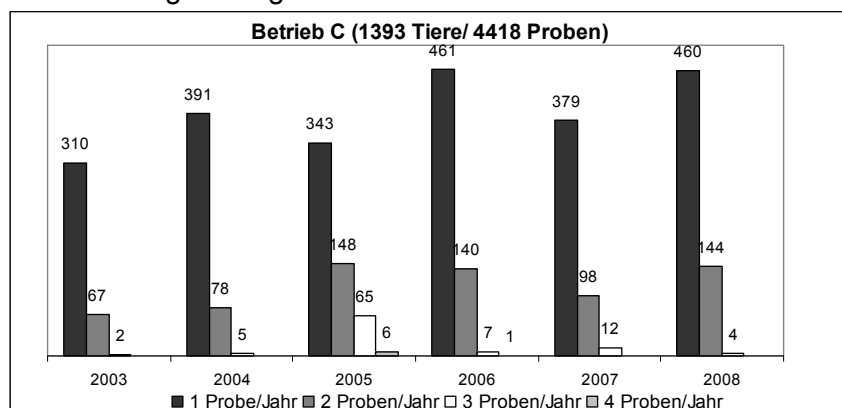


Abbildung 17: Probenentnahme in Betrieb C in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.

Obwohl der Betrieb C erst im Jahr 2005 in das Versuchsprogramm aufgenommen wurde, wurden die Proben, die bereits innerhalb des Versuchszeitraumes entnommen wurden in die Bewertung einbezogen. In Betrieb C wurden der Bestand über den gesamten Versuchszeitraum regelmäßig beprobt. In Betrieb D wurde der Hauptteil der Proben im Jahr 2005 entnommen. Im Jahr 2007 wurden nur 38 Proben zur Untersuchung eingeschickt, dafür hat sich die Zahl der Proben im Jahr 2008 verdoppelt.

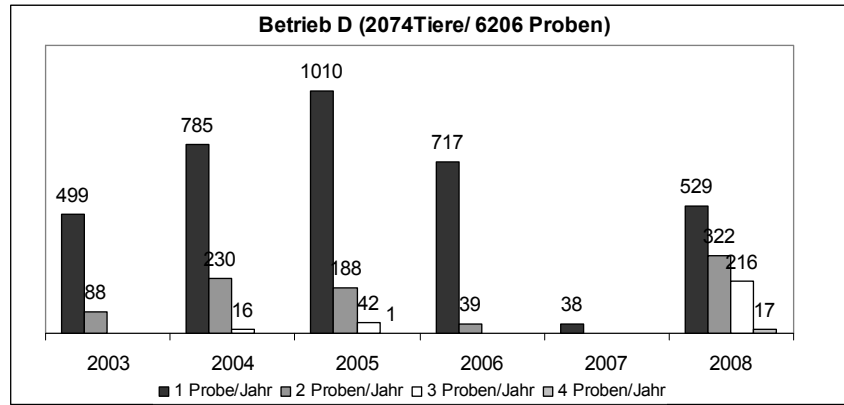


Abbildung 18: Probenentnahme in Betrieb D in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.

4.2.2 Leistung - Allgemeine Betriebsdaten

In Tabelle 8 ist die Entwicklung der Leistung für die einzelnen Betriebe während des Beobachtungszeitraumes dargestellt.

Tabelle 8: Entwicklung verschiedener betrieblicher Parameter während des Versuchszeitraumes

	Betrieb				M-V	
	A	B	C	D		
Ø Tierzahl/ davon Kühe	756 / 415	1.560 / 749	893 / 435	1.300 / 749	*	
Remontierungsrate in %	2005	33,6	38,9	34,1	39,9	33,9
	2006	33,3	37,8	39,3	27,1	35,6
	2007	30,9	35,9	36,8	34,9	35,8
	2008	36,5	47,6	36,6	36,0	35,6
Ø Milchleistung in kg	2005	9.864	7.920	11.124	8.404	8.354
	2006	10.391	8.002	11.651	8.447	8.606
	2007	10.101	7.991	11.828	9.260	8.697
	2008	10.438	8.701	12.009	9.173	8.749
Zellzahl in Tausend/ml	2005	192	326	483	231	268
	2006	201	299	466	226	274
	2007	183	349	336	256	273
	2008	143	226	247	195	283
BSK-Wert	2005	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	38
	2006	49,2	43	56,6	40,3	39
	2007	49,8	40,5	56,9	42,9	40
	2008	52,9	45,4	56,4	42,6	40

Die Durchschnittswerte beziehen sich jeweils auf den Zeitraum 01.10. bis 30.09. (Milchkontrolljahr)

Alle Betriebe wiesen eine Steigerung der gemittelten Milchleistung pro Kuh und Jahr auf. Zeitgleich sank die Zellzahl in der Milch. In allen Betrieben mit Ausnahme von Betrieb D stieg die Remontierungsrate an. Der BSK-Wert, als Ausdruck des Ertrages je Tier (siehe 3.3.1) stieg in allen Betrieben mit Ausnahme des Betriebes C.

4.2.3 Leistung - Standardisierte Parameter

Um mögliche Beziehungen zwischen Statusvariante, Befund und Leistung der Tiere zu untersuchen, wurden 72.926 Messungen aus der Milchleistungsprüfung herangezogen. Jeder einzelnen Messung wurde der zum jeweiligen Zeitpunkt gültige Befundstatus zugeordnet.

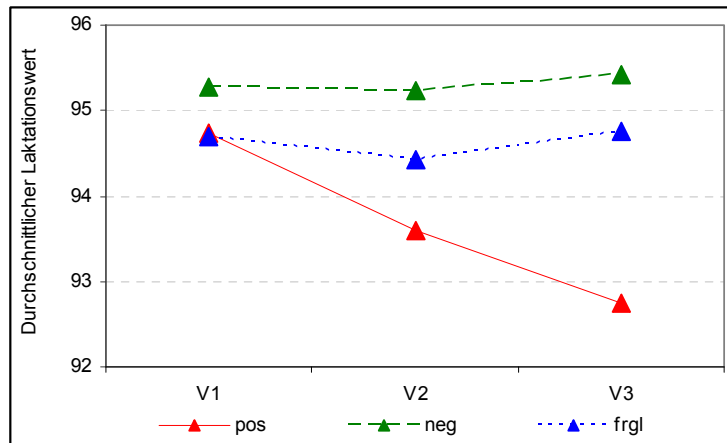


Abbildung 19: Darstellung der durchschnittlichen Verteilung der Laktationswerte nach Variante und Status

Die Werte, die hier nicht als Verläufe, sondern als Mittelwerte (zur besseren Übersichtlichkeit verbunden durch Hilfslinien) von Kühen innerhalb der jeweiligen Statusvariante zu verstehen sind, zeigen, dass die durchschnittlichen Laktationswerte negativer Tiere für alle Statusvarianten höher liegen als im Falle fraglicher und positiver Tiere. In der Grafik wird deutlich, dass je strenger die Statusvariante formuliert wurde, der Laktationswert positiver Kühe fällt.

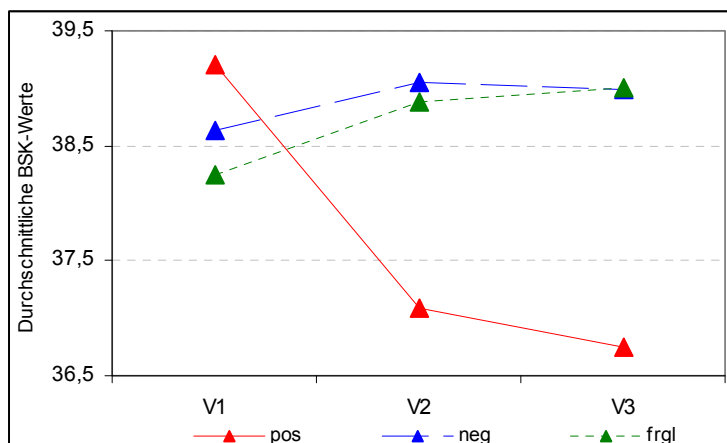


Abbildung 20: Darstellung der durchschnittlichen Verteilung der BSK-Werte bezogen auf die Zuordnung innerhalb der verschiedenen Statusvarianten

Analog zur Abbildung 19 zeigt Abbildung 20, dass die BSK-Werte positiver Tiere fallen, je stringenter die Statusvariante gefasst wird.

4.2.4 Leistung - Allgemeine Parameter

Um zu prüfen, in wieweit sich dieser Trend auch bei den nicht standardisierten Leistungsparametern wiederfindet, wurden deren Mittelwerte einschließlich der Streuung, bezogen auf die Anzahl der Laktationen je Einzeltier, ermittelt.

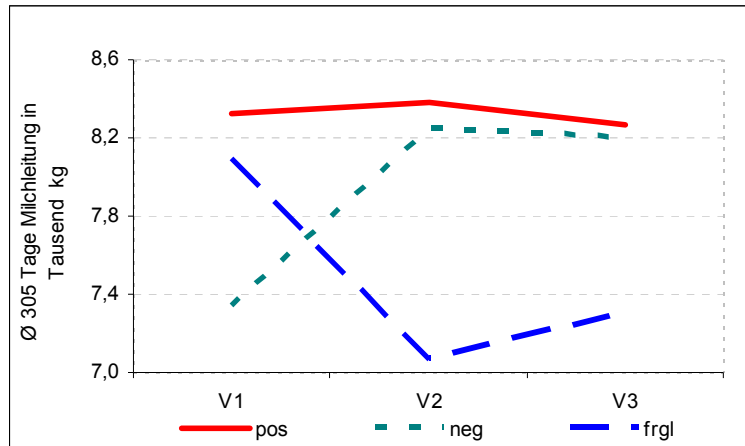


Abbildung 21: Darstellung der durchschnittlichen 305-Tage Leistung nach Variante und Status (n= 9.327)

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen 305-Tage Leistung zeigen sich mit zunehmender Statusvariante durchweg niedrigere, zugleich aber den positiven Tieren annähernde Werte der negativen Tiere. Damit wird ein im Vergleich zu den Abbildungen 23 und 24 differenzierter Trend deutlich.

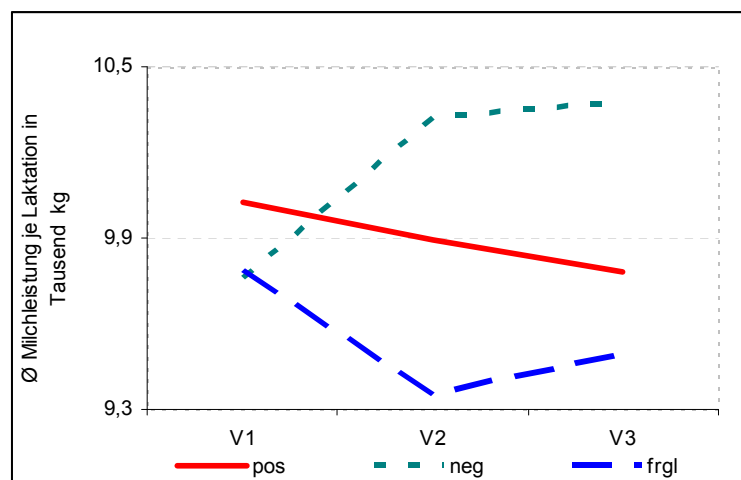


Abbildung 22: Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistung nach Variante und Status (n= 9.327)

Um Leistungsunterschiede vergleichen zu können, wurde ein zentraler Datensatz generiert, der einerseits sämtliche Einzeltiere mit Mehrfachbeprobungen nach Statusvariante (V1-V3 und $V_{ök}$, siehe 3.6.1), Befundstatus (positiv/negativ/fraglich), Betrieb und Laktationsnummer berücksichtigt, andererseits sämtliche durchschnittlichen Leistungsparameter für die Tiere berechnet. Dieser Datensatz wurde sowohl mit Hilfe univariater Analysemethoden untersucht, bei der jeweils nur ein einziges Merkmal (Parameter) beurteilt wird, als auch mittels multivariater Analysemethoden geprüft, bei der zwischen mehreren Merkmalen unterschieden wird. Zur Prüfung ob zwischen den verschiedenen Befundklassen bezüglich der Leistungsparameter Unterschiede bestehen, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet (SOKAL und ROHLF, 1995, THRUSFIELD, 1997), wie aus den nachfolgenden Ergebnissen hervor geht (p-Werte ≤ 0.05 gelten als signifikant).

Tabelle 9: Mittelwertvergleiche der $\bar{\varnothing}$ 305-Tage Milchleistung (V1-V3)

	n	Mittelwert	SD	df/F Wert p-Wert*
Befund (V3)				
positiv	139	8.267,60	2.265,90	2/44,9 0.000
negativ	1.825	8200,1	3.104,90	
fraglich	2.995	7.304,20	3.411,20	
Befund (V2)				
positiv	160	8.385,20	2.207,70	2/83,2 0.000
negativ	2.333	8.243,40	3.021,60	
fraglich	2.466	7.062,80	3.504,30	
Befund (V1)				
positiv	1.193	8.324,20	2.635,40	2/43,9 0.000
negativ	3.244	7.347,20	3.565,30	
fraglich	523	8.097,20	2.645,80	

*Oneway-Anova (Bonferoni), V1-V3

Der Mittelwertvergleich in allen Befundklassen aller Statusvarianten zeigt signifikante Unterschiede, welche auch in der multivariaten Analyse (Tabelle 14) für die Statusvarianten V1 und V2 deutlich werden.

Betrachtet man die durchschnittliche Gesamtmilchleistung pro Laktation zusammenfassend (Tabelle 10), zeigen sich ebenfalls klare Milchleistungsunterschiede zwischen den Befundklassen.

Liegen die Werte negativer Tiere in der Statusvariante V1 noch unter denen der Vergleichsgruppen, zeigen sie sich in den Statusvarianten V2 und V3 deutlich höher als bei fraglichen und positiven Tieren. Diese Differenzen sind durchweg signifikant, wenngleich auf unterschiedlichem Niveau, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

Tabelle 10: Mittelwertvergleiche der $\bar{\varnothing}$ Laktationsleistung (1-4 zusammenfassend)

	n	Mittelwert	SD	df/F Wert p-Wert*
Befund (V3)				
positiv	139	9.779,40	2.523,40	2/44,3 0.000
negativ	1.825	10.377,10	3.110,80	
fraglich	2.995	9.493,60	3.215,30	
Befund (V2)				
positiv	160	9.493,50	2.473,00	2/57,1 0.000
negativ	2.333	10.324,00	3.053,50	
fraglich	2.466	9.351,90	3.280,00	
Befund (V1)				
positiv	1.193	10.025,00	2.988,50	2/31 0.047
negativ	3.244	9.760,40	3.308,80	
fraglich	523	9.788,20	2.822,30	

*Oneway-Anova (Bonferoni), V1-V3

Einfluss der Laktation

Wegen der zuvor beschriebenen Leistungsverläufe, war die Frage des Einflusses der Laktation bzw. des Alters der Tiere auf die Leistung von Interesse. Um die diagnostische Unsicherheit so gering wie möglich zu halten, wurden für die nachfolgenden Analysen ausschließlich Werte der Statusvariante V3 verwendet.

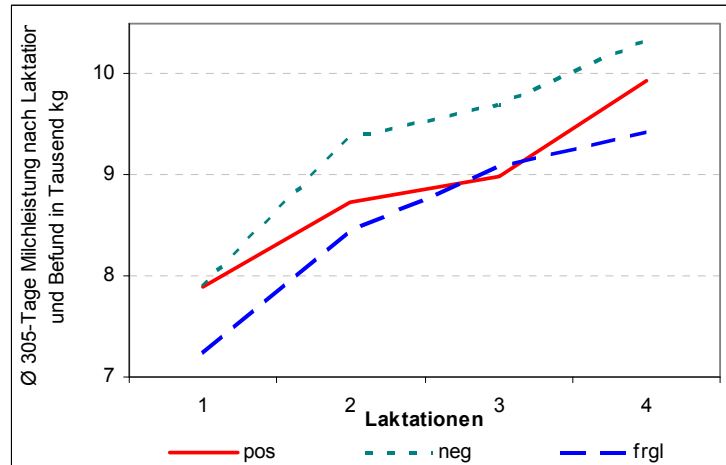


Abbildung 23: Analyse der $\bar{\varnothing}$ 305-Tage Milchleistung nach Laktation und Befund (n= 9.246, V3)

Tabelle 11: Analyse der $\bar{\varnothing}$ 305-Tage Milchleistung nach Laktation und Befund (V3)

Status	Laktation	Mittelwert	SD	n
fraglich	1	7.245,80	3.229,90	2.949
	2	8.443,90	3.342,70	1.679
	3	9.070,90	3.603,70	762
	4	9.427,40	3.051,70	261
	Gesamt	7.948,60	3.397,20	5.651
negativ	1	7.893,00	2.958,70	1.807
	2	9.368,20	3.082,10	976
	3	9.703,30	3.069,30	377
	4	10.339,60	2.470,40	113
	Gesamt	8.625,90	3.106,40	3.273
positiv	1	7.902,30	2.196,60	137
	2	8.735,60	3.105,20	108
	3	8.989,70	3.299,30	64
	4	9.939,10	2.057,30	13
	Gesamt	8.480,10	2.802,80	322
Gesamt	1	7.503,20	3.123,00	4.893
	2	8.781,80	3.272,10	2.763
	3	9.264,70	3.439,10	1.203
	4	9.710,90	2.889,10	387
	Gesamt	8.206,90	3.293,50	9.246

In der ersten Laktation ist die 305-Tage-Milchleistung der Tiere mit *Map*-positivem Status (V3) höher als bei den fraglichen und negativen Tieren. Ab der zweiten Laktation liegen die Tiere mit *Map*-negativem Status deutlich vor den positiven und fraglichen Tieren.

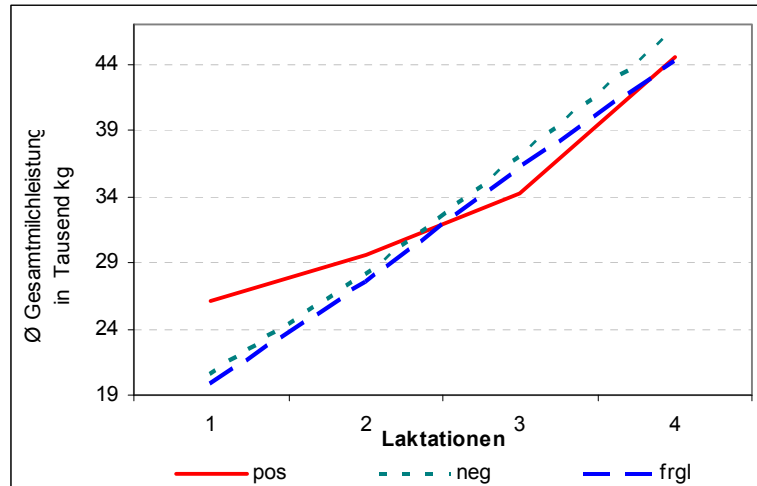


Abbildung 24: Analyse der durchschnittlichen Gesamtmilchleistung nach Laktation und Befund (n= 9.246, V3)

Tabelle 12 Analyse der durchschnittlichen Laktationsleistung nach Befund (V3)

Status	Laktation	Mittelwert	SD	n
fraglich	1	19.920,20	12.918,70	2.949
	2	27.570,70	11.812,80	1.679
	3	36.082,60	11.390,50	762
	4	44.213,10	11.222,90	261
	Gesamt	25.494,70	14.163,30	5.651
negativ	1	20.644,60	12.026,60	1.807
	2	28.153,50	11.170,90	976
	3	36.991,20	11.092,50	377
	4	46.455,70	10.580,60	113
	Gesamt	25.657,80	13.433,80	3.273
positiv	1	26.157,00	11.757,50	137
	2	29.630,40	10.279,60	108
	3	34.193,60	93.83,4	64
	4	44.500,30	73.57,6	13
	Gesamt	29.659,90	114.60,8	322
Gesamt	1	20.362,30	126.05,6	4.893
	2	27.857,10	115.38,0	2.763
	3	36.266,80	112.09,9	1.203
	4	44.877,60	109.56,1	387
	Gesamt	25.697,50	138.41,9	9.246

In der ersten und zweiten Laktation zeigen die *Map*-positiven Tiere eine höhere Gesamtmilchleistung. In der dritten und vierten Laktation weisen die negativen Tiere eine höhere Gesamtmilchleistung auf. In der multivariaten Analyse (Tabelle 14) sind die Unterschiede in den Befundklassen lediglich in der Statusvariante V1 signifikant.

Analog zur durchschnittlichen Laktationsleistung bewegen sich die altersabhängigen Verläufe bei den durchschnittlichen Laktationsleistungen ‚Fett‘ und ‚Eiweiß‘, wie die folgenden Grafiken bzw. Tabellen deutlich machen.

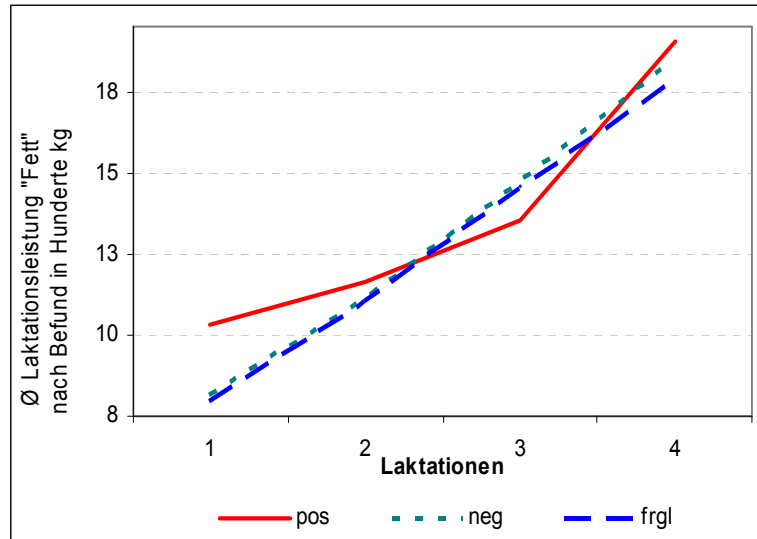


Abbildung 25: Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistungen ‚kg Fett‘ (n= 9.246, V3)

Die produzierte Menge Fett der negativen Tiere liegt nur in der dritten Laktation über der produzierten Menge Fett der *Map*-positiven Tiere.

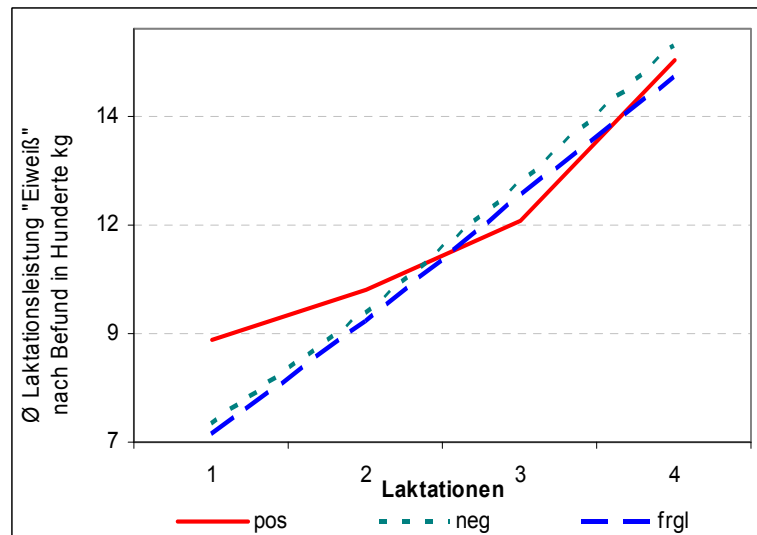


Abbildung 26: Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistungen ‚kg Eiweiß‘ (n= 9.246, V3)

Wie aus Abbildung 26 ersichtlich ist, liegt die produzierte Menge Eiweiß der *Map*-negativen Tiere erst ab der dritten bzw. vierten Laktation über der positiver Tiere.

Tabelle 13: Analyse der durchschnittlichen Laktationsleistungen Fett und Eiweiß (V3)

Status	Laktation	Fett			Eiweiß		
		Mittelwert	SD.	n	Mittelwert	SD.	n
fraglich	1	795,4	524,3	2.949	671,3	433,5	2.949
	2	1.104,60	482	1.679	929,50	393,3	1.679
	3	1.454,10	463,1	762	1.215,70	374,5	762
	4	1.787,90	456,3	261	1.488,10	363,6	261
	Gesamt	1.021,90	576,2	5.651	859,20	473,6	5.651
negativ	1	813,7	478,6	1.807	694,5	401	1.807
	2	1.111,60	447	976	947,50	368,6	976
	3	1.470,10	449,1	377	1.242,60	363,6	377
	4	1.849,80	434,7	113	1.562,00	340,6	113
	Gesamt	1.013,90	537,3	3.273	863,00	446,9	3.273
positiv	1	1.032,50	475,1	137	884,20	392,2	137
	2	1.165,30	424,5	108	1.002,10	339,9	108
	3	1.353,90	412,1	64	1.156,20	308,7	64
	4	1.901,40	286,3	13	1.528,50	239	13
	Gesamt	1.176,00	478	322	1.003,80	382,6	322
Gesamt	1	808,8	508	4.893	685,8	422,1	4.893
	2	1.109,40	467,7	2.763	938,70	383	2.763
	3	1.453,80	456,5	1.203	1.220,90	368,2	1.203
	4	1.809,80	445,7	387	1.511,10	354,4	387
	Gesamt	1.024,40	560,2	9.246	865,60	462,1	9.246

Die Beziehung zwischen Befundstatus und Leistungsparametern für Langzeitdaten wurde mit dem gemischten Linearen Modell (LM) nach VERBEKE und MOLENBERGHS (2000) für alle drei Statusvarianten untersucht. Dieses Modell erlaubt die Kombination von festen und zufälligen Effekten effizient zu berechnen, dies auch mit unbalancierten Daten.

Die Analysen wurden separat für die 305-Tage Milch-, Fett- und Eiweißleistung sowie die durchschnittliche Gesamtmilchleistung je Laktation als abhängige Variable durchgeführt. In der Modellierung wurden Befundstatus, Betrieb und Laktation (1-4) als ‚fixed-effects‘ gewählt. Die abhängigen Variablen als Haupteffekte und deren ‚first-order‘-Interaktionen wurden einbezogen, soweit der Typ-3 Test der ‚fixed effects‘ signifikant ausfiel. Die ‚denominator degrees of freedom‘ (Freiheitsgrade) für den F-Test wurden mittels Satterthwaite's Approximation geschätzt, um die unbalancierte Natur der Daten zu berücksichtigen. Die Laktationsnummer wurde auch für die Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures effect) mit dem Einzeltier ‚nested‘ innerhalb der Laktation benutzt. Die ‚compound-symmetry covariance‘ wurde gewählt, um Kovarianzen zwischen den Beobachtungen zu modellieren. Die Ergebnisse der Methode der kleinsten Quadrate (least-square-means), welche die für andere Effekte adjustierten Schätzungen für die Effekt-Kategorien im Modell ausdrücken, wurden dargestellt. Die Prozeduren PROC MIXED und PROC LOESS in SAS für Windows wurde für die Varianzanalyse mit Messwiederholungen ANOVA benutzt. Ein p-Wert ≤ 0.05 galt als statistisch signifikant (VERBEKE und MOLENBERGHS, 2000).

Die genannten Leistungsparameter wurden für alle Versuchsbetriebe in das Modell integriert und auf Interaktionen mit dem jeweiligen Bestand bzw. Laktation geprüft. Das Modell errechnete mögliche Assoziationen mangels anteiliger Beobachtungen nicht für alle Statusvarianten. Die Interaktionen werden nicht detailliert dargestellt, weil einerseits die innerbetrieblichen Unterschiede weniger von Interesse sind, andererseits der zwischenbetriebliche Vergleich wegen der komplett differierenden Betriebscharakteristiken kaum darstellbar ist. Zudem reduziert sich die Zahl der Beobachtungen dadurch weiter.

Deutlich werden die signifikanten Leistungsunterschiede hinsichtlich der Zielvariable ‚Befundstatus‘ als auch der Interaktionen. Der in den Varianten V1 und V2 definierte *Map*-Befundstatus hat einen signifikanten Einfluss auf die Leistung. Diese Einflüsse sind darüber hinaus signifikant assoziiert mit dem Alter der Tiere (d.h. der Laktation), aber auch mit der individuellen tierbezogenen Betriebszuordnung.

Tabelle 14: Adjustierte Mittelwerte (least square means) für mixed LM auf ausgewählte Leistungsparameter, einschließlich Typ-3 Test der Zielvariablen Befundstatus, und deren Interaktionen mit Bestand bzw. Laktation, mit Einzeltier als zufälliger Effekt (V1-V2)

Leistungsparameter nach Statusvariante	Interaktion	Befundstatus						Typ-3-Test definierter Effekte		
		pos		neg		frgl		F	d.f.	p
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
Ø 305-Tage Milch V1	-	8.412,40	233,3	9.109,90	263,9	9.028,30	240,4	25,6 ^a	2, 3.084	0.001
Ø 305-Tage Milch V2	-	9.160,80	232,2	7.869,90	234,1	9.065,60	341,1	109,9 ^a	2, 3.331	0.001
V1	Bestand ^b							39,9	9, 3.218	0.001
V2								52,8	9, 3.391	0.001
V1	Laktation ^b							70,8	5, 4.203	0.001
V2								70,5	5, 4.377	0.001
Ø SumMilch/Lak V2	-	10.357	230,9	9.607	232,6	9.564	328,9	42,9 ^a	2, 3.748	0.001
V2	Bestand ^b							84,2	9, 3.824	0.001
V2	Laktation ^b							9,4	5, 4.804	0.001
Ø 305-Tage Fett V2	-	357,1	9,2	309,9	09. Feb	359,5	13,3	99,9 ^a	2, 3.250	0.001
V2	Bestand ^b							58,7	9, 3.307	0.001
V2	Laktation ^b							95,4	5, 4.418	0.001
Ø 305-Tage Eiweiß V2	-	301,9	7,7	270,9	7,6	298,8	11,5	59,6 ^a	2, 3.060	0.001
V2	Bestand ^b							52,7	9, 3.142	0.001
V2	Laktation ^b							66,6	5, 4.136	0.001

^a Test für Haupteffekt ‚Befundstatus‘

^b sowohl inner- als zwischenbetriebliche Signifikanzen

4.3 Nachkommens- und Abgangsstatistik

4.3.1 Fruchtbarkeitsdaten und Nachkommentwicklung

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss einer *Map*-Infektion auf die Fruchtbarkeit und Nachkommensentwicklung untersucht.

Tabelle 15: Durchschnittliche Zwischenkalbezeit aller Tiere nach Laktation und Status (V3)

Laktation	negativ			fraglich			positiv		
	Ø ZKZ	Ø StAbw ZKZ	Tiere	Ø ZKZ	Ø StAbw ZKZ	Tiere	Ø ZKZ	Ø StAbw ZKZ	Tiere
1	412,56	77,20	1807	411,44	82,36	137	408,65	79,07	137
2	421,01	85,37	976	415,38	78,52	108	416,84	72,41	108
3	432,34	91,52	377	418,46	76,33	64	410,70	65,66	64
4	407,44	72,09	113	413,97	80,09	13	397,86	34,72	13

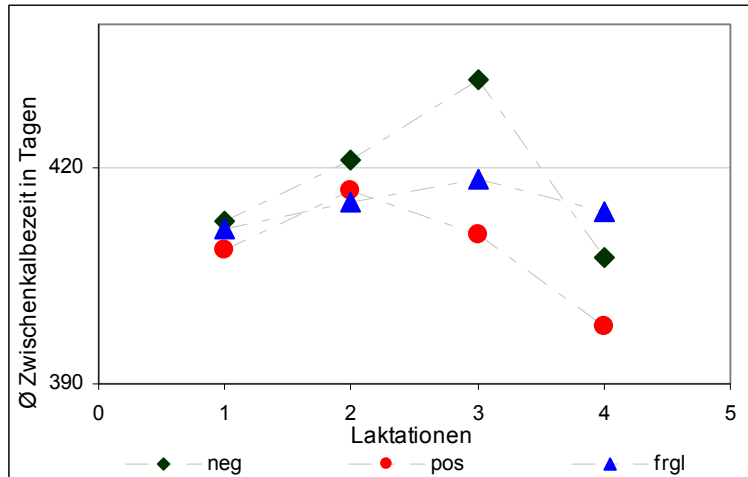


Abbildung 27: Darstellung der durchschnittlichen Zwischenkalbezeit in Abhängigkeit von der Zuordnung der Tiere nach Laktation und Status (V3)

Wie in Abb. 27 ersichtlich, steigt die durchschnittliche Zwischenkalbezeit aller Tiere bis zur zweiten Laktation. Bei den *Map*-positiven Tieren sinkt sie bereits ab der dritten Laktation, bei den *Map*-negativen und *Map*-fraglichen Tieren ab der vierten Laktation, wobei die Zwischenkalbezeit der positiven Tiere bis zur fünften Laktation kürzer ist als die der negativen Tiere.

Tabelle 16: Durchschnittlicher Besamungsindex nach Laktation und Status (V3)

Laktation	negativ			fraglich			positiv		
	Ø BA	Ø StAbw BA	Tiere	Ø BA	Ø StAbwBA	Tiere	Ø BA	Ø StAbw BA	Tiere
1	2,42	2,01	1807	2,53	2,07	137	2,25	1,95	137
2	2,84	2,26	976	2,69	1,91	108	2,31	1,29	108
3	2,64	1,92	377	2,66	1,89	64	2,27	1,44	64
4	2,55	1,80	113	2,67	1,96	13	2,31	1,25	13

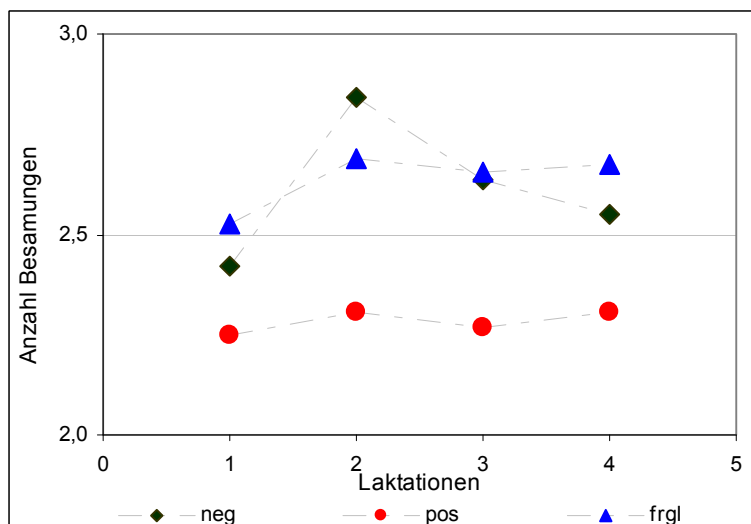


Abbildung 28: Besamungsindices in Abhängigkeit von der Zuordnung der Tiere nach Laktation und dem Befundstatus (V3)

Abb. 28 zeigt, dass analog zur Zwischenkalbezeit auch der Besamungsindex für negative Tiere bis zur vierten Laktation durchgehend höher ist als bei *Map*-positiven Tieren.

In Tabelle 17 wird der Zusammenhang zwischen dem *Map*-Status der Muttertiere und dem Status der Nachkommen tabellarisch dargestellt.

Mit Beginn der Sanierung und den damit verbundenen Hygienemaßnahmen nimmt der Anteil *Map*-infizierter Kälber, die von *Map*-positiven Müttern stammen, stetig ab. Untersucht wurde nur die weibliche Nachzucht, da die männliche Nachzucht nicht im Betrieb verbleibt.

Tabelle 17: Übersicht über die Nachkommensentwicklung in Abhängigkeit vom Muttertierstatus und vom Geburtsjahr (V1)

beprobte Rinder	Geburtsjahr	Tochter positiv						Tochter negativ						Tochter fraglich					
		Mutter positiv	%	Mutter negativ	%	Mutter fraglich	%	Mutter positiv	%	Mutter negativ	%	Mutter fraglich	%	Mutter positiv	%	Mutter negativ	%	Mutter fraglich	%
734	2006	10	1,36	32	4,36	2	0,27	122	16,62	479	65,26	61	8,31	3	0,41	20	2,72	5	0,68
1019	2005	23	2,26	99	9,72	8	0,79	96	9,42	631	61,92	67	6,58	13	1,28	75	7,36	7	0,69
1032	2004	24	2,33	219	21,22	14	1,36	83	8,04	554	53,68	39	3,78	6	0,58	90	8,72	3	0,29
910	2003	37	4,07	229	25,16	14	1,54	64	7,03	422	46,37	23	2,53	12	1,32	106	11,65	3	0,33
775	2002	4	0,52	251	32,39	3	0,39	1	0,13	392	50,58	1	0,13	1	0,13	122	15,74		0,00
617	2001		0,00	223	36,14		0,00		0,00	319	51,70		0,00		0,00	75	12,16		0,00
471	2000		0	173	36,7304		0,00		0,00	220	46,71		0,00		0,00	78	16,56		0,00

Bei der kumulativen Betrachtung der Tierzahlen sind Mehrlingsgeburten zu berücksichtigen. Die Nachkommensentwicklung bezieht sich auf die Statusvariante V1, da durch die unzureichende Gesamtzahlen von Kalbungen nur wenig auswertbarer Tiere zur Verfügung stehen.

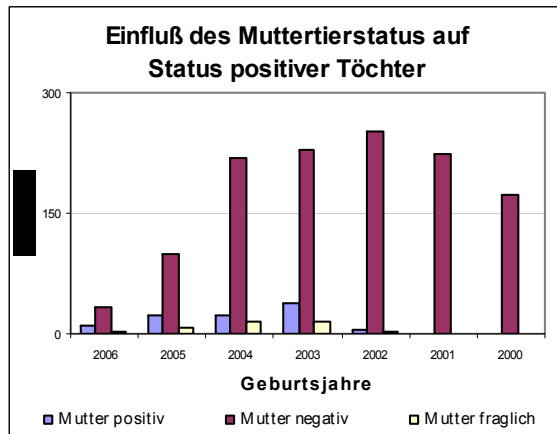


Abbildung 29

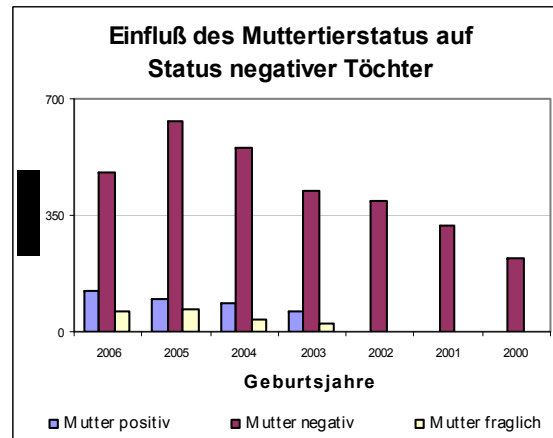


Abbildung 30

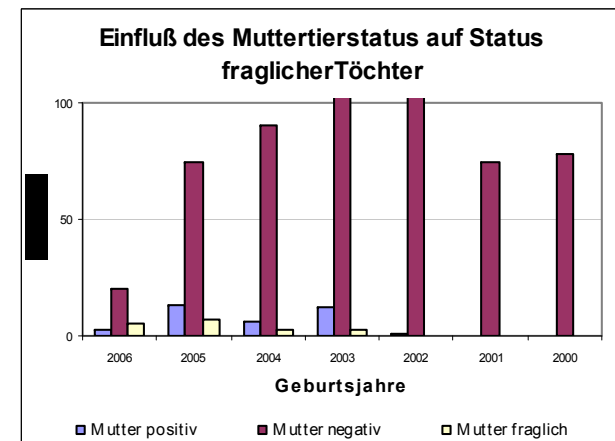


Abbildung 31

Abbildung 29-31: Darstellung des Einflusses des Muttertierstatus auf den Status der Nachkommen (V1)

4.3.2 Abgangsstatistik

Von den 4.959 Tieren, die in die Auswertung einbezogen wurden, haben zum Versuchsende bereits 3.068 Tiere die Betriebe verlassen. Die abgegangenen Tiere hatten ein Durchschnittsalter von 4,5 Jahre. Dabei wurden betriebsspezifische Unterschiede deutlich. Tabelle 18 gibt dazu einen Überblick.

Tabelle 18: Übersicht über das Abgangsalter (in Jahren) der Tiere in Abhängigkeit vom Befundstatus (V3) unabhängig von der Abgangsart

Status	Betrieb A		Betrieb B		Betrieb C		Betrieb D	
	Alter bei Tod	Anzahl Tiere	Alter bei Tod	Anzahl Tiere	Alter bei Tod	Anzahl Tiere	Alter bei Tod	Anzahl Tiere
positiv	5,34	41	4,49	11	4,65	29	5,46	76
fraglich	5,38	427	4,87	2.551	5	722	4,93	553
negativ	5,32	380	4,74	614	4,44	311	5,29	315

Die Darstellung in Tabelle 18 erfolgt unabhängig vom Abgangsgrund, d.h. das übliche Spektrum von Merzungsgründen ist zu berücksichtigen.

Nur in Betrieb D wurde eine durchgängige Erfassung sogenannter *Map*-Abgangstiere realisiert. Der Anteil *Map*-negativer Tiere (V3) an der Gesamtheit gemerzter Tiere beträgt 8,5%. Bei den als *Map*-positiv eingestuftem Tieren wurden analog 29,1% der Tiere abgeschafft. Tabelle 19 stellt dieses Verhältnis für die Statusvariante V3 im Detail dar.

Tabelle 19: Abgänge in Betrieb D im Zeitraum von 2004-2008 in Bezug auf die Gesamtzahl gemerzter Tiere

Map –Status (V3)	Merzungsgrund	Tiere (n)	Tiere (%)
negativ	<i>Map</i>	40	8,5
	Anderer	428	91,5
fraglich	<i>Map</i>	154	26,9
	Anderer	419	73,1
positiv	<i>Map</i>	23	29,1
	Anderer	56	70,9

4.3.3 Ereigniszeitanalyse

Die Ereigniszeitanalyse (Survivalanalyse) ist ein statistisches Werkzeug, bei der die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis ("time to event") zwischen zwei oder mehr Gruppen verglichen wird, um die Wirkung von Behandlungen oder anderen Einflüssen zu schätzen. Ereignisse können dabei Abgänge, wie im vorliegenden Fall, oder beliebig andere Endpunkte sein. In der ersten Analyse wird der Befundstatus von verendeten Tieren aus allen vier Versuchsbetrieben in Bezug auf die Ereigniszeit verglichen. In der zweiten Analyse werden alle in einem der Versuchsbetriebe als *Map*-Abgangstiere deklarierten Tiere mit ihrem Befundstatus in Bezug auf die Ereigniszeit verglichen. Der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Schätzer wurde für die Ereigniszeitanalyse von Geburt bis zum Zeitpunkt des

Abganges aus dem Betrieb verwendet. Die sich daraus ergebenden Überlebenszeitkurven wurden mittels Log-Rank Test verglichen (LAWLESS, 2003).

Damit fokussiert Erstere auf den grundsätzlichen Zusammenhang von Befundstatus und Überlebenszeit aller Verendungen, während Letztere im Prinzip den tatsächlichen Befundstatus von *Map*-Abgangstieren prüft. Um die diagnostische Unsicherheit zu reduzieren, basieren sämtliche Einzeltierzuordnungen auf der Statusvariante V3.

Tabelle 20: Analyse der Verendungen aller Tiere aus vier Versuchsbetrieben im Zusammenhang mit Befundstatus und Überlebenszeit

Mittelwert	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
positiv	79,522	3,071	73,502	85,542
negativ	79,872	1,706	76,529	83,216
fraglich	81,907	1,131	79,689	84,124
Gesamt	81,882	0,97	79,98	83,784

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,151	1	.142

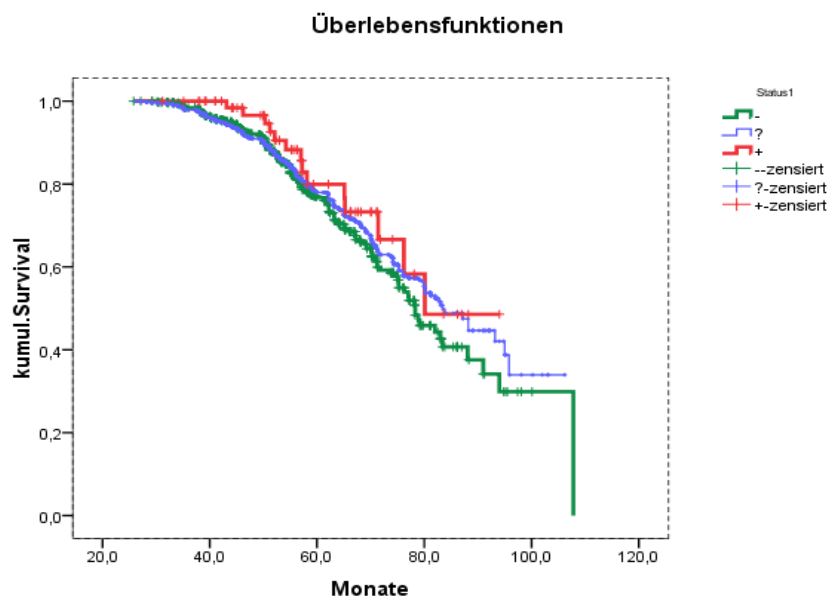


Abbildung 32: Survivalanalyse der Überlebenszeit aller in die Studie einbezogenen Tiere in Monaten (V3)

Tabelle 21: Analyse betrieblich definierter *Map*-Abgangstiere im Zusammenhang mit Befundstatus und Überlebenszeit (Betrieb D)

Mittelwert	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
pos	74,134	2,917	68,417	79,851
frg	95,033	1,226	92,63	97,436
neg	98,708	2,092	94,608	102,808
Gesamt	95,662	1,22	93,272	98,052

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,211	1	.040

Wie aus der Abb. 32 hervorgeht, liegt der Verlauf der Ereigniszeit für alle drei Befundgruppen dicht beieinander, wobei positive Tiere tendenziell längere Überlebenszeiten aufweisen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

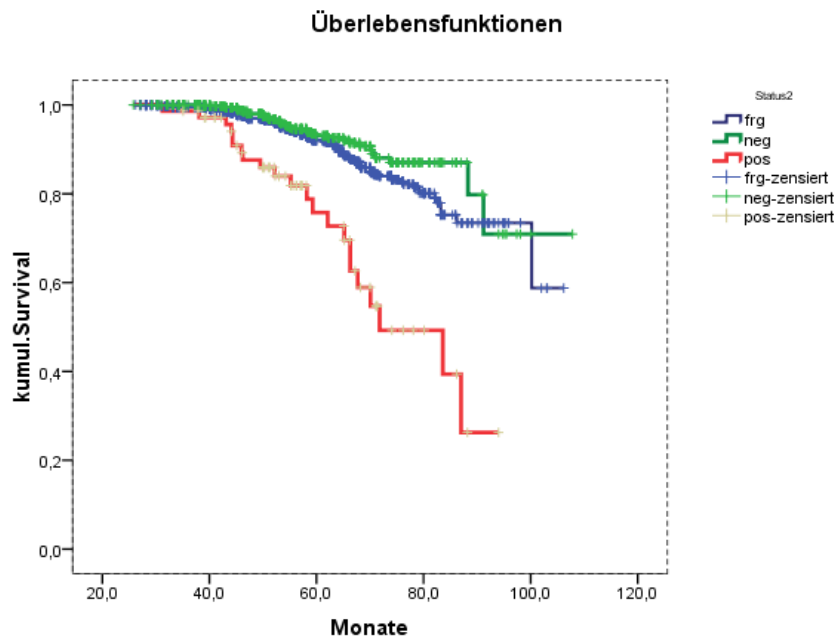


Abbildung 33: Survivalanalyse der Überlebenszeit der Tiere des Betriebes D in Monaten (V3)

Betrachtet man die im Betrieb D als *Map*-Abgangstiere ausgewiesenen Individuen nach ihrem Befundstatus, zeigen sich unterschiedliche zeitliche Verläufe mit deutlich kürzeren Überlebenszeiten positiver Tiere. Die Unterschiede zwischen den Befundgruppen *Map*-negativ, *Map*-positiv und *Map*-fraglich sind signifikant.

4.4 Betriebswirtschaftliche Ergebnisse

4.4.1 Lebensleistung und Alter

Beim wirtschaftlichen Vergleich von Lebensleistung und Nutzungsdauer in Abhängigkeit vom Befundstatus wurden nur Tiere mit einer abgeschlossenen Lebensleistung, d.h., bereits abgegangene Tiere berücksichtigt. Um diese Tiere einer über die Statusvariante V3 hinausgehenden Prüfung zu unterziehen, wurden ausschließlich negative bzw. positive Kühe ohne Wechselbefunde einbezogen (Statusvariante 4_{ök}).

Von 3.006 Kühen mit einer abgeschlossenen Lebensleistung, wurden daher 919 Kühe *Map*-positiv (7,8%) bzw. *Map*-negativ zugeordnet.

Bei der Prüfung der Lebensleistung zeigten *Map*-positive Tiere eine um 1.453 kg ECM höhere Lebensleistung im Vergleich zu den *Map*-negativen Kühen. Sie produzierten innerhalb von 2,2 Laktationen 22.768 kg ECM (Tabelle 22). Ihre *Map*-negativen Stallgefährtnen waren nur 2,0 Laktationen im Bestand.

Gleichzeitig wurden positiv eingestufte Tiere 3,8 Monate älter und erreichten ein durchschnittliches Alter von knapp 58 Monaten. *Map*-negative Tiere wurden nur 54 Monate alt.

Die statistische Prüfung ergab, dass hinsichtlich der beschriebenen Merkmale keine signifikanten Unterschiede zwischen *Map*-positiven und *Map*-negativen Tieren bestehen. Mit dem vorliegenden Datenmaterial konnte für die bereits abgegangenen Kühe in Bezug auf Lebensleistung und Nutzungsdauer kein wirtschaftlicher Schaden durch *Map* infizierte Tiere nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Mittelwerte von Lebensleistung und Nutzungsdauer von Milchkühen der untersuchten Betriebe (V4_{ök})

Kennzahl	Einheit	positiv	negativ	fraglich
Anzahl Tiere	Stück	72	847	731
Lebensleistung	kg Milch _{natürlich} /Kuh und Leben	22.678	21.328	20.180
ECM-Lebensleistung	kg Milch _{ECM} /Kuh und Leben	22.768	21.315	20.287
Alter bei Abgang	Monate	57,9	54,1	54,3
effektive Lebensleistung	kg Milch _{ECM} /Lebenstag	12,39	12,31	12,27
Laktationen	Anzahl/Leben	2,20	2,00	2,00

4.4.2 Laktationsleistung

Ein deutlich erweiterter Datenpool steht zur Verfügung, um Differenzierungen in den Laktationsleistungen zwischen *Map*-positiven und *Map*-negativen Tieren aufzuzeigen, da sowohl lebende als auch bereits abgegangene Tiere betrachtet werden. Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen, dass der betriebliche Einfluss teilweise signifikant ist

Die höchsten durchschnittlichen Laktationsleistungen hatte Betrieb C mit 12.933 kg, gefolgt von Betrieb A mit 11.775 kg. Die Laktationsleistungen der Betriebe D und B sind mit 9.727 kg und 9.924 kg je Kuh im Durchschnitt aller Laktationen auf gleichem Niveau.

Tabelle 23: Mittelwerte der Laktationsleistung (V4_{ök})

Map Status	Laktationsleistung (kg über alle Laktationen)
negativ	11.306
positiv	10.874

Die Analyse der Laktationsleistungen für *Map*-negative Tiere ergab einen geschätzten Mittelwert von 11.306 kg, der sich signifikant von der Leistung *Map*-positiver Kühe unterscheidet (Tabelle 23). Zur Bewertung eines ökonomischen Vorteils ist der Zeitraum zu betrachten, in dem diese Leistung erbracht wurde, da die Effizienz sich in der Leistung je Zeiteinheit widerspiegelt. In Bezug auf die Laktationsleistung ist es sinnvoll, diese in Beziehung zur Anzahl der Laktationstage zu setzen.

Tabelle 24: Mittelwerte der Laktationsleistung je Laktationstag (V4_{ök}, alle Laktationen)

Map Status	Laktationsleistung (kg je Laktationstag)
negativ	30,10
positiv	29,73

Die Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede für den Parameter Laktationsleistung je Laktationstag zwischen *Map*-positiven und *Map*-negativen Kühen. *Map*-positive Tiere weisen mit einem geschätzten Mittelwert von 29,73 kg je Tag keine geringere Leistungsfähigkeit im Vergleich zu *Map*-negativen Kühen auf.

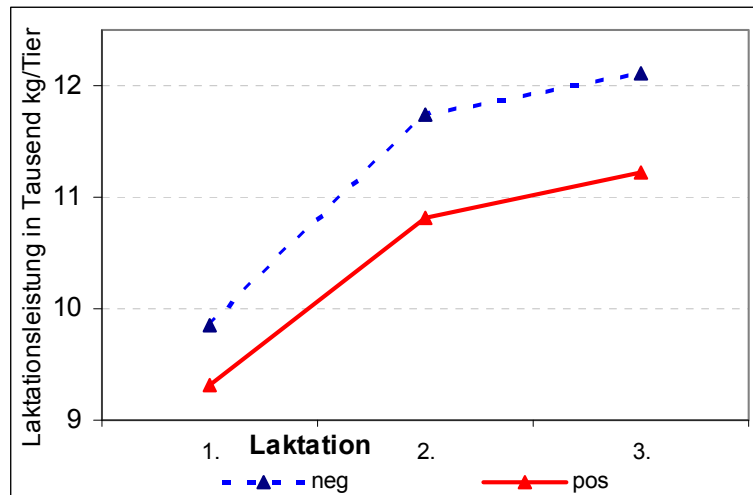


Abbildung 34: Laktationsleistungen von *Map*-positiven und -negativen Kühen (V4_{ök})

Im Vergleich der Laktationen zeigt sich weniger prominent, als sich aus dem Abschnitt 4.2.4 ableiten lässt, ein etwas geringerer Leistungszuwachs bei *Map*-positiven Kühen im Vergleich zu *Map*-negativen Tieren (Abb. 34).

Tabelle 25: Laktationsleistung je Kuh und Laktation in kg

<i>Map</i> Status	1.Laktation	2.Laktation	3.Laktation
negativ	9.847	11.744	12.115
positiv	9.319	10.806	11.229

Im Rahmen der betriebswirtschaftlichen Analyse wurde auch Fruchtbarkeitsparameter auf der Basis der Statusvariante (V4_{ök}) geprüft.

Tabelle 26: Mittelwerte des Besamungsaufwandes und der Zwischenkalbezeit (V4_{ök})

<i>Map</i> Status	Zwischenkalbezeit	Besamungsaufwand
negativ	421 ^a	2,69 ^a
positiv	413 ^a	2,51 ^a

Sowohl der Besamungsaufwand als auch die Zwischenkalbezeit sind zwischen positiven und negativen Tieren nicht signifikant unterschiedlich.

4.5 Diagnostischer Aufwand

Im Beobachtungszeitraum von 2003-2008 wurde Probenmaterial (Blut und Kot) von 6.480 Tieren in vier Betrieben auf *Map* untersucht. Dazu wurde im Rahmen des Landesversuches vereinbart, die Untersuchungskosten (Serologie, Kotkultur) zwischen Land, Tierseuchenkasse und Tierhalter zu dritteln. Je nach Größe des Betriebes und der Intensität der Beprobung beliefen sich die Kosten für die Untersuchungen im Zeitraum von 2004- 2008 je Betrieb zwischen 8.422€ und 28.135€. Tabelle 27 veranschaulicht eine Kostenübersicht zu den einzelnen Betrieben.

Tabelle 27: Kosten der *Map*-Screenings für die Versuchsbetriebe (2004-2008)

Jahr	Posten	Betrieb A	Betrieb B	Betrieb C	Betrieb D	Σ
2004	Proben	293	1.059	1.557	2.048	4.957
	Gebühren	1.259,90 €	4.553,70 €	6.695,10 €	8.806,40 €	21.315,10 €
2005	Proben	244	845	540	224	1.853
	Gebühren	1.049,20 €	3.633,50 €	2.322,00 €	963,20 €	7.967,90 €
2006	Proben	599	1.142	798	848	3.387
	Gebühren	2.575,70 €	4.910,60 €	3.431,40 €	3.646,40 €	14.564,10 €
2007	Proben	665	1.214	671	38	2.588
	Gebühren	2.859,50 €	5.220,20 €	2.885,30 €	163,40 €	11.128,40 €
	SK-PCRProbe	1	0	12	17	30
	SK-PCRKoste	20,50 €	0,00 €	246,00 €	348,50 €	615,00 €
2008	Proben	238	1.389	760	1.845	4.232
	Gebühren	1.023,40 €	5.972,70 €	3.268,00 €	7.933,50 €	18.197,60 €
	SK-PCRProbe	1	0		41	42
	SK-PCRKoste	20,50 €	0,00 €	0,00 €	840,50 €	861,00 €
Summe	Proben	2.039	5.649	4.326	5.003	17.017
	Gebühren	8.767,70 €	24.290,70 €	18.601,80 €	21.512,90 €	73.173,10 €
	SK-PCRProbe	2	0	12	58	72
	SK-PCRKoste	41,00 €	0,00 €	246,00 €	1.189,00 €	1.476,00 €

5 DISKUSSION

Seit der Entdeckung der Rinderparatuberkulose wird im Hinblick auf die wirtschaftlichen Verluste und auf das vermutete zoonotische Potential der Erkrankung an der Entwicklung umsetzbarer *Map*-Sanierungsprogramme für landwirtschaftliche Betriebe gearbeitet (Anonymus, 2005).

Der internationale Handel leistet der weiteren Ausbreitung der Erkrankung Vorschub. Deshalb ist der Bekämpfung der Paratuberkulose eine besondere Bedeutung beizumessen. In einigen Bundesländern werden mehr oder weniger umfangreiche Sanierungsmaßnahmen zur Bekämpfung der Paratuberkulose umgesetzt und begleitet (WINTERHOFF, 2000, VOM SCHLOß, 2000, ELSCHNER, 2005). Diese sind durchweg mit einem erheblichen finanziellen Aufwand verbunden. BENEDICTUS et al. (2000) kommen zu der Schlussfolgerung, dass das auf Freiwilligkeit basierende niederländische Programm zur *Map*-Sanierung erst dann zur Pflicht werden dürfte, wenn der zu erwartende Vorteil über eine Kosten-Nutzenanalyse belegt wurde.

Weltweit wurden freiwillige *Map* - Sanierungsprogramme etabliert. Sie beruhen auf verschiedenen Strategien, die für sich oder in Kombination durchgeführt werden:

1. Die „Test and Cull“ Strategie (Untersuchung und anschließenden Schlachtung *Map*-positiv getesteter Tiere)
2. Die Umsetzung definierter betrieblicher Maßnahmenkataloge (Management, Hygiene)
3. Impfmaßnahmen, gegebenenfalls kombiniert mit diagnostischen Verfahren
4. Zucht auf Resistenz gegenüber *Map*

Traditionelle Vakzinen gegen Paratuberkulose haben bisher dazu beigetragen, den wirtschaftlichen Schaden der Paratuberkulose zu begrenzen, ohne dabei jedoch den Durchseuchungsgrad zu vermindern (KALIS et al., 2001, BENEDICTUS et al., 2000). Neuartige Impfstoffe befinden sich derzeit in der Entwicklung. Sie führen im Tierversuch zu einer verminderten Ausscheidung von *Map* (KOETS et al., 2006). Da sich diese Verfahren noch in der experimentellen Phase befinden, wurden für den Landesversuch Mecklenburg-Vorpommern Impfungen nicht in Betracht gezogen. Auch die Züchtung auf *Map*-Resistenz beim Rind zeigt hoffnungsvolle Ansätze, ist aber dem Experimentalstadium noch nicht entwachsen (ZANELLA et al., 2010, Meyer et al. 2010).

Der Erfolg der „Test and Cull“ Strategie hängt einerseits von der Zuverlässigkeit und den Kosten verwendeter Testsysteme sowie vom *Map*-Durchseuchungsgrad der Herde ab; andererseits spielt die Bereitschaft des Besitzers, sich zeitnah von einem positiv befundenen Tier zu trennen, eine zentrale Rolle für den Sanierungserfolg. Angesichts von Remontierungsraten zwischen 30 und 40%, welche durch Fruchtbarkeitsstörungen, Euterentzündungen und Lahmheiten bedingt sind, ist die zögerliche Haltung von Betriebsleitern hinsichtlich der Schlachtung klinisch unauffälliger Tiere nachvollziehbar (SORGE et al., 2009).

5.1 Auswahl des diagnostischen Verfahrens

Hauptanliegen des Landesprogramms zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Mecklenburg-Vorpommern war es, über einen vertretbaren Aufwand die Zahl *Map*-infizierter Tiere in Milchviehbetrieben zu reduzieren. Einen Eckpfeiler des Konzeptes stellte dabei die Diagnostik dar. Sie wurde maßgeblich von der jährlichen serologischen Überwachung des Gesamtbestandes sowie von Abklärungsuntersuchungen bei klinischen Verdachtsfällen über den Erregernachweis im Kot bestimmt.

Die der Paratuberkulose eigene Pathogenese (Infektion im Jugendalter, Ausbruch im Erwachsenenalter) erschwert die Diagnostik, da die Sensitivität und Spezifität bestehender Testsysteme von den Eigenschaften des Erregers und des ihn beherbergenden Organismus bestimmt werden. Während *Map* sich beim Jungtier der humoralen Immunabwehr entzieht, indem der Erreger intrazellulär in den Lymphknoten (bevorzugt im Ln. colicus) verweilt, kommt es im Erwachsenenalter zur Ausscheidung des Erregers mit dem Kot, gefolgt durch den Ausbruch klinischer Erscheinungen - in der Regel bei älteren Kühen. Das Immunsystem reagiert zunächst über die zelluläre (T-Lymphozyten vermittelte) Immunität und erst in einem späteren Stadium mit der Produktion spezifischer Antikörper. Im Endstadium der Krankheit nimmt dann auch die humorale Immunantwort wieder ab.

Die kulturelle *Map*-Anzucht aus Kot oder Organmaterial, obwohl als ‚Goldstandard‘ angesehen, weist nach OLSEN et al. (2002) und KÖHLER et al. (2010 A) Schwächen auf. Die Spezifität des kulturellen Nachweises liegt bei 100%, die Sensitivität aufgrund intermittierender Ausscheidung jedoch nur bei 50% (COLLINS, 1996). Die Kultur kann *Map* in der Regel nur bei hoher Erregerdichte im Probenmaterial klinisch kranker Tiere, nicht bei subklinisch infizierten Tieren (BÜTTNER et al., 2005) erfassen. Das bedeutet, dass die Tiere mittels kultureller Untersuchung erst dann als infiziert erkannt werden, wenn sie den Erreger bereits weiter verbreitet haben (VOM SCHLOß, 2000). Zudem erwiesen sich im Hinblick auf eine Sanierung von Betrieben mittels „Test and Cull“ Strategie das langsame Wachstum von 10-12 Wochen, die hohen Ansprüche an den Nährboden, die mögliche Kontamination der Probe mit Begleitkeimen und die hohen Kosten als nachteilig. Auch für die Untersuchung eines hohen Probenaufkommens ist dieses Verfahren nur bedingt geeignet (KÖHLER, 2007; GIERKE, 2009).

Im Landesversuch wurde dem ELISA zum Nachweis von gegen *Map* gerichteten Antikörpern im Serum der Vorzug gegeben. Dieses Verfahren ist kosteneffizient, da es sich um ein automatisiertes Verfahren handelt, welches wenig Zeit in Anspruch nimmt und einen hohen Probendurchsatz gewährleistet. Im Rahmen des Sanierungsverfahrens bestand die Zielsetzung, infizierte Tiere vor Erreichen der klinischen Phase zu erkennen und auszumerzen, wodurch sich das Risiko der Erregerverbreitung im Bestand verringert.

Die Eigenschaften der verschiedenen ELISA wurde in zahlreichen Studien untersucht (KALIS et al., 2002; KÖHLER et al., 2008 B; ALINOVI et al., 2009; GIERKE, 2009). Dabei hat sich gezeigt, dass bereits die Präanalytik, d.h. der Umgang mit den Proben bis zur Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Untersuchungsergebnis hat (ALINOVI et al., 2009).

Zahlreiche Forschergruppen beschäftigen sich mit der Frage, wann ein Tier im Rahmen eines auf Grundlage des ELISA durchgeführten Sanierungsprogramms als *Map*-positiv anzusehen ist. Die Sensitivität des ELISA ist aufgrund der Immunpathogenese der Paratuberkulose in den verschiedenen Stadien der Erkrankung unterschiedlich (CARPENTER et al., 2004; NIELSEN und TOFT, 2008):

Stadium I:	präklinisch, keine Erregerausscheidung,
Stadium II:	präklinisch, Erregerausscheidung, wobei hier in Abhängigkeit von der Menge ausgeschiedener Erreger zusätzlich „low-shedders“ und „high-shedders“ unterschieden werden,
Stadium III:	klinisch, Erregerausscheidung.

Wünschenswert, aber derzeit nicht realisierbar, ist eine Erkennung derjenigen Tiere, die sich im Stadium I befinden. Die Sensitivität des ELISA reicht von 15% im Stadium I bis zu 85% im Stadium III. Für Stadium II wurde eine positive Korrelation zwischen der Menge ausgeschiedener Erreger und der Sensitivität des ELISA ermittelt (CARPENTER et al., 2004), d.h. „high-shedders“ werden zuverlässig mittels ELISA nachgewiesen, während der ELISA im klinischen Stadium wiederum weniger zuverlässige Ergebnisse liefert. Aufgrund der ausbleibenden Immunantwort im fortgeschrittenen klinischen Stadium der Erkrankung

wird in solchen Fällen der Kotkultur bzw. der PCR als Abklärungsuntersuchungen der Vorzug gegeben.

Das Alter der Tiere, für welches der ELISA die zuverlässigste Aussage über das Vorhandensein einer *Map*-Infektion macht, liegt zwischen 2,5 und 5 Jahren (NIELSEN und ERSBOLL, 2006). Aufgrund seiner Beobachtungen schlagen die Autoren eine Mehrfachprobennahme bei den Jungtieren vor, während bei den älteren Tieren eine Probennahme im Zweijahresrhythmus ausreicht. KÖHLER et al. (2008) stellten darüber hinaus fest, dass bei einigen ELISA mit einem erheblichen Anteil falsch positiver Resultate zu rechnen sei, was die Eignung des Antikörpernachweises für die Einzeltierdiagnostik in Frage stellt. Falsch positive ELISA-Resultate erklären sich durch eine bestehende Kreuzreaktivität von atypischen Mykobakterien und *Map*. Aus diesem Grund wurde einigen ELISA eine Periode der Präinkubation vorgeschaltet, bei der Antikörper gegen atypische Mykobakterien ausgefällt werden, was der Spezifität des Tests zugute kommt.

Im Ergebnis eines Ringversuches mit den auch in der vorliegenden Studie angewendeten ELISA-Tests der Firmen IDEXX, Pourquier und Svanova stellten HOMUTH et al. (2002) fest, dass der Svanovir-ELISA früher subklinisch infizierte Tiere erkennt als die beiden anderen Testverfahren. Diese Beobachtung wurde durch VOM SCHLOß (2000) bestätigt.

Wiederholte Untersuchungen ein und desselben Tieres im Rahmen von Sanierungsmaßnahmen und die Interpretation der Befunde verlangen ein einfaches Klassifizierungsschema. NIELSEN (2009) schlägt ein System vor, bei dem Tiere mit negativem Testergebnis als mit „niedrigem Risiko behaftet“ und Tiere mit einem positiven Ergebnis im ELISA als mit „hohem Risiko behaftet“ klassifiziert werden. Innerhalb dieser Gruppe lassen sich wiederum Tiere mit und ohne Wiederholung eines positiven ELISA-Ergebnisses unterscheiden (very high risk / high risk). Eine Klassifizierung in *Map*-positive, negative oder fragliche Tiere erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie auf Basis ähnlicher, im Vorfeld festgelegter Kriterien.

Im Landesversuch wurden in diesem Zusammenhang Ergebnisse mehrerer Probenahmen individueller Tier berücksichtigt, wobei verschiedene Testsysteme, bevorzugt aber der ELISA zum Einsatz kamen. Bezüglich der Testergebnisse wurden drei verschiedene Statusvarianten definiert, innerhalb derer eine Zuordnung zu den drei genannten Gruppen erfolgte. Für jede Statusvariante wurde die Prävalenzentwicklung aus den vorliegenden Datensätzen berechnet.

5.2 Durchsetzung des Maßnahmenkataloges

KALIS et al. (2001) konnten zeigen, dass der Status ‚Paratuberkulose-frei‘ bei ausschließlicher Anwendung der „Test and Cull“ Strategie kaum erreichbar ist. Mathematische Modellierungen haben gezeigt, dass ein Betrieb mit hoher Prävalenz, der die „Test and Cull“ Strategie strikt umsetzt und parallel mit Hygienemaßnahmen kombiniert, innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren den Status ‚Paratuberkulose-unverdächtig‘ erlangen kann.

Ziel des Landesversuches in Mecklenburg-Vorpommern war es zu prüfen, inwieweit ein definierter betrieblicher Maßnahmenkatalog zur Bekämpfung der Paratuberkulose auf Milch produzierenden landwirtschaftlichen Betrieben umsetzbar und praktikabel ist und ob dieser zu einer nachweisbaren Senkung der Prävalenz *Map*-infizierter Tiere führt.

In zahlreichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass das Hygieneregime der Betriebe in Bezug auf das Abkalbmanagement und die Kolostrumversorgung des Neugeborenen, die Kälberaufzucht, die Weidehygiene und die zügige Entfernung Paratuberkulose kranker Tiere aus dem Bestand signifikant mit der *Map*-Herdenprävalenz assoziiert ist (COLLINS et al., 1994, ROSSITER und BURGHANS, 1996).

TAVORNPANICH et al. (2008) errechneten in einem Prognosemodell auf Grundlage statistischer und biologischer Erwägungen, dass in großen Herden mit hoher *Map*-

Seroprävalenz durch gezielte Managementmaßnahmen die prädikative Wahrscheinlichkeit der *Map*-Seroprävalenz von 0,74 auf 0,39 sinken kann. Dabei wurden das Vorhandensein von klinischen Anzeichen einer Paratuberkulose, die Herdengröße, Verfütterung verschmutzten Wassers, Verfütterung von Mischmilch und der Kontakt von Jungtieren unter sechs Monaten mit den Alttieren als Variablen im Modell berücksichtigt.

Eine Reihe von Risikofaktoren konnten im Rahmen des Landesversuches vorab ausgeschlossen werden. Dazu zählen die Weidedüngung mit Gülle oder Mist, das Vertränken von verunreinigtem Wasser, der Zukauf von Tieren oder der Kontakt zu anderen Nutztierarten, wie sie BUERGELT et al. (2000) und NIELSEN und TOFT (2007) beschreiben. Problematischer gestalteten sich teilweise die Haltungsbedingungen der Tiere, insbesondere in den Betrieben, die den gesamten Tierbestand unter einem Dach halten. Eine klare räumliche Trennung positiver und negativer Tiere ist erforderlich, aber unter den genannten Umständen nur bedingt umsetzbar, da die Tiere über Futtertische, Treibwege, Vorwartehefe oder die Boxenabtrennungen Kontakt haben. Besonders betroffen sind kompakte Milchviehanlagen aus den 70er und 80er Jahren (wie im Betrieb B), die ohne größere Umbauten weiter betrieben werden.

Eine paratuberkulosefreie Kälberaufzucht erfordert die Vermeidung des Kontaktes des Neugeborenen mit Fäzes von *Map*-Ausscheidertieren. Die Einrichtung eines sauberen separaten Abkalbebereiches ist der erste und wichtigste Schritt um die Übertragung von *Map* zu vermeiden. Werden dagegen – wie in Betrieb B – verschiedene Muttertiere und deren Kälber im geburtsnahen Zeitraum unbeaufsichtigt in einer gemeinsamen Abkalbebox gehalten, erhöht sich nach CHIODINI et al. (1984) und BÜTTNER et al. (2005) das Risiko für eine *Map*-Infektion beim Kalb erheblich. Der Zeitpunkt der Infektion sowie die Menge aufgenommener Erreger bestimmen den Beginn und die Höhe der Erregerausscheidung im Erwachsenenalter (SOCKETT et al., 1994). Besitzern solcher Betriebe muss deutlich gemacht werden, dass eine separate Aufstallung und eine permanente Überwachung der Kalbungen zwingend sind, damit ein *Map*-Sanierungsprogramm Erfolg hat. Eine Trennung von positiven und negativen Tieren ist ein erster Schritt in die richtige Richtung (NIELSEN, 2009).

In allen Versuchsbetrieben wurde Erstkolostrum negativ getesteter Tiere in Kolostrumbanken vorrätig gehalten und bei Bedarf vertränkt. Besonders wichtig ist die hygienische Gewinnung des Kolostrums, um so die Kontamination mit pathogenen Keimen zu minimieren (GODDEN, 2009). Die Bevorratung mit Erstkolostrum ist das Mittel der Wahl, um Kälber von *Map*-positiven Kühen mit Kolostrum von negativen Kühen zu versorgen (COLLINS, 2004). In drei Betrieben wurde im Anschluss an die Kolostralmilchverfütterung auf Milchaustauscher umgestellt. In einem Betrieb wurde Mischmilch, die 30 min auf 72° C erhitzt wurde, verfüttert. Auch CARLTON (2008) empfiehlt die Verfütterung von pasteurisierter Mischmilch im Anschluss an die Kolostralmilchphase.

Eine optische Kennzeichnung positiver Tiere erfolgte lediglich in Betrieb D über Fesselbänder. Üblicherweise wurden klinisch auffällige Tiere zügig der Schlachtung zugeführt. Generell variiert das persönliche Engagement der Betriebsführung bei der Umsetzung des Maßnahmenkatalogs. Aufgrund der herrschenden Einkommenssituation in der Milchviehhaltung ist es nicht leicht, die Halter für eine konsequente und fortlaufende Umsetzung eines Hygienepakets zu motivieren. Im Betrieb D wurden in Zusammenhang mit dem bestehenden Paratuberkuloserisiko trotz solch widriger Umstände Maßnahmen zur strikten Trennung von adulten Tieren und Jungrindern umgesetzt. Die Bedeutung des betrieblichen Managements für die Entwicklung der Befunde in einer Herde ist auch aus den signifikanten Unterschieden des multivariaten Modells abzuleiten.

5.3 Prävalenzentwicklung

Eine Aussage zur Prävalenzentwicklung als maßgeblicher Indikator für den Erfolg der Maßnahmen, basiert im Wesentlichen auf den Untersuchungsergebnissen wiederholter – vor allem serologischer – Untersuchungen. Aufgrund der Unsicherheit der Testergebnisse und der Tatsache, dass Tiere nicht zu allen Untersuchungsterminen zur Verfügung standen,

wurden zwecks Festlegung, ob ein Tier als infiziert, nicht infiziert oder fraglich anzusehen ist, verschiedene Statusvarianten (3.6.1 und 5.2) definiert. Es wird auf eine Differenzierung von wahrer bzw. scheinbarer Prävalenz verzichtet, da es sich um serielle Untersuchungen mittels verschiedener diagnostischer Methoden handelt.

Die in Abbildung 8-12 dargestellten Ergebnisse für die einzelnen Betriebe zeigen, dass die Zuordnung zu den Kategorien „positiv, negativ und fraglich“ stark von den innerhalb der verschiedenen Statusvariante festgelegten Bedingungen abhängt.

Zu Versuchsbeginn lag der Anteil *Map*-positiv und *Map*-fraglich zugeordneter Tiere des Geburtsjahrgangs 2000 zwischen 54% und 74%. Zum Ende des Versuchs liegen diese Anteile für Tiere des Jahrgangs 2006 zwischen 12 und 50%. Je nach Statusvariante bedeutet dies eine Steigerung des Anteils negativer Tiere über den Versuchszeitraum für alle Betriebe von 41,4% (V1) bzw. 23,5% (V3). Hierbei wird auf den relativ kleinen Anteil (n=219) beprobter Tiere des Jahrgangs 2006 verwiesen. Dies beeinträchtigt die Aussagefähigkeit für den Jahrgang 2006, insbesondere bei den Statusvarianten V2 und V3. Die Chance infizierte Tiere mittels wiederholter ELISA-Untersuchungen zu identifizieren, unterscheidet sich in den verschiedenen Altersgruppen. In Anlehnung an die Beobachtungen von NIELSEN (2009), kann auch für die vorliegende Studie davon ausgegangen werden, dass mittels ELISA etwa 91% der „high-shedders“ identifiziert werden konnten. Drei bzw. zwölf Monate vor der Phase mit hoher Ausscheidung von *Map* hätte der Test nur einen Anteil von 74% bzw. 24% dieser Tiere erkannt. Die Beobachtungen dieser Studie decken sich mit Erfahrungen anderer Autoren, denen es gelang über gezielte Managementmaßnahmen die *Map*-Prävalenz zu senken (BENEDICTUS et al., 2000; NIELSEN, 2009).

GOODGER et al., (1996) konnte nachweisen, dass die Faktoren Abkalbe- und Neugeborenenmanagement, Jungtieraufzucht und der Umgang mit Fäkalien im Zusammenhang mit der Verbreitung von *Map* die größte Bedeutung haben. In diesem Zusammenhang ermittelten PILLARS et al. (2009), dass Stallböden und Mist bzw. Güllegruben am stärksten kontaminiert waren. Ab einer Herdenprävalenz von über 2% war es möglich, *Map* in Umgebungsproben nachzuweisen. Bei Prävalenzen unter 2% gelang kein Nachweis von *Map* in Umgebungsproben. Ähnliche Beobachtungen beschreiben COLLINS et al. (2010) für einen Feldversuch, bei dem in neun Betrieben über sechs Jahre durch Kombination einer gezielten Diagnostik mit der Verbesserung der Betriebshygiene der Anteil mittels Antikörper ELISA *Map*-positiv getesteter Tiere von 11,6% auf 5,6% sank.

Die Betriebsleiter der vorliegenden Studie erkannten den Fortschritt in ihren Betrieben eher über die Verminderung der Anzahl der durch sie selbst als klinisch erkrankt eingestuft Tiere. Auch KALIS et al. (2001) stellten fest, dass mit einem gezielten Hygienemanagement Sanierungserfolge erzielt werden können. Jedoch schließen dieselben Autoren eine Eradikation des Erregers bei Anwendung nur einer einzelnen Maßnahme innerhalb eines absehbaren Zeitraumes aus. Nur über eine Kombination von Maßnahmen (Testen, Merzen, Hygiene) lässt sich ein Betrieb mit wirtschaftlich vertretbarem Einsatz über einen geschätzten Zeitraum von etwa zehn Jahren sanieren. VOM SCHLOß (2000) stellte fest, dass ein Sanierungszeitraum von fünf Jahren zu kurz ist. Dies konkretisiert KUHDAL et al. (2008), der davon ausgeht, dass die Herdenprävalenz innerhalb von 5-7 Jahren um 10% sinken kann, soweit alle Infektionswege unterbrochen werden. Letzteres ist eine idealisierte Annahme, die Aussage selbst jedoch wird mit den vorliegenden Untersuchungen nicht nur belegt, sondern nach oben korrigiert. Es muss gleichzeitig festgestellt werden, dass die Ergebnisse verschiedener Studien aufgrund von Unterschieden im Studiendesign (gewähltes Testsystem, Mehrfach- bzw. Einfachbeprobungen, Umfang und Art der Managementmaßnahmen) nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

5.4 Leistungsentwicklung

In der internationalen Literatur wird häufig erwähnt, dass die Rinderparatuberkulose mit einer Leistungsdepression einhergeht. BENEDICTUS et al. haben bereits im Jahr 1987 umfangreiche Untersuchungen zu den im Zusammenhang mit Paratuberkulose auftretenden wirtschaftlichen Verlusten durchgeführt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Einbuße

bezüglich der Milchleistung für ein klinisch krankes Tier im Vergleich zur Milchleistung 24 Monate zuvor 19,5% betrug. Für Tiere ohne klinische Erscheinungen betrug die Einbußen in der Milchleistung zwischen 6% und 16%. SCHOOS (2005) geht von einem signifikanten Milchleistungsabfall von bis zu 20% aus. FUS-SZEWCZYK et al. (2006) ermittelten über zwölf Monate in vier Milchviehherden mittels einmaliger serologischer Untersuchung tendenziell höhere durchschnittliche Milchleistungen *Map*-negativer Tiere im Vergleich zu positiven bzw. fraglichen Tieren.

HENDRIK et al. (2005) beprobten 689 Tieren mittels Blut, Kot und Milch auf *Map* serologisch und kulturell in neun Herden. Ihre Berechnungen ergaben, dass bei Kühen mit positiven Befunden in der Kotkultur und im Milch-ELISA die 305-Tage Leistung und die produzierte Fettmenge geringer waren als bei negativen Tieren. Bei Kühen, die nur im ELISA untersucht wurden, konnte kein Unterschied zwischen *Map*-positiv und negativ befundeten Tieren festgestellt werden. In einem Vergleich von 7.879 Tiere in 38 Herden stellten LOMBARD et al. (2005) fest, dass bei Tieren, die mehrfach mittels ELISA positiv auf *Map* getestet wurden, die 305-Tage Leistung und Gesamtmilchleistung deutlich niedriger waren, als die der negativen Tiere. Eiweiß- und Fettgehalt zeigten hinsichtlich der verschiedenen ELISA Befunde keine Unterschiede. JOHNSON et al. (2001) stellen fest, dass bei subklinisch erkrankten Tieren kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Milch-, Fett- und Eiweißleistung im Vergleich zu gesunden Kühen besteht. Je zuverlässiger die Diagnostik (Serologie Erregernachweis), desto stärker waren die Leistungsunterschiede zwischen *Map*-positiven und *Map*-negativen Tieren.

Lässt man das Alter der Tiere unberücksichtigt, decken sich die genannten Ergebnisse mit den Beobachtungen im Rahmen des Landesversuchs. Einerseits fallen bei den standardisierten Parametern wie dem Laktations- und BSK-Wert die Mittelwerte bei *Map*-negativen- gegenüber *Map*-positiven Tieren günstiger aus, andererseits ist diese Tendenz bei den durchschnittlichen Werten der 305-Tage Milchleistung bzw. der zusammenfassenden Laktationsleistung, auch unter Beachtung der Statusvarianten, nicht eindeutig.

Die Quantifizierung *Map*-assoziierter Leistungseinbußen in der Literatur und die Vergleichbarkeit dieser Studien sind wegen methodischer Unterschieden grundsätzlich mit Vorsicht zu interpretieren.

MEYER and HALL (1994) definierten den Beginn der Paratuberkulose etwa in der Mitte des Lebens einer Kuh. In den von den Autoren untersuchten Milchviehherden überlebten die Tiere durchschnittlich etwa vier Laktationen. Eine *Map*-infizierte Kuh erreicht demnach zwei volle Laktationen sowie eine Laktation mit 12% geringerer Leistung und wiegt bei der Schlachtung gegenüber einer gesunden negativen Kuh 100 kg weniger.

HOOGENDAM et al. (2009) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beprobten 2.602 weibliche Tiere über 12 Monate in 34 Herden einmal serologisch. Während Zuchtparameter zwischen den Herden mit positiven, fraglichen und negativen Befundstatus signifikant unterschiedlich ausfielen, konnten keine signifikanten Effekte auf Milchleistung, Fett und Eiweiß nach Befundstatus ermittelt werden.

Die eigenen Ergebnisse dagegen ermöglichen unter Einbeziehung der Laktation den Nachweis signifikant höherer Leistungsparameter *Map*-negativer gegenüber positiven Tieren. Etwa ab der zweiten Laktation, liegen in der stringenten Statusvariante V3, die errechneten durchschnittlichen 305-Tage-, als auch die durchschnittlichen Gesamtleistungen pro Laktation bei *Map*- negativen Tieren höher als bei positiven. Eine analoge Tendenz zeigt sich hinsichtlich der Fett- und Eiweißleistung. Während die Unterschiede im univariaten Mittelwertvergleich signifikant ausfallen, ist dieser Effekt im multivariaten Modell ‚nur‘ in den Statusvarianten V1 und V2 nachweisbar. Dieser Nachweis wurde trotz der diagnostischen Unsicherheit geführt, die grundsätzlich bei allen Literaturangaben, d.h. auch hinsichtlich der eigenen Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Eine Verzerrung von Leistungsdaten erfolgt bereits dadurch, dass in allen Betrieben *Map*-Tiere häufig bereits bei Verdacht zügig aus dem Bestand verbracht werden. Andererseits werden viele der als *Map*-positiv eingestuft Tiere nicht klinisch krank bzw. zeigen häufig trotz dieses Status eine hohe Leistung und gute Kondition, was den Haltern die Entscheidung schwer macht, solche Tiere zu merzen.

5.5 Fruchtbarkeits-, Nachkommensentwicklung und Abgänge

Im Landesversuch wurde konstatiert, dass die Zwischenkalbezeit und die Besamungsindices der als *Map*-positiv eingestuften Tiere unter denen negativer Tiere lagen, ohne, dass dieser Unterschied signifikant ausfiel. Dies wird von McKenna et al. (2006) sowie HOOGENDAM et al. (2009) bestätigt, die in Studien in Michigan/USA, Ontario/Kanada und in Neuseeland, bei kulturell- und ELISA-positiven bzw. negativen Tieren keine signifikanten Unterschiede in der Zwischenkalbezeit feststellten. Allerdings vermuten MARCE et al. (2007), dass aufgrund der gestörten Protein-Absorption im Darm die Milchleistung bereits bei subklinisch erkrankten Tieren vermindert ist. Solche Tiere weisen eine weniger negative Energiebilanz auf. Dies wird durch die Autoren mit einer verbesserten Fruchtbarkeit in Verbindung gebracht. Hinsichtlich der Nachkommensentwicklung ist der Einfluss der Hygienemaßnahmen nachvollziehbar.

Diese Tendenz wird durch COLLINS (2008) unterstrichen, wonach der Hauptinfektionsweg der Paratuberkulose die fäkal-oral-Route vom Muttertier zum Kalb ist. BIELANSKI et al. (2006) stellten fest, dass Embryos von natürlich mit *Map* infizierten Tieren beim Embryotransfer innerhalb von fünf Jahren nach der Geburt weder selbst erkranken noch das Spendertier mit *Map* infizieren.

NIELSEN wies für bestimmte Rassen eine familiäre Disposition in Bezug auf die Infektion mit *Map* nach (NIELSEN et al., 2002). Populationsgenetische Analysen mit OD-Werten serologischer Tests auf *Map* von MAYER et al. (2010) zeigen für die Heratibilitätsschätzwerte und deren Standardfehler deutliche Genpräferenzen von Vatertieren für die *Map*-Antikörperantwort. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch OSTERSTOCK et al. (2008). Allerdings verwiesen sie auch darauf, dass die genetische Selektion nur minimale Auswirkungen auf die Verbreitung der Paratuberkulose in Rinderherden hat.

Allgemein wird davon ausgegangen, dass *Map*-infizierte Tiere früher den Bestand verlassen als *Map*-negative Tiere. JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (1999) beziffern die Verluste aufgrund von Rinderparatuberkulose zwischen 1607 US\$ und 4400 US\$. Diese Zahlen beziehen sich auf verminderte Schlachterlöse und Kosten für die Remontierung. Die Autoren gehen von einer um 3% höheren Sterblichkeit in *Map*-positiven, gegenüber negativen Herden aus. Diese Aussage kann durch die eigenen Ergebnisse nicht bestätigt werden. Mit Ausnahme von Betrieb B werden *Map*-positive Tiere älter als *Map*-negative Tiere, wobei diese Unterschiede nicht signifikant ausfallen.

Aufschlussreich ist die Analyse der Überlebenszeit in Verbindung mit dem Befundstatus von Tieren im Landesversuch, die seitens des Halters als *Map*-Abgangstiere deklariert wurden. Diagnostisch wurden hier in der stringenten Statusvariante V3 eine Reihe von Tieren *Map*-negativ befundet und dennoch als *Map*-Abgangstiere gemerzt. Gleichzeitig überleben negative Tiere innerhalb der Grundgesamtheit der *Map*-Abgangstiere signifikant länger als *Map*-positive bzw. fragliche Tiere. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass im Rahmen einer konsequenten *Map*-Sanierung für den Landwirt nicht nur ein Befund bzw. der Befundstatus des Einzeltiers entscheidend ist, sondern diese im Zusammenhang mit weiteren Kriterien, wie, Elternstatus, Umstände der Geburt, Allgemeinzustand des Tieres, Rasse, Leistung oder Alter berücksichtigt werden.

5.6 Betriebsökonomie

In einer ökonomischen Studie der Milchindustrie in Kentucky/USA berechneten MEYER et al. (1994) die Verluste durch vorzeitigen Abgang der Tiere auf knapp 6 Mio. US\$. Die Verluste durch fehlende Milchleistung toter Tiere, reduzierte Milchproduktion infizierter Tiere, reduzierte Kälberreproduktion und mangelnder Fleischansatz bei der Schlachtung werden mit 5,6 Mio US\$ unter der Prämisse beziffert, dass Fleischrinder sechs Kälber gebären und Milchrinder über vier Laktationen gemolken werden. Um die wirtschaftlichen Verluste durch Erkrankung bzw. Infektion darzustellen, sollten nach MEYER et al. (1994) signifikante

Leistungsdifferenzen zwischen gesunden und erkrankten bzw. infizierten Tieren nachweisbar sein. Geeignete Merkmale zur ökonomischen Wertung sind demnach:

- die Leistung je Lebenstag,
- die Leistung je Laktationstag sowie
- die Zwischenkalbezeit und der Besamungsaufwand.

Im Landesversuch konnten für die durchschnittliche Gesamtmilchleistung je Laktation sowie die 305-Tage Milch-, Fett- und Eiweißleistung im multivariaten Modell gesicherte Unterschiede in den Statusvarianten V1 und V2, nicht für die stringente Variante V3, zwischen *Map*-positiven und –negativen Tieren festgestellt werden.

Die durchschnittliche Nutzungsdauer der Tiere ist mit knapp drei Laktationen gering, entspricht aber dem Landesdurchschnitt für Mecklenburg-Vorpommern. Das geringe Alter, welches die Tiere erreichen, hat zur Folge, dass das klinische Stadium der Paratuberkulose nur in Ausnahmefällen eintritt. Gerade klinisch kranke Kühe weisen infolge des körperlichen Verfalls besonders hohe Verluste auf. In den Großbeständen Mecklenburg-Vorpommerns sind die Abgangsraten unter den Erstkalbinnen (Färsen) im Vergleich zu Kühen deutlich höher (WANGLER, 2006), sodass vor allem in dieser Altersgruppe aufgrund anderer Erkrankungen Verluste entstehen.

STABEL (1998) schätzt die finanziellen Gesamtverluste durch *Map* in den USA im Jahr 1998 auf ca. 1,5 Mrd. US\$. LOMBARD et al. (2006) beziffert die Kosten für die amerikanische Milchindustrie auf ca. 200-250 Millionen US\$ pro Jahr. Demnach weisen *Map*-positive Kühe (ELISA und Kultur) eine um 2.700 kg niedrigere Lebensleistung auf als negative Tiere, wobei Aussagen zum Alter und zur klinischen Symptomatik der Tiere fehlen.

In einem Gutachten für das Vereinigte Königreich aus dem Jahr 2002 werden für das Land die jährlichen Gesamtkosten aufgrund von *Map* auf 4,2 -15,4 Mio. £ geschätzt. Durch Modellierung ermittelten die Autoren in einer 100er Milchherde Verluste von durchschnittlich 2.600 £, welche durch einen etwa 10%igen Milchleistungsabfall pro Jahr bedingt sind (SAC, 2002). Die Autoren verweisen nachdrücklich auf fehlende nationale Übersichtsuntersuchungen und, mangels harter Daten, auf Annahmen hinsichtlich der Einzeltierprävalenzen und Risikofaktoren in den Herden. Aus diesen Gründen liegen auch für Deutschland keine wirtschaftlichen Gesamtschätzungen vor.

Vergleichende, auf das Betriebsniveau bezogene Kostenschätzungen durch *Map* finden sich häufig pauschaliert, ohne detaillierte Angaben zum Testprocedere und ohne statistische Absicherung. LOMBARD et al. (2006) zitiert aus einem Nationalen Tiergesundheitsmonitoring von 1996 aus den USA eine Kostenschätzung über US\$ 200 pro Kuh durch verminderte Milchleistung, Der Autor zitiert aus weiteren US-Studien der Folgejahre, dass *Map*-positive Tiere Milchleistungseinbußen zwischen 500-3.000 Litern pro Laktation verzeichnen. Auch hier fehlen vergleichende Hinweise zur Diagnostik, zur klinischen Ausprägung der Infektion und zum Alter der Tiere. Das Gros dieser Untersuchungen bezieht sich auf einmalige serologische Untersuchungen von Milch und Blut. LOMBARD et al. (2006) erwähnt u.a. auch, dass man bei schwach positiven Tieren höhere Leistungen als bei negativen Tieren fand, -ähnlich widersprüchlich wie zum Teil die hier ermittelten Parameter im Landesversuch.

JOHNSON et al (2001) führten in Rahmen einer Kohortenstudie über 18 Monate Untersuchungen zum Effekt subklinischer Paratuberkulose auf Milch-, Fett- und Eiweißproduktion durch. Sie ermittelten über kulturelle Kotuntersuchungen eine Prävalenz von 41,8% (wahre Prävalenz 59,9%) und konstatierten keine signifikanten Assoziationen zwischen dem *Map*-Status der Tiere und deren Leistung. Von Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse sind neben dem Trächtigkeitsstadium, die Ausprägung der Infektion sowie die Nutzungsdauer der Tiere. Die Autoren sind der Meinung, dass bei Tieren bis etwa zur dritten Laktationen ein betriebswirtschaftlicher Schaden kaum nachweisbar sei.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Aufnahme durch das OIE in die Liste B der Erkrankungen mit sozio-ökonomischer Bedeutung, erhielt die Bekämpfung der Paratuberkulose einen neuen Stellenwert. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (*Map*) stellt demnach nicht nur eine Gefahr für Rinder und andere Wiederkäuer dar, sondern kann als Zoonoseerreger nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Infektion ist in ihrer Kombination eines anfänglich schwer erkennbaren Krankheitsverlaufes, einer unzureichenden Labordiagnostik und einer fehlenden Therapie am erkrankten Tier einzigartig.

Obwohl insbesondere in der intensiven Milchproduktion der Industrieländer von einer relativ hohen *Map*-Durchseuchung ausgegangen wird, fehlen in Deutschland sowohl für Milch produzierende Betriebe als auch für Mutterkuhhaltungen flächendeckende Studien zum Vorkommen *Map*-infizierter Tiere. Im Rahmen des Landesversuchs Mecklenburg-Vorpommern sollte die Prävalenz *Map*-infizierter Tiere in den Versuchsbetrieben über die „Test and Cull“ Strategie, kombiniert mit Managementmaßnahmen, welche neben der Merzung positiver Tiere vor allem Arbeitsanweisungen für den Abkalbe- und Jungtierbereich enthielten, nachweislich gesenkt werden.

Im Zuge der Umsetzung des Langzeitversuches zwischen Januar 2003 und Dezember 2009 wurden 14.222 Kühe von insgesamt 21.000 Rindern in vier Versuchsbetrieben untersucht. In die Statistik gingen die Untersuchungsergebnisse von Tieren ein, die zwischen dem 1.1.2000 und dem 31.12.2006 geboren wurden. Mehrfachbefunde bildeten die Basis für unterschiedlich definierte Statusvarianten (V1-V4_{ök}), innerhalb derer die Tiere als *Map*-positiv, fraglich oder negativ klassifiziert wurden. In die Analysen der vorliegenden Studie gingen Daten von 4.959 Tieren ein, von denen zwei oder mehr Untersuchungsbefunde vorlagen. Über so wiederholte Untersuchungen bei ein und demselben Tier ließ sich, wie in der Literatur berichtet, die Zuverlässigkeit der Aussage der ELISA erhöhen.

Die Senkung der *Map*-Muttertierprävalenz führte über ein definiertes Kolostrummanagement auch bei den Nachkommen zur Verminderung der Anzahl *Map*-positiver Befunde. Betrug der Anteil, der als *Map*-positiv eingestuft Nachkommen von positiven Müttern des Geburtsjahres 2003 noch 4,7%, so sank dieser Anteil bis zum Jahr 2006 auf 1,4%. Dagegen stieg der Anteil *Map*-negativer Kälber aus positiven Müttern in 2003 von 7,0% auf 16,6% in 2006. In der subjektiven Wahrnehmung der Betriebsleiter sank im selben Zeitraum die Zahl klinisch auffälliger Tiere. Darüber hinaus konnte in der statistischen Analyse der Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen *Map*-Befundstatus und Leistung erbracht werden. Bei *Map*-negativen Tieren liegen in der stringenten Statusvariante V3 der Laktationswert und der BSK-Wert als standardisierte Milchleistungsparameter höher als die *Map*-positiver bzw. -fraglicher Tiere. In der univariaten Analyse zeigten *Map*-negative Tiere verglichen mit positiven bzw. fraglichen Tieren signifikant höhere durchschnittliche Gesamtmilchleistungen in der Statusvariante V3. Signifikant unterschiedlich zwischen den Befundgruppen waren auch die Parameter 305-Tage Milch-, Fett- und Eiweißleistung sowie die durchschnittliche Gesamtmilchleistung je Laktation im multivariaten Modell (V1 und V2).

Grundsätzlich zeigen sich bei den einzelnen Parametern teils widersprüchliche Ergebnisse, welche durch die Charakteristik der diagnostischen Methoden und schließlich durch eine generell sehr hohe Datenstreuung geprägt waren. Auch die darauf basierende betriebswirtschaftliche Analyse aller Tiere mit einer abgeschlossenen Lebensleistung erbrachte keine eindeutigen ökonomischen Vorteile *Map*-negativer gegenüber *Map*-positiven Tiere. Diese Beobachtung steht auch im Zusammenhang mit der geringen durchschnittlichen Lebensdauer der Kühe von weniger als drei Laktationen, welche durch frühzeitige Merzung aufgrund von Euterentzündungen, Fruchtbarkeitsstörungen und Lahmheiten bedingt ist. Sollten die Bemühungen um eine höhere Nutzungsdauer von Hochleistungsmilchkühen Früchte tragen, ist zu erwarten, dass die Paratuberkulose als Wirtschaftsfaktor zukünftig eine größere Rolle spielen wird, da die Tiere dann ein Alter erreichen, bei dem die Klinik deutlicher in Erscheinung tritt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Erfolg von Sanierungsmaßnahmen in hohem Maße davon abhängt, ob der Katalog von Hygiene- und Managementmaßnahmen diszipliniert und fortdauernd erfüllt wurde oder nicht. Nachweisbare *Map*-

Prävalenzsenkungen sind frühestens nach zwei Kuhgenerationen zu erwarten. Aufgrund der hohen Abgangsraten zögerten die Landwirte, klinisch unauffällige *Map*-infizierte Tiere aus dem Bestand zu entfernen. Darüber hinaus stellt der Preisdruck in der Milchviehhaltung, im Verbund mit einem durchweg knapp bemessenen Personal in den Betrieben, einen begrenzenden Faktor dar. Landesweite Sanierungsprogramme lassen sich effektiv nur umsetzen, wenn in den einzelnen Betrieben eine regelmäßige und qualifizierte Beratung durch geschulte Tierärzte unter Einbindung aller Betriebsmitarbeiter angeboten wird.

Longitudinal study on the practicality and efficacy of defined measures to control *Johnes disease* in four large dairy farms in Mecklenburg-Vorpommern

Inclusion of paratuberculosis by OIE as a transmissible disease that is considered to be of socio-economic and/or public health importance and that is of significance in the international trade of animals and animal products, contributed towards intensified research on *Map*. The combination of a commonly prolonged subclinical course, inadequate diagnostic tools and absence of any cure is unique.

Despite high *Map*-sero-prevalence levels and reports of substantial losses due to paratuberculosis in the dairy industry in industrialized countries, comparable and systematic studies at the national and regional level are rather scarce. For this, a longitudinal study involving implementation of distinct practical and cost-efficient hygiene and management measures and regular on farm visits, in order to reduce the within herd prevalence in four large dairy farms in Mecklenburg Western-Pomerania, was initiated.

Diagnostic and clinical screening as well as an analysis of individual animal performance was undertaken. Between January 2003 and December 2009 14.222 dairy cows out of a total of 21.000 cattle were monitored at four large dairy farms in Mecklenburg-Western Pomerania. Multiple individual tests on *Map* were targeted and resulted in optional *Map*-status classes (V1-V4_{ok}) for each individual for analysis purposes, taking diagnostic test uncertainty of *Map* into account. Given this, 4.959 cows with two and more individual tests were included into the final analysis.

Uni- and multivariate techniques were applied for data analysis. Within-herd prevalence rates for all study farms clearly showed declining *Map*-infection rates by age group, as did the proportion of *Map*-positive offspring from *Map*-positive dams as well as the absolute number of clinical cases. Data analysis showed significant associations between *Map*-status and lactation performance across all farms. Moreover, in the final mixed linear model, animal age and farm management showed significant interactions with *Map*-status.

However, parameters partially showed conflicting results that were caused by the *Map*-test characteristics and a commonly large variation of data. Therefore, the economic analysis did not prove a significantly better average performance by *Map*-negative dams compared to positive individuals. In this context a generally low productive life span of dams of less than three lactations has to be taken into account. Given this in conjunction with low milk market prices, farmers are hesitant to consistently remove apparently healthy but *Map*-positive dams from their herds.

Overall, the results provide clear evidence that a farm-specific *Map*-control strategy, following defined hygiene measures will succeed. For this, affected dairy farmers have to take a minimum of two cow generations and the costs for a concurrent diagnostic herd screening into account. Everyone at the farm has to comply with a range of strict hygiene measures. For such a scheme, specific veterinary expertise at the very farm is needed.

7. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

ANONYMUS (2001):

ehemals BGVV: Protokoll des Sachverständigengesprächs zur mikrobiologischen Risikoabschätzung einer Verbindung zwischen Mycobacterium paratuberculosis und Morbus Crohn am 19.09.2001 im BGVV, Berlin, 1-7

<http://www.bfr.bund.de/cm/222/protokollmcpa.pdf>, (06.12.2010)

ANONYMUS (2002):

Ratgeber des BMVEL- Paratuberkulose des Rindes

ALINOVI, C.A., WARD, M.P., LONG LIN, T., CHING WU, CH. (2009):

Sample handling substantially affects Johne's ELISA

Prev. Vet. Med. 90, 278-283

BANG, B. (1906):

Chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rinde

Tieraerztl. Wochenschrift 42, 759-763

BANG, O. und ANDERSEN, C. W. (1913):

Einige Untersuchungen über komplementbindende Antistoffe bei experimenteller und spontaner Tuberkulose sowie paratuberkulöser Darmentzündung des Rindes

Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. 69, 517-38

BAUMGARTNER, W., DAMOSER, J., KOHL, J. L. (2005):

Vergleich zweier serologischer Untersuchungen der österreichischen Rinderpopulation zur Verbreitung der bovinen Paratuberkulose (Johne'sche Krankheit) in den Jahren 1995-1997 und 2002/03 sowie Vorstellung geplanter Bekämpfungsmaßnahmen

Wien. Tierärztl. Mschr., 92, 274-277

BAUMGARTNER, W., KOHL, J. L. (2008):

Paratuberculosis- potentials and limits of control programmes

Proc. XXV. Jubilee World Buiatrics Congress, 7-10

BEARD, P.M., DANIELS, M.J., HENDERSON, D., PIRIE, A., RUDGE, K., BUXTON, D., RHIND, S., GREIG, A., HUTCHINGS, M.R., MCKENDRICK, I., STEVENSON, K., SHARP, J.M. (2001):

Paratuberculosis infection of nonruminant wildlife in Scotland.

J. Clin. Microbiol. 39, 1517-1521

BENEDICTUS, G., DIJKHUIZEN A. A., STELWAGEN J. (1987):

Economic losses due to paratuberculosis in dairy cattle

Vet. Rec. 121, 142-146

BENEDICTUS, G.; MITCHELL, M.; LINDE-WIDMANN, M.; SWEENEY, R.; FYOCK, T.; SCHUKKEN, R.; WHITLOCK, R.H. (2008):

Transmission parameters of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in a dairy herd going through a control program

Prev. Vet. Med. 83, 215-227

BENEDICTUS, G., VEROEFT, J., SCHUKKEN, Y.H., HESSELINK, J.W., (2000):

Dutch paratuberculosis programme history principles and development

Vet. Microbiol. 77, 399-413

BgVV (2001):

Protokoll des Sachverständigengesprächs zur mikrobiologischen Risikoabschätzung einer Verbindung zwischen *Mycobacterium paratuberculosis* und Morbus Crohn am 19.09.2001 im BgVV, Berlin

<http://www.bfr.bund.de/cm/222/protokollmcpa.pdf> (06.07.2010)

BILANSKI, A., ALGIRE, J., RANDALL, G.C.B., SURUJBALLI, O. (2006):

Risk of transmitting of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* by transfer of in vivo-derived and in vitro fertilized bovine embryos

Reproduction, fertility and development 18, 212

BMVEL (BUNDESMINISTERIUM FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ, ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT) (2005):

Leitlinien für den Umgang mit der Paratuberkulose in Wiederkäuerbeständen (Paratuberkuloseleitlinien)

BAzr vom 10.02.2005, 2165

BOELEART, F., WALRAVENS, K., BIRONT, P., VERMEERSCH, J.P., BERKVENS, D., GODFROID, J. (2000):

Prevalens of paratuberculosis (Johne`s disease) in the Belgian cattle population

Vet. Microbiol. 77, 269-281

BÖTTCHER, J. (2004):

Seroepidemiologische Untersuchungen zur Verbreitung der Paratuberkulose in Bayern
Vortrag anlässlich der Internationalen Fachtagung „Epidemiologie und Lebensmittelsicherheit“, 1.-3. September 2004, BfR Berlin

BÖTTCHER, J., GANGL, A. (2004):

Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis* – Combined serological testing and classification of individual animals and herds

J. Vet. Med. B. 51, 443-448

BÖTTCHER, J., HOFFMANN, D., GANGL, A. (2005):

Paratuberkulose - Ein serologisches Untersuchungskonzept

Vortrag anlässlich des 5. Stendaler Symposium vom 09.-11.03.2005

Zusammenfassungen/ Vorträge

BÜTTNER, M., GERBERMANN, H., NAUMANN, L., NEUENDORF, E., RINDER, H., WILDNER, M. und ZAPF, A. (2005):

Paratuberkulose beim Rind-Morbus Crohn beim Menschen: ein ursächlicher Zusammenhang?

Bericht des Bayrischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

http://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/doc/paratuberkulose_ag.pdf; (06.12.2010)

BUERGELT, C.D., LAYTON, A.W., GINN, P.E., TAYLOR, M., KING, J.M., HABECKER, P.L., MAULDIN, E., WHITLOCK, R., ROSSITER, C., COLLINS, M.T. (2000):

The pathology of spontaneous paratuberculosis in the North American Bison (*Bison bison*).
Vet. Pathol. 37, 428-438

CARLTON, J. (2008):

Johne`s disease still a concern

http://www.johnes.org/handouts/files/Bov-Vet_JD_still_concern_Oct-08.pdf, (06.12.2010)

- CARPENTER, T.E., GARDNER, I.A., COLLINS, M.T, WHITLOCK, R.H. (2004):
Effects of prevalence and testing by enzyme-linked immunosorbent assay and fecal culture on the risk of introduction of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*- infected cows into dairy herds
J. Vet. Diagn. Invest. 16, 31-38
- CETINKAYA, B., EGAN K., HARBOUR D. A., MORGAN K. L. (1996):
An abattoir-based study of the prevalence of subclinical Johne's disease in adult cattle in southwest England
Epidemiol. Infect. 116, 373-379
- CHALLANS, J. A., STEVENSON K., REID H. W., SHARP J. M. (1994):
A rapid method for the extraction and detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from clinical specimens.
Vet. Rec. 134, 95-96
- CHIODINI, R. J. (1996):
Immunology: resistance to paratuberculosis
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 313-343
- CHIODINI, R. J., VAN KRUININGEN H. J, MERKAL R. S., (1984):
Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): the current status and future prospects
Cornell Vet. 74, 218-262
- CHONDRON, R. J., SCHROEN C. J., BLACK C. A., RIDGE S., und HOPE A. F. (1994):
Histological confirmation of subclinical infection with *M. paratuberculosis* in cattle
Proceedings of 4th Int. Coll. Paratubercul. 37-9
<http://www.paratuberculosis.org/assets/pdfs/proc4.pdf>, (06.12.2010)
- COLLINS, M. T. (1996):
Diagnosis of paratuberculosis
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 357-71
- COLLINS, M. T. (2004):
Where we stand in the Johne`s war
Hoard`s Dairyman 25, 289
- COLLINS, M. T., EGGLESTONE, V., MANNING, EJB. (2010):
Successful control of Johne`s disease in nine dairy herds: results of six-year field trial
J. Dairy Sci. 93, 1638-1643
- COLLINS, M. T., GARDNER, I. A., GARRY, F. B., ROUSSEL, A. J., WELLS, S. J. (2006):
Consensus recommendations on diagnostic testing for the detection of paratuberculosis in cattle in the United States
J. Am. Vet. Med. Assoc. 229, 1912-1919
- COLLINS, M. T., SOCKETT D. C., GOODGER W. J., CONRAD T. A., THOMAS C. B., CARR D. J., (1994):
Herd prevalence and geographic distribution of, and risk factors for, bovine paratuberculosis in Wisconsin
J. Am. Vet. Med. Assoc. 204, 636-41
- DALZIEL, T. (1913):
Chronic intestinal enteritis.
Br. Med. J. 2, 1068-1070

- DE LISLE G.W., CANNON, M.C., YATES, G.F., COLLINS, D.M. (1980):
Bovine paratuberculosis. I.A. herd study using complement fixation and intradermal tests
Can. J. Comp. Med. 44, 177-182
- DHAND, N.K., EPPELSTON, J., WHITTINGTON, R.J., TORIBO, J.A., (2007):
Risk factors for ovine Johne`s disease in infected sheep flocks in Australia
Prev. Vet. Med. 82, 51-71
- DIRKSEN, G., GRÜNDER, H-D, STÖBER, M., (2003):
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes
P. Parey Verlag,
- DOLL, K. (2007):
B1b - „Paratuberkulose-Frühdagnostik bei Kälbern unter besonderer Berücksichtigung der Biopsie von Darmlymphknoten“
<http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fsp/meu/projektgruppe-b-krankheitsrisiken-durch-lebensmittel201d/b1-201emycobacterium-avium-subspecies-paratuberculosis-map-und-morbus-crohn-201c/b1b-201eparatuberkulose-fruhdiagnostik-bei-kalbern-unter-besonderer-beruecksichtigung-der-biopsie-von-darmlymphknoten-201c>, (06.12.2010)
- DONAT, K. (2009):
Umsetzung des Thüringer Paratuberkulose- Landesprogramms auf der Basis des Erregernachweises- ein Zwischenbericht
Vortrag anlässlich des 7.Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009,
Zusammenfassungen, 94-95
- DONAT, K., (2005):
Blutserologische Untersuchungen zur Verbreitung von Mycobakterium aviu ssp. Paratuberculosis
Vortrag anlässlich des 5.Stendaler Symposium vom 09.-11.03.2005,
Zusammenfassungen/Vorträge
- DÖRING, S., URSTADT, S., VÖLKEJ, I., WEMHEUER, W., MÜNSTER, P., CZERNY, C.P. (2009):
Nachweis von Mycobacterium avium ssp. Paratuberculosis im Samen von Bullen
Vortrag anlässlich des 7.Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009,
Zusammenfassungen, 40
- DÜNSER, M., GEISBAUER, E. (2009):
Überwachungsprogramm zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Österreich: bisherige Ergebnisse
Vortrag anlässlich des 7.Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009
Zusammenfassungen, 78
- EBERT, N.N., SIEBERT, W., SCHAU, U., DONAT, K. (2009):
Paratuberkulose-Vergleich von Serologie und Kotkultur sowie Beeinflussung der Milchleistung in einem hochprävalenten Milchviehbestand
Vortrag anlässlich des 7. Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009,
Zusammenfassungen, 72
- EISENBERG, S.W., NIELEN, M., SANTEMA, W., HOUWERS, D.J., HEEDERIK, D., KOETS, A.P. (2010):
Detection of spatial and temporal spread of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in the environment of a cattle farm through bio-aerosols
Vet. Microbiol. 143, 284-292.

- ENGWALL, E., PERLMANN P. (1971):
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Quantitative assay of Immunglobulin G
Immunochemistry 8, 871-4
- ELSCHNER, M. (2005):
Programm zur Bekämpfung der Paratuberkulose in den Rinderbeständen
Thüringens.
Vortrag anlässlich des 5. Stendaler Symposium 09. bis 11. März 2005
Zusammenfassungen/Vorträge
- FANG, Y., WU W. H., PEPPER J. L., LARSEN J. L., MARRAS S. A., NELSON E. A.,
EPPERSON W. B. u. CHRISTOPHER-HENNINGS J. (2002):
Comparison of real-time, quantitative PCR with molecular beacons to nested PCR and
culture methods for detection of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in bovine
fecal samples
J. Clin. Microbiol. 40, 287-291
- FRANKEN, P. (2005):
Paratuberculosis control in the Netherlands
Vortrag anlässlich des 5. Stendaler Symposium vom 09.-11.03.2005
Zusammenfassungen/Vorträge
- FUS-SZEWCZYK, M. M., SZTEYN, J., WISZNIEWSKA, A. (2006):
Changes in raw milk quality in herds infected with *Mycobacterium avium* subsp.
paratuberculosis
Bull Vet. Inst. Pulawy 50, 69-72
- GAY, J. M., SHERMAN, D. M. (1992):
Factors in the epidemiology and control of ruminant paratuberculosis
Vet. Med. 87, 1133-1139
- GEUE, L., KÖHLER, H., CONRATHS, F. J. (2004):
Zur Epidemiologie der Paratuberkulose
Vet. Med. Report, 28, 5
- GIERKE, F. (2009):
Ermittlung der Einflussfaktoren auf die intra vitam Diagnostik der Paratuberkulose
Freie Universität Berlin, Diss.
- GIESSEN van der, J. W., EGER, A., HAAGSMA, J., HARING, R.M., GAASTRA, W., van der
ZEIJST B. A., (1992):
Amplification of 16S rRNA sequences to detect *Mycobacterium paratuberculosis*
J. Med. Microbiol. 36, 255-263
- GLOSSOP, J. (2010):
The epidemiology of Johne's disease in New Zealand farmed deer – FINAL REPORT
<http://www.maf.govt.nz/sff/about-projects/search/04-071/final-report.pdf>, (06.12.2010)
- GODDEN, S. M. (2009):
Microbial Hazard Associated with Feeding Colostrum
http://ag.arizona.edu/ans/swnmc/Proceedings/2009/05Godden_09.pdf, (06.12.2010)

- GODDGER, W.J., COLLINS, M.T., NORDLUND K.V., EISELE, C., PELLETIER, J., THOMAS, C.B., SOCKETT, D.C. (1996):
Epidemiologic study of on-farm management practices associated with prevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* infections in dairy cattle.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 208, 1877-1881
- GREIG, A., STEVENSON, K., PEREZ, V., PIRIE, A. A., GRANT, J. M., SHARP, J. M. (1997):
Paratuberculosis in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*).
Vet. Rec. 140, 141-3
- GREEN, E. P., TIZARD M. L., MOSS M. T., THOMPSON J., WINTERBOURNE D. J., MCFADDEN J. J., HERMON-TAYLOR J. (1989):
Sequence and characteristics of IS900, an insertion element identified in a human Crohn's disease isolate of *Mycobacterium paratuberculosis*
Nucleic Acids Res. 17, 9063-73
- HACKER, U., HÜTTNER, K., KONOW, M. (2004):
Untersuchungen zur serologischen Prävalenz und zu Risikofaktoren der Paratuberkulose in Milchviehbetrieben in Mecklenburg-Vorpommern
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 117, 140-44
- HARRIS J.E., LAMMERDING A.M. (2001):
Crohn's disease and *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: current issues.
J. Food Prot- 64, 2103-2110
- HENDRIK, S.H., KELTON, D., LESLIE, K., LISSEMORE, K., ARCHAMBAULT, M., DUFFIELD, T.F. (2005):
Effect of paratuberculosis on culling, milk production, and milk quality in dairy herds Abstract
J. Am. Vet. Med. Assoc. 227, 1302-1308
- HERMANN, L., REYBROECK, E., D'HAESE, E., NELIS, H. J. (1999):
Detection and enumeration of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk.
Proceedings of 6th Int. Coll. Paratuberculosis, Australia
<http://www.paratuberculosis.org/assets/pdfs/proc6.pdf>, (06.12.2010)
- HIETALA, S. K. (1992):
The options in diagnosing ruminant paratuberculosis
Vet. Med. 87, 1122-1132
- HOLMSTRÖM, A., STENLUND, S. (2005):
Control of paratuberculosis in live cattle and semen imported to Sweden 1995-2004
Proceedings of 8th Int. Coll. Paratuberculosis, Denmark
<http://www.paratuberculosis.org/assets/pdfs/proc8.pdf>, (06.12.2010)
- HOMUTH, M. (2002):
Diagnostik der Paratuberkulose
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 109, 516-519
- HOMUTH, M., STRUTZBERG, K. (2002):
Paratuberculosis eradication programs in Germany,
XXII World Buiatrics Congress, Hannover, Germany, Conference Proceedings, 93

- HOOGENDAM, K., RICHARDSON, E., MEE, J.F. (2009):
Paratuberculosis sero-status and milk production, SCC and calving interval in Irish dairy herds
Irish Veterinary Journal 62, 265-271
- HUDA, A., JUNGENSEN G., CHRISTOFFERSEN A. B., LIND, P. (2003):
Diagnosis of bovine paratuberculosis by interferon-gamma (IFN-gamma) test.
Acta Vet. Scand. 44, 281
- HÜTTNER, K., REHBOCK, F., KONOW, M. (2006):
Ergebnisse einer repräsentativen Untersuchung auf Paratuberkulose in Mutterkuhbetrieben in Mecklenburg-Vorpommern, Proceedings des 5. Berlin-Brandenburgischen Rindertags, 5.-7. Oktober 2006, 25-26
- JOHNE, H. A., FRONTHINGHAM, L. (1895):
Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind
Dtsch. Z. Tiermed. Vergl. Path. 21, 438-54
- JOHNSON, Y.J., KANEENE, J.B., GARDINER, J.C., LLOYD, J.W., SPRECHER, D.J., COE, P.H. (2001):
The effect of subclinical Mycobacterium paratuberculosis infection on milk production in Michigan dairy cows
J. Dairy Sci. 84, 2188-2194
- JOHNSON-IFEARULUNDU, Y.J., KANEENE J.B., LLOYD, J.W. (1999):
Herd-level economic analysis of the impact of paratuberculosis on dairy herds
J. Am. Vet. Med. Assoc.; 214, 822-5
- KALIS, C.H., BENEDICTUS, G. VAN WEERING, H.J. (1992):
Experiences with the use of an experimental vaccine in the control of paratuberculosis in The Netherlands
Proceedings of the 3rd International Colloquium on Paratuberculosis, 484-492
- KALIS, C.H., COLLINS, M.T., BARKEMA, H.W., HESSELINK, J.W. (2003):
Specificity of two tests for the early diagnosis of bovine paratuberculosis based on cell-mediated immunity: the Johnin skin test and the gamma interferon assay
Vet. Microbiol. 97, 73-86
- KALIS, C.H., HESSELINK, J.W., BARKEMA, H.W., COLLINS, M.T. (2001):
Use of long-term vaccination with a killed vaccine to prevent fecal shedding of Mycobacterium paratuberculosis subsp. paratuberculosis in dairy herds
Am J Vet Res. 62, 270-274
- KALIS, C.H., BARKEMA, H.W., HESSELINK, J.W., van MAANEN, C., COLLINS, M.T. (2002):
Evaluation of two absorbed enzyme-linked immunosorbent assays and a complement fixation test as replacements for fecal culture in the detection of cows shedding Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis
J. Vet. Diagn. Invest. 14, 219-224
- KLAUSEN, J., PEREZ, V. GIESE, S. B., GARCIA MARIN, J. F., AHRENS, P. (1997):
Immunological detection of sheep experimentally infected with strains of Mycobacterium avium subspecies containing insertion sequence IS901/IS902 and a 40 kDa protein
Vet. Microbiol. 57, 181-187

- KOENIG, G. J., HOFFSIS, G. F., SHULAW, W. P., BECH-NIELSEN, S., RINGS D. M., ST JEAN G. (1993):
Isolation of Mycobacterium paratuberculosis from mononuclear cells in tissues, blood, and mammary glands of cows with advanced paratuberculosis.
Am. J. Vet. Res. 54, 1441-1445
- KOETS, A., RUTTEN, V., HOEK A., van MIL, F., MÜLLER, K., BAKKER, D., GRUYS, E., van EDEN, W. (2002):
Progressive Bovine Paratuberculosis is associated with local loss of CD4+ T-cells, increased frequency of $\gamma\delta$ T-cells, and related changes in T-cell function
Infection and Immunity. 70, 3856-64
- KOETS, A., HOEK, A., LANGELAAR, M., OVERDIJK, M., SANTEMA, W., FRANKEN, P., VAN EDEN, W., RUTTEN, V. (2006):
Mycobacterial 70 kD heat-shock protein is an effective subunit vaccine against bovine paratuberculosis.
Vaccine 24, 2550-59
- KÖHLER, H. (2010 A):
Wunsch und Wirklichkeit - Zur Problematik der Paratuberkulosedagnostik
Referat anlässlich der 36. Bundeskonferenz der Tierseuchenkassen vom 23.-25. Juni 2010 in Kaschow
- KÖHLER, H. (2010 B):
Tiergesundheitsjahresbericht 2009 des Friedrich-Loeffler-Instituts, 72-74
http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/Jahresberichte/TG-JB/TGJB_2009.pdf,
(06.12.2010)
- KÖHLER, H. (2009):
Tiergesundheitsjahresbericht 2008 des Friedrich-Loeffler-Instituts, 66-67
http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/Jahresberichte/TG-JB/TGJB_2008.pdf,
(06.12.2010)
- KÖHLER, H. (2007):
Tiergesundheitsjahresbericht 2006 des Friedrich-Loeffler-Instituts, 84-87
http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/Jahresberichte/TG-JB/TGJB_2006.pdf,
(06.12.2010)
- KÖHLER H, BURKERT B, PAVLIK I, DILLER R, GEUE L, CONRATHS FJ, MARTIN G. (2008 A):
Evaluation of five ELISA test kits for the measurement of antibodies against Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in bovine serum.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 121, 203-210
- KÖHLER H., CONRATHS F. J., GEUE, L. (2005):
Epidemiologie, Diagnostik und Bekämpfung der Paratuberkulose
Tierärztl. Umschau 60, 492-497
- KÖHLER, H., GEUE, L., SELHORST, T. (2004):
Stichprobenplanung zur Ermittlung des Paratuberkulosestatus der deutschen Rinderbestände
Amtliche Mitteilung vom 26.02.2004

- KÖHLER, H., GIERKE, F., MÖBIUS, P. (2008 B):
Paratuberculosis-current concepts and future of the diagnosis
Vortrag anlässlich des 15. Jubilee World Buiatrics Congress 2008
- KÖHLER, H., GYRA, H. ZIMMER, K., DRÄGER, K.G., BURKERT, B., LEMSER, B., HAUSLEITHNER, D., KUBLER, K., KLAWONN, W., HESS, R.G. (2001):
Immune reactions in cattle after immunization with a Mycobacterium paratuberculosis vaccine and implications for the diagnosis of M. paratuberculosis and M. bovis infection
J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health 48, 185-195
- KUDAHL, A.B.; NIELSEN, S.S., OSTERGAARD, S.(2008):
Economy, Efficacy and Feasibility of a Risk-Basad Control Program against Paratuberculosis bezogen auf die jeweiligen Laktationen je Einzeltier (in der Summe 9.327)
J. Dairy Sci., 92, 4599-4609
- LANGELAAR, M., HOEK, A., VAN EDEN, W., RUTTEN, V., KOETS, AP. (2006):
Immunisation with a rHsp70-GFP fusion protein elicits cellular and humoral immune responses but no cytotoxic T cell reactivity in cattle
Proceedings of 8th Int. Coll. Paratubercul., Denmark, Poster
http://www.paratuberculosis.org/pubs/proc8/abst2_p26.htm, (06.12.2010)
- LAWLESS, .J.F. (2003):
Statistical Models and Methods for Lifetime Data,
2nd edition John Wiley and Sons, Hoboken
- LOMBARD, J.E., JASON (2006):
How Johne`s hurts you in the pocketbook
Hoard`s Dairyman, 402
- LOMBARD, J. E., FRANKLYN M.S., GARRY, B., DACVIM, B., MC CLUSKEY, J., DACVPM, B., WAGNER, A. (2005):
Risk of removal and effects on milk production associated with paratuberculosis status in dairy cows
J. Am. Vet. Med. Assoc. 227, 1975-81
- LOMBARD, J.E., WAGNER, B.A., SMITH, R.L., MCCLUSKEY, B.J., HARRIS, B.N., PAYEUR, J.B., GARRY, F.B., SALMAN, M.D. (2010):
Evaluation of environmental sampling and culture to determine Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis distribution and herd infection status on US dairy operations.
J. Dairy Sci. 89, 4163-4171
- MARCE, C., BEAUDEAU, F., BAREILLE, N. (2007):
Effects of infection by Mycobacterium avium paratuberculosis on fertility of dairy cows.
Proceedings of the 9th International Coll. on Paratubercul, Tsukuba, Japan. Pp 114-115
<http://www.paratuberculosis.org/assets/pdfs/proc9.pdf>, (06.12.2010)
- MAYER, M., REHBOCK, F., HÜTTNER, K., MURAN,I E., PONSUKSILI, S., WIMMERS, K. (2010):
Zur genetische Fundierung der Prädisposition zur Krankheitsausprägung bzw. Ausbildung einer protektiven Abwehr bei Paratuberkulose.
Referat anlässlich des 5.Leipziger Tierärztekongresses 2010, Proceedings Bd. II, 190

MC CLURE, H. M., CHIODINI, R. J., ANDERSON, D. C., SWENSON, R. B., THAYER, W. R., COUTU, J. A. (1987):

Mycobacterium paratuberculosis infection in a colony of stump-tail macaques (*Macaca arctoides*)

J. Infect. Dis. 155, 1011-19

McKENNA, S., KEEFE, G., TIWAR, A., Van LEEUWEN, J., BARKEMA, H. (2006):

Johne's disease in Canada part II: Disease impacts, risk factors, and control programs for dairy producers

Can. Vet. J. 47, 1089-1099

MENGE, C., BAUERFEIND, R., ABDULMAWJOOD A., AKINDEN, Ö., FISCHER M., WAGNER H., SEEGER, T., BRIDGER, P. S., SCHILLINGER, S., BULUN, H., DOLL, K., BÜLTE, M. (2009):

Paratuberkulose-Frühdagnostik bei Kälbern anhand von Darmlymphknoten-Bioptaten

Vortrag anlässlich des 7. Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009

Zusammenfassungen, 96

MERKAL, R. S., KOPECKY, K. E., LARSEN, A. B. (1970):

Immunologic mechanisms in bovine paratuberculosis

Am. J. Vet. Res. 31, 475-85

MERKAL, R. S., KOPECKY, K. E., LARSEN, A. B. (1968):

Comparison of examination and test methods for early detection of paratuberculous cattle

Am. J. Vet. Res. 29, 1533-1538

MERKAL, R. S., WHIPPLE, D. L., SACKS, J. M., SNYDER, G. R. (1987):

Prevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in ileocecal lymph nodes of cattle culled in the United States

J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, 676-680

MEYER A. L., HALL H. H. (1994):

Economic Analysis of the Impact of Paratuberculosis on the Kentucky Cattle Industry

Agricultural Economics Staff Paper, 343

MEYLAN M., NICOLET J., BUSATO A., BURNENS A., MARTIG J. (1995):

The prevalence of paratuberculosis in the Plateau de Diesse region

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 137, 22-25

MEYLAN, M., RINGS, D. M., SHULAW, W. P., KOWALSKI, J. J., BECH-NIELSEN, S., HOFFSIS, G. F. (1996):

Survival of *Mycobacterium paratuberculosis* and preservation of immunoglobulin G in bovine colostrum under experimental conditions simulating pasteurization.

Am. J. Vet. Res. 57, 1580-1585.

MOSER, I. (2002):

Die Paratuberkulose der Wiederkäuer- Eine Gefahr für den Menschen?

Referat anlässlich des 2. Leipziger Tierärztekongress 2002

MUSKENS, J, BARKEMA, H.W., RUSCHEN, E., VAN MAAANEN, K., SCHUKKEN, Y.H., BAKKER, D. (2000):

Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in the Netherlands

Vet. Microbiol. 77, 253-261

- NIELSEN, S.S. (2009):
Dairy farmer's reasons for participation in the Danish control programme on bovine paratuberculosis
Prev. Vet. Med. 98, 279-283
- NIELSEN, S., ERSBØLL, A. (2006):
Age at Occurrence of *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis in Naturally Infected Dairy Cows
J. Dairy Sci. 89, 4557-4566
- NIELSEN, S.S., GRONBAEK, C. AGGER, J.F., HOUE, H. (2002 A):
Maximum-likelihood estimation of sensitivity and specificity of ELISAs and faecal culture for diagnosis of paratuberculosis
Prev. Vet. Med. 53, 191-204
- NIELSEN, S. S., GRÖHN, Y.T., QUAAS, R. L.; AGGER, J.F. (2002 B):
Paratuberculosis in Dairy Cattle: Variation of the Antibody Response in Offspring Attributable to the Dam
J Dairy Sci. 85, 406-412
- NIELSEN, S. S., THAMSBORG, S. M., HOUE, H., BITSCH, V. (2000):
BULK-tank milk ELISA antibodies for estimating the prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds
Prev. Vet. Med. 44, 1-7
- NIELSEN, S., TOFT, N. (2008):
Ante mortem diagnosis of paratuberculosis: A review of accuracies of ELISA. Interferon- γ assay and fecal culture techniques
Vet. Microbiol. 129, 217-235
- NORTON, S. (2007):
The Epidemiology of Johne`s Disease in New Zealand Dairy Herds
<http://epicentre.massey.ac.nz/Portals/0/EpiCentre/Downloads/Publications/Thesis/SolisNortonPHD.pdf>, (06.12.2010)
- OLSEN, I., SIGURGARDOTTIR, G., DJONNE, B. (2002):
Paratuberculosis with special reference to cattle, a review.
Vet. Q. 24, 12-28
- OSTERSTOCK, J., FOSGATE, G., NORBY, B., COHEN, N., DERR, J., MANNING, E., COLLINS, M., ROUSSEL, A. (2008):
Familial associations with paratuberculosis ELISA results in Texas Longhorn cattle
Vet. Microbiol. 129, 131-8
- OTT, S. L., WELLS S. J., WAGNER B. A. (1999):
Herd-level economic losses associated with Johne's disease on US dairy operations
Prev. Vet. Med. 40, 179-92
- PALMER, M.V., STOFFREGEN, W.C., CARPENTER, J.G., STABEL, J.R. (2005):
Isolation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* from feral cats on a dairy farm with *M. paratuberculosis* infected cattle.
J. Wildl. Dis. 41, 629-635
- PAVLAS, M (2005):
New findings of pathogenesis, diagnostics an control of paratuberculosis in cattle
Acta Vet. Bruno, 74, 73-79

- PILLARS, R. B., GROOMS, D. L., KANEENE, J. B. (2009)
Longitudinal study of the distribution of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in the environment of dairy herds in the Michigan Johne's disease control demonstration herd project
Can. Vet. J. 50, 1039-46
- POLSTER U., KADEN V. (2009):
Ergebnisse einer *Map*-Pathogenitätsstudie in einem Milchviehbetrieb in M-V. Vortrag anlässlich eines *Map*-Kolloquiums am ITP/LFA, 24. Februar 2009, Dummerstorf
- RAIZMAN E., FETROW, J., WELLS, S.J., GODDEN, S., OAKES, M. VAZQUEZ, G. (2007):
The association between *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* fecal shedding or clinical Johne's disease and lactation performance on two minnesota, USA dairy farms
Prev. Vet. Med. 78, 179-195
- RASTORGI, N., LEGRAND, E., SOLA, C. (2001):
The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis
Rev. Sci. Tech. 21-54
- REHBOCK, F., HÜTTNER, K., HACKER, U. (2009):
Map Landesprogramm Mecklenburg- Vorpommern: Prävalenz- und Leistungsentwicklung in vier Versuchsbetrieben
Vortrag anlässlich des 7. Stendaler Symposium vom 11.-13.03.2009
Zusammenfassungen, 84-85
- REICHEL, M. P., KITTELBERGER, R., PENROSE M. E., MEYNELL, R. M., COUSINS, D., ELLIS T., MUTHARIA, L. M., SUGDEN, E. A., JOHNS, A. H., DE LISLE, G. W. (1999):
Comparison of serological tests and faecal culture for the detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in cattle and analysis of the antigens involved
Vet. Microbiol. 66, 135-50
- RISTOW, P., MARASSI, C.D., RODRIGUES, A.B., OELEMANN, W.M., ROCHA, F., SANTOS, A.S., CARVALHO, E.C., FERREIRA, R., FONSECA, L.S., LIENBAUM, W. (2007):
Diagnosis of paratuberculosis in a dairy herd native to Brazil
Vet. J. 174, 432-434
- ROSSITER, C. A. BURHANS W. S. (1996):
Farm-specific approach to paratuberculosis (Johne's disease) control
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 383-415
- ROUSSEL, A., LIBAL, J., WHITLOCK, R. L., HAIGROVE, T. B., BARLING, K. S., Thompson, J. A. (2005):
Prevalence of and risk factors for paratuberculosis in purebred beef cattle
J. Am. Vet. Med. Assoc. 226, 773-8
- RYAN, P., KELLY R. G., LEE G., COLLINS J. K., O'SULLIVAN G. C., O'CONNELL J. u. SHANAHAN F. (2004):
Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease--detection by laser capture microdissection and PCR.
Am. J. Gastroenterol. 99, 1539-43
- SAC VETERINARY SCIENCE DIVISION (2002):
Assessment of surveillance and control of Johne's disease in farm animals in SAC, Veterinary Science Division, UK
<http://www.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/zoonoses/documents/reports/sac2.pdf>, (06.12.2010)

- SCHLESINGER, L.S., HORWITZ, M.A. (1991):
Phagocytosis of Mycobacterium leprae by human monocyte-derived macrophages is mediated by complement receptors CR1(CD35) CR3 (CD11b/CD18), and CR4 (CD11c/CD18) and IFN-gamma activation inhibits complement receptor function and phagocytosis of this bacterium
J. Immunol. 147, 1983-1994
- SCHOOS, J. (2005):
Paratuberkulose beim Rind-Heutiger Stand der Dinge Überlegungen zu einer Interaktion mit Morbus Crohn beim Menschen- Eine Literaturstudie
Bull. Soc. Sci. Med. 3, 327-339
- SCHÖTT, S. (2002):
Paratuberkulosebekämpfung in Thüringen.
Vortrag des Thüringer Tiergesundheitsdienstes e.V., Bad Langensalza, 2002
- SCHUFF, S. (2005):
Johnes-Crohns link gains ground
Feedstuffs 77, 19
- SCOTT, H.M., FOSGATE, G.T., LIBAL, M.C., SNEED, L.W., EROL, E., ANGULO, A.B., JORDAN E.R. (2007):
Field testing of an enhanced direct-fecal polymerase chain reaction procedure, bacterial culture of feces, and a serum enzyme-linked immunosorbent assay for detecting Mycobacterium avium subsp paratuberculosis infection in adult dairy cattle
Am. J. Vet. Res., 68, 236-245
- SEITZ, S. E., HEIDER, L. E., HEUSTON, W. D., BECH-NIELSEN, S., RINGS, D. M., SPANGLER, L. (1989):
Bovine fetal infection with Mycobacterium paratuberculosis
J. Am. Vet. Med. Assoc. 194, 1423-26
- STABEL, J.R. (1998):
Symposium: Biosecurity and disease-Johnes disease: A hidden threat
J. dairy Sci., 81, 283-288
- STÄHR, E. (2005):
Gekauft und bezahlt
Deutsches Tierärzteblatt 5/05
- STARK, K. D., FREI-STAHALI, C., FREI, P. P., PFEIFFER, D. U., DANUSER, J., AUDIGE, L., NICOLET, J., STRASSER, M., GOTTSTEIN, B., KIHM, U. (1997):
Frequency and cost of health problems in Swiss dairy cows and their calves (1993-1994).
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 139, 343-353.
- STEHMAN, S. M., (2000):
Advance in identifying and controlling paratuberculosis
7th International conference on Goats, France 15-21 May 2000
- STEHMAN, S. M. (1996):
Paratuberculosis in small ruminants, deer, and South American camelids
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 441-55
- STEIN, M. (2009):
An Intergrated Strategy to Determine the Herd Level Prevalence of Johnes Disease in the UK Dairy Herd FINAL REPORT, November 2009

- STEIN, M. (2005):
Paratuberkulose: Mehr forschen statt spekulieren;
top agrar 10/05
- STEPHAN, R. (2007):
Diagnostische Systeme zum Nachweis von *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*
J. Verbr. Lebensm. 2, 222-227
- STERNBERG, N., VISKE, D. (2003):
Control strategies for paratuberculosis in Sweden
Acta Vet. Scand. 44, 247-249
- ST JEAN, G. (1996):
Treatment of clinical paratuberculosis in cattle
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 417-30
- STRATMANN, J. (2006):
Entwicklung von Verfahren zum direkten Nachweis von *M. avium* subsp. *paratuberculosis*
aus Rohmilch
Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- STRATMANN, J., GERLACH, G.-F. (2005):
Paratuberkulose-Erreger, Erkrankung und Diagnostik
Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle 12, 108-113
- SOCKETT, D. C., HEISEY, D. M., COLLINS, M. T. (1994):
Estimating prevalence from the results of a screening test when sensitivity is a function of
prevalence
Proceedings of 4th Int. Coll. Paratubercul. 3-8
<http://www.paratuberculosis.org/assets/pdfs/proc4.pdf>, (06.12.2010)
- SOKAL, R.R., ROHLF, F.J., (1995):
Biometry: The principles and practice of statistics in biological research.
3rd edition. W.H. Freeman, New York.
- SORGE, U., KELTON, D., GODKIN, A., HENDRICK, S., WELLS, S. (2009):
Attitudes of Canadian dairy farmers toward a voluntary Johne's disease control program
J. Dairy Sci. 93, 1491-99
- TAVORNPANICH, S., GARDNER, I. A., CARPENTER, T. E. JOHNSON, W. O. ANDERSON,
R. J. (2006):
Evaluations of cost-effectiveness of targeted sampling methods for detection of
Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* infection in dairy herds
Am. J. Vet. Res. 67, 821-28
- TAVORNPANICH, S., JOHNSON, W. O.; ANDERSON, R. J.; GARDNER, I. A., (2008):
Herd characteristics and management practice associated with seroprevalence of
Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* infection in dairy herds
Am. J. Vet Res. 69, 904-11
- THOEN, C. O. und MOORE, L. A. (1989):
Control of Johne's disease in four commercial dairy herds in Iowa
J. Vet. Diagn. Invest 1, 223-6

- THOREL, M.F., KRICHEVSKY M., LEVY-FREBAULT V.V. (1990):
Numerical taxonomy of mycobactin-dependent mycobacteria, emended description of *Mycobacterium avium*, and description of *Mycobacterium avium subsp. avium subsp. Nov.*, *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis nov.*, and *Mycobacterium silvaticum subsp. Nov.*
Int. J. Syst. Bacteriol. 40, 254-260
- TWORT, F. W., INGRAM, G. L. Y. (1912):
A method for isolating and cultivating the *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosis bovis johne* and some experiments on the preparation of a diagnostic vaccine for pseudotuberculous enteritis of bovines
Proc. Roy. Soc. London 84, 517-43
- VALENTIN-WEIGAND, P. (2004):
Intracellular invasion and persistence: survival strategies of *Streptococcus suis* and *Mycobacterium avium ssp. Paratuberculosis*
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 117, 459-563
- VALLEE, H., RINJARD P. (1926):
Etudes sur l'enterite paratuberculeuse des bovines
Revue Generale Med. Vet. 1-9
- Van der GIESSEN, J. W., HARING, R. M., VAUCLARE, E., EGER, A., HAAGSMA, J., Van der ZEIJST, B. A. (1992):
Evaluation of the abilities of three diagnostic tests based on the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in cattle: application in a control program.
J. Clin. Microbiol. 30, 1216-19
- VERBEKE, G., MOLENBERGHS G. (2000):
Linear Mixed Models for Longitudinal Data. Springer, New York
- VOM SCHLOSS, A. (2000):
Auswertung eines Sanierungsverfahrens zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Rinderbeständen in Nordrhein-Westfalen
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.,
- WANGLER, A. (2006):
Leistungsniveau und Erkrankungsraten von Milchkühen – erste Ergebnisse einer Langzeitstudie
Vortrag 15. Milchrindtag Mecklenburg-Vorpommern, 07.03.2006 Güstrow
- WHITLOCK, R. H., BUERGELT, C. (1996):
Preclinical and clinical manifestations of paratuberculosis (including pathology)
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 12, 345-356
- WHITLOCK, R. H., HUTCHINSON, L. J., SWEENEY, R. W., SPENCER, P., ROSENBERGER, A. E., VAN BUSKIRK, M. A. (1994):
Pattern of detection of *M. paratuberculosis* infected cattle in ten dairy herds cultured every six months for four years
Proceedings 4th Int. Coll. Paratubercul., Cambridge, 47-53
- WHITLOCK, R. H., WELLS, R. W., SWEENEY, R. W., VAN TIEM, J. (2000):
ELISA and fecal culture for paratuberculosis (Johne's disease); sensitivity and specificity of each method
Vet. Microbiol. 77, 387-98

WHITTINGTON, R.J., MARSH, I., TURNER, J., MC ALLISTER, S., CHOY, E., EAMENS, G.J., MARSHALL, D. J., OTTAWAY, S. (1998):

Rapid detection of *Mycobacterium paratuberculosis* in clinical samples from ruminants and in spiked environmental samples by modified BACTEC 12B radiometric culture and direct confirmation by IS900 PCR

J. Clin. Microbiol. 36, 701-7

WHIPPLE, D. L., KAPKE, P. A., ANDERSEN, P. R. (1992):

Comparison of a commercial DNA probe test and three cultivation procedures for detection of *Mycobacterium paratuberculosis* in bovine feces.

J. Vet. Diagn. Invest 4, 23-27

WILSON, D. J., ROSSITER, C., HAN, H. R., SEARS, P. M. (1993):

Association of *Mycobacterium paratuberculosis* infection with reduced mastitis, but with decreased milk production and increased cull rate in clinically normal dairy cows

Am. J. Vet. Res. 54, 1851-57

WINTERHOFF, C. (2000):

Paratuberkulosedagnostik in Milch: Erreger- und Antikörpernachweis mittels PCR und ELISA

Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

WINTERHOFF C., BEYERBACH M., HOMUTH M., STRUTZBERG K., GERLACH G.F., (2002):

Establishment and evaluation of an ELISA for the detection of antibodies in milk against *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 109, 230-234

YAYO AYELE, W., MACHAČKOVA, M., PAVLIK, I. (2001):

The transmission and impact of paratuberculosis infection in domestic and wild ruminants

Vet. Med. –Czech, 46, 205-224

ZANELLA, G., SETTLES, M.L., McKAY, S.D., SCHNABEL, R., TAYLOR, J., WHITLOCK, R.H., SCHUKKEN, Y., VAN KESSEL, J.S., SMITH, J.M, NEIBERGS, H.L., (2010):

Identification of loci associated with tolerance to Johne's disease in Holstein cattle

Animal genetics 42, 28-38

ZIMMER, K., DRAGER, K. G., KLAWONN, W., HESS, R. G. (1999):

Contribution to the diagnosis of Johne's disease in cattle. Comparative studies on the validity of Ziehl-Neelsen staining, faecal culture and a commercially available DNA-Probe test in detecting *Mycobacterium paratuberculosis* in faeces from cattle

Zentralbl. Veterinärmed. 46, 137-40

Abb. 35 Mittelwerte und Streuung ausgewählter Parameter nach Versuchsbetrieb (Betrieb C und A)

Variante 3		Milch kg_305		MilchSumLak		Fett kg_305		Eiw kg_305		SumMelkTage		N	
Befund	Lakt	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Betrieb C	frg	1	8.298,6	3.760,5	10.980,0	3.561,0	325,5	147,9	277,5	124,0	771,9	450,0	498
		2	9.807,3	3.707,0	11.782,9	3.863,7	401,5	151,5	332,4	122,9	1.033,0	356,6	309
		3	11.260,8	3.619,4	13.364,2	3.946,2	455,8	142,6	371,0	116,8	1.262,9	273,8	179
		4	11.434,6	2.958,2	13.417,5	4.067,9	462,6	111,8	377,5	90,0	1.509,5	232,8	63
		5	11.189,8	2.703,7	12.703,8	3.819,3	446,8	114,2	365,7	82,9	1.812,3	176,0	12
	Sum	9.456,6	3.859,2	11.780,3	3.861,5	379,1	155,5	316,2	126,4	986,3	455,1	1.061	
	neg	1	9.412,9	2.952,3	12.121,1	3.202,1	366,2	114,2	313,2	95,0	708,7	344,6	376
		2	10.145,0	4.092,4	12.699,6	4.225,5	407,2	165,0	343,2	136,1	923,3	308,9	205
		3	11.595,9	3.225,8	13.626,4	3.414,1	463,8	136,4	384,0	103,0	1.260,2	247,5	67
		4	12.651,0	2.194,4	14.682,7	3.375,6	484,8	112,9	407,4	71,0	1.515,0	191,0	20
		5	11.060,0	.	11.623,0	.	501,0	.	417,0	.	1.656,0	.	1
	Sum	9.955,1	3.440,7	12.524,9	3.612,2	392,3	138,1	332,4	112,3	855,2	383,2	669	
	pos	1	9.762,5	1.432,4	11.442,0	2.812,6	384,2	44,6	330,1	39,8	885,9	315,7	16
		2	10.104,6	3.943,7	11.993,8	3.570,7	402,4	151,7	347,3	131,6	925,1	302,9	14
		3	7.835,7	5.804,9	11.498,7	3.629,5	328,4	246,7	264,3	196,7	1.124,4	293,0	7
		4	13.632,0	708,5	14.600,0	1.606,5	529,5	106,8	445,0	2,8	1.528,5	64,3	2
Sum		9.737,9	3.602,6	11.812,2	3.182,7	388,2	142,7	330,3	119,4	975,7	330,0	39	
Gesamt	1	8.795,7	3.454,5	11.470,4	3.444,1	343,7	134,9	293,5	112,9	747,2	407,8	890	
	2	9.946,3	3.863,3	12.144,4	4.018,4	403,7	156,6	337,0	128,2	987,5	341,2	528	
	3	11.254,8	3.624,5	13.382,0	3.805,4	454,4	145,4	371,5	117,0	1.258,4	267,5	253	
	4	11.772,5	2.811,7	13.743,0	3.889,6	469,4	111,5	386,1	85,8	1.511,3	219,8	85	
	5	11.179,8	2.588,8	12.620,6	3.668,9	451,0	110,4	369,6	80,6	1.800,3	174,0	13	
Sum	9.651,4	3.706,6	12.062,6	3.770,6	384,3	148,9	322,7	121,2	936,5	431,3	1.769		
Betrieb A	frg	1	6.600,9	4.243,3	9.401,9	3.397,4	259,8	164,8	224,4	143,0	654,9	457,7	396
		2	10.312,0	2.635,5	11.501,1	2.828,8	408,6	102,5	347,1	85,1	1.064,5	329,8	182
		3	10.238,6	3.141,0	11.400,3	3.352,8	416,3	120,3	340,7	100,4	1.267,1	278,5	103
		4	10.278,2	3.013,8	11.623,3	3.624,5	421,2	120,7	338,6	97,2	1.464,0	229,3	50
		5	10.914,9	2.576,6	12.034,0	3.599,1	432,9	90,9	351,7	80,8	1.684,4	178,7	11
	6	11.649,0	.	11.746,0	.	456,0	.	385,0	.	1.858,0	.	1	
	Sum	8.332,3	4.093,8	10.384,7	3.434,3	331,7	161,3	280,4	135,4	911,4	491,6	743	
	neg	1	9.018,7	2.152,9	10.734,1	2.865,6	347,7	75,9	302,8	67,5	805,0	391,6	331
		2	10.543,1	3.008,1	12.363,7	3.183,3	404,5	111,3	349,5	95,2	995,3	352,2	215
		3	10.333,3	3.358,4	12.315,8	3.598,3	412,9	132,0	340,6	107,1	1.297,3	318,8	92
		4	11.124,3	2.003,4	12.161,3	2.588,2	444,7	72,3	362,5	57,5	1.604,0	244,8	35
		5	10.613,3	2.337,8	11.406,1	2.889,4	434,7	92,1	353,0	69,6	1.823,5	167,0	15
	6	9.029,5	4.547,4	9.167,5	4.742,6	379,5	139,3	310,5	126,6	2.078,5	142,1	2	
	Sum	9.810,5	2.732,7	11.535,3	3.156,5	381,0	102,4	326,5	85,7	996,3	442,4	690	
	pos	1	8.854,8	1.489,5	9.869,8	2.350,3	354,9	48,7	304,2	43,4	979,8	338,2	24
		2	8.487,4	4.056,4	10.165,9	3.062,8	333,4	152,8	282,0	129,0	1.014,3	332,8	22
3		9.533,2	3.363,7	11.047,3	2.194,9	395,6	138,9	315,7	109,3	1.200,9	288,5	13	
4		8.837,8	1.208,0	9.257,0	748,5	398,2	54,3	300,6	39,7	1.467,8	286,3	5	
5		9.896,0	.	11.614,0	.	418,0	.	334,0	.	1.903,0	.	1	
Sum	8.880,9	2.926,6	10.185,2	2.507,8	360,0	114,0	299,2	93,1	1.087,5	358,7	65		
Gesamt	1	7.738,6	3.610,6	10.004,0	3.207,6	301,6	137,4	261,5	119,9	731,5	434,5	751	
	2	10.334,8	2.944,4	11.873,6	3.076,0	402,5	111,1	344,9	94,0	1.026,4	342,5	419	
	3	10.236,4	3.242,1	11.783,2	3.426,9	413,5	126,3	339,1	103,6	1.276,3	297,2	208	
	4	10.527,2	2.633,5	11.701,1	3.199,9	429,1	101,7	345,8	82,4	1.518,7	245,4	90	
	5	10.709,6	2.354,8	11.669,6	3.094,2	433,4	88,1	351,8	71,7	1.769,8	181,0	27	
	6	9.902,7	3.553,4	10.027,0	3.669,1	405,0	107,9	335,3	99,3	2.005,0	162,2	3	
Sum	9.037,0	3.554,4	10.906,0	3.322,7	355,6	137,3	302,4	115,5	958,2	466,7	1.498		

Abb. 36 Mittelwerte und Streuung ausgewählter Parameter nach Versuchsbetrieb Betrieb B und D)

Variante 3		Milch_kg_305		MilchSumLak		Fett_kg_305		Eiw_kg_305		SumMelkTage			
Befund	Lakt	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	N	
Betrieb B	frg	1	7.378,1	2.597,6	9.132,4	2.928,1	286,8	98,5	245,1	83,5	708,6	340,7	1.491
		2	7.651,0	3.180,7	9.168,7	2.992,3	304,2	125,5	256,5	104,2	899,0	282,2	923
		3	7.756,7	3.194,0	9.007,2	2.817,3	311,5	128,6	256,5	104,1	1.152,2	240,9	365
		4	7.756,9	2.616,2	8.555,2	2.762,3	311,1	106,1	257,8	84,7	1.385,5	188,9	109
		5	7.154,2	2.594,6	7.762,2	2.900,6	282,3	94,0	240,8	83,2	1.537,1	141,2	19
		6	3.556,0	.	3.556,0	.	128,0	.	113,0	.	1.549,0	.	.
	Sum	7.523,7	2.876,1	9.095,7	2.932,7	296,3	112,4	250,5	93,4	855,8	360,5	2.908	
	neg	1	6.617,8	3.342,0	9.014,9	2.794,8	257,8	128,7	221,2	109,8	585,3	327,1	643
		2	8.300,8	2.578,1	9.535,6	3.005,6	325,5	94,8	278,7	82,5	875,5	262,2	283
		3	8.082,0	2.756,4	9.057,5	3.341,1	317,7	104,7	266,1	88,6	1.115,9	232,5	106
		4	7.868,8	1.737,2	8.809,5	2.646,0	305,7	68,4	262,0	55,5	1.398,5	162,7	25
		5	7.984,5	1.474,3	7.984,5	1.474,3	276,0	91,9	244,5	40,3	1.558,0	60,8	2
		Sum	7.246,2	3.160,9	9.151,5	2.910,9	283,0	121,0	242,1	103,3	737,0	366,5	1.059
	pos	1	7.824,5	1.379,9	8.788,5	2.075,1	306,4	60,7	262,4	39,3	699,0	228,5	19
		2	7.744,7	2.641,3	8.984,1	2.287,8	315,6	109,2	268,8	90,3	825,5	144,7	12
		3	7.613,3	463,4	8.101,0	989,7	299,0	47,6	262,7	18,1	930,0	67,1	3
		Sum	7.777,7	1.838,8	8.796,9	2.051,7	309,0	78,4	264,7	59,9	764,0	205,0	34
		Gesamt	1	7.155,0	2.853,8	9.094,3	2.882,1	278,3	109,0	238,1	92,5	671,7	340,4
2			7.802,9	3.056,6	9.252,1	2.991,4	309,3	119,2	261,8	99,9	892,8	276,8	1.218
3	7.828,5		3.091,5	9.012,7	2.931,9	312,8	123,2	258,7	100,5	1.142,7	239,2	474	
4	7.777,8		2.470,7	8.602,6	2.733,0	310,1	99,9	258,6	79,9	1.387,9	183,8	134	
5	7.233,2		2.496,0	7.783,4	2.772,3	281,7	91,6	241,2	79,4	1.539,1	134,8	21	
6	3.556,0		.	3.556,0	.	128,0	.	113,0	.	1.549,0	.	1	
Sum	7.452,4	2.949,2	9.107,9	2.920,2	292,9	114,6	248,4	96,0	823,6	364,8	4.001		
Betrieb D	frg	1	6.419,3	3.106,5	8.219,7	2.724,8	247,1	120,3	218,5	104,5	656,6	402,5	564
		2	8.332,9	2.846,4	9.999,0	2.646,3	326,2	111,1	277,7	91,4	978,3	342,0	265
		3	8.787,4	3.234,4	10.389,6	2.840,3	333,2	126,1	285,3	102,9	1.252,8	305,6	115
		4	9.763,1	1.588,6	10.945,2	2.340,1	378,6	70,7	314,0	50,7	1.555,5	234,1	39
		5	9.853,6	2.225,9	10.805,1	2.814,8	403,0	83,8	323,1	75,2	1.802,1	121,1	9
		Sum	7.367,6	3.202,8	9.077,2	2.880,2	284,8	124,9	246,8	104,4	857,4	456,6	992
	neg	1	7.621,3	1.797,6	9.061,4	2.516,0	292,6	69,7	258,1	57,4	740,3	356,3	457
		2	8.965,9	2.141,9	10.148,0	2.677,9	343,9	82,0	298,7	67,4	953,1	307,4	273
		3	9.588,0	2.067,5	10.777,2	2.493,5	373,4	79,5	313,4	64,0	1.221,3	246,0	112
		4	9.978,3	1.748,1	10.596,0	2.109,1	396,7	66,8	328,7	52,7	1.471,6	179,1	33
		5	10.512,0	1.499,1	11.029,6	1.623,7	445,3	68,1	350,7	44,2	1.700,1	94,0	7
		Sum	8.398,3	2.115,6	9.688,7	2.630,3	323,9	82,7	281,1	66,1	902,2	385,1	882
	pos	1	7.246,6	2.361,3	8.810,8	2.793,3	272,1	87,3	247,1	78,3	935,7	376,0	78
		2	8.705,3	2.496,8	10.231,9	3.033,8	335,8	93,8	289,5	77,2	1.077,6	292,5	60
		3	9.115,1	2.863,2	10.329,3	2.927,5	355,0	116,5	300,0	91,3	1.191,9	235,2	41
		4	9.625,8	1.450,8	10.272,8	1.808,0	385,2	52,1	318,3	49,7	1.575,3	81,6	6
		Sum	8.211,0	2.625,5	9.655,6	2.948,3	314,8	102,3	274,9	83,4	1.059,2	343,5	185
		Gesamt	1	6.977,8	2.649,3	8.611,7	2.673,8	267,8	102,2	237,0	88,1	711,2	388,8
2	8.659,3		2.525,8	10.090,4	2.698,3	335,2	97,3	288,5	80,4	976,7	323,3	598	
3	9.172,1		2.758,4	10.542,4	2.711,7	353,4	108,6	299,3	87,4	1.230,3	271,7	268	
4	9.843,6		1.633,1	10.745,8	2.193,3	386,7	67,6	320,5	51,3	1.521,5	206,6	78	
5	10.141,6		1.911,9	10.903,3	2.300,7	421,5	77,9	335,2	63,2	1.757,5	118,7	16	
Sum	7.884,9		2.779,1	9.391,1	2.797,4	304,2	108,3	264,0	89,6	894,7	421,3	2.059	

Tabellenverzeichnis		Seite
Tab. 1	Sensitivität und Spezifität der in Deutschland für den Nachweis von Antikörpern gegen <i>Map</i> im Jahr 2004 zugelassenen ELISA Testkits nach KÖHLER et al. (2004)	17
Tab. 2	Säulen und Schwerpunkte des <i>Map</i> -Bekämpfungsprogramms in Thüringen nach Donat (2009)	21
Tab. 3	Vergleichende Darstellung einzelner Betriebsmerkmale zu Versuchsbeginn im Jahr 2003	26
Tab. 4	Parameter aus HIT	28
Tab. 5	Parameter aus LADIA	28
Tab. 6	Parameter aus der Datenbank des LKV	28
Tab. 7	Übersicht über die Anzahl Tiere mit einmaliger bzw. wiederholter Probennahme sowie über die Verteilung der untersuchten Proben auf das jeweilige Testsystem (Svanovir bzw. Pourquier ELISA, PCR, Kotkultur). Es werden sowohl die absoluten Zahlen wiedergegeben als auch der prozentuale Anteil bezogen auf die Gesamtheit untersuchter Tiere.	40
Tab. 8	Entwicklung verschiedener betrieblicher Parameter während des Versuchszeitraumes	42
Tab. 9	Mittelwertvergleiche der $\bar{\varnothing}$ 305-Tage Milchleistung (V1-V3)	45
Tab. 10	Mittelwertvergleiche der $\bar{\varnothing}$ Laktationsleistung (1-4 zusammenfassend)	45
Tab. 11	Analyse der $\bar{\varnothing}$ 305-Tage Milchleistung nach Laktation und Befund (V3)	46
Tab. 12	Analyse der durchschnittlichen Laktationsleistung nach Befund (V3)	47
Tab. 13	Analyse der durchschnittlichen Laktationsleistungen Fett und Eiweiß (V3)	49
Tab. 14	Adjustierte Mittelwerte (least square means) für mixed LM auf ausgewählte Leistungsparameter, einschließlich Typ-3 Test der Zielvariablen Befundstatus, und deren Interaktionen mit Bestand bzw. Laktation, mit Einzeltier als zufälliger Effekt (V1-V2)	50
Tab. 15	Durchschnittliche Zwischenkalbezeit aller Tiere nach Laktation und Status (V3)	50
Tab. 16	Durchschnittlicher Besamungsindex nach Laktation und Status (Variante 3)	51
Tab. 17	Übersicht über die Nachkommensentwicklung in Abhängigkeit vom Muttertierstatus und vom Geburtsjahr (V1)	53
Tab. 18	Übersicht über das Abgangsalter der Tiere in Abhängigkeit vom Befundstatus (V3) unabhängig von der Abgangsart	54
Tab. 19	Abgänge in Betrieb D im Zeitraum von 2004-2008 in Bezug auf die Gesamtzahl gemerzter Tiere	54

Tab. 20	Analyse der Verendungen aller Tiere aus vier Versuchsbetrieben im Zusammenhang mit Befundstatus und Überlebenszeit	54
Tab. 21	Analyse betrieblich definierter <i>Map</i> -Abgangstiere im Zusammenhang mit Befundstatus und Überlebenszeit (Betrieb D)	54
Tab. 22	Mittelwerte von Lebensleistung und Nutzungsdauer von Milchkühen der untersuchten Betriebe ($V_{4_{ök}}$)	57
Tab. 23	Mittelwerte der Laktationsleistung ($V_{4_{ök}}$)	57
Tab. 24	Mittelwerte der Laktationsleistung je Laktationstag ($V_{4_{ök}}$, alle Laktationen)	57
Tab. 25	Laktationsleistung je Kuh und Laktation in kg	58
Tab. 26	Mittelwerte des Besamungsaufwandes und der Zwischenkalbezeit ($V_{4_{ök}}$)	58
Tab. 27	Kosten der <i>Map</i> -Screenings für die Versuchsbetriebe (2004-2008)	59

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb. 1	Darstellung der Systematik der Gattung <i>Mycobacterium</i> nach RASTORGI et al. (2001)	6
Abb.2	„Eisbergeffekt“ bei der Paratuberkulose nach WHITLOCK und BUERGELT (1996)	13
Abb.3	SMapS-System nach BÖTTCHER und GANGL (2004)	17
Abb.4	Map-Maßnahmenkatalog in Mecklenburg-Vorpommern. Flussdiagramm zum Verlauf und Details der zu ergreifenden Maßnahmen in beteiligten Milchbetrieben im Landesversuch.	22
Abb.5	Überblick über die Art der Verknüpfung der verschiedenen Datenquellen	29
Abb. 6	Zeitachse des Map-Landesversuchs M-V	30
Abb. 7	Unterscheidung infizierter von nicht infizierten Tieren auf Basis wiederholter Map-Untersuchungen (Map-Statusvarianten V1-V4 _{ök}).	32
Abb. 8	Übersicht über die Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen auf Map nach Versuchsjahr für alle Versuchsbetriebe.	35
Abb. 9	Übersicht der Prävalenzentwicklung der Tiere aller Versuchsbetriebe in Abhängigkeit vom Geburtsjahr bezogen auf die Statusvarianten V1, V2 und V3	37
Abb. 10	Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes A in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf die Statusvarianten V1, V2 und V3.	37
Abb. 11	Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes B in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf die Statusvarianten V1, V2 und V3.	38
Abb. 12	Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes C in Abhängigkeit vom Geburtsjahre und bezogen auf die Statusvarianten V1, V2 und V3.	38
Abb. 13	Übersicht der Prävalenzentwicklung aller Tiere des Versuchsbetriebes D in Abhängigkeit vom Geburtsjahr und bezogen auf Statusvariante V1, V2 und V3.	39
Abb. 14	Darstellung der Anzahl Proben, welche von Kühen verschiedener Jahrgänge in dem jeweiligen Jahr der Probennahme entnommen wurde	40
Abb. 15	Probenentnahme zwecks Untersuchung auf Map in Betrieb A in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen	41
Abb. 16	Probenentnahme zwecks Untersuchung auf Map in Betrieb B in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.	41
Abb. 17	Probenentnahme zwecks Untersuchung auf Map in Betrieb C in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.	41

Abb. 18	Probenentnahme zwecks Untersuchung auf <i>Map</i> in Betrieb D in den Jahren 2003 bis 2008. Darstellung von Einzel- und Mehrfachbeprobungen.	42
Abb. 19	Darstellung der durchschnittlichen Verteilung der Laktationswert nach Variante und Status	43
Abb. 20	Darstellung der durchschnittlichen Verteilung der BSK-Werte bezogen auf die Zuordnung innerhalb der verschiedenen Statusvarianten	43
Abb. 21	Darstellung der durchschnittlichen 305-Tage Leistung nach Variante und Status (n= 9.327)	44
Abb. 22	Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistung nach Variante und Status (n= 9.327)	44
Abb. 23	Analyse der $\bar{\sigma}$ 305-Tage Milchleistung nach Laktation und Befund (n= 9.246, V3)	46
Abb. 24	Analyse der durchschnittlichen Gesamtmilchleistung nach Laktation und Befund (n= 9.246, V3)	47
Abb. 25	Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistungen ‚kg Fett‘ (n= 9.246, V3)	48
Abb. 26	Darstellung der durchschnittlichen Laktationsleistungen ‚kg Eiweiß‘ (n= 9.246, V3)	48
Abb. 27	Darstellung der durchschnittlichen Zwischenkalbezeit in Abhängigkeit von der Zuordnung der Tiere nach Laktation und Status (V3)	51
Abb. 28	Besamungsindices in Abhängigkeit der Zuordnung der Tiere nach Laktation und dem Befundstatus (V3)	51
Abb. 29	Darstellung des Einflusses des Muttertierstatus auf den Status der Nachkommen (V1)	53
Abb. 30	Darstellung des Einflusses des Muttertierstatus auf den Status der Nachkommen (V1)	53
Abb. 31	Darstellung des Einflusses des Muttertierstatus auf den Status der Nachkommen (V1)	53
Abb. 32	Survivalanalyse der Überlebenszeit aller in die Studie einbezogenen Tiere in Monaten (V3)	54
Abb. 33	Survivalanalyse der Überlebenszeit der Tiere des Betriebes D in Monaten (V3)	55
Abb. 34	Entwicklung der Laktationsleistungen von <i>Map</i> -positiven und <i>Map</i> -negativen Kühen (V 4 _{ök})	58
Abb. 35	Mittelwerte und Streuung ausgewählter Parameter nach Versuchsbetrieb (Betrieb A und C)	87
Abb. 36	Mittelwerte und Streuung ausgewählter Parameter nach Versuchsbetrieb (Betrieb B und D)	88

Publikationsverzeichnis

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin wurden Teile dieser Arbeit bereits vorab veröffentlicht:

Komorowski, C., Rehbock, F., Lederhof, D. (2007):
Analyse der Rinderparatuberkulosebekämpfung in M-V durch Verknüpfung von diagnostischen-, Leistungs-, und Tierstammdaten
6. Stendaler Symposium, 7. bis 9. März 2007, Stendal

Komorowski, C., Rehbock, F., Hacker, U., Hüttner, K., Heyne, H. (2008)
Landesversuch Paratuberkulosebekämpfung in ausgewählten Milchviehbeständen Mecklenburg-Vorpommerns – Datenerfassung und -analyse
4. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19. Januar 2008, Leipzig

Danksagung

Hiermit danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. Müller für die Überlassung und Betreuung des interessanten Dissertationsthemas und Herrn Dr. sc. Frank Rehbock für die sehr gute externe Betreuung in Mecklenburg- Vorpommern.

Mein besonderer Dank gilt den Mitgliedern der Arbeitsgruppe des Landesversuches Frau Dr. Ulrike Hacker, Herrn Dr. sc. Frank Rehbock und Herrn Dr. Klim Hüttner für zahlreiche interessante Gesprächen und Diskussionen, die für mich immer wieder Inspiration und Quelle neuer Erkenntnisse darstellten.

Ich möchte mich auch bei den Mitarbeitern aller beteiligten Milchviehbestände für die gute Kooperation bedanken.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie! Die auf gemeinsame Urlaubstage verzichtet und mich immer wieder motiviert hat, diese Arbeit zu Ende zu führen

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

DVM Christine Komorowski

Jürgenshagen, den 19.03.2011