

Aus dem Friedrich-Loeffler-Institut
eingereicht über den Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten der Infektion mit dem Schmallenberg-Virus in deutschen Rinder- und Schafbetrieben

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

vorgelegt von
Friederike Querengässer, geb. Voigt
Tierärztin aus Dessau-Roßlau

Berlin 2015

Journal-Nr.: 3789

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Prof. Dr. Franz J. Conraths
Zweiter Gutachter: PD Dr. Kerstin Borchers
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Kerstin E. Müller

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cattle, sheep, animal housing, epidemiology, risk analysis, schmalleberg
virus, farm surveys

Tag der Promotion: 22.10.2015

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: 978-3-86387-670-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2015

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 2015

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem Schlußpunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“

Hermann Hesse

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	9
2.	Literaturübersicht.....	10
2.1	Schmallenberg-Virus	10
2.1.1	Taxonomie	10
2.1.2	Struktur und molekulare Eigenschaften.....	12
2.1.3	Replikation	13
2.1.4	Klinik	13
2.1.5	Pathologie.....	14
2.1.6	Pathogenese.....	14
2.1.7	Diagnostik	16
2.1.8	Meldepflicht.....	18
2.2	Epidemiologie.....	18
2.2.1	Entdeckung des Virus	18
2.2.2	Einschleppung.....	19
2.2.3	Wirtsspektrum	20
2.2.4	Zoonotisches Potential	20
2.2.5	Übertragung	21
2.2.5.1	Horizontale Übertragung	21
2.2.5.2	Übertragung durch belebte Vektoren.....	22
2.2.5.3	Diaplazentare Übertragung	23
2.2.6	Zeitliche und geografische Ausbreitung.....	25
2.2.6.1	Ausbreitung innerhalb Deutschlands	27
2.2.6.2	Seroprävalenzstudien	29
2.2.7	Therapie und mögliche Präventionsmaßnahmen	30
2.3	Methodik	32
2.3.1	Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie: Vor- und Nachteile	32

2.3.2	Statistische Verfahrensweise zur Bestimmung von Risikofaktoren	33
2.3.2.1	Logistische Regression	33
2.3.2.2	Variablenselektion	34
3.	Material und Methoden	37
3.1	Studiendurchführung	37
3.2	Aufbau des Fragebogens	40
3.3	Statistische Analyse	41
4.	Ergebnisse	43
4.1	Ergebnisse der bivariaten Analyse: Exakter Test nach Fisher	43
4.1.1	Bivariate Auswertung der Daten aus den Rinderbetrieben	43
4.1.2	Bivariate Auswertung der Daten aus den Schafbetrieben.....	47
4.2	Ergebnisse der multivariaten Analyse: logistische Regression	50
4.2.1	Variablenselektion	50
4.2.2	Multivariate Analyse der Daten aus den Rinderbetrieben	51
4.2.3	Modellüberprüfung mit der ROC-Kurven-Analyse für die Daten aus Rinderbetrieben.....	53
4.2.4	Multivariate Analyse der Daten aus den Schafbetrieben	54
4.2.5	Modellüberprüfung mit der ROC-Kurven-Analyse bei den Schafbetrieben	56
4.3	Ergebnisse der serologischen Untersuchungen: Verteilung der serologischen Prävalenzen	56
5.	Diskussion.....	60
5.1	Studienauswahl und Anpassung der Falldefinition	60
5.2	Aufbau des Fragebogens	62
5.3	Kritische Auseinandersetzung mit der Auswahl statistischer Werkzeuge für die Analyse von Risikofaktoren	63
5.4	Kritische Betrachtung der Ergebnisse	64
5.4.1	Allgemeine Anmerkungen	64
5.4.2	SBV als Arbovirus und der Einfluss von Umwelt und Klima	64
5.4.3	Ergebnisse aus der bivariaten Analyse bei den Rinder- und Schafbetrieben ...	65

5.4.3.1	Weidehaltung versus ganzjährige Stallhaltung	65
5.4.3.2	Reduzierte Fruchtbarkeitsfähigkeit adulter Tiere	66
5.4.4	Bivariate Analyse von Daten aus Rinderbetrieben.....	66
5.4.4.1	Melkanlage mit Einzelleistungserfassung	67
5.4.4.2	Eigener Bulle.....	67
5.4.4.3	Einschleppung über Zukauf und Tierkontakte	67
5.4.5	Bivariate Analyse von Daten aus Schafbetrieben	68
5.4.5.1	Geflügelhaltung	68
5.4.5.2	Haltung von Haarschafen.....	68
5.4.5.3	Ganzjährige Bedeckung	69
5.4.5.4	Regelmäßige tierärztliche Betreuung	69
5.4.5.5	Die Wirksamkeit von Repellentien und Insektiziden	70
5.4.6	Multivariate Analyse von Daten aus Rinderbetrieben	70
5.4.7	Multivariate Analyse von Daten aus Schafbetrieben.....	71
5.4.8	Verteilung der Seroprävalenz	72
6.	Zusammenfassung	73
7.	Summary.....	75
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	77
9.	Abbildungsverzeichnis	78
10.	Tabellenverzeichnis.....	79
11.	Literaturverzeichnis	80
12.	Anhang.....	93
13.	Danksagung	106
14.	Selbstständigkeitserklärung.....	107

1. Einleitung

Im Spätsommer und Herbst 2011 traten bei adulten Rindern im Nordwesten des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen sowie in den Niederlanden gehäuft Anzeichen einer zuvor nicht beobachteten Krankheit auf. Die Tiere hatten vorübergehend eine erhöhte Körpertemperatur und brachen in der Milchleistung ein (Hoffmann, Scheuch et al., 2012). In den Niederlanden wurde als Leitsymptom darüber hinaus Durchfall festgestellt (Muskens, Smolenaars et al., 2012). Die entnommenen Blutproben betroffener Rinder wurden auf alle in Betracht kommenden anzeigepflichtigen Tierseuchen sowie auf einige in Deutschland nicht heimische Infektionskrankheiten (z.B. Riftalfieber und bovines Ephemeralfieber) mit negativem Ergebnis getestet.

Mittels einer Metagenomanalyse fanden Wissenschaftler des Friedrich-Loeffler-Institutes heraus, dass die Rinder mit einem zuvor nicht bekannten Orthobunyavirus (Familie: *Bunyaviridae*) der Simbu-Serogruppe infiziert waren (Hoffmann, Scheuch et al., 2012; ProMED-mail, 2011). Das Virus wurde nach dem Ort seines ersten Nachweises als „Schmallenberg-Virus“ (SBV) benannt. Ab dem Spätherbst 2011 wurde das Virus zunächst in den Niederlanden und danach auch in Deutschland bei missgebildeten oder lebensschwach geborenen Lämmern und Kälbern nachgewiesen (Beer, Conraths et al., 2012; Bilk, Schulze et al., 2012; Conraths, Peters et al., 2012). Innerhalb weniger Monate breitete sich die SBV-Infektion über weite Teile Europas aus. Bis September 2013 wurde das SBV in 27 Ländern nachgewiesen (Wernike, Conraths et al., 2014).

Der Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit lag in der Ermittlung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten der SBV-Infektion. Hierzu wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und im Rahmen der vorliegenden Dissertation ausgewertet.

Die Analyse von Risikofaktoren beinhaltete die Aufdeckung von Merkmalen (Variablen), die statistisch signifikant mit dem Vorkommen der SBV-Infektion in Rinder- und Schafherden (Zielvariable) assoziiert waren. Die Daten wurden zunächst bivariat und danach multivariat ausgewertet, die Ergebnisse dargestellt und diskutiert.

2. Literaturübersicht

2.1 Schmallenberg-Virus

Schmallenberg-Virus (SBV) ist ein neuartiges *Orthobunyavirus* aus der Familie der *Bunyaviridae*. Das Virus ist der *Simbu-Serogruppe* zuzuordnen, welche mehr als 24 Viren beinhaltet. Die meisten von ihnen wurden bei Wiederkäuern in Asien, Amerika, Afrika und Australien nachgewiesen. SBV wurde als erstes Virus dieser Gruppe in Europa gefunden (Beer, Conraths et al., 2012; Conraths, Peters et al., 2012).

2.1.1 Taxonomie

SBV gehört zur Familie der *Bunyaviridae*. Diese Virusfamilie umfasst insgesamt über 350 Viren und wird in 5 Genera unterteilt: Orthobunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus und Tospovirus.

Tabelle 1 - Übersicht zur Taxonomie von *Bunyaviridae* (modifiziert nach ICTV Virus Taxonomy 2013).

Virusfamilie		
Bunyaviridae		
Genus	Spezies (Beispiele)	
Hantavirus	~ 24	(Hantaanvirus; Sin-Nombre-Virus)
Nairovirus	~ 7	(Kim-Kongo-Fieber-Virus; Nairobi-Sheep-Disease-Virus)
Orthobunyavirus	~ 48	(Akabane-Virus; Sathuperi-Virus)
Phlebovirus	~ 9	(Rifttalfieber-Virus; Sandfliegenfieber-Virus)
Tospovirus	~ 9	(Tomatenbronzeflecken-Virus)

Die Tospoviren sind pflanzenspezifische Bunyaviren und werden daher im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt. Hantaviren sowie das Krim-Kongo-Hämorrhagisches-Fieber-Virus (Nairovirus) können schwerwiegende Erkrankungen beim Menschen verursachen. In der Veterinärmedizin sind Viren wie das Rifttalfieber-Virus (Phlebovirus), das Akabanevirus (Orthobunyavirus) oder das Nairobi-Sheep-Disease-Virus (Nairovirus) von großer Bedeutung (Doceul, Lara et al., 2013).

Genommorphologische Untersuchungen haben gezeigt, dass SBV den Orthobunyaviren zuzurechnen ist. Die vollständige Entschlüsselung der Genomsequenzen ergab, dass SBV am nächsten mit dem Sathuperi-Virus und dem Douglas-Virus verwandt ist und daher der Spezies Sathuperi-Virus zugeordnet werden kann (Goller, Höper et al., 2012).

Zusammengefasst in 48 Spezies umfassen die Orthobunyaviren mehr als 170 bekannte Viren. Sie lassen sich aufgrund von Untersuchungen der Kreuzreaktionen mittels Komplementfixierung, Neutralisations- und Hämagglutinationstests in 18 Serogruppen

einteilen (Bishop 1990; Calisher 1996, Elliott & Blakqori, 2011). SBV ist aufgrund seiner genetischen Ähnlichkeit zu Sathuperi-, Shamonda- und Douglasvirus, der Simbu-Serogruppe zuzurechnen. Das Akabanevirus (AKAV) und das Ainovirus stellen weitere bekannte Viren dar, die mit SBV verwandt sind. Als eine der größten Serogruppen umfasst die Simbu-Serogruppe bisher 25 Viren. Sie sind weltweit verbreitet. Mit SBV konnte in Europa erstmals ein Mitglied der Simbu-Serogruppe nachgewiesen werden. Viele Vertreter aus der Simbu-Serogruppe wurden in Insekten wie Mücken oder Gnitzen gefunden. Aber auch aus Wirbeltieren konnten diese Viren isoliert werden (Saeed, Li et al., 2001). Alle 25 Viren der Simbu-Serogruppe sind in der folgenden Tabelle 2 mit ihren jeweiligen ersten Fundort und der Tierart, in der das Virus erstmals isoliert wurde, aufgelistet.

Tabelle 2 - Herkunft der 25 Viren aus der Simbu-Serogruppe (modifiziert nach Saeed, Li et al., 2001).

Virus	Jahr	Herkunftsort	Bezugsquelle
Aino	1964	Japan	Mücken
Akabane	1974	Japan	Rinder
Butonwillow	1962	USA	Kaninchen
Douglas	1978	Australien	Rinder
Facey's Paddock	1974	Australien	Mücken
Ingwavuma	1959	Südafrika	Vögel
Inini	-	-	-
Iquitos	1999	Peru	Mensch
Jatobal	1985	Brasilien	Nagetier
Kaikalur	1971	Indien	Mücken
Manzanilla	-	-	-
Mermet	1964	USA	Affe
Oropouche	1955	Trinidad	Mensch
Para	-	-	-
Peaton	1976	Australien	Gnitzen
Sabo	1966	Nigeria	Ziege
Sango	1965	Nigeria	Rinder
Sathuperi	1957	Indien	Mücken
Shamonda	1965	Nigeria	Rinder
Shuni	1966	Nigeria	Rinder
Simbu	1955	Südafrika	Mücken
Tinaroo	1978	Australien	Gnitzen
Thimiri	-	-	-
Yaba-7	1963	Nigeria	Mücken
Utinga	-	-	-

Die phylogenetische Entstehung von SBV ist nicht eindeutig geklärt. Eine japanische Gruppe vertritt die Hypothese, dass es sich bei SBV um eine Reassortante handeln könne, bei der das S- und das L-Segment von Shamonda-Virus und das M-Segment von Sathuperi-Virus stammt (Yanase, Kato et al., 2012). Goller, Höper et al. (2012) vertreten hingegen die

Auffassung, dass SBV ein Vorfahre des Shamonda-Virus sein könnte. Das Shamonda-Virus könne somit als eine Reassortante des SBV betrachtet werden, welche das L- und das S-Segment des SBV trage sowie das M-Segment von einem bisher unbekanntem Virus beinhalte (Goller, Höper et al., 2012).

2.1.2 Struktur und molekulare Eigenschaften

Orthobunyaviren sind behüllte, kugelförmige, Viren mit einem Durchmesser von 80 bis 120 nm. Ihr Genom besteht aus drei ringförmigen Segmenten von Einzelstrang-RNA mit negativer Orientierung. Die RNA-Segmente sind mit den Virusproteinen N und L zu helikalen Nukleokapsiden komplexiert. Die sich bindenden komplementären Sequenzen an den Enden der Segmente lassen die Ringform der Genomsegmente entstehen. Das große Genomsegment (L; large; ca. 6.900 Basen) kodiert für die RNA-abhängigen RNA-Polymerase (L-Protein). Das mittlere Segment (M; medium; ca. 4.500 Basen) kodiert für das Glykoprotein G, aus welchem durch proteolytische Spaltung die beiden Hüllproteine Gn und Gc sowie ein Nicht-Strukturprotein (NSm) entstehen. Das kleinste Segment (S; small; ca. 1.000 Basen) kodiert für das Nukleoprotein (N-Protein) sowie ein weiteres Nicht-Strukturprotein (NSs) (Doceul, Lara et al., 2013).

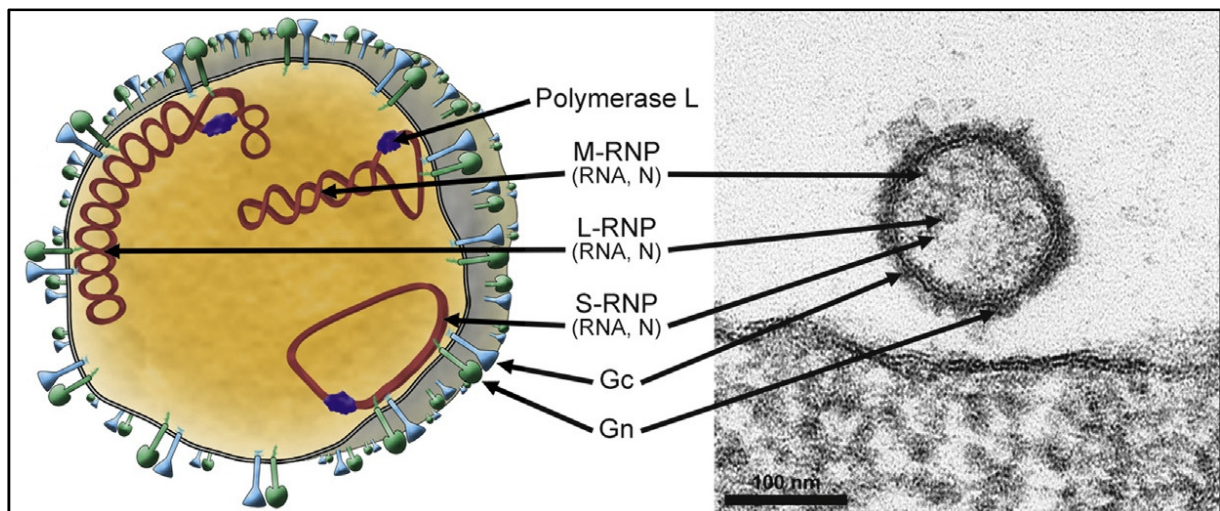


Abbildung 1 - Schematische und elektronenmikroskopische Ansicht des SBV (modifizierte Abbildung aus *Preventive Veterinary Medicine*, Band 116, Ausgabe 4, Wernike, Conraths et al., *Schmallenberg virus-Two years of experiences*, S. 3, © 2014 mit Genehmigung von Elsevier)

Im Genom von Orthobunyaviren sind Mutationen häufig. Folglich wurden auch im Erbgut von SBV nach der Entdeckung des Virus schnell Veränderungen beobachtet. Eine besonders hohe Variabilität wurde innerhalb des M-Segments festgestellt, welches das Gc-Hüllprotein kodiert. Die Mutationen innerhalb der unbeständigen Region sind unabhängig vom Wirt und seiner Umgebung (Fischer, Hoffmann et al., 2013). Laut Wernike, Conraths et al. (2014) ist ihre „Bedeutung für Replikation, Pathogenese, Virulenz, Antigenität, Rezeptorinteraktionen

sowie der Wirt-Vektor-Anpassung etc. bisher nicht bekannt und sollte beispielsweise unter Nutzung der reversen Genetik weiter untersucht werden“.

2.1.3 Replikation

Die Vermehrung der *Bunyaviridae* findet in Zellen von Wirbeltieren oder in Insekten statt. In ihrer Lipidhülle tragen die Viruspartikel so genannte Spikes, den Gn-Gc-Glykoprotein-Komplex, mit denen sie an die Rezeptoren der Wirtszellen binden. Bei der Endozytose verschmelzen Virushülle und Vesikelmembran der Wirtszelle, sodass die Genomsegmente in das Zytoplasma entlassen werden können. Die L- und N-Proteine werden für die Replikation des viralen Genoms benötigt. Das L-Protein fungiert als RNA-abhängige RNA-Polymerase, indem es „eine Sequenz von 10 bis 18 Nukleotiden vom 5´-Ende der Prä-mRNA spaltet, um sie als Primer für die Einleitung der viralen Transkription zu verwenden. Virale RNA wird gebildet und die Translation durch die wirtszelleigenen Ribosomen führt zur Entstehung neuer viraler Proteine“ (Doceul, Lara et al., 2013). Die viralen Genomsegmente fügen sich mit den N- und L-Proteinen zu Nukleokapsiden zusammen und werden von der Membran des Golgi-Apparates der Zelle umhüllt. Die entstandenen Partikel werden in Golgi-Vesikel verpackt, die daraufhin an die Zelloberfläche transportiert werden. Hier verschmelzen Vesikel- und Zytoplasmamembran und die Viren werden aus der Zelle freigesetzt (ViralZone: Orthobunyavirus, 2013; Modrow, Falke et al., 2010).

2.1.4 Klinik

Die akute Infektion mit SBV verläuft bei erwachsenen Tieren klinisch inapparent oder mit einer milden Symptomatik, welche Fieber, Appetitlosigkeit, Durchfall und eine reduzierte Milchleistung umfassen kann. Diese nicht-spezifischen Symptome klingen nach wenigen Tagen wieder ab, sodass sich die Tiere in der Regel nach 1 bis 2 Wochen wieder erholen haben. Das FLI vermutet, „dass eine große Anzahl an adulten Rindern übersehen wurde, weil sie entweder keine Klinik zeigten oder weil die Symptome von den Landwirten nicht bemerkt wurden.“ (Conraths, Peters et al., 2012). Zudem gab es „keine speziellen Berichte über klinische Fälle bei Schafen, was vermuten lässt, dass dort die Infektion subklinisch verlief.“ (Conraths, Peters et al., 2012). Zur Untersuchung der Pathogenese und des klinischen Verlaufs der SBV-Infektion wurden in Deutschland, Frankreich und Dänemark experimentelle Studien an 30 Schafen durchgeführt, bei denen abgesehen von einem Tier mit Durchfall und zwei Tieren mit Nasenausfluss keine klinischen Symptome festgestellt wurden (Wernike, Hoffmann et al., 2013b).

Bei der Infektion trächtiger Tiere kann das Virus diaplazentar auf den Embryo bzw. Fötus übertragen werden. Je nachdem, in welchem Trächtigkeitsstadium sich das Muttertier zum

Zeitpunkt der Infektion befindet, kann es in der Folge zu Frühaborten bzw. Fruchtresorption oder zur Geburt missgebildeter Kälber und Lämmer kommen (Conraths, Peters et al., 2012; Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Demzufolge sind Vorkommen und Schweregrad der Missbildungen vorwiegend vom Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Infektion abhängig.

Zu den typischen SBV-assoziierten Missbildungen werden Arthrogryposen (Gelenksteife), Sehnenverkürzungen, Torticollis, Brachygnatia inferior, Hydranencephalopathie und Hydrocephalus gezählt (Conraths, Peters et al., 2012; FLI, 2013). Bei Mehrlingsgeburten zeigen nicht zwingend alle Nachkommen Missbildungen. Untersuchungen bei Schafen haben abgesehen von missgebildeten und normal überlebensfähigen Lämmern auch sogenannte „dummy lambs“ festgestellt, die nicht imstande waren zu saugen (van den Brom, Luttkholt et al., 2012). Des Weiteren können neben Bewegungsstörungen auch Blindheit und auffälliges Verhalten, wie zielloses Umherlaufen auftreten (Holsteg, 2012).

Infolge eines Fruchttodes und Resorption kann es beim Muttertier auch zum Umrindern bzw. Umbocken sowie zu Fruchtbarkeitsstörungen kommen (Conraths, Peters et al., 2012; Dominguez, Gache et al., 2014; Lievaart-Peterson, Luttkholt et al., 2012; Saegerman, Martinelle et al., 2014). Die Missbildungen können zudem zu erheblichen Störungen des Geburtsvorgangs führen.

Insgesamt ist das klinische Bild dem von Infektionen mit dem AKAV sehr ähnlich. Die durch die Viren der Simbu-Serogruppe induzierten Missbildungen werden zusammenfassend als „Arthrogrypose-Hydranencephalie-Syndrom“ (AHS) bezeichnet (FLI, 2013).

2.1.5 Pathologie

Zusätzlich zu den akuten Symptomen, wie Fieber, Durchfall und Milchrückgang kann die Infektion der Tiere in einem bestimmten Stadium der Trächtigkeit wie bereits dargestellt durch die diaplazentare Übertragung des Virus zu schweren Missbildungen bei Föten führen. Untersuchungen missgebildeter Lämmer in den Niederlanden im Dezember 2011 ergaben pathologische Befunde im Zentralen Nervensystem (ZNS). Makroskopisch waren verschiedene Stadien einer Hypoplasie sichtbar, die zu der Entwicklung von Mikrocephalus, Hydranencephalie sowie Hypoplasie des Kleinhirns und des Rückenmarks führten (van den Brom, Luttkholt et al., 2012).

2.1.6 Pathogenese

Während ausgewachsene Rinder, Ziegen oder Schafe nach der Infektion mit SBV keine oder nur milde Symptome zeigen, kann es bei Infektion trächtiger Muttertiere zeitlich verzögert zu Fruchtbarkeitsstörungen, Frühgeburten und Schädigungen des Neugeborenen kommen

(Garigliany, Hoffmann et al., 2012b; van den Brom, Luttikholt et al., 2012). Über genauere Mechanismen dieses Krankheitsgeschehens ist bisher nur wenig bekannt. Fest steht, dass Missbildungen auftreten, wenn die transplazentare Infektion innerhalb eines bestimmten Zeitraumes der Trächtigkeit erfolgt. Dieses Zeitfenster, in dem eine Übertragung des Virus auf den Fötus möglich scheint, wird mit Tag 30 bis 70 der Trächtigkeit bei Schafen und Tag 30 bis 150 bei Rindern beschrieben (Bouwstra, Kooi et al., 2013; Parsonson, McPhee et al., 1988). Ausgehend vom nah verwandten AKAV könnte der genauere Zeitraum bei Schafen auch zwischen Tag 28 und 36 sowie bei Rindern zwischen Tag 75 und 110 liegen (Parsonson, McPhee et al., 1988).

Aufgrund der auftretenden Missbildungen von Skelett- und Muskelapparat bei Neugeborenen wurden die betreffenden Vorgänge im Gehirn näher analysiert. SBV zeichnet sich durch einen ausgeprägten Neurotropismus aus und äußert sich neuropathogen, indem es die infizierten Nervenzellen des ZNS mittels einer vakuolisierenden Nekrose mit entzündlichen Begleitsymptomen zerstört. Folglich entstehen im Gehirn der betroffenen Tiere zystische Hohlräume (Porencephalie). Die Gehirnfunktion ist dadurch stark eingeschränkt. Durch Schädigung der Nervenzellen im ZNS kommt es bei den infizierten Nachkommen zu einer unterentwickelten Muskulatur der Gliedmaßen. Dies wiederum führt zu einer Verkrümmung der Gliedmaßen (Arthrogrypose) des infizierten Fötus während der Trächtigkeit (Varela, Schnettler et al., 2013).

Entzündungszellen, die während der SBV-Infektion im ZNS von neugeborenen Kälbern, Lämmern und Ziegen in Erscheinung traten, wurden analysiert (Herder, Hansmann et al., 2013). CD3-positive T-Zellen, CD79a-positive B-Zellen und CD68-positive Makrophagen fielen dabei besonders durch ihre hohe Anzahl auf. Die einzelnen Hirnregionen sind für SBV-Infektionen unterschiedlich anfällig. Vor allem im Mittelhirn sowie im Parietal- und Temporallappen sind entzündliche Veränderungen in Form einer lymphohistiozytären Meningoenzephalomyelitis gefunden worden (Herder, Hansmann et al., 2013). Die Nichtstruktur-Proteine des Virus können die Synthese von Typ I-Interferon hemmen. Dadurch werden die Abwehrreaktionen des nativen Immunsystems eingedämmt (Varela, Schnettler et al., 2013). Die Entzündungen im Gehirn und im Rückenmark traten nur selten bei den infizierten Tieren in Erscheinung. Daher geht man davon aus, dass der Infektionszeitpunkt und das bis dahin entwickelte Immunsystem des Fötus für den Krankheitsprozess bedeutsam sind (Varela, Schnettler et al., 2013; Herder, Hansmann et al., 2013).

Der Kenntnisstand über die genaueren Vorgänge bei adulten Tieren ist derzeit noch gering. Experimentelle Infektionen von adulten Schafen und Rindern zeigten eine Affinität und

mögliche Persistenz gegenüber dem lymphoretikulärem System (Wernike, Eschbaumer et al., 2012; Wernike, Hoffmann et al., 2013b). So konnte RNA in Lymphknoten, hauptsächlich in Mesenteriallymphknoten, sowie in der Milz adulter Tiere gefunden werden. In der Studie von Wernike, Hoffmann et al. (2013b) gab es den ersten Hinweis zur Präsenz von SBV-RNA im weiblichen Genitaltrakt nach experimenteller Infektion. Man geht davon aus, dass bei Rind und Schaf ähnliche Vorgänge innerhalb der SBV-Infektion stattfinden. Bei beiden Tierarten wurde eine kurze Virämiephase, keine oder nur milde klinischen Symptome sowie die Persistenz des Virus im lymphoretikulärem System festgestellt (Wernike, Eschbaumer et al., 2013a; Wernike, Hoffmann et al., 2013b; Wernike, Eschbaumer et al., 2012).

2.1.7 Diagnostik

Während der akuten Infektion ausgewachsener Tiere gibt es nur eine kurze Virämiephase von maximal 5 bis 6 Tagen (Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Experimentelle Infektionen mit SBV zeigten, dass das Virus anscheinend nur in diesen wenigen Tagen im Blut zirkuliert und nur dann mittels eines direkten Virus- oder Genomnachweises detektierbar ist (Wernike, Eschbaumer et al., 2012). Als Methode der Wahl für den Nachweis von SBV gilt die Real-time Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR), welche sich auf L- oder S-Segment des Virusgenoms bezieht (Bilk, Schulze et al., 2012; Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Eine Virusisolierung durch Anzucht auf beispielsweise Hamster- oder Insekten-Zelllinien kann hinzugezogen werden (Hoffmann, Scheuch et al., 2012; Wernike, Hoffmann et al., 2013). Die kurze Zeitspanne, in der SBV im Blut akut infizierter adulter Tiere nachweisbar bleibt, schränkt die Verwendung von RT-qPCR für den Nachweis von Infektionen SBV bei erwachsenen Tieren ein (Beer, Conraths et al., 2012).

Mit der Entwicklung eines kommerziellen ELISAs für SBV steht seit Anfang 2012 neben dem Immunfluoreszenztest und Neutralisationstest ein Testverfahren zur Verfügung, welches die Identifizierung einer SBV-Infektion auch außerhalb der Virämiephase ermöglicht, und zur Untersuchung großer Mengen von Proben geeignet ist. Innerhalb eines Ringversuches in verschiedenen europäischen Laboren stimmten die Ergebnisse auch unter Anwendung unterschiedlicher Verfahrensweisen überein. Der Neutralisationstest war dabei geringgradig sensitiver als die eingesetzten ELISAs (van der Poel, Cay et al., 2014).

Als Probenmaterial wird für den Virus- und Antikörpernachweis adulter Tiere Serum bevorzugt. Für den Virusnachweis bei missgebildeten Neugeborenen wurde verschiedenes Organmaterial und Körperflüssigkeiten (Milz, Großhirn, Rückenmark, Knorpelgewebe, Fruchtwasser, Nabelschnur und Mekonium) mittels RT-qPCR untersucht. Das Vorkommen der SBV-spezifischen RNA in den verschiedenen Geweben wurde dabei näher analysiert. Aus den Ergebnissen der Studie von Bilk, Schulze et al. (2012) konnte geschlussfolgert

werden, dass sich neben Großhirn und Rückenmark, auch Fruchtwasser- und Nabelschnurproben zum Nachweis von SBV-Infektionen missgebildeter Lämmer und Kälber eignen. Die Probenentnahme kann damit vor Ort im Stall erfolgen und bedarf keiner pathologischen Untersuchung. Bei einem kleinen Anteil der Nachkommen wurde kein virales Genom gefunden. Obwohl diese Nachkommen SBV-spezifische Missbildungen aufzeigten (van Maanen, van der Heijden et al., 2012). Laut Bouwstra, Kooi et al. (2013), war "die Anzahl der RT-PCR positiven Kälber viel geringer als die Anzahl positiver Lämmer". Es wird angenommen, dass dieser Unterschied „mit der unterschiedlichen Trächtigkeitsdauer von Rindern und Schafen zu erklären ist“. Zudem wird vermutet, dass das Virus durch präkolostrale Antikörper eliminiert wird. Sie werden während der fetalen Immunkompetenzentwicklung in der zweiten Trächtigkeitshälfte gebildet. Über den Nachweis spezifischer neutralisierender Antikörper im fetalem Serum oder im Blut aus dem Herzen kann somit alternativ eine SBV-Infektion festgestellt werden (Anonymous, 2013; De Regge, van den Berg et al., 2013; van Maanen, van der Heijden et al., 2012).

Bisher wird davon ausgegangen, dass erwachsene Rinder, vergleichbar mit der Blauzungenerkrankung vom Serotyp 8 (Eschbaumer, Eschweiler et al., 2012), nach einer natürlichen Infektion mit SBV eine lang anhaltende Immunität aufbauen können (Elbers, Stockhofe et al., 2014). Elbers, Stockhofe et al. (2014) untersuchten in den Jahren 2011 bis 2013 die Persistenz der SBV-spezifischen Antikörper in einer durch infizierte Gnitzen SBV-exponierten Rinderherde, in der es jedoch keine Hinweise auf klinisch apparente SBV-Infektionen gab. Es stellte sich heraus, dass Rinder, die ≥ 1 Jahr alt waren mindestens 19 Monate lang vor einer erneuten Infektion mit SBV geschützt waren. In der gleichen Studie wurde der Abfall maternaler Antikörper bei Milchkälbern näher betrachtet und eine Aufrechterhaltung der passiven Immunität für bis zu 6 Monate festgestellt. Auch für Infektionen mit anderen Orthobunyaviren liegen ähnliche Resultate vor. So verloren Milchkälber laut Tsutsui, Yamamoto et al. (2009) nach etwa 4 Monaten ihren durch maternale Antikörper vermittelten Schutz gegen das AKAV. Grimstad, Williams et al. (1987) wiesen bei Rehwild maternale Antikörper gegen das Jamestown Canyon Virus bis zu einem Alter von 5 bis 6 Monaten nach. Es ist davon auszugehen, dass Kälber, die durch die Kolostrumaufnahme eine passive Immunität entwickeln, in dem beschriebenen Zeitraum gegen eine SBV-Infektion geschützt sind und dass eine Impfung gegen SBV erst danach wirksam werden kann (Elbers, Stockhofe et al., 2014). Bei Schafen ist bezüglich der Entwicklung einer Immunität gegen SBV bislang wenig bekannt.

2.1.8 Meldepflicht

Seit 30. März 2012 besteht in Deutschland für die Infektion mit SBV Meldepflicht. Das damalige Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz erhoffte sich von der Einführung der Meldepflicht einen umfassenden Überblick über die Verbreitung des neuen Erregers. Zuvor wurden die zuständigen Veterinärbehörden der betroffenen Bundesländer dazu aufgerufen, Verdachtsfälle auf freiwilliger Basis über das Tierseuchen-Nachrichten-System (TSN) zu melden. Mit der Einführung der Meldepflicht sind alle Laboratorien dazu verpflichtet, diagnostizierte Fälle zu melden. Dadurch wurde eine weitaus bessere Verfolgung des Krankheitsgeschehens in seiner Ausbreitung möglich (BMELV, 2012).

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Entdeckung des Virus

Im November 2011 wurde bei Rindern, die in Nordrhein-Westfalen gehalten wurden, ein neues Orthobunyavirus nachgewiesen (Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Zuvor war im Spätsommer 2011 ein neuartiges Krankheitsbild bei erwachsenen Rindern in Nordrhein-Westfalen und in den Niederlanden aufgefallen. Die infizierten adulten Tiere zeigten kurzzeitig unspezifische milde klinische Symptome. Beispielsweise hatten sie für einen kurzen Zeitraum eine erhöhte Körpertemperatur und bei einigen ging die Milchleistung drastisch zurück. In den Niederlanden wurde zusätzlich als Leitsymptom Durchfall festgestellt (Muskens, Smolenaars et al., 2012; Beer, Conraths et al., 2012; Conraths, Peters et al., 2012).

Zudem traten ab Dezember 2011 gehäuft Missbildungen bei neugeborenen Kälbern, Schaf- und Ziegenlämmern auf. Häufig gefunden wurden Arthrogryphosen, Tortikollis, Skoliose und Kyphose, Brachygnathio inferior und Hypoplasien von Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark. Zum Teil waren die Missbildungen so stark ausgeprägt, dass Kälber und Lämmer bereits tot geboren wurden oder beispielsweise nicht fähig waren, selbstständig zu saugen, und somit nicht überlebten (Garigliany, Hoffmann et al., 2012b; van den Brom, Luttikholt et al., 2012). Ähnliche klinische Symptome waren ab dem Sommer 2006 bei Infektionen mit dem Virus der Blauzungenkrankheit, Serotyp 8 (BTV-8) beobachtet worden. Daher wurde zunächst ein Wiederauftreten dieser Erkrankung, die 2006-2008 zu einer großen Epidemie führte, befürchtet (Doceul, Lara et al., 2013).

Blutproben betroffener Rinder wurden am Friedrich-Loeffler-Institut auf anzeigepflichtige Tierseuchen und andere in Deutschland nicht heimische Viruserkrankungen getestet.

Dadurch konnten Infektionen mit Pestiviren, dem Virus der Blauzungenkrankheit, dem bovinen Herpesvirus Typ-1, Maul- und Klauenseuche, Enzootische Hämorrhagie der Hirsche, Rifttalfieber und bovinem Ephemeralfieber ausgeschlossen werden. Im weiteren Verlauf wurden mittels einer Metagenomanalyse unter den wirtsfremden Genabschnitten sieben Sequenzabschnitte gefunden, die den Genomen von Orthobunyaviren entsprachen (Beer, Conraths et al., 2012; Reinking, 2012). Vergleichende Analysen des Erbmaterials wiesen darauf hin, dass es sich um ein Virus aus der Simbu-Serogruppe (Shamonda-, Aino-, AKA-Viren) handelte (Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Aufgrund seiner großen genetischen Ähnlichkeit zum Shamonda-Virus trug das neue Orthobunyavirus zunächst die Bezeichnung: „Shamonda-like-Virus“ bevor sich die Benennung in „Schmallenberg-Virus“ (SBV), nach der Herkunft des Probenmaterials, etablierte.

Als die ersten akuten Infektionen bei Rindern festgestellt wurden, waren in Deutschland noch keine klinischen Anzeichen einer Erkrankung bei den Schafen und Ziegen ersichtlich. Laut Helmer, Eibach et al. (2013a) sollen Landwirte rückblickend auf die Zeit, in der vermutlich die SBV-Infektionen stattfanden, von auftretender Schwäche und Durchfall einiger ausgewachsener Schafe und Ziegen berichtet haben. Die ersten Befunde kongenitaler Missbildungen bei Schafen kamen aus den Niederlanden. Dort wurden bereits Ende November 2011 die ersten Fälle von SBV-Infektionen bei missgebildeten Schaflämmern gemeldet (van den Brom, Luttikholt et al., 2012).

2.2.2 Einschleppung

Die ersten Fälle von SBV-Infektionen wurden aus dem Bundesland Nordrhein-Westfalen und den angrenzenden Gebieten der Niederlande berichtet (Hoffmann, Scheuch et al., 2012; Muskens, Smolenaars et al., 2012). Der Einschleppungsweg von SBV ist unbekannt, jedoch kann aufgrund der zuvor nie auftretenden Symptomatik und negativer Untersuchungsergebnisse mit Proben von Tieren, die vor 2011 gewonnen worden waren, davon ausgegangen werden, dass das Virus vor 2011 in Deutschland nicht vorgekommen ist. Da das Virus in Deutschland und den Niederlanden erstmals gefunden wurde, ist unklar, von wo es eingeschleppt worden sein könnte.

In der gleichen Region, in der 2011 SBV gefunden wurde, war 2006 auch die Blauzungenkrankheit (Serotyp 8) aufgetreten, welche über Mücken der Gattung Culicoides (Gnitzen) übertragen wird. Eine Möglichkeit der Einschleppung des Virus der Blauzungenkrankheit wurde im Verkehr mit infizierten Tieren und /oder tierischen Produkten gesehen. Des Weiteren ist der Eintrag infizierter Insekten wie beispielsweise durch Verdriften mit dem Wind, durch den Flugverkehr oder über Pflanzen und Tiere näher in den Mittelpunkt

gerückt worden (Wittmann & Baylis, 2000; Saegerman, Mellor et al., 2010; Steukers, Bertels et al., 2012).

2.2.3 Wirtsspektrum

SBV-RNA oder Antikörper konnten europaweit bisher bei den Hauswiederkäuern Rind, Schaf und Ziege sowie bei einer Vielzahl an Wildtieren (auch Gatterwild) und Neuweltkameliden (Alpakas, Büffel, Elche, Bisons, Dam-, Reh- und Rotwild, Sikawild, Mufflons, Muntjaks, Gamsen, Wildschweinen) sowie bei Hunden nachgewiesen werden. Im Vereinigten Königreich wurden zudem 19 Zootierarten identifiziert, die Antikörper gegen SBV trugen. Die Mehrzahl von ihnen waren Wildwiederkäuer (EFSA, 2014).

In Deutschland waren Rind, Schaf und Ziege am häufigsten betroffen. Zudem wurde in Rheinland-Pfalz bei einem Bison-Fötus und dessen Mutter eine SBV-Infektion festgestellt (FLI, 2013). Bis zum Spätsommer 2012 wurden zwar Antikörper gegen das Virus bei Wildwiederkäuern (Rehe, Rot-, Dam- und Muffelwild) und Neuweltkameliden (Alpakas) (Schirrneier, persönliche Mitteilung) gefunden, ein direkter Nachweis fehlte jedoch. Dieser gelang im September 2012 in Baden-Württemberg, als ein klinisch auffälliges Reh untersucht wurde und in der Milz des Tieres SBV nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend dargestellt, können in Deutschland die Haus- und Wildwiederkäuer sowie Neuweltkameliden (Alpakas) als wichtigste Wirte für SBV angesehen werden. Für eine zuverlässige Beantwortung der Frage, ob Wildwiederkäuer einen Einfluss auf die Verbreitung von SBV haben können, bedarf es weiterer Untersuchungen. Experimentelle Studien an Hausschweinen (Poskin, van Campe et al., 2014) und Geflügel (EC, 2014) ergaben, dass diese Tierarten zwar zu einer Serokonversion fähig waren, es allerdings keine Hinweise auf eine Virusreplikation zu geben schien. Somit nehmen sie vermutlich keine wesentliche Rolle in der Epidemiologie der SBV-Infektion ein.

2.2.4 Zoonotisches Potential

Durch erste Beobachtungen zu SBV sowie abgeleitet von den Erfahrungen mit anderen Orthobunyaviren und der Verwandtschaft des SBV zu diesen wurde bereits früh davon ausgegangen, dass das SBV-Infektionsrisiko für den Menschen als gering einzuschätzen ist. Unter den Orthobunyaviren ist bisher von zwei Viren (Oropouche und Iquitos Virus) bekannt, dass diese Menschen infizieren können (Conraths, Peters et al., 2012; Hoffmann, Scheuch et al., 2012). Allerdings gibt es weitere vektorübertragene Zoonosen, deren Erreger zwar der Familie der *Bunyaviridae* angehören, u. a. das Rifttal-Fieber und das Krim-Kongo Hämorrhagische Fieber, jedoch sind diese Viren anderen Taxa in dieser Familie zuzuordnen.

Vom Robert-Koch-Institut (RKI) und dem niederländischen Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) wurden Studien an Personen durchgeführt, die besonders engen Kontakt zu infizierten Tieren hatten (Ducomble, Wilking et al., 2012; Joint ECDC/ RIVM/ RKI rapid risk assessment, 2012). Nachdem die Untersuchungen dieser besonders exponierten Personen (Landwirte, Schäfer und Tierärzte) negative Ergebnisse lieferten, kann das Risiko einer Infektion von Menschen mit SBV als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

2.2.5 Übertragung

2.2.5.1 Horizontale Übertragung

Eine direkte horizontale Übertragung des SBV über engem Tierkontakt konnte bislang nicht belegt werden. Am Friedrich-Loeffler-Institut wurden dazu Tierversuche bei Schaf und Rind durchgeführt, bei denen die Tiere seronegativ blieben. Auch nach oronasaler Inokulation zweier Kälber war keine Infektion der Tiere feststellbar (Wernike, Eschbaumer et al., 2013a).

Ende 2012 wurde erstmals Erbmateriale des SBV im Sperma von infizierten Bullen nachgewiesen (Hoffmann, Schulz et al., 2013; ProMED-mail, 2012b). Tierversuche zeigten, dass nach subkutaner Inokulation SBV-enthaltender Spermaflüssigkeit eine Infektion mittels PCR und Antikörpernachweis festgestellt werden konnte. Das Virus bzw. seine Antikörper waren jedoch nicht in allen okulierten Tieren nachweisbar. Dennoch kann Sperma von infizierten Tieren grundsätzlich als infektiös gelten (Schulz, Wernike et al., 2014). Es ist allerdings noch nicht geklärt, ob es beim Deckakt beziehungsweise bei einer Besamung mit SBV-enthaltendem Sperma zu einer Infektion der Muttertiere über die Schleimhäute und damit zu einer Weiterverbreitung des Virus kommen kann. Für das nah verwandte AKAV wurde gezeigt, dass die meisten Rinder, die künstlich besamt und gleichzeitig mit AKAV inokuliert wurden, daraufhin nachweislich infiziert waren (Parsonson, Della-Porta et al., 1981). Laut Schulz, Wernike et al. (2014) könnten „intrauterine Verletzungen während der Besamung oder der Fortpflanzung das Risiko für eine SBV-Infektion erhöhen“. Der Versuch, zwei Kälber oronasal zu infizieren, ergab negative Testresultate für SBV (Wernike, Eschbaumer et al., 2013a). Nach Schulz, Wernike et al. (2014) könnte daher vermutet werden, „dass eine Infektion in utero mit SBV-infiziertem Sperma über die Schleimhaut unwahrscheinlich ist“.

Van der Poel, Parlevliet et al. (2014) untersuchten die Ausscheidung von SBV im Bullensperma, nachdem die Tiere experimentell infiziert worden waren. Die vergleichsweise höchsten Konzentrationen des viralen Genoms im Sperma konnten am 4. bis 7. Tage nach der Infektion festgestellt werden. Die Bestimmung von SBV-RNA ist dabei nach Auffassung

der Autoren unabhängig von der SBV-Virämie zu betrachten. Jedenfalls konnte vermehrungsfähiges SBV nur in Blutproben nachgewiesen werden, und jedoch nicht im Sperma oder in Gewebeproben der männlichen Geschlechtsorgane (van der Poel, Parlevliet et al., 2014).

2.2.5.2 Übertragung durch belebte Vektoren

Die Viren der Familie *Bunyaviridae* werden typischerweise von Arthropoden übertragen und zählen deshalb zu den Arboviren (Arbo = Arthropod-borne). Aufgrund der nahen Verwandtschaft des SBV zu anderen Mitgliedern der Simbu-Serogruppe, zu denen u.a. das Shamando-, Sathuperi- und AKA-Virus gehören, wurde schon früh angenommen, dass SBV auf die gleiche Art und Weise übertragen wird und somit Gnitzen (*Culicoides* spp.) sowie möglicherweise auch andere blutsaugende Insekten eine Rolle als Vektoren spielen.

Gnitzen, Mücken aus der Familie der Ceratopogonidae, gehören zu der Ordnung der Zweiflügler (Diptera). Sie sind weltweit verbreitet und haben als Lästlinge, besonders aber als Überträger von Krankheiten (Vektoren) eine wirtschaftliche Bedeutung für die Tiergesundheit. Während die Männchen ausschließlich Pflanzensäfte aufnehmen, benötigen die Weibchen zahlreicher Arten zur Reifung ihrer Eier eine Blutmahlzeit. Ihr ausgeprägtes Wahrnehmungsvermögen über den Geruch hilft ihnen, die optimalen Wirte für ihre Nahrung zu finden (Werner & Kampen, 2007).

Gnitzen befallen unter anderem die als Nutztiere gehaltenen und wildlebenden Wiederkäuer und können, wenn sie infiziert sind, Erreger weiterverbreiten (Werner & Kampen, 2007). Einige Viren sind in der Lage, sich in den Gnitzen zu vermehren (Virogenese).

Um genauere Aussagen zu treffen, ob und gegebenenfalls welche *Culicoides*-Arten SBV in sich tragen, wurden in den Niederlanden, Belgien, Dänemark, Italien und Deutschland verschiedene Gnitzenarten auf SBV untersucht. Im September und Oktober 2011 wurden in den Niederlanden, in Belgien und in Dänemark hierzu aus der direkten Nachbarschaft infizierter landwirtschaftlicher Betriebe Gnitzen gefangen. Die Insektenköpfe und -körper wurden getrennt voneinander auf vorhandenes SBV-Erbmaterial untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass sowohl im Kopf und als auch im zugehörigen Körper weiblicher Insekten SBV nachgewiesen werden konnte. Die Befunde deuteten darauf hin, dass sich SBV in Gnitzen vermehren kann. Der Nachweis des Virus im Kopf der Gnitzen lässt vermuten, dass die Insekten das Virus bei Blutmahlzeiten übertragen können. Mittels real-time RT-PCR konnten SBV-Genomabschnitte in folgenden Gnitzenarten nachgewiesen werden: *Culicoides obsoletus* sensu stricto, *C. scoticus*, *C. dewulfi*, *C. chiopterus* und *C. pulicaris* (De Regge, Deblauwe et al., 2012; Elbers, Meiswinkel et al., 2013; Goffredo, Monaco et al., 2013;

Lehmann, Werner et al., 2012; Rasmussen, Kristensen et al., 2012). Die Art der Übertragung und die übertragenden Vektoren ähneln denen der Blauzungenkrankheit. So waren unter den genannten Gnitzenarten zuvor bereits *Culicoides obsoletus*, *C. dewulfi* und *C. pulicaris* als Überträger der Blauzungenkrankheit im nordwestlichen Europa identifiziert worden (De Regge, Deblauwe et al., 2012).

Culicoides-Arten sind fast weltweit verbreitet, jedoch benötigen verschiedene Arten bestimmte Habitatfaktoren für ihre Entwicklung. So kommen manche Arten in Gewässernähe und Feuchtbiotopen wie Sümpfe oder Moore vor. Aber auch in der Umgebung von feuchter, rottender Vegetation, moderndem Holz und Laub, faulendem Obst, Kompost und Humus sowie Tierdung und Gülle können sich Entwicklungsstadien von Gnitzen heimisch fühlen.

Für viele Gnitzenarten sind weder alle Stadien des Lebenszyklus noch die Habitatanforderungen bzw. -präferenzen bekannt. Grundsätzlich legen die Gnitzenweibchen ihre Eier an Land, am Ufer von Gewässern oder im Wasser selbst ab. Nach vier Larvenstadien bildet sich die Puppe. Auch nach dem Schlupf bleiben die adulten Mücken im Umfeld des Schlupfortes, sieht man von passiver Verdriftung durch den Wind ab. Die Lebensdauer der adulten Mücken ist temperaturabhängig und liegt im Bereich von maximal wenigen Wochen (Werner & Kempen, 2007). Inwiefern die lokalen Habitatfaktoren, welche die Abundanz von Gnitzen beeinflussen können, einen Einfluss auf die Verbreitung der von Gnitzen übertragenen Krankheitserreger haben können, wird an anderer Stelle in dieser Arbeit diskutiert. Die Vielzahl der Gnitzenarten, die das Virus in sich tragen und somit als Überträger in Frage kommen, kann helfen zu erklären, wie es zur schnellen Ausbreitung der SBV-Infektion im Sommer und Herbst 2011 kommen konnte (De Regge, Deblauwe et al., 2012; Elbers, Meiswinkel et al., 2013).

Nach dem Virus der Blauzungenkrankheit (Toussaint, Vandenbussche et al., 2006) gibt es in Europa mit dem SBV einen weiteren Erreger, der offenbar durch Gnitzen übertragen wird. Jedoch kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Arthropoden, wie beispielsweise Zecken oder andere Mückenarten zumindest als mechanische Vektoren dienen können.

2.2.5.3 Diaplazentare Übertragung

SBV wird häufig diaplazentar übertragen (Garigliany, Hoffmann et al., 2012b; van den Brom, Lutikholt et al., 2012). Während das Muttertier oft klinisch inapparent bleibt oder nur milde Symptome zeigt, kann die diaplazentare Übertragung innerhalb eines begrenzten vulnerablen Zeitraumes der Trächtigkeit zur Geburt missgebildeter Nachkommen führen (Conraths, Kämer et al., 2013).

Der Nachweis präkolostraler SBV-spezifischer Antikörper, welche vom immunkompetenten Abwehrsystem des Fötus produziert wurden, lässt auf eine vorangegangene diaplazentare Infektion mit SBV schließen.

Der Zeitraum für eine SBV-Infektion mit der Folge der Geburt missgebildeter Nachkommen wurde aus der Trächtigkeitsdauer und dem Zeitpunkt der diaplazentaren Infektion bestimmt. Für das nah verwandte AKAV wurde bei Rindern ein kritischer Zeitraum innerhalb des dritten bis sechsten Trächtighkeitsmonates (Kurogi, Inaba et al., 1977; Konno, Moriwaki et al., 1982; Kirkland, Barry et al., 1988) und für tragende Schafe zwischen dem Tag 30 und Tag 50 beschrieben (Parsonson, Della-Porta et al., 1977; Hashiguchi, Nanba et al., 1979; Parsonson, McPhee et al., 1988). Es wird vermutet, dass dieses kritische Zeitfenster auch für SBV gelten kann (Wernike, Conraths et al., 2014). In einer Studie von Wernike und Holsteg et al. (2014) wurden Rinder, deren Kälber missgebildet oder tot geboren wurden, zwischen Tag 60 und Tag 144 der Trächtigkeit mit SBV infiziert.

Diaplazentare Infektionen, die zu einem früheren Zeitpunkt stattfinden, führen vermutlich häufig zum Tod des Embryos bzw. Fötus und somit zum Eindruck des „Umrinderns“ bzw. „Umbockens“ oder von Fruchtbarkeitsstörungen (Conraths, Peters et al., 2012; Dominguez, Gache et al., 2012; Lievaart-Peterson, Luttikholt et al., 2012; Saegerman, Martinelle et al., 2014).

Infektionen nach dem Zeitraum des kritischen Zeitfensters treffen vermutlich in vielen Fällen schon auf ein immunkompetentes Abwehrsystem des Fötus, sodass sich Schäden in Grenzen halten und sie keinen weiteren Effekt für die weitere Entwicklung des Fötus haben (Bayrou, Garigliany et al., 2014).

Bei der Infektion mit dem Bovinem Virusdiarrhoe-Virus (BVDV) erfolgt die diaplazentare Infektion des Fötus ähnlich. Auch hier kommt es je nach Alter des Fötus zu unterschiedlichen Schädigungen, wie Resorption, Mumifikation, Aborte, Missbildungen, Geburten lebender, klinisch unverdächtiger, aber BVD-virämischer Kälber. Zudem kann eine diaplazentare Infektion mit dem BVDV zwischen dem 40. und 120. Tag der Trächtigkeit zu persistierenden Infektionen des Fötus führen, da in diesem Stadium das Immunsystem des Fötus das Virus noch nicht als „fremd“ erkennen kann (Ahlers & Andresen, 1997). Bei der diaplazentaren Infektion mit SBV hingegen zeigen die Föten von Rindern bereits hohe Antikörpertiter, wenn sie vor Tag 90 der Trächtigkeit infiziert worden waren. Sie bildeten keine Immuntoleranz aus (Wernike, Holsteg et al., 2014). Somit liegen bisher keine Hinweise vor, dass SBV zu einer persistierenden Infektion führen kann (EFSA, 2014).

2.2.6 Zeitliche und geografische Ausbreitung

Die Untersuchung archivierter Serumproben ergab, dass Antikörper gegen SBV vor 2011 nicht nachgewiesen werden konnten. Vermutlich fand die Einschleppung im Frühling oder Frühsommer 2011 statt (Beer, Conraths et al., 2012).

Im Kerngebiet der Epidemie enthielten Rinderblutproben, die Ende September oder Anfang Oktober 2011 gewonnen worden waren, das SBV. Antikörper wurden erstmals in Seren von Rindern gefunden, die im September 2011 beprobt worden waren. In weniger als einem Monat konnte die Intraherdenprävalenz bis auf 100% ansteigen (Wernike, Silaghi et al., 2014).

Die Infektion breitete sich zunächst schnell im Grenzgebiet Niederlande-Deutschland-Belgien aus und griff mit rasanter Geschwindigkeit auf weite Teile Mittel- und Westeuropas über (Conraths, Kämer et al., 2013). Das Virus war in Europa bis Ende April 2012 bereits in 3628 Herden gefunden worden. Hierbei waren Rinder-, Schaf- und Ziegenbetriebe aus Deutschland, Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Frankreich, Italien, Spanien und dem Vereinigtem Königreich betroffen (ProMED-mail, 2012a). Die bis April 2012 festgestellten Fälle lassen sich überwiegend auf Infektionen im Vorjahr zurückführen. Das Virus hatte Wege gefunden, den kalten Winter 2011/12 zu überleben, sodass mit Beginn der vektoraktiven Zeit auch 2012 wieder akute SBV-Fälle in Frankreich, Deutschland, der Schweiz, dem Vereinigtem Königreich und Italien auftraten (Doceul, Lara et al., 2013; Wernike, Kohn et al., 2013c). Die Übertragung durch Vektoren (Gnitzen) führte zum typischen saisonalen Erscheinungsbild der Infektion (Conraths, Kämer et al., 2013).

Obwohl während des gesamten Jahres 2012 neue Fälle bestätigt wurden, kann die Ausbreitung von SBV in neue Gebiete in zwei Wellen beschrieben werden, die sich den Zeiträumen Dezember 2011 bis März 2012 und August 2012 bis Januar 2013 zuordnen lassen. In diesen zwei Zeiträumen traten Missgeburten in neuen Gebieten auf, die mit dem vektoraktiven Zeitraum im Sommer 2011 bzw. im Sommer 2012 in Verbindung gebracht werden kann. Eine steigende Zahl an neuen Fällen wurde im Zeitraum zwischen Winter 2012 und Frühjahr 2013 wieder beobachtet, jedoch war die Anzahl an bestätigten Fällen geringer als zur selben Zeit im Jahr zuvor (Afonso, Abrahantes et al., 2014).

Nach Einführung des spezifischen Antikörpernachweisverfahrens mittels ELISA Anfang 2012 wurden im Juni 2012 auch in Dänemark und ab Juli 2012 in der Schweiz Antikörper gegen SBV gefunden. Im weiteren Verlauf des Jahres 2012 bestätigten die Länder Österreich, Polen, Schweden, Schottland, Finnland, Irland, Nordirland, Norwegen und die Tschechische Republik, ebenfalls betroffen zu sein. Bis April 2013 kamen mit Estland, Lettland, Slowenien,

Ungarn und Kroatien weitere Länder hinzu (EFSA, 2013). Bisher gibt es bestätigte SBV-Fälle aus 27 europäischen Ländern. Vor dem Hintergrund internationaler Handelsrestriktionen für Länder, die von SBV-Infektionen auf ihrem Territorium berichtet haben, liegt die tatsächliche Zahl der betroffenen Staaten möglicherweise noch höher (Wernike, Conraths et al., 2014; EFSA, 2013).

Die Überwinterungsmechanismen von SBV sind nicht abschließend geklärt. Theoretisch kann ein Virus auf drei Wegen überdauern: innerhalb der Vektorpopulation, innerhalb der Wirtspopulation oder durch einen alternativen Übertragungsweg über noch unbekannte andere Vektoren oder Wirte. Die Persistenz im Vektor oder im Wirt könnte über eine horizontale Übertragung zwischen den Individuen oder einer vertikalen Übertragung erfolgen. Da Insekten relative kurzlebig sind, wären für die Persistenz des Virus das Überleben eines entsprechend infizierten Vektors für ungewöhnlich lange Zeiträume nötig (Wilson, Darpel et al., 2008).

Im Fall der SBV-Infektion wurde das Virus auch in der vektorarmen Jahreszeit bei Wiederkäuern nachgewiesen. Zudem wurde in diesem Zeitraum trotz der Temperatur von maximal 9° C eine geringfügige Aktivität von Gnitzen vorgefunden (Wernike, Kohn et al., 2013c). Diese Beobachtung könnte entweder mit der Übertragung durch sehr langlebige Gnitzen oder mit einem bisher unbekanntem Übertragungsweg erklärt werden (EFSA, 2014). Auch könnte eine vertikale Übertragung wie bei Vektoren erfolgen, die im Zusammenhang mit anderen Erregern beobachtet wurde (Clements, 2012; Steukers, Bertels et al., 2012). Solch eine transovarielle Übertragung von SBV wird bei Gnitzen des *Obsoletus/Scoticus*-Komplexes sowie bei *C. punctatus* vermutet, da in nulliparen Gnitzenweibchen virale RNA des SBV gefunden wurde (Larska, Lechowski et al., 2013). Die Möglichkeit der Persistenz innerhalb der Gnitzenpopulation wird allerdings generell als gering eingeschätzt, da intaktes Virus aus dem vermuteten vertikalen Übertragungsweg bisher noch nicht gewonnen wurde und eine horizontale Übertragung zwischen den Gnitzen bisher nicht gezeigt werden konnte. Auch die Persistenz in der Wiederkäuerpopulation, die als Wirt fungiert, ist als gering zu beurteilen.

Laut EFSA (2014) könnte als möglicher Hinweis für eine persistierende Infektion der Nachweis von infiziertem Sperma bei Bullen über einen längeren Zeitraum gelten. Die diaplazentare Übertragung auf die Nachkommen kann hingegen keinen Beitrag zur Erklärung der Überwinterungsstrategie von SBV leisten und es liegen bisher keine Hinweise für weitere Reservoirs vor, die für diese persistierende Infektion verantwortlich sein könnten (EFSA, 2014).

2.2.6.1 Ausbreitung innerhalb Deutschlands

Während SBV-Infektionen im Nordwesten und der Mitte Deutschlands bereits 2011 mit einer hohen Ausbreitungsgeschwindigkeit nachgewiesen wurden, blieb der Süden bis Sommer 2012 weitgehend verschont. Die Verbreitung innerhalb Deutschlands folgte zunächst einem Gefälle von Nord nach Süd sowie von West nach Ost.

zeigt die Ausbreitung des Erregers im Verlauf der Jahre 2012 und 2013 anhand der gemeldeten Fälle. Der Schwerpunkt des Infektionsgeschehens lag zunächst im westlichen und nordwestlichen Raum Deutschlands. Aus den Kerngebieten in Nordrhein-Westfalen heraus breitete sich die Infektion in peripher gelegene Gebiete aus. Im August 2012 wurde das Virus der Schmallenberg-Infektion schließlich auch in Baden-Württemberg diagnostiziert (STUA Aulendorf, 2013). Nunmehr traten neue Infektionen auch im Süden Deutschlands auf, wo zuvor nur wenige oder gar keine Fälle festgestellt worden waren (Conraths, Kämer et al., 2013).

2. Literaturübersicht

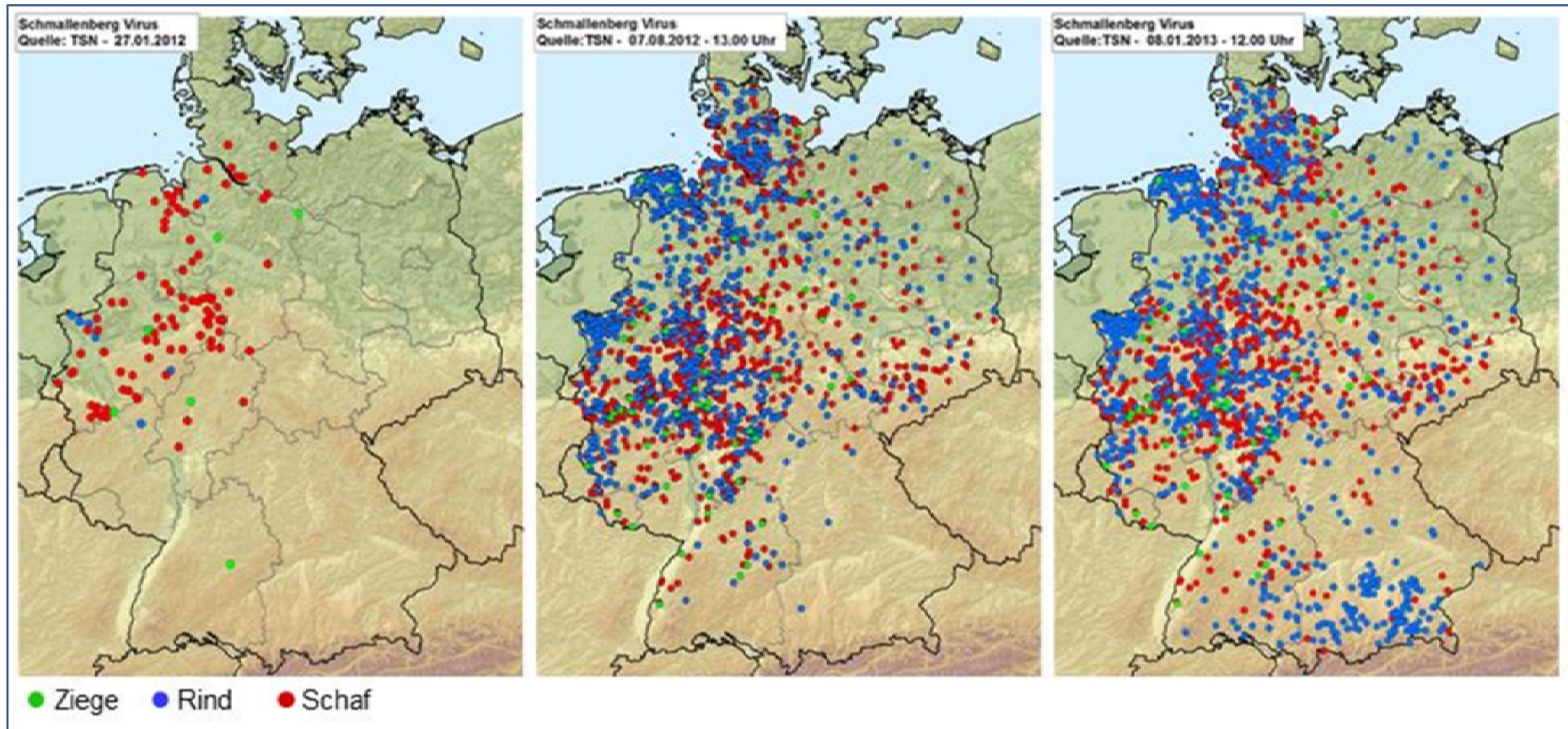


Abbildung 2 - SBV-Ausbreitung in Deutschland am 27.01.2012, am 07.08.2012 und am 08.01.2013
(aus dem Tierseuchen-Nachrichten-System [TSN], FLI)

Als Arbovirus ist die Ausbreitung des SBV stark abhängig von dem Vorkommen und der saisonalen Aktivität seiner Vektoren. Von den Gnitzen als Hauptüberträger des SBV ist erst etwa ab Ende April eine höheren Aktivität zu erwarten. Demzufolge ging man in den Wintermonaten von einer verringerten Ausbreitungsgeschwindigkeit der SBV-Infektion aus (EFSA, 2013).

2.2.6.2 Seroprävalenzstudien

Seit der Entdeckung von SBV wurden in Europa verschiedene Seroprävalenzstudien bei Hauswiederkäuern (Rind, Schaf, Ziege) durchgeführt. Ergebnisse wurden bisher insgesamt aus 8 Ländern veröffentlicht, darunter Belgien (Garigliany, Bayrou et al., 2012a; Méroc, De Regge et al., 2014), die Niederlande (Elbers, Loeffen et al., 2012), Frankreich (Gache, Dominguez et al., 2013) und Deutschland (Wernike, Conraths et al., 2014).

Bereits im Winter 2012 wurden hohe Seroprävalenzen bei adulten Tieren in einigen Regionen Deutschlands registriert (Beer, Conraths et al., 2012), was auf eine rasche Durchseuchung der entsprechenden Gebiete hinwies. Die räumliche Verteilung entsprach dabei weitgehend der Verteilung der Erregernachweise. Die geschätzten Seroprävalenzen bei adulten Rindern lagen im Herbst/Winter 2012 in Belgien bei 90,8% (95%, Konfidenzintervall (KI) 88,3% - 93,2%), in den Niederlanden bei 72,5% (95%, KI 69,7% - 75,1%) und in Deutschland bei 61,0% (95%, KI 57,9% - 64,1%). Innerhalb weniger Monate stiegen in Frankreich die Seroprävalenzwerte nach erstem Nachweis seropositiver Rinder im Oktober 2011 und nahmen einen Bereich von 8% bis maximal 84% ein.

Während in Belgien und in den Niederlanden die Infektion mit SBV anscheinend gleichmäßig alle Teile des Landes erreicht hatte, wurden in Frankreich und Deutschland regionale Unterschiede hinsichtlich der Verteilung serokonvertierter Tiere ersichtlich. In Frankreich erstreckt sich ein räumliches Gefälle von dem Kerngebiet nahe der deutschen Grenze hin zum Süden und Osten des Landes. So erreichte die mittlere Intraherdenprävalenz an der deutsch-französischen Grenze einen Wert von 90% in Rinderherden und 30% in Schafherden, während sie im Süden und Westen des Landes unterhalb von 10% blieb. Die im Winter 2012 in Deutschland durchgeführte Seroprävalenzstudie bei Rindern ergab, dass in den westlichen und nordwestlichen Bundesländern die geschätzte Prävalenz von Antikörperträgern bei 60 bis 98% lag, während im Nordosten (Mecklenburg-Vorpommern) und Süden (z.B. Baden-Württemberg und Bayern) der Anteil seropositiver Rinder deutlich geringer ausfiel (2,3% bis 32%). Dies legt nahe, dass zu diesem Zeitpunkt ein Großteil der empfänglichen Arten (Wiederkäuer) vor allem im Zentrum der Epidemie der Infektion ausgesetzt war (FLI, 2013). Laut Wernike, Conraths et al. (2014) waren in den meisten deutschen Bundesländern weniger seropositive Tiere in Schaf- und Ziegenherden

festgestellt worden als viel mehr seropositive Rinder. Die durchschnittliche Seroprävalenz in deutschen Rinderherden betrug 61,0% (95%, KI 57,9% - 64,1%), die der Schafherden 24,7% (95%, KI 20,8% - 28,9%) und in Ziegenherden waren 26,4% (95%, KI 18,9% - 35,0%) seropositiv.

Erste epidemiologische Analysen zeigten, dass die Tierdichte innerhalb von Rinder- und Schafherden mit der Häufung an Ausbrüchen beziehungsweise dem Auftreten von Fällen statistisch signifikant assoziiert war (Conraths, Peters et al., 2012). Eine Studie aus Belgien verdeutlichte, dass in Gegenden mit der höchsten Dichte an Schafbeständen hohe Seroprävalenzen gefunden wurden. Umgekehrt waren geografische Lagen mit deutlich weniger Tieren in den Schafherden in geringem Maße von SBV-Infektionen betroffen (Méroc, De Regge et al., 2014).

2.2.7 Therapie und mögliche Präventionsmaßnahmen

Gegen eine Infektion mit SBV gibt es derzeit keine kausal wirkende Therapie. Es kann lediglich eine symptomatische Behandlung mittels Antiphlogistika und Antibiotika durchgeführt werden.

Das Hauptaugenmerk sollte auf Maßnahmen zur Prophylaxe gerichtet werden. Eine durchführbare, aber nur sehr begrenzt wirksame vorbeugende Maßnahme ist die Anwendung von Mitteln zum Schutz vor blutsaugenden Insekten. Eine konsequente, regelmäßige Behandlung mit Repellentien und Insektiziden könnte das Risiko von SBV-Infektionen mindern, jedoch fehlen Studien, in denen ein solcher Effekt auf SBV-Infektionen gezeigt worden wäre. Da die möglicherweise geeigneten Repellentien und Insektizide nicht nur gegen Gnitzen wirken, sondern für ein breites Spektrum von Arthropoden und für Fische toxisch sind, kann dies Auswirkungen auf die Anwendbarkeit der Stoffe zur Prävention vom Befall mit Gnitzen haben.

Die in der Praxis angewendeten Insektizide und Repellentien sollen mittels ihres Repellenteffektes den Kontakt von SBV-empfindlichen Tieren zu blutsaugenden Insekten (vor allem Gnitzen) verringern, um das Risiko einer Übertragung von SBV zu verringern. Zu diesem Zweck werden häufig Pyrethroide eingesetzt, mit denen sowohl ein Repellens- als auch ein insektizider Effekt erzielt werden kann. Die Wirksamkeit von Deltamethrin (Butox® pour on) auf *Culicoides*-Arten wurde mittels einer Doppelblindstudie an Schafen in Brandenburg untersucht (Weiher, 2013). Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den behandelten und nicht behandelten Schafen bezüglich des Befalls mit Gnitzen. Die höchste Wirksamkeit war nach 3 Wochen erreicht. Auch Cypermethrin (Flectron®-Ohrclips) wurde zur Bekämpfung von Gnitzen als Vektoren der Blauzungen-Virus bei

Rindern geprüft (Liebisch & Liebisch, 2008). Resultierend konnte hier festgehalten werden, dass eine insektizide Wirkung vorhanden ist.

Weitere mögliche Präventionsmaßnahmen betreffen das Haltingsmanagement. So könnten Tiere in der empfindlichen Phase der Trächtigkeit durch regelmäßige nächtliche Aufstallung möglicherweise besser vor dämmerungs- und nachtaktiven Insekten geschützt werden (Ganter, Eibach et al., 2014). Des Weiteren könnte die Deckperiode zeitlich so weit verlegt werden, dass das Risiko einer diaplastaren SBV-Infektion minimiert wird (Wernike, Conraths et al., 2014).

Erfahrungen mit anderen Viren der Simbu-Serogruppe zeigten, dass eine Impfung gegen die jeweiligen Erreger eine gute protektive Wirkung besitzen kann (Kim, Kweon et al., 2011). Im Vereinigten Königreich und in Frankreich stehen seit Sommer 2013 zwei inaktivierte Impfstoffe gegen SBV zur Verfügung (Merck Animal Health, 2013; Merial, 2013). Weitere SBV-Antigene, die eine schützende Immunantwort gegen eine Challenge-Infektion bzw. eine deutliche Reduktion der Virämie bewirkten, wurden identifiziert (Wernike, Nikolin et al., 2013d). Der schützende Effekt einer einmaligen Impfung mittels der Prototypen konnte in weiteren Untersuchungen gezeigt werden (Hechinger, Wernike et al., 2014).

2.3 Methodik

2.3.1 Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie: Vor- und Nachteile

Zur Erfassung epidemiologischer Daten werden vorwiegend Beobachtungsstudien durchgeführt. Bei diesen Studien wird beobachtet, wie Krankheiten und Expositionen in Beziehung zueinander stehen.

Grundsätzlich lassen sich drei Typen von Beobachtungsstudien unterscheiden:

- Querschnittsstudien
- Kohortenstudien
- Fall-Kontroll-Studien

In diesem Abschnitt wird das Design der Fall-Kontroll-Studie anhand ihrer Vor- und Nachteile vorgestellt und im Vergleich zur Kohortenstudie beschrieben. Detaillierte Darstellungen der drei Studientypen finden sich bei Kreienbrock, Pigeot et al., 2012.

In einer epidemiologischen Beobachtungsstudie wie die der Fall-Kontroll-Studie werden Expositionen analysiert, die als Risiko- oder Schutzfaktoren auf eine Erkrankung einwirken können. Im Gegensatz zur Kohortenstudie bedient sich die Fall-Kontroll-Studie eines retrospektiven Ansatzes. Die zu beobachtenden Expositionen werden zeitlich nach Auftreten der Erkrankung erfasst, rekonstruiert oder aus der Erinnerung wiedergegeben. Hierbei ist zu beachten, dass durch die Rückerinnerung an Geschehnisse, die in der Vergangenheit liegen, Erinnerungsfehler (Recall Bias) auftreten können. Auch trotz einer vorhandenen guten Dokumentation können diese Verzerrungen auftreten und sollten berücksichtigt werden. Das Studiendesign der Fall-Kontroll-Studie eignet sich zur Erfassung sehr seltener Ereignisse, wie es bei neu auftretenden Erkrankungen anfangs meist der Fall ist. Auch für Erkrankungen mit einer sehr langen Inkubationszeit zwischen Einwirken der schädlichen Noxe und dem klinischen Nachweis stellen Fall-Kontroll-Studien eine gute Wahl dar, weil hier die Inkubationszeit nicht abgewartet werden muss.

Definitionsgemäß werden in einer Fall-Kontroll-Studie die Erkrankten (Fälle) mit Nicht-Erkrankten (Kontrollen) bezüglich ihrer verschiedenen vorangegangenen Expositionen verglichen. Nach Last (1988) kann die Fall-Kontroll-Studie folgendermaßen definiert werden: „Eine Studie, die ausgeht von der Identifikation von Individuen (Fällen) einer interessierenden Krankheit (oder einer anderen Zielvariablen) und einer geeigneten Kontroll- (Vergleichs-, Referenz-) Gruppe von Individuen ohne diese Krankheit. Die Beziehung eines Merkmals zu dieser Krankheit wird überprüft über den Vergleich Kranker und Nicht- Kranker bezüglich der Häufigkeit des Vorhandenseins dieses Merkmals (bzw. bei quantitativen Merkmalen seiner Stufen) in den beiden Gruppen.“

Der Kosten- und Zeitaufwand für die Erstellung und Durchführung dieser Studie ist im Vergleich zu anderen Studientypen als gering einzuschätzen. Bei der Auswahl der Fälle und Kontrollen ist zu gewährleisten, dass repräsentative Stichproben genommen wurden, die sich in ihren wesentlichen charakteristischen Merkmalen (bis auf die untersuchten Risikofaktoren) gleichen (Vermeiden eines Selektionsbias). Dies kann gegebenenfalls durch ein geeignetes Matching sichergestellt werden (Weiß, 2005).

Um die Stärke der Exposition hinsichtlich der Zielvariablen, der interessierenden Krankheit zu beschreiben, bedient sich die Fall-Kontroll-Studie eines bestimmten Maßes. Fall-Kontroll-Studien erlauben normalerweise keine Schätzungen des relativen Risikos, jedoch können Chancenverhältnisse (Odds Ratios) berechnet werden. Sie werden als Maß für die Stärke der Assoziation zwischen erklärenden Variablen (Einflussvariablen) und Zielvariable (Infektion bzw. Erkrankung) interpretiert.

Mit der Fall-Kontroll-Studie ist eine Untersuchung mehrerer potentieller Risikofaktoren zur gleichen Zeit möglich. Fall-Kontroll-Studien liefern meist erste Hinweise auf eine mögliche kausale Beteiligung einer oder mehrerer Expositionen (als Risiko- oder Schutzfaktoren). Oft nutzt man daher die Fall-Kontroll-Studie, die relativ schnell zu ersten Ergebnissen führen, als Vorerhebung für Kohortenstudien. Aufgrund der in einer Fall-Kontroll-Studie ermittelten potentiellen Risiko- und Schutzfaktoren kann man Hypothesen formulieren, die im Idealfall im Rahmen von Kohortenstudien genauer analysiert werden (Kunze, 2007).

2.3.2 Statistische Verfahrensweise zur Bestimmung von Risikofaktoren

2.3.2.1 Logistische Regression

Um Zusammenhänge zwischen einer Krankheit und ihren Risikofaktoren zu ermitteln wird im Rahmen einer statistischen Auswertung häufig auf die logistische Regression zurückgegriffen. Mittels der logistischen Regression wird geschätzt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis Y (Zielvariable für das Auftreten der Krankheit) von einer oder mehreren unabhängigen Variablen X_1, \dots, X_m (Risikofaktoren) abhängt.

Die Zielvariable Y nimmt ein binäres Messniveau an, z.B. Auftreten der Krankheit ja/nein. Zunächst wird „die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt des Zielereignisses $p = P(Y=1)$ “ bestimmt. Somit kann p nun jeden Wert zwischen 0 und 1 erhalten. Die Chance, im Englischen auch Odds genannt, wird durch $p/(1-p)$ berechnet. Der hieraus gebildete Logarithmus, auch als „logit (p)“ bezeichnet, führt uns zu einem geeigneten mathematischen Modell, mit dem der Zusammenhang zwischen der Zielvariablen und mehreren Einfluss nehmenden Variablen dargestellt werden kann.

Die allgemeine Modellgleichung hierzu lautet:

$$\text{logit}(p) = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m$$

Hierbei ist die Variable β_m der Vektor der Regressionskoeffizienten und X_m bezeichnet den Vektor der Einfluss nehmenden Variablen.

Durch Umwandlung des Regressionskoeffizienten zu $\exp(\beta)$ erhält man das Odds Ratio (OR). Darunter wird das Verhältnis zweier Odds zueinander verstanden. Dieses Chancenverhältnis wird über den Quotienten aus exponierten und nicht exponierten Personen berechnet. Es gilt in der Epidemiologie als geeigneter Effektschätzer und wird sowohl bei prospektiven Kohortenstudien als auch – wie hier vorliegend – bei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien angewendet (Bender, 2007).

2.3.2.2 Variablenselektion

Das Ziel der Variablenselektion ist es, aus einer großen Auswahl von potentiell erklärenden Variablen in einem Datensatz diejenigen herauszufinden, mit denen ein Regressionsmodell die Zielvariable am besten beschreibt. Theoretisch können alle gemessenen Einflüsse in das Modell aufgenommen werden. Damit jedoch die irrelevanten Variablen von der Berechnung ausgeschlossen werden, können auf dem Weg zum finalen Modell verschiedene Strategien angewendet werden (Backhaus, Erichson et al., 2010):

inhaltliche Begründung

Anhand empirischer Anhaltspunkte oder Wissen werden Variablen als unbedingt notwendig oder irrelevant eingeordnet.

vorwärts gerichtete Variablenselektion

Beginnend bei einer leeren Menge von Einfluss nehmenden Variablen fügt man aufeinander folgend weitere Variablen dem Modell hinzu.

rückwärts gerichtete Variablenselektion

Man geht anfangs davon aus, dass alle Variablen einen Einfluss besitzen, und nimmt dann schrittweise Variablen aus dem Modell heraus.

schrittweise Variablenselektion

Während bei der vorwärts gerichteten Variablenselektion Variablen, die einmal in das Modell aufgenommen wurden, auch im Modell bleiben, wird bei der schrittweisen selektierten Strategie nach jeder Aufnahme einer weiteren Variable für alle im Modell enthaltenen Variablen wiederholt überprüft ob diese noch das

Einschlusskriterium erfüllen oder ob vorher aufgenommene Variablen wieder entfernt werden müssen.

Wie bei linearen Regressionsmodellen, muss auch bei der logistischen Regression die Qualität eines Modells untersucht und anhand üblicher statistischer Verfahren beschrieben werden (Harrell, 2001; Hosmer & Lemeshow, 2000). Um auf die Frage: „Wie spiegelt das Modell die Daten wieder?“ eine Antwort zu erhalten, kann die Güte der Modellanpassung („Goodness-of-Fit“) über den Likelihood-Quotienten-Test bestimmt werden. Für einzelne Parameter wird dabei überprüft, ob sie Einflussvariablen für das Modell sind. Um den rechnerischen Aufwand gering zu halten, kann diese Schätzung nach der Maximum-Likelihood-Methode durchgeführt werden. Die Berechnung ist in dem Statistikprogramm R mit Hilfe der Funktion `glm()` (GLM - Generalisierte lineare Modelle) möglich.

```
> Ergebnis <- glm(F~x1, data=mydata, family = binomial("logit"))
# F is a binary factor
# x1 is a predictor
```

Abbildung 3 - Funktion `glm()` in R
(modifiziert nach R-Quick, <http://www.statmethods.net/advstats/glm.html>)

Zur Variablenselektion für die Erstellung des Regressionsmodells werden Modellgütekriterien untersucht, mit denen eine Aussage über die Qualität des Modells getroffen werden kann. Im Folgenden werden diejenigen Kriterien kurz vorgestellt, die für diese Studie einen besonderen Stellenwert einnehmen. Ausführlichere Informationen zu den hier aufgeführten und auch anderen Modellgütekriterien sind der Literatur (beispielsweise Backhaus, Erichson et al., 2010) zu entnehmen.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 , auch Determinationskoeffizient genannt, beschreibt den Variationsanteil der abhängigen Variable Y , der durch ein lineares Modell mit seinen unabhängigen Variablen X_i erklärt werden kann. Für logistische Regressionsmodelle mit einer in Kategorien vorliegenden abhängigen Variable Y ist eine Berechnung von R^2 nicht möglich. Hier bedient man sich des so genannten Pseudo-Bestimmtheitsmaßes (Pseudo- R^2). Es wurde für statistische Modelle entwickelt, die auf Maximum Likelihood-Schätzungen basieren. Die Werte liegen wie beim R^2 zwischen 0 und 1. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Erklärungskraft des Modells (Mittlböck & Schemper, 1996).

Als Vergleichskriterium von verschiedenen Modellen wurde von Akaike (1974) das Akaike Informationskriterium (AIC) entwickelt. Aus einer Reihe von alternativen Modellen wird das Modell als günstiger bewertet, welches den kleineren AIC-Wert aufweist (Homburg, Baumgartner, 1995). Die Anzahl der Variablen wird dabei "strafend" berücksichtigt, weil

sonst umfassende Modelle mit vielen Parametern bevorzugt würden. Das AIC kann verwendet werden, um eine Rangfolge der Wichtigkeiten der erklärenden Variablen zu erstellen.

ROC-Kurven (ROC = receiver operating characteristic) sind statistische Mittel zur Prüfung der Genauigkeit von Vorhersagen. Sie kommen in der quantitativen Diagnostik, wie beispielsweise in der Medizin, zum Einsatz. ROC-Kurven werden dazu genutzt, die Fähigkeit diagnostischer Tests zu beurteilen, zwei Krankheitszustände (z.B. infiziert und nicht infiziert) zu unterscheiden. Bei logistischen Analysen können ROC-Kurven prädiktive Funktionen hinsichtlich ihrer Diskriminationskraft bewerten. Das heißt, die Fähigkeit eines logistischen Regressionsmodells, das Auftreten des Ereignisses richtig vorherzusagen, wird beurteilt (Gaus & Muche, 2013; Harrell, 2001). In der Kurve wird für jeden Parameter die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität (Anteil wahr-positiver Ergebnisse) und Spezifität (Anteil falsch-positiver Ergebnisse) grafisch dargestellt. Güte und Vorhersagequalität des entsprechenden Regressionsmodells wird durch die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC-Wert = area under the curve) quantifiziert. Falls ein Regressionsmodell keine Entscheidungskraft aufweist, liegt die ROC-Kurve exakt auf der Diagonalen (AUC = 0,5). Je besser die Klassifizierungsfähigkeit des Modells desto höher ist der AUC-Wert. Regressionsmodelle mit AUC-Werten zwischen 0,7 und 0,8 gelten als zufriedenstellend, während Modelle mit Werten von 0,8 bis 0,9 als ausgezeichnet bewertet werden (Gaus & Muche, 2013).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendurchführung

Im Zeitraum von November 2011 bis Februar 2013 wurde unter Federführung des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) eine Fall-Kontroll-Studie als orientierende Beobachtungsstudie zur SBV-Infektion bei Rind und Schaf durchgeführt. Für die miterfassten Ziegenbetriebe entstand parallel an der Tierärztlichen Hochschule Hannover eine eigene Studie (Ganter, Eibach et al., 2014; Helmer, Eibach et al., 2013a; Helmer, Eibach et al., 2013b).

Die Datenerhebung erfolgte über standardisierte Excel-Fragebögen, die vor Ort in den Betrieben in Verbindung mit einer Probenentnahme ausgefüllt wurden. Die notwendige Einwilligung der Betriebe zur Teilnahme an der Studie wurde über eine Einverständniserklärung festgehalten. Die hier genannten Unterlagen sind in ihrer Gesamtübersicht im Anhang dieser Arbeit einsehbar.

Die Befragung umfasste insgesamt 50 Rinder- und 58 Schafbetriebe in den Bundesländern Brandenburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein. Ursprünglich war beabsichtigt, die epidemiologische Untersuchung in 62 Fallbetrieben und 46 Kontrollbetrieben durchzuführen. Die Verteilung auf die einzelnen Bundesländer ist in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 - Ursprüngliches Studiendesign. Einteilung in Fall- und Kontrollbetriebe, differenziert nach Bundesländern.

Bundesland	Rinder		Schafe	
	Fall-Betriebe	Kontroll-Betriebe	Fall-Betriebe	Kontroll-Betriebe
Brandenburg	0	1	4	7
Hessen	6	0	5	1
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	1
Niedersachsen	10	1	6	8
Nordrhein-Westfalen	2	3	4	1
Rheinland-Pfalz	6	4	3	3
Sachsen-Anhalt	1	0	3	4
Schleswig-Holstein	8	8	4	4
Zwischensumme	33	17	29	29
Summe	108			

Pro Betrieb sollten möglichst 14 Blutproben zur serologischen Untersuchung auf Antikörper gegen das SBV entnommen werden. Tatsächlich variierte die Zahl der eingesandten Proben

je Betrieb, jedoch wurden im Durchschnitt 14 Proben je Betrieb erreicht (mindestens 9 bis maximal 32 Proben je Betrieb). Die serologische Untersuchung wurde vornehmlich im Institut für Virusdiagnostik des FLI (Insel Riems) mittels eines indirekten ELISA (ID Screen®, IDVet, Montpellier, France) nach Herstellerangaben wie beschrieben in Bréard, Lara et al. (2013) durchgeführt. Vor Einführung des SBV-spezifischen ELISAs wurde ein Neutralisationstest zur Untersuchung der Serumproben (SNT) angewendet (Wernike, Eschbaumer et al., 2013a). In Rheinland-Pfalz wurden die Proben am Landesuntersuchungslabor Rheinland-Pfalz, Koblenz, mit Hilfe des SNTs untersucht. Die Ergebnisse hierfür sind unter dem Abschnitt 4.3 dargestellt.

Die Erfassung der epidemiologischen Daten, inklusive der Beprobungen, wurde von den Landesbehörden unter Einbeziehung der Tiergesundheitsdienste und von Mitarbeitern des FLI durchgeführt. Die Fälle und Kontrollen wurden hierfür im Vorfeld aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und gegebenenfalls unter Berücksichtigung der vorliegenden virologischen Befunde ausgewählt. Kriterium für die Eingruppierung als Fallbetrieb war das Auftreten von missgebildeten Nachkommen bei Schafen oder Rindern und mindestens ein PCR-positiver Befund, mit dem eine SBV-Infektion bei den Tieren des Betriebes nachgewiesen wurde. Die Kontrollbetriebe hingegen sollten weder klinische Anzeichen einer SBV-Infektion aufweisen noch sollten serologische bzw. virologische Untersuchungen mit SBV-positiven Ergebnissen zum Zeitpunkt der Studie vorliegen.

Ursprünglich sollten die Fälle und Kontrollen so gewählt werden, dass sie in Bezug auf ihre geografische Lage übereinstimmen (Matching). Bei der Auswahl der Kontrollen konnte darauf jedoch bei der Durchführung der Studie keine Rücksicht genommen werden, da sich die Krankheit so schnell ausbreitete, dass es schwierig wurde, SBV-freie Betriebe als Kontrollen im Zentrum der Epidemie zu finden. Die zuvor ausgewählten Kontrollbetriebe bei Rindern und Schafen zeigten zwar keine klinischen Auffälligkeiten, die auf SBV hätten schließen lassen können, jedoch erwies sich nach serologischer Untersuchung die Mehrzahl der als Kontrollen vorgesehenen Betriebe als SBV-exponiert. Um eine aussagekräftige Studiauswertung durchführen zu können, musste daher eine Anpassung der Definition der Kontrollen vorgenommen werden. Zur Kontrollgruppe wurden demnach solche Betriebe gezählt, in denen maximal 4 von insgesamt 14 Tieren (28,6%) seropositiv getestet worden waren. Betriebe (10 Rinderbetriebe und 13 Schafbetriebe), die eine stärkere SBV-Exposition als 28,6% aufwiesen, in denen sich aber keine missgebildeten Nachkommen fanden, wurden von der Studie ausgeschlossen, da sich ihr Status nicht zweifelsfrei beschreiben ließ. Die Tabelle 4 zeigt das finale Studiendesign.

Tabelle 4 - Finales Studiendesign. Einteilung in Fall-/ Kontrollbetrieben nach Bundesländern.

Bundesland	Rinder		Schafe	
	Fall-Betriebe	Kontroll-Betriebe	Fall-Betriebe	Kontroll-Betriebe
Brandenburg	0	1	4	6
Hessen	6	0	5	1
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0
Niedersachsen	10	0	6	1
Nordrhein-Westfalen	2	0	4	0
Rheinland-Pfalz	6	4	3	2
Sachsen-Anhalt	1	0	3	4
Schleswig-Holstein	8	2	4	2
Zwischensumme	33	7	29	16
Summe	85			

Um die räumliche Verteilung deutlich zu machen, wurden die Fall- und Kontrollbetriebe (Rind und Schaf) in der folgenden Karte (Abbildung 4) dargestellt.

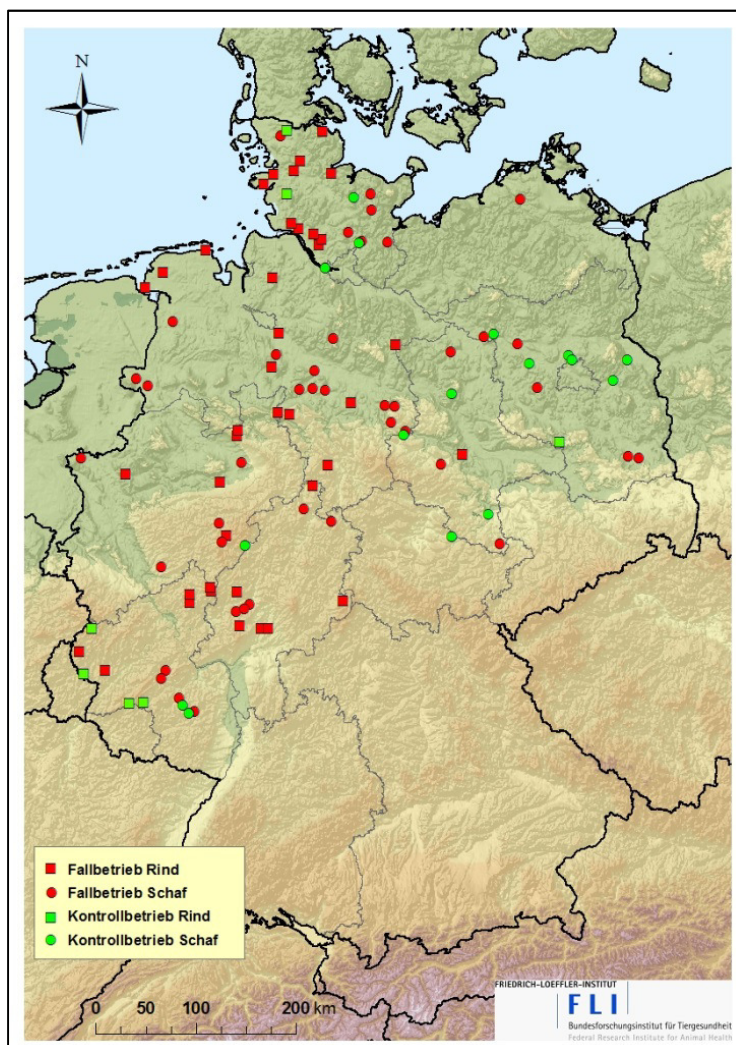


Abbildung 4 - Räumliche Verteilung der studienrelevanten Fall-/ Kontrollbetriebe von Rind und Schaf.

3.2 Aufbau des Fragebogens

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Fragebogens waren zahlreiche Details über die SBV-Infektion noch unbekannt. Zur Erhebung der Daten wurde deshalb ein umfassender standardisierter Fragebogen herangezogen, der verschiedene Themenschwerpunkte beinhaltet. Dabei wurden Daten zu Variablen erhoben, von denen angenommen wurde, dass sie aus epidemiologischer Sicht einen Einfluss auf die Entwicklung der SBV-Infektion haben könnten. Der Fragebogen umfasst Betriebsdaten, Betriebsmanagement, tierärztliche Betreuung und Überwachung, Bestandsbesuche von Personen mit engem Tierkontakt, Angaben zum Krankheitsgeschehen sowie Ermittlungen zur Einschleppungsursache und Weiterverbreitung. Einen kompletten Überblick über die durch den Fragebogen erhobenen Themenkomplexe gibt die Tabelle 5. Eine Darstellung des gesamten Fragebogens befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Tabelle 5 - Themenkomplexe des Fragebogens.

Betriebsdaten
<i>Tierdaten, aufgelistet nach Rasse, Geschlecht, Alter sowie Nutzungsrichtung</i>
Betriebsmanagement
<i>Art der Haltung</i>
<i>Hygienesituation</i>
<i>Lagerung und Entsorgung</i>
Tierärztliche Betreuung und Überwachung
Bestandsbesuche von Personen mit engem Tierkontakt
Angaben zum Krankheitsgeschehen
<i>Aborte/ Missbildungen</i>
<i>Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren/ Vatertieren</i>
<i>Angaben zu Deckzeiten und Geburten</i>
Ermittlungen zur Einschleppungsursache und Weiterverbreitung
<i>Zukauf sowie Verkauf von Tieren</i>
<i>Teilnahme an Zuchtschauen, Ausstellungen und Auktionen</i>
<i>Weidekontakte und Wanderschafherden im Ermittlungszeitraum</i>
<i>Unterverpachtung von Flächen zur Schafweide</i>
<i>Exposition gegenüber blutsaugenden Arthropoden</i>
<i>Auffälligkeiten im Betrieb, bei jagbarem Wild sowie bei wildlebenden Tieren</i>

3.3 Statistische Analyse

Aus den ausgefüllten Fragebögen wurden Daten gewonnen, die in eine SQL-Datenbank eingespeist und für eine Risikofaktorenanalyse genutzt wurden.

Aus dem Datenbankprogramm wurden die Rohdaten zunächst in Microsoft Office® Excel 2007 übertragen, um nach Datenaufbereitung und Plausibilitätsprüfung das Auftreten einzelner Ausprägungen der Variablen gegenüberzustellen. Die Antworten des Fragebogens wurden in Excel-Tabellen in eine digitale Zahlenkodierung transformiert und somit für die statistische Auswertung vorbereitet. Demnach erhielten „Ja“- Antworten die Kodierung „1“. Beantwortung mit „Nein“ wurde hingegen mit einer „0“ kodiert. Die Prüfgröße: „SBV-Infektion“, in der Statistik oft auch als abhängige Variable, Ergebnisvariable bzw. Zielvariable bezeichnet, tritt ein oder nicht ein. Sie ist als ein binärer Wert zu betrachten und wurde demzufolge ebenfalls mit „0“ oder „1“ kodiert.

Als Voranalyse zur Bestimmung von Variablen, die statistisch signifikant mit der Zielvariablen assoziiert waren, wurde mittels der Statistik-Software R (Version 2.14.0) eine bivariate Analyse durchgeführt. In der bivariaten Auswertung wurden für jede Variable die relativen Häufigkeiten in einer Kontingenztafel dargestellt und das Chancenverhältnis (Odds Ratio; OR) bestimmt. Die mögliche Assoziation einer jeden Variablen wurde mittels des exakten Tests nach Fisher auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im Abschnitt 4.1 dargestellt.

Anschließend wurde ein optimiertes logistisches Regressionsmodell zur weiterführenden Beschreibung möglicher Risiko- und Schutzfaktoren für SBV-Infektionen und die Interaktion solcher Faktoren erstellt.

„Bei ätiologischen Fragestellungen muß in der Regel von einer multiplen Exposition ausgegangen werden. Es sollten daher alle Risikofaktoren, die möglicherweise einen Einfluß auf das unerwünschte Ergebnis haben könnten,..., simultan auf deren prognostische Relevanz geprüft werden. Hierzu wird in der Epidemiologie die Methode der logistischen Regression angewendet.“ (Feldmann, 1998)

Hierbei ist anzumerken, dass es sich in der Studie bei dem „unerwünschten Ergebnis“ um die Infektion mit dem SBV handelt. Die logistische Regression stellt ein geeignetes multivariates Verfahren dar, in dem mehrere Variablen gleichzeitig berücksichtigt und auf ihren statistischen Eigenbeitrag hin untersucht werden. Daher wurde ein Regressionsmodell erstellt, welches mehrere Variablen beinhaltet und ihre Wechselwirkungen untereinander sowie mögliche Assoziationen zur Zielvariablen (SBV-Infektion) berücksichtigte.

Für die Erstellung des Modells wurden solche Variablen näher betrachtet, die in der bivariaten Analyse einen signifikanten Wert aufwiesen. Nachdem ein automatisches Rückwärts- und Vorwärtsselektionsverfahren zur Identifikation statistisch signifikanter Variablen für die Modellerstellung mittels dem Statistikprogramm R zu keinem Ergebnis führte, wurde das Selektionsverfahren manuell und nach biologischer Plausibilität durchgeführt (Hosmer & Lemeshow, 2000). Die Variablenselektion für die Modellerstellung erfolgte hierfür mittels einer vergleichenden Betrachtung der statistischen Signifikanz der Assoziation (p -Wert), der Höhe des Bestimmungsmaßwertes (Pseudo- R^2 -Werte; Mittlböck & Schemper, 1996) sowie des Informationskriteriums nach Akaike (AIC).

Um ein Modell mit einer hohen Varianzerklärung zu erhalten, wurden zunächst diejenigen Variablen näher betrachtet, die mehr als 10% der Varianz der Zielvariablen erklärten (Pseudo- $R^2 > 0,1$). Jede einzelne Variable sollte zudem einen signifikanten Erklärungsbeitrag liefern. Deshalb wurden diejenigen Variablen, die in der bivariaten Analyse einen signifikanten bis grenzwertig signifikanten Wert ($p \leq 0,1$) aufwiesen, für die Modellerstellung in Betracht gezogen. Diejenigen Variablen, die lediglich eine klinische Expression der Zielvariablen darstellen, wurden nicht weiter berücksichtigt. Somit wurden aus der weiteren Betrachtung und Modellentwicklung alle Variablen ausgeschlossen, die sich auf die beobachteten Aborte oder Missbildungen bezogen. Schließlich wurde zur Beurteilung der AIC-Wert als zusätzliches Modellgüte-Kriterium herangezogen, um eine Rangfolge der Wichtigkeit der erklärenden Variablen zu erstellen. Eine Auflistung der ausgewählten Variablen findet sich im Abschnitt 4.2.

Nun wurden die statistisch signifikanten Variablen, angefangen bei derjenigen mit höchster Varianzerklärung, schrittweise in die Regressionsgleichung aufgenommen. Die hierbei resultierenden Veränderungen der Varianzerklärung wurden auf statistische Signifikanz geprüft und dadurch eine sukzessive Modellerweiterung erreicht. Über verschiedene Kombinationen einzelner Variablen konnten schließlich jeweils drei optimierte Regressionsmodelle (beste Varianzerklärung) für Rind und Schaf erstellt werden.

Anschließend wurde mit Hilfe von ROC-Kurven eine Schätzung der Modellgüte durchgeführt. Eine Bewertung der prognostischen Relevanz der verwendeten Modelle, d.h. inwieweit ein SBV-positiver Bestand auf Grund der erklärenden Variablen vorhergesagt werden kann, wird durch die Fläche unter der ROC-Kurve ermöglicht (Pearce & Ferrier, 2000).

4. Ergebnisse

In die statistische Auswertung konnten nur solche Daten eingebracht werden, die im Fragebogen unmissverständlich in Form einer eindeutigen Aussage vorlagen und in der Mehrheit der Fragebögen beantwortet wurden. Aufgrund der nur spärlich beantworteten offenen Fragen und ihrer unzureichenden Vergleichbarkeit wurden diese aus den statistischen Testverfahren ausgeschlossen. Schließlich gingen bei den Schafbetrieben insgesamt 73 Variablen und bei den Rinderbetrieben 63 Variablen in die statistische Auswertung ein, die auf ihre Signifikanz als Risiko-/ Schutzfaktoren überprüft wurden.

4.1 Ergebnisse der bivariaten Analyse: Exakter Test nach Fisher

4.1.1 Bivariate Auswertung der Daten aus den Rinderbetrieben

In der bivariaten Auswertung der Daten von hoch SBV-exponierten Rinderbetrieben und allen Kontrollbetrieben (mit niedrigem bis keinem Durchseuchungsgrad) ließen sich für einige Variablen signifikante Werte ($p \leq 0,05$) bzw. grenzwertig signifikante Werte ($0,05 < p \leq 0,1$) bezüglich einer Assoziation mit der Zielvariablen „SBV-Infektion“ feststellen. Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse bei den Rinderbetrieben zeigt die Tabelle 6.

Tabelle 6 - Bivariate Auswertung, Rinderbetriebe.

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Mischbetrieb	12	21	1	6	3,43	0,34 - 170,48	0,3930
Schafe	4	29	1	6	0,83	0,06 - 47,47	1,0000
Ziegen	3	30	0	7	Inf	0,08 - Inf	1,0000
Pferde	8	25	2	5	0,80	0,10 - 10,00	1,0000
Geflügelhaltung	8	25	1	6	1,92	0,18 - 99,15	1,0000
Hunde	23	10	4	3	1,73	0,21 - 12,24	0,6622
Katzen	23	10	6	1	0,38	0,01 - 3,94	0,6497
Andere Tiere	2	31	0	7	Inf	0,04 - Inf	1,0000
Aborte beobachtet	25	8	5	2	1,25	0,10 - 9,66	1,0000
Totgeburt/Steinfrucht	12	21	3	4	0,76	0,11 - 6,14	1,0000
Frühabort	5	28	1	6	1,07	0,09 - 59,00	1,0000
Spätabort	12	21	3	4	0,76	0,11 - 6,14	1,0000
<i>Auftreten von Missbildungen</i>	<i>31</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>6</i>	<i>93,00</i>	<i>5,48 - 4227,49</i>	<i>0,0000</i>
Ganzjährige Stallhaltung	2	26	5	2	0,03	0,00 - 0,38	0,0012
Zeitweise Stallhaltung	26	2	2	5	32,50	2,62 - 474,69	0,0012
Ganzjährige Weidehaltung	0	28	0	7	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Ektoparasiten-Behandlung	24	9	5	2	1,07	0,09 - 8,11	1,0000

4. Ergebnisse

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Verwendung Makrozyklische Laktone	9	24	3	4	0,50	0,07 - 4,17	0,4096
Verwendung Organophosphate	0	33	0	7	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Verwendung Pyrethroide	19	14	4	3	1,02	0,13 - 7,11	1,0000
Entwurmung	21	10	2	5	5,25	0,68 - 61,31	0,0893
Impfungen	20	12	5	2	0,67	0,06 - 4,96	1,0000
Rinder zur Milchproduktion	26	7	6	1	0,62	0,01 - 6,71	1,0000
Rinder zur Fleischproduktion	11	22	0	7	Inf	0,59 - Inf	0,1592
Rinder zur Landschaftspflege	3	30	0	7	Inf	0,08 - Inf	1,0000
Rinder in Mutterkuhhaltung	5	28	0	7	Inf	0,18 - Inf	0,5647
Melkanlage mit Einzelleistungserfassung	8	25	5	2	0,13	0,01 - 1,02	0,0268
Bullen- u./o. Färsenmast	5	28	1	6	1,07	0,09 - 59,00	1,0000
Eigener Bulle	20	13	0	7	Inf	1,79 - Inf	0,0083
Künstliche Besamung	19	14	2	5	3,39	0,46 - 39,36	0,2258
Jungrinderbestand	18	15	2	5	3,00	0,40 - 34,86	0,4075
Rinder für Mast	7	26	0	7	Inf	0,30 - Inf	0,3168
Rinder für Zucht	20	13	2	5	3,85	0,51 - 44,57	0,2110
Maßnahmen externe Absicherung	11	22	1	6	3,00	0,29 - 150,22	0,6521
Exposition des Betriebsgeländes	28	5	4	3	4,20	0,45 - 33,34	0,1282
Angrenzende Weideflächen anderer Betriebe	18	15	4	3	0,90	0,11 - 6,29	1,0000
Keine allgemeine Reinigung	4	29	1	6	0,83	0,06 - 47,47	1,0000
Trocken- und/ oder Nassreinigung	26	7	6	1	0,62	0,01 - 6,71	1,0000
Verwendung von Desinfektionsmitteln	6	27	1	6	1,33	0,12 - 71,39	1,0000
Regelmäßige Schädnerbekämpfung	23	10	5	2	0,92	0,08 - 6,91	1,0000
Passives Lüftungssystem	21	12	6	1	0,29	0,01 - 2,95	0,3930
Aktive Lüftung mittels Ventilatoren	15	16	3	4	1,25	0,18 - 9,94	1,0000
Regelmäßige tierärztliche Betreuung	26	6	6	0	0,00	0,00 - 4,90	0,5623
Tierärztliche Zuchthygiene: Besamung	16	16	5	2	0,40	0,03 - 2,97	0,4179
Tierärztliche Behandlungen v.a. Geburtshilfe	26	6	5	2	1,73	0,13 - 14,19	0,6170
Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter	31	1	7	0	0,00	0,00 - 177,79	1,0000
<i>Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter & Anstieg an Aborte und Missbildungen</i>	18	13	1	6	8,31	0,81 - 401,92	0,0897
Vorherrschend Inappetenz	2	31	0	7	Inf	0,04 - Inf	1,0000
Vorherrschend Auffälligkeiten Futteraufnahme	1	32	0	7	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Vorherrschend fieberhafte Allgemeinerkrankung	4	29	1	6	0,83	0,06 - 47,47	1,0000
Vorherrschend Rückgang der Milchleistung	3	30	2	5	0,25	0,02 - 3,87	0,2040
Vorherrschend Reproduktionsstörungen	5	28	1	6	1,07	0,09 - 59,00	1,0000
Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren	9	22	1	4	1,64	0,13 - 89,37	1,0000
Fruchtbarkeitsstörungen bei Vatertieren	3	26	0	2	Inf	0,02 - Inf	1,0000

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Sonst. negative Einflüsse auf Reproduktion	0	31	2	3	0,00	0,00 - 0,76	0,0159
Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	18	15	1	6	7,20	0,71 - 348,49	0,0948
Klinische Erkrankungen bei Zukauftieren	2	30	0	4	Inf	0,02 - Inf	1,0000
Teilnahme an Zuchtschau/Ausstellung/Auktion	0	24	1	2	0,00	0,00 - 4,88	0,1111
Verkauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	31	0	6	0	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Weidekontakte/ Kontakte während der Hut	7	23	1	2	0,61	0,03 - 40,99	1,0000
Wanderschafherden im Gebiet	6	27	4	2	0,11	0,01 - 1,05	0,0284
Unterverpachtung von Schafweideflächen	5	26	0	3	Inf	0,06 - Inf	1,0000
Auffälligkeiten im Betrieb und Umgebung	5	26	0	4	Inf	0,10 - Inf	1,0000

*Exakter Test nach Fisher

($p \leq 0,05$ sind grau hervorgehoben; Variable mit klinischer Expression sind in Kursivschrift markiert)

Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich ist, ergaben sich statistisch signifikante Werte ($p \leq 0,05$) mit erhöhter OR für die Variablen „Auftreten von Missbildungen“ (OR 93,00), „Zeitweise Stallhaltung“ (OR 32,50) sowie „Eigener Bulle“ (OR Inf). Der „Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum“ (OR 7,20) wies eine grenzwertige statistisch signifikante ($0,05 < p \leq 0,1$) positive Assoziation mit dem Auftreten der SBV-Infektion auf.

Die hier aufgeführten Variablen „Auftreten von Missbildungen“ und „Geburtshilffliche Tätigkeiten durch Tierhalter und Anstieg an Aborte und Missbildungen“ sind als klinische Expression der Zielvariablen (Auftreten der SBV-Infektion bei Fallbetrieben) anzusehen. Deshalb fanden sie bei der weiteren Auswertung keine Berücksichtigung mehr.

Ein signifikanter p-Wert ($p \leq 0,05$) mit erniedrigter OR ergab sich für die Variablen „Ganzjährige Stallhaltung“ (OR 0,03), „Melkanlage mit Einzelleistungserfassung“ (OR 0,13), „Sonstige negative Einflüsse auf Reproduktion“ (OR 0,00) und „Wanderschafherden im Gebiet“ (OR 0,11).

4. Ergebnisse

*Tabelle 7 - Statistisch signifikante Variablen in Rinderbetrieben
($p \leq 0,05$, bei Ausschluss der Variablen mit klinischer Expression einer SBV-Infektion).*

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Ganzjährige Stallhaltung	2	26	5	2	0,03	0,00 - 0,38	0,0012
Zeitweise Stallhaltung	26	2	2	5	32,50	2,62 - 474,69	0,0012
Eigener Bulle	20	13	0	7	Inf	1,79 - Inf	0,0083
Sonstige negative Einflüsse auf Reproduktion	0	31	2	3	0,00	0,00 - 0,76	0,0159
Melkanlage mit Einzelleistungserfassung	8	25	5	2	0,13	0,01 - 1,02	0,0268
Wanderschafherden im Gebiet	6	27	4	2	0,11	0,01 - 1,05	0,0284
Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	18	15	1	6	7,20	0,71 - 348,49	0,0948

*Exakter Test nach Fisher

Die in Tabelle 7 aufgeführten Variablen sind der Höhe des p-Wertes nach in aufsteigender Reihung aufgeführt. „Ganzjährige Stallhaltung“ und „Teilweise Stallhaltung“ besaßen mit einem p-Wert von 0,0012 die stärkste Assoziation zur Zielvariablen. Da bei den untersuchten Rinderbetrieben keine ganzjährige Weidehaltung vorkam, sind „Ganzjährige Stallhaltung“ und „Teilweise Stallhaltung“ als sich gegenseitig ausschließendes Paar anzusehen. „Ganzjährige Stallhaltung“ stellte mit einem niedrigen OR (0,03) einen potenziellen Schutzfaktor dar, während sich „Teilweise Stallhaltung“ mit einem OR von 32,50 als potenzieller Risikofaktor für SBV-Infektionen erwies. Der Signifikanztest nach Fisher erbrachte weitere Variablen mit weniger starken Assoziationen, wie die der Variablen „Eigener Bulle“ (p-Wert 0,0083), „Sonstige negative Einflüsse auf Reproduktion“ (p-Wert 0,0159) und „Melkanlage mit Einzelleistungserfassung“ (p-Wert 0,0268). Eine grenzwertige statistische Signifikanz wiesen die Variablen „Wanderschafherden im Gebiet“ (p-Wert 0,0284) bzw. „Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum“ (p-Wert 0,0948) auf.

4.1.2 Bivariate Auswertung der Daten aus den Schafbetrieben

In den Schafbetrieben ließen sich ebenfalls statistisch signifikant assoziierte Variablen mittels der bivariaten Analyse identifizieren, die in der folgenden Übersicht grau hervorgehoben sind.

Tabelle 8 - Bivariate Auswertung, Schafbetriebe.

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Mischbetrieb	15	14	4	12	3,21	0,72 - 16,58	0,1181
Rinder	8	21	3	13	1,65	0,31 - 11,29	0,7202
Ziegen	11	18	6	10	1,02	0,25 - 4,44	1,0000
Pferde	6	23	3	13	1,13	0,20 - 8,14	1,0000
Wisente	1	28	0	16	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Wasserbüffel	1	28	0	16	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Geflügelhaltung	8	21	13	3	0,09	0,01 - 0,46	0,0014
Hunde	18	11	12	4	0,55	0,10 - 2,47	0,5138
Katzen	12	17	7	9	0,91	0,22 - 3,76	1,0000
Andere Tiere	2	27	2	14	0,52	0,03 - 7,98	0,6076
Ganzjährige Bedeckung	0	29	4	11	0,00	0,00 - 0,69	0,0101
Bedeckungen < Juli	4	25	1	14	2,24	0,19 - 118	0,6467
Bedeckungen ≥ Juli	25	4	10	5	3,13	0,53 - 18,82	0,2353
Aborte beobachtet	22	7	2	14	22,00	3,43 - 224,64	0,0001
Totgeburt/Steinfrucht	10	19	0	16	Inf	1,55 - Inf	0,0080
Frühabort	6	23	2	14	1,83	0,27 - 20,68	0,6915
Spätabort	9	20	1	15	6,75	0,76 - 314,69	0,0714
Auftreten von Missbildungen	27	2	1	15	202,50	13,90 - 8126,08	0,0000
Ganzjährige Stallhaltung	1	21	0	9	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Zeitweise Stallhaltung	21	1	9	0	0,00	0,00 - 95,19	1,0000
Ganzjährige Weidehaltung	0	22	0	9	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Ektoparasiten-Behandlung	20	9	9	7	1,73	0,40 - 7,26	0,5182
Verwendung Makrozyklische Laktone	3	26	0	16	Inf	0,23 - Inf	0,5422
Verwendung Organophosphate	6	23	1	15	3,91	0,40 - 191,59	0,3929
Verwendung Pyrethroide	13	16	8	8	0,81	0,20 - 3,28	0,7649
Entwurmung	25	3	14	1	0,60	0,01 - 8,35	1,0000
Impfungen	21	8	10	6	1,58	0,35 - 6,89	0,5194
Schafe zur Landschaftspflege	13	16	9	7	0,63	0,15 - 2,55	0,5420
Schafe zur Milchproduktion	4	25	1	15	2,40	0,20 - 125,87	0,6411
Schafe zur Lämmermast	24	5	12	4	1,60	0,26 - 8,96	0,6998
Schafe zur Wollproduktion	9	20	7	9	0,58	0,14 - 2,49	0,5182
Haltung von Haarschafen	1	28	4	12	0,11	0,00 - 1,30	0,0468

4. Ergebnisse

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Haarschafe in eigener Nachzucht	4	0	5	0	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Haltung von Wollschafe	16	13	9	7	0,96	0,23 - 3,85	1,0000
Wollschafe in eigener Nachzucht	18	1	9	1	2,00	0,03 - 165,33	1,0000
Maßnahmen externe Absicherung (Zäune etc.)	23	6	12	4	1,28	0,22 - 6,65	0,7260
Exposition des Betriebsgeländes	18	11	13	3	0,38	0,06 - 1,89	0,3134
Angrenzende Weideflächen anderer Betriebe	18	11	12	4	0,55	0,10 - 2,47	0,5138
Keine allgemeine Reinigung	7	13	3	6	1,08	0,16 - 8,79	1,0000
Trocken- und/ oder Nassreinigung	11	9	2	7	4,28	0,57 - 49,75	0,1296
Verwendung von Desinfektionsmitteln	6	14	2	7	1,50	0,19 - 18,71	1,0000
Regelmäßige Schadnagerbekämpfung	12	8	6	3	0,75	0,09 - 4,95	1,0000
Stall ausgemistet	26	2	15	0	0,00	0,00 - 10,01	0,5349
Zusätzliche Reinigung	9	13	2	9	3,12	0,45 - 35,24	0,2585
Passives Lüftungssystem	10	19	4	12	1,58	0,34 - 8,42	0,7378
Aktive Lüftung mittels Ventilatoren	1	28	0	16	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Regelmäßige tierärztliche Betreuung	26	3	9	6	5,78	0,95 - 41,47	0,0439
Tierärztliche Zuchthygiene: Besamung	3	26	1	15	1,73	0,12 - 96,78	1,0000
Tierärztliche Behandlungen v.a. geburtshilfliche Tätigkeiten	7	22	3	11	1,17	0,21 - 8,33	1,0000
Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter	29	0	16	0	0,00	0,00 - Inf	1,0000
<i>Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter & Anstieg an Aborte/Missbildungen beobachtet</i>	25	4	3	13	27,08	4,31 - 197,68	0,0000
Schafscherer	21	7	12	4	1,00	0,18 - 4,97	1,0000
Vorherrschend Inappetenz	0	29	0	16	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Vorherrschend Auffälligkeiten Futteraufnahme	1	28	0	16	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Vorherrschend fieberhafte Allgemeinerkrankung	1	28	0	16	Inf	0,01 - Inf	1,0000
Vorherrschend Rückgang der Milchleistung	3	26	0	16	Inf	0,23 - Inf	0,5422
Vorherrschend Reproduktionsstörungen	4	25	1	15	2,40	0,21 - 125,87	0,6411
<i>Aborte/ Missbildungen beobachtet bei Zutretern</i>	11	9	0	10	Inf	1,95 - Inf	0,0040
<i>Aborte/ Missbildungen beobachtet bei Altschafen</i>	23	2	1	9	103,50	6,59-4520,93	0,0000
<i>Aborte/ Missbildungen beobachtet bei Lämmer mit Bewegungsstörungen</i>	14	13	0	12	Inf	2,30 - Inf	0,0026
<i>Aborte/ Missbildungen beobachtet Veränderungen zu früher</i>	21	7	0	10	Inf	4,81 - Inf	0,0000
Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren	14	12	1	13	15,17	1,68 - 686,8	0,0053
Fruchtbarkeitsstörungen bei Vatertieren	0	25	0	14	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Sonstige negative Einflüsse auf Reproduktion	1	23	1	14	0,61	0,01 - 51,16	1,0000
Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	10	19	8	8	0,53	0,13 - 2,18	0,3544

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Klinische Erkrankungen bei Zukaufftieren	1	24	0	16	Inf	0,02 - Inf	1,0000
Teilnahme an Zuchtschau/Ausstellung/Auktion	4	18	1	12	2,67	0,22 - 141,98	0,6300
Verkauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	19	6	8	6	2,38	0,46 - 11,97	0,2869
Weidekontakte/ Kontakte während der Hut	5	23	4	12	0,65	0,12 - 3,97	0,7024
Wanderschafherden im Gebiet	4	25	3	13	0,69	0,10 - 5,50	0,6860
Unterverpachtung von Schafweideflächen	0	28	0	16	0,00	0,00 - Inf	1,0000
Auffälligkeiten im Betrieb und Umgebung	4	20	2	13	1,30	0,16 - 16,22	1,0000
Auffälligkeiten bei jagdbarem Wild	0	26	2	12	0,00	0,00 - 2,79	0,1167

*Exakter Test nach Fisher

($p \leq 0,05$ sind grau hervorgehoben; Variable mit klinischer Expression sind in Kursivschrift markiert)

In der Tabelle 8 sind Variablen mit statistisch signifikanten p-Werten ($p \leq 0,05$) aufgeführt, die ein erhöhtes OR aufweisen. Dieses sind „Aborte beobachtet“ (OR 22,00), „Totgeburt/Steinfrucht“ (OR Inf), „Aufreten von Missbildungen“ (OR 202,50), „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ (OR 5,78), „Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter und Anstieg an Aborten und „Missbildungen beobachtet“ (OR 27,08), „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Zutrettern“ (OR Inf), „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Altschafen“ (OR 103,50), „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Lämmer mit Bewegungsstörungen“ (OR Inf), „Aborte/Missbildungen beobachtet, Veränderungen zu früher“ (OR Inf) sowie „Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren“ (OR 15,17) auf.

Die Mehrheit der hier aufgeführten Variablen drückt das Gleiche aus und ist als klinische Expression der Zielvariablen anzusehen. Deshalb fanden folgende Variablen bei der weiteren Auswertung keine Berücksichtigung mehr: „Aborte beobachtet“, „Totgeburt/Steinfrucht“, „Aufreten von Missbildungen“, „Geburtshilfliche Tätigkeiten durch Tierhalter und Anstieg an Aborte und Missbildungen beobachtet“, „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Zutrettern“, „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Altschafen“, „Aborte/Missbildungen beobachtet bei Lämmer mit Bewegungsstörungen“ sowie „Aborte/Missbildungen beobachtet, Veränderungen zu früher“.

Ein statistisch signifikanter p-Wert ($p \leq 0,05$) mit einem OR < 1 ergab sich für die Variablen „Geflügel“ (OR 0,09), „Ganzjährige Bedeckung“ (OR 0,00) und „Haltung von Haarschafen“ (OR 0,11). Bei diesen Variablen handelt es sich um potenziell vor einer SBV-Infektion schützende Faktoren.

4. Ergebnisse

Tabelle 9 - Statistisch signifikante Variablen in Schafbetrieben
($p \leq 0,05$, bei Ausschluss der Variablen mit klinischer Expression einer SBV-Infektion).

Variable	Fallbetriebe mit Antwort		Kontrollen mit Antwort		Odds Ratio	95%-KI für Odds Ratio	p-Wert*
	ja	nein	ja	nein			
Geflügelhaltung	8	21	13	3	0,09	0,01 - 0,46	0,0014
Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren	14	12	1	13	15,17	1,68 - 686,8	0,0053
Ganzjährige Bedeckung	0	29	4	11	0,00	0,00 - 0,69	0,0101
Regelmäßige tierärztliche Betreuung	26	3	9	6	5,78	0,95 - 41,47	0,0439
Haltung von Haarschafe	1	28	4	12	0,11	0,00 - 1,30	0,0468

*Exakter Test nach Fisher

Zusammenfassend dargestellt lassen sich aus der hier abgebildeten Tabelle 9 die fünf Variablen ablesen, für die im exaktem Test nach Fisher statistisch signifikante Werte ($p \leq 0,05$) identifiziert werden konnten. Dabei ergab sich für die Variable „Geflügelhaltung“ die stärkste Assoziation (p-Wert 0,0014). Die anderen darunter aufgeführten Variablen „Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren“ (p-Wert, 0,0053), „Ganzjährige Bedeckung“ (p-Wert 0,0101), „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ (p-Wert 0,0439) sowie „Haltung von Haarschafen“ (p-Wert 0,0468) trugen ebenfalls signifikant zur Erklärung der Zielvariablen bei.

4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse: logistische Regression

4.2.1 Variablenselektion

Von den 73 bzw. 63 Variablen bei Schafen und Rindern wurden die 13 bzw. 8 statistisch signifikanten bis grenzwertig signifikanten Variablen ($p \leq 0,1$) aus der bivariaten Analyse in die logistische Regressionsanalyse eingebracht. Zudem wurden auch solche Variablen näher betrachtet, die mehr als 10% der Varianz der Zielvariablen erklären (Pseudo- $R^2 > 0,1$).

Diejenigen Variablen, die lediglich eine klinische Expression der Zielvariablen darstellten, wurden nicht weiter berücksichtigt. Somit wurden aus der weiteren Betrachtung und Modellentwicklung alle Variablen ausgeschlossen, die sich auf die beobachteten Aborte oder Missbildungen bezogen.

In den im Folgenden aufgeführten Tabellen (Tabelle 10 und Tabelle 11) sind die Ergebnisse der Variablenselektion jeweils für Rind und Schaf dargestellt. Jede Variable wurde zunächst separat mit der Zielvariablen modelliert und somit hinsichtlich ihres Eigenbeitrages zur Erklärung der Zielvariablen untersucht.

Tabelle 10 - Variablenselektion Rinderbetriebe, Variablen mit einem Pseudo-R² > 0,1.

Variablen einzeln modelliert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	AIC- Wert	Pseudo-R ²	p-Wert
Ganzjährige Stallhaltung	-3,481	1,1129	26,786	0,467	0,0018 **
Eigener Bulle	18,947	2404,6704	29,898	0,404	0,9940
Sonstige negative Einflüsse auf Reproduktion	-19,901	2797,4420	24,294	0,389	0,9943
Teilnahme an Zuchtschau/Ausstellung/Auktion	-20,051	3956,1800	18,102	0,320	0,9960
Wanderschafherden im Gebiet	-2,197	0,9766	32,016	0,227	0,0245 *
Melkanlage mit Einzelleistungserfassung	-2,056	0,9301	35,582	0,213	0,0271 *
Rinder zur Fleischproduktion	18,421	3242,4569	36,055	0,196	0,9955
Zukauf von Tieren im Ermittlungszeitraum	1,974	1,1353	36,963	0,163	0,0821 .
Entwurmung	1,658	0,9207	36,686	0,148	0,0717 .
Rinder für Mast	17,254	2465,3257	38,106	0,119	0,9944

. p = ≤ 0,1 * p = ≤ 0,05 ** p = ≤ 0,01

Tabelle 11 - Variablenselektion Schafbetriebe, Variablen mit einem Pseudo-R² > 0,1.

Variablen einzeln modelliert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	AIC- Wert	Pseudo-R ²	p-Wert
Geflügelhaltung	-2,431	0,7635	49,995	0,335	0,0015 **
Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier	2,719	1,1098	45,965	0,300	0,0143 *
Ganzjährige Bedeckung	-18,536	1978,0902	51,054	0,266	0,9925
Regelmäßige Tierarztbetreuung	1,754	0,8060	55,361	0,151	0,0295 *
Auffälligkeiten beim Wild	-17,339	1696,7344	51,398	0,143	0,9918
Haltung von Haarschafen	-2,234	1,1701	57,873	0,136	0,0563 .
Allgemeine Reinigung trocken oder nass	1,453	0,9191	37,092	0,131	0,1140

. p = ≤ 0,1 * p = ≤ 0,05 ** p = ≤ 0,01

Ob die einzelnen Variablen signifikant zur Erklärung der Zielvariablen beitragen können, lässt sich anhand des p-Wertes ablesen. Bei den Rinderbeständen ergab sich für die Variablen „Ganzjährige Stallhaltung“, „Wanderschafherden im Gebiet“ und „Melkanlage mit Einzelleistungserfassung“ ein p-Wert, der unter 0,05 lag. Bei den Schafbeständen fand sich ein p-Wert unter 0,05 bei den Variablen „Geflügelhaltung“, „Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier“ und „Regelmäßige Tierarztbetreuung“.

4.2.2 Multivariate Analyse der Daten aus den Rinderbetrieben

Aus der multivariaten Auswertung gingen drei finale Modelle hervor, deren Variablen sowohl im exakten Test nach Fisher als auch im logistischen Regressionsmodell einen Erklärungsbeitrag zur Zielvariablen leisteten. Die Regressionskoeffizienten der einzelnen

4. Ergebnisse

Variablen werden in Tabelle 12 für jedes Modell aufgelistet. Ihre Gütekriterien, AIC-Wert und Pseudo-R², werden in der Zusammenfassung zu dem jeweiligen Modell angegeben.

Tabelle 12 - Zusammenfassung der finalen Modelle für die Daten aus Rinderbetrieben nach manueller schrittweiser Variablenselektion.

Modell-1-Rind	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	3,493	1,1240	0,0019 **
Ganzjährige Stallhaltung	-3,333	1,3040	0,0106 *
Wanderschafherden im Gebiet	-2,089	1,2700	0,1001
AIC-Wert	Pseudo-R²		
24,959	0,515		
6 Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

Modell-2-Rind	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	1,859	0,7797	0,0171 *
Ganzjährige Stallhaltung	-3,588	12,8040	0,0051 **
Zukauf von Tieren	2,233	14,4340	0,1219
AIC-Wert	Pseudo-R²		
25,688	0,564		
5 Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

Modell-3-Rind	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	2,914	1,2130	0,0163 *
ganzjährige Stallhaltung	-3,562	1,4820	0,0162 *
Zukauf von Tieren	2,312	1,6340	0,1572
Wanderschafherden im Gebiet	-2,218	1,3810	0,1083
AIC-Wert	Pseudo-R²		
24,280	0,595		
6 Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

* p = ≤ 0,05 ** p = ≤ 0,01

Anhand des Vorzeichens des Regressionskoeffizienten wird ersichtlich, dass die Variablen „Ganzjährige Stallhaltung“ und „Wanderschafherden im Gebiet“ als Schutzfaktoren wirksam sind. „Zukauf von Tieren“ stellt mit seinem positiven Regressionskoeffizienten einen Risikofaktor dar. Die angegebenen AIC-Werte und Pseudo-R² sind Kriterien, welche die Güte der Modelle anzeigen. Die Güte der Modelle ist umso höher, je niedriger der AIC-Wert und je

höher der Pseudo-R² liegt. Der Pseudo-R² liegt für „Modell-1-Rind“ bei 0,52, für „Modell-2-Rind“ bei 0,57 und für „Modell-3-Rind“ bei 0,6. Die AIC-Werte betragen für „Modell-1-Rind“ 25,0, für „Modell-2-Rind“ 25,7 und für „Modell-3-Rind“ 24,3.

4.2.3 Modellüberprüfung mit der ROC-Kurven-Analyse für die Daten aus Rinderbetrieben

Mit Hilfe der ROC-Kurven-Analyse wurde geprüft, wie gut die erstellten logistischen Regressionsmodelle eine Differenzierung der Fall- und der Kontrollbetriebe zuließen. Aus Abbildung 5 wird ersichtlich, dass Modelle gefunden worden waren, die gut zwischen den Fall- und den Kontrollbetriebe diskriminierten. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, angegeben über den AUC-Wert, zeigt das Maß für die Qualität der Modelle an.

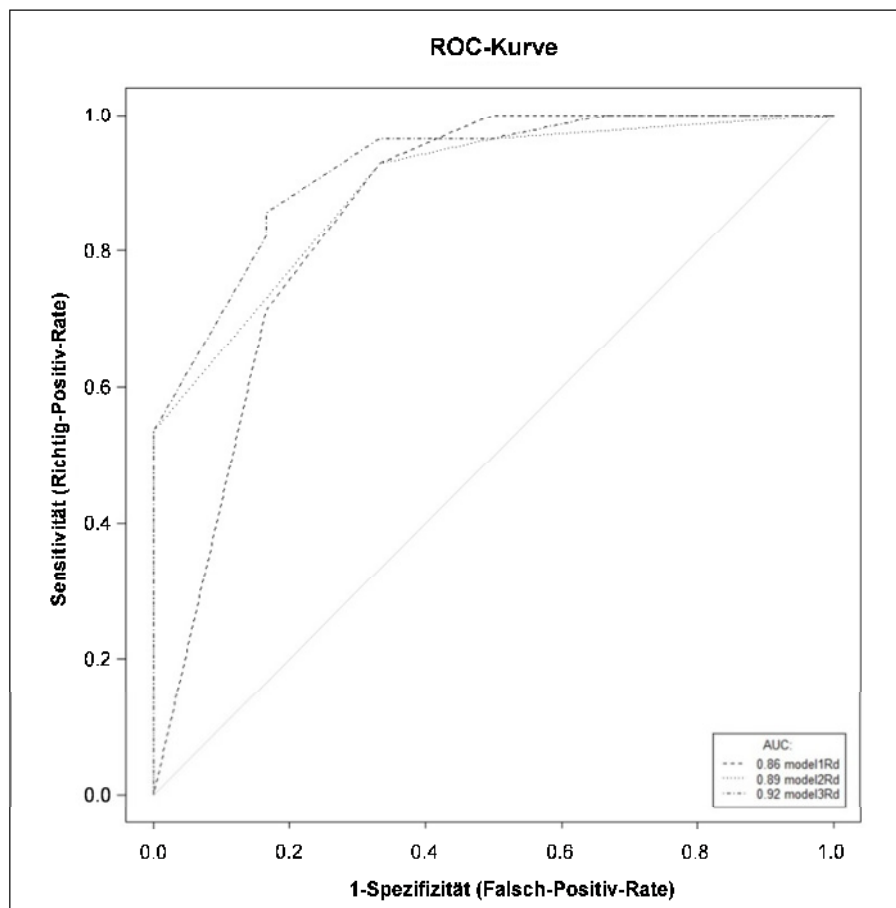


Abbildung 5 - ROC-Kurven für die logistischen Regressionsmodelle, Daten aus Rinderbetrieben.

Der AUC-Wert liegt mit 0,86 für Modell 1, mit 0,89 für Modell 2 und mit 0,92 für Modell 3 in einem hohen Bereich. Der AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Je näher der AUC-Wert an 0,5 liegt, desto schlechter lässt das Modell eine Differenzierung der beiden Gruppen, Fall- und Kontrollbetriebe zu. Je näher der AUC-Wert an 1 liegt, desto besser ist das Modell geeignet, um zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden. Die ROC-Kurven

schneiden sich an mehreren Stellen. Dies bedeutet, dass die Modelle unterschiedliche Bereiche besitzen, in denen sie jeweils besser zwischen Fällen und Kontrollen diskriminieren. Trotz verschiedener Verläufe können die Flächen unter den Kurven der jeweiligen Modelle gleiche AUC-Werte annehmen. Alle drei verwendeten Modelle können mittels ihrer erklärenden Variablen einen SBV-positiven Bestand gut vorhersagen.

4.2.4 Multivariate Analyse der Daten aus den Schafbetrieben

Sowohl im exakten Test nach Fisher als auch im logistischen Regressionsmodell trugen die Variablen „Geflügelhaltung“, „Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier“ sowie eine „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ zur Erklärung der Zielvariablen bei. Die Werte zur Güte der drei erhaltenen Modelle sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Die Variable „Geflügelhaltung“ stellte einen potenziellen Schutzfaktor bezüglich einer SBV-Infektion in Schafbetrieben dar, auch wenn derzeit keine plausible biologische Erklärung für die statistisch signifikante Assoziation ersichtlich ist. „Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier“ und „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ sind hinsichtlich der SBV-Infektion als potenzielle Risikofaktoren einzustufen, wobei die zuletzt genannte „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ möglicherweise als Confounder angesehen werden kann. Als Confounder oder Störgröße werden diejenigen Faktoren bezeichnet, deren Wirkung sich mit der Wirkung der interessierenden Prüfgröße vermischen (Koch, 2013). Bezogen auf das hier vorliegende Beispiel ist die Häufigkeit der Kontrolle durch den Tierarzt mit der Wahrscheinlichkeit der Entdeckung der Krankheit im Bestand assoziiert.

Die angegebenen AIC-Werte und Pseudo-R² lassen eine Beurteilung der Güte der Modelle zu. Der Pseudo-R² betrug hierbei für „Modell-1-Schaf“ 0,48, für „Modell-2-Schaf“ 0,47 und für „Modell-3-Schaf“ bei 0,39. Die AIC-Werte lagen für „Modell-1-Schaf“ bei 40,5, für „Modell-2-Schaf“ bei 44,0 und für „Modell-3-Schaf“ bei 42,8.

Tabelle 13 - Zusammenfassung der finalen Modelle für die Daten aus Schafbetrieben nach manueller schrittweiser Variablenselektion.

Modell-1-Schaf	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	1,1503	0,6743	0,0880 .
Geflügelhaltung	-2,1945	0,8587	0,0106 *
Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier	2,3396	1,1781	0,0470 *
AIC-Wert	Pseudo-R²		
40,5133	0,4830		
5 Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

Modell-2-Schaf	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	0,9911	1,0107	0,3268
Geflügelhaltung	-2,8456	0,9199	0,0020 **
Regelmäßige tierärztliche Betreuung	1,7712	1,0110	0,0798 .
AIC-Wert	Pseudo-R²		
44,0413	0,4730		
1 Fall wurde aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

Modell-3-Schaf	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert
Konstante	-1,9060	1,2380	0,1237
Fruchtbarkeitsstörungen beim Muttertier	2,9580	1,2580	0,0188 *
Regelmäßige tierärztliche Betreuung	2,2050	1,2670	0,0819 .
AIC-Wert	Pseudo-R²		
42,7786	0,3900		
6 Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen			

. p = ≤ 0,1 * p = ≤ 0,05 ** p = ≤ 0,01

4.2.5 Modellüberprüfung mit der ROC-Kurven-Analyse bei den Schafbetrieben

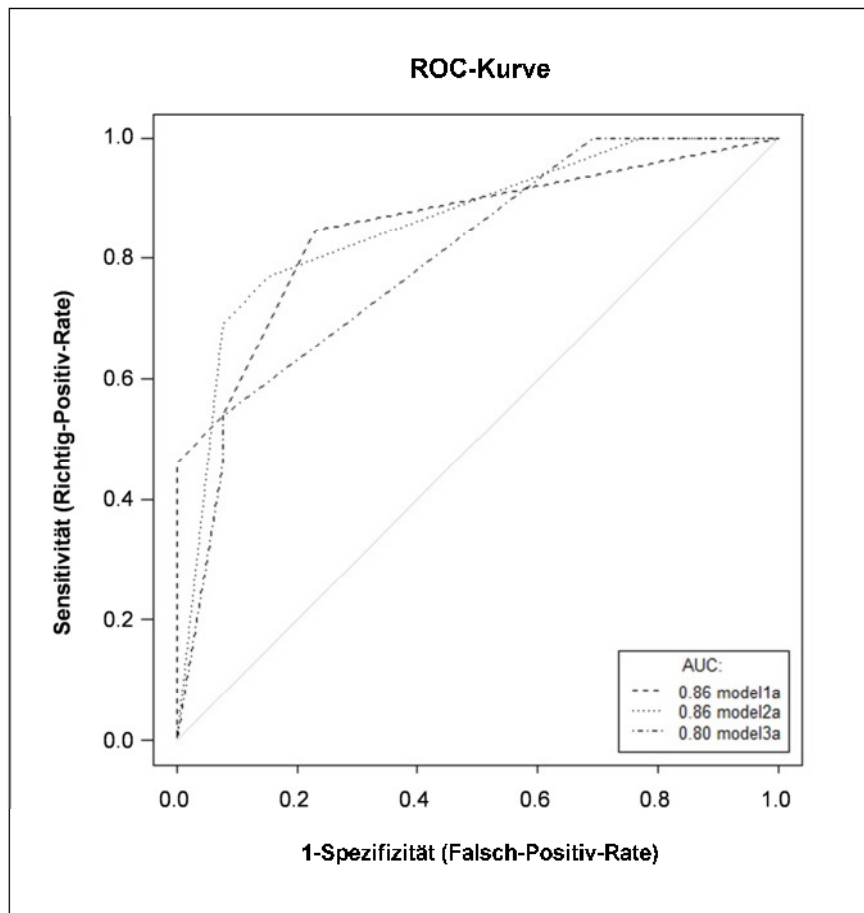


Abbildung 6 - ROC-Kurven für die logistischen Regressionsmodelle, Daten aus Schafbetrieben.

Wie aus Abbildung 6 ersichtlich ist, wurden Modelle gefunden, die gut zwischen Fall- und Kontrollbetrieben differenzieren. Die AUC-Werte liegen mit 0,86 für Modell 1 und 2, sowie mit 0,80 für Modell 3 in einem hohen Bereich. Alle drei ROC-Kurven verlaufen mit einem guten Abstand zur Diagonalen. Alle drei verwendeten Modelle können mittels ihrer erklärenden Variablen einen SBV-positiven Bestand gut vorhersagen.

4.3 Ergebnisse der serologischen Untersuchungen: Verteilung der serologischen Prävalenzen

Insgesamt wurden 523 Rinder und 791 Schafe auf Serumantikörper gegen das SBV untersucht. Die Tabelle 14 und Tabelle 15 geben einen Überblick über die in den Rinder- und Schafbetrieben durchgeführten Untersuchungen und stellen die einzelnen zu vergleichenden Seroprävalenzen differenziert nach Bundesländern dar. Demnach waren die Schafbetriebe zum Ermittlungszeitpunkt (Winter/Frühjahr 2012) in Nordrhein-Westfalen mit 57,3 %, in

Niedersachsen mit 49,5 %, in Hessen mit 48,8 % sowie in Schleswig-Holstein mit 41,1 % stärker betroffen als deren benachbarte Bundesländer.

Tabelle 14 - Untersuchungen in den Schafbetrieben sowie Verteilung der Seroprävalenzen in den einzelnen Bundesländern.

Bundesland	Beprobungszeitraum	Schaf										
		Anzahl der Betriebe					Seroprävalenz					
		PCR ¹	PCR ¹ + ELISA ²	PCR ¹ + SNT ³	ELISA ²	SNT ³	Summe	Proben	Positiv	%	Negativ	%
NW	01/12-05/12	-	4	-	1	-	5	96	55	57,3	41	42,7
NI	01/12-05/12	-	6	-	8	-	14	196	97	49,5	99	50,5
HE	04/12-06/12	-	5	-	1	-	6	84	41	48,8	43	51,2
SH	01/12-05/12	-	4	-	4	-	8	112	46	41,1	66	58,9
RP	02/12-04/12	2	-	1	-	3	6	56	13	23,2	43	76,8
ST	04/12	-	3	-	4	-	7	98	17	17,3	81	82,7
BB	04/12-12/12	-	4	-	7	-	11	135	6	4,4	129	95,6
MV	02/13	-	-	-	1	-	1	14	4	28,6	10	71,4
		2	26	1	26	3	58	791	279	35,3	512	64,7

¹ Bilk, Schulze et al. (2012)

² Bréard, Lara et al. (2013)

³ Wernike, Eschbaumer et al. (2013a)

(Die Laboruntersuchungen wurden für RP im Landesuntersuchungslabor in Koblenz, für alle anderen Bundesländer im Institut für Virusdiagnostik, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems, durchgeführt.

NW - Nordrhein-Westfalen, NI - Niedersachsen, HE - Hessen, SH - Schleswig. Holstein, RP - Rheinland-Pfalz,

ST - Sachsen-Anhalt, BB – Brandenburg, MV - Mecklenburg-Vorpommern).

Bei den Rinderbetrieben lag die Seroprävalenz in Nordrhein-Westfalen bei 90,8 % und in Hessen bei 90,5 %. In diesen beiden Bundesländern wurden durchschnittlich die meisten SBV-exponierten Tiere in den Betrieben gefunden. Gefolgt wurden diese von Betrieben in Niedersachsen und Schleswig-Holstein, wo im Durchschnitt 60,3 % bzw. 66,1 % der untersuchten Tiere SBV-seropositiv waren. In Rheinland-Pfalz wurde eine geringe durchschnittliche Seroprävalenz von 19,0 % festgestellt. Ob die Unterschiede mit der Anwendung eines anderen Testverfahrens (SNT statt ELISA) zu erklären sind, wird im Abschnitt 5.4.8 dieser Arbeit diskutiert. Die einzelnen Beprobungen in Sachsen-Anhalt und Brandenburg sind zur Auffindung weiterer Kontroll-Betriebe durchgeführt worden. In Brandenburg konnte im April 2012 ein wenig SBV-exponierter Rinderbetrieb gefunden werden, der eine Seroprävalenz von 10% aufwies.

4. Ergebnisse

Tabelle 15 - Untersuchungen in den Rinderbetrieben sowie Verteilung der Seroprävalenzen in den einzelnen Bundesländern.

Bundesland	Beprobungszeitraum	Rind									
		Anzahl der Betriebe					Seroprävalenz				
		PCR ¹	PCR ¹ + ELISA ²	ELISA ²	SNT ³	Summe	Proben	Positiv	%	Negativ	%
NW	11/11-03/12	-	2	3	-	5	65	59	90,8	6	9,2
NI	05/12-06/12	7	3	1	-	11	68	41	60,3	27	39,7
HE	04/12	-	6	-	-	6	84	76	90,5	8	9,5
SH	04/12	-	8	8	-	16	224	148	66,1	76	33,9
RP	02/12-06/12	6	-	-	4	10	58	11	19,0	47	81,0
ST	06/12	-	1	-	-	1	14	10	71,4	4	28,6
BB	04/12	-	-	1	-	1	10	1	10,0	9	90,0
		13	20	13	4	50	523	346	66,2	177	33,8

¹ Bilk, Schulze et al. (2012)

² Bréard, Lara et al. (2013)

³ Wernike, Eschbaumer et al. (2013a)

(Die Laboruntersuchungen wurden für RP im Landesuntersuchungslabor in Koblenz, für alle anderen Bundesländer im Institut für Virusdiagnostik, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems, durchgeführt.

NW - Nordrhein-Westfalen, NI - Niedersachsen, HE - Hessen, SH - Schleswig. Holstein, RP - Rheinland-Pfalz, ST - Sachsen-Anhalt, BB - Brandenburg).

Die berechneten Intraherdenprävalenzen lagen in den Rinderbetrieben zwischen 0,00 % und 100 % bei einem durchschnittlichen Seroprävalenzwert von 66,2 % und in den Schafbetrieben zwischen 0,00 % und 92,86 % bei einem Mittelwert von 35,3 %. Ihre Verteilung auf Länderebene wird aus Abbildung 7 und Abbildung 8 ersichtlich.

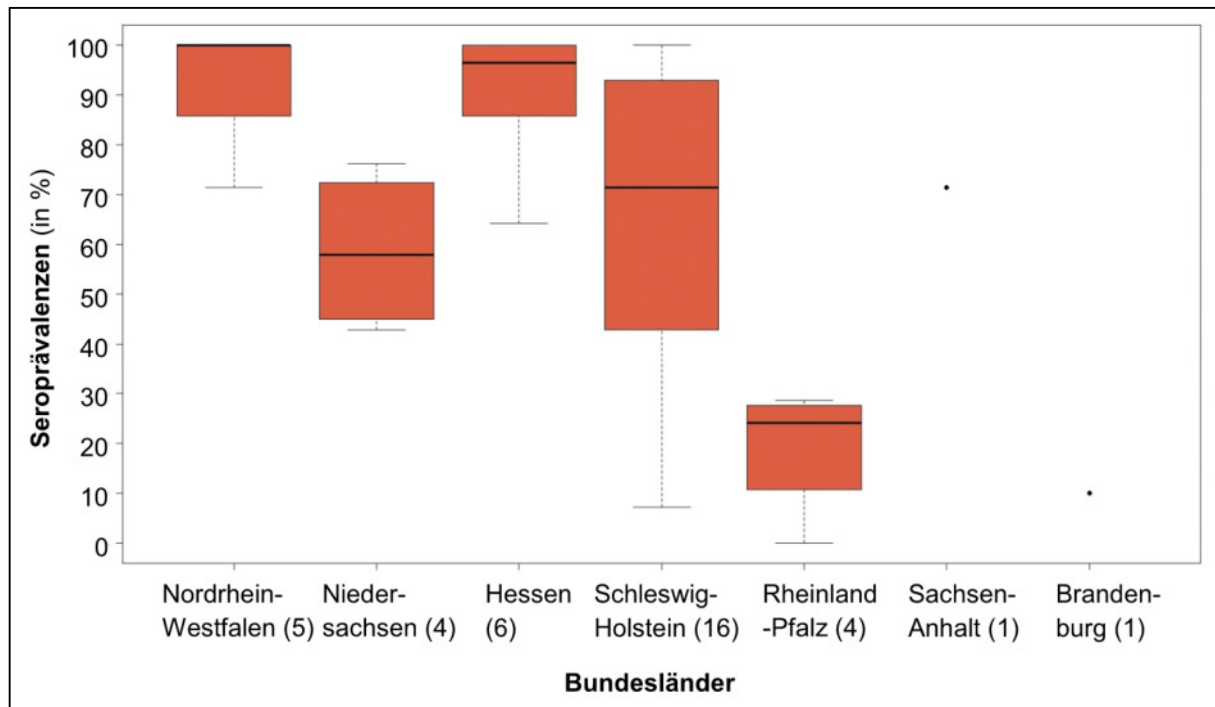


Abbildung 7 - Seroprävalenzen in Rinderbetrieben nach Bundesländern.

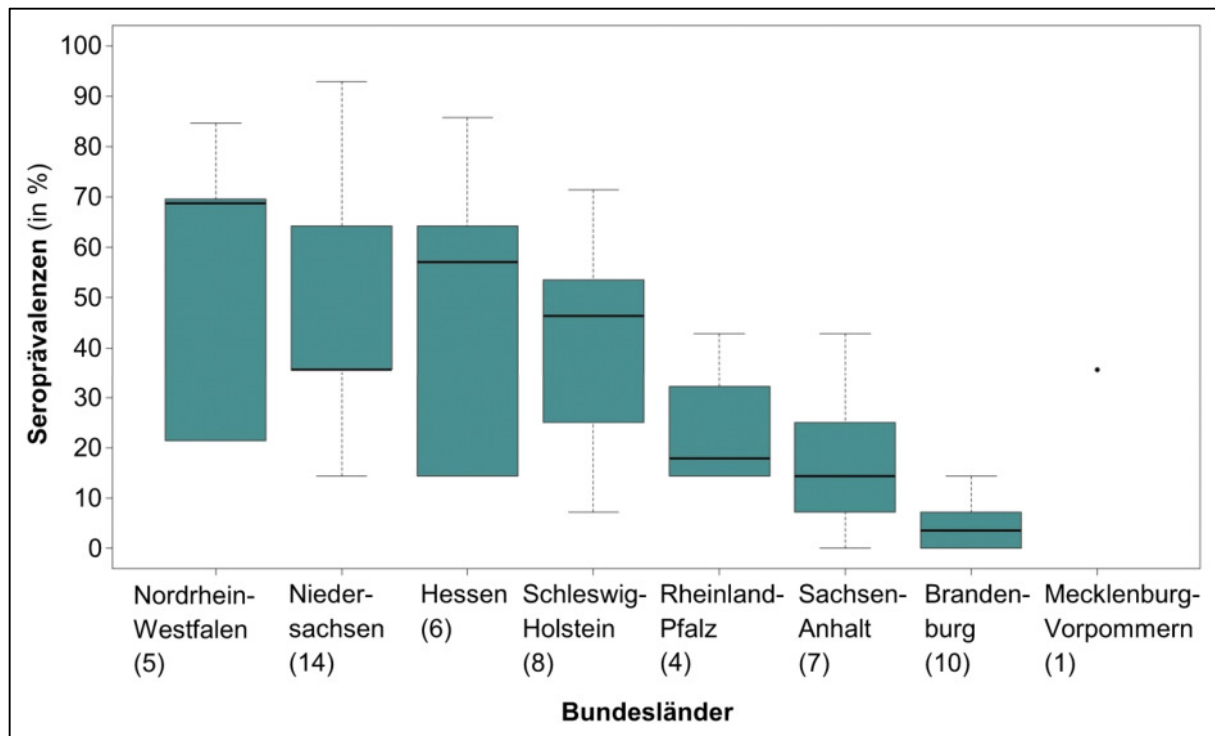


Abbildung 8 - Seroprävalenzen in Schafbetrieben nach Bundesländern.

Von den 37 serologisch untersuchten Rinderbetrieben wurden in allen bis auf einen Betrieb in Brandenburg Antikörper gegen das SBV nachgewiesen. Bei den Schafen wurde eine Herdenprävalenz von 0,11 % (6/55) ermittelt.

5. Diskussion

In diesem Abschnitt werden sowohl die methodischen Vorgehensweisen dieser epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie als auch die Ergebnisse hinsichtlich der potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten der Infektion mit dem SBV bei Rindern und Schafen bewertet.

5.1 Studienauswahl und Anpassung der Falldefinition

Hinsichtlich des 2012 noch geringen Kenntnisstandes über die Erkrankung mit SBV und deren Verlauf war die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie als ein Studiendesign, welcher sich zur Untersuchung neu auftretender Erkrankungen eignet, das Mittel der Wahl. Durch die vorgenommenen serologischen und virologischen Untersuchungen konnte die Einteilung in Fälle und Kontrollen erfolgen. Anfangs wurde ein nach Regionen abgestimmtes Studiendesign (Matching) angestrebt, weil vermutet wurde, dass Betriebe in der gleichen Region im gleichen Zeitraum einem ähnlichen Infektionsdruck ausgesetzt waren.

Nach der serologischen Untersuchung wurde jedoch festgestellt, dass viele Kontroll-Betriebe zuvor falsch klassifiziert worden waren. Aufgrund der raschen Ausbreitung der Erkrankung mit SBV wurde es darüber hinaus zunehmend schwerer, Betriebe zu finden, die noch nicht gegenüber SBV exponiert gewesen waren. Daher wurde wegen des Mangels an Kontrollbetrieben entschieden, die Analyse ohne Matching durchzuführen. Des Weiteren konnte der Problematik mittels Ausweitung des Untersuchungsgebietes auf weniger betroffene Gebiete und einer Modifikation der Definitionen von Fall- und Kontrollbetrieben begegnet werden. Um einen „Misclassification Bias“ auszuschließen wurden 10 Rinderbetriebe und 13 Schafbetriebe, deren Status nicht zweifelsfrei beschrieben werden konnte, von der Studie ausgeschlossen.

Der Situation angemessen wurde, wie bereits angedeutet, eine Anpassung der Fall- und Kontrolldefinitionen vorgenommen. Das Kriterium für die Eingruppierung als Fallbetrieb war nach wie vor das Auftreten von missgebildeten Nachkommen bei Schafen oder Rindern sowie mindestens ein PCR-positiver Befund, der eine SBV-Infektion bei den Tieren des Bestandes belegte. Die Kontrollbetriebe hingegen wiesen weder klinische Anzeichen einer SBV-Infektion auf, noch durften virologische Untersuchungen mit SBV-positiven Ergebnissen zum Zeitpunkt der Studie vorliegen. Wie in Bilk, Schulze et al. (2012) beschrieben, wurden PCR-Ergebnisse für dessen Feststellung genutzt. Ein virologischer Nachweis mittels PCR hatte zur Folge, dass der Betrieb nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen wurde.

Durch den Umstand, dass es schlussendlich keinen Kontrollbetrieb gab, der in der Serologie völlig frei von Antikörpern gegen SBV war, wurden zur Kontrollgruppe solche Betriebe gezählt, bei denen maximal 4 von insgesamt 14 Tieren (28,6%) seropositiv getestet wurden. In einer in den Niederlanden in Schafbetrieben durchgeführten Fall-Kontroll-Studie (Luttikholt, Veldhuis et al., 2014) dienten abgesehen von der Mindestgröße der Muttertiere in der Herde nur die nachgewiesenen Missbildungen neugeborener Lämmer als Auswahlkriterium für die Fallbetriebe. In den Kontrollbetrieben durften dort hingegen keine Missbildungen beobachtet worden sein. Im Unterschied zu Vorgehensweise bei den Falldefinitionen in der niederländischen Studie wurde die Berücksichtigung der serologischen Ergebnisse bei der Definition für Fall- und Kontrollbetriebe in der hier vorliegende Arbeit als bedeutsam eingestuft. Eine bessere Trennschärfe zwischen Fall- und Kontrollbetrieben und damit eine aussagekräftige Auswertung konnte somit gewährleistet werden.

Der Mangel an SBV-freien Kontrollbetrieben wurde auch in den Studien von Veldhuis, Carp-van Dijken et al. (2014) und Helmer, Eibach et al. (2013a) beschrieben. Veldhuis, Carp-van Dijken et al. (2014) stellten fest, dass die Landwirte bei den Betriebsbesuchen im Februar bis August 2012 in 28 der 74 zuvor im Jahr 2011 als Kontrollen ausgewählten Milchviehherden, von klinischen Symptomen adulter Tiere (Durchfall, Milchrückgang und Fieber) berichteten. Hierbei konnte eine akute Infektion mit SBV nicht ausgeschlossen werden. In 7 Rinderherden, die als Kontrollbetriebe eingestuft werden sollten, befanden sich schließlich missgebildete neugeborene Kälber. Auch die Seroprävalenzen waren in beiden Gruppen hoch. Es gab am Ende der Untersuchung keinen Kontrollbetrieb, der zu 100% SBV-frei war. Auch in den Ziegenbetrieben der deskriptiven Studie von Helmer, Eibach et al. (2013a) war ein Mangel an geeigneten Kontrollbetrieben zu verzeichnen.

Das Ziel der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie war es, potentielle Risikofaktoren für die Infektionserkrankung mit dem SBV bei Rindern und Schafen auf Betriebsebene zu bestimmen. Dabei wurde immer die gesamte Rinder- oder Schafpopulation eines Betriebes betrachtet. Um Informationen über potentielle Risikofaktoren zu erhalten, wurde die Expositionshäufigkeit gegenüber bestimmten Merkmalen in beiden Gruppen analysiert.

In Deutschland gab es bisher keine Fall-Kontroll-Studie zu den potentiellen Risikofaktoren für eine SBV-Infektion in Rinder- und Schafbeständen. Im Gegensatz zu prospektiven Studien mit analysierendem Charakter zur Überprüfung von Hypothesen hat das hier angewandte Studiendesign im beschreibenden Format der Fall-Kontroll-Studie die Aufgabe der Hypothesengenerierung. Oft lassen sich über Fall-Kontroll-Studien erste Hinweise auf eine mögliche kausale Beteiligung einer Exposition beschreiben. Es ist an dieser Stelle jedoch nochmals zu betonen, dass ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Exposition und

Zielvariable durch eine Fall-Kontroll-Studie nicht bewiesen werden kann. Dies muss Gegenstand weiterer Studien, wie beispielsweise von Kohortenstudien oder experimentellen Arbeiten sein.

5.2 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen umfasst die für eine epidemiologische Untersuchung typischen Schwerpunkte, welche einen Gesamtüberblick über die relevanten Themengebiete ermöglichen. Viele Entscheidungsfragen konnten mittels der vorgegebenen „Ja/Nein-Antwortmöglichkeiten“ eindeutig beantwortet und für die statistische Auswertung sinnvoll genutzt werden. Die offen gestellten Fragen konnten in Ermangelung quantitativer und qualitativer Aussagen für die Auswertung jedoch nicht weiter berücksichtigt werden. Dies deutet auf mögliche Verbesserungspotenziale bei der Ausarbeitung des verwendeten Fragebogens hin. Allerdings wurde in Anbetracht des vorsichtigen Umganges mit der neu entdeckten Krankheit von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten bewusst Abstand genommen. Schließlich sollten die Befragten mit ihren eigenen Erfahrungen und bemerkten Auffälligkeiten innerhalb Ihres Betriebes bei der Aufdeckung weiterer Risikofaktoren mitwirken und nicht durch vorgegebene Antworten abgelenkt oder sogar fremdbestimmt werden.

An dieser Stelle sei auch auf mögliche Verzerrungen der erhobenen Daten durch den „Recall Bias“ hingewiesen. Die interviewten Personen könnten beispielsweise eine mögliche Exposition vergessen haben. Häufig setzen Befragte sich intensiver mit möglichen Ursachen der Erkrankung auseinander, die für die Kontrollen keinen Zusammenhang erkennen lassen. Somit kann die unterschiedliche Erinnerungsfähigkeit derjenigen, die die Fragen für Fall- bzw. Kontrollbetriebe beantworteten, zu einer möglichen Verzerrung der Daten führen. Eine gründliche Datenaufbereitung ohne Fehlinterpretationen vorzunehmen, ist bei offenen Fragen und mehrdeutigen Antworten nur schwer möglich.

Als weitere Möglichkeit der Verzerrung der Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studie muss der „Information Bias“ durch die retrospektive Erfassung der Daten mit Hilfe unterschiedlicher Interviewpartner betrachtet werden. Da die Interviews zwar anhand eines strukturierten Fragebogens, aber von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden, ist ein Einfluss der Interviewer auf Struktur und Qualität der Daten denkbar. Es sollte daher auch an eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch einen „Interviewer Bias“ gedacht werden.

5.3 Kritische Auseinandersetzung mit der Auswahl statistischer Werkzeuge für die Analyse von Risikofaktoren

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wird das OR als Maß für die Stärke einer Assoziation zwischen Einflussvariablen (Exposition) und Zielvariablen (Infektion oder Erkrankung) berechnet. Das relative Risiko kann in Fall-Kontroll-Studien in der Regel nicht sinnvoll ermittelt werden, da die Zahl der Fälle und Kontrollen, welche das relative Risiko bestimmt, im Studiendesign festgelegt wird.

Durch fehlende Werte im Datensatz kann es zu einer Über- und Unterschätzung des OR-Wertes kommen („Response Bias“). Das Risiko eines Response Bias konnte durch eine gründliche Datenkontrolle bei der Datenaufbereitung und telefonische Kontaktaufnahme zu den jeweiligen Betrieben zur Klärung offener Fragen möglichst gering gehalten werden. Trotz des Engagements aller Beteiligten war es nicht möglich, die mit einem Response Bias einhergehende Ergebnisverzerrung gänzlich zu vermeiden. Dies sollte bei der Bewertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Die Auswahl der statistischen Tests für die multivariate analytische Risikofaktorenbestimmung stützte sich auf die Möglichkeiten, die das Statistikprogramm R für eine Risikofaktorenanalyse bietet. Bei der Modellentwicklung schlug der Versuch einer automatischen Variablenselektion mit Hilfe der Statistik-Software R fehl. Es stellte sich heraus, dass bei Selektion nach p-Werten der Variablen viele der Modelle die Varianz der Zielvariablen nur unzureichend erklärten. Durch eine manuelle Selektion von Variablen, deren Pseudo-R² die Varianz der Zielvariable hinreichend erklärte, wurden nur noch solche Variablen berücksichtigt, die zur Entwicklung besser geeigneter Modelle führten.

In der Studie von Luttikholt, Veldhuis et al. (2014) wurde zur Identifizierung von Risikofaktoren für missgebildete neugeborene Lämmer das automatische Rückwärtsverfahren für die Variablenselektion angewendet. Hierbei wurden schrittweise diejenigen Variablen entfernt, deren p-Wert größer als 0,10 war. Es wurde also auch hier nach p-Werten selektiert. Schlussendlich war mittels der Gütekriterien AIC-Wert und Pseudo-R² das anfängliche komplexe Modell als leicht besser bewertet worden als das finale Modell. Innerhalb der eigenen Analysen wurde wegen der zu geringen Varianzerklärung, die mit der automatisierten Variablenselektion erreicht worden war, der bereits erwähnte alternative Weg einer schrittweisen manuellen Selektion von Variablen gewählt. Dieser Ansatz berücksichtigte vornehmlich solche Variablen, die von sich aus bereits eine hohe Varianzerklärung aufwiesen. Damit gelang es, Modelle zu finden, die eine hohe Modellgüteeignung (Goodness-of-fit) besaßen.

Generell ist zu berücksichtigen, dass erhobenen Daten, die im Rahmen ihrer Analyse gezogenen Schlüsse sowie die erstellten Modelle mit Fehlern (Zufallsfehler und Verzerrung) behaftet sind. So können Assoziationen als statistisch signifikant eingeschätzt werden, obwohl diese in Wahrheit falsch sind (Fehler 1. Art). Umgekehrt ist auch möglich, dass tatsächlich existierende Assoziationen nicht gefunden werden, obwohl diese in Wahrheit zutreffen (Fehler 2. Art) (Kreienbrock, Pigeot et al., 2012).

5.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

5.4.1 Allgemeine Anmerkungen

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Risikofaktoren ist grundsätzlich zu beachten, dass lediglich Daten aus 40 Rinder- und 45 Schafbetrieben für die Auswertung zur Verfügung standen. Dennoch konnten statistisch signifikante Assoziationen von Einflussvariablen und der Zielvariable (SBV-Infektion im Bestand) aufgezeigt werden. Dies führte zur Identifizierung potenzieller Risiko- und Schutzfaktoren im Hinblick auf eine SBV-Infektion im Bestand. Die Erforschung der tatsächlichen kausalen Zusammenhänge im Rahmen weiterer Studien kann die im Zuge dieser Fall-Kontroll-Studie gewonnen Erkenntnisse zu potenziellen Einflussfaktoren zur Hypothesenbildung nutzen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Fall-Kontroll-Studie mit der Literatur zu einzelnen Themengebieten in Beziehung gesetzt.

5.4.2 SBV als Arbovirus und der Einfluss von Umwelt und Klima

Wie bereits bei der Blauzungenkrankheit (Hoffmann, Bauer et al., 2009) spielen flugfähige Insekten eine zentrale Rolle für die Übertragung von SBV. Das Auftreten der Erkrankung hängt eng mit dem Vorkommen und der saisonalen Aktivität der SBV übertragenden Insekten zusammen. Epidemiologisch betrachtet bedeutet dies, dass die Inzidenz der Krankheit von ökologischen Faktoren, die das Überleben der Insekten begünstigen, mit beeinflusst wird.

Umweltfaktoren wie Feuchtigkeit und Temperatur beeinflussen die Vermehrung und Aktivität von Gnitzen, denen eine zentrale Rolle bei der Übertragung von SBV zukommt. Im Rahmen der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie konnten keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer SBV-Infektion und der Exposition des Betriebsgeländes wie beispielsweise durch Feuchtgebiete, Moore oder Seen festgestellt werden.

Die Übertragung durch *Culicoides*-Arten gilt als Hauptübertragungsweg für SBV. In *Culicoides obsoletus* sensu stricto, *C. scoticus*, *C. dewulfi*, *C. chiopterus* und *C. pulicaris* wurde das Virus nachgewiesen. Darüber hinaus wurden weitere Anhaltspunkte dafür

gefunden, dass diese Gnitzenarten Vektoren für SBV sind (De Regge, Deblauwe et al., 2012; Elbers, Meiswinkel et al., 2013; Goffredo, Monaco et al., 2013; Lehmann, Werner et al., 2012; Rasmussen, Kristensen et al., 2012). Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Ektoparasiten, wie Zecken oder Stechmücken zumindest als mechanische Vektoren für SBV dienen könnten.

5.4.3 Ergebnisse aus der bivariaten Analyse bei den Rinder- und Schafbetrieben

5.4.3.1 Weidehaltung versus ganzjährige Stallhaltung

Im Zusammenhang mit der Übertragung über Ektoparasiten ist die Haltung von Tieren auf der Weide oder im Stall hervorzuheben. Es wird angenommen, dass Tiere, die auf der Weide gehalten werden, den oben genannten Vektoren eher ausgesetzt sind als Tiere, die ganzjährig in Stallhaltung leben. Die vorliegende Studie ergab, dass die ganzjährige Haltung von Rindern im Stall das Risiko einer Infektion mit SBV reduzierte. Dieser protektive Effekt lässt sich über die räumliche Trennung der Rinder von den Vektoren erklären. Im Umkehrschluss könnten Tiere, die zusätzlich oder sogar ganzjährig auf der Weide gehalten werden, ein höheres Infektionsrisiko mit SBV besitzen. Da bei den untersuchten Rinderbetrieben keine ganzjährige Weidehaltung vorkam, wurden die Variablen „Ganzjährige Stallhaltung“ und „Teilweise Stallhaltung“ als sich gegenseitig ausschließendes Paar angesehen. Folglich entspricht die Variable „Teilweise Stallhaltung“ einer Haltung mit Weidegang und wurde in der bivariaten Analyse dieser Studie als Risikofaktor für die SBV-Infektion aufgedeckt. In einer weiteren Studie zur SBV-Infektion bei Rindern (Veldhuis, Carp-van Dijken et al., 2014) konnte dieser Zusammenhang ebenfalls aufgezeigt werden. Hier war das Risiko einer akuten SBV-Infektion und des Auftretens von Missbildungen bei Tieren, die im Jahr 2011 Weidegang hatten, statistisch signifikant höher als bei Tieren, die nur im Stall gehalten wurden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte bei den Schafen keine Schlussfolgerung zum möglichen Zusammenhang von Weide- bzw. Stallhaltung und SBV-Infektionen gezogen werden, da Schafe fast ausschließlich nur zeitweise im Stall gehalten wurden. In einer vergleichbaren Studie von Helmer, Eibach et al. (2013a), die an der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt wurde, konnte der Zusammenhang zwischen den jeweiligen Haltungstypen und der Intraherdenprävalenz bei Ziegen aufgezeigt werden. Auch hier hatten Tiere mit ganzjähriger Stallhaltung eine niedrigere Intraherdenprävalenz und waren damit gegenüber der Erkrankung weniger exponiert als Tiere, die ganzjährig auf der Weide gehalten worden waren.

5.4.3.2 Reduzierte Fruchtbarkeitsfähigkeit adulter Tiere

In der vorliegenden Studie ergab sich bei den Rinderbetrieben ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Variablen „negative Einflüsse auf die Reproduktion“ und der SBV-Infektion als Zielvariable. In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie stellten Veldhuis, Carp-van Dijken et al. (2014) fest, dass als Auswirkung der SBV-Infektion die Reproduktion bei den untersuchten Rindern beeinträchtigt war. Dies zeigte sich anhand des signifikant erhöhten Aufkommens von Zweit- oder Drittbesamungen. Auch in den Rinderbetrieben der hier vorliegenden Studie war von einer Verschlechterung des Besamungsindex ($(\text{Anzahl aller Besamungen} / \text{Anzahl aller tragenden Tiere}) \times 100$) zu beobachten. Eine genauere Auswertung der Daten konnte jedoch aufgrund lückenhafter Angaben nicht durchgeführt werden. Zwar wurden in den Fallbetrieben eher Fruchtbarkeitsstörungen bei den Muttertieren beobachtet als in den Kontrollbetrieben, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Der Grund hierfür könnte allerdings darin liegen, dass die Zahl der Fall- und Kontrollbetriebe für eine statistische Absicherung einer möglichen Assoziation dieser Variable mit der Zielvariablen nicht ausreichte.

Bei den Schafbetrieben hingegen konnte ein Zusammenhang zwischen der Variable „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ und der SBV-Infektion auch statistisch gesichert werden.

Missbildungen sind in dieser Studie als klinische Expression der SBV-Infektion zu verstehen. In der Falldefinition wurde sie als Auswahlkriterium für SBV-infizierte Fallbetriebe festgelegt. Reproduktionsstörungen der Muttertiere und die Missbildungen der Nachkommen können als zusammenhängende Komplexe angesehen werden. So kann es durch embryonalen Fruchttod und Resorption der missgebildeten Früchte zum Umrindern bzw. Umbocken der Muttertiere kommen. Die Missbildungen können zudem zu erheblichen Störungen des Geburtsvorganges und gegebenenfalls in der Folge zu weiteren Reproduktionsstörungen führen. Ob die Assoziation zwischen „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ und der SBV-Infektion ursächlich mit der SBV-Infektion verknüpft oder deren Folge ist, lässt sich, auch bedingt durch die Einschränkungen in einer Fall-Kontroll-Studie, nicht entscheiden.

5.4.4 Bivariate Analyse von Daten aus Rinderbetrieben

Im vorangegangenen Abschnitt wurden die Ergebnisse betrachtet, die bei beiden Tierhaltungen, den Rinder- und Schafbetrieben, eine bedeutende Rolle spielten. Im Folgenden werden Variablen thematisiert, die ausschließlich bei den Rinderbetrieben mit statistisch signifikanten Ergebnissen auftraten.

5.4.4.1 Melkanlage mit Einzelleistungserfassung

Für die Variable „Melkanlage mit Einzelleistungserfassung“ ergab sich eine positive statistisch signifikante Assoziation mit der Zielvariablen SBV-Infektion. Dieses Ergebnis kann allerdings nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht plausibel biologisch erklärt werden. Wenn die Erfassung der Einzelleistungen als Ausdruck einer sorgfältigen Bestandsüberwachung gesehen wird, könnte die Variable in der vorliegenden Studie als Confounder zu werten sein.

Eine Variable wird als Confounder oder Störgröße bezeichnet, wenn sie sowohl mit einer Exposition für die zu untersuchende Erkrankung als auch mit der zu untersuchenden Zielvariable, der Erkrankung selbst korreliert. Das so genannte „Confounding“ oder Verschleierung des tatsächlichen Zusammenhanges zwischen einer Exposition und der Zielvariablen erfolgt durch den Störeffekt dieses Confounders. Das Vorhandensein der Störgröße kann zu einer Unter- oder Überschätzung des Risikos führen (Kreienbrock, Pigeot et al., 2012; Weiß, 2005). Eine Studie ist umso aussagekräftiger, je besser Confounding ausgeschlossen oder unter Kontrolle gebracht werden kann. Das Confounding wurde während der multivariaten Analyse kontrolliert, indem der Einfluss der potentiellen Störgröße herausgerechnet wurde.

5.4.4.2 Eigener Bulle

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der Nutzung eines eigenen Bullen für die Besamung der Rinder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fall- und Kontrollbetrieben beobachtet werden. Die Variable „Eigener Bulle“ wurde als potenzieller Risikofaktor für die SBV-Infektion identifiziert. Im Zusammenhang mit dem Ergebnis ist von Interesse, dass das Genom von SBV im Sperma von Bullen nachgewiesen werden konnte (Hoffmann, Schulz et al., 2013; ProMED-mail, 2012b). Ob die Infektion jedoch über Sperma auf das weibliche Rind übertragen werden kann, ist bisher nicht geklärt.

5.4.4.3 Einschleppung über Zukauf und Tierkontakte

Bei den Rinderbetrieben wurde in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zukauf von Tieren und dem Risiko einer Infektion mit SBV festgestellt. Hingegen scheint die direkte Nähe zu Weideschafherden einen protektiven Effekt auf die SBV-Infektion zu haben. In der Fall-Kontroll-Studie von Veldhuis, Carp-van Dijken et al. (2014) ließ sich in den Rinderherden in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz ($p > 0,02$) für eine Assoziation der Variablen „Zukauf von Tieren“ oder „Anwesenheit von Schafen“ mit der Zielvariablen feststellen. Experimentelle Studien haben bisher keine Anhaltspunkte für eine direkte Tier-zu-Tier-Übertragung ergeben (Wernike, Eschbaumer et al., 2013a). Allgemein

betrachtet könnten jedoch Tiere, die neu in die Herde kommen oder Tiere, die sich in der unmittelbaren Umgebung aufhalten, den Erreger in sich tragen und somit die Chancen für eine Vektorübertragung im direkten Umfeld der Tiere erhöhen. Die Anwesenheit infizierter Tiere würde somit einen Risikofaktor darstellen, der mittels geeigneter Quarantänemaßnahmen und einer besseren Absonderung potentiell infizierter Tiere eingedämmt werden könnte.

5.4.5 Bivariate Analyse von Daten aus Schafbetrieben

5.4.5.1 Geflügelhaltung

In der vorliegenden Studie trat die zusätzliche Haltung von Geflügel bei den Schafbetrieben als potenzieller Schutzfaktor statistisch signifikant in Erscheinung. Eine plausible biologische Erklärung für diesen Befund ist derzeit nicht ersichtlich.

Experimentelle Studien an Schweinen (Poskin, van Campe et al., 2014) und Geflügel (EC, 2014) ergaben, dass in den genannten Tierarten keine Genomreplikation erfolgt war und diese Nutztiere daher für die Epidemiologie des SBV keine entscheidende Rolle spielen dürften. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Haltung von Geflügel im Betrieb beziehungsweise die Haltung in direkter Umgebung zu Rindern und Schafen kein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich bringt. Die Präsenz von Geflügel könnte eventuell auch nur eine Proxy-Variable für Unterschiede im Betriebsmanagement darstellen.

5.4.5.2 Haltung von Haarschafen

Für die Variable „Haltung von Haarschafen“ wurde in dieser Studie ein statistisch signifikant protektiver Einfluss ($p=0,04$) auf die Zielvariable SBV-Infektion gefunden. Nach derzeitigem Kenntnisstand lässt sich dieses Ergebnis kaum biologisch erklären. Haarschafe, beispielsweise Dorper oder Kamerunschafe, sind für gewöhnlich in wärmeren Regionen anzutreffen und unterliegen einem natürlichen, jahreszeitlich bedingten Fellwechsel. Auch die Überträger von SBV bevorzugen warme Bedingungen und sind im Sommer, wenn Haarschafe ihre Wolle abwerfen, besonders aktiv. Dies steht jedoch im Widerspruch zu dem Befund, dass Haarschafe vor der SBV-Infektion besser geschützt sind.

An dieser Stelle sei auf die Grenzen des statistischen Ansatzes der Studie hingewiesen, dessen Rahmenbedingungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p \leq 0,05$) zulassen. Es ist daher – wie auch bei allen anderen als statistisch signifikant eingestuftten Assoziationen - vorstellbar, dass sich für die Variable „Haltung von Haarschafen“ nur zufällig eine Signifikanz ergab (Fehler 1. Art; falsch positives Ergebnis). In den vergleichbaren Studien von Luttkholt,

Veldhuis et al. (2014) und Helmer, Eibach et al. (2013a) wurde dieser Parameter nicht untersucht.

5.4.5.3 Ganzjährige Bedeckung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde für die Schafbetriebe die Variable „Ganzjährige Bedeckung“ als Schutzfaktor für die SBV-Infektion identifiziert. „Ganzjährige Bedeckung“ bedeutet hierbei, dass die Böcke ganzjährig mit der Herde mitlaufen. Somit ist den Betrieben die Möglichkeit gegeben, die Deckperiode ihren Bedürfnissen und Absatzmöglichkeiten entsprechend früher oder später im Jahr beginnen zu lassen.

Man unterscheidet bei Schafrassen ein saisonales und nicht saisonales Brunstverhalten. In der Regel wird bei Schafen die Paarungszeit durch das Kürzerwerden der Tage im Herbst eingeleitet. Somit dauert zumindest bei Rassen mit saisonalem Brunstverhalten die Deckperiode oder Paarungszeit von September bis Dezember. Bei Rassen mit nicht saisonalem Brunstverhalten, wie beispielsweise dem Merinofleischschaf, erstreckt sich die Paarungszeit auf das gesamte Jahr, wobei auch hier die Intensität des Brunstverhaltens im Herbst höher ist als in den anderen Jahreszeiten (Strittmatter, 2004). Der Herbst ist gleichzeitig auch für die Vektoren von SBV die Jahreszeit, in der ihre Aktivität ein Maximum erreicht (Wernike, Conraths et al., 2014). Das Risiko einer Infektion ist deshalb generell von der saisonalen Aktivität der Vektoren abhängig. Darüber hinaus ist das Risiko von fötalen Missbildungen, vom Anpaarungszeitpunkt bzw. dem Infektionsrisiko in der vulnerablen Phase der Trächtigkeit beeinflusst.

Mit diesem Wissen und dem Ergebnis der Studie kann ein Zusammenhang zwischen der Deckperiode und dem Auftreten der SBV-Infektionen als Hypothese angenommen werden. Eine Verschiebung der Deckperiode aus den vektoraktiveren Jahreszeiten weiter hinein in die kälteren Jahreszeiten kann somit möglicherweise das Risiko einer SBV-Infektion der tragenden Tiere und die diaplazentare Infektion verringern. In der Studie von Luttkholt, Veldhuis et al. (2014) wurde der Start der Deckperiode als potentieller Risikofaktor für eine SBV-Infektion in den Niederlanden identifiziert. Das höchste OR wurde für missgebildete Lämmer in denjenigen Schafherden berechnet, in denen der Bock vor beziehungsweise im August 2011 zur Herde kam. Wernike, Conraths et al. (2014) wiesen auf mögliche Präventionsmaßnahmen im Bereich des Zuchtmanagements hin, um die Anzahl tragender Schafe im Herbst zu reduzieren.

5.4.5.4 Regelmäßige tierärztliche Betreuung

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Variable „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ und dem Risiko einer Infektion

mit SBV. Die regelmäßige tierärztliche Betreuung kann als Indiz für ein allgemein gutes Betriebsmanagement gesehen werden. Möglicherweise führt dies dazu, dass die Feststellung eines Infektionsgeschehens eher erfolgt als in Betrieben, die nicht regelmäßig tierärztlich betreut werden.

5.4.5.5 Die Wirksamkeit von Repellentien und Insektiziden

In Bezug auf mögliche Präventionsmaßnahmen ist es sinnvoll, bei den durch Arthropoden übertragenen Erkrankungen das Augenmerk auch auf die Anwendung von Repellentien und Insektiziden zu richten. Im Rahmen der hier vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der Behandlung mit Repellentien oder Insektiziden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fall- und Kontrollbetrieben beobachtet werden. Dies weist im Rahmen der Grenzen der Studie darauf hin, dass Behandlungen dieser Art zum gegebenen Zeitpunkt eine SBV-Infektion nicht sicher verhindern konnten. Dennoch gehört die Behandlung empfänglicher Herden mit geeigneten Repellentien/Insektiziden zu den eventuell begrenzt schützenden Maßnahmen, die zumindest biologisch plausibel sind.

Im Allgemeinen sollen die in der Praxis verwendeten Repellentien mittels ihres abschreckenden Effektes den Kontakt zu blutsaugenden Insekten, wie die der Gnitzen verringern, um einer Übertragung von infektiösem Virusgenom zu verhindern. Durch die Reduzierung der anfliegenden und stechenden Gnitzen soll eine Verringerung des Infektionsrisikos bewirkt werden. Bei anderen durch Vektoren übertragenen Erkrankungen, wie beispielsweise der Blauzungenkrankheit wurde dieser protektive Effekt in klinischen Studien nachgewiesen (Liebisch & Liebisch, 2008; Weiher 2013). Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass „die Behandlung nicht verlässlich zum Schutz vor der Übertragung der Blauzungenkrankheit führt, weil der Stich einer einzigen infizierten Gnitze ausreicht, um die Tierseuche zu übertragen“ (FLI, 2007). Der Umgang mit Repellentien und deren Wirksamkeit wird weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen bleiben. Es sollten bezogen auf die SBV-spezifischen Überträger weitere Studien durchgeführt werden.

5.4.6 Multivariate Analyse von Daten aus Rinderbetrieben

Im Gegensatz zur bivariaten Auswertung wird in der multivariaten Analyse beobachtet, ob interagierende Variablen einen Effekt auf die Zielvariable zeigen. Dabei kann es vorkommen, dass auch Variablen in Erscheinung treten, die einzeln, also bei der bivariaten Prüfung, keine Assoziation zeigen, sondern nur in der Interaktion mit anderen Variablen einen Zusammenhang zur Zielvariable aufweisen. Aus der multivariaten Auswertung gingen drei finale Modelle hervor, deren Variablen sowohl in der bivariaten Analyse mittels des exakten

Tests nach Fisher als auch im logistischen Regressionsmodell einen erheblichen Erklärungsbeitrag zur Zielvariablen leisteten. Nach schrittweise manueller Selektion bildeten schließlich die Variablen „Zukauf von Tieren“, „Ganzjährige Stallhaltung“ und „Wanderschafherden“ die finalen Modelle. Wie bereits im Abschnitt 5.4.3.1 erläutert, deutet alles darauf hin, dass die Variable „Weidegang der Tiere“ als potentieller Risikofaktor zu bezeichnen ist. Ebenso wie in der hier vorliegenden Arbeit findet sich auch in der Studie von Veldhuis, Carp-van Dijken et al. (2014) dieser Faktor in dem finalen Regressionsmodell wieder.

Durch die Kombination der oben genannten Variablen wurden Modelle gefunden, die einen SBV-positiven Bestand gut vorhersagen können. Generell ist dabei zu beachten, dass ein Modell möglichst wenige erklärende Variable beinhalten sollte. Die im Rahmen dieser Studie entwickelten finalen Modelle werden dieser Anforderung gerecht.

In der Regel gibt es nicht nur ein einziges „bestes“ Modell, sondern mehrere passende Modelle. Obwohl sie zum Teil unterschiedliche erklärende Variablen beinhalten, liefern die drei in der vorliegenden Studie entwickelten finalen Regressionsmodelle ähnliche Vorhersagewerte. Sie wurden untereinander über Gütekriterien (AIC-Wert und Psdeudo-R²) verglichen. Anhand der ROC-Kurven-Analyse wurde zusätzlich eine Bewertung der Modellqualität in graphischer Form durchgeführt und AUC-Werte ermittelt. Diese lagen für alle drei Modelle in einem hohen Bereich nahe 1. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die Modelle gut zwischen Fall- und Kontrollbetrieben unterscheiden. Insgesamt kann anhand der Ergebnisse aus der multivariaten Analyse darüber hinaus geschlussfolgert werden, dass alle drei verwendeten Modelle mittels ihrer erklärenden Variablen einen SBV-positiven Bestand gut vorhersagen können.

5.4.7 Multivariate Analyse von Daten aus Schafbetrieben

Wie bei den Rinderbetrieben waren auch die Variablen zu den Schafbetrieben, die in die finalen Modelle aufgenommen wurden, zuvor bereits im exakten Test nach Fisher (bivariate Analyse) als potenzielle Risiko- beziehungsweise Schutzfaktoren identifiziert worden. Der Effekt der Kombination mehrerer, allerdings auf eine geringe Anzahl beschränkter Faktoren wurde auch hier beobachtet. Somit wird anhand der drei aufgestellten Modelle ersichtlich, inwieweit die drei Variablen: „Geflügelhaltung“, „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ und „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ miteinander interagieren.

Offenbar waren Betriebe, die zusätzlich Geflügel halten, weniger oft SBV-Fallbetriebe. Dieser potentielle protektive Effekt bedarf jedoch einer weiteren Abklärung. „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ und „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ sind

bereits in den vorangegangenen Abschnitten 5.4.3.2 und 5.4.5.4 als potenzielle Risikofaktoren diskutiert worden. Inwieweit die „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ als Exposition oder Folge der SBV-Infektion zu deuten sind, lässt sich bei dieser retrospektiven Studie nicht eindeutig nachvollziehen.

Betrachtet man die „Regelmäßige tierärztliche Betreuung“ als nicht kausal wirkende Variable, dann sind das zeitnahe Auffinden der „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“ sowie auch der SBV-assoziierten Missbildungen mit der relativ häufigen Kontrolle durch den Tierarzt in Verbindung zu bringen. Das heißt, dass bei denjenigen Betrieben, die regelmäßig unter Beobachtung und Kontrolle durch einen Tierarzt stehen, eher eine Vorhersage für SBV getroffen werden kann. Die zeitliche Komponente dabei sollte bei der Entwicklung präventiver Maßnahmen im Bereich des Betriebsmanagements beachtet werden.

5.4.8 Verteilung der Seroprävalenz

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde deutlich, dass die Betriebe, die nahe am Zentrum der Epidemie lagen, stärker betroffen waren als Betriebe in peripheren Gebieten. Zu einem späteren Zeitpunkt während der Studie konnten nur noch in peripher gelegenen Regionen (z.B. Schleswig-Holstein, Rheinland-Pfalz und Brandenburg) Betriebe gefunden werden, die mitunter niedrigere Intraherdenprävalenzen aufwiesen. In den Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Hessen war die Suche nach Kontrollbetrieben hingegen weniger erfolgreich. Dies ist mit der rasanten Verbreitung der SBV-Infektion innerhalb Deutschlands zu erklären und dürfte mit der effizienten Übertragung der Krankheit auf den Großteil der Betriebe im Untersuchungsgebiet dieser Studie zusammenhängen. Die Ausbreitung der Virusinfektion folgte einem Gefälle von Nord nach Süd sowie von West nach Ost. Mit Nordrhein-Westfalen im Westen beginnend durchzog die Infektionskrankheit ganz Deutschland. Auch innerhalb dieser Studie wird diese Ausbreitung nach Osten hin deutlich. So wurden in Bundesländern wie Brandenburg und Sachsen-Anhalt noch Betriebe gefunden, die weniger SBV-exponiert waren.

Für die korrekte Einteilung in Fall- und Kontrollbetriebe wurden in den genommenen Serumproben SBV-spezifische Antikörper bestimmt. Die serologische Untersuchung wurde vornehmlich im Institut für Virusdiagnostik des FLI (Insel Riems) mittels eines indirekten ELISA (ID Screen®, IDVet, Montpellier, France) durchgeführt. In Rheinland-Pfalz wurden die Proben jedoch am Landesuntersuchungslabor Rheinland-Pfalz, Koblenz, mit Hilfe des Virus-Neutralisations-Tests (VNT) untersucht. Die beiden Testverfahren sind laut Bréard, Lara et al. (2013) miteinander vergleichbar. Im Rahmen eines Validierungs- und Vergleichstests des ELISA (ID Screen®, IDVet, Montpellier, France) mit VNT konnte eine Übereinstimmung von 98,9% bestimmt werden.

6. Zusammenfassung

Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten der Infektion mit dem Schmallenberg-Virus in deutschen Rinder- und Schafbetrieben

Seit dem erstmaligen Auftreten der Infektion mit dem neuartigen Orthobunyavirus, dem Schmallenberg-Virus, im Spätsommer 2011 wurde eine rasche Ausbreitung der Infektion in Deutschland und vielen anderen europäischen Ländern beobachtet. Viele Aspekte der Epidemiologie der SBV-Infektion waren anfangs unerforscht. Wie bei anderen zunächst unbekanntem Infektionserkrankungen ist die Bestimmung und Bewertung von Risikofaktoren für die Verbreitung dieser Erkrankung erforderlich, um effiziente Maßnahmen für die Reduzierung des Infektionsrisikos von SBV entwickeln zu können.

Im Rahmen dieser deutschlandweiten Fall-Kontroll-Studie zur SBV-Infektion wurden von November 2011 bis Februar 2013 in 7 Bundesländern retrospektiv Daten erfasst, um Risiko- und auch Schutzfaktoren für das Vorkommen von SBV-Infektionen bei Rindern und Schafen auf Betriebsebene zu bestimmen. Bei Betriebsbesuchen wurden mittels eines standardisierten Fragebogens Angaben zum Betriebsmanagement, zur tierärztlichen Betreuung und Überwachung, zu Bestandsbesuchen von Personen mit engem Tierkontakt, zum Krankheitsgeschehen sowie zur potentiellen Einschleppungsursache und Weiterverbreitung gesammelt. Darüber hinaus wurden Proben für die Ermittlung der Seroprävalenz entnommen. Die nach Abgleich der serologischen Ergebnisse falsch eingestuften Kontrollen machten eine Anpassung der Falldefinition für eine bessere Trennschärfe zwischen Fall- und Kontrollbetrieben notwendig. Der schnelle Einzug und die Verbreitung dieser neuen Viruserkrankung innerhalb Deutschlands spiegelten sich auch in der Schwierigkeit des Auffindens SBV-freier Betriebe und schließlich in der Verteilung der Fälle und Kontrollen in Untersuchungsgebiet wider. Folglich wurden in den Betrieben im Zentrum der Epidemie hohe Intraherdenprävalenzen festgestellt, während in peripheren Gebieten weniger SBV-exponierte Betriebe gefunden werden konnten.

Im Rahmen der Risikofaktoren-Analyse wurden 73 auswertbare Variablen aus 7 Kontroll- und 33 Fallbetrieben bei den Rindern und 63 auswertbare Variablen aus 16 Kontroll- und 29 Fallbetrieben bei den Schafen auf ihre Signifikanz hin zunächst bivariat und dann multivariat getestet. Die statistische, bivariate Analyse mittels des exakten Tests nach Fisher ergab für 7 Variablen bei den Rinderbetrieben und 5 Variablen bei den Schafbetrieben signifikante Unterschiede zwischen den Kontroll- und Fallbetrieben. Aus der multivariaten Auswertung gingen schließlich je Tierart drei finale Modelle hervor, deren Variablen sowohl in der

bivariaten Analyse als auch im logistischen Regressionsmodell einen Erklärungsbeitrag zur Zielvariablen leisteten.

Bei den Rinderbetrieben ergaben sich für die Variablen „zeitweise Stallhaltung“, „eigener Bulle“ und „Zukauf von Tieren“ positive Assoziationen zur SBV-Infektion. Für die Variablen „Wanderschafherden im Gebiet“ und „ganzjährige Stallhaltung“ konnte anhand der statistischen Signifikanz ein protektiver Effekt festgestellt werden. In der multivariaten Modell-Analyse erklären „Zukauf von Tieren“, „Wanderschafherden im Gebiet“ und „ganzjährige Stallhaltung“ kombiniert am besten das Vorkommen der SBV-Infektion.

Bei den Schafbetrieben zeigten innerhalb der bivariaten Auswertung „Haltung von Geflügel“, „Haltung von Haarschafen“ und „Ganzjährige Bedeckung“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fall- und Kontrollbetrieben auf. In der multivariaten Analyse leistete das Zusammenspiel aus „Fruchtbarkeitsstörungen der Muttertiere“, „Regelmäßige Tierarztbetreuung“ und „Haltung von Geflügel“ den höchsten Erklärungsbeitrag zur Zielvariablen.

Im Rahmen der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie konnten keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer SBV-Infektion und der Betriebsnähe zu feuchten Gebieten oder zur Behandlung mit Repellentien und Insektiziden zwischen Fall und Kontrollbetrieben festgestellt werden.

7. Summary

Potential risk factors for the occurrence of the Schmallenberg virus infection on German cattle and sheep farms

Since the first occurrence of infection with this new orthobunyavirus in late summer 2011, the Schmallenberg virus (SBV) infection has spread rapidly in Germany and in many other European countries. A multitude of epidemiologic aspects of the SBV infection had initially been unexplored. As for many other firstly unexplored infectious diseases, an identification and estimation of risk factors for the spread of this very disease is required in order to develop efficient measures to decrease the risk of infection.

In the context of this case-control study of SBV infection in Germany, data has been analyzed retrospectively from November 2011 to February 2013 from 7 federal states in order to identify potential risk and protective factors of SBV infection on cattle and sheep farms. During farm visits, standardized surveys with questionnaires were used to generate data on farm management, veterinary visits and monitoring, herd visits by people with close animal contacts, occurring diseases and potential causes of invasion or retransmission. Furthermore, samples were taken to determine the seroprevalence. After the match of the serologic results had led to falsely categorised control cases, the case definitions had to be adjusted to achieve a better distinction between cases and controls. The fast spread and retransmission of this new disease in Germany was also reflected in the difficulty of finding SBV-free farms at the time of the visits and in the distribution of cases and controls within the investigation area. Accordingly, farms close to the epidemiologic centre showed high intra-herd prevalence, whereas farms in peripheral regions were less exposed to SBV.

In the bivariate and multivariate analyses of risk factors of this study, 73 variables were tested from 7 control and 33 case farms in the cattle sector, while 63 variables were checked from 16 control and 29 case farms in the sheep sector. Bivariate analyses based on the Fisher exact test resulted in 7 variables for cattle and 5 variables for sheep showing statistically significant differences between case and control farms. From the multivariate analyses, 3 models were derived for each of the two species. Its underlying variables played an important role to explain the target variable by bivariate analysis and using logistic regression models.

For cattle farms, the variables “temporary indoor housing”, “own bull” and “purchase of new animals” revealed positive associations with SBV infection. The variables “migrating sheep herds” and “all-year indoor housing” showed a protective effect on a statistically significant level. The best multivariate model explaining the occurrence of SBV infection consisted of

7. Summary

the variables “purchase of new animals”, “migrating sheep herds” and “all-year indoor housing”.

For sheep farms, the variables „keeping poultry“, “keeping hair sheep” and “all-year coverage” revealed statistically significant differences between case and control farms in the bivariate analysis. In the multivariate analysis, the combination of “fertility disturbances of ewes”, “regular veterinary care” and “keeping of poultry” explained the target variable in the best way.

This case-control study did not indicate a correlation between SBV infection and the proximity of the farms to wetlands or to the use of repellents and insecticides.

8. Abkürzungsverzeichnis

AHS	Arthrogrypose-Hydranencephalie-Syndrom
AIC	Akaike-Informationskriterium
AKAV	Akabanevirus
AUC	Area under curve
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
BTV	Bluetongue virus
BVDV	Bovine Virusdiarrhoe-Virus
CD...	Cluster of differentiation
EC	European Commission
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
Gc/Gn	Glykolysierte Oberflächenproteine
glm	Generalisierte lineare Modelle
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
KI	Konfidenzintervall
L-...	Large ...
logit	Logarithmus
M-...	Medium ...
mRNA	Messenger ribonucleic acid
N-Protein	Nukleoprotein
NSm/NSs	Nicht-Strukturproteine
OR	Odds Ratio
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
ROC	Receiver operating characteristic
RT-qPCR	Reverse transcription quantitative real time polymerase chain reaction
S-...	Small ...
SBV	Schmallenberg-Virus
SNT	Serumneutralisationstest
...spp.	Species
STUA	Staatliches tierärztliches Untersuchungsamt
TSN	Tierseuchen-Nachrichten-System
VNT	Virusneutralisationstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Schematische und elektronenmikroskopische Ansicht des SBV.....	12
Abbildung 2 - SBV-Ausbreitung in Deutschland am 27.01.2012, am 07.08.2012 und am 08.01.2013.....	28
Abbildung 3 - Funktion glm() in R.....	35
Abbildung 4 - Räumliche Verteilung der studienrelevanten Fall-/ Kontrollbetriebe von Rind und Schaf.	39
Abbildung 5 - ROC-Kurven für die logistischen Regressionsmodelle, Daten aus Rinderbetrieben.....	53
Abbildung 6 - ROC-Kurven für die logistischen Regressionsmodelle, Daten aus Schafbetrieben.	56
Abbildung 7 - Seroprävalenzen in Rinderbetrieben nach Bundesländern.	58
Abbildung 8 - Seroprävalenzen in Schafbetrieben nach Bundesländern.....	59

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht zur Taxonomie von Bunyaviridae.....	10
Tabelle 2 - Herkunft der 25 Viren aus der Simbu-Serogruppe	11
Tabelle 3 - Ursprüngliches Studiendesign. Einteilung in Fall- und Kontrollbetriebe, differenziert nach Bundesländern.....	37
Tabelle 4 - Finales Studiendesign. Einteilung in Fall-/ Kontrollbetrieben nach Bundesländern.	39
Tabelle 5 - Themenkomplexe des Fragebogens.....	40
Tabelle 6 - Bivariate Auswertung, Rinderbetriebe.....	43
Tabelle 7 - Statistisch signifikante Variablen in Rinderbetrieben.....	46
Tabelle 8 - Bivariate Auswertung, Schafbetriebe.	47
Tabelle 9 - Statistisch signifikante Variablen in Schafbetrieben.	50
Tabelle 10 - Variablenselektion Rinderbetriebe	51
Tabelle 11 - Variablenselektion Schafbetriebe.....	51
Tabelle 12 - Zusammenfassung der finalen Modelle für die Daten aus Rinderbetrieben nach manueller schrittweiser Variablenselektion.....	52
Tabelle 13 - Zusammenfassung der finalen Modelle für die Daten aus Schafbetrieben nach manueller schrittweiser Variablenselektion.....	55
Tabelle 14 - Untersuchungen in den Schafbetrieben sowie Verteilung der Seroprävalenzen in den einzelnen Bundesländern.	57
Tabelle 15 - Untersuchungen in den Rinderbetrieben sowie Verteilung der Seroprävalenzen in den einzelnen Bundesländern.	58

11. Literaturverzeichnis

Afonso, A., Abrahantes, J.C., Conraths, F., Veldhuis, A., Elbers, A., Roberts, H., Van der Stede, Y., Méroc, E., Gache, K., Richardson, J., 2014. The Schmallenberg virus epidemic in Europe—2011–2013. *Preventive Veterinary Medicine, Special Issue: Schmallenberg Virus: Epidemiology of an Emerging Disease* 116(4), 391–403.

Ahlers, D., Andresen, P., 1997. Trächtigkeit In: Grunert, E.: *Buiatrik, Band 1, Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung*, 5. Auflage, M. & H. Schaper Verlag, Hannover, 99–127.

Akaike, H., 1974. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 19(6), 716–723.

Anonymous, 2013. Schmallenberg cases continue to be found in cattle. *Veterinary Record* 173, 110–113.

Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., Weiber, R., 2010. *Logistische Regression In: Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*, 13. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 249–302.

Bayrou, C., Garigliany, M.-M., Sarlet, M., Sartelet, A., Cassart, D., Desmecht, D., 2014. Natural intrauterine infection with Schmallenberg virus in malformed newborn calves. *Emerging Infectious Diseases* 20(8), 1327–1330.

Beer, M., Conraths, F.J., van der Poel, W.H.M., 2012. ‘Schmallenberg virus’ – a novel orthobunyavirus emerging in Europe. *Epidemiology and Infection* 141(1), 1–8.

Bender, R., 2007. *Logistische Regression*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132, e33–e35.

Bilk, S., Schulze, C., Fischer, M., Beer, M., Hlinak, A., Hoffmann, B., 2012. Organ distribution of Schmallenberg virus RNA in malformed newborns. *Veterinary Microbiology* 159(1-2), 236–238.

- Bishop, D. H. L., 1990. Bunyaviridae and their replication. Part I: Structure of Bunyaviridae. In: *Virology*, 2nd Edition, Edited by Fields B. N., Knipe D. M., Raven Press, New York, 1155–1173.
- BMELV, Pressemitteilungen, Deutschland plant Meldepflicht für Schmallenberg-Virus, 2012. (Zugriff am 10.02.2013), http://www.bmelv.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/2012/26-Schmallenberg_virus.html.
- Bouwstra, R.J., Kooi, E.A., de Kluijver, E.P., Verstraten, E.R.A.M., Bongers, J.H., van Maanen, C., Wellenberg, G.J., van der Spek, A.N., van der Poel, W.H.M., 2013. Schmallenberg virus outbreak in the Netherlands: routine diagnostics and test results. *Veterinary Microbiology* 165(1-2), 102–108.
- Bréard, E., Lara, E., Comtet, L., Viarouge, C., Doceul, V., Desprat, A., Vitour, D., Pozzi, N., Cay, A.B., De Regge, N., Pourquier, P., Schirrmeyer, H., Hoffmann, B., Beer, M., Sailleau, C., Zientara, S., 2013. Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapside recombinant protein for detection of Schmallenberg virus antibodies. *PLoS One* 8(1), e53446.
- Calisher, C. H., 1996. History, classification and taxonomy of viruses in the family Bunyaviridae. In: *The Bunyaviridae*, Edited by Elliott, R. M., Plenum Press, New York, 1–17.
- Clements, A.N., 2012. Arboviruses – characteristics and concepts In: *The Biology of Mosquitoes*, Vol. 3, Transmission of viruses and interactions with bacteria. Cambridge University Press, Cambridge, 90–173.
- Conraths, F., Peters, M., Beer, M., 2012. Schmallenberg virus, a novel orthobunyavirus infection in ruminants in Europe: Potential global impact and preventive measures. *New Zealand Veterinary Journal* 61(2), 63–67.
- Conraths, F.J., Kämer, D., Teske, K., Hoffmann, B., Mettenleiter, T.C., Beer, M., 2013. Reemerging Schmallenberg Virus Infections, Germany, 2012. *Emerging Infectious Diseases* 19(3), 513–514.
- De Regge, N., Deblauwe, I., De Deken, R., Vantieghem, P., Madder, M., Geysen, D., Smeets, F., Losson, B., van den Berg, T., Cay, A.B., 2012. Detection of Schmallenberg virus

in different *Culicoides* spp. by real-time RT-PCR. *Transboundary and Emerging Diseases* 59(6), 471–475.

De Regge, N., van den Berg, T., Georges, L., Cay, B., 2013. Diagnosis of Schmallenberg virus infection in malformed lambs and calves and first indications for virus clearance in the fetus. *Veterinary Microbiology* 162(2-4), 595–600.

Doceul, V., Lara, E., Sailleau, C., Belbis, G., Richardson, J., Bréard, E., Viarouge, C., Dominguez, M., Hendriks, P., Calavas, D., Desprat, A., Languille, J., Comtet, L., Pourquier, P., Eléouët, J.-F., Delmas, B., Marianneau, P., Vitour, D., Zientara, S., 2013. Epidemiology, molecular virology and diagnostics of Schmallenberg virus, an emerging orthobunyavirus in Europe. *Veterinary Research* 44(1), 31.

Dominguez, M., Gache, K., Touratier, A., Perrin, J.-B., Fediaevsky, A., Collin, E., Bréard, E., Sailleau, C., Viarouge, C., Zanella, G., Zientara, S., Hendriks, P., Calavas, D., 2014. Spread and impact of the Schmallenberg virus epidemic in France in 2012–2013. *BMC Veterinary Research* 10, 248.

Ducomble, T., Wilking, H., Stark, K., Takla, A., Askar, M., Schaade, L., Nitsche, A., Kurth, A., 2012. Lack of Evidence for Schmallenberg Virus Infection in Highly Exposed Persons, Germany, 2012. *Emerging Infectious Diseases* 18, 1333–1335.

EC (European Commission), 2014. Report on the outcome of Technical and Scientific Studies as described in Annex I of Commission Implementing Decision 2012/349.

EFSA, European Food Safety Authority, 2013. Technical Report: Schmallenberg virus Mai 2013 <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/429e.htm> (erschienen am 17.05.13).

EFSA, European Food Safety Authority, 2014. Scientific Report of EFSA: Schmallenberg Virus Mai 2014 <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3681.htm> (erschienen am 15.05.14).

Elbers, A.R.W., Loeffen, W.L.A., Quak, S., de Boer-Luijtz, E., van der Spek, A.N., Bouwstra, R., Maas, R., Spierenburg, M.A.H., de Kluijver, E.P., van Schaik, G., van der Poel, W.H.M., 2012. Seroprevalence of Schmallenberg Virus Antibodies among Dairy Cattle, the Netherlands, Winter 2011–2012. *Emerging Infectious Diseases* 18(7), 1065–1071.

Elbers, A.R.W., Meiswinkel, R., van Weezep, E., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M., Kooij, E.A., 2013. Schmallenberg Virus in *Culicoides* spp. Biting Midges, the Netherlands, 2011. *Emerging Infectious Diseases* 19(1), 106–109.

Elbers, A.R.W., Stockhofe, N., van der Poel, W.H.M., 2014. Schmallenberg Virus Antibodies in Adult Cows and Maternal Antibodies in Calves. *Emerging Infectious Diseases* 20(5), 901–902.

Elliott, R. M., Blakqori, G., 2011. Molecular biology of orthobunyaviruses. In: *Bunyaviridae Molecular and Cellular Biology*, Edited by Plyusnin, A., Elliott, R. M., Caister Academic Press, Norfolk, 1–39.

Eschbaumer, M., Eschweiler, J., Hoffmann, B., 2012. Long-term persistence of neutralising antibodies against bluetongue virus serotype 8 in naturally infected cattle. *Vaccine* 30(50), 7142–7143.

Feldmann, U., 1998. Einführung in epidemiologische Methoden. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 59, 279.

Fischer, M., Hoffmann, B., Goller, K.V., Höper, D., Wernike, K., Beer, M., 2013. A mutation “hot spot” in the Schmallenberg virus M segment. *Journal of General Virology* 94(Pt6), 1161–1167.

FLI, 2013. FLI: Schmallenberg-Virus (Zugriff am 30.07.13), <http://www.fli.bund.de/de/startseite/aktuelles/tierseuchengeschehen/schmallenberg-virus.html>.

FLI, 2007. FLI: Schmallenberg-Virus (Zugriff am 28.10.13), http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/FLI_Hinweise_Gnitzen_BT.pdf.

Gache, K., Dominguez, M., Pelletier, C., Petit, E., Calavas, D., Hendrikx, P., Touratier, A., 2013. Schmallenberg virus: a seroprevalence survey in cattle and sheep, France, winter 2011–2012. *Veterinary Record* 173(6), 141.

Ganter, M., Eibach, R., Helmer, C., 2014. Update on Schmallenberg virus infections in small ruminants. *Small Ruminant Research*, Special Issue: Keynote lectures of the 8th International Sheep Veterinary Congress, 118(1–3): 63–68.

- Garigliany, M.-M., Bayrou, C., Kleijnen, D., Cassart, D., Desmecht, D., 2012a. Schmallenberg Virus in Domestic Cattle, Belgium, 2012. *Emerging Infectious Diseases* 18(9), 1512–1514.
- Garigliany, M.-M., Hoffmann, B., Dive, M., Sartelet, A., Bayrou, C., Cassart, D., Beer, M., Desmecht, D., 2012b. Schmallenberg Virus in Calf Born at Term with Porencephaly, Belgium. *Emerging Infectious Diseases* 18(6), 1005–1006.
- Gaus, W., Muhe, R., 2013. *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Goffredo, M., Monaco, F., Capelli, G., Quaglia, M., Federici, V., Catalani, M., Montarsi, F., Polci, A., Pinoni, C., Calistri, P., Savini, G., 2013. Schmallenberg virus in Italy: a retrospective survey in *Culicoides* stored during the bluetongue Italian surveillance program. *Preventive Veterinary Medicine* 111(3), 230–236.
- Goller, K.V., Höper, D., Schirmer, H., Mettenleiter, T.C., Beer, M., 2012. Schmallenberg Virus as Possible Ancestor of Shamonda Virus. *Emerging Infectious Diseases* 18(10), 1644–46.
- Grimstad, P.R., Williams, D.G., Schmitt, S.M., 1987. Infection of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) in Michigan with Jamestown canyon virus (California serogroup) and the importance of maternal antibody in viral maintenance. *Journal of Wildlife Diseases* 23(1), 12–22.
- Harrell, F.E., 2001. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*, Springer Series in Statistics. 1. Auflage, Springer Verlag, New York.
- Hashiguchi, Y., Nanba, K., Kumagai, T., 1979. Congenital abnormalities in newborn lambs following Akabane virus infection in pregnant ewes. *National Institute of Animal Health quarterly (Tokyo)* 19(1-2), 1–11.
- Hechinger, S., Wernike, K., Beer, M., 2014. Single immunization with an inactivated vaccine protects sheep from Schmallenberg virus infection. *Veterinary Research* 45(1), 79.

- Helmer, C., Eibach, R., Tegtmeyer, P.C., Humann-Ziehank, E., Ganter, M., 2013a. Survey of Schmallenberg virus (SBV) infection in German goat flocks. *Epidemiology and Infection* 141(11): 2335–2345.
- Helmer, C., Eibach, R., Tegtmeyer, P.C., Humann-Ziehank, E., Runge, M., Ganter, M., 2013b. Serosurvey of Schmallenberg Virus Infections in Sheep and Goat Flocks in Lower Saxony, Germany. *Transboundary and Emerging Diseases*, doi: 10.1111/tbed.12161.
- Herder, V., Hansmann, F., Wohlsein, P., Peters, M., Varela, M., Palmarini, M., Baumgärtner, W., 2013. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One* 8(5), e62939.
- Hoffmann, B., Bauer, B., Bauer, C., Bätza, H.-J., Beer, M., Clausen, P.-H., Geier, M., Gethmann, J.M., Kiel, E., Liebisch, G., Liebisch, A., Mehlhorn, H., Schaub, G.A., Werner, D., Conraths, F.J., 2009. Monitoring of Putative Vectors of Bluetongue Virus Serotype 8, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 15(9), 1481–1484.
- Hoffmann, B., Scheuch, M., Höper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrneier, H., Eschbaumer, M., Goller, K.V., Wernike, K., Fischer, M., Breithaupt, A., Mettenleiter, T.C., Beer, M., 2012. Novel Orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerging Infectious Diseases* 18(3), 469–472.
- Hoffmann, B., Schulz, C., Beer, M., 2013. First detection of Schmallenberg virus RNA in bovine semen, Germany, 2012. *Veterinary Microbiology* 167(3-4), 289–295.
- Holsteg, M., 2012. Informationen zum Schmallenberg-Virus - Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen (Zugriff am 25.07.13), <http://www.landwirtschaftskammer.de/landwirtschaft/tiergesundheit/rgd/schmallenberg.htm>.
- Homburg, C., Baumgartner, H., 1995. Beurteilung von Kausalmodellen: Bestandsaufnahme und Anwendungsempfehlungen. *Marketing - Zeitschrift für Forschung und Praxis*, 17(3), 162–176.
- Hosmer Jr, D.W., Lemeshow, S., 2000. *Applied Logistic Regression*. 2. Auflage, John Wiley & Sons, New York.

Joint ECDC/ RIVM/ RKI rapid risk assessment: New Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock – potential implications for human health, 2012. (Zugriff am 18.06.13), http://www.rki.de/DE/Content/Forsch/Schmallenberg_Risk_Assessment_ECDCetaI.pdf?__blob=publicationFile.

Koch, R., 2013. Schätzung von Risiken: Eine kurze Einführung in Ziele und Methoden, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der TU Dresden. (Zugriff am 28.11.2012), <https://www.yumpu.com/de/document/view/22629117/schatzung-von-risiken-eine-kurze-einfa-1-4-hrung-in-ziele-und-methoden>.

Kim, Y.-H., Kweon, C.-H., Tark, D.-S., Lim, S.I., Yang, D.-K., Hyun, B.-H., Song, J.-Y., Hur, W., Park, S.C., 2011. Development of inactivated trivalent vaccine for the teratogenic Aino, Akabane and Chuzan viruses. *Biologicals* 39(3), 152–157.

Kirkland, P.D., Barry, R.D., Harper, P.A., Zelski, R.Z., 1988. The development of Akabane virus-induced congenital abnormalities in cattle. *Veterinary Record* 122(24), 582–586.

Konno, S., Moriwaki, M., Nakagawa, M., 1982. Akabane disease in cattle: congenital abnormalities caused by viral infection. Spontaneous disease. *Veterinary Pathology* 19(3), 246–266.

Kreienbrock, L., Pigeot, I., Ahrens, W., 2012. *Epidemiologische Methoden*. 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

Kunze, U., 2007. *Präventivmedizin, Epidemiologie und Sozialmedizin: für Human- und Zahnmediziner*. 4. Auflage, Facultas Verlag, Wien.

Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Satoda, K., 1977. Congenital abnormalities in newborn calves after inoculation of pregnant cows with Akabane virus. *Infection and Immunity* 17(2), 338–343.

Larska, M., Lechowski, L., Grochowska, M., Żmudziński, J.F., 2013. Detection of the Schmallenberg virus in nulliparous *Culicoides obsoletus/scoticus* complex and *C. punctatus*—The possibility of transovarial virus transmission in the midge population and of a new vector. *Veterinary Microbiology* 166(3-4), 467–473.

Last, J.M., International Epidemiological Association, 1988. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, New York.

Lehmann, K., Werner, D., Hoffmann, B., Kampen, H., 2012. PCR identification of culicoid biting midges (Diptera, Ceratopogonidae) of the *Obsoletus* complex including putative vectors of bluetongue and Schmallenberg viruses. *Parasites & Vectors* 5(1), 213.

Liebisch, G., Liebisch, A., 2008. Efficacy of Flectron-ear tags (cypermethrin) for control of midges (Culicoides) as the vectors of bluetongue virus in cattle: field studies and bioassays. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 115(6), 220–230.

Lievaart-Peterson, K., Luttikholt, S.J.M., Van den Brom, R., Vellema, P., 2012. Schmallenberg virus infection in small ruminants – First review of the situation and prospects in Northern Europe. *Small Ruminant Research* 106(2), 71–76.

Luttikholt, S., Veldhuis, A., van den Brom, R., Moll, L., Lievaart-Peterson, K., Peperkamp, K., van Schaik, G., Vellema, P., 2014. Risk factors for malformations and impact on reproductive performance and mortality rates of Schmallenberg virus in sheep flocks in the Netherlands. *PLoS One* 9(6), e100135.

Merck Animal Health, 2013. (Zugriff am 12.10.14),
<http://www.merck-animal-health.com/news/2013-5-21.aspx>.

Merial, 2013. (Zugriff am 12.10.14),
http://fr.rcp.merial.com/SitePages/view_RCP_notice.aspx?NomProduit=SBVVAX.

Méroc, E., De Regge, N., Riocreux, F., Caij, A.B., van den Berg, T., van der Stede, Y., 2014. Distribution of Schmallenberg Virus and Seroprevalence in Belgian Sheep and Goats. *Transboundary and Emerging Diseases* 61(5), 425–431.

Mittlböck, M., Schemper, M., 1996. Explained Variation for Logistic Regression. *Statistics in Medicine* 15(19): 1987–1997.

Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., Schätzl, H., 2010. Bunyaviren In: *Molekulare Virologie*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 338–354.

Muskens, J., Smolenaars, A.J.G., van der Poel, W.H.M., Mars, M.H., van Wuijckhuise, L., Holzhauer, M., van Weering, H., Kock, P., 2012. Diarree en productiedaling op Nederlandse melkveebedrijven door het Schmallenbergvirus. Tijdschrift voor diergeneeskunde = Netherlands journal of veterinary science 137(2), 112–115.

Parsonson, I.M., Della-Porta, A.J., Snowdon, W.A., 1977. Congenital abnormalities in newborn lambs after infection of pregnant sheep with Akabane virus. Infection and Immunity 15(1), 254–262.

Parsonson, I.M., Della-Porta, A.J., Snowdon, W.A., O'Halloran, M.L., 1981. The consequences of infection of cattle with Akabane virus at the time of insemination. Journal of Comparative Pathology 91(4), 611–619.

Parsonson, I.M., McPhee, D.A., Della-Porta, A.J., McClure, S., McCullagh, P., 1988. Transmission of Akabane virus from the ewe to the early fetus (32 to 53 days). Journal of Comparative Pathology 99(2), 215–227.

Pearce, J., Ferrier, S., 2000. Evaluating the predictive performance of habitat models developed using logistic regression. Ecological Modelling 133(3), 225–245.

Poskin, A., van Campe, W., Mostin, L., Cay, B., De Regge, N., 2014. Experimental Schmallenberg virus infection of pigs. Veterinary Microbiology 170(3), 398–402.

ProMED-mail, 2011. Undiagnosed illness, bovine - Germany, Netherlands(02): New virus suspected, Archive Number: 20111119.3404, <http://www.promedmail.org> (erschiene am 19.11.11).

ProMED-mail, 2012a. Schmallenberg virus - Europe(34): Decline, update, Archive Number: 20120426.1115024 <http://www.promedmail.org> (erschiene am 26.04.12).

ProMED-mail, 2012b. Schmallenberg virus - Europe(76): Virus RNA in bovine semen, Archive Number: 20121220.1460864, <http://www.promedmail.org> (erschiene am 20.12.12).

Quick-R (Zugriff am 23.10.2013), <http://www.statmethods.net/advstats/glm.html>.

Rasmussen, L.D., Kristensen, B., Kirkeby, C., Rasmussen, T.B., Belsham, G.J., Bødker, R., Bøtner, A., 2012. Culicoids as Vectors of Schmallenberg Virus. *Emerging Infectious Diseases* 18(7), 1204–1206.

Reinking, E., 2012. Portrait: Das Schmallenberg-Virus. Wissenschaftler entdecken neues Virus bei Rindern in Deutschland. Forschungsreport Ernährung Landwirtschaft Verbraucherschutz Heft 1, 42–44.

Saeed, M.F., Li, L., Wang, H., Weaver, S.C., Barrett, A.D., 2001. Phylogeny of the Simbu serogroup of the genus Bunyavirus. *Journal of General Virology* 82(9), 2173–2181.

Saegerman, C., Martinelle, L., Dal Pozzo, F., Kirschvink, N., 2014. Preliminary survey on the impact of Schmallenberg virus on sheep flocks in South of Belgium. *Transboundary and Emerging Diseases* 61(5), 469–472.

Saegerman, C., Mellor, P., Uyttenhoef, A., Hanon, J.-B., Kirschvink, N., Haubruge, E., Delcroix, P., Houtain, J.-Y., Pourquier, P., Vandebussche, F., Verheyden, B., De Clercq, K., Czaplicki, G., 2010. The most likely time and place of introduction of BTV8 into Belgian ruminants. *PLoS One* 5(2), e9405.

Schulz, C., Wernike, K., Beer, M., Hoffmann, B., 2014. Infectious Schmallenberg Virus from Bovine Semen, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 20(2), 338–340.

Steukers, L., Bertels, G., Cay, A.B., Nauwynck, H.J., 2012. Schmallenberg virus: emergence of an Orthobunyavirus among ruminants in Western Europe. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 81(3), 119–127.

Strittmatter, K., 2004. Fortpflanzung und Lämmererzeugung In: Schafzucht, 1. Auflage, Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 163–202.

STUA Aulendorf, Rindergesundheitsdienst der Tierseuchenkasse BW, 2013. Schmallenberg-Virus: SBV ist nun auch in Oberschwaben- im Rinderdichtesten Gebiet Baden-Württembergs- angekommen, RBW aktuell 01/2013. Fachmagazin für Zucht, Besamung und Management, 55–56.

TSN, Tierseuchen-Nachrichten-System, Friedrich-Loeffler-Institut 2013.

Toussaint, J.-F., Vandenbussche, F., Mast, J., De Meester, L., Goris, N., Van Dessel, W., Vanopdenbosche, E., Kerkhofs, P., De Clercq, K., Zientara, S., Sailleau, C., Czaplicki, G., Depoorter, G., Dochy, J.-M., 2006. Bluetongue in northern Europe. *Veterinary Record* 159(10), 327.

Tsutsui, T., Yamamoto, T., Hayama, Y., Akiba, Y., Nishiguchi, A., Kobayashi, S., Yamakawa, M., 2009. Duration of maternally derived antibodies against Akabane virus in calves: survival analysis. *Journal of Veterinary Sciences and Medicine* 71(7), 913–918.

Van den Brom, R., Lutikholt, S.J.M., Lievaart-Peterson, K., Peperkamp, N.H.M.T., Mars, M.H., van der Poel, W.H.M., Vellema, P., 2012. Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschrift voor diergeneeskunde* 137(2), 106–111.

Van der Poel, W.H.M., Cay, B., Zientara, S., Steinbach, F., Valarcher, J.F., Bøtner, A., Mars, M.H., Honing, R.H. der, Schirmer, H., Beer, M., 2014. Limited interlaboratory comparison of Schmallenberg virus antibody detection in serum samples. *Veterinary Record* 174(15), 380–380.

Van der Poel, W.H.M., Parlevliet, J.M., Verstraten, E.R. a. M., Kooi, E.A., Hakze-Van Der Honing, R., Stockhofe, N., 2014. Schmallenberg virus detection in bovine semen after experimental infection of bulls. *Epidemiology and Infection* 142(7), 1495–1500.

Van Maanen, C., van der Heijden, H., Wellenberg, G.J., Witteveen, G., Lutikholt, S., Bouwstra, R., Kooi, B., Vellema, P., Peperkamp, K., Mars, J., 2012. Schmallenberg virus antibodies in bovine and ovine fetuses. *Veterinary Record* 171(12), 299.

Varela, M., Schnettler, E., Caporale, M., Murgia, C., Barry, G., McFarlane, M., McGregor, E., Piras, I.M., Shaw, A., Lamm, C., Janowicz, A., Beer, M., Glass, M., Herder, V., Hahn, K., Baumgärtner, W., Kohl, A., Palmarini, M., 2013. Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host. *PLoS Pathogens* 9(1), e1003133.

Veldhuis, A.M.B., Dijken, S.C., van Wuijckhuise, L., Witteveen, G., van Schaik, G., 2014a. Schmallenberg virus in Dutch dairy herds: Potential risk factors for high within-herd seroprevalence and malformations in calves, and its impact on productivity. *Veterinary Microbiology* 168(2-4), 281–293.

ViralZone: Orthobunyavirus, 2013. (Zugriff am 19.07.13),
http://viralzone.expasy.org/all_by_species/250.html.

Weiber, W., 2013. Klinische Studie über die Wirksamkeit von Butox® (Deltamethrin) 7,5 mg/ml pour on gegen Gnitzen (*Culicoides* spp.) bei Schafen in Brandenburg. Dissertation. Freie Universität Berlin.

Weiß, C., 2005. Basiswissen Medizinische Statistik. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

Werner, D., Kampen, H., 2007. Gnitzen (Diptera: Ceratopogonidae) – Informationsschrift, *Studia dipterologica* 14 (2007) Heft 1: 231–257.

Wernike, K., Conraths, F., Zanella, G., Granzow, H., Gache, K., Schirrneier, H., Valas, S., Staubach, C., Marianneau, P., Kraatz, F., Höreth-Böntgen, D., Reimann, I., Zientara, S., Beer, M., 2014 Schmallenberg virus –Two years of experiences. *Preventive Veterinary Medicine* 116(4), 423–434.

Wernike, K., Eschbaumer, M., Breithaupt, A., Hoffmann, B., Beer, M., 2012. Schmallenberg virus challenge models in cattle: infectious serum or culture-grown virus? *Veterinary Research* 43(1), 84.

Wernike, K., Eschbaumer, M., Schirrneier, H., Blohm, U., Breithaupt, A., Hoffmann, B., Beer, M., 2013a. Oral exposure, reinfection and cellular immunity to Schmallenberg virus in cattle. *Veterinary Microbiology* 165(1-2), 155–159.

Wernike, K., Hoffmann, B., Bréard, E., Bötner, A., Ponsart, C., Zientara, S., Lohse, L., Pozzi, N., Viarouge, C., Sarradin, P., Leroux-Barc, C., Riou, M., Laloy, E., Breithaupt, A., Beer, M., 2013b. Schmallenberg virus experimental infection of sheep. *Veterinary Microbiology* 166(3-4), 461–466.

Wernike, K., Holsteg, M., Schirrneier, H., Hoffmann, B., Beer, M., 2014. Natural infection of pregnant cows with Schmallenberg virus – a follow-up study. *PLoS One* 9(5), e98223.

Wernike, K., Kohn, M., Conraths, F.J., Werner, D., Kameke, D., Hechinger, S., Kampen, H., Beer, M., 2013c. Transmission of Schmallenberg Virus during Winter, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 19(10), 1701–1703.

Wernike, K., Nikolin, V.M., Hechinger, S., Hoffmann, B., Beer, M., 2013d Inactivated Schmallerberg virus prototype vaccines. *Vaccine* 31(35), 3558–3563.



Wernike, K., Silaghi, C., Nieder, M., Pfeffer, M., Beer, M., 2014. Dynamics of Schmallerberg virus infection within a cattle herd in Germany, 2011. *Epidemiology and Infection* 142(7), 1501–1504.

Wilson, A., Darpel, K., Mellor, P.S., 2008. Where does bluetongue virus sleep in the winter? *PLoS Biology* 6(8), e210.

Wittmann, E.J., Baylis, M., 2000. Climate Change: Effects on Culicoides -Transmitted Viruses and Implications for the UK. *The Veterinary Journal* 160(2), 107–117.

Yanase, T., Kato, T., Aizawa, M., Shuto, Y., Shirafuji, H., Yamakawa, M., Tsuda, T., 2012. Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus Orthobunyavirus in nature: implications for their genetic relationship to Schmallerberg virus. *Archives of Virology* 157(8), 1611–1616.

12. Anhang

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Epidemiologische Ermittlungen im Betrieb
im Zusammenhang mit bzw. zeitnah zu einer entsprechenden Probenahme

Bundesland

ViehVerkV-Nr. (Reg.-Nr., 12-stellig)

z.B.: 03 352 xxx xxxx für einen Schafhalter in Niedersachsen

Eingabe ViehVerkV-Nr. bitte ohne Leerzeichen, diese werden automatisch erzeugt

falls mehrere Betriebsstandorte (weitere VVVOs) angeben:

Schmallenberg-Virus-Infektion

Erhebung am: Interviewer:

Ersterhebung Folgeerhebung zuständige Veterinärbehörde:

Einstufung im Rahmen der Fall-/Kontrollstudie:

Ausbruchsbetrieb diag. Methode:

Kontrollbetrieb in Abklärung bestätigt negativ (durch Labordiagnose)

TSN-SO-Nummer

Ermittlungszeitraum von bis (In Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation 12 Monate rückwirkend, mindestens ab 01.03.2011)

I. BETRIEBSDATEN

Name (Tierhalter)

Straße

PLZ Ort

Telefon Fax

mobil E-Mail

Teilnahme an Gütesiegelprogrammen bzw. ökologischer Landbau: ja, Details:
 nein

Teilnahme an Milchleistungsprüfung(en): ja nein

weitere Standorte und Betriebsteile (ggf. Erfassung weiterer Erhebungsbogen erforderlich)

Reg.-Nr.	Straße	PLZ	Ort	Anzahl Schafe	Anzahl Rinder	Anzahl Ziegen
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

nein ja

Direktvermarktung von Erzeugnissen wenn ja, welche:

Hofladen wenn ja, von wem bewirtschaftet:

eigene Schlachtung und Verarbeitung

Hoftierarzt / Hoftierärzte

1. Name <input type="text"/>	2. Name <input type="text"/>
Straße <input type="text"/>	Straße <input type="text"/>
PLZ / Ort <input type="text"/>	PLZ / Ort <input type="text"/>
Fon / Fax <input type="text"/>	Fon / Fax <input type="text"/>
mobil / E-Mail <input type="text"/>	mobil / E-Mail <input type="text"/>

Tiergesundheitsdienst(e)

1. Name <input type="text"/>	2. Name <input type="text"/>
Straße <input type="text"/>	Straße <input type="text"/>
PLZ / Ort <input type="text"/>	PLZ / Ort <input type="text"/>
Fon / Fax <input type="text"/>	Fon / Fax <input type="text"/>
mobil / E-Mail <input type="text"/>	mobil / E-Mail <input type="text"/>

1. ANZAHL TIERE NACH ALTER UND NUTZUNGSRICHTUNG ZUM ZEITPUNKT DER ERHEBUNG *

Tierart	Alter	Geschlecht	Anzahl je Nutzungsrichtung			
			Zucht	Mast	Milch	Wolle
Rinder	≤ 6 Monate	männlich				
		weiblich				
	7 bis ≤ 24 Monate	männlich				
		weiblich				
	> 24 Monate	männlich				
		weiblich				
andere Rinderartige	männlich					
	weiblich					
Schafe	≤ 9 Monate	männlich				
		weiblich				
	10 bis ≤ 19 Monate	männlich				
		weiblich				
	> 19 Monate	männlich				
		weiblich				
Ziegen	≤ 9 Monate	männlich				
		weiblich				
	10 bis ≤ 19 Monate	männlich				
		weiblich				
	> 19 Monate	männlich				
		weiblich				
Wild	männlich					
	weiblich					

* bei Rindern: Bestandsregister HI-Tier zum Ermittlungsstichtag beifügen

* bei Erstaussbruch: Meldungsübersicht aus HI-Tier beifügen (ab Ermittlungsstichtag 12 Monate rückwirkend)

Anzahl Stallgebäude insgesamt:

Verzeichnis der Anlagen:

Betriebsskizze / Flurkarte bzw. entsprechende Kartendarstellungen vom zuständigen Veterinäramt, bei Schafhaltungen mit Einzäunungen. Bei Wanderschäfern Hüteprotokolle oder genehmigte Triebwege bzw. Weidebelegungen.

II. BETRIEBSMANAGEMENT

1. Art der Haltung

a) Schafe / (Ziegen - TIHo)

Wanderschäfferei mit Stall ohne Stall
 Hütelhaltung regelmäßige nächtliche Aufstallung ja nein
 Ortsschäfferei (stationär auf eigenen Flächen)
 Koppelschafhaltung mit Stall ohne Stall
 Standweide oder Wechselweide
 ganzjährige Stallhaltung mit Auslauf ohne Auslauf
 Landschaftspflege Milchproduktion Lämmermast Wollproduktion
 Haarschafe (wenn ja, Angabe vorherrschende Rassen) Wollschafe (wenn ja, Angabe vorherrschende Rassen)
 eigene Nachzucht ja nein

b) Rinder

Milchproduktion (wenn ja, Rassenangabe) Fleischproduktion (wenn ja, Rassenangabe) Landschaftspflege
 eigene Nachzucht ja nein
 Nachzucht überwiegend durch Zukauf Nachzucht überwiegend durch Zukauf
 Stallhaltung ganzjährig Stallhaltung ganzjährig
 Stallhaltung, Tagesaustrieb Stallhaltung, Tagesaustrieb
 Stallhaltung, Teilbestandsaustrieb Stallhaltung, Teilbestandsaustrieb
 Weidehaltung in Wochen Weidehaltung in Wochen
 komplett Teilbestand komplett Teilbestand
 Mutterkuhhaltung Ammenkuhhaltung Melkanlage mit Einzel-Leistungserfassung
 Kälbermast Bullen-/Färsenmast eigener Bulle k.B.
 Jungrinderbestand für Mast für Zucht sonstiger Betrieb Art: _____

c) weitere gehaltene Tierarten (Anzahl Tiere im Ermittlungszeitraum)

<input type="checkbox"/> Pferde	Anzahl	<input type="checkbox"/> Geflügel	Anzahl	Art: _____
<input type="checkbox"/> Wisente	_____	<input type="checkbox"/> Hunde	_____	Art: _____
<input type="checkbox"/> Bisons	_____	<input type="checkbox"/> Katzen	_____	Art: _____
<input type="checkbox"/> Wasserbüffel	_____	<input type="checkbox"/> andere(Wildgatter u.ä.)	_____	Art: _____

2. Hygienesituation

a) allgemein

Maßnahmen externer Absicherung vorhanden (Zäune, Zugangsbeschränkungen zum Betrieb)
 Exposition des Betriebsgeländes (z.B. Feuchtgebiete, Moore, Seen etc., mit ungefährender Entfernungsangabe)
 Beschreibung bzw. Verweis auf Anlage _____
 angrenzende Weidehaltung anderer Betriebe (ggf. Skizze als Anlage)
 Beschreibung bzw. Verweis auf Anlage _____

b) Insektizid- oder Repellentien-Behandlungen

ja nein
 welche Tiere? _____
 wann? _____
 welche Mittel? _____
 (z.B. Pyrethroide [Handelsname], Ivermektin, Biozide u.s.w.)
 wie oft? _____

c) allg. Reinigung und Desinfektion (ohne Milchammer, Kälberboxen und andere Bereiche erhöhter Hygiene)

keine Trocken- und/oder Naßreinigung unter Verwendung von Desinfektionsmitteln
 regelmäßige Schadnagerbekämpfung
 bei Schafhaltungen:
 Stall ausgemistet? ja, am: nein
 zusätzliche Reinigung? ja nein

d) Wo und wie werden verendete Tiere und tierische Nebenprodukte bis zur Abholung gelagert?

in geschlossenen Behältnissen oder abgedeckt
 offen in Stall oder Nebengebäuden bzw. auf dem Gelände (Kontakt und mögliche Verschleppung durch andere Tiere)
 Beschreibung bzw. Verweis auf Anlage:
 Betriebszugang zur Abholung erforderlich? ja nein

3. Lagerung und Entsorgung

a) Wo und wie werden Stroh, Heu, Mist und Gülle gelagert? (Entfernung - Hof nah/Hof fern)

Stroh
 Heu
 Mist
 Gülle
 Silo
 Silo mit Gummireifenbewehrung (Vektorbrutreservoir)? ja nein

b) zuständiger Verarbeitungsbetrieb Tierische Nebenprodukte (VTN-Betrieb):

Name
 Straße
 PLZ / Ort

c) Lüftungssystem

aktive Lüftung (Ventilatoren) ja nein

III. TIERÄRZTLICHE BETREUUNG UND ÜBERWACHUNG

1. Regelmäßige tierärztliche Betreuung? ja nein
 wenn ja, wie häufig:

2. Tierärztliche Zuchthygiene / Besamung (auch durch Techniker)? ja nein

3. Beratungen durch andere Tierärzte (z.B. Tiergesundheitsdienste)? ja nein

4. Impfungen? ja nein
 wenn ja, welche:
 wann:
 bei Applikation i.m. / s.c. / i.v., Häufigkeit Nadelwechsel:

5. Tierärztliche Behandlungen, vor allem geburtshilfliche Tätigkeiten? ja nein

6. Bestandsdokumentation der Arzneimittelanwendungen? ja nein
 wenn ja, welche:

7. Geburtshilfliche Tätigkeiten im Normalfall durch Tierhalter? ja nein
 wenn ja: wurde ein Anstieg von Aborten / Missbildungen beobachtet? ja nein
 wenn ja, seit wann?

IV. BESTANDSBESUCHE VON PERSONEN MIT ENGEM TIERKONTAKT

Futtermittellieferant	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Besamungstechniker	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Viehhändler	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Transporteur	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Klauenpfleger	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Schafscherer	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
Wartungstechniker	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	
sonstige (z.B. Handwerker)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, zuletzt am:	wer? <input type="text"/>

V. ANGABEN ZUM KRANKHEITSGESCHEHEN

1. beobachtete Klinik

a) Beschreibung des klinischen Verlaufs (seit Beginn erster Symptome bzw. Auftreten von Anomalien):

bei Schafen: Ablammzeitpunkt in Konzeptionszeitpunktsrelation zurückrechnen (teratogenes Zeitfenster beachten)

b) Art der vorherrschenden klinischen Symptome:

<input type="checkbox"/> Inappetenz	Details:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Auffälligkeiten Futtermittelaufnahme	Details:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> fieberhafte Allgemeinerkrankung	Details:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Rückgang Milchleistung	Details:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Reproduktionsstörungen	Konzeptionsdaten:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> andere	Details:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Aborte beobachtet		
<input type="checkbox"/> Totgeburt / Steinfrucht	Anzahl:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Frühabort	Anzahl:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Spätabort	Anzahl:	<input type="text"/>
	Veränderung zu früher?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Trächtigkeitstag (durchschnittlich):	<input type="text"/>
	Trächtigkeitstag (durchschnittlich):	<input type="text"/>
	waren Aborte früher von ähnlichem Aussehen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	liegen Untersuchungsergebnisse auf Aborterreger vor?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	wenn ja, nachgewiesene Abortursachen:	<input type="text"/>

<input type="checkbox"/> Auftreten von Missbildungen	<input type="checkbox"/> bei Einzelgeburten	<input type="checkbox"/> bei Mehrlingen
bei Mehrlingen überwiegend	<input type="checkbox"/> alle betroffen	<input type="checkbox"/> nur einer betroffen
	<input type="checkbox"/> nur einer nicht betroffen	
Muttertiere mit Mehrlingen:	<input type="text"/>	Anzahl (freiwillige ergänzende Angabe)
alle von Missbildungen betroffen:	<input type="text"/>	Anzahl (freiwillige ergänzende Angabe)
nur ein Mehrling betroffen:	<input type="text"/>	Anzahl (freiwillige ergänzende Angabe)
nur ein Mehrling nicht betroffen:	<input type="text"/>	Anzahl (freiwillige ergänzende Angabe)

für Schafe (Ziegen - TiHo):

Deckzeiten	Beginn:	<input type="text"/>	Ende:	<input type="text"/>
erwartete Ablammzeit	Beginn:	<input type="text"/>	Ende:	<input type="text"/>
Durchschnitt Lämmer je Muttertier	2011:	<input type="text"/>	2012:	<input type="text"/>
Aborte/Missbildungen beobachtet im Zeitraum	von	<input type="text"/>	bis	<input type="text"/>
	bei Zutrettern?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	bei Altschafen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
wurden geburtsnah veränderte Lämmer festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	ja, Anzahl:	<input type="text"/>	
wurden Lämmer mit Bewegungsstörungen festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	ja, Anzahl:	<input type="text"/>	
	Veränderung zu früher?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
erster Fall von Missbildungen festgestellt am:	<input type="text"/>	Symptome	<input type="text"/>	
letzter Fall von Missbildungen festgestellt am:	<input type="text"/>	Symptome	<input type="text"/>	
Gesamtzahl missgebildete Lämmer im angegebenen Zeitraum:	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c) Wurde ein erhöhter Anteil von Fruchtbarkeitsstörungen bei Muttertieren festgestellt? ja nein

wenn ja, seit wann? Veränderung zu früher? ja nein Besamungsindex LKV
 wenn ja, welche? Umrindern / Umbocken verlängerte Zwischentragezeiten
 Nachgeburtsverhaltung Milchmangel nach der Geburt
 Milchverlust sonstiges

für Schafe (Ziegen - TiHo):

Anzahl Schafe, die nach der Geburt nicht auf Milch gekommen sind:
 Anzahl güst gebliebener Schafe

d) Wurde ein erhöhter Anteil von Fruchtbarkeitsstörungen bei Vatertieren festgestellt? ja nein

wenn ja, seit wann? Veränderung zu früher? ja nein
 wenn ja, welche? Deckunlust sonstiges

e) Wurden sonstige Einflüsse bemerkt, die sich negativ auf die Reproduktion auswirken? ja nein

wenn ja, seit wann? Veränderung zu früher? ja nein
 wenn ja, welche?

f) Wurden klinische Erkrankungen bei Zukaufstieren festgestellt? ja nein

wenn ja, welche?

wenn ja, bitte Detailangaben, sofern möglich

Datum	Registrier-Nr. oder	Anzahl	durchschnittliches	Symptome
Zugang	Adresse Herkunft		Tieralter (Monate)	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

g) Sonstige Befunde oder Laboruntersuchungsergebnisse im Ermittlungszeitraum?

vorhanden keine

wenn ja, welche?

Bitte tragen Sie in den Kalender ein, ob Bedeckungen, Impfungen, Geburten etc. stattgefunden haben

	2011												2012					
	Mar	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mar	Apr	Mai	Jun		
Bedeckungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Geburten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Aborte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
missgebildete Geburten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Stallhaltungsperiode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ektoparasiten-Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Entwurmungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Impfungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

VI. ERMITTLUNGEN ZUR EINSCHLEPPUNGSURSACHE UND WEITERVERBREITUNG

a) Wurden im Ermittlungszeitraum Tiere zugekauft? ja nein

wenn ja, möglichst Angaben zur Herkunft der im Ermittlungszeitraum zugekauften Tiere

Datum	Alter / Nutzungsrichtung	Anzahl	Zukauf von			Herkunftsbestand	
			Händler	Auktion	Privat	BL / Region	Ausland *
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* Land angeben

wenn ja, Wege des Tierverkehrs beim Zukauf

- Händlerstall aus geschlossenem Stall aus offenem Stall von der Weide
 Sammelstelle aus geschlossenem Stall aus offenem Stall von der Weide
 Auktion
 aus Herkunftsbestand mit eigenem Fahrzeug mit Fremdfahrzeug

War der Transport als Sammeltransport erkennbar? ja nein

b) Teilnahme an Zuchtschauen, Ausstellungen und Auktionen ja nein

wenn ja, Datum der Veranstaltung am/vom bis
 Ort der Veranstaltung:
 Transport mit eigenem Fahrzeug? ja nein

c) Wurden im Ermittlungszeitraum Tiere verkauft? ja nein

wenn ja, möglichst Angaben zum Verbleib der im Ermittlungszeitraum verkauften Tiere

Datum	Alter / Nutzungsrichtung	Anzahl	Verbleib				BL / Region	Ausland *
			Aufzucht	Zucht	Schlachtung	Privat		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* Land angeben

wenn ja, Wege des Tierverkehrs beim Verkauf

- Händlerstall in geschlossenen Stall in offenen Stall auf die Weide
 Sammelstelle in geschlossenen Stall in offenen Stall auf die Weide
 Auktion Schlachthof (oder mehrere)
 direkt zum Bestimmungsort mit eigenem Fahrzeug mit Fremdfahrzeug

War der Transport als Sammeltransport erkennbar? ja nein

d) Sind Weidekontakte oder Kontakte während der Hut bekannt? ja nein

wenn ja, Detailangaben sofern verfügbar

eig. Weide/Hut		Weidestandort	Tierart	Weide-/Hutkontakt		
von	bis			Weidestandort	Tierart	Kontaktdauer

e) Waren im Ermittlungszeitraum Wanderschafherden im Gebiet? ja nein

wenn ja: von bis

f) erfolgte im Ermittlungszeitraum eine Unterverpachtung von Flächen zur Schafweide? ja nein

wenn ja: Gemarkung/Flurstück
 Pächter
 von bis

g) Angaben zur Exposition mit blutsaugenden Arthropoden, insbes. während des Konzeptionszeitraumes
 (Abundanzuntersuchungen insbesondere von Gnitzen und anderen blutsaugenden Dipteren, Zecken etc.; aber auch Angaben zu Brutreservoirbedingungen, z.B. Silobewehrungen, stehende Gewässer in Stall- oder Weidegrundnähe)



h) Ergänzende Angaben zur Behandlung im Ermittlungszeitraum mit Repellentien, Insektiziden und/oder anderen Stoffen, die auf Arthropoden wirken

i) Sonstige Auffälligkeiten im Betrieb und in der Umgebung im Ermittlungszeitraum? ja nein

j) Feststellung klinischer oder sonstiger Auffälligkeiten beim jagdbaren Wild im Ermittlungszeitraum? ja
 (Angaben von Jagdausübungsberechtigten, wenn möglich) nein

k) Feststellung klinischer oder sonstiger Auffälligkeiten bei anderen wildlebenden Tieren? ja nein
 (Angaben von Zoologen etc., sofern verfügbar)

Ort, Datum
 ermittelnde Person
 Funktion (bitte angeben)

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

FLI-Begleitschein zur Probennahme
 „Fall-/Kontrollstudie Schmallenberg-Virus“
 Standard-Probensatz: **14 Serumproben**

Datum Probennahme: _____

Name Tierhalter: _____ Bundesland Betrieb: _____
 Straße, Hausnummer: _____
 PLZ, Ort: _____

Probennehmer: _____
 Straße, Hausnummer: _____
 PLZ, Ort: _____
 Telefon f. Rückfragen: _____

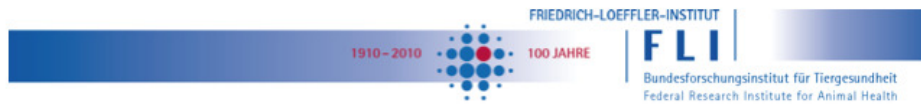
beprobte Tierart: Rind Schaf Ziege (für TiHo)
 Einstufung als Fallbetrieb Kontroll- (in Abklärung) Kontrollbetrieb (bestätigt)

Ifd. Nr.	Geschlecht		Alter (Monate)	Rind: LOM	Klinik	Bemerkung
	w	m		Schaf: Kennzeichen & Rasse		
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reservefelder für Fehldeklarierung(en)						
15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stempel / Unterschrift

Serum-Proben bitte **gekühlt** und **bruchsicher verpackt** nach ADR-Vorschriften mit dem Vermerk „SBV“
 an folgende Anschrift:

Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Epidemiologie
Seestraße 55
16868 Wusterhausen
optional: Avis per Fax unter 033979 – 80 200



Forschungsinformation und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte/r Tierhalter-/in,

im Rahmen einer Fall-/Kontrollstudie zur Ermittlung von Risikofaktoren zum Auftreten des Schmallenberg-Virus möchten wir von Tieren Ihres Bestandes Proben nehmen und diese wissenschaftlich untersuchen.

Ergänzend zu diesen Proben soll auch deren Herkunft dokumentiert werden. Dazu ist es notwendig, betriebs- und/oder personenbezogene Daten zu erheben und zu verarbeiten. Die Erhebung personenbezogener Daten erfolgt ausschließlich mit dem Zweck, einen Ansprechpartner für Nachfragen im Rahmen der Auswertungen zu haben.

Die Zielsetzungen der Studie möchten wir Ihnen im Folgenden kurz erläutern:

Bei der Schmallenberg-Virus-Infektion handelt es sich um eine neuartige Infektionskrankheit bei Wiederkäuern, deren Erreger zuvor weder in Deutschland noch anderswo auf der Erde beschrieben wurde. Über die Epidemiologie der Schmallenberg-Virus-Infektion, insbesondere die Verbreitungswege und mögliche Risikofaktoren für die Infektion liegen bisher nur sehr wenige Erkenntnisse vor.

Bei dem Erreger handelt es sich um ein Orthobunyavirus der Simbu-Serogruppe. Diese Viren werden nach derzeitigem Kenntnisstand durch Vektoren (vor allem Mücken, zum Beispiel Gnitzen) übertragen. Das Virus heißt Schmallenberg-Virus, weil es in einem Rinderbestand in Schmallenberg zuerst nachgewiesen wurde.

Diese Studie soll potenzielle Risikofaktoren ermitteln und Ansatzpunkte für mögliche Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen finden.

Zu diesem Zweck wird eine Fall-/Kontrollstudie bei den gegenwärtig betroffenen Nutztierarten **Rind, Schaf und Ziege** durchgeführt. Es wird angestrebt, insgesamt bis zu 150 Betriebe epidemiologisch zu untersuchen. Die Datenerhebung wird zusammen mit einer Entnahme von bis zu **14 Serumproben** pro Tierhaltung durchgeführt. Die Probennahme und Datenerhebung erfolgt durch Tierärztinnen und Tierärzte der Veterinärbehörden, Tiergesundheitsdienste oder Landeslabore. Außerdem sind die Tierärztliche Hochschule Hannover und die Justus-Liebig-Universität Gießen in die Durchführung der Studie eingebunden.

Die Koordination der Fall-/Kontrollstudie erfolgt durch das Institut für Epidemiologie des Friedrich-Loeffler-Instituts, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit.

Sämtliche betriebs- und/oder personenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt.

Ergebnisse des Forschungsvorhabens werden ausschließlich ohne konkreten Betriebs- und Personenbezug veröffentlicht.

Sie können frei darüber entscheiden, ob die entnommenen Proben für die vorgenannten Zwecke verwendet werden dürfen. Für die bei Ihnen erhobenen betriebs- und/oder personenbezogenen Daten gilt dies ebenso. Eine Verwendung der Proben und dieser Daten findet nur statt, wenn Sie hierin einwilligen. Lehnen Sie eine Einwilligung ab, so entstehen Ihnen hierdurch keine Nachteile.

Was die Verwendung personenbezogener Daten anbelangt, so können Sie Ihre Einwilligungserklärung jederzeit ohne Angabe von Gründen durch eine diesbezügliche schriftliche Nachricht an die koordinierende Stelle widerrufen. Ein Widerruf hat für Sie keinerlei Nachteile; ab dem Widerrufszeitpunkt werden Ihre personenbezogenen Daten für die weitere Verwendung gesperrt. Die koordinierende Stelle leitet Ihren Widerruf ebenfalls an alle an der Studie beteiligten Partner weiter.

Ihre Einwilligungserklärung erstreckt sich auf die entnommenen Proben und die zugehörigen bei Ihnen erhobenen betriebs- und/oder personenbezogenen Daten mit der Maßgabe, dass Untersuchungen der Proben nicht vorgenommen werden, die zur Entdeckung anzeigepflichtiger Tierseuchen und behördlichen Folgemaßnahmen führen können. Zugleich übertragen Sie uns durch Ihre Einwilligungserklärung insoweit das Eigentum an den entnommenen Proben und den aus diesen gewonnenen Isolaten und Ergebnissen.

Wenn Ihnen an den vorstehenden Informationen etwas unklar ist oder Sie ergänzende Fragen haben, so zögern Sie bitte nicht, dies den bei Ihnen vor Ort tätigen autorisierten Befragern/Probennehmern gegenüber anzusprechen.

Einwilligungserklärung

über die Entnahme von Proben bei den in meinem Eigentum stehenden Tieren und die Erhebung und Verarbeitung von betriebs- und personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken

Diese Einwilligungserklärung bezieht sich auf das in der vorstehenden Forschungsinformation beschriebene Forschungsvorhaben. Sie umfasst die dort genannten Proben und Daten und erfolgt zugunsten der dort benannten verantwortlichen Organisation. Letzterer gegenüber versichere ich, Eigentümer, ersatzweise Verfügungsberechtigter, der zu beprobenden Tiere zu sein.

Die vorstehenden Informationen zu dem Forschungsvorhaben habe ich gelesen und verstanden und ein Exemplar erhalten, ebenso diese Einwilligungserklärung. Auch hatte ich Gelegenheit, Fragen hierzu zu stellen. Diese wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Das Eigentum an den entnommenen Proben sowie den aus diesen generierten Isolaten und Erkenntnissen übertrage ich an die für das Forschungsvorhaben verantwortliche Organisation.

Auf die Freiwilligkeit meiner Erklärung wurde ich ausdrücklich hingewiesen.

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Mit der Erhebung, Verarbeitung, Speicherung und Übermittlung von Angaben zu meiner Person im Rahmen des oben genannten Forschungsvorhabens bin ich einverstanden. Über meine Datenschutzrechte und mein Recht zu nachteilsfreiem Widerruf der datenschutzrechtlichen Einwilligung bin ich belehrt worden, Ansprechpartner hierfür wurden mir benannt. Im Falle des Widerrufs werden meine personenbezogenen Daten für die weitere Verwendung gesperrt.

Meine Einwilligung sowie die Eigentumsübertragung erkläre ich unter der Voraussetzung, dass Untersuchungen der Proben nicht vorgenommen werden, die zur Entdeckung anzeigepflichtiger Tierseuchen und behördlichen Folgemaßnahmen führen können.

.....
(Firma / Name des Tierhalters,
Anschrift der Tierhaltung,
ggf. verantwortlicher Leiter)

.....
Friedrich-Loeffler-Institut
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Institut für Epidemiologie
Seestraße 55
16868 Wusterhausen / Dosse
Verantwortlicher Leiter: Prof. Dr. F. J. Conraths

.....
Ort, Datum, Unterschrift des
Einwilligenden

.....
Ort, Datum, Organisation und Unterschrift
des Probennehmers / des Befragenden

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Franz J. Conraths für seine zuverlässige Ansprechbarkeit und Diskussionsbereitschaft, für seine Geduld und Sorgfalt und die gute Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt außerdem meinen Kollegen des Instituts für Epidemiologie am FLI, die sich Zeit nahmen für meine Fragen und mich bei der Auswertung der Daten unterstützten. Allem voran möchte ich meinem Ko-Betreuer Herrn Dr. Detlef Höreth-Böntgen für die gute Zusammenarbeit sowie seine Betreuung und Unterstützung danken.

Den Veterinärbehörden danke ich für ihre Sorgfalt und Geduld bei der Erhebung der Daten. Stellvertretend für das Institut für Virusdiagnostik möchte ich Herrn Dr. Schirrmeyer danken für die virologischen sowie serologischen Untersuchungen der Proben.

Hinsichtlich der Auswertung der Daten möchte ich mich bei Herrn Dr. Andreas Fröhlich, Herrn Dr. Christoph Staubach und Herrn Dr. Jörn Gethmann für die hilfreichen Diskussionen und konstruktiven Lösungsvorschläge bei mathematischen Unklarheiten bedanken.

Für die sorgfältige Programmierung der SBV-Datenbank danke ich Herrn Thomas Pannowitsch. Bei Herrn Stefan Kowalczyk möchte ich mich für die Unterstützung bei der Aufbereitung und Einspeisung der Daten in die Datenbank bedanken.

Frau Maya Gussmann und Frau Jana Sonnenburg danke ich für die Unterstützung bei der Arbeit mit der Programmiersprache R danken. Bei Frau Doris Kämer und Frau Nicole Neumann möchte ich mich für die Bereitstellung von Kartenmaterial und dessen Formatierungen bedanken. Frau Dr. Kerstin Wernike danke ich für ihre wertvollen Hinweise.

Für die Finanzierung der Studien dieser Dissertation möchte ich mich beim Directorate-General for Health and Consumers, European Commission (DG Sanco) bedanken.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Familie, den engsten Freunden und meinem Mann. Das sind diejenigen Menschen, die mir in schwierigen Phasen des Lebens immer wieder Mut zusprechen und für deren Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen ich von Herzen dankbar bin. Ich danke Dir, Markus, dass du die Höhen und Tiefen der letzten 8 Jahre mit mir zusammen durchlebt hast, vom Abitur über das Studium bis hin zur Promotion. Du zeigst mir, was wichtig ist im Leben. Ich liebe Dich.

14. Selbstständigkeitserklärung

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

Potsdam, den 25. Februar 2015

Friederike Querengässer