

# Paratuberkulose

## – nur eine Erkrankung des Rindes?

Ralph Goethe

Institut für Mikrobiologie

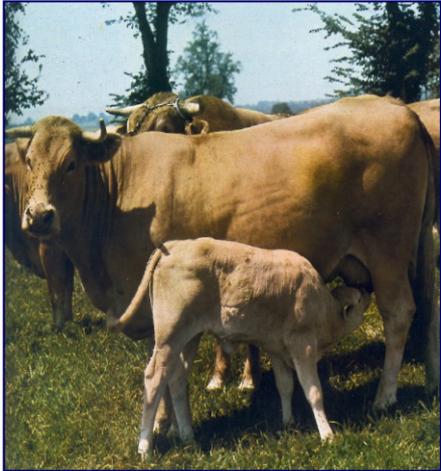
Zentrum für Infektionsmedizin

Tierärztliche Hochschule Hannover



# Paratuberkulose des Rindes

- unheilbare, progressive Enteritis des Dünndarms
- schwerer, persistierender Durchfall in der klinischen Phase
- Erreger: *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP)



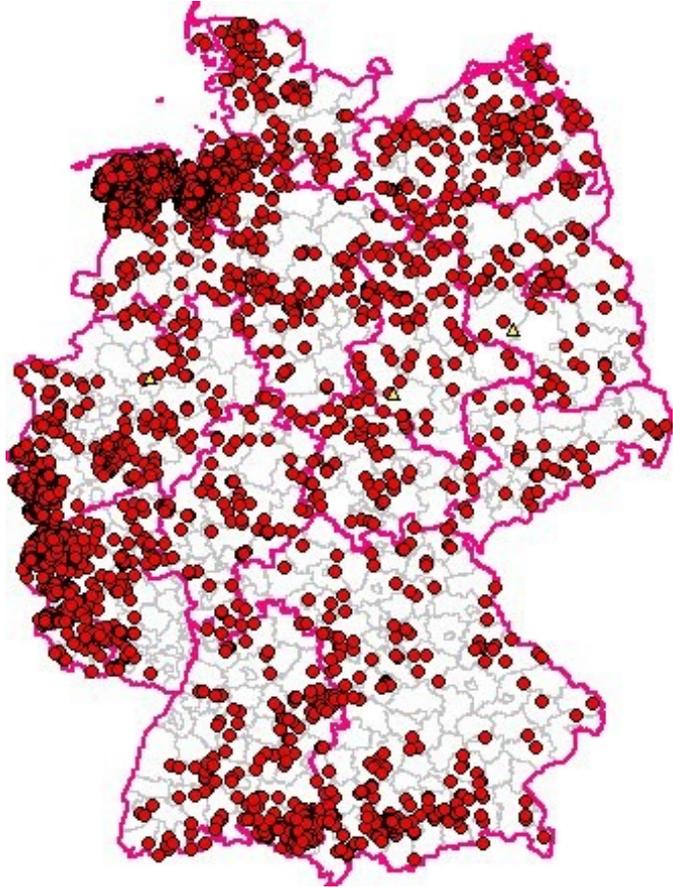
< 6 Monate

> 2 Jahre

4-6 Jahre



# Paratuberkulose in Deutschland

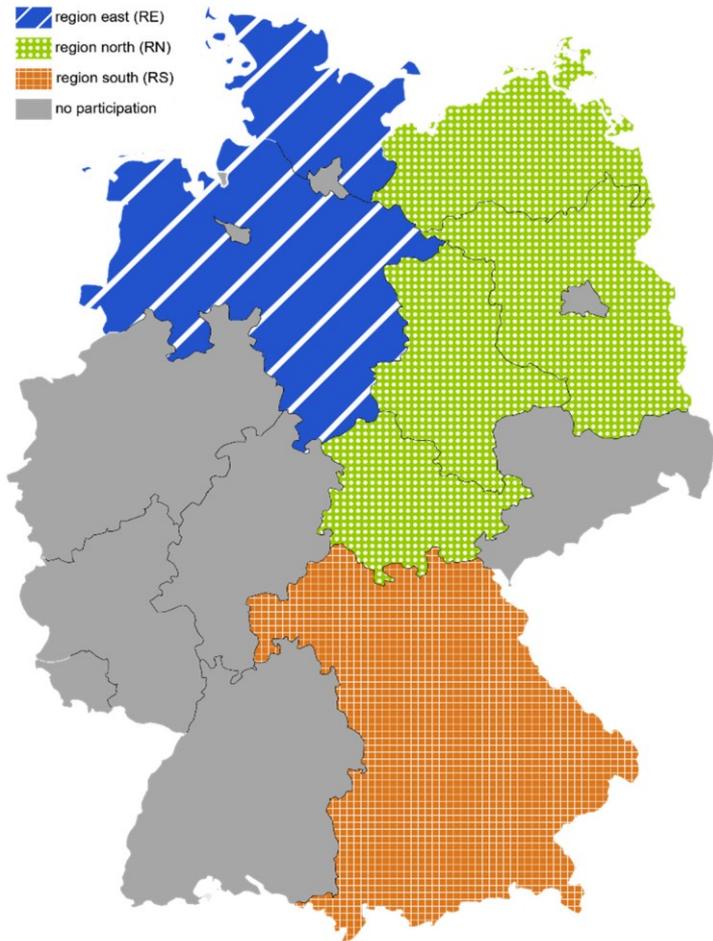


## Meldepflichtige Erkrankung

- 2021: **371** Meldungen
- Prävalenz in deutschen Betrieben:  
ca. 5 - 30% (geschätzt)

Quelle: Tierseuchennachrichtensystem

# Paratuberkulose in Deutschland



(Eisenberg et al., 2022)

## Meldepflichtige Erkrankung

- 2021: **371** Meldungen
- Prävalenz in deutschen Betrieben:  
ca. 5 - 30% (geschätzt)
- MAP-Prävalenz in 3 Regionen
  - Nord: 14,8%
  - Ost: 50,1%
  - Süd: 3,6%

(Eisenberg et al., 2022)

# Paratuberkulose der Wiederkäuer

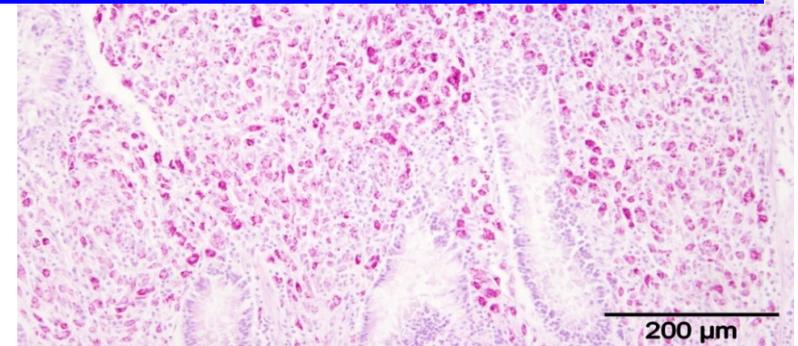


$>10^8$  MAP / g Kot

$\sim 30$  kg Kot / Tag / Kuh

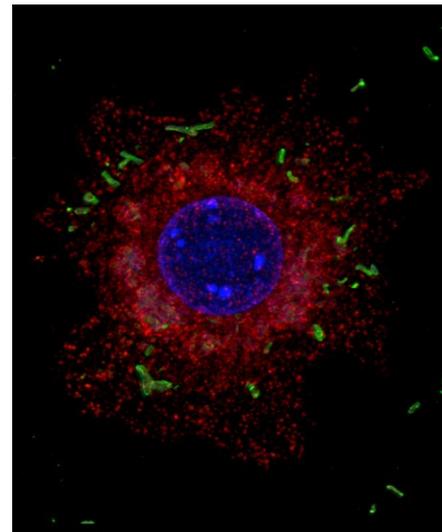
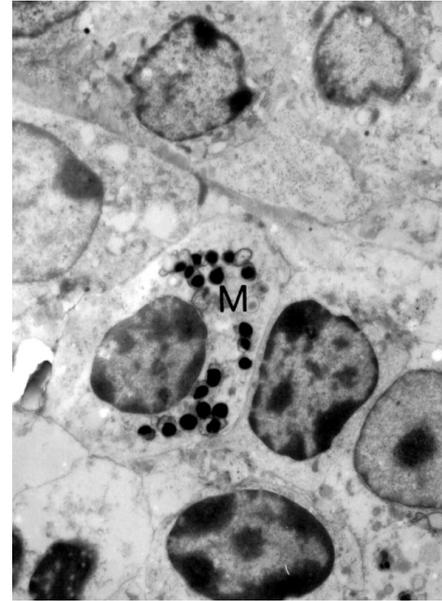
$= 3 \times 10^{12}$  MAP / Tag

$>1$  Million Infektionsdosen / Tag (geschätzt)

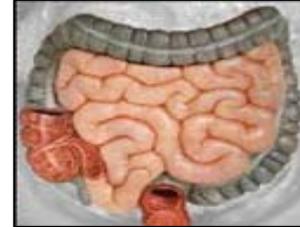


# *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*

- ausgeprägter Darmtropismus im Wiederkäuer
- Pathogenität fast unbekannt
  - Überleben in Makrophagen
- sonstige Merkmale
  - langsames kulturelles Wachstum
  - schlechte genetische Manipulierbarkeit
  - protrahierter Erkrankungsverlauf
  - extrem hohe Tenazität in der Umwelt
  - weite Verbreitung in der Umwelt
  - findet sich in Darmbiopsaten von Msch.



# *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*



➔ Ist MAP ein Zoonose-Erreger ?

# Johne'sche Krankheit $\Rightarrow$ Morbus Crohn ?



**„Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind“**

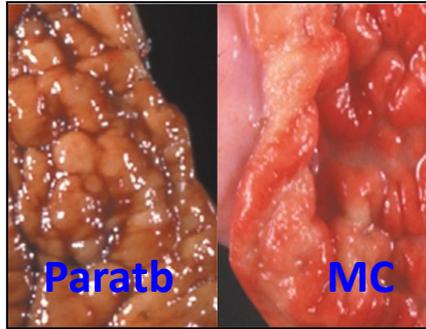
Johne, A., Frothingham, L. (1895). *Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin und Vergleichende Pathologie*

**„Chronic interstitial enteritis“**

Dalziel, T.K. (1913). *British Medical J.*

**„Johne's and Crohn's, chronic inflammatory bowel disease of infectious aetiology?“**

Morgan, K.L. (1987). *Lancet*



**„Crohn's bug found in milk“**

*Daily Mirror*, 11. August 1998

**"Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis."**

Feller, M. (2007). *Lancet*

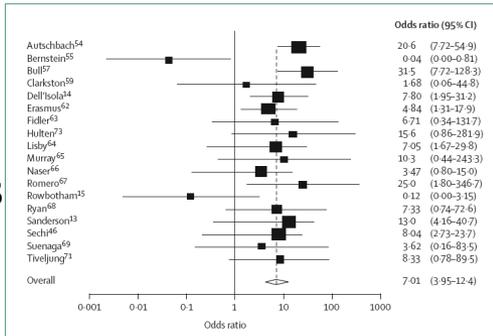
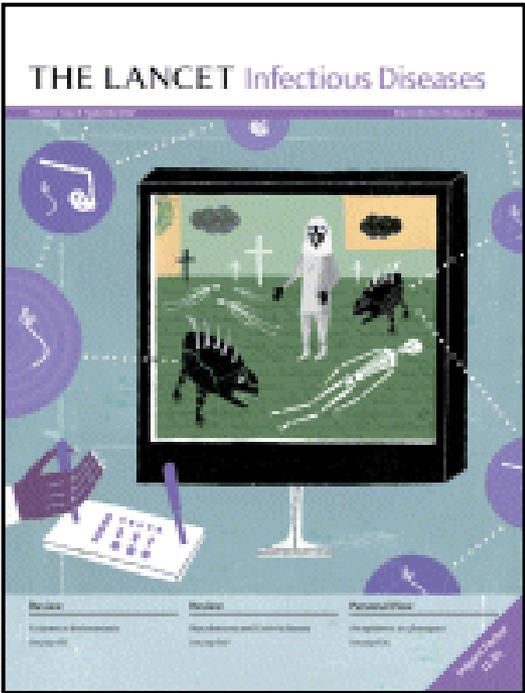


Figure 1: Meta-analysis of 18 comparisons from case-control studies of patients with Crohn's disease versus controls, with PCR in tissue samples or blood to detect *M. avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP)

# Johne'sche Krankheit $\Rightarrow$ Morbus Crohn ?



September, 2007

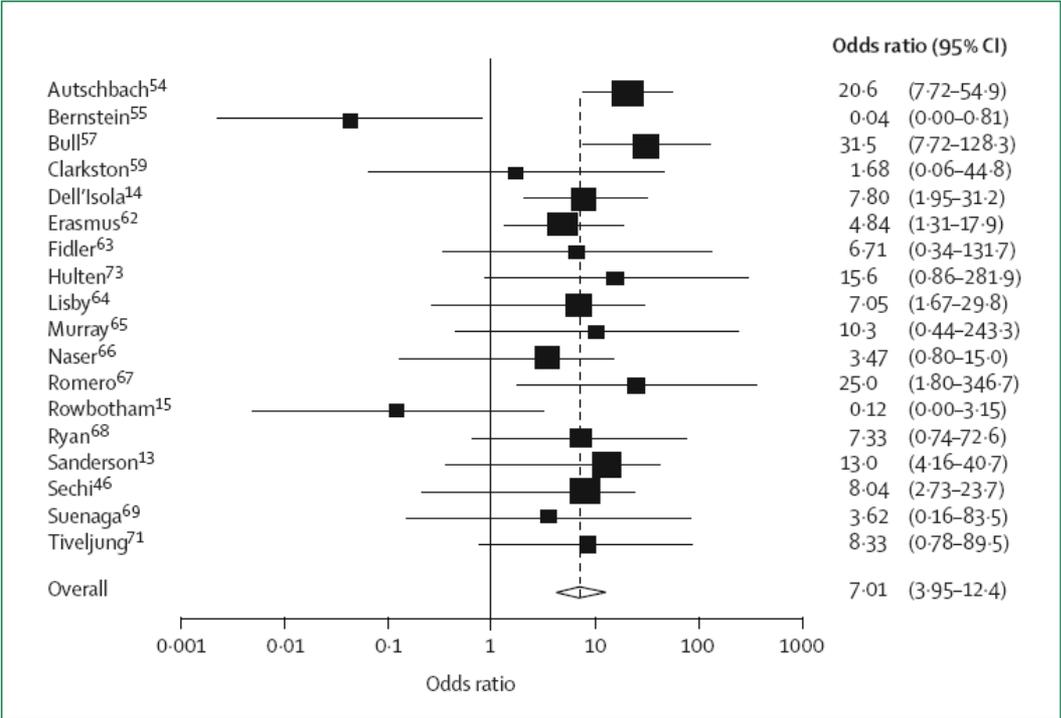


Figure 1: Meta-analysis of 18 comparisons from case-control studies of patients with Crohn's disease versus controls, with PCR in tissue samples or blood to detect *M avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP)

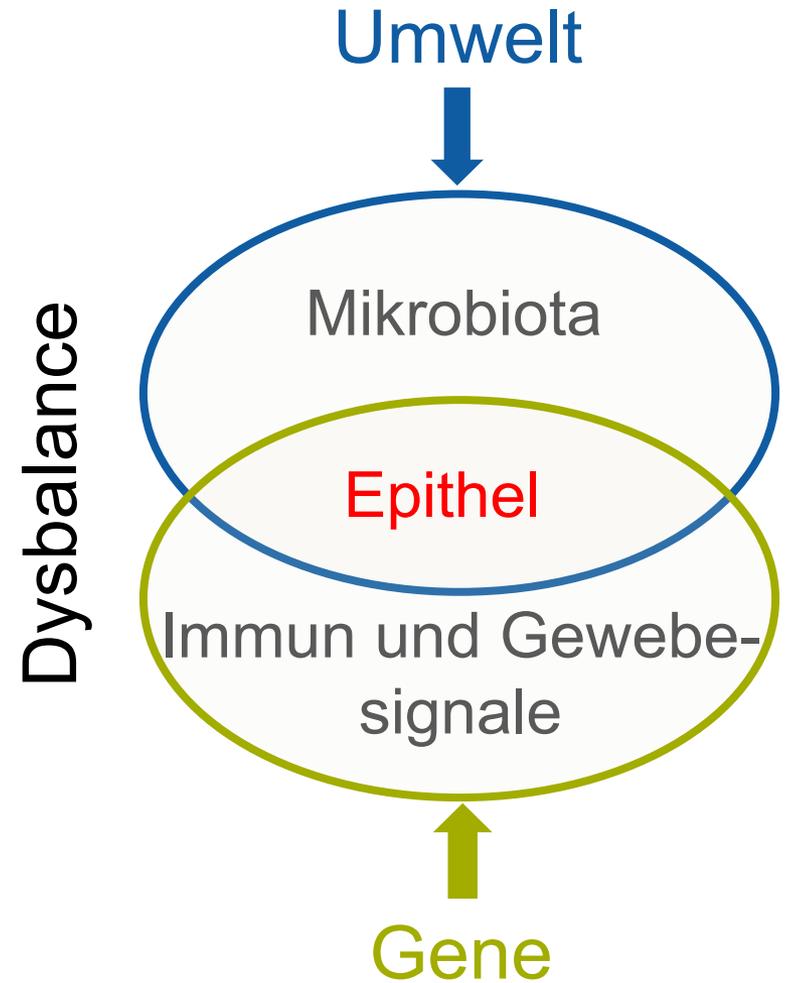
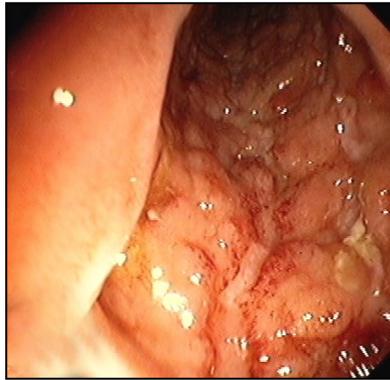
Pooled estimate odds ratio: **7.01**

Feller et al., 2007

# Morbus Crohn

Segmentale, transmurale Entzündung  
des gesamten Verdauungstrakts mit  
Häufung im distalen Jejunum

In Deutschland sind ca. 100.000-  
160.000 Patienten an M. Crohn erkrankt  
Inzidenz: 5,2 pro 100.000 Einwohner



# *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*

---

## Autoimmunerkrankungen des Menschen mit MAP Verdacht

- Diabetes mellitus Typ1
- Multiple Sklerose
- Hashimoto thyroiditis (chronische, lymphozytäre Thyreoiditis)
- Blau-Syndrom



*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*

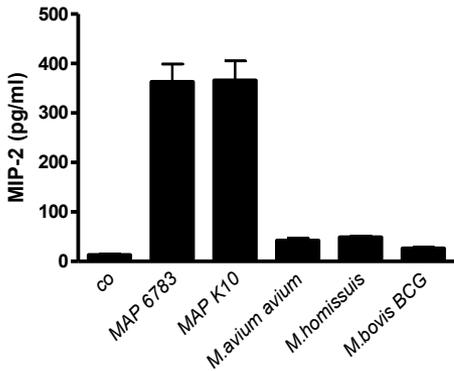
---

## **Pathogenität von MAP im Modell Maus**



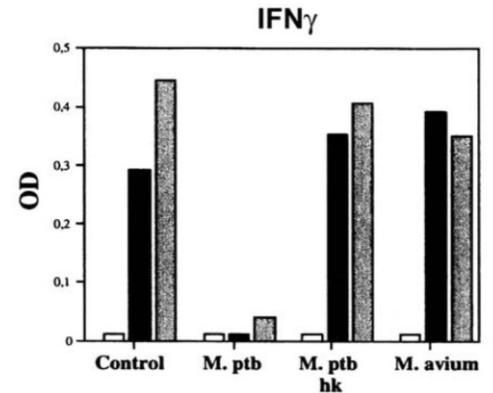
# Immunaktivierung und -evasion von MAP

## Activation of m-IC<sub>cl12</sub> enterocytes



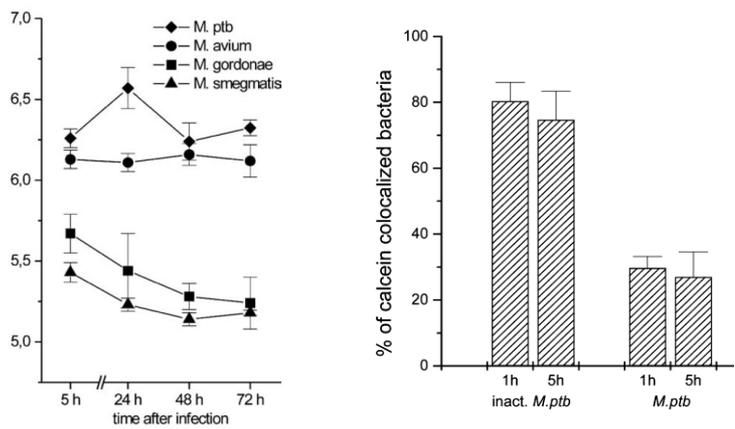
Pott et al. 2009, *Cell. Microbiol.*, 11, 1802-1815

## CD<sub>4</sub>T-cell activation



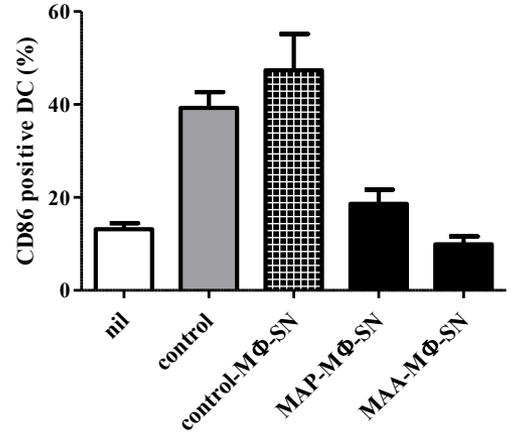
zur Lage et al. 2003, *Immunology*, 108, 62-69

## Phagosomal maturation



Kühnel et al. 2001, *Cell. Microbiol.*, 3, 551-566

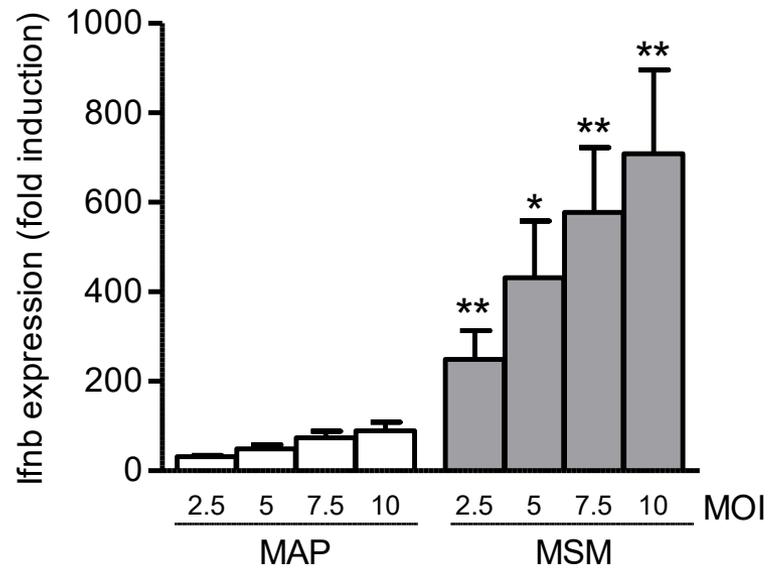
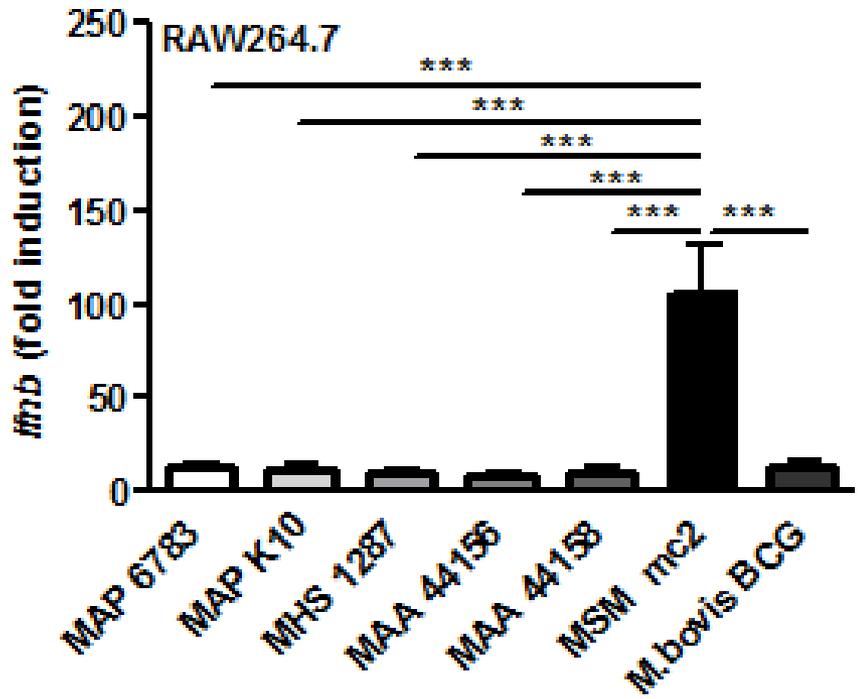
## Maturation of dendritic cells



Basler et al. 2013, *Innate Immun.*, 19, 451-461

# Immunevasion von MAP

## Rolle von Type I Interferonen

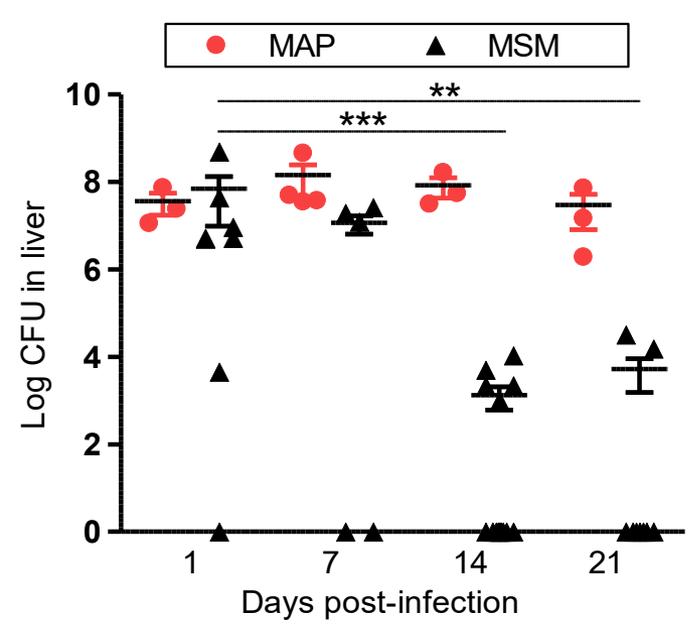
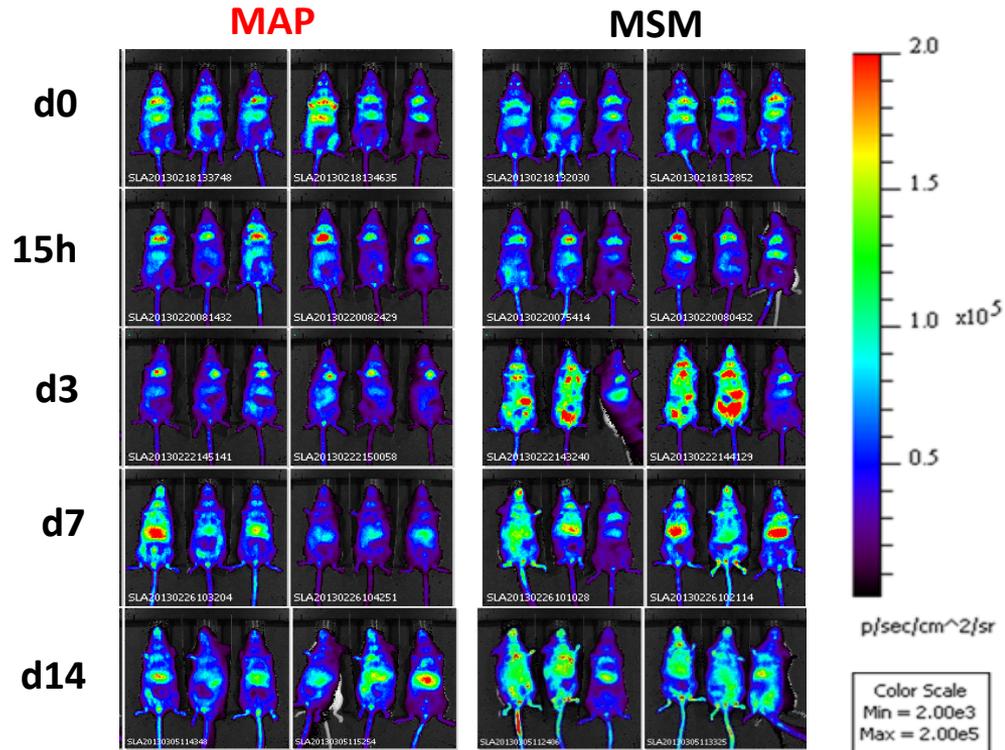
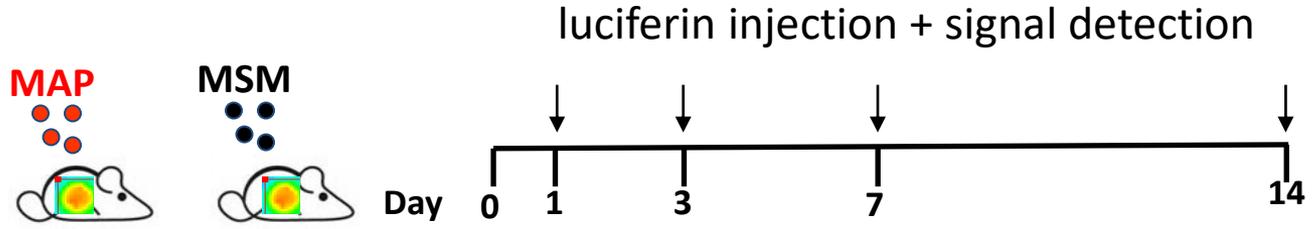


MSM = *M. smegmatis*



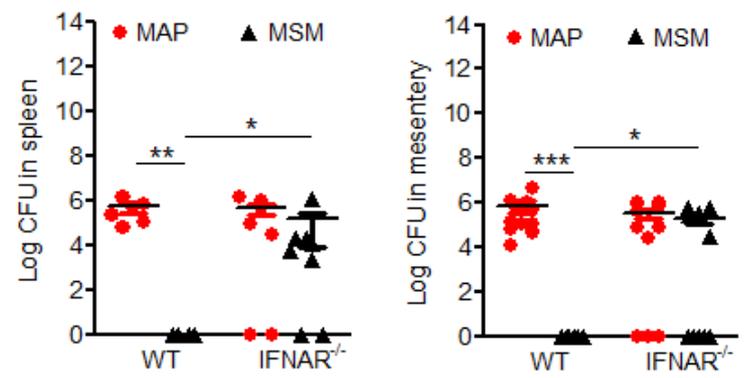
# Immunevasion von MAP

## Interferon-Reporter Maus

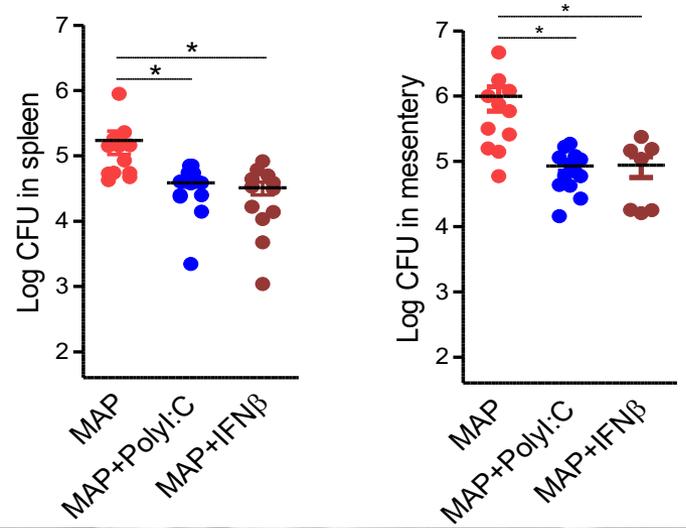


# Immunevasion von MAP

IFN $\beta$  vermittelt Beseitigung der mykobakteriellen Infektion

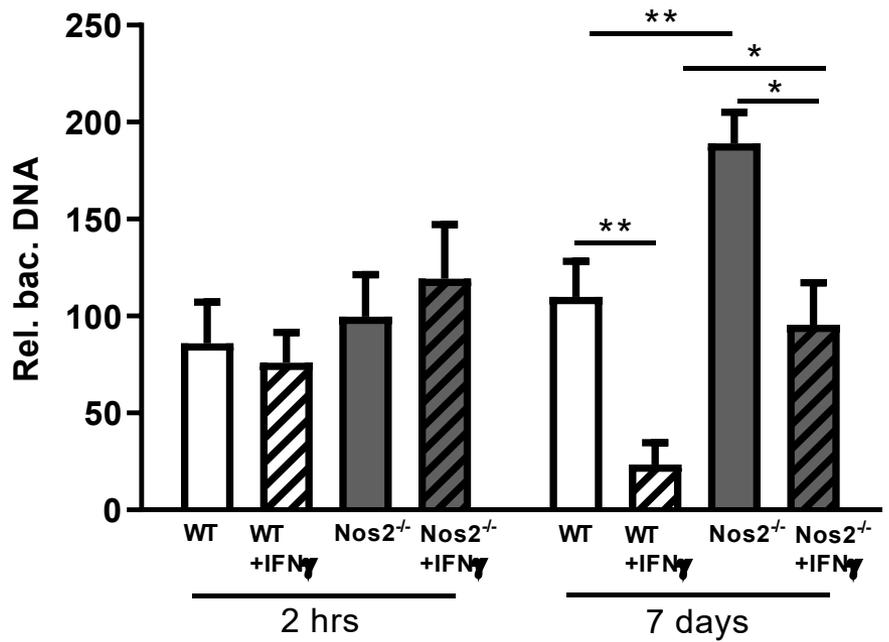
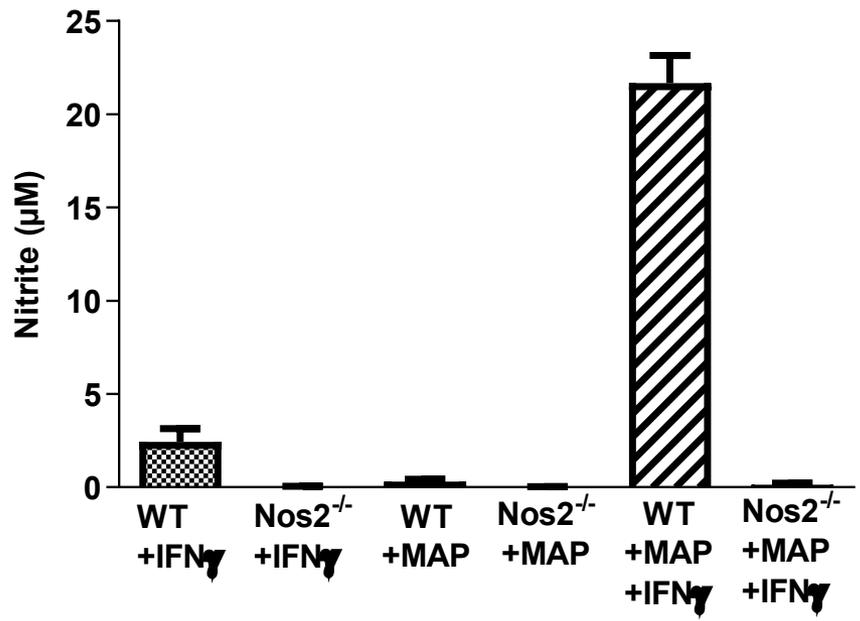


Erhöhte IFN $\beta$  Menge verringert MAP Persistenz



# Immunevasion von MAP

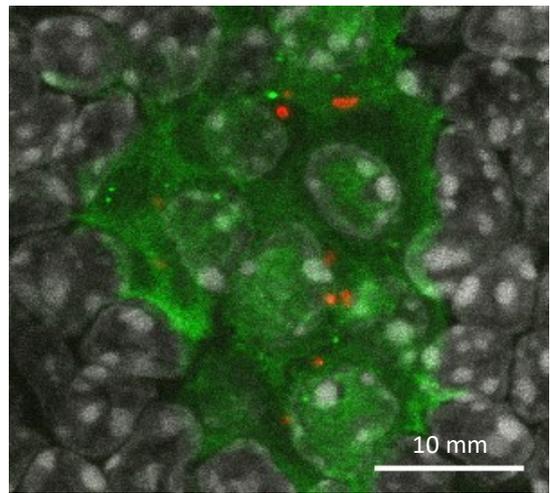
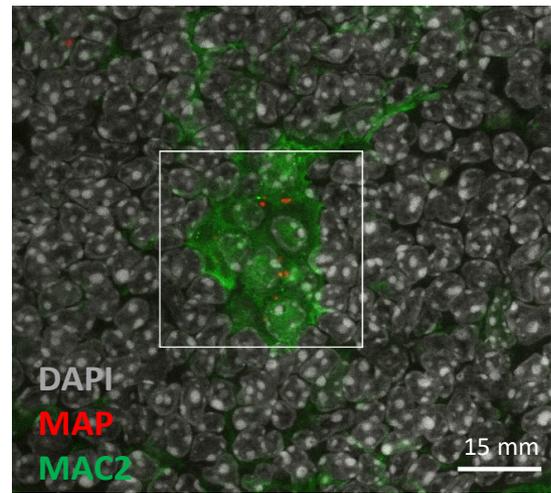
Stickstoffmonoxid (NO) und MAP: Makrophagen



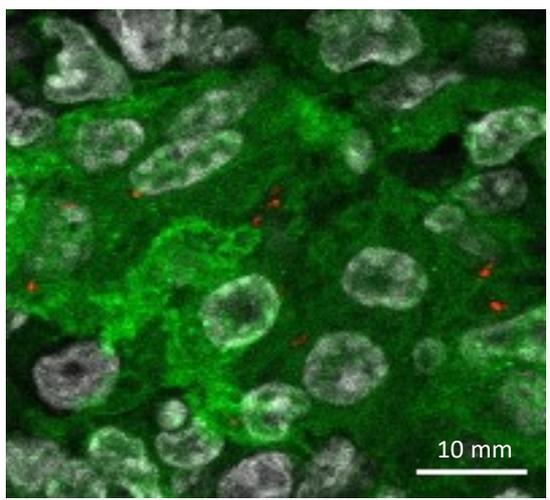
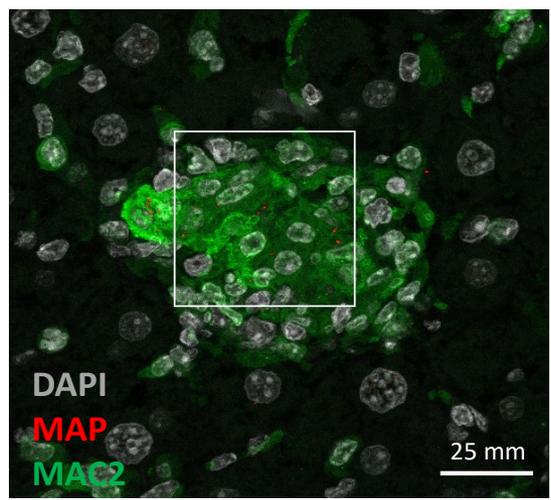
# Immunevasion von MAP

## Stickstoffmonoxid (NO) und MAP: Maus

Milz

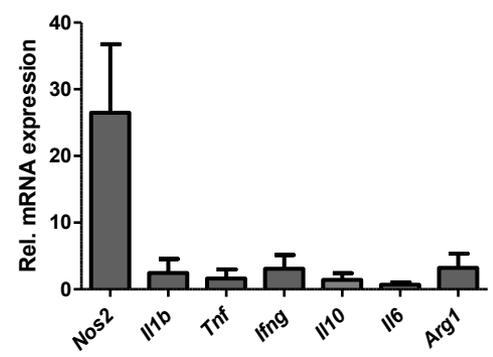
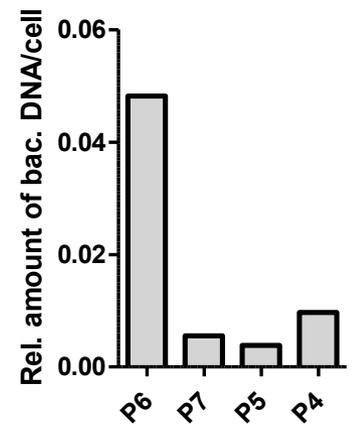
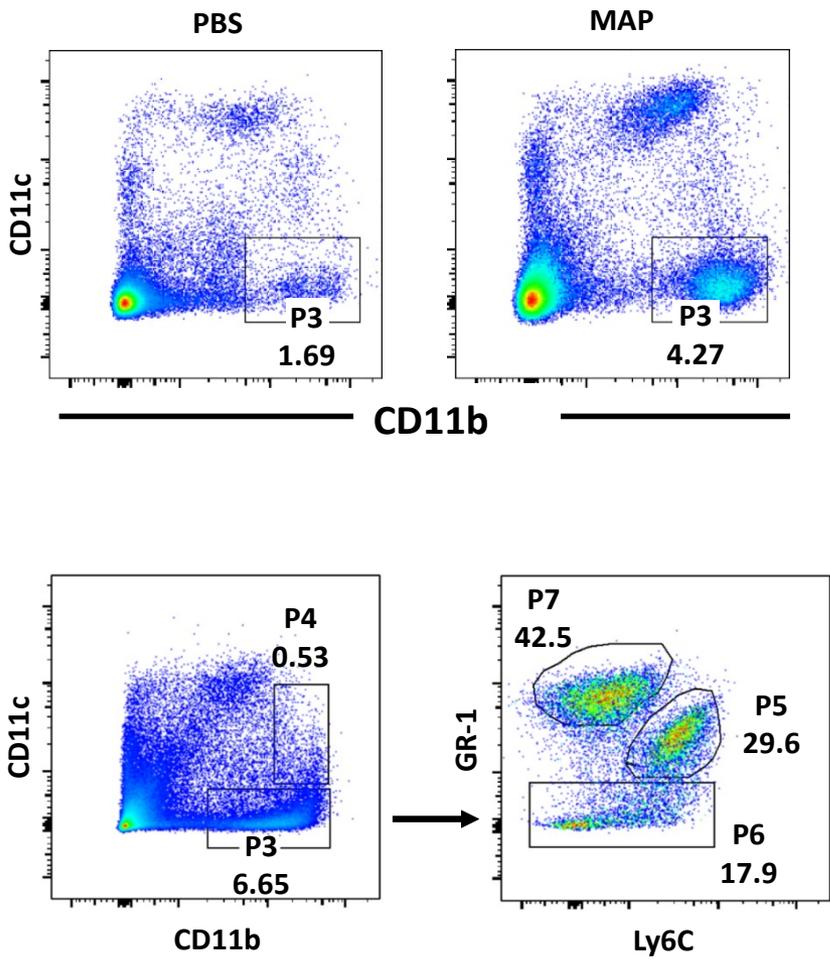


Leber



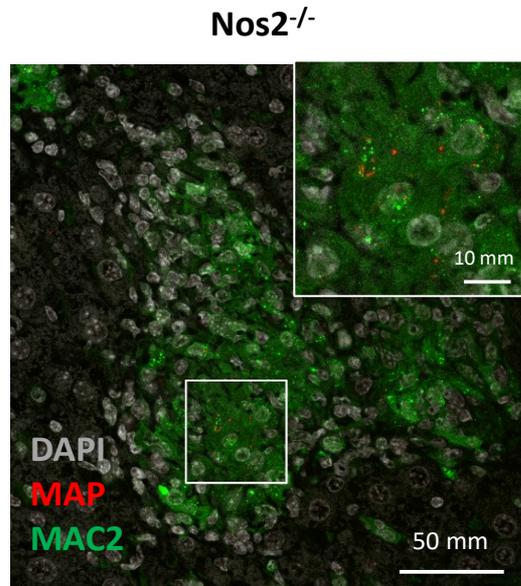
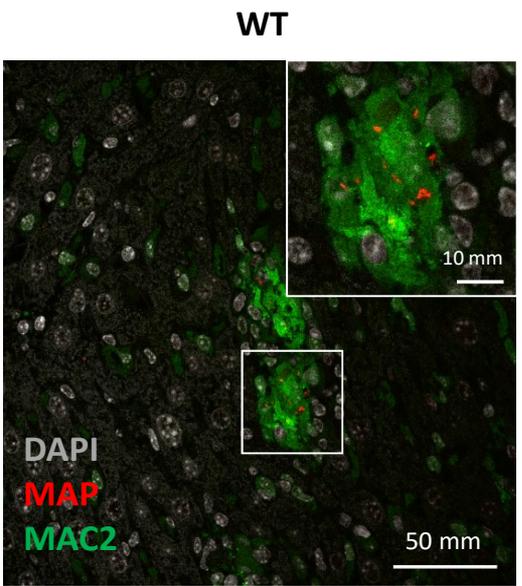
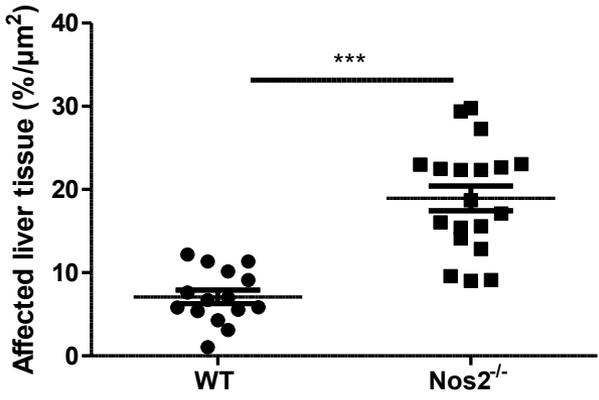
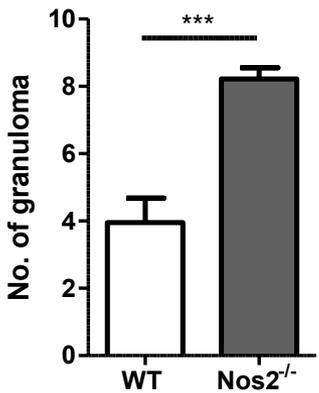
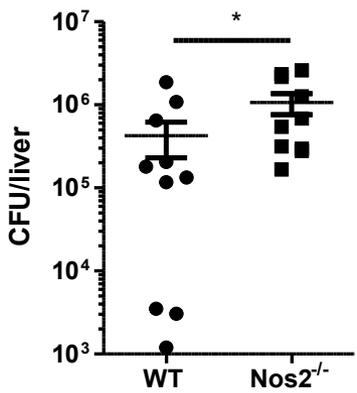
# Immunevasion von MAP

## Stickstoffmonoxid (NO) und MAP: Maus



# Immunevasion von MAP

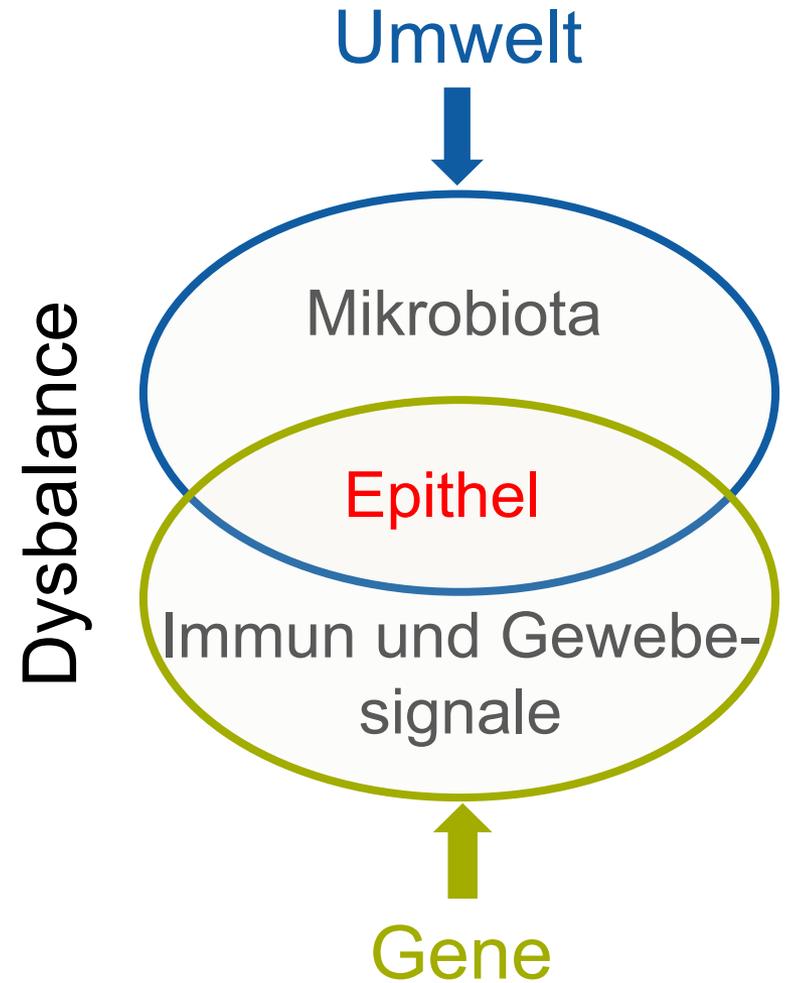
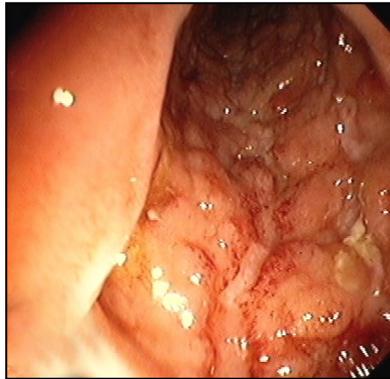
## Stickstoffmonoxid (NO) und MAP: Maus



# Morbus Crohn

Segmentale, transmurale Entzündung  
des gesamten Verdauungstrakts mit  
Häufung im distalen Jejunum

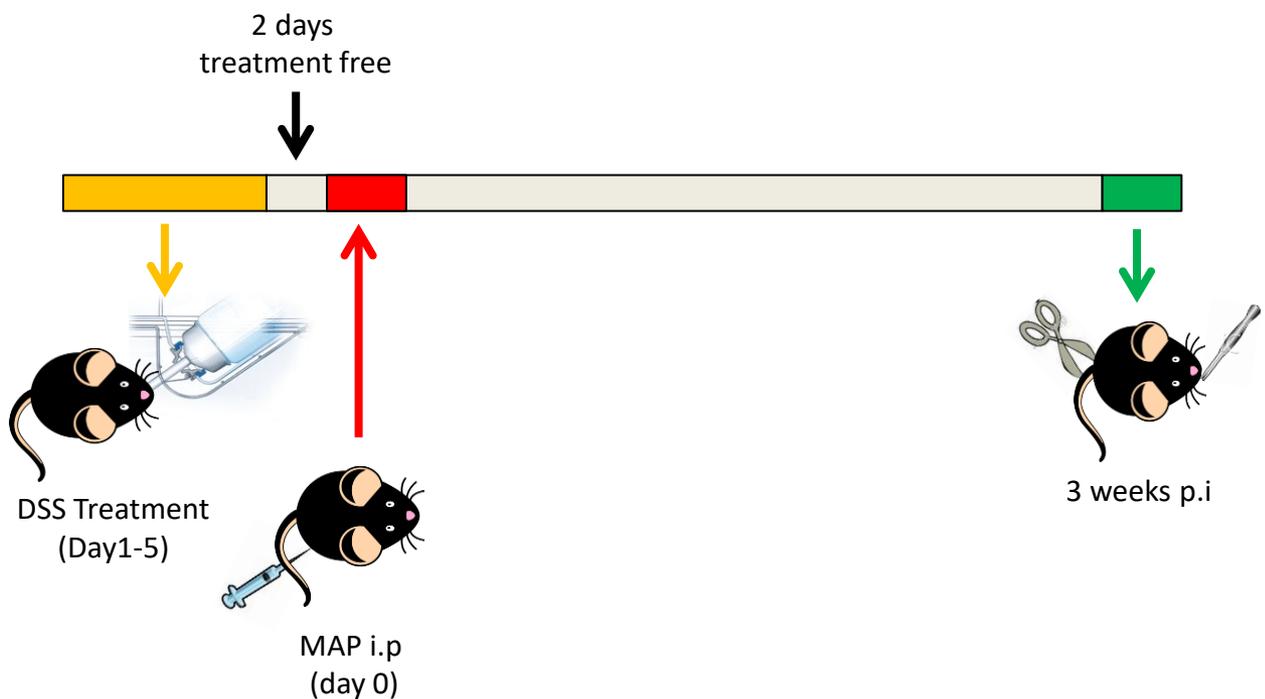
In Deutschland sind ca. 100.000-  
160.000 Patienten an M. Crohn erkrankt  
Inzidenz: 5,2 pro 100.000 Einwohner



# Immundeaktivierung durch MAP

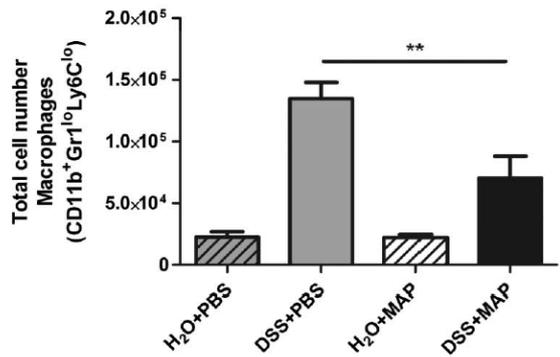
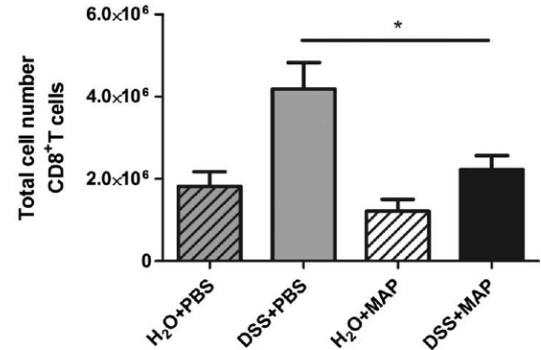
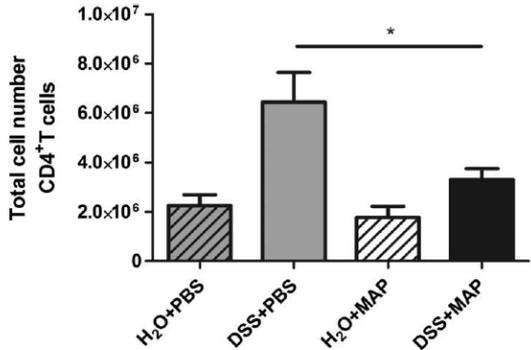
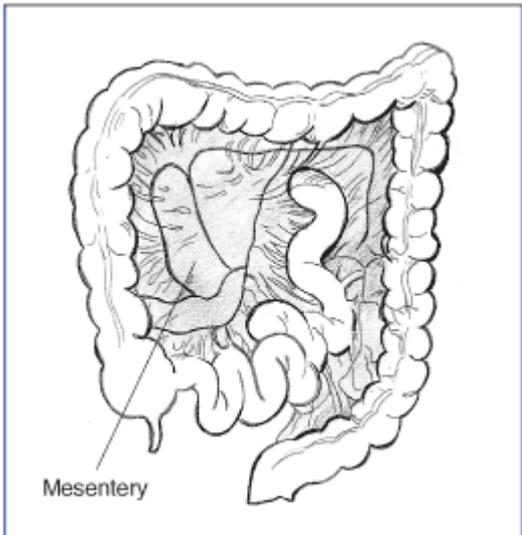
MAP Infektion verstärkt die experimentelle DSS Colitis in der Maus

## Experimental Set-up



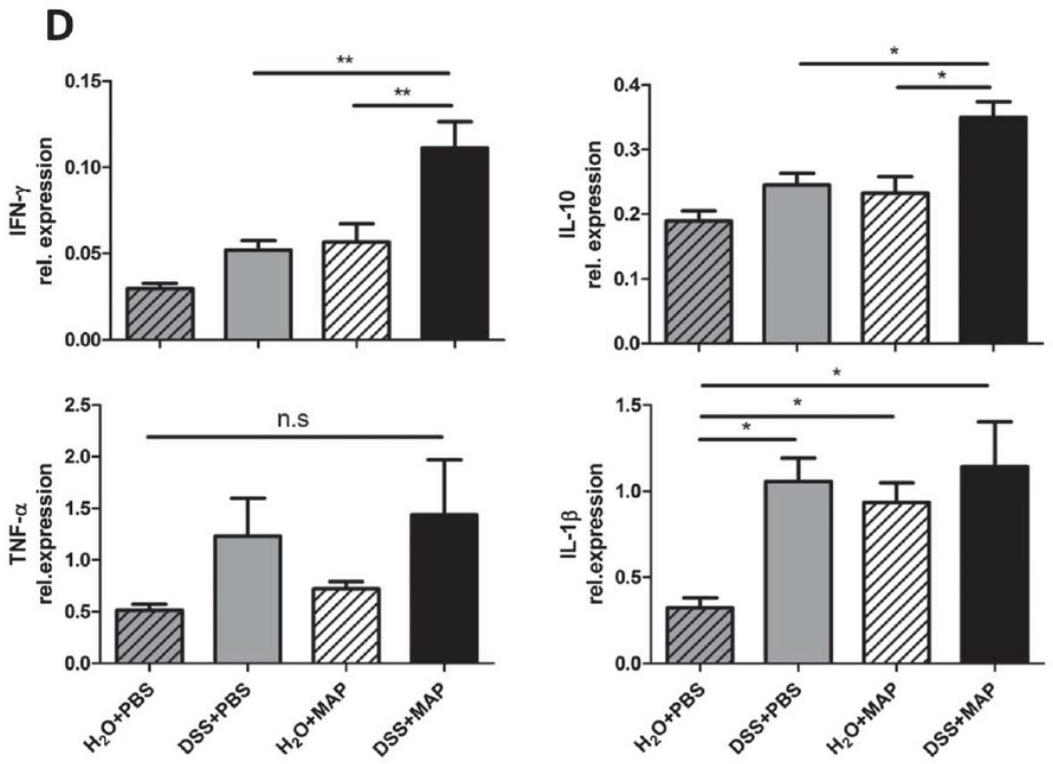
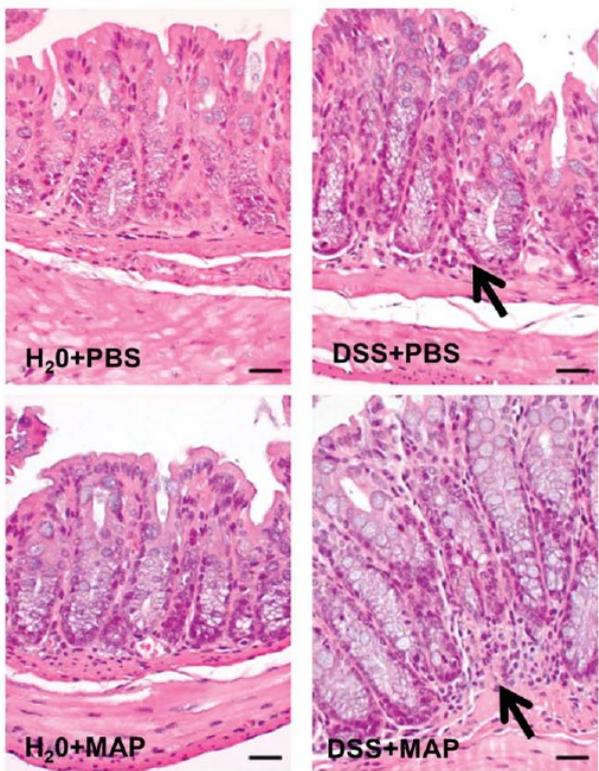
# Immundeaktivierung durch MAP

MAP verstärkt die experimentelle Colitis durch Immunsuppression



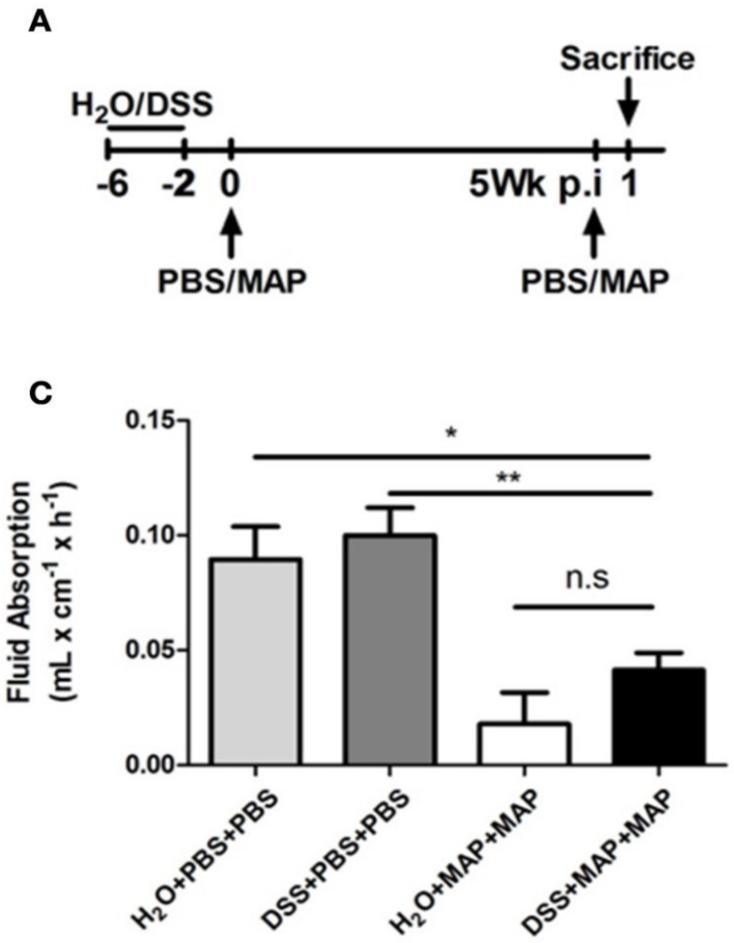
# Immundeaktivierung durch MAP

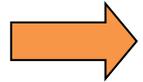
MAP verstärkt die experimentelle Colitis in der Maus



# Immundeaktivierung durch MAP

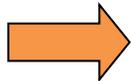
MAP verstärkt die experimentelle Colitis in der Maus





## **Hat MAP ein zoonotisches Potenzial? „Ja“**

- MAP wird zunehmend in die Umwelt eingetragen und hat hier eine hohe Tenazität
- MAP kann die Spezies-Barriere überspringen und kann im Menschen nachgewiesen werden
- MAP ist ein Darmpathogen mit spezifischen Pathogenitätsmerkmalen



## **Ist MAP ein Zoonose-Erreger?**

Die Antwort auf diese Frage ist noch offen.



# Acknowledgement

Nanthapon Ruangkiattikul  
Ketema Abdissa Merga  
Andreas Nerlich  
Nina Janze  
Kristin Laarmann

Andreas Beineke



Siegfried Weiß  
Stefan Lienenklaus



Julia Spanier  
Ulrich Kalinke



Funding



Ulrike Schleicher  
Christian Bogdan

