

28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE 2022

**Tiergesundheit – Resistenzen und
innovative Strategien**

H. WILHELM SCHAUMANN STIFTUNG

28. Hülseberger Gespräche 2022
der H. Wilhelm Schaumann Stiftung

**Hülsenberger
Gespräche
2022**

Tiergesundheit – Resistenzen und innovative Strategien

Inhaltsverzeichnis

Begrüßung.....	W. WEISTHOFF	7
Global Change – Auswirkungen auf die Tiergesundheit aus ökonomischer Sicht	F.J. CONRATHS	10
Diskussion		
Gesunde Nutztiere, sichere Lebensmittel.	P. STEINBERG	20
Diskussion		
Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren	K.F. STOCK	33
Diskussion		
Management von Zoonosen in der Nutztierhaltung	C. MENGE	46
Diskussion		
Paratuberkulose nur eine Erkrankung des Rindes?	R. GOETHE	56
Diskussion		
Bedeutung und aktuelle Entwicklung von viralen Erkrankungen bei Nutztieren	P. BECHER	66
Diskussion		
Epidemiologie der Resistenzentwicklungen	A. KÄSBOHRER	75
Diskussion		
Mechanismen von Antibiotikaresistenzen von Bakterien von Mensch und Tier – Lösungsansätze und Risiken	C. KEHRENBERG UND A. MÜLLER	85
Diskussion		

Breeding for disease resistance and reduced disease transmission	A. DÖESCHL-WILSON	94
Diskussion		
Resistenzzüchtung bei Nutzpflanzen	C. JUNG	105
Diskussion		
Klassische therapeutische Konzepte – alternative Ansätze und deren Grenzen.	W. BÄUMER	115
Diskussion		
Impfungen von Tieren: Gegenwärtige Entwicklungen und Konzepte.	E. MUND	124
Diskussion		
Wie alte Waffen helfen, neue therapeutische Ansätze gegen Infektionskrankheiten zu finden.	M. VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE	134
Diskussion		
Pro- und Präbiotika – Wunsch oder Wirkung?	J. ZENTEK	143
Diskussion		
Zusammenfassung	G. BREVES	156
Schlusswort.	E. KALM	159
Referenten der HÜLSENBERGER GESPRÄCHE 2022		161
Teilnehmer der HÜLSENBERGER GESPRÄCHE 2022		164
Hülsenberger Gespräche von 1965 bis 2022		168

Begrüßung zu den »28 Hülßenberger Gesprächen 2022«



Durch die Corona-Pandemie ist ebenfalls die weltweite Agrarwirtschaft aus dem Gleichgewicht geraten. Gleichzeitig wurde das weltweite Marktgeschehen durch das Auftreten der Afrikanischen Schweinepest zusätzlich belastet. Parallelen zwischen diesen beiden Pandemien sind vorhanden. Betrachten wir nun das Programm der diesjährigen Hülßenberger Gespräche. Auch in der Nutztierhaltung beschäftigen sich sehr viele Fragestellungen mit dem Thema Gesundheit. Wie können wir Gesundheit beschreiben? Was kostet Gesundheit? Welche Erreger beeinflussen die Gesundheit? Verändert sich auch bei Tieren der Genotyp des Erregers? Und entstehen dadurch Mutationen? Welche Maßnahmen zur Bekämpfung stehen uns zur Verfügung? Erfordern Resistenzen und Mutationen neue wissenschaftliche Vorgehensweisen? Aber auch Verwalten erfordern Resistenzen und Mutationen, neue Vorgehensweisen, aber auch verwaltungstechnische Regularien unter Ausschluss jeglichen Kompetenzgerangels. Aus dieser Aufzählung ist ersichtlich, dass nur mit einem ganzheitlichen, interdisziplinären Ansatz diese Fragestellung beantwortet werden kann. Krankheiten und Pandemien begleiten die Nutztierhaltung seit ewigen Zeiten. Bereits in der Antike mussten sich die Menschen mit Tierseuchen auseinandersetzen. Vergil, ein antiker Dichter, 70 bis 19 vor Christi, berichtete in der Georgika über die notorische Viehseuche. Bei dieser Krankheit waren nicht

nur verschiedene Tierarten betroffen, sondern es wurde auch eine Übertragung auf den Menschen berichtet. Heute stehen Zoonosen, Infektionskrankheiten, virale Erkrankungen im Fokus der Betrachtung. Das Generalthema der diesjährigen Hülßenberger Gespräche: Tiergesundheit, Resistenzen und innovative Strategien wurden in Blöcke aufgeteilt. Im ersten Tagungsblock betrachten die Referenten das komplexe Thema aus ökonomischer Sicht. Welche Kosten entstehen durch das Auftreten der verschiedenen Tierkrankheiten? Hierbei sind nicht nur Kosten durch Totalverluste, sondern auch indirekte Kosten basierend auf schlechteren tierischen Leistungen inbegriffen. Weiterhin soll auch die Frage nach der Qualität der produzierten Lebensmittel beantwortet werden. Welche Tiere können aufgrund ihrer gesundheitlichen Beeinträchtigung, in diesem Zusammenhang verzichte ich bewusst auf den Begriff Krankheit, überhaupt der Nahrungskette zugeführt werden? Der nachfolgende Tagungsblock wird sich mit dem Gesundheitsmonitoring beschäftigen. Hierbei steht die Frage der Herdengesundheit im Fokus der Betrachtung. Exemplarisch werden die nachfolgenden Referenten dann die Bedeutung und Entwicklung von Zoonosen, die auch beim Menschen immer wieder auftretende Paratuberkulose und viele andere Krankheiten betrachten. Eine zielgerichtete Bekämpfung von Krankheiten wird durch das Auf-

treten von Resistenzen erschwert. In der Corona-Pandemie wurde die Entwicklung von Corona-Impfstoffen durch das Auftreten der verschiedenen Virus-Varianten behindert. Resistenzen dagegen sind Mechanismen, die ein Lebewesen gegen schädliche Einflüsse der Umwelt, aber auch Bakterien und Viren gegenüber Medikamenten entwickeln. Unsere Referenten betrachten die epidemiologische Entwicklung von Resistenzen und geben einen Einblick in die Wirkmechanismen bei Mensch und Tier. Mit der Einführung eines Antibiotika-Monitorings bei den verschiedenen landwirtschaftlichen Nutztieren wurde in Deutschland ein großer Schritt zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes und indirekt auch von Antibiotikaresistenzen getan. Das Verbot bestimmter Wirkstoffgruppen war eine Maßnahme. So wurde der Einsatz seit 2012 um mehr als 60 % reduziert. Mit einem Einblick in die Resistenz Züchtung bei Tieren und Pflanzen setzen wir die Veranstaltung fort. Hierbei wird die spannende Frage beantwortet, ob gleiche Methoden in Tier- und Pflanzenzucht angewendet werden. Gibt es Parallelen zwischen dem Einsatz von Pflanzenschutzmitteln und den verschiedenen Arzneimitteln? Welche Möglichkeiten bieten neue Verfahren in den Genomik? Wie werden diese Verfahren letztendlich von der Gesellschaft akzeptiert. Zum Abschluss versuchen wir Antworten auf Fragen zur Prävention und Therapie infektiöser Krankheiten zu finden. Welche Konzepte, klassische oder neue Therapieansätze, neue Entwicklungen in der Immunisierung können angewendet werden? Neben den verschiedenen Maßnahmen in der Tiermedizin sind auch die ästhetischen Ansätze zu betrachten. Eine Möglichkeit ist die Verfütterung von Pro- und Präbiotika zur Reduzierung von Darmerkrankungen. In alter Tradition werden wir auch bei den diesjährigen Hülsenberger Gesprächen einen Blick über den Tellerrand werfen. Fleisch ist ein Stück Lebenskraft, lautete ein Werbeslogan der CMA aus dem Jahr 1973. Ist diese Aussage auch im Jahr 2022 noch von gesellschaftlicher Bedeutung oder ist die fleischlose Ernährung die Lebenskraft der Zukunft? Herr Professor Dr. Hirschfelder wird uns mit seinem

Vortrag „Tierische Lebensmittel zwischen Skandal und Superfood – eine Standortbestimmung und einen Ausblick zur Produktion und Konsum von tierischen Lebensmitteln geben“. Sehr geehrte Damen und Herren! Auch das diesjährige Generalthema verbindet zahlreiche wissenschaftliche Ansätze. Wie Sie aber auch sehen, ist es uns umso wichtiger, dass die verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen, Veterinärmedizin, Tierzucht, Tierhaltung und Tierernährung, Ernährungswissenschaften und Betriebswirtschaft zusammenarbeiten, damit das Thema Gesundheit neu definiert werden kann. Erste Schritte auf dem steinigen Weg zum Superfood Tierische Lebensmittel haben wir mit dem beschriebenen Antibiotika-Monitoring eingeschlagen. Die Landwirtschaft und das landwirtschaftliche Umfeld verändern sich stetig. Dieses spiegelt sich auch in den diesjährigen Hülsenberger Gesprächen wider. Die H. Wilhelm Schaumann Stiftung ist ihren Prinzipien in der mehr als 55-jährigen Geschichte treu geblieben. Die Ausrichtung von Agrarwissenschaften Fachtagungen wie zum Beispiel den Hülsenberger Gesprächen bietet Ihnen, sehr geehrte Gäste, ein Diskussionsforum, welches die Möglichkeit eröffnet, aktuelle Themen gemeinsam mit Ihren Kollegen und Kolleginnen zu diskutieren. Ein weiterer Eckpfeiler der H. Wilhelm Schaumann Stiftung ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in den verschiedenen Disziplinen der Nutztierwissenschaften. Ein Meilenstein in einer wissenschaftlichen Karriere ist die Verleihung des großen Förderpreises der H. Wilhelm Schaumann Stiftung. Mit dieser Auszeichnung werden hervorragende wissenschaftliche Leistungen im Rahmen der Habilitation prämiert. Wir haben die Verleihung des großen Förderkreises, die bereits im letzten Jahr stattgefunden hatte, bewusst verschoben und werden mit Ihnen im Rahmen der diesjährigen Veranstaltung den Großen Förderpreis an die beiden Nachwuchswissenschaftler Privatdozentin Dr. Kathrin Büttner und Juniorprofessorin Dr. da Silva verleihen und gemeinsam diese hervorragenden Leistungen würdigen. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle den Familien Seiler, die es mit viel

persönlichem und finanziellem Engagement ermöglichen, dass die vom Stiftungsgründer Herrn H. Wilhelm Schaumann im Jahr 1967 ins Leben gerufene Stiftung ihre in der Satzung festgelegten Ziele weiterführen kann. Sehr geehrte Damen und Herren, mit der Corona-Pandemie sind Themen rund um die Gesundheit aktueller denn je. Lösungen sind gefragt und müssen gemeinsam erarbeitet werden. Der Stiftungsgründer, Herr H. Wilhelm Schaumann, hat es sich immer wieder gewünscht und es ist auch heute noch Anspruch der H. Wilhelm Schaumann

Stiftung, dass ein intensiver und interdisziplinärer Meinungs-austausch geführt wird, um ein solides Fundament für weitere wissenschaftliche Bearbeitung und praktische Umsetzung zu schaffen. Nutzen Sie die diesjährigen Hülsenberger Gespräche zur intensiven Diskussion mit unseren Referenten und auch mit Ihren Kolleginnen und Kollegen. Für die Moderation des ersten Tagungsbloques erteile ich nun Herrn Professor Dr. Enno Bahrs das Wort. Uns allen wünsche ich einen erfolgreichen Verlauf der 28. Hülsenberger Gespräche. Vielen Dank.

Global Change – Auswirkungen auf die Tiergesundheit



Die Welt befindet sich in verschiedener Hinsicht im Umbruch. Zu den wichtigsten globalen Veränderungen, die sich auf die Tiergesundheit, insbesondere auf Infektionskrankheiten auswirken, gehören:

Degradierung der natürlichen Lebensräume von Wildtieren

Die zunehmende Degradierung der natürlichen Lebensräume von Wildtieren, beispielsweise durch Rodung oder Urbanisierung, beeinflusst in starkem Maße die Tiergesundheit, nicht nur die von Wildtieren, sondern auch die von Nutztieren.

Sie wird insbesondere durch das Vordringen des Menschen in die natürlichen Lebensräume von Wildtieren bewirkt und trägt wesentlich zur Verbreitung von Tierseuchen und Zoonosen bei (Jones et al., 2013, Jones et al., 2014). In großem Umfang werden Urwälder, insbesondere der tropische Regenwald, gerodet. Die Flächen dienen danach häufig der Produktion landwirtschaftlicher Nutztiere, aber auch die zunehmende Urbanisierung „kostet“ den Lebensraum von Wildtieren.

Die Degradierung der Lebensräume von Wildtieren werden zerstört in kurzer Zeit über Jahrmillionen entstandene Gleichgewichte. Insbesondere werden die „Spezialisten“ unter den Wildtieren zurückgedrängt, während sich die „Generalisten“ besser an anthropogen veränderte Landschaften anpassen können. Dieser Selektionsdruck wirkt auch auf das Mikrobiom der Wildtiere (Fackelmann et al., 2021), d.h. Infektionserreger können von „Spezialisten“ auf „Ge-

neralisten“, von ihnen weiter auf landwirtschaftliche Nutztiere und im Falle von Zoonoseerregern auf den Menschen übertragen werden.

In der Zeit von 1970 bis 2016 ging die Wildtierpopulation weltweit um 68% zurück. (WWF, Global Living Plant Index, 2020). Der Verlust an überwachten wildlebenden Wirbeltierarten fiel am stärksten in Südamerika (94%), gefolgt von Afrika (65%), Asien und der Pazifik-Region (45%), Nordamerika (33%) und Europa/Zentralasien (24%). Ein Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Wildtierpopulationen und dem Verlust an Biodiversität einerseits und der Degradierung der natürlichen Lebensräume von Tieren ist anzunehmen.

Globale Mobilität und globaler Handel

Die komplexe und dynamische globale Mobilität und der globale Handel mit Tieren führen dazu, dass infizierte Individuen nahezu jeden Punkt auf der Erde innerhalb der Inkubationszeit vieler Erreger erreichen können und sie dadurch – häufig zunächst unbemerkt – verschleppen. Erregerhaltige Erzeugnisse können eine ähnliche Funktion bei der Ausbreitung von Infektionskrankheiten übernehmen.

Landflucht und Urbanisierung hängen offensichtlich unmittelbar zusammen. Sie stellen neben Flucht und Migration Aspekte der globalen Mobilität des Menschen dar. Auch das weltweite Reisen aus wirtschaftlichen, wissenschaftlichen und touristischen und anderen Gründen ist hier einzuordnen. Der globale Handel mit Tieren und Erzeugnissen, die von Tieren

stammen, ist weltweit über die Vorgaben der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) im Rahmen der Welthandelsorganisation geregelt, um die Risiken der Verschleppung von Tierseuchen und Zoonosen zu mindern. Letztlich dient dies auch der Vertrauensbildung im internationalen Handel und der Vermeidung wirtschaftlicher Verluste durch Tierseuchen und Zoonosen.

Zu den Risikofaktoren bei der internationalen Verbreitung von Tierseuchen gehören neben dem Handel mit möglicherweise infizierten Tieren oder Erzeugnissen, die vermehrungsfähige Erreger enthalten können, das Verbringen von potenziell erregerehaltigen Lebensmitteln, kontaminierte Kleidung (inkl. Schuhwerk), unbelebte Vektoren wie kontaminierte Transportfahrzeuge und Gegenstände sowie lebende Vektoren (Arthropoden, Vögel etc.).

Steigende Populationsdichten von Mensch und Nutztieren

Die global ansteigenden Populationsdichten von Mensch und Nutztieren. Aufgrund der stetig steigenden Nachfrage an Fleisch und Fleischerzeugnissen ist mittlerweile mehr als jedes zweite auf der Erde lebende Säugetier ein vom Menschen gehaltenes Nutztier.

Nutztiere spielen nicht nur eine epidemiologisch wichtige Rolle als Reservoir, Vektoren, „mixing vessels“ und Amplifikatoren für Infektionserreger, manche Haltungs- und Transportbedingungen verleiten auch zu einem wenig sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Substanzen. Dies führt zu einer Anreicherung von resistenten Erregern und Resistenzgenen, deren Ausbreitung wiederum durch die globale Mobilität und den globalen Handel gefördert wird.

Globale Erwärmung und Klimawandel

Die durch den Klimawandel veränderten Umweltbedingungen wirken sich direkt und indirekt auf die Tiergesundheit aus. Indem sich z.B. Insekten und Zecken von Infektionskrankheiten in neuen Gebieten etablieren können, scheint es insbesondere zur Ausbreitung von Vektorübertragenen Krankheiten in

Regionen zu kommen, in denen diese Infektionen zuvor nicht heimisch waren.

Bei den globalen Auswirkungen des Klimawandels kommt es nicht allein auf die global oder regional mehr oder weniger kontinuierlich steigenden Temperaturen an. Einzelereignisse, die möglicherweise mit der globalen Erwärmung in Zusammenhang stehen, wie besonders warme Sommer oder Starkwetterereignisse können einen mehr oder weniger irreversiblen Trigger-Effekt auslösen. Es wird vermutet, dass sich auf diese Weise die Blauzungenkrankheit ab 2006 nördlich der Alpen etablierte (Conraths et al., 2010). In vielen Regionen Afrikas begünstigen starke Regenfälle und nachfolgende Überschwemmungen örtliche Epidemien des Riftalfiebers, einer bedeutenden Vektorübertragenen Tierseuche und gefährlichen Zoonose (Gerdes, 2004).

In den letzten beiden Jahrzehnten ist es weltweit zu einer Ausbreitung von Vektorübertragenen Tierseuchen und Zoonosen sowie zum Auftreten von Infektionskrankheiten in Regionen gekommen, in denen diese Seuchen vorher nicht heimisch waren (Blauzungenkrankheit, Westnil-Fieber, Chikungunya-Fieber, Dengue-Fieber, Japan-Enzephalitis, Schmallenberg-Virus, Lumpy Skin Disease).

Darüber hinaus spielt der Mensch immer wieder eine wichtige Rolle als „Vektor“ von Tierseuchen (z. B. Maul- und Klauenseuche, Afrikanische Schweinepest) und Zoonosen (z. B. Riftalfieber). Schließlich kommt es teils auch zur interkontinentalen Ausbreitung von Tierseuchen durch Wildtiere (Geflügelpest, Afrikanische Schweinepest) oder Infektionen des Menschen, die ursprünglich von Tieren stammen, breiten sich weltweit aus (SARS-CoV-2).

Bezüglich des Einflusses der globalen Erwärmung auf die Ausbreitung von Tierseuchen ist festzuhalten, dass die Auswirkungen des Klimawandels in diesem Zusammenhang plausibel und wahrscheinlich sind. Dies gilt vor allem bei Krankheiten, die durch wechselwarme lebende Vektoren (insbesondere Arthropoden) übertragen werden. Genaue Prognosen zur Ausbreitung sind jedoch schwierig und häufig spekulativ. Viele Aussagen in der wissenschaftlichen Literatur zu

behaupteten Zusammenhängen zwischen dem Klimawandel und der Ausbreitung von Seuchen sind durch die Daten in den jeweiligen Arbeiten nicht gestützt (Heffernan et al., 2012). Für die Folgenabschätzung dringend benötigte Meta-Analysen existieren in diesem Bereich kaum.

Interaktion der global wirkenden Einflussfaktoren

Die genannten Einflussgrößen wirken nicht nur für sich allein, sondern entwickeln synergistisch eine größere Schadwirkung als die Summe der Einzelfaktoren.

Ökonomische Folgen von Tierseuchen

Bezüglich der ökonomischen Folgen von Tierseuchen gibt es für Deutschland publizierte Kosten- oder Nutzen/Kosten-Analysen für die Blauzungenkrankheit (Gethmann et al., 2015, 2020), die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (Gethmann et al., 2015; Probst et al., 2013) und für die Bovine Virusdiarrhoe (Gethmann et al. 2019). Für viele andere Tierseuchen, insbesondere auch für erfolgreich bekämpfte bzw. getilgte Infektionskrankheiten von Tieren und Zoonosen wie die Aujeszkysche Krankheit, Brucellose, Rindertuberkulose und die Tollwut bei terrestrischen Tieren fehlen Schätzungen zu den Kosten und zum wirtschaftlichen Nutzen. Eine Kalkulation der Kosten der BHV-1-Sanierung in Deutschland kann voraussichtlich in Kürze abgeschlossen werden.

Gründe dafür, dass es in Deutschland früher kaum üblich war, die Kosten von Tierseuchen und ihrer Bekämpfung zu bestimmen, mögen darin liegen, dass die erforderlichen Daten, wenn sie überhaupt vorliegen, auch durch das föderale System oft stark fragmentiert und häufig nicht einheitlich erfasst sind. Oft waren Entscheidungen zur Bekämpfung von Tierseuchen nicht primär an Nutzen/Kosten-Erwägungen orientiert, sondern berücksichtigten auch Aspekte wie das Tierwohl, die Vorgaben des EU-Rechts und Interessen im Bereich der Landwirtschaft.

International existieren Schätzungen der Kosten, die einzelne Tierseuchen in bestimmten Ländern oder

Regionen verursachen. Die Motivation, die zur Erstellung solcher Analysen führt, ist unterschiedlich. Teils erfolgen die Berechnungen aus wissenschaftlichen Gründen. In diesen Fällen ist günstig, dass die Ergebnisse häufig wissenschaftlich publiziert werden und somit allgemein zugänglich sind. Allerdings werden in wissenschaftlichen Veröffentlichungen nicht selten Kosten für bestimmte Tierseuchen beziffert, ohne dass die Art der Berechnung transparent wäre.

Insbesondere dann, wenn solche Kostenschätzungen bei der Beantragung von Forschungsmitteln verwendet werden, besteht das Risiko einer Überschätzung der Kosten, weil mit dem Hinweis auf die wirtschaftliche Bedeutung einer Tierseuche die Relevanz des Forschungsvorhabens unterstrichen werden soll. Andere Kostenschätzungen oder Nutzen/Kosten-Analysen erfolgen aus regulatorischem oder öffentlichem Interesse. Häufig werden die Ergebnisse solcher Berechnungen oder Schätzungen nicht wissenschaftlich publiziert, wohl aber gelegentlich in den Medien aufgegriffen. So wurde im Juni 2019 berichtet, dass die chinesische Schweineproduktion einen Wert von 128 Milliarden US-Dollar hatte und zu diesem Zeitpunkt in der Schweineproduktion ein Verlust von 30% als Folge der Epidemie von Afrikanischer Schweinepest in dem Land erwartet wurde (<https://asia.nikkei.com/Business/Agriculture>; Zugriff am 01.06.2019). Die Berechnungsmodalitäten blieben dabei unklar.

Um einige Eindrücke von den Kosten zu geben, die durch Tierseuchen weltweit verursacht werden, seien folgende Zahlen ohne Rücksicht darauf genannt, ob die Schätzungen vergleichbar sind:

Maul- und Klauenseuche

Es wurde geschätzt, dass allein die Maul- und Klauenseuche (MKS) in Ländern mit endemischer Verbreitung Kosten in Höhe von 6,5 – 21 Milliarden US-Dollar pro Jahr verursacht, zu denen sich ca. 1,5 Milliarden US-Dollar pro Jahr durch Ausbrüche der Tierseuche in MKS-freien Ländern und Regionen addieren (Knight-Jones & Rushton, 2013).

Blauzungenkrankheit

Die von der Blauzungenkrankheit weltweit verursachten Kosten wurden auf 3 Milliarden US-Dollar pro Jahr taxiert (Rushton & Lyons, 2015).

Neosporose des Rindes

Reichel et al. (2013) schätzten in einem „Systematic Review“ die jährlichen wirtschaftlichen Folgen der bovinen Neosporose, einer protozären Infektion, die als eine der weltweit wichtigsten Abortursachen beim Rind gilt, auf ca. 1,3 Milliarden US-Dollar.

Die weltweiten Kosten von Tierseuchen – The Global Burden of Animal Diseases

Die Gesamtkosten, die durch Tierseuchen weltweit verursacht werden, sind bislang noch nicht berechnet worden. Im internationalen Maßstab fehlt es bisher an einer einheitlichen Methodik, um die Kosten von Tierseuchen und ihrer Bekämpfung standardisiert zu erfassen und zu vergleichen. Die Weltorganisation für Tiergesundheit hat daher 2016 ein Projekt zur Erfassung dieser Kosten ins Leben gerufen (Huntington et al., 2021). Mit konkreten Ergebnissen ist in ca. 4-5 Jahren zu rechnen.

Zur Minderung der Folgen von Tierseuchenausbrüchen muss weiterhin der Schwerpunkt auf Vorbeugung unter Berücksichtigung aller Faktoren liegen, die globale Risiken für die Tiergesundheit darstellen. Der Überwachung des weltweiten Handels mit Tieren und Erzeugnissen, die von Tieren stammen, gemäß den Regularien der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) kommt dabei eine zentrale Rolle zu.

Literaturverzeichnis

- Conraths FJ, Gethmann JM, Hoffmann B, Beer M, Kramer M, Staubach C (2010). Impact of climate change on orbivirus infection. *Nova Acta Leopoldina* 381:93-98.
- Fackelmann G, Gillingham MAF, Schmid J, Heni AC, Wilhelm K, Schwensow N, Sommer S. (2021). Human encroachment into wildlife gut microbiomes. *Commun Biol* 4(1):800
- Gerdes GH. (2004). Rift Valley fever. *Rev Sci Tech.* 23(2):613-23.
- Gethmann J, Probst C, Sauter-Louis C, Conraths FJ. (2015). Economic analysis of animal disease out-breaks-BSE and Bluetongue disease as examples. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 128(11-12):478-82.
- Gethmann J, Probst C, Bassett J, Blunk P, Hövel P, Conraths FJ. (2019). An Epidemiological and Economic Simulation Model to Evaluate Strategies for the Control of Bovine Virus Diarrhea in Germany. *Front Vet Sci.* 6:406.
- Gethmann J, Probst C, Conraths FJ (2020). Economic Impact of a Bluetongue Serotype 8 Epidemic in Germany. *Front Vet Sci.* 7:65.
- Heffernan C, Salman M, York, L (2012). Livestock infectious disease and climate change: a review of selected literature. *CAB Reviews* 7, 1 –26.
- Huntington B, Bernardo TM, Bondad-Reantaso M, Bruce M, Devleeschauwer B, Gilbert W, Grace D, Havelaar A, Herrero M, Marsh TL, Mesenhowski S, Pendell D, Pigott D, Shaw AP, Stacey D, Stone M, Torgerson P, Watkins K, Wieland B, Rushton J. (2021). Global Burden of Animal Diseases: a novel approach to understanding and managing disease in livestock and aquaculture. *Rev Sci Tech.* 40(2):567-584.
- Jones BA, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said MY, McKeever D, Mutua F, Young J, McDermott J, Pfeiffer DU. (2013). Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(21):8399-404.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. (2014). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451(7181):990-3.
- Knight-Jones TJ, Rushton J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease – what are they, how big are they and where do they occur? *Prev Vet Med.* 112(3-4):161-73.
- Probst C, Gethmann JM, Heuser R, Niemann H, Conraths FJ. (2013). Direct costs of bovine spongiform encephalopathy control measures in Germany. *Zoonoses Public Health.* 60(8):577-95.
- Reichel MP, Alejandra Ayanegui-Alcérreca M, Gondim LF, Ellis JT (2013). What is the global economic impact of Neospora caninum in cattle – the billion dollar question. *Int J Parasitol.* 43(2):133-42.
- Rushton J, Lyons N. (2015). Economic impact of Bluetongue: a review of the effects on production. *Vet Ital.* 51(4):401-6.

Diskussion



BAHR, HOHENHEIM

Meine Damen und Herren, die Diskussion ist eröffnet und ich bitte um Wortmeldungen.

VAHLENKAMP, LEIPZIG.

Herzlichen Dank für den sehr umfassenden Vortrag. Aus meiner Sicht stellt sich immer wieder die Frage, was ist eigentlich Ursache dessen? Und da wird häufig die Tierhaltung in den Vordergrund gestellt, es werden Verhaltensweisen in den Vordergrund gestellt, aber meines Erachtens ist Ursache dieser ganzen Problematik, die massive Zunahme der Weltbevölkerung; mit der Folge, dass wir die Menschen mit hochwertigen Lebensmitteln versorgen müssen, dass wir sie mit Energie versorgen müssen. Und das sind eigentlich die Herausforderungen, die es gibt, Davon zu trennen sind die Aspekte, die darauf eingehen, was ist vermeidbar, was benötigen wir eigentlich wirklich. Aus der eigenen Historie kann man lernen!. Zur Hochzeit der Backsteingotik hat man die Wälder abgeholzt, um die Steine zu brennen. Dabei sind auch viele Dinge passiert, die einfach überflüssig waren, natürlich im Sinne der Backsteingotik sicherlich anders zu beurteilen, aber wir müssen uns meines Erachtens die dringende Frage stellen: Was brauchen wir, um die Weltbevölkerung zu versorgen und gleichzeitig eben den Planeten so zu schützen, wie wir ihn schützen können? Da wird es immer wieder zu Kompromissen kommen. Aber die massive Zunahme der Weltbevölkerung seit der Industrialisierung ist eigentlich Grundlage für all die Probleme, die wir momentan

haben. Und natürlich, und da gebe ich Ihnen absolut recht, ist es sehr einfach zu sagen: Ja, Klimawandel ist für alles verantwortlich. Es ist ein Aspekt von vielen. Und heute, wenn man diese ganzen Reiserouten sieht, wie viele Insekten werden transportiert in Flugzeugen, in Regionen, die sie vorher nie gesehen haben? Also da sind sehr, sehr komplexe Dinge, die eben schwierig zu beurteilen sind.

CONRATHS, GREIFSWALD

Ich bin sehr dankbar für dieses Statement. Ich hätte das nicht treffender sagen können. Auch auf die Gefahr hin, dass man sich dann, wenn man das Bevölkerungswachstum kritisiert, eigentlich immer nur unbeliebt macht, denn die Politik macht ja eigentlich zumindest bei uns das Gegenteil, sie fördert Familien, dass es Kinder gibt. Und wenn man dann zum Beispiel im Moment nach China schaut, sie alle wissen, in China galt lange Zeit die Ein-Kind-Politik. Das ist aufgegeben worden. Warum? Weil die wirtschaftliche Entwicklung des Landes sich mit dem Bevölkerungsrückgang beziehungsweise der Altersstruktur, die sich durch die Ein-Kind-Politik ergeben hat, nicht aufrechterhalten lässt. Ein katastrophales Signal aus meiner Sicht. Es gibt viel zu viele von uns und wir sind in unserer Masse die Ursache für einen Großteil der Probleme. Da kann ich Thomas Vahlenkamp nur zustimmen. Um aber das zu ändern, müsste eine politische Bereitschaft bestehen; nicht nur national, sie müsste weltweit bestehen. Da wird immer projiziert, dass die Bevölkerungsdichte, also ich glaube

Mitte des Jahrhunderts in Afrika ihren Höhepunkt erreichen wird und danach dann abfallen wird. Ich persönlich bin ein bisschen skeptisch, was Prognosen angeht. Den Zeitraum von 20 - 30 Jahren können wir schwer einschätzen, man kann es nicht so genau wissen. Aber das ist die Grundlage des Problems übrigens auch für den Klimawandel. Jeder Mensch insbesondere wir, verbrauchen so viel Energie, dass es sich massiv auswirkt, so und nicht anders. Wie man es lösen kann, weiß ich aber nicht. Also ich glaube, da sind wir hier auch alle zu klein dafür, jedenfalls ich.

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Vielen Dank erstmal für den interessanten Vortrag. Mich würde interessieren, wären wir in einer besseren Situation, wenn wir die Nutztierhaltung reduzieren und mehr vegetarisch leben, oder würden wir einfach nur die Tierkrankheiten durch Pflanzenkrankheiten ersetzen? Gibt es darüber eine Studie.

CONRATHS, GREIFSWALD

Also das finde ich ist eine sehr interessante Frage. Ich verstehe von Pflanzenkrankheiten nahezu nichts. Ich weiß nur, dass es sie gibt und dass sie sich auch ausbreiten. Es gibt also gelegentlich Kontakte zu den Epidemiologen, die sich mit den Pflanzenkrankheiten beschäftigen und die Werkzeuge und auch die Probleme sind sehr ähnlich. Also in dem Sinne dessen, was wir gerade diskutiert haben, glaube ich, dass das nur eine Verlagerung des Problems wäre. Es läuft am Ende darauf hinaus, es gibt zu viele von uns und egal, wovon wir uns ernähren, bei den Massen von Menschen, die es gibt, führt dies dazu, dass es im Pflanzensektor und im Tiersektor Probleme gibt. Und wenn wir also jetzt stärker, was wir seit einigen Jahren machen, auf die aquatischen Organismen zur Ernährung gehen, hat es die gleiche Konsequenz. Studien dazu gibt es, meiner Meinung nach, also zumindest kenne ich keine. Aber es wäre sehr interessant.

HASENPUSCH, BONN

Herr Conraths, Vielen Dank für den sehr schönen Vortrag. Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage ist die:

Wir erleben ja den Rückgang staatlicher Verantwortung, gleichzeitig haben Sie sehr schön dargestellt, dass wir eine Globalisierung in der Entwicklung irgendwo haben; meine Frage an Sie ist; mögen Sie eine Einschätzung abgeben zur Anwendung der Instrumente, wir haben ein neues Gesundheitsgesetz, das ganz klar verlagert in Richtung des Operators, wie es so schön heißt, ein Rückzug mehr oder weniger gesellschaftlicher Verantwortung, ist das richtig? Der zweite Punkt ist da mögen Sie eine Einschätzung abgeben zur Bekämpfung; wir schwanken ja in manchen Bereichen zwischen Irrigation und Vakzination und sind wir gut genug vorbereitet im Hinblick auf Vakzinen? Und vielleicht können Sie auch eine Einschätzung zu möglicherweise gentechnisch veränderten Vakzinen geben.

CONRATHS, GREIFSWALD

Also der erste Punkt die Verlagerung der Verantwortung. Ich sage mal im deutschen Sprachgebrauch auf den Tierhalter, das wäre zumindest der Begriff nach dem Tiergesundheitsgesetz, der hat sich bei uns eben mit der Novellierung des Tiergesundheitsgesetzes ja schon angedeutet. Ich glaube, dass es wichtig ist, auch die Tierhalterinnen und Tierhalter an ihre Verantwortung zu erinnern, auch an das, was Prävention anbetrifft. Wir haben in den letzten Jahren viel versucht zu tun in Richtung Biosicherheit und ich glaube, dass das an manchen Stellen zumindest zu massiven Investitionen geführt hat. Wenn man sich also die Betriebe anschaut, die Nutzgeflügel halten, dann kann man also zum Beispiel sehen, dass bei den Putenhaltungen wieder massiv investiert worden ist, also auch in den Gebieten, wo es eine hohe Populationsdichte gibt, um Einträge von hoch pathogener Influenza zu verhindern. Ob das alles dann, trotz relativ vieler Eigeninitiativen, mit relativ wenigen staatlichen Regelungen gleichsinnig gut ist, das sei mal dahingestellt. Weil also Dinge, die man dann anbieten kann aus der wissenschaftlichen Sicht, ich nenne mal die Risikoampel, die die Universität Vechta mit unserem Beitrag erstellt hat, dann doch nur sehr begrenzt zu Akzeptanz führt. Das mag auch an der Art und Weise

liegen, wie wir es gemacht haben. Ich will nicht sagen, dass das der Goldstandard war. Es zeigt aber am Ende, dass es wohl balanciert sein muss. Also es muss einfach doch in einem erheblichen Maße staatliche Eingriffe/Unterstützer geben und wie schwierig das wird, sieht man zum Beispiel jetzt in der jüngsten Vergangenheit am Beispiel Afrikanische Schweinepest. Wenn Sie dann sehen, dass der freie Markt dafür gesorgt hat, dass es in Deutschland nur noch wenige Schlachthöfe gibt, auf denen Schweine überhaupt geschlachtet werden können, und wenn Sie dann in eine Situation kommen, dass also in einer bestimmten Region die Afrikanische Schweinepest bei Hauschweinen ausbricht und dann eben die Schweinehaltung in der Umgebung unter Restriktionen fällt, dann finden sie kaum noch einen Schlachthof. Und wenn sie einen finden, dann möchten sie die Preise, die, die noch bereit sind, für die Schweine zu zahlen, gar nicht wissen. Dafür kann man dann wirklich nicht mehr produzieren, sodass es dann eben auch Auswirkungen auf den Markt insgesamt hat. Vielleicht dazu, als Versuch einer Antwort. Vielleicht mögen Sie noch mal nachfragen, wenn das nicht den Kern Ihrer Frage getroffen hat. Was die Impfstoffe angeht, als ich am FLI war, galten innerhalb EU vor allen Dingen britische Vorschläge, die ja nun inzwischen bekanntermaßen nicht mehr Mitglied der EU sind, die neue Vaccination Policy, also Vermeidung der Impfung um jeden Preis, weil es hieß: „Wer impft, hat die Seuche“, und das sollte man tunlichst lassen. Ich denke, dass wir da einen differenzierteren Ansatz brauchen. Wir haben also bei uns im Institut gemeinsam mit Niedersachsen mal versucht zu schauen, wie man denn in Niedersachsen zumindest in bestimmten Gebieten im Falle eines Ausbruchs der Maul- und Klauenseuche verantwortlich impfen könnte, um Tötungen von Tieren zu vermeiden. Zugegebenermaßen gegen einen erhöhten Preis gegenüber dem Ansatz, einfach nur zu töten. Aber das ist eine Anforderung, die gesellschaftlich sozusagen heutzutage erfolgt. Im Moment wird intensiv in der EU darüber nachgedacht, unter welchen Bedingungen und ob diese Bedingungen jetzt schon nicht erfüllt werden, gegen A-Viren-Influenza

zu impfen. Und nicht also das aktuelle Geschehen in Südfrankreich beispielsweise, hat die französische Regierung vielleicht ein bisschen auch unter dem Eindruck des Präsidentschaftswahlkampfes die Nationalversammlung dazu gebracht zu sagen, wir wollen den Tierhaltern entgegenkommen und wollen also impfen. An der Stelle würde ich sagen, dazu ist wirklich eine differenzierte Betrachtung notwendig. Weil Impfung nicht heißen kann Abrücken von Standards der Hygiene oder Biosicherheit. Und wenn Sie sich anschauen, wir haben in Deutschland auch Probleme, aber ich nehme dieses Beispiel aus Südfrankreich, welche Tiere betroffen sind, das sind die Gänse, aus denen Gänseleberpastete gemacht wird. Die werden im Freiland gehalten und sind damit also a priori einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Das kann man glaube ich, gar nicht bestreiten. Die gleiche Situation sehen Sie übrigens auch in Ungarn. Bei uns wird die Diskussion aber auch geführt. Sie wird teilweise unter falschen Vorzeichen geführt. Einen Broiler, der, korrigieren Sie mich, 42 Tage lebt, zu impfen, macht aus meiner Sicht wirtschaftlich überhaupt keinen Sinn. Bei Gänse Eltern kann es Sinn machen, weil die lange leben und sie müssen auch draußen gehalten werden. Also ich will nur sagen, an der Stelle müssen wir weiter überlegen. Auch bei der afrikanischen Schweinepest wird teilweise eine Gespenster-Diskussion geführt zum Schutz vor der Afrikanischen Schweinepest in Hauschweinebeständen brauchen wir bei allem Respekt von der Impfstoffindustrie meines Erachtens keinen Impfstoff. Wir haben in Deutschland bisher fünf Ausbrüche in Schweinehaltungen gehabt. Davon wären vier ganz sicher vermeidbar gewesen, wenn denn einigermaßen akzeptable Biosicherheitsbedingungen eingehalten worden wären. Dafür braucht man nicht im ganzen Land flächendeckend zu impfen. Wer will denn das bezahlen, wenn wir alle impfen, wo ein Impfstoff bei der Afrikanischen Schweinepest sinnvoll wäre, hilfreich wäre der Wildschweinebereich. Da sind wir aber bei der anderen Frage, was Sie im Nebensatz sozusagen gefragt haben. Wie sieht es mit gentechnisch veränderten Organismen aus? Die Impfstoffkandidaten, die es dort gibt, sind alle gentechnisch

veränderte Organismen und wir würden dann einen Freisetzungsversuch machen müssen, wenn wir dann die Impfstoffe einsetzen, wo nichts mehr zurückzuholen ist. Das heißt, da sind natürlich auch entsprechend hohe Anforderungen an die Sicherheit solcher Impfstoffe zu stellen. Das ist also aus meiner Sicht so ein bisschen das Spannungsfeld, das sich da auf tut.

BAHRS, HOHENHEIM

Ganz herzlichen Dank. Was erwarten Sie von zukünftigen Tierseuchen, die wir doch gar nicht so sehr auf dem Schirm haben? Ich finde sie sind fast dafür prädestiniert in ihrer Entwicklung und in ihrer Verbreitung bedeutende ökonomische Auswirkungen zu haben?

CONRATHS, GREIFSWALD

Ja, das ist extrem schwer vorherzusagen. Mein Spruch dabei ist immer der: „Ich bin Wissenschaftler, kein Prophet“, Aber wir haben schon einige da, die sehr viel Ärger machen und die auch weiterhin enorme Kosten verursachen werden. Der Afrikanische Schweinepest gehört dazu. Die Anstrengungen, die im Moment im Wildschweinebereich in Brandenburg, in Mecklenburg-Vorpommern bzw. auch in Sachsen gemacht werden, zeigen, dass es zumindest nach den Daten aus Brandenburg, dass es möglich ist, das unter Kontrolle zu bringen, aber mit einem enormen Aufwand für ein einzelnes Bundesland. Da reden wir über weiß ich nicht viele 10 Millionen €, vielleicht Hunderte von Millionen von Euro, die ein Bundesland dafür pro Jahr aufwenden muss. Wie lange das selbst in einem reichen Land wie Deutschland durchgehalten werden kann, kann ich Ihnen nicht sagen. Ich sehe die Signale aus einem der Bundesländer, die sagen: „Sollen wir nicht einfach die Afrikanische Schweinepest bei Wildschweinen in Afrikanischer Schweinepest sein lassen?“, und versuchen, zur Weltorganisation für Tiergesundheit zu gehen und zu sagen dereguliert das doch bitte, das interessiert doch keinen, wenn da die Wildschweine infiziert sind, solange nicht die Hausschweine infiziert sind. Ganz schlechte Idee, weil wenn man selbst ein Problem

hat damit, dann zur OIE zu gehen, und zu sagen, das wollen wir jetzt weg definiert haben, wird nicht funktionieren, weil da wird demokratisch entschieden, da werden die anderen sagen, dass es euer Problem ist, seht mal selbst zu wie ihr das gelöst kriegt. Das heißt also, auch da ist natürlich ein Preisschild dran, auch wenn wir nicht wissen, was draufsteht. Aber wir sind in einer Situation, wo bei uns in Deutschland aufgrund des föderalen Systems die Kosten bei den Ländern bleiben. Der Bund sagt, die Länder sind zuständig, die EU Co-Finanziert in geringen Umfang, zum Beispiel da, wo Zäune gebaut werden müssen, aber das sind, iso zu sagen, Peanuts, aber das sind relativ kleine Beträge dazu. Ich will jetzt Ihrer Frage nicht ausweichen, was die konkreten Erreger angeht, aber an der Stelle sind die Herausforderungen da, von de-nen ich nicht weiß oder nicht überzeugt bin, ob unser System an der Stelle auch so wie das im Föderalismus geregelt ist, zukunftsfähig ist. Also was die ASP angeht, schauen die anderen EU Mitgliedsstaaten, die westlich von uns sind, sehr genau auf das, was bei uns passiert und ob unser System dafür geeignet ist, das zu bekämpfen. Nachdem man gesehen hat, in Polen einem zentralistisch regierten Staat funktioniert es offensichtlich nicht so gut. Was sonst kommen kann, die Vektor übertragenen Krankheiten, bei denen haben wir auch gesehen, dass da richtig große Epidemien entstehen können. Schmalenberg mit extremer Effizienzübertragung von den Gnitzen. Blauzungenkrankheit nicht ganz so gut. Da müssen wir auch noch mal hinschauen, weil es da eben alte Zöpfe gibt in der Tierseuchenbekämpfung. Wir reden im Moment beim BTV8 über eine anzeigepflichtige Tierseuche, die keine Tiere krank macht oder fast keine, die wird mit drakonischen Mitteln bekämpft. Auch da müssen wir rangehen, um Ressourcen freizuhaben für andere Dinge, die kommen können. Also bei den vektorübertragenen Krankheiten beispielsweise.

BAHRS, HOHENHEIM

herzlichen Dank für Ihr sehr salomonisches Wort.

SABINE SCHÜLLER, BONN

Bundesverband für Tiergesundheit. Ich möchte gerne noch mal zurückkommen auf die Tierseuchenbekämpfung in Deutschland. Sie hatten in Ihrem Vortrag gesagt, wir würden das topdown machen, in preußischer Manier. Andere sagen, wir haben den Föderalismus, und das erschwert eigentlich die Tierseuchen Bekämpfung. Das macht es in der Koordination extrem schwierig. In Ihren Ausführungen klang gerade schon ein bisschen an, wo Sie vielleicht den Weg sehen. Aber könnten Sie das noch mal näher ausführen? Sie sprachen die Niederlande an, wo in Kooperation mit den Tierhaltern besprochen wird, wie bekämpft werden soll; dazu ein paar Ausführungen wären sehr interessant.

CONRATHS, GREIFSWALD

also ich habe das zugegebenermaßen ein bisschen zugespitzt mit dem preußischen Weg. Das ist auch eine Sache der Vergangenheit. Inzwischen leben wir in der Zeit des Animal Health Law und da entscheiden wir in Deutschland, was die Bekämpfung anzeigepflichtiger Tierseuchen angeht, herzlich wenig. Das meiste davon wird in der EU entschieden, wenn man es freundlich ausdrückt. Wenn man es etwas weniger freundlich ausdrückt, muss man sagen, es wird von der Kommission entschieden, oder von den Kommissionsdiensten, und zwar mit delegierten Verordnungen, wo wir manchmal auch dastehen und sagen: „Wie wollen wir denn das jetzt umsetzen?“ Also wenn man zurückkommt auf die Situation mit dem Schweinehandel, wenn sie dann in Entwürfen lesen, das also aus Gebieten, Sperrzone 3, also wo ASP aufgetreten ist, Tiere nur noch verbracht werden dürfen, wenn sie unter definierten Produktionsbedingungen gehalten worden sind, unter die alle Freilandhaltungen, alle Auslaufhaltungen nicht fallen. Da können Sie sich vorstellen, was das für eine Diskussion bei uns beinhaltet. Und in dieser Diskussion sind wir mittendrin und wie man die lösen kann, weiß ich nicht, weil da Zielkonflikte hinterstecken. Das was die Verbraucherinnen und Verbraucher wollen, wenn sie denn Umfragen haben, das wissen sie Frau Schüller besser

als ich, weil sie solche Umfragen selbst durchführen, dann heißt es, sie wollen Tiere, die in ihrer natürlichen Umgebung gehalten werden. Ich sage mal so, mein Kollege Lars Schrader, der sagt immer: „Man muss da unterscheiden zwischen den Verbraucherinnen und Verbrauchern und den Konsumenten. Wenn die Konsumenten nämlich in den Supermarkt gehen, dann kaufen die das billigste Fleisch. Und das eine mit dem anderen zu verbinden, das geht nicht. Aber wie wir das gesellschaftlich lösen, weiß ich nicht. Das kann man nicht mit dem Tierseuchenrecht lösen. Da muss also ein gesellschaftlicher Dialog stattfinden. Und man muss sich auf irgend etwas einigen, das man dann aber auch bitte einhält. Ansonsten glaube ich, was die Tierseuchen Bekämpfung angeht und wie sie durchgeführt wird, ist die Info, die aus Brüssel kommt, unumkehrbar. Unsere Veterinärbehörden müssen im Moment lernen, mit den Betrieben umzugehen. „Mach das doch mal so, mach das doch mal so!“, und wo sie sich auch die Verantwortung zuschreiben lassen zu sagen: „Das ist eure Verantwortung.“ Das ist im Moment ein ganz schwieriger Prozess und auch einer, wo man manchmal fassungslos davorsteht. Also auch wie das Beispiel Afrikanische Schweinepest, Verbringen von Schweinen zur Schlachtung, wo nach geltendem Recht fast nichts geht. Und Sie sehen, wie die Tiere im Stall wachsen und wo Populationsdichten im Stall erreicht werden, wo man sagen muss, das kann man allein aus Gründen des Tierwohls nicht hinnehmen.

BAHRS, HOHENHEIM

Die letzte Frage hat Herr Spiekers mit der Bitte um eine kurze Frage, dann kurze Antwort.

SPIEKERS, GRUB

Ich würde gerne noch auf die frühere Diskussion zurückkommen, wie viel Nutztiere verträgt denn das Land, wenn wir mit der Nutztierhaltung in Deutschland, wie es aktuell diskutiert wird, zurückgehen, hat das einen positiven Einfluss auf die Frage menschliche- und Tiergesundheit oder nicht? Denn das kam mir eben nicht ganz klar raus.

CONRATHS, GREIFSWALD

Eine ganz schwierige Frage. Ich traue mir da keine allgemeine Antwort zu. Ich denke, wir haben gesehen, ich mache mal ein Beispiel hoch pathogene Influenza Geflügelpest fest, dass es Gebiete in Deutschland gibt, in Niedersachsen, ich lasse es mal ganz offen, in den Landkreisen Cloppenburg und Oldenburg, wo die Geflügeldichte so hoch ist, dass es zu einem Risikofaktor für bestimmte Tierseuchen geworden ist. Wir haben dann darauf hingewiesen, dass das ein Risikofaktor ist in Richtung Politik und gesagt: „Macht was!“ Und es stellt sich jetzt heraus, wie schwierig es ist, dagegen was zu tun. Das ist jetzt nicht die Antwort auf Ihre Frage, weil Sie ja gefragt haben, haben wir denn mehr, als das Land verträgt, aber auch auf die Frage will ich eine kleine Antwort geben, ich glaube punktuell auf jeden Fall schon.

BAHRS, HOHENHEIM

Ein charmanter Abschluss in dieser Runde, der mit einem kräftigen Applaus beendet wird.

BAHRS, HOHENHEIM

Dann darf ich die Gelegenheit nutzen, gleich zu dem nächsten Vortrag überzuleiten, wenn es nämlich um das Thema gesunde Nutztiere und sichere Lebensmittel geht. Sicherlich ein weiterer Teil des One-Health-Ansatzes, den wir weiter im Rahmen dieser Tagung verfolgen wollen. Und wir haben auch hierfür einen sehr prominenten Vertreter gewinnen können, nämlich den Präsidenten des Max Rubner-Instituts.

Gesunde Nutztiere, sichere Lebensmittel



Einleitung

Unter dem Begriff „Kontaminante“ versteht man jeden Stoff, der unbeabsichtigt, jedoch im Zuge der Gewinnung, Fertigung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Aufmachung, Verpackung, Beförderung und/oder Lagerung eines Lebensmittels bzw. infolge einer Kontamination der Umwelt mit dem entsprechenden Stoff in ein Lebensmittel übergehen kann. Nicht nur Lebensmittel sondern auch Futtermittel können mit Kontaminanten verunreinigt sein, wie zwei Beispiele aus der jüngeren Vergangenheit zeigen. Zum einen wurde eine Höchstmengenüberschreitung von PCDD/F in zwei Partien Legehennenfuttermittel vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) im Jahr 2010 festgestellt (LAVES 2010). Grund dafür war das Einmischen von technischem Fett, das mit 0,123 µg Dibenzo-*p*-dioxinen und -furanen (PCDD/F) kg Fett belastet war, in eine Partie Futtermittelfett. Zum anderen wurde eine Höchstmengenüberschreitung von Aflatoxin B1 (AFB1) in Höhe von bis zu 204 µg/kg Futtermittel in einer Lieferung Futtermais aus Serbien vom LAVES im Jahr 2013 nachgewiesen (LAVES 2013). Mithilfe sogenannter „carry-over“-Versuche kann die Transferrate von Kontaminanten in die Milch und Milchprodukten bestimmt werden. Somit kann fest-

gestellt werden, inwieweit die Milch von Kühen, die gegenüber Kontaminanten exponiert wurden, weiterhin verkehrsfähig ist. Solche „carry-over“-Versuche werden unter streng kontrollierten Bedingungen in der Versuchsstation Schädtebek des MRI, des Bundesforschungsinstituts für Ernährung und Lebensmittel, durchgeführt.

In 2014 wurden mehrere zirkuläre, einsträngige DNA-Moleküle aus dem Serum und der Milch vom Hausrind (*Bos taurus*) sowie aus Gehirn- und Serumproben von Patienten mit Multipler Sklerose isoliert (Gunst et al. 2014; Lamberto et al. 2014; Whitley et al. 2014). Diese Moleküle wiesen eine hohe Homologie zu sogenannten zirkulären SPHINX-DNA-Molekülen, die in früheren Arbeiten im Zuge der Reinigung von mit der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie-assoziierten infektiösen Partikeln identifiziert worden waren (Manuelidis 2011). Im Jahr 2012 postulierte Prof. Dr. Harald zur Hausen am Deutschen Krebsforschungszentrum auf der Grundlage von epidemiologischen Beobachtungen erstmalig einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Rindfleisch und dem Auftreten von Darmkrebs (zur Hausen 2012). In den Jahren danach wurden von der Arbeitsgruppe von Ethel-Michele de Villiers am Deutschen Krebsforschungszentrum ringförmige, einsträngige DNA-Elemente, inzwi-

* Pablo Steinberg, Diana Habermann, Martin Klempt, Karin Knappstein, Torsten Krause, Julika Lamp, Ronald Maul, Joachim Molkenin, Christine Schwake-Anduschus, Hans-Georg Walte, Jan Fritsche, Charles M.A.P. Franz (Max Rubner-Institut), Sina Pohl, Christine L. Boldt, Christina Hölzel (Institut für Tierzucht und Tierhaltung, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel), Robert Fux, Ellen K. Link (Lehrstuhl für Virologie, Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München).

schen „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMF) genannt, in Fleisch- und Milchproben vom Hausrind (*Bos taurus*) identifiziert und die Arbeitshypothese aufgestellt, dass die orale Aufnahme von BMMF zu einer chronischen Entzündung im Darm- und Brustgewebe des Menschen und Jahre später wiederum zur Entstehung von malignen Tumoren in beiden oben genannten Organen führen könnte (zur Hausen und de Villiers 2015; zur Hausen et al. 2017, 2019, de Villiers et al. 2019, Bund et al. 2021).

In diesem Beitrag werden zum einen die wichtigsten Erkenntnisse bzgl. des Transfers von Aflatoxin M1 (AFM1), das nach der intestinalen Aufnahme von AFB1 aus diesem in der Leber von Nutztieren entsteht, sowie PCBs und PCDD/F in die Kuhmilch zusammengefasst. Zum anderen werden Ergebnisse einer vor kurzem abgeschlossenen Untersuchung dargestellt, in dessen Rahmen geprüft wurde, ob BMMF/SPHINX-DNA nicht nur im Fleisch und in der Milch von Hausrindern sondern auch in einer Vielzahl von Lebensmitteln nicht-taurinen Ursprungs vorkommen.

„Carry-over“ von AFM1 in die Kuhmilch

Aflatoxine sind Stoffwechselprodukte der Schimmelpilze *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* und (seltener) *Aspergillus nomius*, wobei sich das Aflatoxinspektrum je nach Stamm unterscheiden kann. Die optimale Wachstumstemperatur der Pilze liegt bei 25-40° C und der optimale Temperaturbereich für die Mykotoxinbildung bei 20-30°C. Diese befallen u. a. Mais, ölhaltige Samen (z. B. Mohn, Sesam), Nüsse (z. B. Erdnüsse, Haselnüsse, Paranüsse, Mandeln und Pistazien), weitere Getreidesorten wie Reis und Hirse, bestimmte Leguminosen (Ackerbohnen, Soja und z. T. exotische Bohnen aus Afrika), getrocknete Früchte, vor allem Feigen, und zahlreiche Gewürze wie Chili, Paprika, Pfeffer, Muskatnuss, Ingwer und Gelbwurz. Die Bildung von Aflatoxinen hängt sehr stark von den Ernte- und Lagerbedingungen in den jeweiligen Erzeugerländern ab. Sie wird zum Beispiel gefördert durch die Verschmutzung der Produkte (Bodenkontakt), zu lange Zeitabstände zwischen Ernte

und Trocknung, zu feuchte Lagerung, ungenügendes Lüften sowie hohe Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit. Von den verschiedenen Aflatoxinen besitzt AFB1 im Tierversuch das höchste kanzerogene Potenzial und führt vorwiegend zu Leberkarzinomen.

Bis zu etwa 6% des aufgenommenen AFB1 kann in der Leber von Nutztieren in AFM1 umgewandelt werden (Creppy 2002) und das AFM1 wird dann über die Milch ausgeschieden). Allerdings schwankt der oben genannte Wert stark von Tierart zu Tierart, in Abhängigkeit von der Jahreszeit (Bognanno et al. 2006) und schon von einem Melkvorgang zum nächsten (Pittet 1998). Es wird von einem weitgehend linearen Zusammenhang zwischen der AFB1-Kontamination des Futters und der AFM1-Konzentration in der Milch ausgegangen. Die Kanzerogenität von AFM1 ist um den Faktor 10 niedriger als die von AFB1, und AFM1 wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als Gruppe 2B-Kanzerogen (ein Stoff mit einer für den Menschen möglicherweise krebserzeugenden Wirkung) eingestuft (IARC 1993).

Um die „carry-over“-Rate von Aflatoxinen aus dem Futtermittel in die Milch von Milchkühen festzustellen, wurden Deutsche Holstein-Kühe mit einer Milchleistung von mehr als 11.000 Liter Milch/Jahr (≥ 35 Liter Milch/Tag) eingesetzt. Sie wurden in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bekam eine Kraftfutter-betonte Ration (n = 5 Kühe; 15 kg/Tag Kraftfutter), die zweite Gruppe eine Grundfutter-betonte Ration (n= 5 Kühe; 5 kg/Tag Kraftfutter) und die dritte Gruppe, die Kontrollgruppe (n = 40), 10 kg/Tag Kraftfutter. Nach einer zweitägigen Anamnese wurde ein AFB1-Bolus (50 µg/Tier/Tag) über einen Zeitraum von 10 Tagen appliziert, wobei in den letzten drei Tagen der AFB1-Applikation ein Mykotoxin-Binder (Admonil, Bentonit-Montmorillonit) zusätzlich verabreicht wurde, gefolgt von einer vier-tägigen Abklingphase.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der AFM1-Konzentration der Milch zwischen den Gruppen, die eine Grundfutter- und einer

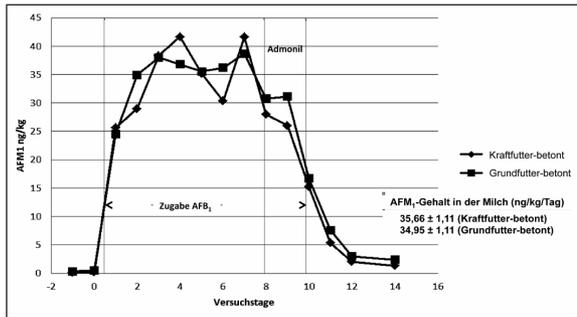


Abbildung 1: Konzentration von Aflatoxin M1 (Mittelwerte) in der Milch der Kühe, die eine Kraftfutter- bzw. eine Grundfutter-betonte Ration bekommen haben.

Kraftfutterbetonten Ration bekamen, beobachtet (Abb. 1). Des Weiteren führte die Zufuhr des AFB1-Binders zu einer statistisch signifikanten Reduktion der AFM₁-Konzentration in der Milch der Kühe, und nach Beendigung der AFB1-Applikation kam es zu einer schnellen Reduktion des AFM1-Gehaltes in der Milch (Abb. 1). Die „carry-over“-Rate betrug 2,2-2,3%. Bei der errechneten „carry-over“-Rate und unter Berücksichtigung der aktuellen AFB1-Belastung der Grundfuttermittel ist momentan davon auszugehen, dass die in der Verordnung (EG) 165/2010 (Europäische Kommission 2010) angegebene AFM1-

Offene Systeme	Druckfarben Toner in Fotokopierern Siloanstriche Weichmacher für Kunststoffe flammhemmende Imprägnierung
Halbgeschlossene Systeme	Hydraulikflüssigkeit Wärmetauscher
Geschlossene Systeme	Transformatorenöl Dielektrikum in Kondensatoren

Tabelle 1: Industrielle Anwendung polychlorierter Biphenyle (Beispiele)

Höchstmenge von 50 ng/kg in der Milch nicht überschritten wird. Aufgrund des Klimawandels muss allerdings mit einer Zunahme der AFB1-Belastung in Grundfuttermittel gerechnet werden (Batilani et al. 2016; Van der Fels-Klerx et al. 2019). Ob unter diesen Umständen der AFM1-Höchstwert in Milch eingehalten werden kann, müsste in Zukunft geprüft werden.

„Carry-over“ von PCBs und PCDD/F in die Kuhmilch
PCBs wurden bei der kommerziellen Herstellung nicht als Einzelstoffe, sondern als technische Gemische durch katalytische Chlorierung von Biphenyl mit Chlorgas produziert. Je nach Verwendungszweck wurden niedrig oder höher chlorierte Gemischesynthetisiert: desto höher der Chlorgehalt, desto höher war die Viskosität und die Dichte des Gemisches. PCBs sind chemisch stabil, nicht brennbar, hitzestabil und in der Lage, die Leitung von Elektrizität zu unterbinden. Aufgrund dieser Eigenschaften haben sie in der Vergangenheit eine breite industrielle Anwendung gefunden (Tab. 1). In Deutschland wurde der Gebrauch von PCBs in offenen Systemen im Jahr 1978 und die Herstellung von PCBs im Jahr 1983 verboten. Die gegenwärtige Belastung der menschlichen Nahrungskette ist vor allem auf Altlasten und die Kontamination der Umwelt bis in die 80er Jahren zurückzuführen. Gemeinsames Merkmal der meisten PCBs ist ihre Persistenz in der Umwelt: sie werden im Boden oder in Gewässern nur langsam abgebaut. PCBs sind vor allem in Fisch und Fischöl, aber auch in Fleisch, Ei, Milch und Milchprodukten zu finden.

PCDD/F entstehen bei Verbrennungsprozessen in Anwesenheit von anorganisch oder organisch gebundenem Chlor durch natürliche Ereignisse (z. B. Waldbrände) sowie durch industrielle Prozesse (z. B. in der metallverarbeitenden Industrie, bei der Produktion chlorhaltiger organischer Biozide, in Müllverbrennungsanlagen). Nach deren Freisetzung kontaminieren PCDD/F durch Anlagerung an mineralische und organische Partikel sowohl den Boden als auch die Vegetation und das Oberflächenwasser. Böden und

Gewässer können auch durch Klärschlamm, Kompost sowie durch Überschwemmungen oder Erosion aus nahegelegenen Gebieten mit PCDD/F belastet werden. Die Human-exposition gegenüber PCDD/F erfolgt vorwiegend (> 90%) durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel, wobei mehr als 80% dieser Lebensmittel tierischen Ursprungs sind (Milch und Milchprodukte, Fleisch, Eier und Fisch). Die Belastung der Lebensmittel tierischen Ursprungs wird durch die Konzentrationen an PCDD/F in der Umwelt und in Futtermitteln bestimmt.

Dass auch kontaminierte Futtermittel zu erhöhten PCB- und PCDD/F-Gehalten in Nahrungsmitteln führen können, zeigt der Skandal um belgische Lebensmittel im Jahr 1999 (Bernard et al. 2002). Hier waren mit PCBs und PCDD/F verunreinigte Ölabfälle zu Futtermitteln verarbeitet worden, und die Folge war ein Anstieg der PCB- und PCDD/F-Gehalte in Geflügelfleisch und Eiern bis über die zulässigen Grenzwerte.

Um die „carry-over“-Rate von PCBs in die Kuhmilch festzustellen, bekamen fünf Deutsche Holsteinkühe zweimal über 28 Tage ein Bolus von dioxinähnlichen (dl-PCBs) und nichtdioxinähnlichen PCBs (ndl-PCBs) (mittlere Gesamtkonzentration: 2 ng PCB-TEQ-WHO2005/kg Futtermittel; Annahme: 24 kg Futtermittel [Trockenmasse] pro Kuh und Tag). Die erste Expositionsphase fand direkt nach der Kalbung (in der katabolen Phase) und die zweite Expositionsphase mittig in der Laktationsphase (in der anabolen Phase) statt. Nach jeder Expositionsphase erfolgte eine entsprechende Auswaschphase. Nach

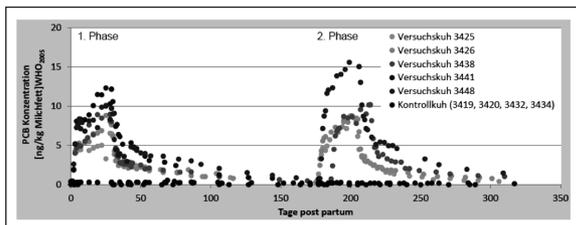


Abbildung 2: dl-PCB-Konzentration im Milchfett von fünf Versuchs- und vier Kontrollkühen.

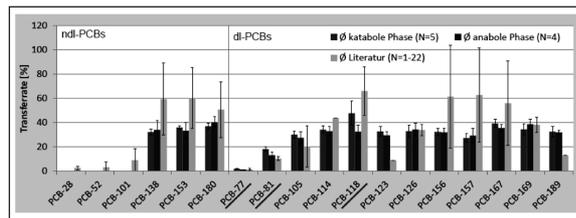


Abbildung 3: Transferraten der dl- und ndl-PCBs in die Milch in der katabolen und anabolen Stoffwechselphase der Milchkühe im Vergleich zu Literaturwerten.

dem Erreichen der maximalen PCB-Konzentration in der Milch kam es erst zu einer schnellen Abnahme der PCB-Konzentration in der Milch (= schnelle α -Auswaschphase), gefolgt von einer langsameren β -Auswaschphase (für die dl-PCBs in Abb. 2 gezeigt). Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten für die schnelle α -Auswaschphase und die langsamere β -Auswaschphase betragen 4 bzw. 60 Stunden. In der Abb. 3 sind die Transferraten der verschiedenen Stoffwechselphase der Milchkühe dargestellt. Das PCB-77 wies mit 1-2% die geringste Transferrate aller dl-PCBs (Mittelwert aller PCBs: ca. 30%) auf. Des Weiteren wurden im Fall von PCB-77, PCB-81 und PCB-11 signifikant geringere Transferraten während der anabolen Stoffwechselphase im Vergleich zur katabolen Stoffwechselphase festgestellt.

Zur Bestimmung der „carry-over“-Rate von PCDD/F in die Kuhmilch wurde das gleiche experimentelle Protokoll, das zuvor für die PCBs beschrieben wurde, verwendet, wobei die mittlere PCDD/F-Gesamtkonzentration pro applizierten Bolus 6,3 ng PCDD/F-TEQ-WHO 2005/kg Futtermittel betrug. Nach dem Erreichen der maximalen PCDD/F-Konzentration in der Milch kam es erst zu einer schnellen Abnahme der PCDD/F-Konzentration in der Milch (= schnelle α -Auswaschphase), gefolgt von einer langsameren β -Auswaschphase (Abb. 4). Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten für die schnelle α -Auswaschphase und die langsamere β -Auswaschphase betragen 4 bzw. 39 Stunden. In der Abb. 5 sind die Transferraten verschiedener

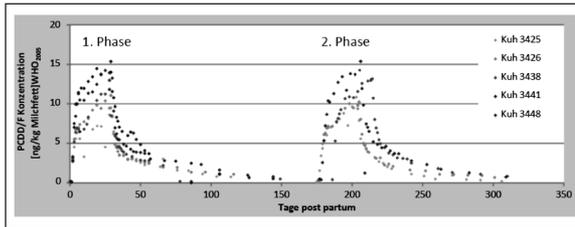


Abbildung 4: PCDD/F-Konzentration im Milchfett von fünf Versuchskühen.

PCDD/F in der katabolen und anabolen Stoffwechselphase der Milchkuhe dargestellt. Die Transferaten tendierten in der katabolen Phase etwas höher als in der anabolen Phase zu sein. Des Weiteren verzeichneten 1,2,3,4,6,7,8-Heptachlordibenzodioxin, Octachlordibenzodioxin, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran, 1,2,3,7,8-Pentachlordibenzofuran, 1,2,3,4,6,7,8-Heptachlordibenzofuran, 1,2,3,4,7,8,9-Heptachlordibenzofuran und Octachlordibenzofuran Transferaten, die z. T. weit unter 10% lagen. 2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran und 1,2,3,7,8-Pentachlordibenzofuran wiesen geringere Halbwertszeiten in der α - sowie in der β - Auswaschphase als alle anderen quantifizierten PCDD/F auf (Krause et al., 2019).

Vorkommen von BMMF/SPHINX-DANN in verschiedenen Lebensmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs

Insgesamt wurden 105 Proben aus neun Lebensmittelkategorien mittels eines PCR-basierten Ansatzes analysiert und die Zahl der Proben, in denen BMMF/SPHINX-DNA detektiert wurde, bestimmt (Pohl et al. 2022; Tab. 2). Dreiundsechzig der 105 Proben (60%) waren BMMF/SPHINX-positiv und BMMF/SPHINX-DNA-Sequenzen wurden in Proben aller neun Lebensmittelkategorien festgestellt. Der Prozentsatz positiver Befunde betrug 100% bei Milch und Käse nicht-taurinen Ursprungs, zwischen 50 und 90% bei Fleischprodukten nicht-taurinen Ursprungs, Fisch und Meeresfrüchten sowie Gemüse und Sprossen, 40% bei Obst, 36% bei Getreide und

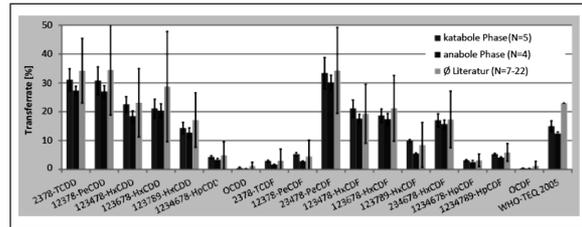


Abbildung 5: Transferraten von PCDD/F in die Milch in der katabolen und anabolen Stoffwechselphase der Milchkuhe im Vergleich zu Literaturwerten.

Getreidemehlen, 25% bei Nüssen und Samen sowie 12,5% bei Beikost-Produkten (Tab. 2). Zwei Studien der Ludwig-Maximilians-Universität München (König et al. 2021a, 2021b) wiesen zudem BMMF-DNA sowohl in Milchproben von Wasserbüffeln als auch in Milchproben von Schafen und Ziegen nach. Insgesamt deuten alle derzeit verfügbaren Daten darauf hin, dass die als BMMF-Moleküle bezeichneten und zuvor bereits als SPHINX bekannten Moleküle in allen bisher untersuchten Lebensmittelgruppen weit verbreitet sind. Die verschiedenen Studien der letzten Jahre zum Vorkommen von BMMF in unterschiedlichsten Matrices widersprechen der Hauptannahme der Hypothese aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum, wonach es sich bei BMMF um einen „Erreger“ handelt, der ausschließlich bei *Bos-taurus*-Rindern bzw. in Lebensmitteln bovinen Ursprungs vorkommt.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Daten, die eine krebserregende oder andere negative Wirkung im Zusammenhang mit dem Vorhandensein der Moleküle in tierischen bzw. menschlichen Zellen belegen. Wissenschaftliche Erkenntnisse, die eine solche Wirkung nahelegen, sind bis zum jetzigen Zeitpunkt als nicht hinreichend evident anzusehen. Die früheren, insbesondere epidemiologischen Beobachtungen (zur Hausen 2012; zur Hausen und de Villiers 2015) können lediglich als vorläufige Hinweise auf einen ggf. indirekten Zusammenhang zwischen dem Konsum verschiedener Lebensmittel und dem Auftreten einiger Krebsarten beim Menschen interpretiert

tiert werden, sie belegen aber bislang keinen kausalen Zusammenhang.

Schlussfolgerung

Die zwei skizzierten Beispiele zeigen, dass die im Versuchshof Schädtebek des MRI durchgeführten „carry-over“-Versuche wichtige Erkenntnisse zur Bewertung des Eintrags von Kontaminanten in Futtermittel liefern können. In diesem Zusammenhang ist es sehr wichtig zu betonen, dass die „carry-over“-Versuche sehr aufwendig sind, ein sehr hohes Maß an veterinärmedizinischen und tierpflegerischen Leistungen erfordern und mit sehr hohen Kosten verbunden sind. Daher setzt die Durchführung solcher Versuche eine sehr sorgfältige Planung voraus. Die Daten aus den „carry-over“-Versuchen werden vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zur Entwicklung von toxikokinetischen Modellen genutzt,

mit deren Hilfe es in Zukunft möglich sein sollte, bei weiteren Einträgen von den genannten Kontaminanten in Futtermittel die Transferraten dieser Kontaminanten in die Kuhmilch abzuschätzen und somit einen wichtigen Beitrag zur Risikobewertung nach solchen Ereignissen zu leisten.

Eine gesundheitliche Bewertung von BMMF oder BMMF-DNA ist derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage und den damit einhergehenden Unsicherheiten nicht möglich. Die identifizierten Datenlücken sollten durch geeignete Untersuchungen geschlossen werden. Im lebensmittelhygienischen Bereich betrifft dies insbesondere repräsentative Daten zur Prävalenz und Konzentration von BMMF und BMMF-DNA in verschiedenen Lebensmittelproduktgruppen. In Bezug auf die im Text genannten epidemiologischen Hinweise wären insbesondere weitere Untersuchungen zum Vorkommen von

Lebensmittelkategorien	Probenzahl	BMMF-positiv (%)
Milch und Käse nicht-taurinen Ursprungs (Wasserbüffel, Pferd, Ziege, Schaf)	10	10/10 (100)
Produkte aus rotem Fleisch (Lamm, Schwein, Hirsch, Wildschwein)	17	13/17 (76)
Produkte aus weißem Fleisch (Huhn, Truthahn, Ente)	15	11/15 (73)
Fisch und Meeresfrüchte (Pangasius, Lachs, Alaska-Seelachs, Zander, Garnelen, Heilbutt, Makrele, Goldbrasse, Thunfisch)	10	9/10 (90)
Obst (Mandarine, Apfel, Ananas, Erdbeere, Birne, Brombeere, Heidelbeere, schwarze Johannisbeere)	10	4/10 (40)
Gemüse, Sprossen (grüner Salat, Karotte, Paprika, Gurke, Fenchel, Rettich, Brokkoli, Kichererbse, Kohlrabi, Ingwer, Kartoffel, Zwiebel)	16	8/16 (50)
Nüsse und Samen (Kokosnuss, Walnuss, Erdnuss, Haselnuss, Kürbiskerne, Sonnenblumenkerne)	8	3/8 (38)
Getreide und Getreidemehl (Weizen, Roggen, Mais, Hafer, Leinsamen, Soja, Dinkel)	11	4/11 (36)
Beikost-Produkte (verschiedene Obstsorten mit Vollkorn, Kirsche und Banane, Himbeere und Heidelbeere, Apfel und Erdbeere, Hirse, Birne und Apfel, Gemüse und Süßkartoffel, Hähnchenfleisch und Reis, Spaghetti Bolognese)	8	1/8 (12,5)

Tabelle 2: BMMF/SPHINX-DNA-Screening in Lebensmitteln taurinen und nicht-taurinen Ursprungs

BMMF in tierischen Lebensmitteln von nicht-*Bos taurus* Arten (z. B. *Bos indicus*) sinnvoll. Des Weiteren wären Untersuchungen zum Einfluss lebensmitteltechnologischer Verfahren auf diese Moleküle von Interesse. Die Nachweismethodik sollte weiterentwickelt und standardisiert bzw. detaillierte Vorgaben an die Dokumentation der verwendeten Verfahren in Studien gestellt werden, damit eine Auswertung oder vergleichende Betrachtung der Literatur möglich wird. Die Informationen zum Mechanismus einer möglichen Entzündungs- und Krebsinduktion durch BMMF sollten durch weitere Studien und unter Berücksichtigung von Kausalitätskriterien untersucht werden.

Zusammenfassung

Gesunde Nutztiere stellen die Grundvoraussetzung für die Gewinnung von sicheren Lebensmitteln tierischen Ursprungs dar. Allerdings können die Nutztiere auf der einen Seite in Kontakt mit Umweltkontaminanten wie Aflatoxin B₁, polychlorierten Biphenylen (PCB) und polychlorierten Dibenzop-dioxinen und -furanen (PCDD/F) beispielsweise über Futtermittel kommen und diese aufnehmen, sodass die Stoffe in das Muskelfleisch und die Milch übergehen können. Auf der anderen Seite wird seit einiger Zeit postuliert, dass ringförmige, einträngige DNA-Strukturen, sogenannte *bovine meat and milk factors* (BMMF), die im Fleisch und in der Milch von Hausrindern vorkommen und eine neuartige Form von „Kontaminanten“ darstellen, zur Bildung von malignen Dickdarm- und Brusttumoren im Menschen führen könnten.

Mithilfe sogenannter „carry-over“-Versuche kann die Transferrate von Kontaminanten in die Milch bestimmt werden. Solche „carry-over“-Versuche mit Aflatoxin B₁ (AFB₁), dioxinähnlichen PCB (dl-PCB), nichtdioxinähnlichen PCB (ndl-PCB) sowie PCDD/F wurden in der Versuchsstation Schädtkbek des Max Rubner-Instituts (MRI) durchgeführt. Die „carry-over“-Rate von Aflatoxin M1 (AFM1), das als Umwandlungsprodukt in der Leber der Tiere aus dem AFB₁ entsteht, in die Milch von Deutschen

Holstein-Kühen betrug etwa 2% und die Kraffütteration hatte keinen Einfluss auf die „carry-over“-Rate. Des Weiteren wurde festgestellt, dass es nach Absetzen der Eintragsquelle bzw. nach Gabe des Aflatoxinbinders Admonil zu einer schnellen Reduktion des Aflatoxingehaltes in der Milch kam. Um die „carry-over“-Raten von PCB und PCDD/F in die Kuhmilch festzustellen, bekamen die Kühe zweimal ein PCB- bzw. ein PCDD/F-Bolus. Die erste Expositionsphase fand direkt nach der Kalbung (d.h. in der katabolen Phase), die zweite mittig in der Laktationsphase (d.h. in der anabolen Phase) statt. Nach dem Erreichen der maximalen PCB- und PCDD/F-Konzentration in der Milch kam es erst zu einer schnellen Abnahme der Konzentration dieser Stoffe in der Milch, gefolgt von einer langsameren Auswaschphase. Die „carry-over“-Rate der PCB betrug ca. 30% (Mittelwert aller Kongenere), während die „carry-over“-Rate der verschiedenen PCDD/F-Kongenere sehr unterschiedlich ausfiel (1 bis ca. 30%). Die Transferraten der PCB und PCDD/F in der katabolen und anabolen Stoffwechselphase der Milchkühe fielen in den meisten Fällen ähnlich aus. Um zu prüfen, ob BMMF nur im Fleisch und in der Milch von Hausrindern vorkommen, wurden 103 Proben vom Rind und 143 non-aurine Proben mithilfe eines PCR-basierten Ansatzes untersucht. BMMF wurden sowohl in den Proben vom Rind als auch in den non-aurinen Proben (u.a. in Geflügel, Schwein, Fisch, Gemüse, Obst, Getreideprodukte und Sprossen) nachgewiesen. Des Weiteren wurden BMMF in hochverarbeiteten Lebensmitteln (z.B. heißgebrannter Käse, Salami usw.) detektiert. Die Daten weisen darauf hin, dass BMMF, anders als ursprünglich postuliert, in einer Vielzahl von verschiedenen Lebensmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs vorkommen. Zurzeit werden Untersuchungen zur Infektiosität, Replikation und Expression von BMMF in eukaryotischen Zellen sowie zur Inaktivierung der BMMF anhand von verschiedenen lebensmitteltechnologischen Verfahren am MRI durchgeführt.

Literaturverzeichnis

- Battilani P, Toscano P, Van der Fels-Klerx HJ, Moretti A, Camardo Leggieri M, Brera C, Rortais A, Goumperis T, Robinson T (2016) Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Sci Rep* 6: 24328
- Bernard A, Broeckaert F, De Poorter G, De Cock, A, Hermans C, Saegerman C, Houins G (2002) The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res* 88: 1-18
- Bognanno M, La Fauci L, Ritieni A, Tafuri A, De Lorenzo A, Micari P, Di Renzo L, Ciappellano S, Sarullo V, Galvano F (2006) Survey of the occurrence of Aflatoxin M1 in ovine milk by HPLC and its confirmation by MS. *Mol Nutr Food Res* 50: 300-305
- Bund T, Nikitina E, Chakraborty D, Ernst C, Gunst K, Boneva B, de Villiers E-M (2021) Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 118 : e2025830118
- Creppy EE (2002) Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett* 127: 19-28
- de Villiers E-M, Gunst K, Chakraborty D, Ernst C, Bund T, zur Hausen H (2019) A specific class of infectious agents isolated from bovine serum and dairy products and peritumoral colon cancer tissue. *Emerg Microbes & Infect* 8: 1205 -1218
- Europäische Kommission (2010) Verordnung (EU) Nr. 165/2010 der Kommission vom 26. Februar 2010 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln hinsichtlich Aflatoxinen. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX%3A32010R0165>
- Gunst K, zur Hausen H, de Villiers E-M (2014) Isolation of bacterial plasmid-related replication-associated circular DNA from a serum sample of a multiple sclerosis patient. *Genome Announc* 2: e00847 -14
- IARC (1993) Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Vol. 56. IARC Press, Lyon, pp 245-395
- König M-T, Fux R, Link E, Sutter G, Märtlbauer E, Didier A (2021a) Circular Rep-encoding single-stranded DNA sequences in milk from water buffaloes (*Bubalus arnee f. bubalis*). *Viruses* 13: 1088
- König M-T, Fux R, Link E, Sutter G, Märtlbauer E (2021b) Identification and characterization of circular single-stranded DNA genomes in sheep and goat milk. *Viruses* 13: 2176
- Krause T, Kowalczyk J, Knappstein K, Lamp J, von Soosten D, Dänicke S, Numata J, Lahrssen-Wiederholt M, Dänicke S, Susenbeth A, Molkentin J (2019) Transferstudie mit Milchkühen zur Ermittlung von Dioxin-Halbwertszeiten in der Milch unter Berücksichtigung der Stoffwechsellage. 73. Tagung der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie, Göttingen
- Lamberto I, Gunst K, Müller H, zur Hausen H, de Villiers E-M (2014) Mycovirus-like DNA virus sequences from cattle serum and human brain and serum samples from multiple sclerosis patients. *Genome Announc* 2: e00848-14
- LAVES (2010) Dioxine in Futtermitteln. Dokument erhältlich unter: https://www.ml.niedersachsen.de/startseite/service/archivierte_beitrage/amstperiode_groteluschen/dioxine-in-futtermitteln-93105.html
- LAVES (2013) Aflatoxin B1 in Futtermais - Aktueller Sachstand. Dokument erhältlich unter: https://www.ml.niedersachsen.de/startseite/service/archivierte_beitrage/amstperiode_meyer/aflatoxin-b1-in-futtermais---chronologie-113258.html
- Manuelidis L (2011) Nuclease resistant circular DNAs copurify with infectivity in scrapie and CJD. *J Neurovirol* 17: 131-145
- Pittet A (1998) Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds. An updated review. *Rev Med Vet (Toulouse)* 149: 479-492
- Pohl S, Habermann D, Link EK, Fux R, Boldt CL, Franz CMAP, Hölzel C, Klempt M (2022) Detection of DNA sequences attributed to bovine meat and milk factors (BMMF/SPHINX) in food-related samples. *Food Control* 135: 108779
- Van der Fels-Klerx HJ, Vermeulen LC, Gavai AK, Liu C (2019) Climate change impacts on aflatoxin B1 in maize and aflatoxin M1 in milk: A case study of maize grown in Eastern Europe and imported to the Netherlands. *PLoS One* 14: e0218956
- Whitley C, Gunst K, Müller H, Funk M, zur Hausen H, de Villiers E-M (2014) Novel replication-competent circular DNA molecules from healthy cattle serum and milk and multiple sclerosis-affected human brain tissue. *Genome Announc* 2: e00849-14
- zur Hausen H (2012) Red meat consumption and cancer: Reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 130: 2475-2483
- zur Hausen H, de Villiers E-M (2015) Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers. *Int J Cancer* 137: 959-967
- zur Hausen H, Bund T, de Villiers, E.-M. (2017) Infectious agents in bovine red meat and milk and their potential role in cancer and other chronic diseases. *Curr Top Microbiol Immunol* 407: 83-116
- zur Hausen H, Bund T, de Villiers E-M (2019) Specific nutritional infections early in life as risk factors for human colon and breast cancers several decades later. *Int J Cancer* 144 : 1574-1583

Diskussion



BAHR, HOHENHEIM

Jetzt haben wir die Diskussion: Gibt es Anmerkungen?

BREVES, HANNOVER

Eine Frage, die einem sofort durch den Kopf geht zu dem letzten Teil, den Sie dargestellt haben: Wie weit ist der Kenntnisstand, was mechanistische Prozesse angeht dieser DNA-Partikel, für die Krebsinduktion; gibt es da Konzepte.

STEINBERG, KARLSRUHE

Ich habe das sehr kurz gesagt. Ich kann das hier kurz ausführen und ein bisschen länger ausführen. In dieser ringförmigen DNA hast du eine Sequenz, die für ein Replikationsprotein für ein Vermehrungsprotein kodiert und das Konzept ist, dass du bei bestimmten Zellen, es ist interessant, es sind nicht die Zellen in den Lieberkühnschen Krypten, die die Partikel aufnehmen, sondern im Interstitium, um den Krypten herum hast du 68 positive Zellen, die nehmen diese, das ist die Arbeitshypothese, diese Partikel auf und da kriegst du dann eine Überproduktion von Sauerstoffradikalen, Stickstoffradikalen, die über eine Chronizität, über einen langen Zeitraum durch diese Radikalen zu DNA-Veränderungen in den Zellen in den Krypten führen soll. Ja, das ist die Arbeitshypothese, was zur Hausen mit der Arbeitsgruppe am Deutschen Krebsforschungszentrum gemacht hat, es wurden Antikörper gegen dieses Replikationsprotein hergestellt, was ich aufgrund der Kürze der Zeit nicht

zeigen konnte. Dann siehst du tatsächlich, dass dieses Material, diese ringförmige DNA im Prinzip ist es das Replikationsprotein um die Krypten herum, sich färbt. Und er hat auch Messungen, die zeigen, dass da Sauerstoff- und Stickstoffradikale vermehrt produziert werden. Und das andere ist einfach eine Kette von Hypothesen. Aber du hast das in der Pflanzenwelt auch. Du hast es in der Obstwelt auch. Also es ist nicht etwas, was nur, ich sage mal in eurasischen Rassen vorhanden ist. Ich habe es nicht gesagt, aber es gibt Publikationen von Kollegen, die haben gezeigt, in domestizierten Wasserbüffeln bei uns, aber auch in Schafen und Ziegen hast du das Material. Ist das jetzt hochkanzerogen, hochkrebserregend, ist das das Spezifische oder was ich sage, wir sind ja, wir essen Mischkost über Jahrzehnte, das als monokausal zu sehen, finde ich eine sehr starke Vereinfachung des Ganzen. Aber wenn ein Nobelpreisträger das sagt, kriegt es da sehr viel Öffentlichkeitswirksamkeit. Es gibt eine Risikobewertung von MRI und BfR zu dem Thema. Und da kommen wir zu dem Schluss, dass die Datenlage so eine Aussage nicht erlaubt, weil stell dir mal vor, es wird propagiert keine Kuhmilch, Fleisch um Gottes willen, das ist das, wir haben genug verunsichernde Faktoren in der Gesellschaft, das müssen wir nicht unbedingt aufblähen, das ist unsere Meinung im Moment.

BECHER, HANNOVER

Sehr interessanter Vortrag, das wirft viele Fragen auf, und wenn man vielleicht ganz am Anfang mal an-

fängt, dass die ringförmige DNA sehr weitverbreitet ist, die wir mit der Nahrung aufnehmen. Die Frage ist ja: Wie gelangt ringförmige DNA überhaupt in eine Zelle? Das ist der erste Schritt. Der zweite Schritt wäre dann ja: Wenn das in der Zelle aufgenommen wird, muss das ja zunächst transkribiert werden, also in eine Messenger RNA umgewandelt werden; wie läuft das ab?

STEINBERG, KARLSRUHE

Absolut d'accord. Kein Widerspruch. Aber deswegen, denn wir werden konfrontiert vom Ministerium, von der Politik, dass wir die Frage, die die Antworten haben; wird das überhaupt aufgenommen? Wir sind gerade dabei. Wenn ich Daten gehabt hätte, hätte ich sie mitgebracht, das ist kein Problem. Wir sind mittendrin. Und die Frage, die du gestellt hast – Replikation ja, die stellen wir uns auch. Also, es sind Fragen über Fragen und deswegen konterkarieren wir das sehr stark, muss ich sagen bis jetzt. Es gab auch, das hört ja keiner mit, Versuche, bestimmte Publikationen zu unterbinden, das gibt es auch in der Wissenschaftswelt, aber die Arbeiten sind draußen, sind Open Access. Die kannst du auch von uns haben. Da ist ein Zitat, wenn du Interesse hast an der Präsentation, kann sie verteilt werden. Die haben wir jetzt, 2022, Anfang 22 veröffentlicht, da sind die Daten und wir haben auch Primer. Wir haben keine Primer bekommen aus dem DKFZ, aber diese Sequenzen sind alle da für diejenigen, die vielleicht auch noch da sich involvieren wollen in der Diskussion. Aber ich habe im Moment keine Antwort auf deine konkreten Punkte, weil wir da mittendrin sind.

RIMBACH, KIEL

Vielen Dank für den Vortrag. Also neben den zyklischen DNAs könnte man vielleicht auch über Neuraminsäuren nachdenken. Es gibt eigentlich ein paar ganz gut gemachte Studien, die zeigen, dass Neuraminsäuren, die insbesondere jetzt im Rindfleisch in hoher Konzentration vorkommen und da auch nur bestimmte Autoimmunität induzieren. Und Autoimmunität ist natürlich oftmals auch mit Kanzerogenese

verbunden und das kann möglicherweise auch erklären, warum wir ein höheres kolorektales Karzinomrisiko beim Verzehr von rotem Fleisch, insbesondere Rindfleisch haben im Vergleich zum weißen Geflügelfleisch, weil da sind die Neuraminspiegel niedriger und es kommen andere Neuraminsäuren vor, die eben nicht autoimmun werden. Vielleicht kannst du dazu noch mal kommentieren?

STEINBERG, KARLSRUHE

Also wir selbst haben keine Arbeiten dazu gemacht. Aber da stimme ich mit dir, und mit der Literatur überein, dass das etwas ist, was anzuschauen ist. Ich muss ganz ehrlich sagen, das ist, warum wir keine Arbeiten machen. Wir dürfen keine Grundlagenforschung normalerweise machen. Das ist der Punkt, warum ich jetzt nur über das, was du gesagt hast, absolut d'accord bin. Wir sind nicht dafür da, diese Grundlagenforschung zu machen. Auch das hier ist eine Ausnahme, dass wir bei Fragen zur Aufnahme oder Replikation da was machen. Deshalb kann ich zu Neuraminsäure, die Daten sind für mich, da stimme ich mit dir überein, sehr, sehr interessant und auch überzeugend, sind gute Arbeiten, das ist eine andere Geschichte, kann ich nur bejahen, aber da habe ich selbst aus meinem Institut keine weiteren Informationen im Moment.

LETTNER, KAPFENBERG

Firma Lactosan, vielen Dank für den informativen Vortrag. Weiß man etwas über den evolutionären Ursprung dieser ringförmigen DNAs?

STEINBERG, KARLSRUHE

Nein, das ist auch eine offene Frage, die wir uns als Erstes gestellt haben. Da muss ich auch passen. Es ist nur von zur Hausen immer wieder hypothesiert worden, deswegen ging es sehr schnell. Vielen Dank für die Frage. Er hatte gesagt: „Zeitlich passt es von der Epidemiologie, dass die Einfuhr von rotem Fleisch, schon in Japan und Südkorea ißt man das auch zum Teil roh, je nachdem, welches Gericht man da nimmt“, sagte er, „das ist wie das reingekommen

ist in Japan oder in Südkorea.“ Und er konnte zeitgenössisch epidemiologisch. Da bin ich kein Experte. Aber es gab eine Parallelität zwischen Erhöhung des Konsums an rotem Fleisch in diesen zwei Ländern und der Darmkrebsinzidenz, die Jahre später dann rasant hochstieg. Und dann hat er als Gegenbeispiel, und das habe ich nicht gesagt, er hatte Beispiele für die Mongolei, für Bolivien und für Indien gezeigt, wo er sagt: „Das sind andere Rassen, beispielsweise Zebus, die da letztendlich gezüchtet werden.“ Die Wahrheit ist aber, dass es auch Proben gibt, die positiv sind für die Partikel, also und woher das kommt, das kann ich Ihnen nicht beantworten. Wir haben nur gesehen, Sie haben es vielleicht gesehen, sogar in der Babyernährung haben wir das, also es gibt praktisch keine Proben, nicht zu 100 % wo wir es nicht gefunden hätten, aber woher das Zeug kommt, muss ich passen.

CONRATHS, KARLSRUHE

Herr Steinberg, ich kann Ihnen bei der Skepsis nur zustimmen. Was ich jetzt sagen will, ist auch einfach nur ein Kommentar, weil Sie die epidemiologische Bedeutung angesprochen haben. Das, was Herr zur Hausen postuliert hat, beruht einfach nur auf einer zeitlichen Koinzidenz. Studien mit einem höheren Evidenzgrad, seien es Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien oder noch höhere, von ihrer Beweiskraft ja noch höher anzusiedelnde Studien zu diesem vermuteten Zusammenhang, postulierten Zusammenhang gibt es aus epidemiologischer Sicht nach meiner Kenntnis nicht. Das möchte ich an dieser Stelle noch mal deutlich betonen. Wir reden so, wie Sie es ganz korrekt gesagt haben, ich kann Ihnen nur beipflichten, über eine Hypothese und auch Nobelpreisträger dürfen abenteuerliche Hypothesen aufstellen.

VAHLENKAMP, LEIPZIG

Herzlichen Dank für den Vortrag. Ich möchte noch mal auf den Anfang zurückkommen hinsichtlich Aflatoxin- oder Toxinbelastung. Nun ist es ja so, dass die Carry-Over-Raten nach Bestimmung eigentlich so gesehen werden, dass zum aktuellen Zeitpunkt es so aussieht, als dass man damit zurechtkommt,

um in den Grenzwerten zu bleiben. Perspektivisch gesprochen Veränderungen hinsichtlich Feuchtigkeit, Temperatur und so weiter kann man da sehen, dass man möglicherweise in Probleme kommt. Was wären die besten Ansätze, um dem zu begegnen? Wären es züchterische Aspekte, wären es resistente Forschungen? Wäre es gentechnische Ansätze? Wo ist das zu sehen, was man hier eigentlich perspektivisch entwickeln müsste?

STEINBERG, KARLSRUHE

Wir müssten tatsächlich dürreresistente Sorten haben, aber da kommen wir in eine hochpolitische Diskussion rein. Sie kennen mich ja aus der ZKBS, ich habe Sie erst jetzt erkannt, ich werde auch älter. Im Moment ist das Thema gentechnisch veränderte Pflanzen ein Thema, das nicht gerne angepackt wird. Ich komme ursprünglich aus Argentinien. Ich darf Ihnen sagen, es gibt dürreresistenten Weizen, CRISPR/Cas-Technologie dazwischen-geschaltet, das gibt es heute, und wir werden uns die Frage stellen müssen A: Wollen wir diese Sorten haben auf dem Feld und wollen wir sie essen? Das ist die zweite Frage und was ich Ihnen sagen kann und ich kann Ihnen heute, es hört ja keiner mit, wir sprechen nur wir beide: Wir haben ein Projekt eingereicht beim Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft zum Thema, wie erkennen wir, und ich gehe ein bisschen weg von Ihrer Frage, weil ich habe Ihnen die Antwort gegeben. Meine persönliche Meinung ist, wir müssten züchterisch was machen, es gebe diese Möglichkeit. Aber ich glaube, dass die politische Landschaft und die Atmosphäre im Moment nicht dafür da sind. Aber ich glaube, wir kommen nicht drum herum, wenn wir in 20-30 Jahren den Markt anschauen, vielleicht auch viel kürzer, dass wir diese CRISPR/Cas-Produkte, auf den Markt bekommen. Wie erkennen wir die? Und der Ansatz, den wir fahren, und ich hoffe, dass man uns grünes Licht gibt, ist folgendermaßen: Wir gucken uns das Metabolom beispielsweise der Tomaten an, die so gezüchtet sind, und ist das Metabolom zu vergleichen mit dem, ich sage mal, ursprünglich mit der Wildtomate. Und dann sprechen

wir über eine substanzielle Äquivalenz mehr können wir nicht machen, sage ich mal, und wenn wir diese substanzielle Äquivalenz gezeigt haben, warum soll man diese Früchte oder diese Gemüsesorten oder, diese Cerealien nicht konsumieren. Aber ich glaube, jeder in diesem Land, in diesem Raum weiß, wenn das Wort gentechnisch veränderte Organismen angesprochen wird, gehen bei vielen, die Ampeln auf Rot. Aber ich glaube, wir kommen nicht drum herum. Die Wärme kommt. Ich weiß. Ich glaube, Herr Conraths hat es sehr beeindruckend gesagt, Sie haben es ja auch kommentiert: „Wir werden vielleicht die 1,5 Grad Celsius bis 2050 gar nicht einhalten können. Wir müssen reagieren, aber ich bin da im Moment skeptisch, dass wir da mithalten mit der Entwicklung. Züchterisch ist das möglich und aber ob wir in dieser Gesellschaft das hinkriegen, dass es einen Wandel in den Köpfen gibt, weil, und Sie wissen ja aus meiner Zeit und ich war auch an EU-Projekten dran, ich bin immer noch der Meinung, gesundheitlich gibt es da keine Beweise, dass wenn Sie, ich sage mal, einen Riegel mit gentechnisch verändertem X, Y und Z, da kriegen Sie kein Krankheitsbild, aber da glaube ich, sind wir noch weit entfernt von dieser Offenheit in dieser Gesellschaft. Das ist ein Punkt.

JUNG, KIEL

Institut für Pflanzenzüchtung. Vielleicht ein kurzer Kommentar aus Sicht des Pflanzenzüchters. Es wurde auch angesprochen, was die Pflanzenzüchtung tun kann. Es gibt ja seit über 25 Jahren weltweit, vor allem in USA und in anderen Ländern, Argentinien, haben sie genannt, den Anbau von Bt-Mais. Und es gibt viele Studien, die gezeigt haben, dass Bt-Mais, dadurch dass er weniger Eintrittspforten für den Pilz bietet, weniger mit Fusarium befallen wird und damit auch weniger Aflatoxine und andere Toxine bildet. Da gab es auch in Deutschland Studien. Es gab in Deutschland mal Zeiten, wo mit Bt-Mais gearbeitet wurde. Die Älteren erinnern sich noch, das ist ja alles politisch erledigt, aber das gab es auch mal, ich weiß nicht, ob Ihre Institution da auch daran beteiligt war. Die Frage wäre: Inwieweit Sie Erkenntnisse

oder gibt es Studien aus Ländern wie den USA, wo eben Bt-Mais routinemäßig angebaut wird, dass die Aflatoxin-Belastung in den Milchrindern geringer ist. Wir haben keine eigenen Daten und da muss ich passen. Das kann ich nicht beantworten. Was ich aber sagen kann, weil das ist veröffentlicht worden von mir und anderen Kollegen auf europäischer Ebene, wir haben Fütterungsversuche bis zum geht nicht mehr gemacht mit diesem Mais, um nachzuweisen, dass in Langzeitversuchen mit Ratten wir irgendwelche gesundheitliche Probleme sehen können. Ich kann Ihnen sagen, jahrelang, fast eine Jahrzehntforschung: Wir haben die Negativergebnisse hochrangig publizieren können, aber Punkt, mehr nicht. Das ist aber zu Ihrer konkreten Frage, unsere Institution arbeitet nicht an dem Thema. Es wäre interessant, wenn jemand aus dem Julius Kühn-Institut da wäre, die die Daten hätten, ich muss passen.

BAHRS, HOHENHEIM

Erlauben Sie mir eine Frage, eine abschließende Frage in dieser Runde. Auf Grund Ihrer sehr interessanten Analysen und Ergebnisse motiviert das zu der Frage: Sind Produkte der Nutztierhaltung aus der Perspektive von Verbrauchern und Verbraucherinnen auch aufgrund der sehr dynamischen Umwelteffekte eher ein Beiträger von Toxinen aufgrund der von Ihnen skizzierten Carry-Over-Effekte, die zum Teil diese Toxine kumulieren und dann in Form ihrer Produkte an die Konsumierenden weitergeben oder haben wir in Zukunft eher den Trend, dass Nutztiere, bei denen sehr dynamischen Umwelteffekten, die uns umgeben, eher wie Klärwerke agieren, und dadurch im Vergleich zu pflanzlichen Lebensmitteln gesunde Lebensmittel an die Konsumierenden weitergeben, ist da ein Trend erkennbar?

STEINBERG, KARLSRUHE

Im Moment nicht, ich versuche da, denn ich muss es ja sehr objektiv beurteilen, auch in der Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung. Der Titel, der ausgesucht worden ist, fasst es sehr gut zusammen. Und ich bitte im Moment die

Kirche im Dorf zu lassen und keine falsche Panik entstehen zulassen. Wir haben auch mit Aflatoxinen und anderem Kontaminanten in der Nahrungskette sicherlich Stoffe, die unter Umständen problematisch sein könnten, aber in den Mengen, in denen wir sie zu uns nehmen, über und lassen wir ich sage pflanzlich oder tierisch habe ich im Moment keinen Problem zu sagen, dass wir da eine sichere Situation haben, ob sich das in die eine oder andere Richtung pendeln wird. Eine Kollegin hatte vorhin, und ich mache es ganz kurz über, die ernährungsphysiologische Konsequenz, dass wir weniger Fleisch und mehr pflanzliche Produkte zu uns nehmen, nur eine Information für Sie alle: Wir sind zusammen mit dem Bundesinstitut für Risiko dabei, eine sogenannte Co-Pflanzenstudie zu starten, wo wir den Gesundheitsstatus von Veganern, Veganerinnen, Vegetarierinnen und Vegetariern uns anschauen, ja, im Vergleich zu Mischkostler oder Fleischfressern wie ich. Und das wird sich in ein paar Jahren zeigen, weil diese Daten haben wir auch nicht. Aber nur ein letzter Satz damit Sie sehen, wo die Diskussion heutzutage steht. Wir schauen uns da beispielsweise Milchalternativen an; ist die Milch Alternative gleichzustellen mit der Kuhmilch? Meine Antwort bei Kinder unter zwei und bei Kleinkindern, nein. Aber Sie wissen, im politischen Raum ist es eine Diskussion und da müssen wir hin mit Daten. Und es wird nicht einfach, wenn wir ideologisch argumentieren, wir sollten das wissenschaftlich nur tun. Und das ist mein Plädoyer, also wir haben sichere Lebensmittel, wir sollten sie nicht madiger machen, als manch einer das macht.

BAHRS, HOHENHEIM

Ja. Lieber Herr Steinberg, Sie bestätigen mal die Hypothese, dass Menschen argentinischer Herkunft geborene Fleischesser sind und nicht nur deswegen haben Sie einen kräftigen Applaus gekriegt.

WINDISCH, FREISING

Ja, meine Damen und Herren, es geht nahtlos weiter mit einem sehr interessanten Doppelpack zwei Vorträge vor der Mittagspause und zwei Vorträge anschließend nach dem Mittag. Wir beschäftigen uns mit Tiergesundheit und Krankheitserregern. Wir fangen an mit einem Übersichtsreferate zum Thema Gesundheitsmonitoring von Nutztieren und es freut mich, dass wir Frau Privatdozentin Dr. Kathrin Stock vom VIT aus Verden gewinnen konnten.

Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren



Einleitung

Die Tiergesundheit ist bei der Haltung und Zucht landwirtschaftlicher Nutztiere ein zentrales Thema und insgesamt von außerordentlicher Bedeutung. Beginnend bei der Standortwahl und der Ausgestaltung der Pläne zum Stallbau prägen Fragen, die direkt oder indirekt die Tiergesundheit betreffen, Entscheidungsprozesse der Landwirtinnen und Landwirte. Dies gilt für das Haltungskonzept und Management, also übergeordnete Betrachtungen, die die Rahmenbedingungen für den gesamten Bestand definieren, ebenso wie für jede einzelne Stufe im Produktions- bzw. Lebenszyklus des landwirtschaftlichen Nutztieres. Standorte und Halungsverfahren, die Prädispositionen für Erkrankungen implizieren und erschweren, dauerhaft ein hohes Niveau von Tierwohl und Tiergesundheit zu sichern, schmälern beispielsweise die Erfolgchancen in Genehmigungsverfahren für Neuvorhaben und begründen gegebenenfalls besondere Auflagen. Unabhängig von der spezifischen Haltungsumwelt kann durch ausgewogene und umsichtige Selektions- und Anpaarungsentscheidungen zur Minimierung gesundheitlicher Risiken bei Muttertier und Nachwuchs beigetragen werden. Maßnahmen eines optimierten Tiergesundheitsmanagements setzen sich über die Versorgung, die Haltung und das Management während der Trächtigkeit, der Aufzucht und schließlich der gesamten Leistungsphase fort. Um hierbei nicht nur generellen Empfehlungen folgen, sondern den jeweiligen Verhältnissen in den Betrieben und Tier-

beständen angemessen Rechnung tragen zu können, sind Daten und Fakten zur Einordnung des Status quo und von Entwicklungen wichtig bis unverzichtbar. Diese Basis schafft ein Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren, also die systematische Erfassung und Nutzung von Daten, die Rückschlüsse auf die Gesundheit von landwirtschaftlich gehaltenen Rindern, Schweinen, Hühnern, Puten etc. zulassen. Im Folgenden werden einige wesentliche Aspekte von Gesundheitsmonitoringsystemen beleuchtet, die einerseits die mit ihrer Implementierung verbundenen Herausforderungen deutlich machen und andererseits ihren hohen Stellenwert für eine nachhaltige, wirtschaftlich erfolgreiche und gesellschaftlich akzeptierte Nutztierhaltung unterstreichen.

Einordnung der Gesundheit und des Gesundheitsmonitorings beim Nutztier

Die Auseinandersetzung mit Fragen, die die Gesundheit beim Nutztier betreffen, führt die praktische Relevanz der drei Säulen der Nachhaltigkeit – Ökologie, Wirtschaft und Soziales – vor Augen. Neben Belangen des Tierschutzes und Maßnahmen zur Sicherung des Tierwohls bestimmen somit unvermeidlich auch betriebswirtschaftlich relevante Aspekte wie Leistung und Effizienz des Einzeltieres und Bestandes sowie die Ökonomie des Betriebes und nicht zuletzt auch Erwägungen des Verbraucherschutzes das Tun. Vielfältige Verknüpfungen und gegenseitige Abhängigkeiten führen teils zu Synergien, teils aber auch

zu Zielkonflikten. Tiergesundheitsmanagement in der Nutztierhaltung ist demgemäß eine vielschichtige Herausforderung.

„One Health“ steht für die enge Verflechtung und gegenseitige Abhängigkeit der Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt, aus der sich die Notwendigkeit abgestimmter Maßnahmen ergibt, um eine nachhaltige Balance und Optimierung zu erreichen. Wenngleich es neben gemeinsamen auch sektorspezifische Themen- und Handlungsfelder gibt, ist die sektorübergreifende und interdisziplinäre Zusammenarbeit als essenziell für effektiven Gesundheitsschutz (z.B. Infektionskrankheiten, antimikrobielle Resistenzen) und die Sicherung intakter Ökosysteme anzusehen (WHO 2021).

Der Nutztierhalter trägt, dem „One Health“ Grundsatz folgend, die Verantwortung, Maßnahmen zum Schutz und zur Abwehr von Gefahren für die Gesundheit von Mensch und Tier zu treffen. Zudem besteht aus Gründen des Tierschutzes die Pflicht, Leben und Wohlbefinden der Nutztiere zu schützen und Schmerzen, Leiden und Schäden von ihnen fernzuhalten.

Anknüpfungspunkte für ein Gesundheitsmonitoring in der Praxis

Gesunde Tiere bzw. ein hoher Tiergesundheitsstatus des Bestandes sind die Basis für eine nachhaltige und langfristig erfolgreiche tierische Produktion und auch aus Gründen der gesellschaftlichen Akzeptanz der Nutztierhaltung ein wichtiges Anliegen der Landwirtschaft. Demgemäß ist ein Gesundheitsmonitoring, also die systematische Erfassung und Nutzung von Daten, die Aussagen zur Tiergesundheit erlauben, Anknüpfungspunkte für Verbesserungen aufzeigen und Erfolgskontrollen ermöglichen, von großer Wichtigkeit. Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren leistet einen Beitrag zur umfassenden Krankheitsbekämpfung und Gesundheitsförderung („One Health“), wobei in der Praxis je nach Spezies, Nutzungs- und Haltungsform unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt werden und entsprechend grundverschiedene Systeme zum Einsatz kommen. Teils stehen Rückschlüsse

auf die Gesundheit von Tiergruppen im Vordergrund; tierindividuelle Erfassungen und Analysen gewinnen mit der Dauer der Nutzungsperiode und dem Wert des Einzeltieres an Bedeutung. Vereinfacht lässt sich dementsprechend festhalten, dass Monitoring bis maximal zur Auflösung nach Tiergruppen eher bei Mast und Geflügel als beim Rind und eher in der Mast als im Zuchtbereich anzutreffen sind.

Für die Datenerhebung zum Zweck des Gesundheitsmonitorings im weiteren Sinne kommen diverse Parameter in Betracht, die in ihrer Verfügbarkeit und Spezifität erheblich variieren können. Letzteres ist insbesondere mit Blick auf Verbesserungsmaßnahmen von Belang. So kann ein breit verfügbarer Indikator wie die Mortalität in einem gewissen Altersabschnitt zwar eine wertvolle Screening-Komponente sein, liefert aber isoliert betrachtet noch keinen Hinweis auf potenziell ursächliche Schwachstellen und damit Anknüpfungspunkte für gezielte Verbesserungen. Spezifische Systeme haben gerade hier ihre Stärke, doch geht der mehr oder weniger deutlich erhöhte Erfassungsaufwand und Bedarf an Vorwissen häufig mit einer verminderten Verfügbarkeit, größeren Heterogenität sowie anspruchsvolleren Verarbeitung und Interpretation der Daten einher. Anhand der Praxisbeispiele zum Milchrind, auf die in einem späteren Abschnitt eingegangen wird, lassen sich die Vor- und Nachteile von Screenings auf der einen Seite und auf differenzierte Dokumentation bauenden Monitorings auf der anderen Seite aufzeigen.

Entwicklung der Konzepte zum Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren

Strukturelle Veränderung, Globalisierung und übergeordnete Entwicklungen führten über die Jahre dazu, dass sich zum einen die Inhalte und zum anderen die Art und Weise, wie Daten zur Tiergesundheit erfasst und genutzt werden, erheblich gewandelt haben. So eröffnet etwa die fortschreitende Digitalisierung neue Möglichkeiten, routinemäßige Erhebungen im Bestand und an Einzeltieren zu ergänzen, um über frühzeitige und gezielte Tierkontrollen sowie ggf. Präventionsmaßnahmen auf ein hohes Niveau der Tier-

gesundheit hinzuwirken. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass bereits die Technikkopplung im Betrieb und erst recht die überbetriebliche und herstellerübergreifende Erschließung von automatisiert erhobenen Daten erhebliche Herausforderungen darstellen (King & DeVries 2018, Stygar et al. 2021). Bis Bestrebungen zur Harmonisierung und Standardisierung Früchte tragen, Vergleichbarkeit und gemeinsame Datennutzung gesichert und monitoring-geeignete Parameter definiert sind, liegt der mögliche Mehrwert verfügbarer Sensordaten in erster Linie im einzelnen Betrieb und beim einzelnen Landwirt. Herstellerseitig werden üblicherweise Hinweise zur Dateninterpretation (auch) im Sinne eines Gesundheitsmonitorings gegeben und in unterschiedlichem Maße Vergleiche mit anderen Nutzern unterstützt. Die Heterogenität der Angebote macht es derzeit jedoch unmöglich, eine umfassende Einschätzung vorzunehmen, ob bzw. inwieweit diese digitalen Helfer tatsächlich die Qualität des Tiergesundheitsmanagements verbessern. Über gezielte Hinweise und Warnmeldungen sind indirekt positive Wirkungen auf die Informationsdichte in den eigentlichen Monitoringsystemen ebenso denkbar wie

Verlagerungseffekte, die eher schwächend auf die Abdeckung und Aussagekraft dieser Systeme wirken.

Die Vielschichtigkeit dessen, was sich unter Gesundheitsmonitoring fassen lässt, wird daran deutlich, dass je nach Tierart das Einzeltier und die einzeltierbezogene Dokumentation, wie bereits erwähnt, einen sehr unterschiedlichen Stellenwert haben und genutzte Datenquellen erheblich differieren. Die übergeordnete Zielsetzung, ein stabil hohes Niveau der Tiergesundheit zu erzielen und dauerhaft aufrecht zu erhalten, wird in Monitoringprogrammen oft durch eine spezifische, prägend wirkende Motivation konkretisiert. Solche vorrangigen Ziele können die Haltungsoptimierung, die Verbesserung der Tierbetreuung und des Tiergesundheitsmanagements, die Reduzierung des Arzneimiteleinsatzes, die Etablierung von Hygienemaßnahmen entlang der Prozesskette und züchterische Maßnahmen zur Verbesserung der Tiergesundheit sein (Stock et al. 2013, Schlindeinwein 2015).

So richtet sich etwa bei Schwein und Geflügel das Augenmerk in hohem Maße auf tierseuchenhygienisch wichtige Bereiche, den Hygienestatus der Betriebe,

Informationsquelle	Schwein	Geflügel	Milchrind
betrieblicher Hygienestatus (Checkliste; Risikofaktoren / Prävention)	+	+	?
Betriebserhebungen (Tiergesundheit, Tierwohl; Haltungsumwelt)	+	+	- bis +
Sektion (Abholdienst, Antibioogramm)	+	+	-
Klimamessung / Lüftungsüberprüfung	+	+	?
Futtermittelanalysen und Rationskontrollen; Fütterungsberatung	+	+	bis +
Schlachtbefunde	+	+	(+)
Produktionsdaten und Produktkontrollen	+	+	+
Spezifische Problembereiche: Einflussfaktoren, Verlaufsdaten	Schwanz- beißen	Feder- picken	Klauen- gesundheit
Gesundheitsparameter Einzeltier (Befunde, Diagnosen; Behandlung)	-	-	+

Tabelle 1: Beispiele für Komponenten eines Gesundheitsmonitorings bei unterschiedlichen Nutztierarten

Maßnahmen zur Verminderung der Erregereinschleppung und -ausbreitung. Zudem liefern Ergebnisse von Sektionen, Antibiogramme und auch Schlachtbefunddaten wertvolle Informationen (Stärk et al. 2009, Sanchez-Vazquez et al. 2011, Schlindwein 2015; Tab. 1). Im Gegensatz dazu werden beim Milchrind die Ergebnisse, die flächendeckend aus der leistungsstarken Infrastruktur zur integrierten Datennutzung verfügbar werden und wertvolle Hinweise zum Tiergesundheitsstatus des Einzeltieres und Betriebes liefern, durch differenzierte Erhebungen ergänzt, die teils weit über verpflichtende Dokumentation im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung hinausgehen (Wolff et al. 2012, Hollenbach 2013, Stock et al. 2013). An Gesundheitsmonitoring-Programmen teilnehmende milchproduzierende Betriebe erhalten auf dieser Basis über ein erweitertes Berichtswesen gezielte Unterstützung im Tiergesundheitsmanagement. Die standardisierte, einzeltierbezogene Datenerfassung und die überbetriebliche, zentrale Datenverarbeitung ermöglichen darüber hinaus züchterische Maßnahmen in Bezug auf direkte Gesundheitsmerkmale, womit eine langfristige Dimension der Verbesserungen durch konsequentes Gesundheitsmonitoring hinzukommt.

Bei der Praxisimplementierung des Gesundheitsmonitorings beim Nutztier lassen sich zwei Ansätze unterscheiden, die im Folgenden am Beispiel Milchrind erläutert werden. Ein geeigneter Anknüpfungspunkt sind zunächst flächendeckend und routinemäßig erhobene Daten, die über die bestehende Infrastruktur zur Verwaltung der Tierbestände, zur Zuchtbuchführung und zur Leistungsprüfung verfügbar werden. Hieraus lassen sich Tiergesundheitsindikatoren oder Hilfsmerkmale ableiten, die sich durch einen hohen Abdeckungsgrad, weitgehende Vergleichbarkeit und gesicherte Aktualität auszeichnen. Der sich daraus ergebende Eignung als Screening-Parameter steht als Nachteil gegenüber, dass sie kaum Rückschlüsse auf Kausalitäten und damit Ansatzpunkte für Verbesserungsmaßnahmen zulassen. Beim Milchrind fallen in diese Rubrik der Screening-Parameter unter anderem die Kennzahlen zu Totgeburten und Tierver-

lusten / Mortalitäten je Altersklasse sowie zur Euter-gesundheit (abgeleitet aus Daten der Milchkontrolle; Q Check 2022). Auffällige, d. h. innerhalb ihrer Vergleichsgruppe hinsichtlich einzelner oder mehrerer Kennzahlen hervorstechende, Betriebe können auf dieser Grundlage identifiziert und einer Beratung zugeführt werden. Die Ausweisung der je 25 % der Betriebe mit den niedrigsten und höchsten Kennzahlen erlaubt eine betriebliche Einordnung hinsichtlich der Standardparameter und damit ein einfaches Benchmarking. Erst durch die gezielte Ursachenforschung, Suche nach Schwachstellen und Festlegung von Verbesserungsmaßnahmen, wie sie etwa im Zuge einer Beratung erfolgt, ergeben sich konkrete Handlungsoptionen. Managementoptimierungen sollten sich dann aber zumindest zeitversetzt auch in verbesserten Kennzahlen der Tiergesundheitsindikatoren widerspiegeln. Ohne initialen Mehraufwand (Dokumentation) kann das Screening somit einen Beitrag zur Anhebung des Tiergesundheitsniveaus leisten.

Einen anderen Ansatz verfolgt das Gesundheitsmonitoring im engeren Sinne, also die Erfassung und Nutzung von spezifischen Gesundheitsdaten wie tierärztlichen Diagnosen, bei der Klauenpflege festgestellten Veränderungen an den Klauen oder auf eine Erkrankung deutende Beobachtungen im Betrieb tätiger Personen. Hier entsteht durch Schulung, Einarbeitung und konsequente Durchführung der erweiterten betrieblichen Dokumentation zum Einzeltier ein nennenswerter Mehraufwand, der jedoch direkt auch einen entsprechenden Mehrwert für das Tiergesundheitsmanagement erschließt. Die Verfügbarkeit eines hierarchisch aufgebauten Erfassungsstandards, Zentraler Tiergesundheitschlüssel Rind (ZTGS) genannt, ermöglichte den Aufbau integrierter Systeme zum Gesundheitsmonitoring. Daten aus Expertensystem (z. B. elektronische Erfassung von Befunden und Diagnosen an den Klauen; Stock et al. 2017) oder Diagnosen, die im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung erfasst werden (Arzneimittelanwendungs- und -abgabebeleg; Hollenbach 2013) können so unmittelbar in übergreifende betriebliche Auswertungen einfließen, die in diesem Sinne durch-

lässig sind und kompatibel mit einer vereinfachten oder sehr differenzierten Dokumentation. Tabelle 2 illustriert anhand eines Auszuges aus dem ZTGS, wie der Aufbau des Erfassungsstandards eine grobe bis sehr detaillierte Datenerfassung zur Rindergesundheitsunterstützt und ein standardisiertes Vorgehen bei gemeinsamen Datenanalysen vorzeichnet. Für die internationale Referenz zur Gesundheitsdatenerfassung und -nutzung beim Milchrind wurde dieses System, das eine breite Einsetzbarkeit gewährleistet, übernommen (ICAR Central Health Key; Stock et al. 2013).

Über unterschiedliche Auswertungsebenen lässt sich in Milchrinder haltenden Betrieben, die am Gesundheitsmonitoring teilnehmen, somit herausarbeiten, wo Verbesserungspotenzial besteht. Regelmäßig erstellte Gesundheitsberichte systematisieren horizontale (zwischenbetriebliche) und vertikale (innerbetrieblichzeitliche) Vergleiche; ergänzende Webanwendungen bieten unmittelbar die Möglichkeit für weitere Detailrecherche, die die Definition von Maßnahmen zur Verbesserung der Tiergesundheit gezielt unterstützt. Wird eine Beratung in Anspruch

Diagnoseschlüssel	Fachbegriff
1.	Organkrankheiten
1.01.	Erkrankungen von Haut, Unterhaut und Haarkleid
1.02.	Erkrankungen der Körperwand
1.03.	Erkrankungen der Hörner
1.04.	Erkrankungen des Lymphsystems
1.05.	Erkrankungen des Kreislaufsystems
1.06.	Erkrankungen des Atmungssystems
1.07.	Erkrankungen des Verdauungssystems
1.08.	Erkrankungen des Harnsystems
1.09.	Erkrankungen des Bewegungsapparates
1.10.	Klauenerkrankungen
1.10.06.14.	Ballensklerose (BS)
1.10.06.15.	Hornriss (HR, Hornspalt oder Hornkluft)
1.10.06.15.01.	Hornspalt
1.10.06.15.01.01.	Dorsaler / parietaler Hornspalt (HS)
1.10.06.15.01.01.01.	Dorsaler / parietaler Hornspalt (HS) mit Dermatitis digitalis
1.10.06.15.01.02.	Axialer Hornspalt (HSA)
1.10.06.15.01.02.01.	Axialer Hornspalt (HSA) mit Dermatitis digitalis
1.10.06.15.02.	Hornkluft (HK)
1.10.07.03.	Sohlengeschwür (SG)
1.10.07.03.01.	Sohlenspitzengeschwür (SSG)
1.10.07.03.01.01.	Sohlenspitzengeschwür (SSG) mit Dermatitis digitalis
1.10.07.03.02.	Rusterholz'sches Sohlengeschwür (RSG)
1.11.	Erkrankungen des Zentralnervensystems und der Sinnesorgane
1.12.	Eutererkrankungen (außer Euterentzündungen)
1.13.	Euterentzündungen

Tabelle 2: Auszug aus dem Erfassungsstandard für Gesundheitsdaten beim Rind (Zentraler Tiergesundheitsschlüssel Rind, ZTGS) mit Beispielen aus dem Abschnitt Organkrankheiten. Auswertungen können bei Nutzung unterschiedlicher Datenquellen und variierender Detailliertheit der Datenerfassung auf einer höheren Hierarchieebene durchgeführt werden.

genommen, liegen in solchen Betrieben somit wertvolle Daten bereits vor. Nach Anpassungen beispielsweise in der Fütterung oder im Management werden Erfolge unmittelbar im differenzierten Benchmarking sichtbar, was sich wiederum motivierend in Bezug auf die Fortführung der erweiterten Dokumentation auswirkt. Das Gesundheitsmonitoring bietet zudem eher als das breit angelegte Screening einen geeigneten Rahmen, um künftig Kennzahlen, die aus Sensortechnik abgeleitet wurden, einzubinden und so weitergehend für Management und Zucht zu erschließen (Egger-Danner et al. 2015). Weitere Tiergesundheitsindikatoren und zusätzliche Hilfsmerkmale könnten beispielsweise auf die Liegedauer, Bewegungsaktivität oder Futteraufnahme Bezug nehmen, zu denen Messwerte über Accelerometer, Vormagenboli oder Kamerasysteme generiert werden.

Die einzeltierbezogene Gesundheitsdatenerfassung beim Milchrind, die überregional in Praxisbetrieben durchgeführt wird, bildet seit mehreren Jahren die Basis für zentrale Analysen und eine Zuchtwertschätzung für direkte Gesundheitsmerkmale. Das Gesundheitsmonitoring leistet damit auch einen entscheidenden Beitrag für langfristige Verbesserungen der Tiergesundheit, denn über Hilfsmerkmale ließ sich zuvor weniger gezielt Zuchtfortschritt erreichen. Über genomische Zuchtwerte für Eutergesundheit, Klauengesundheit, Stoffwechselstabilität und Reproduktion, die für Milchrinder der Rasse Deutsche Holsteins seit 2019 veröffentlicht werden, können Gesundheitsaspekte in Selektions- und Anpaarungsentscheidungen einbezogen werden (BRS 2021). Im Rahmen des genomischen Herdenmanagements wird dieser Mehrwert, der durch die standardisierte Gesundheitsdatenerfassung am Einzeltier erschlossen wird, auch für die weiblichen Tiere nutzbar. Beim Milchrind ergänzen sich somit Screening (z. B. Q Check Report zur Unterstützung der betrieblichen Eigenkontrolle; Q Check 2022) und Gesundheitsmonitoring im engeren Sinne, was im betrieblichen Alltag und bei der Betreuung der Betriebe allerdings vielfach noch stärkere Beachtung verdient.

Übergeordnete Entwicklungen mit Wirkung auf das Gesundheitsmonitoring beim Nutztier

Tierartübergreifend lässt sich beobachten, dass mit der gestiegenen Intensität der gesellschaftlichen und politischen Diskussion über Tierwohlaspekte und die Nutztierhaltung als solche eine gewisse Verschiebung bzw. Ausweitung dessen, was als Gesundheitsmonitoring angesprochen wird, stattgefunden hat. Um den Begriff nicht zum Marketing-Gegenstand verkommen zu lassen, sollte der Nutztiersektor klar kommunizieren, was Gesundheitsmonitoring und der Einsatz für gesunde Einzeltiere und Bestände im Sinne der verantwortungsvollen Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere und der Produktion sicherer Lebensmittel bedeuten, welchen Aufwand entsprechende Maßnahmen bedingen und welche Wertschätzung ihre sorgfältige Durchführung entsprechend auch verdient.

Gesunde Tiere und ein hoher Tiergesundheitsstatus des Bestandes sind die Basis für eine nachhaltige und langfristig erfolgreiche tierische Produktion und ein wichtiges Anliegen der Landwirtschaft, das auf der Verantwortung gegenüber Tier und Mensch gründet. Da das Leitbild Tiergesundheit gleichzeitig die gesellschaftliche Akzeptanz der Nutztierhaltung fördert, kann optimiertes Tiergesundheitsmanagement durch erfolgreiches Gesundheitsmonitoring als Winwin-Situation gelten. Die Umsetzung muss dabei zwingend mit Fokus auf dem sichtbaren Mehrwert in der Praxis erfolgen: Monitoringergebnisse sollten nicht als Vorstufe zu Reglementierungen gesehen werden, die aus einer zunehmenden Distanz zur tierischen Produktion erwachsen, sondern können wertvolle Hilfestellung leisten, um im einzelnen Bestand Verbesserungen zu erzielen. Integrative und interdisziplinäre Ansätze, die an bestehende Erfassungsroutinen und Datenströme anknüpfen, erschließen Synergien und stärken gleichzeitig Aussagekraft und Nutzwert. Eine Etablierung des Gesundheitsmonitorings beim Nutztier in Form sich selbst tragender Systeme, die hinsichtlich der eingehenden Datenquellen breit aufgestellt und aus der Praxis für die Praxis konzipiert sind, erschließen bestmöglich das Potenzial, langfristige und nachhaltige Verbesserungen nicht nur für die Tiergesundheit,

sondern auch für die Stellung der landwirtschaftliche Nutztierhaltung und ihre Rolle im Rahmen von „One Health“ zu bewirken.

Literaturverzeichnis

BRS (Bundesverband Rind und Schwein), 2021. Deutsche Holsteins: Zuchtwertschätzung. Online unter <https://www.rind-schwein.de/brs-rind/zuchtwertschaetzung-2.html> (Zugriff am 26.06.2022).

Egger-Danner, C., Cole, J. B., Pryce, J. E., Gengler, N., Heringstad, B., Bradley, A., Stock, K. F., 2015. Invited review: overview of new traits and phenotyping strategies in dairy cattle with a focus on functional traits. *Animal* 9, 191-207 (<https://doi.org/10.1017/S1751731114002614>).

Hollenbach, S., 2013. Gesundheitsmonitoring Rind BW – wichtige Ergänzung zum Antibiotikamonitoring. BfR-Symposium „Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette“, 11. – 12. November 2013, Berlin. Online unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsmonitoring-beim-rind-wichtige-ergaenzung-zum-antibiotikamonitoring.pdf>

King, M. T. M., DeVries, J. T., 2018. Detecting health disorders using data from automatic milking systems and associated technologies. *J. Dairy Sci.* 101, 8605-8614 (<https://doi.org/10.3168/jds.2018-14521>).

Q Check, 2022. Tierwohl in der Milchviehhaltung mit System. Online unter <https://q-check.org/> (Zugriff am 26.06.2022).

Sanchez-Vazquez, MJ, Strachan WD, Armstrong D, Nielsen M, Gunn GJ, 2011. The British pig health schemes: integrated systems for large-scale pig abattoir lesion monitoring. *Vet. Rec.* 169, 413 (<https://doi.org/10.1136/vr.d4814>).

Schlindwein, B., 2015. Gesundheitsmonitoring bei Tieren – Beratungsinitiativen zur Verbesserung der Tiergesundheit von Schweinen. BfR-Symposium „Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette“, 2. – 3. November 2015, Berlin. Online unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsmonitoring-bei-tieren.pdf>

Stärk KDC, Nevel A, 2009. Strengths, weaknesses, opportunities and threats of the pig health monitoring systems used in England. *Vet. Rec.* 165, 461-465, (<https://doi.org/10.1136/vr.165.16.461>).

Stock, K. F., Cole, J., Pryce, J., Gengler, N., Bradley, A., Andrews, L., Heringstad, B., Egger-Danner, C., 2013. Standardization of health data. ICAR guidelines including health key. In: Challenges and benefits of health data recording in the context of food chain quality, management and breeding. Proceedings of the ICAR Conference, 30. -31. Mai 2013, Aarhus, Dänemark. C. Egger-Danner, O.K. Hansen, K. Stock, J.E. Pryce, J. Cole, N. Gengler and B. Heringstad (Hrsg.). ISBN: 92-95014-13-8. Online unter <https://www.icar.org/index.php/publications-technical-materials/technical-series-and-proceedings/icar-technical-series-by-single-contribution/icar-technical-series-17/> (Zugriff am 26.06.2022).

Stock, K. F., Swalve, H. H., Schafberg, R., Müller-Rätz, V., Reinhardt, F., 2017. Genetic evaluation for claw health traits as part of the integrated system for health monitoring in German Holstein dairy cattle. ICAR 2017 Conference, 14. - 16. Juni 2017, Edinburgh, UK. Online unter <https://www.icar.org/index.php/icar-meetings-news/edinburgh-2017-home-page/edinburgh-2017-abstracts-and-presentations/> (Zugriff am 26.06.2022)

Stygar, A. H., Gómez, Y., Berteselli, G. V., Dalla Costa, E., Canali, E., Niemi, J. K., Llonch, P., Pastell, M., 2021. Systematic review on commercially available and validated sensor technologies for welfare assessment of dairy cattle. *Front. Vet. Sci.* 8, 634338 (<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.634338>).

WHO (World Health Organization), 2021. Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of „One Health“. Online unter <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health> (Zugriff am 26.06.2022).

Wolff, C., Espetvedt, M., Lind, A.-K., Rintakoski, S., Egenvall, A., Lindberg, A., Emanuelson, U., 2012. Completeness of the disease recording systems for dairy cows in Denmark, Finland, Norway and Sweden with special reference to clinical mastitis. *BMC Vet. Res* 8: 131 (<https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-131>).

Zentraler Tiergesundheitschlüssel Rind (ZTGS). Online unter https://www.gkuh.de/Standards/ZTGS_Diagnosen.20180615.pdf (Zugriff am 26.06.2022).

Diskussion



WINDISCH, FREISING

Herzlichen Dank für den wirklich schönen Einblick in Monitoring mal aus der Sicht, wie es denn zusammengefasst wird. Wir sehen immer nur Segmente dieser großen Datenbanken und dieser Konzepte, die dahinterstehen. Und das war jetzt mal ein sehr schöner Überblick über das Gesamtbild. Ich glaube, wir haben eine Reihe von Fragen, die sich sofort aufdrängen. Bitte.

BREVES, HANNOVER

Frau Stock, vielen Dank für Ihren Vortrag. Ich denke jetzt mal an die Umsetzung der Konzepte, die von Ihnen im VIT mit entwickelt werden. Die sehr viele Facetten haben, unter anderem auch sehr aufwendige biometrische Ansätze, Dinge, die ja in den tierärztlichen Bildungsstätten vielleicht nicht so in dieser Komplexität entwickelt sind. Das heißt, die Schlussfolgerung eigentlich ist ja, dass diese Konzepte doch eigentlich eng abgestimmt werden müssten mit den Kollegen und Kolleginnen, die diese inhaltlichen Schwerpunkte auch an den Bildungsstätten vertreten. Wie weit ist das eigentlich angedacht oder vielleicht schon Realität?

STOCK, VERDEN

Ja, vielen Dank für den mit Sicherheit wichtigen Hinweis: Sagen wir so, Luft nach oben, definitiv. Also die Entwicklung der Konzepte erfolgt in Abstimmung mit der Tierärzteschaft, also wenn wir die Grundlage für die Gesundheitsdatenerfassung beim Rind be-

trachten, ist ja ein aus Berlin stammender Erfassungsstandard, Erfassungsschlüssel, der da zugrunde liegt, der auch mit der Praxis, in Abstimmung mit der Praxis, in Abstimmung mit Tierärzten weiter verfeinert wurde und genutzt wird, sich auch in der Praxis bewährt hat, auch mit so einem hierarchischen Aufbau und so weiter, insofern die Abstimmung ist da. Wir haben, auch wenn wir im Bereich zum Beispiel von Schwerpunktbereichen, wir haben Gesundheit beim Rind mal rausgegriffen, immer Expertengruppen, Expertenrunden, wo die Abstimmung weitergehend erfolgt, wie wird erfasst, was ist zu berücksichtigen bei Auswertungen, also da ist die Abstimmung definitiv gegeben. Aber was sicherlich nicht nur in unserem Bereich der Fall ist, teilweise scheint es einfacher, international in größeren Runden sich auszutauschen, zu kommunizieren und abzustimmen als einmal über den Flur oder also vor Ort intensiver den Austausch zu suchen und wirklich es auch an den wissenschaftlichen Nachwuchs, den Sie ja mit universitären Einrichtungen, Bildungsstätten ansprechen, heranzutragen, sicherlich das auch etwas wie das Gesundheitsmonitoring: Wie gehe ich mit solchen Daten um, wie interpretiere ich solche Zahlen, die da rauskommen, die in Reports stehen, dass man da an die Lehrer herantritt, an die Studentenschaft herantritt, das macht sicherlich Sinn und da kann man sicherlich besser werden, als das bisher geschieht, ja.

KALM, KIEL

ich habe während meiner aktiven Zeit mit Gesund-

heitsdaten Auswertungen hinsichtlich züchterischer Entscheidungen durchgeführt. Was mir aufgefallen ist, das große Probleme bei der Datenerfassung bestehen. Frau Stock hat für jede Krankheit z. B. Euter-Entzündung einen Code entwickelt. Also zwischen den Praktikern, die draußen vor Ort sind und der Eingabe von solchen Informationen fehlt, wie Herr Breves das auch schon andeutete, irgendwie die Kommunikation. Die einen sind aktiv, die sind von der Notwendigkeit überzeugt, die wollen das auch gerne, und ein Teil der Praktiker, die machen ihre Routine und haben für diese Dokumentation, die dazugehört, keine Zeit, vielleicht auch keine Lust. Wie auch immer, es kostet immer Zeit. Wer nutzt die Daten und wer hat einen Nutzeffekt davon. Der Züchter möchte die Infos gerne haben, der Betriebsleiter / Management auch. Also hier ist ein Vakuum. Vielleicht muss von der Hochschule ein bisschen mehr bei der Ausbildung im Bereich biometrischer Methoden weitergegeben werden. Ich weiß nicht, wie Sie das beurteilen, aber hinsichtlich Datenerfassung/Dokumentation fehlt den Veterinären so ein bisschen die Verbindung zur Notwendigkeit.

STOCK, VERDEN

Danke Herr Kalm, auch noch mal für den Anstoß in diese Richtung die Diskussion zu lenken. Ich glaube wir dürfen die Augen nicht davor verschließen, vor den Nöten der Tierarztpraxis auch, die einfach gegeben ist im Nutztiersektor, und dass es ja nicht nur vorgeschoben ist, dass Zeit rar ist und man lieber schon zum nächsten Patienten fährt, als dann noch sich überlegt, wie man welchen Code erfasst. Das ist einfach ein Faktum, was die Erfahrungen aus den intensiven Bemühungen auch aus Projekten heraus angeht, wir müssen offen sein für unterschiedliche Lösungen in der Praxis, die sich bewähren. Wenn der Tierarzt direkt dokumentiert, zum Beispiel im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung muss er es ohnehin tun, ob er dann einen exakten Code erfasst oder ob er irgendwie anders dokumentiert, das macht den Kohl nicht fett, sowas nutzen, aber im Sinne von, das ist auch ein abgedroschener Be-

griff, aber integrierte Systeme, dass wir eben wirklich verschiedene Wege bieten und da was, was vielfach auch verteufelt ist oder verteufelt wird, auch oft kleingeredet wird, die Dokumentation, die durch den Landwirt vorgenommen wird. Ich glaube, der Milchviehhalter jetzt mal als Beispiel herausgegriffen, immer der Fokus schon auf Milchrind, der ist so nah an seinem Tier und kriegt ja auch mit, was der Tierarzt erzählt, wie er was einordnet, dass er durchaus auch dazu in der Lage ist, eine Dokumentation durchzuführen, zumal ihm selber ja daran gelegen ist, gute Daten zu liefern, gerade wenn ihm dann eben daraus Auswertungen bereitgestellt werden, also da kann so ein System wirklich sich selbst dann auch befördern, das heißt, diesen Weg offen zu lassen. Im Bereich der Klauengesundheit haben wir extrem gute Erfahrungen gemacht; Klauenpfleger, die sehr sorgfältig dokumentieren, die sich auch einen Kopf drum machen, was geschieht. Also viele Wege führen nach Rom, Offenheit der Systeme und sicherlich natürlich die Tierärzte mitnehmen, aber nicht sagen, das ist der einzige Weg.

CONRATHS, GREIFSWALD

Ich würde gern anknüpfen bei dem, was Herr Kalm gefragt hat Kommunikation: Wie kommunizieren Sie? Was ich gelernt habe, ist, dass Landwirte mit dem Deckungsbeitrag gut umgehen können. Machen Sie das auch so oder haben Sie andere Ansätze? Das wäre die erste Frage, die zweite ist ein bisschen provokanter. Sie haben auf die gute Datenlage beim Milchrind hingewiesen: Wie erklären wir es uns, dass im Bereich der Rinderhaltung Hygiene und Biosicherheit der problematischste Bereich unter den Nutztieren sind, wenn wir denn so gute Daten haben? Vielen Dank.

STOCK, VERDEN

Ich fange hinten an im Bereich Biosicherheit und so ist die Heterogenität in der Milchrinderhaltung glaube ich größer als beispielsweise in der Schweinehaltung. Die Schweinehaltung ist sehr professionell geworden, hat sich dementsprechend in einer Richtung

entwickelt, wo man einfach gar nicht umhin kommt, da Tierseuchen geschehen und so, sehr, sehr stark im Blick zu behalten. Das ist bei Milchrind noch nicht so etabliert. Das könnte besser werden, sollte besser werden. Das ist ein vernachlässigter Bereich, vielleicht auch, weil da das Einzeltier noch deutlich stärker im Mittelpunkt steht. Zu dem Punkt Deckungsbeitrag oder monetäre Einschätzung Erkrankungsgechehen, was kostet mich das, da vielleicht wieder den Link zu der züchterischeren Einordnung: Es gibt einen Gesamtzuchtwert, schon immer, der sonst so eine Gesamteinordnung, wenn ich einen Zuchtwert mir nur angucken möchte, nachdem ich selektiere, schaue ich mir den an. Es gibt seit einer Weile einen neuen, wo dann eben auch konkret dieser Versuch gestartet wurde, diese Erkrankungsgeschehen, Gesundheitsmerkmale einzubeziehen und wo sie ein sehr, sehr starkes Gewicht erhalten haben. Also damit wird durchaus gearbeitet.

Aber auch bei der Frage der Kommunikation muss man vorsichtig sein, wenn man wirklich in eine gesellschaftliche Diskussion hineinbringt, dass der Milchrinderhalter auch da wieder nur aufs Geld guckt und es ihm nicht im Mittelpunkt steht, gesunde Tiere beispielsweise zu züchten, muss man vorsichtig damit umgehen. Für Milchrinderhalter sicherlich das ist ein wichtiger Punkt und das nutzen wir durchaus, aber in der breiten Kommunikation muss man immer so ein bisschen vorsichtig damit umgehen.

ZENTEK, BERLIN

Also erst mal vielen Dank für den schönen Vortrag und heute auch so ein bisschen in Richtung von Herrn Kalm. Also an den Unis bemühen wir uns schon klarzumachen, wie wichtig die Dokumentation ist. Ich glaube, wir brauchen einfach eine Verpflichtung dazu, und diese Verpflichtung in einem künftigen System auch bezahlt werden muss, weil nebenbei wird das nicht funktionieren, dann haben wir immer die Situation, der eine macht es und der andere macht es nicht, aber wir müssen es machen. Ich glaube, das ist der Weg. Danke.

STOCK, VERDEN

Ja, nun ein Kommentar zu dem Punkt Bezahlung. Es gibt durchaus andere Länder, die eine Vergütung dafür auch eingeführt haben. Jede Diagnose, die gemeldet wurde einen Cent oder was, das ist nicht nicht viel, aber ist so ein kleines Goodie. Die Daten sind nicht unbedingt besser, sage ich mal vorsichtig. Der Punkt ist wirklich der, es ist eine Anforderung an uns, aber je besser wir sind, die Daten zu nutzen, aufzubereiten, Berichte und so weiter daraus zu generieren, dass wirklich die Praxis einen Nutzen davon hat, desto eher wird das System unterstützt werden. Und dann letztlich ist indirekt eine Bezahlung da und ich weiß nicht, ob das immer per Euro und Cent geht. Also vielleicht auch, aber nicht nur.

WINDISCH, FREISING

Lohnen muss es sich schon auch hier jeder Handgriff. Nächste Frage, Herr Spiekers.

SPIEKERS, GRUB

Frau Stock, ich war etwas verwundert, dass Sie die speziellen Programme wie zum Beispiel Pro Gesund und andere Dinge gar nicht angesprochen haben, denn die Dinge funktionieren doch nur dann, wenn der Landwirt auch entsprechend was davon hat. Was ich nicht messe, kann ich nicht steuern und es muss da dann doch eine Win-Win-Situation geben. Und es sind ja auch andere Länder schon angesprochen, die Skandinavien. Ich denke, da müssen wir eine geschlossene Meinung haben und die konsequent dann auch mit umsetzen. Ich bin nicht für Gesetze. Ich bin dafür, dass man aus Überzeugung die Dinge macht, wenn sie sich lohnen.

Eine Anmerkung noch Sie hatten gesagt Leistung und Gesundheit. Da gibt es nicht unbedingt so Dinge. Ich denke in der Milchviehhaltung hat man doch dazu gelernt, dass mit steigender Leistung schon die Gefahr, dass negative Energieseiten da sind, zu Gesundheitsproblemen führen, dass das auch genetisch fixiert ist. Und von daher wäre es mir doch sehr wichtig, dass wir da in diesem Punkt die Frage der Futteraufnahme mehr beachten würden.

STOCK, VERDEN

Ja, Futteraufnahme oder genau, das habe ich jetzt nicht mit angesprochen, fange ich da auch an. Wir müssen immer so ein bisschen trennen, was ist phänotypisch, also was ist sichtbar und was ist Genetik im Hintergrund. Und wenn wir da uns anschauen, es gibt ältere Studien, die da negative Zusammenhänge zwischen Leistung und Gesundheit durchaus herausarbeiten. Wenn wir uns das aber an aktuellen Daten anschauen, können wir sagen, das Leistungsniveau, das unsere heutigen Milchkühe erreicht haben, das hätten sie wohl nicht erreicht, wenn sie nicht eine entsprechend robuste, stabile Gesundheit haben. Das heißt, wir haben nicht diese deutlichen negativen Beziehungen, die teilweise propagiert werden im genetischen Bereich. Also es ist sicherlich von der Sache her eine Hochleistungsmilchkuh mit Sicherheit eine, die gewisse Erkrankungsrisiken hat. Ich muss darauf achten, aber das ist, ich verwende gerne das Beispiel, dass ein Marathonläufer, das ist wahrscheinlicher, dass ihm die Füße wehtun. Also es erfordert erhöhte Aufmerksamkeit, das ist unbestreitbar, aber es ist kein Widerspruch. Dass ich gewisse Programme nicht erwähnt habe, selbstverständlich, es gibt Pro Gesund, es gibt KUH+DU es gibt KuhVision, es gibt verschiedene Programme und Systeme, die es propagieren, die es fördern, die es unterstützen, das Gesundheitsmonitoring gemacht werden, dass mit den Daten gearbeitet wird, die sind superwichtig. Hätte ich das jetzt in dem Vortrag auch noch mit untergebracht, dann hätte ich auch ein tagesfüllendes Programm gestalten können.

LAMP, FUTTERKAMP

Landwirtschaftskammer Schleswig-Holstein. Vielen Dank für den interessanten Vortrag. Ich würde gerne auf ein paar Punkte kurz eingehen. Herr Conraths, Sie hatten den Punkt das Preisschild an die Erkrankungen dranhängen angesprochen. Das ist mir auch immer als Tierarzt in der Beratung für Landwirte ein wichtiges Anliegen. Und es gibt ja jüngere, schöne Publikationen von Schmidtmann aus der Universität Kiel heraus, wo eben gerade für Stoffwech-

selerkrankungen, aber auch verschiedene infektiöse Erkrankungen des Rindes, ja eben Reisekosten, ökonomische Auswirkungen letzten Endes beziffert wurden. Also dort haben wir wirklich schöne Werkzeuge, die man auch jetzt in der Bildung einsetzen kann. Da haben wir uns sehr darüber gefreut, dass diese Zahlen jetzt greifbar sind. Auf den Punkt vom Herrn Kalm noch kurz die Reaktion: Ja, ich finde es auch immer schwierig oder betrüblich, dass diese Daten oder Informationsübergabe von uns Tierärzten, da muss ich mich auch miteinschließen, natürlich nicht immer so ganz konsistent und wirklich zum Schlüssel passend ist. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie angesprochen haben. Die Kommunikation muss natürlich dann vom Tierhalter ausgehen, das einzuordnen detailliert auch konkret den Punkt auch zu benennen. Wir sehen ja auch auf Tierhalterseite, wenn wir die LKV's mal fragen, wie oft die Abgangsursache „Sonstiges“ angegeben wird, ich glaube, Frau Stock, Sie können davon auch ein Liedchen singen, haben wir da einfach noch ganz viel Luft nach oben im Bereich der detaillierten Angabe. Da braucht es denke ich niederschwellige Angebote, dass diese Informationen möglichst reibungslos fließen können, ob sie dann in Papierform fließen oder eben in digitaler Form zukünftig, das muss eben so einfach wie möglich sein oder es muss tatsächlich vergütet werden, weil sie den Idealismus der praktizierenden Tierärzte, glaube ich, können wir da nicht unbedingt als Hauptzukunftsoption ansetzen. Der Fachkräftemangel bringt's. Ein Blick vielleicht noch kurz nach Dänemark. Da haben wir ja nun die Situation, dass seit vielen Jahren eine intensive Rindergesundheitsdatenbank da ist. Können Sie das einmal einordnen? Wie ist das zur deutschen Situation, die ja privatwirtschaftlich motiviert ist in der Aussagekraft der Nutzbarkeit?

STOCK, VERDEN

Das skandinavische System hat angesetzt bei der Pflichtdokumentation, also hat sich auch aus dem Bereich heraus entwickelt, und wurde dann in ergänzende Bereiche erweitert, also beispielsweise Klauen-

gesundheitsdatenerfassung wurde dann aufgesattelt, nach und nach ergänzt. Es ist quasi, kann man sagen, eine konvergente Entwicklung, also wir haben, also in der Breite eher mit der landwirtbasierten Dokumentation begonnen und die Tierärzte dann, die Dokumentation später hinzugezogen, um noch an Stärke zu gewinnen, in Skandinavien eher andersrum. Von der Nutzbarkeit der Daten, es sind spezifische Datenstrukturen in jedem Fall, das sind andere Daten, ich hatte das Beispiel Milchleistung oder so genannt, sie kommen einfach anders zustande, sie sind weniger vergleichbar, selbst wenn eine standardisierte Erfassung erfolgt. Das heißt, es kann auch weniger die konkrete Zahl, ein Mittelwert, eine Häufigkeit, ein Laktationsinzidenz eins zu eins zwischen Betrieben verglichen werden, aber es lässt sich mit den Daten arbeiten. Und nun noch ein kleiner Hinweis: Diese Arbeit von Schmidtman, also die ging im Grunde auch in dieser Kalkulation für diesen eurogenannten, diesen monetär bewertenden Gesamtzuchtwert ein.

BECHER, HANNOVER

Sie haben jetzt in Ihrem Vortrag über Darstellung, Quantität und Qualität der Daten gesprochen, wer erfasst der Landwirt, der Tierarzt und wie wird das gespeichert digital und so weiter. Was mir ein bisschen gefehlt hat, ist, welche Daten werden denn überhaupt erfasst also Beispiele, an die ich mich jetzt erinnern kann, das waren dann sowas wie Gewichtszunahmen oder die Milchleistung, aber das sind ja eigentlich eher Leistungsmerkmale..

STOCK, VERDEN

Also, wenn wir wirklich konkret das Gesundheitsmonitoring ansprechen, dann sind das Diagnosen: Das ist eine Labmagenverlagerung, das ist eine Ketonose, das ist eine Euterentzündung, das ist eine Dermatitis digitalis, und so weiter und so fort. Und das sind digitale Erfassungssysteme überwiegend, also sei es von Herdenmanagement-Software, die das unterstützt, tierärztliche Software auch hat diesen gleichen Diagnosestandard auch im Hintergrund hinterlegt. Erfassungssysteme der Klauenpflieger haben diesen

Standard hinterlegt. Diese Daten fließen an alle zusammen. Ich kann gerne noch mal die Informationen konkret bereitstellen, wo das zu finden ist, aber das sind wirklich ganz konkrete Diagnosen.

BRUCKMAIER, BERN.

Ich wollte mal eigentlich die Aufmerksamkeit in Richtung Industrie lenken, den Beitrag der Industrie. Es ist ja so, ich persönlich kenne es vor allem aus der Milchkuhhaltung, aus den automatisierten Systemen, die man hat. Es gibt eine Vielzahl von Sensoren auf dem Markt jetzt oder Vielfalt von Technik zur Gesundheitsüberwachung; zumindest meine Meinung ist, das muss man ganz stark in Frage stellen, was es überhaupt bringt. Also die Landwirte zwar in einer großen Sicherheit zu wiegen, es passiert ja nichts, weil nie ein Alarm kommt, und in Wirklichkeit ist das eine oder andere im Argen. Wie weit hinterfragen Sie auch solche Parameter bei Ihren Erhebungen?

STOCK, VERDEN

Ja, vielen Dank auch für den Aspekt nochmal genau Sensortechnik, Digitalisierung wird oft als sehr, sehr wichtig und das ist sie sicherlich auch für die Zukunft in den Vordergrund gerückt, aber im Moment ist wirklich, es gibt auch Übersichtsarbeiten dazu, die validierten Systeme kann man an einer Hand abzählen und es wird deutlich mehr verkauft, auch als Gesundheitsmonitoring. Genau, aus einem Melkroboter heraus, aus dem Pedometer heraus, auch sonst was propagiert und angepriesen wird, es fehlt häufig die Validierung und sollte mit Vorsicht betrachtet werden. Aber diese Aussage ist in dem Sinne wissenschaftlich unqualifiziert, was das große Problem ist, dass diese Daten in der Regel nicht verfügbar sind, das heißt es ist auch noch mal ein Thema. Diese Daten stehen nur im Ausnahmefall wirklich auch für überbetriebliche Analysen zur Verfügung. Das heißt auch da ist noch ein dickes Brett zu bohren, dass wirklich diese im Grunde dem Landwirt als Datenverfügungsberechtigter genutzt werden können, validiert werden können und solche Musterinterpretationen auch übergeordnet dann noch mal vorangetrieben werden

könnten. Es wird daran gearbeitet, aber noch sind wir da nicht.

ISABEL HENNIG-PAUKA, HANNOVER

Vielen herzlichen Dank, Datenverfügbarkeit ist das Stichwort und für mich auch das, was Sie ein paar Mal gezeigt haben und was hier ja auch anklingt in der Diskussion, maximale Abdeckung oder maximale Wirksamkeit. Ich habe jetzt das Schwein im Hinterkopf eher, wir machen sehr viel Datenerfassung, gerade die Praktiker, die sind sehr professionell und wir haben ja schon sehr viele Daten, Schlacht-, Organbefunde, Antibiotikadatenbank. Das würde uns jetzt schon fast reichen, sage ich mal, im ersten Schritt, denn ich will ja die 10 % schlechtesten Betriebe haben und da schicke ich dann die Praktiker hin und ich habe effizientere Kontrollmöglichkeiten dann auch, wo ich die Leute hinschicke, und dann wird Bestandsuntersuchung gemacht.

STOCK, VERDEN

Das kann man so als Statement glaube ich stehen lassen. Danke für die Ergänzung aus dem Schweinebereich.

KRIETER, KIEL

Dass man die Informationen von den Schlachtbefunden sicherlich intensiver nutzen kann, haben wir gerade analysiert! Ich habe einen anderen Punkt noch mal ganz kurz, und zwar die Schnittstelle Landwirt-Tierarzt, worüber wir schon gesprochen haben; wie sehen Sie denn die Möglichkeit da digitalisiert einzugreifen? Wir testen gerade ein System, wo jede Behandlung, jede Spritze quasi digital aufgezeichnet wird, in einer Datenbank standardisiert abgelegt wird. Die Betriebe, mit denen wir arbeiten, sind damit zufrieden, weil sie gleichzeitig die ganzen Abgabebelege und so weiter mit diesem System machen können. Sehen Sie da eine Chance?

STOCK, VERDEN

Ja, aber das gibt es auch schon aus anderen Systemen heraus. Also gerade in Herdmanagement-Soft-

ware wird das teilweise auch schon so unterstützt, schon eine ganze Weile.

KRIETER, KIEL

Sie haben jetzt gerade eine gute Möglichkeit auch beim Schwein, dass zum einen auf Gruppenebene zu machen im Mastbereich, im Flatdeck und gleichzeitig auch bei Einzeltieren z.B. bei Sauen, was wir bisher beim Schwein nicht machen konnten.

STOCK, VERDEN

Also das ist mit Sicherheit eine nutzbare Schnittstelle, und im Grunde für beide Seiten die Win-Win-Situation, dies ist sicherlich sinnvoll, das so zu unterstützen und da dann auch anzuknüpfen, dass dann eben auch beide Seiten an der Datenqualität Interesse haben und darauf hinwirken, dass sie im Zweifelsfall noch was sich verbessert.

WINDISCH, FREISING

Wir können jetzt pünktlich oder fast genau nach Plan den ersten Vortrag dieser Sektion beenden. Ich bedanke mich sehr herzlich. Ich glaube, das ist auch für die Diskussion ein schöner Applaus wert.

Management von Zoonosen in der Nutztierhaltung



Die Erfolge der Tierseuchenbekämpfung und des öffentlichen Gesundheitswesens bei der Reduktion der Anzahl von Lebensmittelbedingten Infektionen durch bakterielle Erreger einerseits (Anonymus 2019) und das Auftreten von viralen Zoonosen mit schneller Ausbreitungstendenz andererseits, haben in den letzten Jahrzehnten dazu geführt, dass bakterielle Zoonosen mit weiter Verbreitung in den Tierbeständen und der Umwelt wenig öffentliche Beachtung finden (Dlabola et al. 2010). Dies gilt unbeschadet des zum Teil erheblichen Gefährdungspotentials für den Menschen und starker Belastung für das Gesundheitssystem (Monteiro Pires et al. 2020). Eine zunehmend wichtigere Rolle spielen Antibiotikaresistente Bakterienstämme, die beim Menschen zu schweren Infektionen mit zum Teil hoher Letalität führen können, deren Reservoir in Nutztierbeständen aber bisher nur teilweise bekannt ist.

Neben dem Erhalt der Einsatzfähigkeit des Militärs und dem Schutz vor ökonomischen Verlusten in der Landwirtschaft hat die staatliche Tierseuchenbekämpfung in Deutschland seit ihrer Implementierung im späten 19. Jahrhundert auch den Schutz des Menschen vor zoonotischen Infektionen zum Ziel. Für vorbeugende Maßnahmen zum Erreichen des letzten Ziels hat sich im englischen Sprachraum der Begriff *pre-harvest food safety* etabliert. Nach gemeinsamer Definition von WHO, FAO und OIE umfassen die notwendigen Maßnahmen die Vorbeugung des Eintrags der Infektion (in Tierbestände), die Unterbindung des Überlebens und der Weiterverbreitung der

Erreger in der Herde oder dem Betrieb und die Reduzierung oder vollständige Entfernung von Trägertieren (Anonymus 2019). Diese Prinzipien konnten jedoch bislang nicht bei allen Zoonosen erfolgreich angewandt werden.

Ein Beispiel für eine gelungene Tierseuchen- und Zoonosebekämpfung ist die Rindertuberkulose. Nach zunächst freiwilligen Bekämpfungsprogrammen wurden diese in der Mitte des letzten Jahrhunderts durch staatlich vorgeschriebene Maßnahmen ersetzt und führten, zeitlich versetzt in beiden Teilen Deutschlands, innerhalb eines Jahrzehnts zur weitgehenden Tilgung der Seuche. Obwohl jährlich immer noch einzelne Ausbrüche zu verzeichnen sind, hat eine große, randomisierte Querschnittsstudie 2013/2014 ergeben, dass die geschätzte wahre Prävalenz immer noch bei unter 0,1 % der Rinderhaltenden Betriebe liegt (Menge et al. 2017). Damit bleibt der seit 1997 Deutschland zugesprochene Status als *officially tuberculosis-free* (OTF) weiterhin ungefährdet. Die erfolgreiche Bekämpfung der Rindertuberkulose fußte auf mehreren Säulen:

1. die Information der Tierhalter sowohl über die wirtschaftlichen Schäden der Seuche als auch deren Gefahr für die menschliche Gesundheit,
2. die Überwachung der nationalen Herde durch regelmäßige Testung aller Rinder über 6 Wochen mit der Methode des Hauttestes (Tuberkulinisierung), sowie die Merzung von Reagenten, d.h. vermuteten Trägertieren,
3. die Reinigung und Desinfektion in den Ställen,

4. ein stringentes Herdenmanagement im Sinne einer Trennung von Reagenten und den davon separat aufzuziehenden Jungtieren zur Eigenremontierung inkl. dafür unabdingbarer baulicher Maßnahmen innerhalb der Betriebsgebäude,
5. der Verhinderung der Einschleppung der Seuche von außen durch Separierung der Herden unterschiedlicher Betriebe und durch Reglementierung des Tierverkehrs und
6. die zusätzliche Kontrolle auf das Vorliegen der Seuche durch Überwachungsmaßnahmen entlang der Nahrungskette (Schlachthofüberwachung) und Gegenmaßnahmen gegen die zoonotische Übertragung des Erregers durch Beanstandung betroffener Schlachtkörper und Pasteurisierung der Konsummilch.

Trotz der traditionellen Art der Maßnahmen – und ohne Einsatz von Impfstoffen – war die Bekämpfung der Rindertuberkulose in Deutschland nachhaltig erfolgreich.

Intensive Bekämpfungsmaßnahmen haben auch die Salmonella-Infektion des Geflügels, speziell die der Legehennen, in den letzten Jahrzehnten deutlich reduziert. Obwohl es sich im engeren Sinne um Infektionen mit verschiedenen Erregern, allen voran *Salmonella* Enteritidis und *S. Typhimurium* handelt, konnten die Prävalenzen kontinuierlich reduziert werden. Für die Bekämpfung wurde eine *top-down* Strategie gewählt, bei der über *Salmonella*-freie Zuchtbestände (Großeltern und Elterntiere), *Salmonella*-freie Brütereien, schlussendlich auch freie Eintagsküken auf Produktionsebene erreicht wurden. Die auf den verschiedenen Produktionsstufen angewandten Maßnahmen umfassen auf die jeweilige Betriebssituation zugeschnittene Hygienekonzepte, die sowohl auf die Verhinderung des Erregereintrags von außen als auch auf die Unterbindung der innerbetrieblichen Verschleppung abzielen. Bei der Salmonellen-Bekämpfung spielt die Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Wirtes durch Einsatz der verschiedenen verfügbaren Impfstoffe eine zentrale Rolle (Methner 2018). Auch wenn bislang bundesweit keine Erregerfreiheit erzielt werden konnte, sodass weiterhin an der Verbesserung der prophyl-

aktischen Maßnahmen geforscht wird (Braukmann et al. 2016), waren die Maßnahmen zusammen mit der Lebensmittelüberwachung so effektiv, dass die Zahl der Salmonelleninfektionen des Menschen deutlich reduziert werden konnte.

Während somit manche Zoonosen in der Nutztierhaltung eradiziert, andere durch Managementmaßnahmen kontrolliert werden können, stellen Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC; syn. Shigatoxinbildenden *E. coli*, STEC) ein Beispiel für Zoonosen dar, für deren Bekämpfung auf der Stufe der Urproduktion bislang die Möglichkeiten fehlen. Viele Studien zeigen, dass STEC in allen bislang untersuchten Wild- und Hauswiederkäuern mit hoher Prävalenz vorkommen. Auch wenn einzelne Beprobungen von Rinderherden suggerieren, dass die Erreger nur bei wenigen Tieren vorhanden sind, zeigen wiederholte Beprobungen sehr deutliche Schwankungen in der scheinbaren Herdenprävalenz auf, deren wahrer Wert in Hausrindern mit über 90% angenommen werden muss (Geue et al. 2002). Dabei sind einzelne Herden nicht Träger eines einzelnen STEC-Stammes. Vielmehr beherbergen sie eine Vielzahl unterschiedlicher STEC-Stämme mit unterschiedlichem Serotyp und unterschiedlicher Virulenzgen-Ausstattung (Döpfer et al. 2012; Fröhlich et al. 2009). Bisherige Versuche zur Entwicklung von Impfstoffen auf Basis von Adhäsinen oder Oberflächenstrukturen konnten keine Präparate mit unter Feldbedingungen ausreichender und Serotypübergreifender Wirksamkeit hervorbringen. Dabei wurde übersehen, dass der namensgebende, allen STEC-Stämmen gemeinsame Virulenzfaktor, Shigatoxin (Menge et al., 2020a), bei der asymptomatischen Trägerschaft im Hauptwirt Rind die Immunantwort so manipuliert, dass den Keimen bei der intestinalen Besiedlung ein Selektionsvorteil gegenüber anderen *E. coli*-Stämmen entsteht (Menge et al., 2020b). Entsprechend konnte eine Vakzinierung von Kälbern mit Shigatoxoiden die STEC- Ausscheidung reduzieren (Schmidt et al. 2018a, 2018b). Allerdings variieren STEC-Stämme in ihrer relativen Kolonisationsfähigkeit für den Intestinaltrakt des Rindes.

Persistierende STEC-Stämme unterscheiden sich von eher sporadisch kolonisierenden Stämmen nicht nur durch das Virulenzgen-Profil, sondern auch durch die Verstoffwechselung bestimmter C-Quellen (Barth et al. 2020). Die Suppression der Wirtsabwehr und die Anpassung des Stoffwechsels als Kolonisationsstrategie von Zoonoseerregern stellen damit vielversprechende Angriffspunkte zur Bekämpfung von Erregern im Nutztier dar, die sich bislang Interventionsmaßnahmen entziehen.

Moderne Entwicklungen zur systematischen Erfassung von Tierparametern („digitaler Tierstall“) eröffnen auch neue diagnostische Möglichkeiten. So können veränderte Stoffwechselleistungen im Rahmen des Infektionsverlaufes erfasst werden. Im Rahmen einer explorativen Studie ließen sich Gruppen von Milchkühen nach durchschnittlicher Milchleistung, Abstand zur Kalbung und Auftreten von Tieren mit Paratuberkulose anhand flüchtiger organischer Substanzen aus der Atemluft, die im Luftraum über dem Vorwarte Hof massenspektrometrisch gemessen wurden, unterscheiden (Gierschner et al. 2019).

Vor dem Hintergrund der engen Abhängigkeit der Infektionsketten beim Tier, beim Menschen und in der Umwelt werden Zoonosen zunehmend aus dem Blickwinkel des *One Health*- oder, weiter gefasst, des *Global Health*-Ansatzes, betrachtet. Dies gilt nicht nur für akut-pandemische Zoonosen, wie SARS-CoV2, sondern vor allem für Antibiotika-Resistenzen tragende Bakterien, die, anders als Viren, inhärent über ein weites Wirtspektrum verfügen (Huijbers et al. 2015). Es wird zunehmend deutlich, dass das Management von Zoonosen in der Nutztierhaltung (Gilbert et al. 2021) nur ein Aspekt der Vorbeugung humaner Infektionen sein kann. Einem möglichen Eintrag von Zoonoseerregern in die Nutztierhaltung muss bereits durch Überwachungsmaßnahmen an der möglichen Eintragsquelle Rechnung getragen werden. Es ist dabei zu beachten, dass diese Eintragsquellen nicht nur in der Umwelt außerhalb der Nutztierhaltungen liegen, sondern der Mensch selbst auch Quelle für Infektionen von Nutztieren sein kann.

Auch fast eineinhalb Jahrhunderte nach Beginn der

systematischen Bekämpfung von Zoonosen in der Nutztierhaltung sind die grundhaften Prinzipien immer noch gültig. Allerdings ist Veränderungen Rechnung zu tragen und neue Entwicklungen sind zielführend zu nutzen:

1. Die Information von Tierhaltern über mobile Endgeräte ermöglicht nicht nur eine Zielgruppenspezifische Information, sondern eröffnet auch die Möglichkeit einer kurzfristigen Rückmeldung von Tiergesundheitsparametern an zentrale Stellen zur Einleitung koordinierter Gegenmaßnahmen (Robertson et al. 2010; Wood et al. 2019).
2. Bei der Überwachung und Bekämpfung erleichtern moderne Methoden der (molekularen) Diagnostik die Rückverfolgung von Infektionsketten sowie die Vorwärtsverfolgung in (beinahe) Echtzeit (Gebreyes et al. 2020). Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Infektion und Entwicklungen in der Biotechnologie fördern die Entwicklung neuer Ansätze in der Impfstoffentwicklung und -applikation (Kolotilin et al. 2014).
3. Hygienemaßnahmen, insbesondere wirksame Verfahren der Reinigung und Desinfektion, bilden weiterhin den unverzichtbaren Kern der Infektionskontrolle und sind Grundlage für gesunde Tierbestände. Neue Ansätze wie auditierte Biosicherheitsindices und moderne Technologien wie die luftgetragene Ausbringung von Desinfektionsmitteln werden die Umsetzung verbesserter Hygienekonzepte erleichtern. Allerdings schränken z.B. aktuelle gesetzliche Regelungen die Anwendung von Bioziden (Desinfektionsmitteln) zunehmend ein (Mettenleiter & Menge 2020).
4. Modernes Herdenmanagement kann sich Neuentwicklungen beim Stallbau ebenso zunutze machen wie moderne Forschungsergebnisse bei der Erfassung und Auswertung von Tierparametern, um die Resilienz der Tiere zu verbessern und Infektionskrankheiten inkl. Zoonosen frühzeitig zu erkennen (Vitense et al. 2021; Weber et al. 2021).
5. Maßnahmen zur Erhöhung der Biosicherheit der Betriebe, insbesondere des Eintrags von Erregern

von außen, sind weiterhin unverzichtbar (Berry & Wells 2016). Neben der weiterhin notwendigen Verbesserung in bestehenden Haltungssystemen stellen offene Systeme im Rahmen der zunehmenden Umsetzung höherer Tierschutzstandards eine große Herausforderung dar.

- Die Überwachung von Infektionsketten darf nicht nur linear der Nahrungskette (*farm-to-fork*) folgen, sondern muss auch Übertragungsereignisse zwischen verschiedenen ökologischen Nischen in der Umwelt sowie aus der Umwelt oder vom Menschen in die Tierhaltungen hinein berücksichtigen, um bestehende Infektionsketten zu behindern und das Auftreten und die Verbreitung neuartiger Erreger möglichst frühzeitig zu erkennen.

Danksagung

Ich danke Dr. Heike Köhler, Institut für molekulare Pathogenese, und PD Dr. Ulrich Methner, Institut für bakterielle Infektionen, Friedrich-Loeffler-Institut, Jena für die Unterstützung bei der Erstellung dieses Beitrags.

Literaturverzeichnis

Anonymus (2019) Taking a Multisectoral, One Health Approach: A Tripartite Guide to Addressing Zoonotic Diseases in Countries. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2019.

Anonymus (2021) EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2021. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. EFSA Journal 2021;19(12):6971.

Barth SA, Weber M, Schauffler K, Berens C, Geue L & Menge C (2020) Metabolic traits of bovine STEC strains with different colonization properties. Toxins 12(5), 414.

Berry ED & Wells JE (2016) Reducing foodborne pathogen persistence and transmission in animal production environments: challenges and opportunities. Microbiol Spectrum 4(4):PFS-0006-2014.

Braukmann M, Barrow PA, Berndt A & Methner U (2016) Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens: Immunological and microbiological effects. Res Vet Sci 107:34-41.

Diabola J, Henning K, Hilbert A, Seyboldt C, Sprague LD, Schneeberg A, Tomaso H, Menge C & Neubauer H (2010) Bakterielle Zoonosen bei Nutztieren – gab's da noch was außer MRSA, Salmonellose und Campylobacter-Infektionen? Der praktische Tierarzt 91:986-998.

Döpfer D, Geue L, Schares S, Mintel B, Hoffmann B & Fischer EA (2012) Dynamics of shiga-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) and their virulence factors in cattle. Prev Vet Med 103(1):22-30.

Fröhlich J, Baljer G & Menge C (2009) Maternally and naturally acquired antibodies to Shiga toxins in a cohort of calves shedding shiga-toxicogenic *E. coli* (STEC). Appl. Environ. Micro. 75(6):3695-3704.

Gebreyes WA, Jackwood D, Oliveira CJB, Lee C, Hoet A & Thakur S (2020) Molecular epidemiology of infectious zoonotic and livestock diseases. Microbiol Spectrum 8(2):AME-0011-2019.

Geue L, Segura-Alvarez M, Conraths FJ, Kuczus T, Bockemühl J, Karch H & Gallien P (2002) A long-term study on the prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) on four German cattle farms. Epidemiol Infect 129(1):173-85.

Gierschner P, Kuntzel A, Reinhold P, Köhler H, Schubert JK & Miekisch W (2019) Crowd monitoring in dairy cattle-real-time VOC profiling by direct mass spectrometry. J Breath Res. 13(4):046006.

Gilbert W, Thomas LF, Coyne L & Rushtona J (2021) Review: Mitigating the risks posed by intensification in livestock production: the examples of antimicrobial resistance and zoonoses. Animal 15: 100123

Huijbers PM, Blaak H, de Jong MC, Graat EA, Vandenbroucke-Grauls CM & de Roda Husman AM (2015) Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. Environ Sci Technol. 49(20):11993-2004.

Kolotilin I, Topp E, Cox E, Devriendt B, Conrad U, Joensuu J & Stöger E (2014) Plant-based solutions for veterinary immunotherapeutics and prophylactics. Vet Res, 45:117.

Menge C, Köhler H, Moser I, Conraths FJ & Homeier T (2017) Nationwide cross-sectional study on bovine tuberculosis (bTb) by *intra vitam* testing in Germany, 2013 – 2014. Transbound Emerg Dis 64:1236-1242.

Menge, C (2020a) Molecular biology of *Escherichia coli* Shiga toxins' effects on mammalian cells. Toxins 12(5),345.

Menge C (2020b) The role of *Escherichia coli* Shiga toxins in STEC colonization of cattle. Toxins 12(9), 607.

Methner U (2018) Immunisation of chickens with live Salmonella vaccines - Role of booster vaccination. Vaccine 36(21):2973-2977.

Mettenleiter TC & Menge C (2020) Empfehlungen des Friedrich-Loeffler-Instituts über Mittel und Verfahren für die Durchführung einer tierseuchenrechtlich vorgeschriebenen Desinfektion. OpenAgrar Repository: Friedrich-Loeffler-Inst. Online unter: <https://desinfektions-rl.fli.de/>.

Monteiro Pires S, Jakobsen LS, Ellis-Iversen J, Pessoa J & Ethelberg S (2020) Burden of Disease Estimates of Seven Pathogens Commonly Transmitted Through Foods in Denmark, 2017. Foodborne Pathog Dis 17(5):322-339.

Robertson C, Sawford K, Daniel SLA, Nelson TA & Stephen C (2010) Mobile Phone-based Infectious Disease Surveillance System, Sri Lanka. Emerging Infectious Diseases 16(10):1524-31.

Schmidt N, Barth SA, Frahm J, Meyer U, Dänicke S, Geue L & Menge C (2018a) Decreased STEC shedding by cattle following passive and active vaccination based on recombinant *Escherichia coli* Shiga toxoids. *Vet Res* 49(1):28.

Schmidt N, Luhmann T, Hüther L, Meyer U, Barth SA, Geue L, Menge C, Frahm J & Dänicke S (2018b) Effect of vitamin E supplementation in milk replacer and Shiga toxoid vaccination on serum - tocopherol, performance, hematology and blood chemistry in male Holstein calves. *J. Animal Physiol. & Animal Nutr.* 102:1167-1180.

Vitense P, Kasbohm E, Klassen A, Gierschner P, Trefz P, Weber M, Miekisch W, Schubert JK, Möbius P, Reinhold P, Liebscher V & Köhler H (2021) Detection of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in Cultures From Fecal and Tissue Samples Using VOC Analysis and Machine Learning Tools. *Front Vet Sci.* 8:620327.

Weber M, Gierschner P, Klassen A, Kasbohm E, Schubert JK, Miekisch W, Reinhold P & Köhler H (2021) Detection of Paratuberculosis in Dairy Herds by Analyzing the Scent of Feces, Alveolar Gas, and Stable Air. *Molecules.* 26(10):2854.

Wood CS, Thomas MR, Budd J, Mashamba-Thompson TP, Herbst K, Pillay D, Peeling RW, Johnson AM, McKendry RA & Stevens MM (2019) Taking connected mobile-health diagnostics of infectious diseases to the field. *Nature* 566(7745):467-474.

Diskussion



WINDISCH, FREISING

Vielen Dank für den schönen Vortrag. Sie haben das Wort Management glaube ich, ziemlich gut dargestellt, wie man mit diesen Dingen umgeht und die Hände springen schon förmlich nach oben. Ich gebe so die erste Frage weiter.

BAHRS, HOHENHEIM

Vielen Dank für diesen tollen Überblick, aber auch den speziellen Einblick, den Sie gegeben haben, der bei mir die Frage aufgeworfen hat, verbunden mit der Erkenntnis: Wir waren bislang erstaunlich gut im Management von Zoonosen, aber auch deswegen, weil wir in der Lage waren, viel Personal dafür zur Verfügung zu stellen, mit einem hohen Maß an Knowhow und auch vor dem Hintergrund des Erwähnens, der Staat setzt immer mehr Dokumentationspflichten, schränkt aber auch gleichzeitig den Einsatz von Desinfektionsmitteln, Bioziden immer stärker ein; sind wir in der Zukunft genauso gut in der Lage, diese Zoonosen zu managen, vor dem Hintergrund, haben wir genug Personal in dem Bereich bei zunehmenden Anspruchsprofilen und einem gleichzeitig hohen Knowhow, das abgefordert wird? Wie ist Ihre Perspektive beim Management von Zoonosen in Zukunft auch vor dem Hintergrund dessen, was ich skizziert habe?

MENGE, JENA

Wir erleben zweifelsohne eine Zeit der merklich enger werdenden Ressourcen in vielen Bereichen.

Das trifft natürlich auch auf das Management von Zoonosen zu. Wir müssen aufpassen, dass wir uns fokussieren auf die Interventionsmaßnahmen, die sich wirklich rechnen. Und in der Tat, es gibt große Schwierigkeiten, die Kosten von Tierseuchen abzuschätzen. Das Gleiche gilt auch für Biosicherheitsmaßnahmen. Die Stiefel wandern vor die Tür, ist prinzipiell immer eine gute Idee, aber bei anderen, gerade wenn es um bauliche Maßnahmen geht, die sind mit hohen Investivkosten behaftet. Da gibt es relativ eine schlechte Möglichkeit vorherzusagen, wie sich das wirklich auswirkt. Deswegen müssen wir uns bei den Interventionsmaßnahmen, bei den Biosicherheitskonzepten, die wir entwickeln für einzelne Produktionsbereiche, mehr darauf konzentrieren zu verstehen, wie die Transmissionswege sind der Erreger, wo Interventionsmaßnahmen sinnvoll sind und mit welcher Interventionsmaßnahme an welcher Stelle ich den größten Effekt erziele im Hinblick auf das Schutzziel, was dann sein kann die Tiergesundheit oder was sein kann die humane Gesundheit. In der Tat, das hat die EU auch erkannt, laufen im Moment zwei EU-Förderprogramme, um genau diese Kosten-Nutzen-Ermittlung mal zu versuchen für die Biosicherheitsmaßnahmen, damit wir die Ressourcen, die wir haben und die wir noch mehr brauchen würden, weil in vielen Regionen der Welt wir da ja noch ganz am Anfang stehen, weil die Ressourcen absehbar endlich sind und wir diese Ressourcen möglichst gezielt einsetzen müssen. Das findet jetzt gerade statt, so eine Kosten-Nutzen-Abschätzung zu machen dafür,

aber die Ergebnisse liegen noch nicht vor, deswegen können wir im Moment nur relativ tradiertes Wissen fortsetzen. Ich meine, die Anforderung, die haben es uns vorgemacht, es ist ja nicht falsch, was die gemacht haben. Wir können es vielleicht nicht nachrechnen in Euro, dass es sich gelohnt hat, aber das war ja alles nicht falsch und solange müssen wir auf der Erfahrung weiter aufbauen.

BREVES, HANNOVER

Ich habe eine Frage zu den STEC. Sie haben ja die Rolle des Darms für die Persistenz und die Kolonisation sehr schön dargestellt. Meine Frage lautet: Was spielt eigentlich das normale Milieu für eine Rolle, für die Persistenz und die Kolonisation? Fühlen die sich innerhalb des Mikrobioms im Vormagensystem wohl oder ist das kein günstiges Klima für die?

MENGE, JENA

Es gibt wenig spezifische Untersuchungen dazu, schlussendlich die STEC kolonisieren den gesamten Magen-Darm-Kanal des Wiederkäuers. Das betrifft sicherlich auch den Pansen. Wir sehen STEC auch an der Maulhöhle, wo ein bisschen die Frage ist, wo die herkommen. Sehr wahrscheinlich vom Wiederkäuen würde ich vermuten, also das heißt aus dem Pansen. Interessanterweise führt das dann auch zu einer Form der vertikalen Übertragung möglicherweise, wenn nämlich die Mutter das Kalb ableckt, dann kommt es gleich zur ersten und dann noch den Analbereich ableckt, dann kommt es gleich zum ersten Eintrag und Übertragung STEC vom Muttertier zum Kalb. Das heißt also, im Prinzip müssen wir davon ausgehen, dass alle Kompartimente des Magen-Darm-Kanals des Wiederkäuers die STEC beherbergen, wo die sich jetzt mehr oder weniger wohlfühlen, das ist noch nicht so systematisch untersucht. Wir haben natürlich vor allen Dingen im Pansen auch die ganzen Protozoen, wo die Diskussion geht, inwieweit füttern sich die Protozoen mit auch STEC und inwieweit können STEC über das Shigatoxin zum Beispiel sich gegenüber den Protozoen erregen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass zumindest bestimmte einzelne

Protozoen-Arten, die man untersucht hat, vom Shigatoxin selbst auch angegriffen werden, sodass das ein weiterer Faktor ist, wo die STEC das Toxin einsetzen, um sich in dieser Nische den Protozoen einen Vorteil zu schaffen. Bei anderen Protozoen gibt es dann gegenläufige Ergebnisse. Also wie das in der Summe von den gesamten Pansen ausgeht, könnte ich jetzt nicht sagen, aber ich würde den Pansen auf keinen Fall ausklammern. Vielleicht eine kleine Zwischenfrage von einem völligen mikrobiellen Laien: EHEC, STEC, sind es Dinge, die schon immer vorhanden waren oder sind es Erkrankungen, die eigentlich jetzt erst kommen oder ist es etwas, was man jetzt erst so messtechnisch erfassen kann?

N.N

Es gibt Versuche rückzurechnen, wie lange STEC schon existieren. Da habe ich jetzt die genauen Zahlen nicht mehr im Kopf. Aber in der Tat scheint es ein relativ neues Pathovar zu sein, erstmalig beschrieben in den 1980er Jahren, dann in den späten 80er Jahren, Anfang der Neunzigerjahre, der epidemiologische Zusammenhang hergestellt zum HUS und seitdem schaut man nach denen, sodass wir natürlich auch eine Art Reporting Bias haben, das ist überhaupt keine Frage, aber viel früher scheint sie auch noch nicht gegeben zu haben, wie auch immer die plötzlich entstanden sind respektive dann im Rind so hochgekommen sind. Wahrscheinlich ist irgendein besonders gut an das Rind adaptierter e-Coli-Stamm infiziert worden von diesem Shigatoxingetragenen Phagen. Das ist also sozusagen eine Infektion in der Infektion, weil das Shigatoxin-Gen selber noch mal auf einem infektiösen Partikel liegt, nämlich auf den Bakteriophagen. Und das muss irgendwann in den 1940er Jahren oder 20er Jahren passiert sein, hat sich dann hochgeschaukelt, sodass dann die ersten Ausbrüche, die man gesehen hat, wo man gemerkt hat, dass dieses Pathovar existiert und dass es so ersichtlich ist für die humane Erkrankung, dann in den 80er Jahren aufgetreten ist.

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Noch mal. Danke, Sie haben so schön ausgeführt, was es bedarf, Management von Zoonosen, also dem her zu werden. Mich würde interessieren, welche Rolle Sie den genetischen Technologien zuspielen, also zum Beispiel Züchtung oder Genomik, jetzt Gen-Editing: Spielt das eine Rolle, vor allem für Zoonosen, derer man nicht Herr wird im Moment wie EHEC, STEC?

MENGE, JENA

Das ist sicherlich noch Gegenstand intensiver Forschung. Ich habe das Gebiet umschiff, weil es nicht meine Expertise ist. Aber ich glaube, die Vorrednerin hatte das eigentlich ganz gut gesagt, dass selbst mit niedrigen Heritabilitätswerten man durchaus hier was erreichen kann. Man hat das bisher immer nur, korrigieren Sie mich, aber im Hinblick auf die gesamte Tiergesundheit versucht, es gibt wenige Ausnahmen, Coli-Fimbrien-Rezeptoren im Darm, wo man auch entsprechende genetische Linien propagiert hat beim Schwein, um resistente Linien zu ziehen, das hat bisher noch keine breite Umsetzung gefunden, da ist sicherlich Potenzial drin, aber die Frage ist, ob der Verbraucher auf seinem Teller Gen-Fleisch haben will, denn auf die Diskussion wird es dann hinauslaufen. Aber Potenzial ist da sicherlich drin, gerade vor dem Hintergrund, dass wir mit den antibiotikaresistenten Bakterien händeringend nach Lösungen suchen, wie wir die beherrschen wollen.

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Kommentar- in Großbritannien, züchten wir jetzt gegen die Resistenz von Tuberkulose, weil wir damit aktuelle Probleme haben.

WINDISCH, FREISING

Vielleicht eine Nachfrage genau zu diesem Punkt. Wie sehen Sie die Möglichkeiten gerade beim Wiederkäuer, also Gefahren und Möglichkeiten der Fütterung? Also ich denke jetzt einfach mal an eine wiederkäuergerechte Fütterung oder Probleme, die sich mit einem sehr hohen Konzentrat-Anteil ergeben und

ob das vielleicht fördernde Faktoren sind, weil Sie sagen, auch zeitlich gesehen, das würde ja ein bisschen auch mit diesen Änderungen der Fütterungspraxis zusammenpassen. Die Frage müsste jetzt Sven beantworten, der kann das besser beantworten. Es gibt Versuche, es ist eindeutig so, dass die Ausscheidungsmenge, die Zahl der Keime, die ausgeschieden werden der STEC, abhängig sind von der Fütterung. Aber man hat auch kein Verdauungsregime gefunden, das so belastbar diesen Effekt zeigen würde, dass man es umsetzen könnte. Wobei der Ansatz war, man hat verschiedene Diäten ausprobiert, hat die STEC-Ausscheidung gemessen. Man hat das noch nicht konkret zurückgeführt auf einzelne Nährstoffe, die die STEC vielleicht brauchen, um zu versuchen, die Diät noch gezielter zu steuern im Hinblick auf das Vorhandensein bestimmter Zuckerstrukturen, zum Beispiel im Darm; also wenn man das weitertreibt, was wir jetzt angefangen haben im Labormaßstab, könnte man da die Diäten vielleicht auch etwas zielgerichteter modifizieren, denn Zusammenhang gibt es, man kann ihn aber noch für die STEC-Bekämpfung nicht nutzen.

MENGE, JENA

Ja, bitte. Machen wir eins und zwei, ja, bitte.

VAHLENKAMP, LEIPZIG

Herzlichen Dank für den schönen Vortrag. Zurückkommend auf die STECs, hinsichtlich der Zielzellen sind es Zellen des erworbenen Immunsystems: Gibt es Zusammenhänge, die mit anderen Pathogenen oder der Immunität bei STEC-behafteten Rindern zusammenhängen?

MENGE, JENA

Wenn ich den Satz sage: „STEC machen beim Tier keine klinischen Erscheinungen“, dann schwingt bei mir immer mit, man hat es zumindest bisher noch nicht gesehen. Wenn die STEC den Darm des Rindes kolonisieren und bilden eine Mikrokolonie aus, dann produzieren sie dort Toxin. Und wenn sich an dieser Stelle die adaptive Immunität entwickelt respektive in den reagierenden Lymphknoten, dann interferiert

das Toxin zu dem Zeitpunkt mit der Entwicklung der adaptiven Immunität. Es verhindert nicht vollständig den Aufbau einer Immunität, die Tiere haben irgendwann Immunität gegen STEC, aber es bremst das offensichtlich ein bisschen. Da stellt sich natürlich die Frage, was passiert, wenn zu diesem Zeitpunkt, das muss dann natürlich zeitlich und örtlich genau zusammenlegen, andere Infektionserreger dort eine Rolle spielen. Hat bisher noch niemand untersucht, außer einer Studie in Kanada hat im Endeffekt unsere Ergebnisse genommen als Basis für einen Immunisierungsversuch, hat mit Ovalbumin geimpft, Rinder geimpft, und zwar einmal versetzt mit Shigatoxin und einmal ohne Shigatoxin und konnte die Immunantwort gegen Ovalbumin reduzieren, wenn Shigatoxin anwesend war. Also es funktioniert quasi auch in Trans. Welche Konsequenzen das für andere Infektionserreger hat, für die ganze Palette von Erregern, die Produktionskrankheiten verursachen, ECEH, EPEC beim Kalb oder beim Saugferkel hat keiner untersucht.

WINDISCH, FREISING

Da haben wir noch eine Frage, Sven.

DÄNICKE, BRAUNSCHWEIG:

vielen Dank für den schönen Vortrag. Du hattest mich ja direkt angesprochen im Hinblick auf den Einfluss der Fütterung, auf die E-Coli-Ausscheidungen beziehungsweise die Shigatoxine durch die E-Coli-Ausscheidungen. Zu dieser Problematik haben wir seinerzeit mit Lutz Geue einige Fütterungsversuche durchgeführt, und zwar mit Mastbullen mit nicht laktierenden Kühen und mit laktierenden Kühen. Und diesen drei Versuche waren gemeinsam, dass eine konzentratereiche Fütterung, die die Ausscheidungen von E-Coli erhöht und die Shigatoxinebildenden E-Coli waren auch erhöht, wenngleich das auch mit einer sehr hohen Variabilität verbunden war. Wir haben auch zeigen können, dass man diese Effekte auch reversibel gestalten kann, das heißt, wenn man energiereiche Fütterung folgen lässt von einer energiereichen Fütterung, dann kann man die Verhältnisse im

Rektum der Tiere genau wieder umdrehen, das heißt, die Konzentration und die Ausscheidung von E-Coli nimmt ab und damit auch die Wahrscheinlichkeit, dass Shigatoxinbildende E-Coli ausgeschieden werden. Das ist besonders prekär zu beurteilen, wenn man maislastige Fütterung praktiziert, die kennzeichnend ist durch hohe, starke Beständigkeit im Pansen. Und wenn man damit im Zusammenhang noch die Energiekonzentration so weit erhöht, dass die Stärke-Verdaulichkeit im Dünndarm überschritten wird, die ja mit circa zwei Kilogramm pro Tag angenommen wird, dann kommen eben vermehrt starke Anteile resistente Stärke in den Dickdarmbereich und führen dann zu einer Dickdarmazidose, die verbunden ist mit einer Umstellung des Mikrobioms im Dickdarmbereich. Und kennzeichnend dafür ist beispielsweise der Anstieg der E-Coli dort in diesem Bereich ist. Also hier hat man schon Einfluss über die Fütterung denke ich und das ist auch in der Literatur so beschrieben. Also das heißt über bedarfsangepasste Fütterung dem Laktationsstadium entsprechend kann man hier Einfluss nehmen oder wenn man ans Mastrind denkt, da ist man ja im präventiven Bereich. Wenn man da eine energiereiche Fütterung praktiziert und die Tiere dann zum Schlachten geben will, da sollte man spätestens dann 14 Tage, drei Wochen vorher dann die Energiekonzentration deutlich reduzieren und damit das Ausscheidungsrisiko für E-Coli und Shigatoxinbildende E-Coli vor der Schlachtung oder zum Zeitpunkt der Schlachtung halt über die Verdauung zu minimieren. Danke schön.

MENGE, JENA

Ja, danke schön. Das war wirklich ein wichtiger Zusatzkommentar. Vielleicht abschließend noch eine ganz kurze Frage von mir. Sie haben also jetzt Infektionen oder den Weg vom Tier zum Mensch bezeichnet: Wie schätzen Sie das Risiko ein, dass Zoonose-Erreger vom Menschen auf das Tier, auf das Nutztier kommen? Also Leute, die im Krankenhaus waren und dann irgendwie die Oma besucht haben und dann wieder in den Schweinestall steigen.

Das ist in dem einen Schema auch drin, hängt na-

türlich ab vom jeweiligen Erreger, aber gerade bei Bakterien, die ja von Hause aus ein relativ weites Wirtsspektrum haben, weiter als bei Viren, würde ich die Gefahr sehr hoch einschätzen. Bei der Rindertuberkulose kennt man das, das war der Klassiker. Und wenn dann Bestand nach drei, vier Jahren Sanierung eigentlich frei war und dann ist er plötzlich wieder aufgepoppt und dann war das wahrscheinlich der Opa, der dann abends noch mal das Futter ran gefegt hat und dann noch mal kräftig gehustet hat und ausgespuckt hat, der dann die Rindertuberkulose wieder in den Bestand eingetragen hat. Das ist ein Phänomen, das kennen wir seit Jahren. Das muss in die Gleichung mit rein. Wir müssen auch so eine Art Hygiene-Screening der Mitarbeiter in die Tierhaltung bekommen. Und wenn es MRSA geht oder um Influenzaviren, da ist wahrscheinlich das Gleiche, dies muss Bestandteil der Biosicherheitsmaßnahmen sein.

WINDISCH, FREISING

Das ist natürlich für unsere Branche natürlich auch ein wichtiges Argument. Danke für die schöne Diskussion. Gibt es noch Fragen dazu? ja, bitte noch eine abschließende kurze Frage und dann auch kurze Antwort.

N.N.

Vielen Dank. Nachdem Sie jetzt das One Health-Thema sozusagen nochmal hier in die Runde geworfen haben, will ich es doch noch mal sagen: Diese EHEC-Geschichte, die Sie angesprochen haben, ist ja auch eine One Health-Geschichte, weil da haben wir genau diesen Eintrag vom Menschen, denn es war ja nicht wirklich der Sprossenproduzent in Hamburg, sondern es war der Bockshornkleesamen, der importiert wurde und der vermutlich vom Menschen kontaminiert wurde und dann im Prinzip das Ganze ausgelöst hat. Aber meine Frage an Sie auch jetzt noch mal in diesem One Health-Kontext. Sie haben so schön am Anfang das Tuberkulose-Thema angesprochen. Warum kriegen wir eigentlich Mikrobakterium Capri nicht in Griff? Müssen wir nicht auch den Menschen mit all seinen Rollen anders mit einbeziehen? Ich

meine wir tendieren dazu, sehr kompliziert zu denken, freuen uns über die Riesendatenmuster, über die App und all diese Dinge und manchmal habe ich den Eindruck, wir vergessen die einfachen Dinge, nämlich die Fehler, die die Menschen machen. Danke.

MENGE, JENA

Mikrobakterium Capri. Ich will nicht sagen, dass wir das Problem nicht im Griff hätten, aber das ist natürlich die letzten Jahre hochgepoppt. Das hat mit der besonderen Tierhaltung im Alpenraum zu tun, zum einen, dass wir da ein Wildtierreservoir haben, was wir in weiten Teilen Deutschlands für Rindertuberkulose-Erreger so nicht haben. Das haben wir im Alpenraum. Und dazu kam halt dann die klassische Art genau dessen, was auf dem einen uralten Dia eben nicht drauf war oder dargestellt war, der Zaun mit Abstand oder die zwei Zäune, die die Herden voneinander trennen. Die gemeinsame Haltung von Rindern verschiedener Herden ist natürlich Grund für die Ausbreitung von Erregern und in dem Fall dann ja Capri, also das hätte man wirklich aus den 1950er Jahren eigentlich wissen müssen, dass das nicht geht.

WINDISCH, FREISING

Also es gibt anscheinend auch einige unangenehme Bilder und Vorstellungen, die man da vielleicht revidieren muss. Okay, ich bedanke mich für die schöne Diskussion und ich glaube, es ist auch abschließend noch einen Applaus wert. Danke schön! Wir beenden damit den ersten Teil dieser Session und jetzt kann ich Sie in die Mittagspause entlassen. Ich bitte Sie, dass Sie wieder pünktlich vor 14:00, nicht um 14:00, sondern bitte vor 14:00 schon an Ihren Plätzen sitzen, damit wir um 14:00 Uhr pünktlich beginnen können und fortsetzen können mit dem nächsten Vortrag. Ich kann Ihnen versprechen, der wird bestimmt unglaublich spannend werden. Paratuberkulose. Aber jetzt wünsche ich Ihnen erst mal einen guten Appetit.

Paratuberkulose – nur eine Erkrankung des Rindes?



Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis* (MAP) ist der Erreger der Paratuberkulose (Johnesche Krankheit [JD]), einer unheilbaren, chronischen, granulomatösen Enteritis bei Wiederkäuern. JD ist eine der weltweit am weitesten verbreiteten bakteriellen Erkrankungen der Wiederkäuer mit erheblichen wirtschaftlichen Auswirkungen. Nach der Erstbeschreibung der Paratuberkulose durch Johne und Frothingham im Jahr 1895, beschrieb 1913 der schottische Mediziner und Pathologe Thomas Kennedy Dalziel, dass klinische und pathologisch-anatomische Ähnlichkeit zwischen der JD bei Rindern und einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beim Menschen - dem Morbus Crohn - besteht. Mit seinem Bericht löste er eine Kontroverse über die ätiologische Rolle von MAP bei Morbus Crohn aus. Eine inkonsequente Verfolgung dieser Frage sowie neuere epidemiologische Befunde lassen diese Frage weiter unbeantwortet. Auch nach über 100 Jahren ist nicht endgültig geklärt, ob MAP ein Zoonoseerreger ist. Eigene Untersuchungen zur Pathogenität von MAP in der Maus zeigen MAP als sehr professionelles Pathogen und weisen darauf hin, dass man MAP ein zoonotisches Potential unterstellen muss.

Die Ähnlichkeit der klinischen und pathologischen Veränderungen von zwei chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen, der Paratuberkulose des Rindes (JD) und des Morbus Crohn (CD) beim Menschen, sowie das vergleichbare Auftreten klinischer Symptome im mittleren Lebensalter sind Ursache für eine seit mehr als 100 Jahren andauernde

de Diskussion um die Rolle von MAP beim CD. Insbesondere der Nachweis von MAP in pasteurisierter Milch im Jahre 1998 führte zu einer Verstärkung der Diskussion, die bis heute anhält.

Bei der in Deutschland meldepflichtigen Paratuberkulose des Rindes erfolgt die Infektion vorwiegend fäkal-oral im neonatalen Alter. Während der langen Inkubationszeit (3-5 Jahre) vermehrt sich der Erreger in subepithelialen Makrophagen, die entzündlichen Veränderungen nehmen zu, und schließlich wird MAP zunächst intermittierend ausgeschieden. Nach dem Übergang in die klinische Phase kommt es bei anhaltendem Durchfall zu einer massiven Erregerausscheidung (ca. 10^8 /g Kot). MAP zeichnet sich durch eine außerordentliche Tenazität in der Umwelt aus und wird auch in Lebensmitteln, insbesondere in Milch und Milchprodukten, nachgewiesen. Der Erreger scheint sich allerdings nicht in der Umwelt zu vermehren. Deshalb ist das infizierte Rind als die Haupteintragsquelle von MAP in die Umwelt anzusehen. In diesem Zusammenhang gibt es deutliche Hinweise darauf, dass MAP opportunistische Infektionen bei monogastrischen Wirtsarten mit granulomatösen Läsionen im Darm und anderen Bereichen, aber ohne klinische Anzeichen, verursachen kann.

Der CD ist eine chronisch-inflammatorische Darmerkrankung des Menschen von unbekannter Ätiologie und steigender Inzidenz in Westeuropa, Nordamerika und anderen hoch entwickelten Industrienationen. Vermutlich ist die Erkrankung bei einigen Betroffenen

mit individuellen Mutation innerhalb von Rezeptoren und Signalkomponenten des angeborenen Immunsystems oder mit einer Barriestörung der Darmmukosa assoziiert, die zu einer Dysbalance in der Reaktion des Darmimmunsystems auf die eigene Mikroflora führen. Dies führt zu chronischen Entzündungen im Magen-Darm-Trakt, vorwiegend Dün- und Dickdarm, die meist schubweise und erstmalig im mittleren Lebensalter auftreten.

Wie oben erwähnt wird MAP seit langem als mögliches ätiologisches Agens im Zusammenhang mit CD diskutiert. Als MAP-Quelle für den Menschen kommt die Umwelt infrage hier wird MAP-kontaminierte Milch besonders diskutiert. Neben tierischen Produkten sind aber auch mit MAP kontaminiertes Grundwasser und Flüsse als Risiko für eine MAP-Übertragung auf den Menschen nicht auszuschließen. Eine abschließende Abklärung einer Beteiligung von MAP am CD wird es aber wohl aus verschiedenen Gründen in naher Zukunft nicht geben. So ist der kulturelle Nachweis von MAP in Biopsien von CD Patienten erschwert, da MAP als zellwandlose, „schlafende“ Form vorzuliegen scheint. Moderne PCR-basierte Techniken konnten zwar wiederholt MAP häufiger in CD Patienten als bei Kontrollen nachweisen, sie werden allerdings nicht konsequent bei allen CD Untersuchungen angewendet. Alles in allem ist der Hauptgrund für die unzureichende Beantwortung der Relevanz von MAP bei Infektionen des Menschen die geringe interdisziplinäre Zusammenarbeit von Tiermedizin, Medizin und Gesundheitsorganisationen.

Auch die Pathogenese der JD ist noch immer weitgehend ungeklärt. Erschwerend wirken hier das langsame kulturelle Wachstum von MAP, seine schlechte genetische Manipulierbarkeit und der protrahierte Erkrankungsverlauf der JD. Als gesichert gilt, dass bei der Pathogenese MAP-infizierte intestinale Makrophagen eine essenzielle Rolle einnehmen. Es ist anzunehmen, dass sie Schlüsselemente der Abwehrreaktion sind, die einerseits zur chronisch granulomatösen Entzündung und andererseits zum Durchfall führt. MAP ist ein obligater Erreger für

Wiederkäuer und verursacht eine ausgedehnte transmurale Entzündung der Darmwand. Läsionen in anderen Organen sind weniger häufig. Im infizierten Rind hat der Erreger über lange Zeit keine Tendenz zu generalisieren. Dieser starke Darmtropismus von MAP ist für die Pathogenese erstaunlich, da er sich nicht bei anderen *M. avium* ssp. findet.

Klinische Anzeichen wie Durchfall stehen oft in keinem Zusammenhang mit dem Ausmaß der MAP-induzierten Gewebeveränderung und der lokalen Bakterienzahl. Dies spricht dafür, dass die klinischen Symptome bei JD keine direkte Folge des Vorhandenseins der Bakterien sind, sondern, wie bei CD, durch die deregulierte Immunreaktion verursacht werden könnten. Somit scheint eine immunvermittelte Gewebeschädigung als Folge einer Infektion eine attraktive Erklärung für die histopathologischen Befunde bei JD und CD zu sein.

Derzeit gibt es kein Modell in kleinen Versuchstieren, in dem diese einzigartige Eigenschaft von MAP untersucht werden kann, da immunkompetente Tiere nach oraler Infektion nicht oder nur systemisch erkranken.

Unsere eigenen Untersuchungen zur Pathobiologie von MAP erfolgen daher im Maus-Infektionsmodell und durch Untersuchungen zur Interaktion von MAP nach Infektion von Mauszellen Modelle, die auch bei vielen humanen Krankheitserregern eingesetzt werden.

In diesen Systemen zeigt sich MAP als ein sehr professionelles Pathogen. Wir konnten zeigen, dass MAP wie andere pathogene Mykobakterien Makrophagen aktiviert und in ihnen überleben kann, indem es den phagosomalen Reifungsprozess behindert. MAP-infizierte Makrophagen verhindern eine CD4⁺ T-Zell Aktivierung und die Reifung von dendritischen Zellen. Im Gegensatz zur Infektion von Makrophagen erfordert die angeborene Immunstimulation von murinen intestinalen Epithelzellen eine Internalisierung. Die Erkennung durch die intestinalen Epithelzellen von MAP bewirkt eine Sekretion von Cxcl2 (Mip2a) und die Produktion von pro-IL-1. Im Gegensatz dazu sind andere *M. avium* ssp. und auch *M. bovis* BCG

hierzu nicht in der Lage. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass MAP schon bei Eintritt in den Wirt aktiv die Rekrutierung von Makrophagen und anderen Immunzellen an den Infektionsort fördert.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Makrophagen, die mit MAP und anderen pathogenen Mykobakterien infiziert sind, deutlich geringere Mengen an IFN β produzieren als Makrophagen die mit dem nicht pathogenen Erreger *M. smegmatis* (MSMEG) infiziert sind. Anhand der Maus als Modell ließ sich dieses Pathogenitätsmerkmal bestätigen. Nach intraperitonealer Infektion von Mäusen mit MAP oder MSMEG korrelierte eine starke IFN β -Induktion durch MSMEG mit der Eliminierung der Bakterien. Im Gegensatz dazu induzierte MAP nur eine schwache IFN β Expression, die mit der bakteriellen Persistenz und einer erhöhten Anzahl von Granulomen in der Leber korrelierte. Umgekehrt zeigt sich nach Infektion von Mäusen, denen der Interferonrezeptor vom Typ I fehlt, ein verbessertes Überleben von MSMEG, während das Überleben von MAP ähnlich wie bei Wildtyp-Mäusen war. Auf der anderen Seite war das Überleben von MAP nach Infektion von Wildtyp-Mäusen und Behandlung mit einem IFN β Induktor oder rekombinantem IFN β beeinträchtigt. Dies deutet auf eine wesentliche Rolle von IFN β bei der Beseitigung von Infektionen durch MAP und MSMEG hin, in dem die Menge an IFN β ausschlaggebend für eine vorübergehende oder persistente Infektion zu sein scheint.

IFN γ und IFN β tragen maßgeblich zur Produktion von Stickoxid (NO) durch Makrophagen bei. Daher waren wir im Folgenden interessiert, wie sich NO auf das Überleben von MAP in Makrophagen und der Maus auswirkt. *In vitro* reagierte MAP empfindlich auf NO, das durch einen NO-Donor freigesetzt wurde und war in der Lage in Makrophagen von Nos2^{-/-} Mäusen zu wachsen, was vermuten lässt, dass eine NO Sensitivität der Grund dafür ist, dass MAP im Vergleich zu anderen *M. avium* ssp. kein Wachstum in Granulomen infizierter Mäuse zeigt. Betrachtet man die Immunreaktionen von MAP-infizierten Mäusen, erscheinen sie nach der

Infektion vollständig ausgebildet. Isolierte myeloische Milzzellen von infizierten Mäusen zeigten, dass MAP in CD11b⁺ Makrophagen vorkommt. Interessant war, dass sortierte CD11b⁺CD11c⁻ Zellen eine hohe Konzentration an Typ-2-Stickoxid-Synthase (NOS2), aber nur geringe Mengen an pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen exprimierten. Dementsprechend zeigten MAP-infizierte MAC2-exprimierende myeloische Zellen in Milz- und Lebergranulomen eine starke Expression von NOS2. Die beeinträchtigende Wirkung von NO auf MAP belegen auch Infektionsversuche mit Nos2^{-/-} Mäusen. Hier konnten nach der Infektion im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine höhere Bakterienlast, mehr Granulome und größere Bereiche mit Gewebeschäden beobachtet. Dies bedeutet, dass eine starke T-Zell-Antwort und gleichzeitige NOS2/NO-Aktivität die MAP-Infektion zu kontrollieren scheinen. Sie ermöglicht die Entwicklung einer Chronizität und die Persistenz des Erregers, kann MAP aber nicht eliminieren. Ein ähnlicher Mechanismus könnte die Persistenz von MAP bei Wiederkäuern erklären.

Wie oben erwähnt spricht vieles dafür, dass die klinischen Symptome bei JD keine direkte Folge des Vorhandenseins MAP sind, sondern eher durch die dysregulierte Immunreaktion verursacht werden könnten. Dies deutet darauf hin, dass die Anwesenheit von MAP im Darm die Homöostase der lokalen Immunreaktion des Darms auf die Darmmikroflora verändert. In der Tat konnten wir bei der Anwendung von MAP-Infektionen bei Mäusen, die an einer bereits bestehenden Kolitis litten, zeigen, dass MAP die Entzündungsreaktion im Darm verschlimmerte und verlängerte. Interessanterweise war die Verschlimmerung der Entzündung mit einer Verringerung der CD4⁺ T-Zellen in den Lymphknoten des Mesenteriums verbunden. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass ein Schlüsselmerkmal der Pathogenität von MAP die Modulation der Immunantwort des Wirtes ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MAP ein professionelles Pathogen darstellt. Eine Reihe von Erkenntnissen weisen zudem auf eine zoonotische

Fähigkeit von MAP hin. MAP ist ein primärer Erreger von Wiederkäuern, der aber auch andere Arten infizieren kann. Der Mensch ist MAP über Wasser und Lebensmittel ausgesetzt. Der Nachweis von MAP in Darmbiopsien von CD-Patienten und gesunden Freiwilligen deutet darauf hin, dass MAP in der Lage ist, das menschliche Darmgewebe zu besiedeln. Außerdem fördert möglicherweise eine chronische Darmentzündung eine Infektion mit MAP. Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise darauf, dass MAP opportunistisch Infektionen bei monogastrischen Wirtsarten mit granulomatösen Läsionen im Darm und anderen Bereichen, aber ohne klinische Anzeichen, verursachen kann. Die molekulare Grundlage, durch die MAP chronische Darmerkrankungen bei Wiederkäuern verursacht und zu Schleimhautentzündungen bei anderen Tierarten, einschließlich des Menschen, beitragen könnte, ist jedoch weiterhin kaum bekannt. Bisher gibt es keine Beweise für die Verursachung entzündlicher Darmerkrankungen durch einen einzelnen Erreger wie MAP. Hypothetisch könnte eine Darminfektion mit MAP die lokale und möglicherweise später auch die systemische Immunempfindlichkeit verändern, was zu einer gestörten wirtsseitigen mukosalen mikrobiellen Homöostase führt. Im Falle von CD könnte MAP daher als zusätzlicher Risikofaktor für die Erkrankung angesehen werden, der auf eine Untergruppe von CD-Patienten wirkt, vergleichbar mit bereits etablierten Risikofaktoren wie genetischen Polymorphismen oder spezifischen Umweltfaktoren. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um den potenziellen Einfluss der MAP-Infektion auf Darmentzündungen zu bestimmen. Obwohl seit vielen Jahren erforscht, gibt es noch viele offene Fragen zur Pathogenität und Epidemiologie von MAP, die dringend beantwortet werden müssen.

Literaturverzeichnis

Atreya R, Bulte M, Gerlach GF, Goethe R, Hornef MW, Kohler H, Meens J, Mobius P, Roeb E, Weiss S, Zoo MAPC. 2014. Facts, myths and hypotheses on the zoonotic nature of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Int J Med Microbiol* 304:858-67.

Abdissa K, Ruangkiattikul N, Ahrend W, Nerlich A, Beineke A, Laarmann K, Janze N, Lobermeyer U, Suwandi A, Falk C, Schleicher U, Weiss S, Bogdan C, Goethe R. 2020. Relevance of inducible nitric oxide synthase for immune control of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in mice. *Virulence* 11:465-481.

Basler T, Brumshagen C, Beineke A, Goethe R, Baumer W. 2013. *Mycobacterium avium* subspecies *impair* dendritic cell maturation. *InnatImmunity* 19:451-461.

Kuehnelt MP, Goethe R, Habermann A, Mueller E, Rohde M, Griffiths G, Valentin-Weigand P. 2001. Characterization of the intracellular survival of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*: phagosomal pH and fusogenicity in J774 macrophages compared with other mycobacteria. *Cell Microbiol* 3:551-566.

Pott J, Basler T, Duerr CU, Rohde M, Goethe R, Hornef MW. 2009. Internalization-dependent recognition of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* by intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol* 11:1802-1815.

Ruangkiattikul N, Nerlich A, Abdissa K, Lienenklaus S, Suwandi A, Janze N, Laarmann K, Spanier J, Kalinke U, Weiss S, Goethe R. 2017. cGAS-STING-TBK1-IRF3/7 induced interferon-contributes to the clearing of non tuberculous mycobacterial infection in mice. *Virulence* doi:10.1080/21505594.2017.1321191:1-13.

Suwandi A, Barga I, Roy B, Pils MC, Krey M, Zur Lage S, Basler T, Rohde M, Falk CS, Hornef MW, Goethe R, Weiss S. 2014. Experimental colitis is exacerbated by concomitant infection with *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Inflamm Bowel Dis* 20:1962-71.

Suwandi A, Barga I, Pils MC, Krey M, Zur Lage S, Singh AK, Basler T, Falk CS, Seidler U, Hornef MW, Goethe R, Weiss S. 2017. CD4 T Cell Dependent Colitis Exacerbation Following Re-Exposure of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Front Cell Infect Microbiol* 7:75.

Zur Lage S, Goethe R, Darji A, Valentin-Weigand P, Weiss S. 2003. Activation of macrophages and interference with CD4+ T-cell stimulation by *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and *Mycobacterium avium* subspecies *avium*. *Immunology* 108:62-9.

Diskussion



BAHRS, HOHENHEIM

Sie haben auf einer Ihrer ersten Folien gezeigt, dass wir eine starke Prävalenz der Tuberkulose in Ostdeutschland haben, in den größeren Betrieben. Aus betriebswirtschaftlicher Sicht ist es so, dass ich Skaleneffekte habe bei der Umsetzung von Bio-Sicherheitsmaßnahmen. Das heißt, große Betriebe haben eigentlich einen Vorteil. Nun stellt sich mir die Frage, sollten wir aus epidemiologischer Sicht, Großbestände vermeiden? Das können Sie anhand der Tuberkulose exemplifizieren, aber auch gerne einen breiteren Kreis ziehen.

GOETHE, HANNOVER

Ja, ich habe ja noch kleinere Kinder und wir haben Urlaub auf dem Bauernhof gemacht und das war ein relativ großer Betrieb. Und ich kann Ihnen sagen, bei meiner subjektiven Betrachtungsweise, ist die Hygiene in diesen Betrieben nicht so gut kontrolliert und die individuelle Beobachtung der Tiere fehlt meines Erachtens auch. Dass die sich jetzt mit ihren Betrieben beschäftigen, Sie können das vielleicht bestätigen oder nicht bestätigen. Aber ich finde schon, dass die Beobachtung zur Bekämpfung gehört. Man muss die Tiere individuell beobachten. Dünnere Kot, das kann ja mal auftreten. Aber wenn man das nicht richtig sieht, weil alle da mehr oder weniger sehr dünn sind und manchmal auch sehr dünnflüssig abkoten, dann weiß man nicht, ob man den Erreger hat. Und dann hat man natürlich diese Schwierigkeiten, dass der Erreger sich da auch ausbreitet. Der kleinere Betrieb,

der beobachtet besser und ich glaube, dass das auch unter Umständen auch ein Grund sein kann, dass der kleinere Betrieb doch seine Hygienemaßnahmen besser umsetzt und dass der auch bei der Krankheitsbeobachtung besser ist. Ich denke es ist auch in anderen Bereichen so, Gesundheit etc. da haben die großen Betriebe Schwierigkeiten bei der Beobachtung der Tiere!

WINDISCH, FREISING

Jetzt war hinten, glaube ich, der nächste.

SWALVE, HALLE

Ich würde aus meiner Erfahrung aus den letzten Jahren beim Sammeln von Gesundheitsdaten schließen, dass die Betriebsgröße eigentlich keinen großen Effekt hat. Es gibt riesige Unterschiede zwischen den Betrieben und im Allgemeinen gibt es eben auch das Beispiel, dass in Großbetrieben mit einem festgelegten Regime von Maßnahmen am Tier, auch akkurater gearbeitet wird als in einem kleinen Betrieb, wo die Maßnahmen am Tier eher zu zügig sind. Diesen Effekt gibt es halt. Ich wäre da ganz vorsichtig, da eine Großbetrieb/ Kleinbetrieb Diskussion zu machen. Ich denke mal die Betriebsunterschiede sind deutlich vorhanden. Ich habe eine weitere Frage, gibt es aus Ihrer Erkenntnis heraus irgend etwas wie eine genetisch bedingte Prädisposition für die Infektion mit MAP beim Rind? Da wird in anderen Ländern, viel darüber gearbeitet und teilweise auch schon darauf gezüchtet. Soweit ich das weiß.

GOETHE, HANNOVER

es gibt unterschiedliche Studien zu Polymorphismen in unterschiedlichen Genen und erstaunlich ist es, dass es genau die gleichen Gene sind wie bei den Menschen mit Morbus Crohn. Da hat man Assoziationsstudien gemacht und was gefunden.

Ob wirklich so eine konsequente Zucht was bringt, weiß ich nicht. Also die Rinder der Kanalinseln, Jersey und Guernsey, die sind empfänglicher. Vielleicht ist es besser da wirklich andere Gründe auch nochmal zu suchen. Aber es wird was gemacht und aktuelle Untersuchungen laufen. Und seitdem die Rezeptoren nach 2000 bekannt wurden, haben sich da sehr viele Gruppen darauf fokussiert. Aber bisher noch ein uneinheitliches Bild.

WINDISCH, FREISING

Ist das ad hoc dazu?

MÜLLER, BERLIN

eine Anmerkung und Hinweis, diese Erkrankung wird bis zu einem Alter von einem Jahr übertragen, also entscheidend ist die Hygiene im Abkalbbereich, d.h. Aufstallung beachten, dass man die Kälber woanders aufstallt und die Kühe woanders aufstallt und die Kontakte einschränkt. Wir müssen auch klipp und klar feststellen, dass nach der deutschen Einheit die Paratuberkulose exportiert wurde, zum Beispiel aus Dänemark. Die haben ihre Betriebe saniert und haben dann die positiven Kühe verkauft. Es besteht eine sehr "hohe Korrelation" zwischen der Nähe zum Friedrich Loeffler Institut in Jena und dem Auftreten von Paratuberkulose, was nur dadurch bedingt ist, dass dort besonders intensiv darauf gearbeitet wird. Und vor allen Dingen in Thüringen. Aber die Hygiene im Abkalbbereich ist besonders wichtig und auch die ersten Lebensmonate der Kälber sind entscheidend.

WINDISCH, FREISING

Ja bitte.

MÜLLER, BERLIN

Ich wollte nicht den Eindruck entstehen lassen,

dass unsere Forschungslabor undicht wäre. Also, wenn es einen höheren Nachweis gibt, dann liegt das in der Tat an einer sehr engen Kooperation. Ich kenne die Studie aber nicht und weiß nicht, auf welcher Basis die Prävalenz geschätzt wurde. Wenn hier an den Nachweisraten geschätzt wurde, haben wir natürlich ein Hotspot in Thüringen. Das stimmt wohl, dass liegt aber nicht an unserem Labor.

GOETHE, HANNOVER

Es wurde kein Erregernachweis geführt. Aber ich finde es erst mal gut, dass sich mal welche zusammengetan haben und überhaupt mal gesagt haben, okay, wir machen wenigstens in ein paar Regionen übergreifend die Betrachtung und die Infektion bis zu einem Jahr. Ich glaube das nicht. Da müssen die Dosen so hoch sein. Ich komme da nicht hin.

Ich bin ja auch der theoretische Mikrobiologe zur molekularen Mikrobiologie. Aber von meinem Verständnis der Infektion ist das Entscheidende, wenn sich der Pansen ausgebildet hat, dass das höchstwahrscheinlich schlechter geht.

WINDISCH, FREISING

Die Diskussion oder der Vortrag sind wahrscheinlich jetzt genau zum richtigen Zeitpunkt entstanden. Es gibt eine sehr lebhafte Diskussion.

MENGE, JENA

Genau in die Richtung geht auch meine Frage. Frau Müller, Sie haben den hygienischen Status im Abkalbbereich in den Vordergrund gestellt. Ich würde einen anderen Ansatz nennen und formulieren oder postulieren, dass ein voll entwickeltes Vormagensystem das Tier vor einer positiven Infektion schützt. Das heißt, das eigentlich und ich weiß nicht, gibt es Infektionsversuche, wahrscheinlich mit Wiederkäuern, die vermutlich erfolglos verlaufen sind, wohingegen das nicht ausgebildete Mikrobiom im Magensystem beim Kalb das Tier nicht schützt. Also ich denke, dass es mehrere Gründe gibt, also der Magen, die Schlundrinne letztendlich, dass der Vormagen umgangen wird, ist wichtig, dann ist das Immunsystem

des Neonatologie absolut noch nicht ausgereift und angriffschützend sag ich jetzt mal und das letzte ist, also auch Kälber sind nicht so einfach zu infizieren, denn man weiß halt nicht genau, was eigentlich jetzt der Erreger ist. Wie der verpackt sein muss. Es gibt Versuche wo die Milch inkubiert wurde und dann den Kälbern gegeben wurde. Häufig werden auch mehrere Dosen gegeben, also so, es nicht so wie bei den Salmonellen. Geben denen mal was und dann haben die gleich was. Das ist schon komplizierter bei der Paratuberkulose und es gibt auch Berichte, dass es höhere Dosen bei älteren Tieren gibt. Da gibt es ja diese Spekulation, dass es bis ein Jahr geht. Also das ist möglich, sicherlich. Also das beste Beispiel ist ja, um das jetzt mal einfach von der Inter Speziesebene zu sehen, das ist eine Publikation auch aus Jena gewesen über einen Esel. Und dieser Esel hat als Jungtier auf einer Weide gestanden, mit Paratuberkulosekranken Tieren. Das heißt, er hat unheimlich hohe Erregermengen unter Umständen aufgenommen. Der hat eine chronisch entzündliche Darmerkrankung gehabt. Und das ist das, was es ist. Also wenn man genug Erreger hat, dann funktioniert das. Aber die Kälber sind einfach besonders empfänglich, die sind ja auch für andere Infektionserkrankungen sehr empfänglich. Ich würde sagen, das klassische Immunsystem ist noch nicht geregelt.

WINDISCH, FREISING

Ist natürlich keine schöne Botschaft für die heile Bauernhofidylle, dass man die Kälber auch noch an der Mutter saufen lassen soll, was so vielfach propagiert wird. Nächste Frage.

BREVES, HANNOVER

Vielen Dank erst mal für die wunderbare Darstellung der Pathogenese. Ich glaube, alle hier im Raum sind sich darüber einig, dass das Potenzial gerade auch in der Diskussion um die Zoonose erkannt ist und dass das schwierig ist. Aber wir alle, und dahin geht jetzt meine Frage, würden ja gerne etwas tun, wenn wir im Hinblick auf Sensivität und Spezifität der Tests früher Erkenntnisse hätten, die entsprechende

Maßnahmen einleiten können. Meine Frage ist, tut sich an der Stelle etwas? Wie würden Sie die Potenzen des Gamma Interferon Tests einschätzen und wie lange müssen wir in der Praxis möglicherweise noch warten? Anzusetzen bei Kälbern, sagen wir mal bis zu 150 Tagen, um da entsprechende Maßnahmen ergreifen zu können? Das würde uns helfen, diese Last loszuwerden. Und weniger die Diskussion um kleine und große Betriebe. Danke.

GOETHE, HANNOVER

Vielen Dank für die Frage. Also bezüglich des Gamma Interferon Testes ist es so, dass dem bislang die Spezifität fehlt und das interessiert mich auch sehr, warum das so ist. Und wir sind auch in einem Projekt dabei, um alternative genetische Kandidaten zu suchen. Das andere ist, was wir gerade in Niedersachsen machen, finde ich sehr gut. Das gleicht dem Programm in Holland, dass wir versuchen, halt nicht jetzt MAP freie Bestände zu bekommen, sondern MAB Bestände zu bekommen mit einem niedrigen Niveau an infizierten Tieren. Und das macht man in Niedersachsen jetzt über so eine Verordnung, dass kontinuerlich die Tiere über 24 Monate über Elisa getestet werden und dann die positiven Tiere langsam aus dem Betrieb rausnimmt, dies läuft mit der Tierseuchekasse, die fördert so ein Programm, dass die dann auch rauskommen. Es wird empfohlen, das auch zum Beispiel die Beratung durch den Tierarzt vorgesehen ist. Ein Hygieneplan muss vorliegen. Und das wird von der Tierseuchekasse bezahlt, also um die Motivation zu erhöhen. Und ich glaube auch, dass es momentan bei dem jetzigen Stand, dass wir keine Vakzine haben, bzw. wir haben keine guten frühen Testsysteme. Die einzige Möglichkeit wird es sein, einfach die Desinfektionen anzuwenden, um den bakteriellen Druck auf die Lebensmittel und auf die Kälber zu reduzieren. Lebensmitteltechnisch ist es so, dass je weniger Bakterien in der Milch sind, desto einfacher sind die überall zu pasteurisieren. Und ich denke, das ist ein guter Weg und den kann man erstmal beschreiten, bis man dann, ich habe gedacht in über 20 Jahren Paratuberkuloseforschung wir wür-

den mal endlich einen Impfstoff haben, aber das wird nichts. Wir haben jetzt gute Ideen. Wir wollen das jetzt auch in Angri nehmen, aber wir werden sehen, ob das dann auch so geht. Aber das ist halt wirklich momentan der einzige Weg, denke ich. Wir versuchen die Bestände, die positiv sind, dass sie möglichst niedrige Erregerausscheidung bekommen.

HASENPUSCH, BONN

Vielen Dank für den Vortrag. Ihr werdet ja wahrscheinlich stundenlang darüber diskutiert haben mit den Kollegen in einem Verbund. Zu dieser Frage, inwiefern ist MAB ursächlich beteiligt an der Entwicklung von den IBD beim Menschen? Und da wäre jetzt meine Frage erst mal, also eigentlich ist sie so zweigeteilt. Der erste Teil wäre, wie viele Hinweise darauf gibt es, das ich zunächst eine Modifikation der Immunantwort habe und dadurch überhaupt die MAP Infektion angeht? Denn in deinem Kombi Mäuse Modell war es ja auch so, dass erst die Colitis induziert wurden und dann durch die zusätzliche Infektion die klinische Symptomatik verstärkt wurde. Und kann man MAB auch nachweisen bei anderen Spezies, die mit so ähnlichen Bildern zu tun haben? Also da denke ich jetzt an Hunde mit einer chronischen Entropathie.

GOETHE, HANNOVER

Also das erste zum Anfang. Das erste weiß ich nicht. Also das letzte. Und die mit den Hunden? Das weiß ich nicht. Ja, unsere Gründe waren eigentlich diejenigen wie mit dem Ei und dem Huhn damals auch die haben wir sehr viel in einem Verbund diskutiert und letztlich bin ich der Auffassung, dass MAB nicht ursächlich für den Morbus Crohn ist, dass das eigentlich ein Zufall ist. Ich bin eher der Meinung, dass die Paratuberkulose, so eine Art Morbus Crohn des Rindes ist. Also ich glaube, dass es diese Disposition, die durch MAP im Rinderdarm entsteht, dass das der Grund für die Entzündung ist, also nicht der Erreger selbst, der ist ja auch gut verpackt, der sitzt ja in den Makrophagen. Ab und an wird er dann freigesetzt, weil der Makrophage aufgibt, aber dann wird er

auch freigesetzt und über welchen Weg auch immer, höchstwahrscheinlich über Interozyten auch ausgeschlossen. Aber ich glaube, dass diese entzündlichen Veränderungen und die Beeinflussung des Rindes selbst einfach der Umstand sind, dass die Immunantwort da lokal verrückt spielt. Und das ist bei den Morbus Crohn Patienten auch. Deswegen würde ich nicht sagen, dass der wirklich ursächlich für den Morbus Crohn ist, aber dass er unter Umständen auch dann triggern kann und dass man den in der normalen Mukosa und verstärkt in einem Morbus Crohn findet, das kann sein, dass er einfach auch vielleicht dieses entzündliche Milieu erlebt, denn in dieser entzündlichen Umgebung sind mehr Makrophagen. Und dann hat er wieder jemanden, der ihn aufrisst und dabei dann wieder gut leben kann. Und ich glaube, das ist eher so das Bild, was man da vielleicht nehmen muss. Also es ist schwierig eine endgültige Antwort zu finden, weil es keine Forschungsförderung gibt. Es gibt unglaublich viele Lobbyisten, die die eine Richtung sehen. Die anderen sagen gar nicht, die Humanmediziner sagen uns bloß nicht, es gibt einige wenige, ja, die wollen da was machen, die sehen da einen Zusammenhang. Ich finde es einfach gut, wenn wir einfach wirklich professionelle Pathogene nicht in unserer Nahrungskette hätten. Und Salmonellen haben wir auch noch, aber deswegen Reduktion des Erregerdrucks, das wäre das, was wir auf jeden Fall betreiben müssen.

WILKENS, LEIPZIG

Vielleicht mal die ganz dumme Frage von einem Laien. Gibt es denn Befunde, dass was von Mensch zu Mensch übertragen wird? In dem Fall. Also das wäre jetzt mal eine Analogie, weil Sie gesagt haben, das ist Morbus Crohn vom Rind.

GOETHE, HANNOVER

Also da gibt es Studien der Übertragung durch die Muttermilch aus den USA, die haben auch Bakterien im Blut gefunden. Die andere Hypothese ist natürlich, es gibt Studien, dass der auch in Milchpulver für die Säuglinge ist und dass da gerade letztendlich, da

dieses der Säugling wieder das Portal ist, für den Eintritt und für die Vermehrung von MAP und der späteren Ausbildung des Morbus Crohns. Es passt ja auch alles. Das ist halt eine Sache, ob man da, das muss man halt systematisch verfolgen und das wird aber relativ schwierig.

FULDE, BERLIN

Vielen Dank. Ich habe zwei kurze Fragen. Die erste ist, wenn du über Zoonose und übers Barrier Jump sprichst, hat man sich mal die Erreger angeguckt, die man vom Menschen und vom Tier isoliert hat? Weil MAP ist nicht gleich MAP und das wird bei einem genetisch so gestrickten Erreger nicht ausreichen. Die zweite Sache, wenn du sagst, du kannst ein Maus Modell aufbauen und du findest es im Esel. Und eigentlich glaubst du, dass das gar nicht der Auslöser ist, sondern eher die Konsequenz von der Dysbiose, spricht ja eigentlich alles dafür, oder das es kein Erreger oder kein wirtsspezifischer Erreger ist?

GOETHE, HANNOVER

Ein bisschen Spezifität muss da ja sein, sonst würden wir den auch häufiger woanders finden. Das kriegen wir natürlich auch nicht durch die Maus raus, was damit spezifisch ist. Aber das kriegen wir vielleicht durch andere Arbeiten raus, also die, die in Richtung Metabolismus des Erregers gehen. Die MAP diversifiziert, also MAP ist so, dass wir da früher dachten, das wäre ja auch nur einer, und der ist genetisch nicht so variabel. Aber wir haben ja mittlerweile den Schaf Typ, und noch einen anderen. Das heißt also, es gibt da auch Unterschiede, aber die Erreger, die beim Menschen gefunden wurden, sind alle vom Rinder Typ. Also im Rinder Typ wird in männlichen Rindern gefunden, Schaf Typ in männlichen Schafen und Bison Typ im Bison.

FULDE, BERLIN

Was meinst du mit Typ?

GOETHE, HANNOVER

Das sind Sequenz Typen und mittlerweile sind die

auch sequenziert. Sie haben Charakteristika. Also der Schaf Typ, der wächst unheimlich langsam. Ja, das ist einfach genetisch.

WINDISCH, FREISING

Vielleicht noch eine ganz kurze Frage, auch von von meiner Seite aus. Diese Erkrankung ist ja schon sehr, sehr alt, die ist schon seit 250 Jahren beschrieben, so wie ich es gesehen habe, noch mehr sogar. Also der Infektionsdruck war sicher früher auch sehr groß, weil die hygienischen Verhältnisse mit Sicherheit auch nicht so gut waren, wie wir sie heutzutage haben. Wie ist denn die Lebensdauer dieses Keims, zum Beispiel im Mist im Vergleich zur Gülle? Wäre dies ein Faktor vielleicht? Also Mist erhitzt sich irgendwann mal!

GOETHE, HANNOVER

Also in der Gülle ist er so 250 Tage haltbar, knapp darüber. Im Mist, in dem einen Kuhfladen, wird er dann vielleicht ein bisschen weniger haltbar sein. Der überlebt ja auch die Isolierung. Ich meine, der ist säurefest und das macht dem nichts, dass da mal ein bisschen Säure sich bildet. Also das geht dann natürlich über die Zeit ein, aber der ist schon relativ resistent in der Umwelt. Zurück zu früher, bin ich wieder bei der Betriebsgröße, aber sicherlich war da die Betreuung der Rinder etwas intensiver als heutzutage bei extensiven Tierhaltungsverfahren.

WINDISCH, FREISING

Gibt es noch Fragen? Da ist noch eine. Entschuldigung, ich habe Sie ganz übersehen.

KÜHN, DUMMERSTORF

Ich habe eine Frage. Ich habe nicht viel Ahnung von Bakterien. Wie kommen die in das Tier? Also, er kommt in den Darm rein. Und wieso wandert er überhaupt ein? Gibt es da Unterschiede zwischen den Tieren? Sie haben ja zum Beispiel diese Not und TLRS verwendet, genannt die Assoziation. Da hat er schon die Barriere durchschritten. Gibt es möglicherweise Unterschiede zwischen den Tieren? Und wir se-

hen als Diagnose nur die Tiere, die sozusagen infiziert sind. Aber die Effekte sehen wir nur bei denen, wo es durch die Darmschranke durchgegangen ist. Gibt es da möglicherweise auch zum Beispiel Effekte wie Umwelt? Also das Thema Temperatur zum Beispiel, dass da Barrieren eher beschädigt sind. Gibt es da Hinweise?

GOETHE, HANNOVER

Ja, also im Prinzip ist Bakterium Avium mit seinen Subspezies ein Erreger, der schon bevorzugt über den Darm eintritt. Also der ist da schon in der Lage richtig einzudringen. Bei MAP ist es so, dass da gezeigt wurde, dass der bevorzugt über die M-Zellen im Darm reingeht. Das sind diese vorbereiteten Finger-Zellen, die Partikel und Pathogene rausfischen mit der Aufgabe, dass da die darunterliegenden Immunzellen die dann zerstören. Und bei MAP ist es natürlich super, wenn der darüber reinkommt und da drunter ein Makrophagen liegt, dann ist er erst mal wieder glücklich. Und da gibt es dann natürlich, auch bei dem Peyerschen Patches Besonderheiten, dass beim Kalb auch oral mehr sind am Anfang nach der Geburt und sich das dann ja irgendwann reduziert. Aber das kann sein, dass das beim Wiederkäuer natürlich ein bisschen dazu beiträgt, dass der besonders an ist. Ich weiß jetzt nicht, wie das bei anderen Spezies ist. Gut und eventuell wird Spezifität per se über den Phänotyp des Erregers gegeben. Ich meine Myko-Bakterium A wie, Subspezies A, um zu ergänzen der ist ja unheimlich an für das Geflügel und für Vögel. Das ist halt so, der macht Geflügel Tuberkulose, er geht über den Darm rein und den findet man auch nicht häufig. Ab und an ja, aber häufig in Rindern. Und den findet man aber auch nicht in anderen Tieren. Das heißt, das ist halt schon eine gewisse Spezifität, die diese Erreger mit sich bringen. Der gemeinsame Vorfahre, den finden Sie überall. Der ist auch irgendwo in irgendwelchen Boilern, die nicht richtig warm gemacht werden.

WINDISCH, FREISING

Dankeschön für die schöne Diskussion. Ich glaube, wir werden es an dieser Stelle beenden. Einen

Applaus noch und wir kommen jetzt zum Vortrag Nummer vier. Und wenden uns jetzt den viralen Erkrankungen zu. Übrigens vielleicht auch so als Hintergrund noch das Konzept dieser Tagung, die Vorträge, die Planung war vor Corona passiert. Also vor vier Jahren und ich stelle fest, die Beiträge und die Diskussionen, die lassen sich ja fast eins zu eins auf die Situation der letzten zwei Jahre übertragen. Also es hat enorm an Bedeutung gewonnen, an Verständnis und an Interesse. Ich bin begeistert über die Vorträge, die wir jetzt bis heute gehabt haben. Und ich glaube, da kommen noch ganz tolle dazu. Wir gehen jetzt auf die viralen Erkrankungen zu und ich freue mich, dass ich Herrn Professor Paul Becher vorstellen darf. Institut für Virologie an der TiHo Hannover. Er beschäftigt sich sehr stark mit Epidemiologie. Diagnose und Kontrolle von Infektionskrankheiten mit modernen Methoden. Und da sind wir natürlich bei all diesen Krankheiten, die auch in der Kurzfassung genannt werden. Klassische Schweinepest, Afrikanische Schweinepest, Maul- und Klauenseuche und was es denn sonst noch so an interessanten Sachen gibt. Ich bin gespannt auf den Vortrag.

Bedeutung und aktuelle Entwicklung von viralen Erkrankungen bei Nutztieren



Einleitung

Virale Erkrankungen bei Nutztieren können verheerende, häufig auch fatale Folgen für die betroffenen Tierbestände verursachen und zu erheblichen wirtschaftlichen Verlusten führen. Direkte Schäden werden verursacht durch Todesfälle bei den erkrankten Tieren direkt durch den Erreger und durch die Tötung von Tieren im Zusammenhang mit der Seuchenbekämpfung. Hinzu kommen indirekte Schäden, die auf Betriebsausfälle, eventuell auch Transportverbote, Verkehrsbeschränkungen, Einschränkungen des Tourismus, abgesagte Veranstaltungen sowie Ausfälle im Bereich der Landwirtschaftsassozierten Industrie und Lebensmittelindustrie zurückzuführen sind. In der Vergangenheit haben Tierseuchen durch den Verlust von Nahrungsressourcen auch zu Hungersnöten beigetragen. Weitere Aspekte betreffen die Ethik und den Tierschutz. Ein verantwortungsvoller Umgang mit unseren Mitgeschöpfen erfordert stets auch das Vermeiden von Schmerzen und Leiden unserer Haustiere. Die Bekämpfung von Tierseuchen kann auch zu erheblichen psychischen Belastungen bei Tierärzten, Landwirten und anderen betroffenen Personen führen. Einige Tierseuchen sind Zoonosen und besitzen deshalb eine besondere Bedeutung auch für die Gesundheit des Menschen. Alle Tierseuchen, auch diejenigen, die nicht auf den Menschen übertragen werden können, müssen in engem Zusammenhang mit der Gesundheit des Menschen und der Umwelt betrachtet werden (One Health/ Global Health). Eindrucksvolle Beispiele für von Viren verursachte

Tierseuchen bei Nutztieren sind die Rinderpest, die Maul- und Klauenseuche und die Klassische Schweinepest sowie die aktuell in Deutschland und vielen anderen Ländern wichtigsten Tierseuchen Afrikanische Schweinepest und Klassische Geflügelpest.

Rinderpest, Maul- und Klauenseuche, Klassische Schweinepest

Tierseuchen sind einem großen Wandel ausgesetzt. Historisch betrachtet war beispielsweise die Rinderpest über mehrere Jahrhunderte eine der schlimmsten Tierseuchen und wurde im Jahr 2011 nach einem sehr ambitionierten und umfassenden Bekämpfungsprogramm von der OIE als weltweit ausgerottet erklärt.

Die Maul- und Klauenseuche (MKS) ist seit vielen Hundert Jahren bekannt und hat im 20. Jahrhundert auch in Europa zahlreiche Seuchenzüge mit schwerwiegenden Folgen verursacht (Leforban & Gerbier, 2002). Die MKS ist hochkontagiös und breitet sich sehr schnell aus. Klinisch ist die Erkrankung bei Wiederkäuern und Schweinen durch das Auftreten von Apften, Erosionen und Ulzeration im Bereich der Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes und im Bereich der Klauen gekennzeichnet. Der Erreger, das MKS-Virus, ist das erste animale Virus, das entdeckt und vor mehr als einhundert Jahren beschrieben wurde. Somit ist die Maul- und Klauenseuche eng mit der Geburtsstunde der Virologie verbunden. Anfang der 1970er Jahre gab es in Europa noch mehr als eintausend MKS-Ausbrüche pro Jahr, danach

war die Anzahl der Ausbrüche rückläufig. Bis 1990 wurde gegen die MKS geimpft, danach wurde die prophylaktische Impfung in der EU verboten. Im Jahr 2001 gab es einen verheerenden Ausbruch der MKS im Vereinigten Königreich, verursacht durch einen Typ O Pan Asia Stamm. Mehr als 6 Millionen Tiere wurden getötet.

Zwei weitere kleinere Ausbrüche gab es 2007 in England in Pirbright sowie kleinere Ausbrüche in den darauffolgenden Jahren in Bulgarien. Die hierdurch bedingten wirtschaftlichen Verluste haben für einzelne Länder ein Ausmaß von mehreren Milliarden Euro erreicht. Der Gesamtschaden des MKS-Seuchenzugs im Vereinigten Königreich im Jahr 2001 mit seinen mehr als 2000 Ausbrüchen wurde auf etwa 16 Milliarden Euro geschätzt.

Die Klassische Schweinepest (KSP) hat im 20. Jahrhundert ebenfalls zu großen Verlusten in Europa geführt. Die Erkrankung ist in ihrer klassischen Form geprägt von Blutungen im Bereich der äußeren Haut, aber auch in den inneren Organen (Ganges et al., 2020; Postel et al., 2018). Hochvirulente Virus-Stämme führen häufig zum Tod der infizierten Tiere. Die Häufigkeit der Schweinepestausbürche in Deutschland ist im letzten Quartal des 20. Jahrhunderts stark zurückgegangen (Postel et al., 2013). Die prophylaktische Impfung wurde vor etwas mehr als 30 Jahren verboten. Letzte schwere Seuchenzüge traten in den 1990er Jahren auf. In Deutschland wurden in den Jahren 1993 bis 1995 ca. 2 Millionen Schweine getötet. Der wirtschaftliche Schaden wurde auf mehr als 1 Milliarde Euro geschätzt. In Deutschland wurde der letzte Ausbruch der KSP bei Hausschweinen im Jahr 2006 festgestellt, der letzte Fall bei einem Wildschwein im Jahr 2009 (Postel et al., 2013). Die letzten Ausbrüche in der Europäischen Union ereigneten sich 2013 in Lettland, der letzte KSP-Fall bei einem Wildschwein wurde im Jahr 2015 ebenfalls in Lettland nachgewiesen (Postel et al., 2018). Seitdem ist die EU frei von KSP. Die KSP bleibt aber ein globales Problem, da ca. 60% aller Hausschweine in Ländern leben, in denen die KSP endemisch verbreitet ist. Hierzu zählen viele

Länder Asiens, insbesondere auch China, sowie Staaten in Südamerika und Afrika. Für KSP-freie Länder bleibt somit ein kontinuierliches Risiko der Einschleppung der KSP. Dies hat Japan nach 26 Jahren Seuchenfreiheit leidvoll erfahren (Postel et al., 2019). Der Vergleich der Genomsequenz des in Japan im Jahr 2018 aufgetretenen KSP-Virusstamms mit entsprechenden Sequenzen aus den Datenbanken zeigte die engste genetische Verwandtschaft mit in China und anderen asiatischen Ländern zirkulierenden Virusvarianten des Subgenotyps 2.1d. Das Problem in Japan ist noch lange nicht gelöst, da sich die KSP dort im Wildschwein deutlich ausgebreitet und endemisch etabliert hat (Shimizu et al., 2021).

Afrikanische Schweinepest

Die Afrikanische Schweinepest (ASP) wurde erstmalig 1921 in Kenia beschrieben und ist aktuell die wichtigste Infektionskrankheit beim Schwein, die mit großen wirtschaftlichen Verlusten einhergeht (Dixon et al., 2019). Wie bei MKS und KSP handelt es sich bei der ASP um eine anzeigepflichtige Tierseuche, die weltweit durch strikte Maßnahmen bekämpft wird. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gab es bereits mehrere Einschleppungen in europäische Länder, wie z.B. Portugal und Spanien. Die meisten Ausbrüche wurden früh erkannt und erfolgreich bekämpft. Nur in Sardinien ist die ASP seit mehr als vierzig Jahren endemisch. Die ASP wurde 2007 zunächst über Georgien erneut nach Europa eingeschleppt und ist seit 2014 in Polen, Lettland, Litauen und Estland endemisch. Danach hat sie sich in weitere Mitgliedstaaten der EU ausgebreitet, 2017 in Rumänien und Tschechien. 2018 in Ungarn, Bulgarien und Belgien und vor einigen Monaten wurde die ASP auch in Norditalien eingeschleppt. Die ASP stellt spätestens seit ihrer Einschleppung in China im Jahr 2018 und der anschließenden Verbreitung in andere südostasiatische Länder die verheerendste Pandemie der letzten Jahrzehnte dar. Im September 2020 wurde die ASP in Deutschland in die Wildschweinpopulation eingeschleppt und hat sich auch hierzulande erheblich ausgebreitet (Sauter-

Louis et al., 2021). Bis Ende Mai 2022 wurden mehr als 3900 Fälle der ASP beim Wildschwein festgestellt. Bislang wurde der Erreger nur selten auf Hausschweine in Deutschland übertragen. Wildschweine sind ein wichtiges Reservoir für die Klassische und auch für die Afrikanische Schweinepest. Stetig wachsende Wildschweinpopulationen begünstigen das Auftreten dieser Erkrankungen über viele Jahre. Wildschweine sind voll empfänglich und zeigen auch die bei Hausschweinen typischen Erkrankungen (Pikalo et al., 2019). KSP und ASP werden sowohl direkt durch Kontakt zwischen infizierten und empfänglichen Tieren als auch über verschiedene indirekte Wege übertragen (Dixon et al., 2019, Postel et al., 2018). Die meisten Einschleppungen und Primärausbrüche wurden durch Speiseabfälle und das Verfüttern von Abfällen verursacht. Über die Körpersekrete und insbesondere auch über das Blut infizierter Tiere gelangt infektiöses Virus in die Umwelt und kann so durch unbelebte Vektoren, zum Beispiel Kleidung und Schuhe, verbreitet werden.

Tierseuchen mit einem Wildtierreservoir sind im Allgemeinen nur schwer zu kontrollieren und die Anwesenheit der Krankheitserreger bei Wildtieren kann über längere Zeiträume ein erhebliches Ansteckungsrisiko für Nutztierbestände darstellen. Der strikten Einhaltung von Biosicherheitsmaßnahmen kommt hier eine herausragende Bedeutung zu. Zur wirtschaftlichen Dimension: Nach der Einschleppung in China wurden innerhalb eines Jahres ca. 25% aller Hausschweine weltweit getötet bzw. sind an den Folgen der ASP gestorben.

Die durch ASP bedingten wirtschaftlichen Verluste sind insbesondere auch auf Handelsrestriktionen und Auswirkungen auf globale Märkte zurückzuführen. Verluste in diesem Ausmaß wirken sich auch auf die Welternährung aus und können in einigen asiatischen und afrikanischen Ländern eine ausreichende Versorgung mit Proteinen gefährden.

Klassische Geflügelpest

Auch bei der Geflügelpest ist die wirtschaftliche Dimension enorm. Mit mehr als 3.500 gemeldeten

Infektionen bei Wildvögeln und mehr als 22 Millionen von der Geflügelpest betroffenen Tieren in 28 europäischen Ländern ist die Geflügelpest-Epidemie des Winters 2020/21 wahrscheinlich der verheerendste Ausbruch, der jemals in Europa aufgetreten ist (EFSA 2021-2022). Es liegt eine erhebliche Variabilität der Erreger vor. So konnte bezogen auf Deutschland eine Kozyklulation von bis zu 5 Sub- und 7 Genotypen des hochpathogenen aviären Influenzavirus (HPAIV) des Typs H5 der Clade 2.3.4.4b festgestellt werden (King et al., 2022). Klassische Geflügelpest ist anzeigepflichtig und es gibt auch hier strikte Bekämpfungsmaßnahmen. Während das Virus der ASP ausschließlich Schweine und Wildschweine infiziert, kann das Geflügelpestvirus in seltenen Fällen auf Säugetiere einschließlich Mensch übertragen werden. So wurde HPAIV H5N8 der Clade 2.3.4.4b im Jahr 2020 bei Arbeitern in Geflügelbetrieben in Russland festgestellt (Pyankova et al., 2021) sowie auch vereinzelt bei verschiedenen Säugetieren in England (Floyd et al., 2021) und im Jahr 2021 auch bei Seehunden im Wattenmeer Schleswig-Holsteins (Postel et al., 2022).

Solche Übertragungsereignisse und das Auftreten von adaptiven Mutationen müssen mit großer Aufmerksamkeit beobachtet und wissenschaftlich begleitet werden. Genetische Veränderungen von Viren können zu einem Überschreiten der Speziesbarriere führen.

Genetische Analysen der oben erwähnten, bei Säugetieren nachgewiesenen H5N8 Viren zeigen zum Teil einzelne Mutationen, die auf eine Adaptation an Säugetiere hinweisen können.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahrzehnten wurden einige "altbekannte" Tierseuchen weltweit (Rinderpest) oder in der EU (z.B. MKS, KSP) erfolgreich bekämpft. Diese Entwicklungen haben auch zu einer umfassenden Erneuerung des EU-Tiergesundheitsrechts mit einer stärkeren Betonung der Prophylaxe beigetragen. Die Afrikanische Schweinepest und die Klassische Geflügelpest sind aktuell die größte

Bedrohung für die Gesundheit unserer Tierbestände . Neben den Erregern mit zoonotischem Potential (z.B. HPAIV, West Nil Virus) müssen auch die Erreger von Seuchen, die den Menschen nicht infizieren können, im Zusammenhang mit der Gesundheit des Menschen und der Umwelt betrachtet werden (One Health/ Global Health). Für eine erfolgreiche Bekämpfung von bekannten und in Zukunft neu auftretenden Tierseuchen sind neben einer kompetenten Früherkennung und schnellen Diagnostik systematische Überwachungsprogramme, detaillierte Notfallpläne und Maßnahmenkataloge, die Charakterisierung der Erreger stämme einschließlich Studien zu den Erreger-Wirt-Interaktionen, Untersuchungen zur Evolution von Viren sowie die Entwicklung von effizienten und unschädlichen Impfstoffen unverzichtbar.

Literaturverzeichnis

- Dixon, L. K., Sun, H., & Roberts, H. (2019). African swine fever. *Antiviral Research* 165, 34–41.
- EFSA. (2020) 'Avian Influenza Overview August - December 2020', *EFSA Journal* 18: e06379.
- EFSA (2021) 'Avian Influenza Overview December 2020 – February 2021', *EFSA Journal*, 19: e06497
- Floyd, T., Banyard, A. C., Lean, F., Byrne, A., Fullick, E., Whittard, E., Mollett, B. C., Bexton, S., Swinson, V., Macrelli, M., Lewis, N. S., Reid, S. M., Núñez, A., Duff, J. P., Hansen, R., & Brown, I. H. (2021). Encephalitis and Death in Wild Mammals at a Rehabilitation Center after Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8) Virus, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* 27(11), 2856 –2863.
- Ganges, L., Crooke, H. R., Bohórquez, J. A., Postel, A., Sakoda, Y., Becher, P., & Ruggli, N. (2020). Classical swine fever virus: the past, present and future. *Virus Research* 289, 198151.
- King, J., Harder, T., Globig, A., Stacker, L., Günther, A., Grund, C., Beer, M., & Pohlmann, A. (2022). Highly pathogenic avian influenza virus incursions of subtype H5N8, H5N5, H5N1, H5N4, and H5N3 in Germany during 2020-21. *Virus Evolution* 8(1), 1-7.
- Leforban, Y., Gerbier, G. (2002). Review of the status of foot and mouth disease and approach to control/eradication in Europe and Central Asia. *Rev Sci Tech*. 21(3), 477-92.
- Pikalo, J., Zani, L., Hühr, J., Beer, M., & Blome, S. (2019). Pathogenesis of African swine fever in domestic pigs and European wild boar - Lessons learned from recent animal trials. *Virus Research* 271, 197614.
- Postel, A., Austermann-Busch, S., Petrov, A., Moennig, V., & Becher, P. (2018). Epidemiology, diagnosis and control of classical swine fever: Recent developments and future challenges. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65 Suppl 1, 248–261.
- Postel, A., King, J., Kaiser, F. K., Kennedy, J., Lombardo, M. S., Reineking, W., de le Roi, M., Harder, T., Pohlmann, A., Gerlach, T., Rimmelzwaan, G., Rohner, S., Striwe, L. C., Gross, S., Schick, L. A., Klink, J. C., Kramer, K., Osterhaus, A., Beer, M., Baumgärtner, W., Siebert, U., Becher, P. (2022). Infections with highly pathogenic avian influenza A virus (HPAIV) H5N8 in harbor seals at the German North Sea coast, 2021. *Emerging Microbes & Infections* 11 (1), 725–729.
- Postel, A., Moennig, V., & Becher, P. (2013). Classical swine fever in Europe: the current situation. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 126(11-12), 468 –475.
- Postel, A., Nishi, T., Kameyama, K. I., Meyer, D., Suckstorff, O., Fukai, K., & Becher, P. (2019). Reemergence of Classical Swine Fever, Japan, 2018. *Emerging Infectious Diseases* 25(6), 1228–1231.
- Pyankova, O. G., Susloparov, I. M., Moiseeva, A. A., Kolosova, N. P., Onkhonova, G. S., Danilenko, A. V., Vakalova, E. V., Shendo, G. L., Nekeshina, N. N., Noskova, L. N., Demina, J. V., Frolova, N. V., Gavrilova, E. V., Maksyutov, R. A., & Ryzhikov, A. B. (2021). Isolation of clade 2.3.4.4b A(H5N8), a highly pathogenic avian influenza virus, from a worker during an outbreak on a poultry farm, Russia, December 2020. *Eurosurveillance* 26(24).
- Sauter-Louis, C., Conraths, F. J., Probst, C., Blohm, U., Schulz, K., Sehl, J., Fischer, M., Forth, J. H., Zani, L., Depner, K., Mettenleiter, T. C., Beer, M., & Blome, S. (2021). African Swine Fever in Wild Boar in Europe-A Review. *Viruses* 13(9), 1717.
- Shimizu, Y., Hayama, Y., Murato, Y., Sawai, K., Yamaguchi, E., & Yamamoto, T. (2021). Epidemiological analysis of classical swine fever in wild boars in Japan. *BMC Veterinary Research* 17(1).

Diskussion



WINDISCH, FREISING

Dankeschön. Es ist doch wieder gut, wenn man die Bilder auch mal sieht, dass die Dinge nicht einfach nur so Schlagwörter sind, sondern dass dahinter auch Tierleid steht. Der Vortrag steht zur Diskussion.

BAHR, HOHENHEIM

Sie haben geschrieben, die Impfung der Wildschweine sei wünschenswert, wenn es denn überhaupt ein Vakzin geben würde. Ist das überhaupt technisch, organisatorisch und finanziell machbar? Wildschweinbestände zu impfen? Gibt es dafür eine Blaupause aus globaler Sicht?

BECHER, HANNOVER

Die Blaupause ist die klassische Schweinepest. Und man hat ja in den 1990er Jahren, als noch relativ viel klassische Schweinepest Virus zirkulierte auch in Wildschweinen über Jahre. In manchen Gebieten in Rheinland-Pfalz gab es solche Gebiete auch in Mecklenburg-Vorpommern. Da hat man dann eben Wildschweine durch diese Köderimpfungen dann im Prinzip immunisiert. Und da gibt es auch ganz schöne Daten, wo man eben zeigen kann, dass das auch einen Beitrag hat. Es kann natürlich nachher niemand sagen, wenn man diese Impfung nicht ausgelegt hätte, ob die Schweinepest aus den Wildschwein Populationen vielleicht genauso schnell verschwunden wäre. Das ist immer schwierig, aber man konnte durch Beprobung der Wildschweine eben durchaus sehen, dass der Anteil der seropositiven Tiere nach

Impfungen hochging. Also was für Schutz spricht, neutralisierende Antikörper konnte man da nachweisen und das entsprechend dann eben auch die Inzidenz, also die Anzahl der Fälle eben abgenommen hat. Das ist nur schwierig, weil jedes Gebiet hat seine eigenen Spezifikationen. Gibt es vielleicht auch unterschiedliche Anzahl von Wildschweinen, dann spielen geografische Dinge auch immer noch mit eine Rolle. Also ein Gebiet mit einem ganz anderen Gebiet zu vergleichen, sagen wir ein geimpft es Gebiet in Mecklenburg-Vorpommern zu vergleichen mit einem ungeimpften Gebiet in Rheinland Pfalz. Das macht eben nur bedingt Sinn. Die kurze Antwort wäre: Es ist zwar vielleicht nicht hundert Prozent gesichert, dass diese Impfung damals das Problem gelöst hat, aber es ist sehr wahrscheinlich. Und es gibt ganz gute Daten, die die Aussage unterstützen, dass diese Impfung mit beigetragen hat, dass diese Schweinepest bei Wildschweinen eben Vergangenheit ist. Das wäre die Blaupause. Und die Blaupause wird von den Japanern jetzt auch angewendet. Die haben sich jetzt eben auch entsprechend Impfstoff eingekauft aus Deutschland, haben aber etwas Probleme mit der Akzeptanz und ich weiß nicht, wer von ihnen mal in Japan war. Die haben auch ein Problem, dass es dort eben sehr gebirgig ist. Man hat in Japan ja einen relativ schmalen Küstenstreifen und dann geht es steil hoch in die Wälder. Und anders als bei der Köderimpfung im Zusammenhang mit Tollwut, das ist ja früher auch praktiziert worden, da konnte man ja die Köder über Flugzeug auswerfen. Und das funktioniert bei der Impfung jetzt

mit dem Wildschwein nicht, weil die würden die gar nicht annehmen, und das ist eine große Herausforderung, eine große Anstrengung. Da müssen nämlich Menschen in den Wald gehen mit einer Schaufel und müssen ein Loch graben, für jeden einzelnen Köder, der ausgelegt wird, wird ein Loch gegraben, so vielleicht fünf oder zehn Zentimeter tief. Dann macht man meistens noch ein bisschen Mais drüber und dann bedeckt man das noch mit Erde. Und man hat damals Impfreime gehabt. Also man hat drei Impfkampagnen pro Jahr durchgeführt und hat dann jeweils im Abstand von wenigen Wochen zwei Mal an einen Köderplatz ungefähr 40 bis 60 Köder ausgelegt. Das ist ein Riesenaufwand, aber kann sich durchaus lohnen.

LAMP, FUTTERKAMP

Ganz kurze Frage, wo ist eigentlich die Grenze zwischen Impfpflicht oder zwischen dem Beginn einer Impfpflicht oder das Verbot?

BECHER, HANNOVER

das setzt der Gesetzgeber fest.

LAMP, FUTTERKAMP

Er muss entscheiden und er muss ja Kriterien haben, nachdem er das irgendwie entscheidet?

BECHER, HANNOVER

Da gibt es das Tierseuchenrecht und in den entsprechenden EU-Verordnungen wurde irgendwann mal festgelegt vom ständigen Veterinärausschuss, damals in der EU Kommission, dass die Impfung gegen Maul- und Klauenseuche, gegen klassische Schweinepest ab dem und dem Zeitpunkt verboten ist. In Deutschland machen wir das ja jetzt auch bei der BVD Bekämpfung. Neues EU-Recht, dann hat man sich verabschiedet von der alten Einteilung oder von dem alten Ziel „BVD unverdächtige Betriebe“ oder „BVD unverdächtige Tiere“. Heute will man ja den Status „BVD frei“ haben. Und wenn man den Status „BVD frei“ haben will oder man hat ihn zugesprochen bekommen, dann muss man also auch die Imp-

fung verbieten. Das haben wir in Deutschland ja auch gemacht. Ganz häufig wird sowas geändert.

N.N.

Ich habe noch mal eine Frage zu dem ASP Impfstoff. Woran liegt es, dass es so schwierig ist, diesen Impfstoff zu entwickeln? Da wird ja weltweit dran geforscht, und es wäre auch schön für China oder für unsere Wildschweine. Aber woran liegt es, dass es nicht funktioniert?

BECHER, HANNOVER

Also der Erreger der Afrikanischen Schweinepest, das ist ein sehr großes, ein sehr komplexes Virus und auch mit einem sehr großen Genom. Also vergleichbar etwa mit dem Pockenvirus. Und dieses Genom oder das Virus kodiert für weit mehr als 100 virale Proteine. Und von vielen dieser viralen Proteine kennt man die Funktion nicht. Es gibt wahrscheinlich mehrere Proteine, die dann interagieren mit Immunität, auch mit innate immunity, mit dem Interferonsystem, das von Herrn Goethe auch angesprochen wurde. Und das ist also eine äußerst komplexe Geschichte. Und was eben nicht geht, oder was man nicht gefunden hat, das wären so Ansätze, man exprimiert jetzt vielleicht gentechnisch, stellt ein oder zwei Proteine her und gibt die den Tieren und die entwickeln dann Antikörper oder eine zelluläre Immunität und dann passt alles. Da hat man einiges probiert, das funktioniert alles nicht. Das Einzige, was vom Prinzip her funktioniert, das sind Lebend-Viren. Und es gibt genetische Systeme für den Erreger der ASP. Man kann dann eben bestimmte Gene ausschalten. Man sieht dann auch, dass die Viren dann weitgehend ihre Fähigkeit verlieren, Krankheit zu induzieren. Aber das sind natürlich auch, ich sag mal so, ein bisschen risikoreiche Geschichten, weil es zum Teil dann eben doch dazu kommt, dass wenn man jetzt eine größere Anzahl an Tieren mit solchen Impfstoffkandidaten immunisiert, dass dann vielleicht doch ein paar Tiere wieder krank werden. Und dann hat man nachher eigentlich eine Situation geschaffen, dass man ein sehr wenig krank machendes Virus in einer Population verbreitet. Und

dann hat man ein viel größeres Problem. Also ich wäre da sehr, sehr vorsichtig. Und ein Problem ist ja allgemein bei den Zulassungen von Impfstoffen insbesondere, wenn man lebende Vakzine zulässt, also vermehrungsfähige Viren als Impfstoffe zulassen will, die werden ja immer nur an einer bestimmten, sehr limitierten Anzahl an Individuen ausgetestet und niemand weiß, was passiert, wenn 100.000 mal oder 10.000 mal mehr Tiere geimpft werden. Und dann ist natürlich ein vermehrungsfähiges Virus als Impfstoff, wenn man da viele Millionen Tiere infiziert, gibt man der Biologie natürlich auch eine neue Arena für genetische Veränderungen. Also das ist eine sehr kritische Geschichte. Die einzige Möglichkeit, die man bislang hat, die prinzipiell funktioniert als Impfstoff, ist eben auch mit einem erheblichen Risiko verbunden. Und da ist die Impfung grundsätzlich ja auch nur ein Instrument. Also im Hausschwein würde sie uns nichts helfen, das wäre lediglich für die Bekämpfung im Wildschwein wünschenswert.

LAMP, FUTTERKAMP

Ich habe noch mal eine Frage und würde gern noch einmal den Bogen zu heute Vormittag zu den Zoonosen schlagen. Sie haben über die amtliche Bekämpfung der Tierseuchen gesprochen, aber bei uns kommen auch unregelmäßig, aber immer mal wieder Anfragen von Verbrauchern zum Thema Herpes Virus beim Schwein und die Übertragung auf den Menschen über rohes Schweinefleisch an und es kursiert ja auch medial immer wieder dieses Thema, von einer Durchseuchung in Höhe von 50 % der Deutschen Schweinepopulation wird gesprochen. Wie ernst muss man das Thema nehmen? Wie ist da die Forschungslage? wie relevant?

BECHER HANNOVER

Also ich bin jetzt selbst vorrangig kein Epidemiologe für Zoonosen, aber wir beschäftigen uns auch am Institut mit dem Hepatitis E-Virus. Es wurde lange auch so ein Stück weit runtergespielt, weil man in vielen Publikationen lesen konnte: Naja, man hat ja eigentlich nur Genom Schnipsel über die PCR nach-

gewiesen in den entsprechenden Organen sagen wir mal Lebern oder zum Teil auch in Fleisch von Tieren. Und wir haben uns in den vergangenen zwei, drei Jahren sehr intensiv mit der Etablierung von Zellkultursystemen beschäftigt u.a. mit dem Ziel, auch Hepatitis E-Virus anzuzüchten, also ganz aktuell und es ist noch nicht publiziert, aber inzwischen akzeptiert, haben wir von 18 Lebern aus Wildschweinen, mit denen wir zuvor entsprechende Nachweise hatten über PCR. Davon konnten in 15 von 18 dieser positiven Lebern die Virus Anzucht gelingen. Damit ist eigentlich das bewiesen, dass wenn man über PCR dieses Virus nachweist, dass es eben häufig nicht einfach nur Genom Schnipsel sind und gar keine Infektion des Virus mehr da ist, sondern dass da sehr wohl auch infektiöses Virus darin enthalten ist. Also so möchte ich auf die Frage antworten, was man eben machen könnte. Das wäre, dass man Bestände identifiziert, die entweder frei sind von Hepatitis E Virus oder die man vielleicht auch durch entsprechende Anstrengungen frei saniert. Das würde sicherlich auch im Lebensmittelbereich dann hier eben für etwas mehr Sicherheit beitragen.

LAMP, FUTTERKAMP

Noch eine ergänzende Frage. Diese Geschichte mit dem Impfen von Wildschweinen. Das kann ich mir noch vorstellen. Die Wildschweine, die sind ja relativ resistent. Also so eine Rotte, die wandert ja nicht quer durch Deutschland, sondern die gibt es von einer Rotte zur anderen weiter. Aber Vögel, die fliegen Tausende von Kilometern, das ist ja völlig unkontrollierbar. Und wenn dann noch sozusagen eine Mutation stattfindet dann kann, dies vielleicht gefährlich werden, dann bleibt doch nur die Unterbindung des Kontakts von Nutztieren mit diesen Vögeln übrig, oder?

BECHER, HANNOVER

Ganz klar, wenn man Geflügelbestände schützen will, vor dem Erreger der klassischen Geflügelpest, dann macht man das eben durch Biosicherheit, durch Stallhaltung. Da gibt's natürlich dann bestimmte Hal-

tungsformen, eben mit Wassergreflügel, da funktioniert das nicht. Das heißt, man muss da mit einem gewissen Risiko leben. Und man kann natürlich über Standorte nachdenken, die hier mehr gefährdet sind und Standorte, die weniger gefährdet sind. Und Standorte, die jetzt eben relativ nahe an Rastplätzen von Wassergeflüge liegen oder küstennahe Standorte, die wären für solche Geflügelhaltungen aus meiner Sicht eben auf jeden Fall einem höheren Risiko ausgesetzt.

WINDISCH, FREISING

Also doch eine ganze Reihe von Zielkonflikten, die sich bei der Nutztierhaltung ergeben. Gibt es dazu noch Fragen? Ja, bitte, dann dürfen Sie gerne.

KLEIN, MARIENSEE

Meine Virologie Kenntnisse stammen noch vom Studium. Wenn ich an ASP und klassische Schweinepest denke, denke ich immer an den fulminanten Krankheitsverlauf. Wie stelle ich mir das dann in den endemischen Gebieten vor? Hat sich das Schwein an den Erreger angepasst, was für den Tierzüchter interessant wäre? Oder läuft es über den Antikörper Spiegel, der dann übers Kolostrum verteilt wird? Warum ist es da endemisch und nicht als Epidemie?

BECHER, HANNOVER

Also, wenn man jetzt an die Wildschwein Populationen denkt, zum Beispiel in Polen. Da ist das letztendlich so, dass die Tiere da auch immer noch zum Teil an der Infektion sterben. Manche können es auch überleben. Aber die Sterblichkeit ist auch beim Wildschwein relativ hoch. Aber das hat sich eben dann nicht so ausgebreitet, dass da sofort innerhalb weniger Wochen alle Wildschweine davon betroffen waren. Das heißt, es wachsen einfach neue empfängliche Tiere in der nächsten Generation nach. Und dann wird man auch noch einige ältere Tiere haben, die die Infektion überstanden haben. Die sind dann über Antikörper oder zelluläre Immunität auch geschützt und so konnte sich das eben auch dann etablieren.

Spielt vielleicht auch noch eine Rolle, dass wir ge-

rade in den ostdeutschen Bundesländern, nicht nur einen einzigen Eintrag der ASP aus Polen hatten, sondern da gibt es auch über molekulargenetische Untersuchungen sehr gute Hinweise, dass so was mehrfach auch aufgetreten ist.

WINDISCH, FREISING

So läuft es dann auch auf dem afrikanischen Kontinent ?

BECHER, HANNOVER

Auf dem afrikanischen Kontinent, hat man noch ganz andere, günstigere Situationen, weil auf dem afrikanischen Kontinent da sind die Reservoir-/ Wirte Warzenschweine und weniger von Bedeutung Buschschweine oder Pinselohr-Schweine. Und diese Schweinearten, die werden nicht krank, das heißt die sind mit dem Virus infiziert und können das Virus weitergeben. Und dann haben wir ja in den afrikanischen Ländern auch noch diese Ornithodoros Lederzecken, die dann eben auch noch mal das Virus weitergeben können. Also das Virus der afrikanischen Schweinepest als DNA Virus , das ist das einzige DNA Virus, das durch diese Zecken übertragen werden kann. Die Zecken spielen aber bei uns hier in Mitteleuropa, Westeuropa keine Rolle.

Es gibt solche Lederzecken auf der iberischen Halbinsel. Also Spanien, Portugal. Vielleicht bei dem Seuchengeschehen in der Karibik. In der Karibik gibt es auch Verwandte, Lederzecken und zum Teil dann eben auch mit transovarierlicher Übertragung durch die Zecke. Das ist natürlich dann noch mal ein Multiplikationsfaktor für den Erreger.

VAHLENKAMP, LEIPZIG

Haben wir beim Wildschwein, also bei ASP auch einen mildereren Verlauf wie beim Hausschwein?

BECHER, HANNOVER

Eigentlich nicht. Ich habe die Bilder hier die dies zeigen. Also die können auch richtig Blutungen zeigen und auch richtig krank werden. Am Friedrich Loeffler Institut Insel Riems. Haben sie auch mal

Tierversuche gemacht mit diesem ASP Virusstamm aus Georgien. Und da sind doch die Schweine richtig krank geworden?

VAHLENKAMP, LEIPZIG

Zahlen wurden genannt mit diesen 3000 oder über knapp 4000 Wildschweinen, die in Deutschland positiv befunden wurden hinsichtlich ASP, also was gerade Sachsen, Brandenburg usw. angeht, das ist ja wirklich dramatisch, nur um das zu untermauern. Es wird berichtet aus dem Landkreis Görlitz haben 40 % der Sauenhalter aufgegeben. Und es ist einfach so, dass in der aktuellen Situation normalerweise ein Bestand auch jetzt neu aufgebaut werden könnte. Oder es würden bauliche Konstruktionen, neuen Haltungsbedingungen und Anforderungen entsprechend umgesetzt werden. Aber die Betriebe, die können nicht investieren, weil sie überhaupt keine Sicherheit haben, wann überhaupt sie wieder in den Status kämen, den Betrieb wieder aufzubauen. Das ist wirklich eine sehr, sehr dramatische Situation.

BECHER, HANNOVER

Danke für die Anmerkung bzw. die Ergänzung. Also das kann ich nur auch so unterschreiben.

WINDISCH, FREISING

Dankeschön! Für diese schöne Diskussion! Über Krankheiten lässt sich auch trefflich diskutieren. So, damit beende ich diese Session, die Tiergesundheit und Krankheitserreger. Wir haben vier schöne Vorträge gehabt, sehr illustrativ, haben einen großen Bereich umspannt, und ich entlasse Sie jetzt in die wohlverdiente Kaffeepause. Nicht aber ohne Ihnen vorher zu sagen, dass Sie bis um 16:10 bereits wieder am Platz sein sollen. Dann geht es weiter. Eine schöne Kaffeepause.

Epidemiologie der Resistenzentwicklungen



Antibiotika sind für die Behandlung von Infektionen bei Menschen, Tieren und Pflanzen wichtig. In dem Bericht TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O'NEILL wird eindrücklich auf das Problem der Antibiotikaresistenz hingewiesen. Es wird geschätzt, dass bis 2050 10 Millionen Menschenleben pro Jahr aufgrund des Anstiegs von Arzneimittelresistenzen gefährdet sind, wenn keine proaktiven Lösungen gefunden werden. Bereits jetzt sterben 700.000 Menschen jedes Jahr an Infektionen mit resistenten Erregern. Seitens der Europäischen Kommission wurde auf die direkten Folgen auf die Gesundheit von Mensch und Tier sowie die ökonomische Belastung hingewiesen. Es wurde geschätzt, dass Antibiotikaresistenzen in der EU für ca. 33.000 Todesfälle verbunden mit ca. 1.5 Milliarden Kosten im Gesundheitssystem und Produktivitätsverluste verantwortlich sind. Diese Todesfälle sind die Konsequenz von jährlich mehr als 670 000 Infektionen mit Antibiotika resistenten Keimen in der EU/EEA. Insbesondere besorgniserregend sind die Zunahmen der Todesfälle durch *Klebsiella pneumoniae* mit einer Resistenz gegen Carbapeneme (sechsfacher Anstieg im Zeitraum 2007 – 2015) und durch *E. coli* mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation (vierfacher Anstieg im Zeitraum 2007 – 2015). Hierbei sind regional große Unterschiede zu beobachten

was hervorhebt, dass maßgeschneiderte Ansätze im Bereich der Prävention und Bekämpfung ergriffen werden müssen. Als einer der Hauptfaktoren werden der Antibiotikaeinsatz (Häufigkeit, Art, Dosierung, Dauer), die Qualität der Krankenhausversorgung (einschließlich der Maßnahmen) und der Immunsierungsgrad der Bevölkerung angesehen (OECD, 2018; OECD u. ECDC, 2019).

Zu den Haupttreibern der Antibiotikaresistenz gehören der Missbrauch und die übermäßige Verwendung von Antibiotika, aber auch zahlreiche weitere Faktoren tragen hierzu bei. Antimikrobielle Resistenzen (AMR) haben erhebliche soziale und wirtschaftliche Auswirkungen, die durch einen globalen interdisziplinären Ansatz begrenzt werden müssen. Im Bereich der Lebensmittelkette muss daher das Problem von allen Akteuren im Kontinuum vom Erzeuger bis zum Verbraucher angegangen werden. Das Auftreten und die Ausbreitung von arzneimittelresistenten Krankheitserregern, die neue Resistenzmechanismen erworben haben, die zu antimikrobieller Resistenz führen, stellt eine besondere Bedrohung unserer Fähigkeit dar, häufige oder schwere Infektionen zu behandeln. Besonders alarmierend ist die rasche weltweite Ausbreitung von multi- und panresistenten Bakterien, da Infektionen möglicherweise nicht mehr behandelbar sind.

Im Jahr 2015 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) AMR als eine der größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit bezeichnet und einen

globalen Aktionsplan veröffentlicht. Dies ist im Einklang mit Anstrengungen auf Europäischer und Nationaler Ebene den verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika zu verstärken und Resistenzentwicklungen einzudämmen.

Wissenschaftliche Herausforderungen ergeben sich durch das ständige Auftauchen neuer Resistenzgene und -mutationen, deren weltweite Verbreitung, die eng mit Handel, Reisen von Menschen, Klimawandel und Biodiversität verknüpft ist, auf Nutztiere, die Umwelt oder den Menschen übergreifen. Dies soll anhand zweier konkreter Beispiele verdeutlicht werden: Resistenzen gegen Carbapeneme und gegen Colistin, zwei Wirkstoffgruppen mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen. Beim Verständnis der Ausbreitungswege sowie der Einflussfaktoren hierauf helfen insbesondere auch technologische Fortschritte bei Nachweis und Typisierung der Erreger über Art- und Umweltbarrieren hinweg.

Carbapenem-Resistenzen

Resistenzen gegen Carbapeneme stellen eine bedeutende Gefahr für Patienten und das Gesundheitssystem dar. Infektionen sind mit einer hohen Mortalität verbunden, insbesondere bedingt durch einen verzögerten Beginn einer wirksamen Behandlung und die begrenzte Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen. Die derzeit zirkulierenden Stämme sind häufig an Einrichtungen der Gesundheitsversorgung und der Gemeinschaft angepasst und zirkulieren dort. Hypervirulente Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* Stämme stellen eine zusätzliche Gefahr mit dem Potential zur globalen Ausbreitung dar. Dies betrifft insbesondere sog. hoch-Risiko-Klone und Plasmide mit Carbapenemasen in Krankenhäuser. Als Faktoren wurden unter anderem grenzüberschreitende Patientenverlegungen, große regionale Ausbrüche und die veränderte epidemiologische Situation beschrieben. Dies verdeutlicht die hohe Gefahr einer weiteren Verbreitung von CRE (ECDC, 2018, 2019).

Die Ergebnisse der Krankenhaus-Surveillance in Deutschland zeigen, dass OXA-48-, VIM-1-, und

KPC-2-bildende Enterobacteriaceae am häufigsten von Infektionen des Menschen isoliert werden (RKI, 2021).

Bei landwirtschaftlichen Nutztieren wurden in Deutschland seit 2011 Nachweise von CPE sporadisch beschrieben. Im Rahmen von Querschnittsstudien zum Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* wurden auch Salmonellen und *E. coli* mit einem VIM-1 Gen bei Mastschweinen nachgewiesen (Irrgang et al., 2017; Fischer et al., 2017). In den Jahren 2015/2016 konnten sehr nah verwandte Isolate bei Schweinen bzw. bei Schweinehackfleisch nachgewiesen werden. Im Jahre 2019 konnten drei verschiedene Typen von CPE im Rahmen der Monitoringprogrammen nachgewiesen werden, die genetisch nicht verwandt waren. Dies umfasste ein *E. coli*-Isolat mit OXA-48 und einen GES-5 bildenden *E. coli* von Mastschweinen sowie einen VIM-1 bildenden *E. coli* aus Schweinefleisch (Pauly et al. 2021). Die Herkunft dieser Isolate konnte nicht geklärt werden, allerdings deuten die Stamm- und Plasmideigenschaften darauf hin, dass es sich um einen Eintrag vom Menschen bzw. der menschlichen Umgebung handelt.

In der EU wurden im Jahre 2020 insgesamt fünf Nachweise von Carbapenem-resistenten *E. coli* im Rahmen der Monitoringprogramme berichtet. In Österreich wurde bei einem Isolat von Masthähnchen ein *E. coli*-Stamm mit VIM-1 isoliert. Drei Isolate von Masthähnchen wurden in Rumänien, ein Isolat von Mastputen in Spanien berichtet. Abschließende Untersuchungen hierzu stehen aus, ob ein entsprechendes Gen bestätigt werden kann (EFSA u. ECDC, 2022).

Colistin-Resistenzen

Bis November 2015 wurde davon ausgegangen, dass die Colistinresistenz alleinig chromosomal kodiert ist und Punktmutationen die Polarität der Zellmembran beeinflussen. Ein Nachweis spezifischer Colistinresistenzgene war nicht gelungen, und daher ging man davon aus, dass die Colistinresistenz nicht übertragbar ist. Im November 2015 beschrieben dann Liu et al. in China erstmals ein Colistinresistenzgen

(*mcr-1*) auf einem mobilen genetischen Element (Plasmid). Dieses Gen konnte sowohl bei klinischen Patienten wie auch bei Nutztieren und in Lebensmitteln nachgewiesen werden (Liu et al. 2015). Folgeuntersuchungen zeigten, dass dieses Resistenzgen bereits weltweit verbreitet ist. Dies konnte auch für Deutschland bestätigt werden, indem alle Colistin-resistenten *E. coli* Isolate von Nutztieren und aus Lebensmitteln mit einem (MIC >2 mg/L) ab 2010 nachträglich untersucht wurden. Bei 79,8% der 505 Colistin-resistenten Isolate wurde ein *mcr-1* Gen nachgewiesen. Die höchste Prävalenz betraf die Putenfleischkette (10,7%), gefolgt von der Masthähnchenfleischkette (5,6%). Eine niedrige Prävalenz wurde bei Schweinen, Kälber und Legehennen nachgewiesen. Kein Nachweis gelang bei Mastrinder, Rindfleisch und Milchprodukten (Irrgang et al., 2016). Auf EU-Ebene zeigte sich in den Jahren 2015 und 2016 eine ähnliche Tendenz bzgl. der Colistin-Resistenzen. Bei Isolate von Geflügel (Pute; 5,7%, Hähnchen, 1,7%) wurden höhere Colistin-Resistenzraten nachgewiesen als bei Schwein (0,4%) und Kälber bis 1 Jahr (0,9%) (EFSA und ECDC, 2018). Bereits im Jahre 2018 wurde 11 genetische Varianten des *mcr-1* Gens in verschiedenen Ländern beobachtet, was auf eine fortwährende Evolution von *mcr-1* unter Selektionsdruck in den verschiedenen Kompartimenten (Mensch, Tier, Umwelt) hinweist. Diese Gene wurden bei zehn verschiedenen Bakterienspezies der Gruppe der Enterobacteriaceae nachgewiesen was auf ein sehr breites Reservoir hinweist (Sun et al., 2018).

Durch die enge Zusammenarbeit der Referenzlaboratorien konnten auch schnell die PCR-Nachweismethoden so erweitert werden, dass auch weitere inzwischen beschriebene *mcr*-Gene schnell identifiziert werden können. Dies erlaubt, auch die Unterschiede in der Verbreitung der verschiedenen Gene zu beobachten und Rückschlüsse bzgl. Ausbreitung und Risiken zu ziehen (Rebelo et al., 2018). Eine Übersichtsarbeit aus 2020 verdeutlicht die weltweite Verbreitung der bis dahin beschriebenen verschiedenen *mcr*-Gene 1 bis 9, jedoch auch

regionale Unterschiede (Ling et al., 2020).

Trotz Fokus auf die Übertragbarkeit der Resistenzgene darf aber nicht vergessen werden, dass bei den Humanisolaten vorwiegend eine chromosomal kodierte Colistin-Resistenz vorkommt. Der alarmierende Anstieg im Verbrauch von Colistin in der Humanmedizin ist möglicherweise ein wichtiger Treiber für einen Anstieg der chromosomal kodierten Colistin-Resistenz (Binsker et al., 2022).

Seitens der Europäischen Arzneimittelagentur wurde in 2016 eine Empfehlung veröffentlicht, den Einsatz von Colistin in der Veterinärmedizin deutlich zu reduzieren. Je nach Ausgangssituation in den einzelnen Ländern wurden als Ziele 5 mg/PCU (für hohe und mittlere Verbraucher) und 1 mg/PCU (für Geringverbraucher) vorgeschlagen (EMA 2016). Im Vorschlag der EMA für die Liste der Antibiotika, die zukünftig für die Behandlung von Menschen reserviert bleiben sollen, wurde Colistin als unersetzlich für die Therapie beim Tier eingestuft. Daten zum Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin belegen, dass eine deutliche Reduktion bereits erreicht werden konnte.

Antibiotikaresistente Organismen kommen in Menschen, Tieren, Lebensmitteln, Pflanzen und der Umwelt (in Wasser, Boden und Luft) vor. Sie können sich von Mensch zu Mensch, Tier zu Tier oder zwischen Tieren und Menschen ausbreiten. Neben Lebensmittel tierischen Ursprungs hat auch die Umwelt eine besondere Bedeutung, die es weiter zu erforschen gilt.

Zusammenhang mit Antibiotikaeinsatz

In regelmäßigen Abständen, letztmalig für die Daten aus dem Zeitraum 2016-2018, wird von den Europäischen Einrichtungen, ECDC, EFSA und EMA anhand der Daten aus den verschiedenen EU-weiten Monitoringprogrammen zum Antibiotikaverbrauch und zu Antibiotikaresistenzen mögliche Zusammenhänge geprüft und als Bericht veröffentlicht (ECDC, EFSA, EMA, 2021). Die Analysen unterstützen den Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzsituation bei

Lebensmittel-liefernden Tieren bzw. beim Menschen, aber auch einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz und Resistenzen beim Tier und die Resistenzsituation beim Menschen für ausgewählte Wirkstoffe, z.B. Fluorchinolone. Gleichzeitig belegen die Daten zum Antibiotikaverbrauch, dass eine deutliche Reduktion der Vertriebsmengen für Antibiotika, auch für solche der EMA-Kategorie B erreicht werden konnte. So hat sich die Menge bei den 25 Ländern, die seit 2011 kontinuierlich berichten, bis 2020 um 43% reduziert (EMA, 2021). Auch für Deutschland und Österreich konnten die Mengen deutlich reduziert werden. Gleichzeitig zeigen die Daten auf Europäischer Ebene ein deutliches Nord-Südgefälle, was sich auch in den Resistenzraten widerspiegelt (EMA, 2021; EFSA u. ECDC, 2022).

Intensive Untersuchungen entlang der Lebensmittelkette, wie sie z.B. in Deutschland im Rahmen des Resistenzmonitorings bei kommensalen Keimen und Zoonoserregern durchgeführt werden, belegen ähnliche Resistenzprofile auf den verschiedenen Stufen der Lebensmittelkette (BMEL, 2022). Dies verdeutlicht die Verschleppung entlang des Produktionsprozesses und die Notwendigkeit, bereits in der Primärproduktion aktiv zu werden. Untersuchungen der ökologischen Tierhaltungen belegen zudem, dass bei kommensalen *E. coli*-Isolaten geringere Resistenzraten beobachtet werden können (BfR, 2022).

Fazit

Im Rahmen der Farm-to-Fork-Strategie wird von den Mitgliedsstaaten eine deutliche Reduktion des Antibiotikaeinsatzes für landwirtschaftliche Nutztiere und Aquakulturen gefordert. Das neue Tierarzneimittelrecht und das neue Futtermittelrecht setzt eine Reihe von Maßnahmen, um das Reduktionsziel zu erreichen und One Health zu unterstützen.

Um den Schutz der Gesundheit von Tier, Mensch und Umwelt besser zu erreichen muss die sektorübergreifende Zusammenarbeit in einem One Health-Ansatz verbessert und bei der Gestaltung und Umsetzung von Programmen, Richtlinien, Gesetzen

und Forschung berücksichtigt werden. Maßnahmen müssen dazu führen, Resistenzausbreitung und ihre Einflussfaktoren besser zu verstehen, die Tierhaltung und Lebensmittelproduktion zu verbessern, den Arzneimitteleinsatz zu reduzieren, und gleichzeitig die Versorgung der Bevölkerung mit sicheren, hochwertigen, und bezahlbaren Lebensmitteln in ausreichender Menge zu gewährleisten. Um die hohen Herausforderungen zu meistern, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen allen Akteuren erforderlich. Dies umfasst u.a. die Sammlung von belastbaren Daten in allen Bereichen, eine kontinuierliche Bewertung und Rückmeldung dieser sowie abgestimmtes Handeln auf lokaler, nationaler und internationaler Ebene. Aktuelle Daten zeigen, dass durchaus Erfolge erzielt werden können.

Literaturverzeichnis

Binsker U, Käsbohrer A, Hammerl JA, 2022. Global colistin use: a review of the emergence of resistant Enterobacterales and the impact on their genetic basis. *FEMS Microbiol Rev.* 2022 Feb 9;46(1):fuab049. doi: 10.1093/femsre/fuab049.

BMEL, 2022. Lagebild zur Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette 2021. <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/tierarzneimittel/lagebild-antibiotikaeinsatz-bei-tieren-2021.html>.

ECDC, 2018. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

ECDC, 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019.

ECDC, EFSA, EMA, 2021. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam.

EFSA und ECDC, 2022. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2022. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020. *EFSA Journal* 2022;20(3): 7209, 197 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

EFSA und ECDC, 2018. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal* 2018;16(2):5182, 270 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5182>.

- EMA, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health EMA/CVMP/CHMP/231573/2016.
- European Commission: Fact Sheet: AMR: a major European and Global challenge. EMA, 2021. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC), 2021. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020'. (EMA/58183/2021). https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf.
- Fischer J, San José M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in three German swine farms in 2011 and 2012. *Vet Microbiol.* 2017 Feb;200:118-123. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.04.026.
- Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen BA, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Roesler U, Käsbohrer A., 2016. Prevalence of mcr-1 in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010-2015. *PLoS One.* 2016 Jul 25;11(7):e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863.
- Irrgang A, Fischer J, Grobbel M, Schmoger S, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Hensel A, Tenhagen BA, Käsbohrer A. Recurrent detection of VIM-1-producing *Escherichia coli* clone in German pig production. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(3):944-946. doi: 10.1093/jac/dkw479.
- Ling Z, Yin W, Shen Z, Wang Y, Shen J, Walsh TR., 2020. Epidemiology of mobile colistin resistance genes mcr-1 to mcr-9. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Nov 1;75(11):3087-3095. doi: 10.1093/jac/dkaa205.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR et al., 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8.
- O'Neill, 2016. Tackling drug resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. Government of the United Kingdom 2016. Chaired by JIM O'NEILL MAY 2016.
- OECD & ECDC, 2019. Organisation for Economic Co-operation and Development, European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance. Tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. Paris: (<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.Pdf>).
- OECD, 2018. Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More; 2018. Available at: oe.cd/amr-2018.
- Pauly N, Hammerl JA, Grobbel M, Käsbohrer A, Tenhagen BA, Malorny B, Schwarz S, Meemken D, Irrgang A, 2020. Identification of a *bla*_{VIM-1}-Carrying IncA/C₂ Multiresistance Plasmid in an *Escherichia coli* Isolate Recovered from the German Food Chain. *Microorganisms.* 2020 Dec 24;9(1):29. doi: 10.3390/microorganisms9010029.
- Rebelo AR, Bortolaia V, Kjeldgaard JS, Pedersen SK, Leekitcharoenphon P, Hansen IM, Guerra B, Malorny B, Borowiak M, Hammerl JA, Battisti A, Franco A, Alba P, Perrin-Guyomard A, Granier SA, De Frutos Escobar C, Malhotra-Kumar S, Villa L, Carattoli A, Hendriksen RS, 2018. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. *Euro Surveill.* 2018 Feb;23(6):17-00672. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00672. Erratum in: *Euro Surveill.* 2018 Feb;23(7).
- RKI, 2021. *Epidemiologisches Bulletin*, 36/2021, 9. September 2021.
- Sun J, Zhang H, Liu YH, Feng Y., 2018 Towards Understanding MCR-like Colistin Resistance. *Trends Microbiol.* 2018 Sep;26(9):794-808. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.006.

Diskussion



KRIETER, KIEL

vielen Dank Frau Käsbohrer für Ihren interessanten Vortrag. Ich fand ihn hoch spannend, hat ja zum Teil so richtig forensische Züge, kriminaltechnische, um irgendwelche Resistenzen aufzuspüren. Wer hat Fragen?

BAHRS, HOHENHEIM

Sie haben die Folie gezeigt, dass die Skandinavien offenbar erheblich weniger Probleme damit haben. Sind sie, die Skandinavien, jetzt die Blaupause für die Farm to Fork Strategie 50 Prozent weniger Antibiotika in der Nutztierhaltung einsetzen zu können? Ich bin mir sicher, da gibt es noch ein aber. Ich könnte mir als Ökonom jetzt vorstellen, vermutlich ist das Hähnchenfleisch dort sehr viel teurer, weil sie andere Haltungsverfahren haben, etc., wie ist Ihre persönliche Einschätzung?

KÄSBOHRER, WIEN

Also ich meine, wir wissen erst mal, dass die Skandinavien bei den Salmonellen viel besser waren, die haben auch 20 Jahre vorher angefangen was zu tun, weil sie vorher ein Problem hatten. Das heißt, ich glaube nicht, dass die Skandinavien die Blaupause sind, sondern da geht noch was. Wir können nicht einfach sagen, wir tun schon alles und es ist einfach so und wir können nicht weiter Tierhaltung optimieren und wir haben heute schon etwas zum Thema Biosicherheit gehört. In allen möglichen Kontexten und

ich glaube tatsächlich, es geht eine ganze Menge in die Richtung sage ich mal, Skandinavien, dass wir weniger Antibiotika einsetzen und damit auch die Resistenzen besser werden. Natürlich sind die Lebensmittel, die bei den Skandinaviern produziert werden, teurer.

Das ist sicherlich und ich glaube, das ist auch etwas, was wir der Bevölkerung auch nicht nicht sagen sollten, dass, wenn wir Tierhaltung optimieren wollen und das wünscht ja der Verbraucher eigentlich. Wir hatten vorher so einen schönen Vergleich zwischen dem Verbraucher und dem Konsumenten gehört, der eine, der im Kopf denkt, was er gerne möchte und der andere, der einkaufen geht und dann doch nicht bereit ist dafür zu zahlen. Also ich glaube, wir müssen schon auch daran arbeiten, dass wir sagen okay, auf der einen Seite, wir tun was und deswegen brauchen wir die EU-Strategie. Wir brauchen den Druck, damit alle den Druck haben, weil sonst haben wir diese Wettbewerbsverzerrungen und die einen machen weiter nichts und kommen dann auf den deutschen Markt. Also ich denke, wir brauchen tatsächlich die EU-Strategie, um zu sagen hallo, die Hauptverbraucher, ihr müsst was tun, um herunterzukommen, nehmt euch ein Beispiel. Und wir können uns nicht ausruhen, weder in Deutschland, noch in Österreich. Da ist noch Luft nach oben, nach meiner Einschätzung.

BÄUMER, BERLIN

ich habe eine Frage, wenn man jetzt so genau schon

genetisch die Keime charakterisieren kann, kann man jetzt auch seriös sagen, wie viel Eintrag in die Resistenzproblematik der Humanmedizin jetzt aus der Tiermedizin kommt? Danach wird man immer wieder gefragt und es gibt meines Erachtens wenig wirklich gute Untersuchungen dazu, dass man mal sagen kann so und so viel kann man nachweislich wirklich jetzt auf die Tiermedizin zurückführen. Ist das möglich?

KÄSBOHRER, WIEN

Also das ist, sagen wir mal, eine der Standardfragen, deswegen habe ich auch heute mit diesen Horrorzahlen angefangen, was steckt da eigentlich dahinter? Und ich glaube, wir müssen es differenziert betrachten. Wenn wir über die Carbapenemresistenz sprechen, die kommt nicht aus der Veterinärmedizin. Wenn wir über MRSA sprechen, dann können wir sagen okay, es gibt bestimmte Typen, die finde ich in meinen Tierbeständen, und die finde ich beim Menschen, dann kann ich sagen, das ist die Verbindung. Mein Lieblingsthema sind die ESBL's. Da rechnen wir Modelle und dann komme ich größenordnungsmäßig, dass ich 50 Prozent der Resistenzgene, die ich beim Menschen finde, erklären kann, dass ich die auch in meiner Nutztierpopulation finde. Aber, je nachdem, wenn die, ich sage mal, wenn die Leute mit der Gesamtgenomsequenzierung kommen, sagen die, aber die Keime sind doch ganz verschieden. Jetzt habe ich praktisch mein Resistenzgen, dann habe ich das Plasmid, dann habe ich noch alles Mögliche andere und ich gehe davon aus, der nächste Vortrag dazu was erzählen wird. Das heißt, es ist unheimlich schwierig das zu quantifizieren, aber wir können uns nicht zurücklehnen, weil wir finden die gleichen Resistenzgene bei den ESBL's, die finde ich in meiner Nutztierpopulation, die finde ich beim Menschen und was ich sehe, ist durchaus eine Verschiebung, wenn ich an vor 10 Jahren zurückdenke.

Das heißt, ich habe die Resistenzen beim Menschen und auch bei den Tieren und ich glaube, das ist das, was bei den Carbapenemen meine große Sorge ist. Das schwappt vom Menschen in die Tier-

bestände, wenn sich der Keim dort wohlfühlt. Dann haben wir da eine wunderbare Vermehrungsquelle und dann haben wir ein Riesenproblem und deswegen jagen wir auf der einen Seite nach den einzelnen Resistenzgenen, um zu sagen hallo, da müssen wir frühzeitig im Sinne eines Frühwarnsystems agieren und auf der anderen Seite müssen wir natürlich so Dinge, wie ESBL, die finden wir überall, haben Sie ja gesehen, 50 Prozent, ich muss nur richtig suchen und die Kirche ins Dorf bringen. Also es gibt keine einfache Antwort dafür, wir können uns aber nicht herausreden, wir müssen auch nicht alles akzeptieren, und der Veterinärseite angelastet wird. Und worüber ich nicht gesprochen habe, weil ich nicht darüber arbeite, sind die Heimtiere. Die sehr engen Kontakt mit dem Menschen haben, vielleicht geht meine Nachrednerin darauf ein, weiß ich jetzt nicht, das ist noch mal ein spezielles Problem, aber das ist nicht meine Zuständigkeit.

KRIETER, KIEL

Herr Breves bitte

BREVES, HANNOVER

Frau Käsbohrer, Sie haben ja den Nachweis dieser Cholesterinresistenzgene bei den kommensalen *E. coli* gezeigt und so fünf bis sieben Prozent in der Größenordnung, weiß man da eigentlich etwas, wie diese Situation bei pathogenen *E. coli* ist?

KÄSBOHRER, WIEN

Ich weiß wenig. Ich weiß, dass diese MCR-1 auch bei pathogenen *E. coli* nachgewiesen wurden, aber ich habe keine quantitativen Zahlen, muss ich passen.

KRIETER, KIEL

Bitte Herr Jung

JUNG, KIEL

Im Anschluss an das, was Sie gerade sagten, dass nicht nur die Tiermedizin schuld ist, wir hatten neulich eine Veranstaltung in Kiel, wo, wie Sie vielleicht wissen, sich eine Arbeitsgruppe mit der Evolution

von Antibiotikaresistenzen bei Menschen beschäftigt und da waren auch Mediziner und ich hätte erwartet, es gibt jetzt ein Veterinärbashing, dass es heißt, da wird viel zu viel eingesetzt, das überträgt sich auf den Menschen. Das war gar nicht der Fall. Ich hörte den Leiter einer Klinik, die Menschen aufnimmt, die nicht mehr therapiert werden können, und die gezeigt haben, wie sie diese Menschen therapieren. Es war also relativ wenig die Rede davon, dass Antibiotikaresistenzen aus Tieren, aus Nutztieren auf den Menschen übergehen. Das hat mich erst mal erstaunt als Laie. Ich bin kein Fachmann. Zwei Fragen, erstens, wie ist es mit der Fitness, wenn so ein Bakterium so eine Mutation durchmacht, kann es ja sein und es ist ja so, dass das ein Fitnessnachteil mit sich bringt. Das heißt jetzt, diese Bakterien, wenn sie nicht mehr dem Selektionsdruck ausgesetzt sind, wieder verschwinden. Man findet das ja auch bei Pflanzen, nicht? Dass resistente Pilze, zum Beispiel die gegen Fungizide resistent sind, irgendwann wieder verschwinden, wenn das Fungizid nicht mehr eingesetzt wird. Wie ist das bei diesen Bakterien, bei diesen bakteriellen Resistenzen? Und die zweite Frage, müssten Menschen, die sich nicht von tierischen Produkten ernähren, dann weniger solche resistenten Bakterien haben? Gibt es dazu Statistiken?

KÄSBOHRER, WIEN

Also ganz kurz erst mal die Humanmedizin, je nachdem, mit welcher Gruppe Sie zu tun haben, sind die ganz vernünftig und sagen, unser Hauptproblem sind Krankenhausinfektionen, hat nichts mit Veterinärmedizin zu tun, da gebe ich Ihnen recht. Es gibt auch andere, je nachdem, auf wen man gerade trifft. Fitnesskosten, die Resistenzen, über die ich hier gesprochen habe, in der Regel wird gesagt, die haben keine Fitnesskosten und deswegen kann es durchaus sein, dass auch ohne Selektionsdruck über einen längeren Zeitraum diese Resistenzen nachweisbar sind und ich glaube, das haben wir insbesondere bei den ESBL's lernen müssen. Die sind einfach in diese Produktionskette herein geraten und haben sich relativ gut ausgebreitet und weil sie keine Fit-

nesskosten haben, kämpfen wir immer noch damit sie wieder loszuwerden. Zweite Frage habe ich vergessen.

JUNG, KIEL

Wie ist es bei Vegetarier.

KÄSBOHRER, WIEN

es gibt Studien, die zeigen, dass zum Teil die Vegetarier weniger Resistenzen haben, aber es gibt, ich finde insgesamt wenig Studien in Richtung Normalbevölkerung. Also viele der Daten auf der humanen Seite beziehen sich ja auf Krankenhausinfektionen oder erkrankte Menschen, wenig von der Allgemeinbevölkerung. Also von daher gibt es schon Tendenzen, dass die weniger resistente Keime haben, das heißt aber nicht, dass sie keine haben, weil wir müssen ja immer noch bedenken, das habe ich jetzt sozusagen ein bisschen kurz gestreift, diese ganze Interaktion mit der Umwelt, wir haben zum einen die pflanzlichen Lebensmittel, die sind ja nicht völlig keimfrei und wir haben natürlich dann auch das Thema Wasser und ähnliche Dinge, also all unsere Umweltbetätigungen, also resistente Keime kann man auch noch anders erwerben. Von daher kommt nicht alles über das Lebensmittel.

SCHONS, BONN

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tierzüchter, ich wollte noch mal die Farm to Fork Strategie ansprechen, weil ich ja für die Tierzucht in Brüssel sitze und das ein bisschen verfolgt habe. Erst mal stimme ich mit Ihnen überein, dass wir natürlich einen ambitionierten Ansatz brauchen und die 50 Prozent sind ja auch ambitioniert. Wir waren trotzdem nicht so froh mit der Festlegung dieser einen Zahl aus verschiedenen Gründen, und zwar einmal, wir haben ja auch heute schon häufig darüber gesprochen, es ist ein Gesundheitsansatz, also Mensch, Tier und Umwelt, also wenn ich Reduktionsziele habe, dann brauche ich die konsequenterweise auch im Humanbereich und eigentlich auch für den Umweltbereich. Es reicht nicht aus, es nur für den tierischen Bereich festzulegen und

wir haben festgestellt, dass auch eine Diskussion im Parlament, das Europaparlament in dem Bericht ja auch schon ein Reduktionsziel, die Zahl zumindest herausgenommen hat und es ist nicht so, dass wir vielleicht auch einen spezifischeren, differenzierten Ansatz brauchen? Also 50 Prozent für Zypern, was ja ganz oben in der Liste der Länder steht mit Verbrauch, das ist ja was ganz anderes, wie 50 Prozent in Schweden. Bei den Schweden würde ich ja sagen, bleibt ihr wo ihr seid, das ist schon gut, aber die Mittelmeerländer müssen vielleicht noch mehr machen wie 50 Prozent, wenn wir wirklich erfolgreich sein sollen. Also brauchen wir nicht ein länderspezifischen oder vielleicht auch einen tierartspezifischen Ansatz, weil wir haben ja auch, Sie haben es selber gesagt, die Landwirtschaft ist so unterschiedlich in den verschiedenen Ländern und Regionen, da können wir doch nicht mit einer einzigen Zahl kommen. Wie ist da Ihre Einschätzung?

KÄSBOHRER, WIEN

Also ich meine, Sie sitzen jetzt direkt an der Quelle wie ich, ich habe es so verstanden, dass in dieser Farm to Fork Strategie diese 50 Prozent, die stehen so wage drin und es ist jetzt meine persönliche Interpretation, ich habe noch keine Interpretation bekommen. Die ist so wage formuliert, um genau diese Spielräume zu lassen, weil es steht nicht drin, jeder Mitgliedsstaat muss 50 Prozent reduzieren. Man kann irgendwo finden, auf welches Bezugsjahr es sich bezieht und ich gebe Ihnen natürlich recht, der eine muss mehr tun und die eine Tierart muss mehr tun wie die andere, ich glaube jetzt, sage ich mal, unsere deutsche Strategie ein bisschen näher zu sagen okay, wir müssen gucken, dass wir reduzieren, da müssen wir natürlich immer bei den Betrieben mit den Vielanwendern anfangen und wir müssen schauen, dass wir nicht mengenmäßig reduzieren im Sinne auf, wir wechseln auf hochpotente Wirkstoffe. Das ist da alles nicht definiert und ich habe jetzt einfach mal gedacht okay, die wollten nur ein politisches Signal setzen. Das zweite ist, was ich in meinen gefühlten letzten 20 Jahren gelernt habe, ist Veterinärmedizin

funktioniert anders wie Humanmedizin, weil auf der humanen Seite, die haben einfach nicht die rechtlichen Möglichkeiten, um das Gleiche zu machen. Das heißt, die können zwar einen Aktionsplan schreiben, aber sie können nicht so viel regeln, wie wir auf der Veterinärseite können und ich glaube, das ist etwas, was ich einfach für mich inzwischen okay finde, ja die Humanmediziner, die haben einfach nicht die rechtlichen Rahmenbedingungen. Also wir haben einen viel stärkeren rechtlichen Rahmen auf der Veterinärseite. Deswegen kann die Kommission ja vielleicht eher so ein bisschen, aber ich stimme Ihnen zu, wir brauchen im Prinzip diesen one health Ansatz um zu sagen, es macht keinen Sinn nur auf der einen Seite was zu machen und die anderen tun nichts. Das müssen wir halt über verschiedene Kanäle versuchen voranzubringen. Da stimme ich Ihnen voll zu.

HENNIG PAUKA, HANNOVER

vielen Dank für den Vortrag, sehr spannend. Eine Frage war hier eben, Coelesterinresistenz bei kranken Tieren, wir haben das bei uns mal ausgewertet, das waren über 3.000 Isolate seit 2006, das war bei etwa 10 bis 11 Prozent, also phänotypisch.

KRIETER, KIEL

Wie sieht es beim Schwein aus?

KÄSBOHRER, WIEN

Cholesterinresistenz, nur beim Schwein, genau ja und dann noch ein Wort zu Skandinavien, ich denke, man kann das nicht vergleichen, weil wir haben weniger Menschen, deswegen weniger Bedarf an Tieren, weniger dicht besiedelt, also die Betriebe sind vermutlich weiter auseinander und was für mich am wichtigsten ist, wir haben einige primäre Pathogene dort nicht, also einige Länder sind Hypoplasmen frei und man sieht ja auch in der Schweiz, die diese Freiheit auch haben, da haben wir eine ganz andere Gesundheit, also die haben einen ganz anderen Druck Antibiotika einzusetzen.

N.N.

Aber, wenn ich das aufgreifen darf, ich glaube, das zeigt doch eigentlich den Weg, wo wir hin müssen. Wir müssen bei den Tierpathogenen, natürlich bei der Tiergesundheit vorankommen, damit es diesen Grund für den Antibiotikaeinsatz nicht gibt. Und ich glaube, da müssen wir einfach dran bleiben, weil es geht ja anscheinend. Nicht einfach, aber es geht.

KRIETER, KIEL

Mich würde noch mal die Frage interessieren, welche Rolle Desinfektionsmittel spielen bei der Selektion auf Resistenzen.

KÄSBOHRER, WIEN

Das ist ein Thema, das momentan intensiv diskutiert wird, weil man kann natürlich zeigen, dass zum Teil auf den gleichen Plasmiden durchaus auch solche Desinfektionsmittel Resistenzgene sitzen und von daher, ich habe keine Antwort dafür. Man kann gewisse Zusammenhänge zeigen, aber wie wichtig das jetzt als Selektionsdruck ist, ich meine, wir wissen insgesamt, dass für Selektionsdruck nicht immer der gleiche Wirkstoff und die gleiche Resistenz ist, sondern dass wir häufig mehrere Resistenzen auf dem gleichen Erreger haben und von daher also sind die Desinfektionsmittel durchaus in der Diskussion. Das gleiche auch, bestimmte Schwermetalle sind in der Diskussion und ich glaube, das ist jetzt so das, was in den nächsten Jahren intensiv erforscht wird, um noch breiter zu verstehen, welche Mechanismen führen dazu, dass bestimmte Keime überleben, dass bestimmte Resistenzen weiterhin vorhanden sind, obwohl der Selektionsdruck gegen den Wirkstoff weg ist. Da sind noch eine Menge Fragen offen, also für mich ist es noch nicht klar.

KRIETER, KIEL

Gut Frau Käsbohrer, dann noch mal herzlichen Dank für den spannenden Vortrag und für die Diskussion. Hat Spaß gemacht und wir kommen dann zu unserer zweiten Referentin, Frau Kehrenberg und wir bleiben an sich beim Thema, wir haben jetzt in dem ersten Beitrag die Verbreitung der Resistenzen angeschaut und wollen jetzt ein bisschen mehr in die Mechanismen schauen, die zu dieser Resistenzbildung beitragen.

Mechanismen von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien von Mensch und Tier – Lösungsansätze und Risiken



Einleitung –

Die Problematik antibiotikaresistenter Bakterien

Sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin stellt das Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien eine zunehmende Herausforderung dar. Allein in der Europäischen Union (EU) bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum (EEA) werden jährlich ca. 670.000 Fälle von humanen Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien gemeldet und ca. 33.000 Personen sterben an den Folgen dieser Infektionen (1). Damit zeigt sich die enorme Bedeutung für den Gesundheitssektor. Der Begriff der Antibiotikaresistenz ist allerdings nicht einheitlich definiert. Meist wird darunter eine Unempfindlichkeit oder reduzierte Empfindlichkeit eines bakteriellen Erregers gegenüber einem antimikrobiellen Wirkstoff verstanden. Dennoch muss zwischen der mikrobiologischen und der klinischen Definition des Begriffs unterschieden werden. Bei der mikrobiologischen Definition handelt es sich um eine relative Eigenschaft eines Bakterienisolats, welches eine höhere Konzentration eines Wirkstoffes toleriert als phylogenetisch verwandte Isolate. Die Resistenzeigenschaft kann somit nicht anhand eines einzelnen Isolates bestimmt werden, sondern muss stets im Vergleich zu einer Stammkollektion der gleichen Spezies oder des gleichen Genus gesehen werden und ist graduell variierend. Hingegen besagt die klinische Definition, dass ein bakterieller Erreger als resistent gilt, wenn er eine antimikrobielle Therapie des Wirtsorganismus überlebt. Dabei spielen viele Faktoren eine Rolle, wie

zum Beispiel die Gewebeverteilung des antimikrobiellen Wirkstoffes, das Immunsystem des Wirtes, das betroffene Organsystem oder die physiko-chemischen Verhältnisse (O₂-Gehalt, pH-Wert) im Organismus (2). Das Niveau der Resistenz eines Erregers kann unter Laborbedingungen quantifiziert werden, indem der minimale Hemmkonzentrationswert (MHK-Wert) eines Erregers bestimmt wird. Darunter wird die geringste Konzentration eines Wirkstoffes verstanden, die das sichtbare Wachstum des Erregers unter den definierten Testbedingungen verhindert. Der MHK-Wert hängt somit vom jeweiligen Wirkstoff, aber auch von den bei den jeweiligen Bakterien vorhandenen Resistenzmechanismen ab.

Resistenzmechanismen

Bakterien haben vielfältige Mechanismen entwickelt, um sich vor den inhibitorischen Wirkungen der antimikrobiellen Substanzen zu schützen. Dabei muss grundsätzlich zwischen intrinsischen und erworbenen Resistenzmechanismen unterschieden werden. Die intrinsische Resistenz ist eigentlich eine Unempfindlichkeit einer Bakteriengruppe (z.B. Spezies, Genus), die meist durch das Fehlen der Angriffsstelle für den Wirkstoff, eine reduzierte Empfindlichkeit oder die Nichterreichbarkeit der Angriffsstelle zustande kommt (2). Größere Bedeutung kommt allerdings den erworbenen Resistenzen zu, da sie für gewöhnlich empfindliche Bakterienpopulationen betreffen und dort zum Auftreten und zur Verbreitung von Resistenzen und damit schluss-

endlich auch zum Therapieversagen führen können. Zu den erworbenen Mechanismen zählen das Auftreten von Mutationen oder der Erwerb von neuem genetischem Material (3). Bei den Mutationen kann sich die Frequenz des Auftretens in Abhängigkeit vom betroffenen Gen deutlich unterscheiden, auch die durch sie vermittelten Resistenzlevel variieren erheblich. So kann ein nur gradueller Anstieg des Resistenzlevels erfolgen, aber auch bis zu 1000-fache Erhöhungen sind möglich (2). Der Erwerb neuen genetischen Materials kann hingegen durch die Übertragung von Resistenzgenen im Rahmen von horizontalen Gentransfermechanismen erfolgen. Obgleich es eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen gibt, die je nach antimikrobiellem Wirkstoff und Bakterienspezies variieren, nutzen Bakterien drei Hauptstrategien. Dazu zählen 1) die Verminderung der intrazellulären Wirkstoffkonzentration, 2) die enzymatische Inaktivierung des Wirkstoffs und 3) die Modifikation oder das Ersetzen der Angriffsstelle für den Wirkstoff.

Eine **Verminderung der intrazellulären Wirkstoffkonzentration** kann dadurch erzielt werden, dass der Transport von Substanzen aus einer Bakterienzelle gesteigert wird oder durch eine Reduktion der Aufnahme der Substanzen in die Bakterienzelle. Eine Steigerung des Transportes aus einer Bakterienzelle wird meist durch energieabhängige Effluxsysteme vermittelt. Diese können ein eng gefasstes Substratspektrum beinhalten oder aber eine große Anzahl strukturell unterschiedlicher Wirkstoffe aus der Zelle befördern. Letztgenannte Effluxsysteme werden auch als Multidrug-Transporter bezeichnet. Während spezifische Effluxsysteme mit engem Substratspektrum sehr häufig auf mobilen genetischen Elementen (z. B. Plasmiden, Genkassetten) lokalisiert sind, sind Multidrug-Transporter in der Regel chromosomal verankert. Im Gegensatz zu den spezifischen Effluxsystemen vermitteln sie nach einer Aufregulierung auch meist nur moderate Anstiege der MHK-Werte, diese sind in der Regel um den Faktor 2 bis 16 höher als vor einer Aufregulierung

des Systems (4). Da viele Antibiotika die Zellwand von gramnegativen Bakterien durch Proteinkanäle, sogenannte Porine, als Eintrittspforten passieren, kann auch eine Herabregulation oder der Verlust von Porinen in der Zellwand eine Abnahme der Bakterienempfindlichkeit gegenüber Antibiotika bewirken. Auch Veränderungen in der Struktur von Porinen wurden beschrieben, welche mit einer verminderten Passage von Wirkstoffen in die Zelle einhergehen. Weiterhin sind auch Veränderungen in der bakteriellen Zytoplasmamembran bekannt, die eine Aufnahme bestimmter Antibiotika (z. B. Fosfomycin) in die Bakterienzelle erschweren können.

Auch die **enzymatische Inaktivierung antimikrobieller Wirkstoffe** ist ein effizienter Mechanismus, mit dem sich Bakterien von den inhibitorischen Einflüssen von Antibiotika schützen. Dabei erfolgt eine Inaktivierung des Wirkstoffmoleküls durch eine hydrolytische Spaltung, welche durch inaktivierende Enzyme (wie z.B. β -Laktamasen) erzielt wird oder durch eine chemische Modifikation des Wirkstoffmoleküls. Bei der chemischen Modifikation können Adenyl-, Acetyl- oder Phosphatgruppen auf das Wirkstoffmolekül transferiert werden, so dass die antimikrobielle Aktivität des Moleküls aufgehoben wird. Meist haben die bakteriellen Transferasen aber nur ein sehr begrenztes Substratspektrum, welches auf einen Wirkstoff reduziert ist. Allerdings ist eine Vielzahl unterschiedlicher bakterieller Transferasen bekannt.

Unter der **Modifikation oder dem Ersetzen der Angriffsstelle eines antimikrobiellen Wirkstoffes** werden mehrere unterschiedliche Resistenzmechanismen zusammengefasst. Diese umfassen die Modifikation zellulärer Targets, welches zu einer Affinitätsminderung für antimikrobielle Wirkstoffe führt. Dieses kann beispielsweise durch eine enzymatische Methylierung von Adeninresten an bestimmten Positionen erfolgen, so dass Wirkstoffe wie Makrolide keine funktionelle Aktivität mehr aufweisen. Weiterhin ist es möglich, dass empfindliche Zielstrukturen von Bakterien durch

resistente Strukturen ersetzt werden. Somit wird es Bakterien möglich, auch in Anwesenheit von Antibiotika deren inhibierenden Einflüssen zu entgehen. Dieses erfolgt beispielsweise bei der bakteriellen Resistenz gegenüber Sulfonamiden oder Trimethoprim. Zu der obengenannten Gruppe bakterieller Resistenzmechanismen gehören auch spezifische Schutzproteine, die durch entsprechende Resistenzgene kodiert werden. Diese Proteine weisen eine protektive Wirkung auf die Zielstrukturen von antimikrobiellen Wirkstoffen auf, so werden beispielsweise Ribosomen vor der Wirkung von Tetracyclinen geschützt. Ihre Interaktionen bewirken allosterische Veränderungen der Bindungsstelle und letztlich die Freisetzung von Tetracyclinen aus dem Ribosom.

Verbreitung von Resistenzgenen

Antibiotikaresistenz- vermittelnde Gene sind häufig auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert und können somit leicht zwischen Bakterien, auch spezies- und genusübergreifend, ausgetauscht werden. Dabei spielen als Wege der Übertragung die Konjugation und die Mobilisierung, die Transduktion und die Transformation eine Rolle. Somit kann es insbesondere beim Vorliegen von Selektionsdruck zu einer raschen Verbreitung resistenter Erreger kommen. Die wichtigsten Transfermechanismen sind dabei die Konjugation und die Mobilisierung. Dabei werden konjugative Plasmide, Transposons oder integrative konjugative Elemente (ICEs) von einer Donor- auf eine Rezipientenzelle übertragen. Dafür ist ein enger Kontakt von Donor und Rezipient erforderlich. Kleine mobilisierbare Plasmide können dabei ebenfalls den Transferapparat nutzen, sofern sie über eine *origin of transfer (oriT)* Region verfügen und Mobilisierungsproteine vorhanden sind. Die Transformation beschreibt hingegen den Transfer von freier DNA in kompetente Empfängerzellen. Da dieser Übertragungsweg ein Stadium der natürlichen Kompetenz der Empfängerzelle voraussetzt, über welches nur wenige Bakterienspezies verfügen, spielt er unter natürlichen Bedingungen nur eine sehr begrenzte Rolle. Die Transduktion beschreibt

hingegen einen Übertragungsprozess, welcher mittels Bakteriophagen vonstattengeht. Hierbei können Resistenzgene versehentlich beim Phagenassembly in den Phagenkopf verpackt werden und anschließend mit dem Erbgut der Bakteriophagen in eine neue Zelle injiziert werden. Damit ist eine Übertragung auf weitere Zellen möglich, welche allerdings durch die Größe der Phagenköpfe und deren Wirtsspezifität begrenzt wird.

Strategien zur Verhinderung einer weiteren Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien und Limitierungen

Reduktion des Selektionsdrucks durch Senkung des Antibiotikaverbrauchs

Da zahlreiche Mechanismen der Resistenzentstehung und -verbreitung bei Bakterien vorkommen, sind vielfältige Anstrengungen notwendig, um die Zunahme resistenter und multiresistenter Bakterien einzudämmen und um die Wirksamkeit von Antibiotika langfristig zu erhalten. Die Problematik wird dadurch erschwert, dass die Klassen antimikrobieller Wirkstoffe, die für die Tiermedizin zugelassen sind, auch in der Humanmedizin eine Anwendung finden (3). Somit ist neben einer Übertragung von resistenten zoonotischen Bakterien vom Tier auf den Menschen (und *vice versa*) auch ein Austausch und eine weitere Verbreitung von Resistenzdeterminanten zwischen tier- und humanpathogenen Bakterien möglich. Eine zentrale Rolle zur Verhinderung einer weiteren Resistenzausbreitung spielt die Reduktion des Selektionsdrucks auf Bakterien, denn der Selektionsdruck wird als wichtigste Triebkraft bei der Ausbreitung von Resistenzen gesehen (1, 5). Dieses Ziel kann durch einen verminderten Einsatz der Substanzen erreicht werden, weshalb in der Vergangenheit sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin bereits auf Einsparungen hingearbeitet wurde. Dabei konnte in den letzten Jahren der Antibiotikaverbrauch in der Tierproduktion deutlicher gesenkt werden als im humanmedizinischen Bereich, so dass nunmehr der durchschnittliche Verbrauch

(mittlerer Antibiotikaverbrauch pro kg geschätzter Biomasse in der EU/EEA) in der Humanmedizin über dem bei lebensmittelliefernden Tieren liegt (5). In dem Zeitraum von 2011 bis 2020 konnte der Verkauf an aktiver Substanz antimikrobieller Wirkstoffe pro kg geschätzter Biomasse bei lebensmittelliefernden Tieren um 43% gesenkt werden. Im Vergleich dazu gab es zwischen 2014 und 2020 eine Einsparung von 23% im Antibiotikaverbrauch (*defined daily doses* pro 1000 Einwohner pro Tag) im humanmedizinischen Bereich, wobei allerdings auch noch der Einfluss der Covid-19 Pandemie einkalkuliert werden muss. Dabei ist ebenfalls zu beachten, dass starke länderspezifische Unterschiede bestehen und der relative Verbrauch an Breitspektrumantibiotika im *Community*-assozierten Bereich ansteigend war (5). Doch trotz Reduktion des Antibiotikaverbrauchs besteht das Risiko, dass die bereits vorhandenen Resistenzgene langfristig in einer Bakterienpopulation erhalten bleiben. Das kann über Co-Selektionsmechanismen erfolgen, beispielsweise wenn eine Organisation der Gene in Clustern oder auf Multi-resistenzplasmiden vorliegt. Eine solche Organisation von Resistenzgenen in einem Cluster wurde beispielsweise in einem aktuellen Projekt bei *Glaesserella* (ehem. *Haemophilus*) *parasuis* durch Gesamtgenomanalysen nachgewiesen. Die Sulfonamid- (*su2*), Chloramphenicol- (*catA3*), Streptomycin- (*strA*, *strB*), Tobramycin/Gentamicin/Kanamycin- (*aadB*), Kanamycin/Neomycin- (*aph(3')-Ia*) und Laktamresistenz (*bla_{ROB}*)-vermittelnden Gene liegen dabei in unmittelbarer genetischer Umgebung und sind eingerahmt von IS30-like Elementen bzw. Relikten davon, so dass eine Mobilität des gesamten Clusters wahrscheinlich ist (s. Abbildung 1).

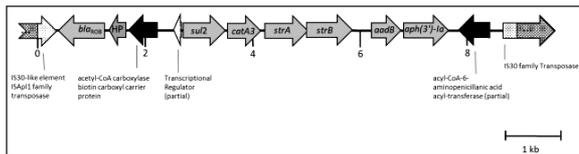


Abbildung 1: Organisation der Resistenzgenregion bei einem *Glaesserella parasuis*-Isolat.

Zudem kann die Anwendung nur eines der Wirkstoffe, gegenüber dem eine Resistenz vorhanden ist, den Erhalt oder die Verbreitung des gesamten Multiresistenzgenclusters bedingen.

Ein weiteres Beispiel zeigt, dass auch ein einziges vorhandenes Resistenzgen den entsprechenden Bakterien Resistenzen gegenüber einer Vielzahl von unterschiedlichen Antibiotikaklassen vermitteln kann. Ein exzellentes Beispiel dafür ist das *cfi*-Gen, welches in früheren Studien identifiziert und dessen Resistenzspektrum aufgedeckt wurde (6). Dieses häufig plasmidlokalisiert vorkommende Gen vermittelt gleichzeitig Resistenz gegenüber Phenicolen, Lincosamiden, Oxazolidinonen, Pleuromutilinen und Streptogramin A-Antibiotika. Zu diesen Klassen gehören wichtige Reserveantibiotika aus der Humanmedizin, so dass eine Verbreitung des Gens bei human- und tierpathogenen Bakterien äußerst besorgniserregend ist. Am Beispiel des *cfi*-Gens wird deutlich, dass die Anwendung nur einer der Antibiotikaklassen ausreicht, um Selektionsdruck auszuüben und somit für den Erhalt und ggf. die Verbreitung des Gens in einer Bakterienpopulation zu sorgen und damit bakterielle Multiresistenz zu fördern.

Ein anderes und recht eindrückliches Beispiel für die Persistenz von Resistenzgenen ist bei der Nurseothricinresistenz gegeben. Der Wirkstoff gehört zu der Klasse der Streptothricin-Antibiotika und wurde in der ehemaligen DDR als Wachstumsförderer eingesetzt. Bakterielle Resistenz wird durch *sat*-Gene vermittelt, die eine Streptothricin-Acetyltransferase kodieren und somit zur enzymatischen Inaktivierung des Wirkstoffes führen (7). Die *sat*-Gene können auf Genkassetten und auf einem Transposon lokalisiert vorkommen. Die Verwendung von Nurseothricin wurde zwar 1990 in Deutschland gestoppt, aber auch aktuell werden noch immer *sat*-Gene bei pathogenen Bakterien nachgewiesen. So wurden beispielsweise in einem aktuellen Projekt 36 Extended-spectrum β -Laktamase (ESBL)-bildende *E. coli* eingehender untersucht, die über legal und illegal importierte Lebensmittel aus Drittländern nach

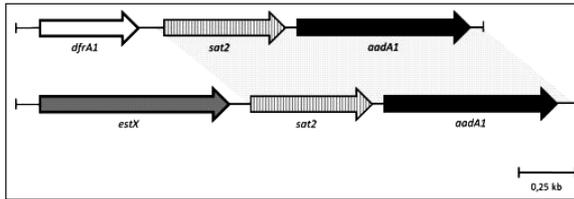


Abbildung 2: Beispiele für Integrons der Klasse II, die bei ESBL-bildenden *E. coli*-Isolaten nachgewiesen wurden und welche Genkassetten mit Streptothricinresistenzvermittelnden *sat2*-Genen enthielten.

Deutschland gekommen sind. Bei acht der Isolate wurden *sat2*-Gene nachgewiesen, alle lagen als Genkassetten integriert in Klasse II Integrons vor (Abbildung 2).

Und selbst ohne Selektionsdruck kann eine Ausbreitung von Resistenzplasmiden gefördert werden, wie eine Studie an *Salmonella* Typhimurium gezeigt hat. Hier wurde nachgewiesen, dass bakterielle Persister, also Subpopulationen von Bakterien, die eine Antibiotikatherapie überleben, eine Verbreitung von Resistenzplasmiden begünstigen (8).

Gezielte Therapie nach Erregerisolierung und Resistenztest

Auch ein sachgerechter Einsatz von Antibiotika dient dazu, einer Resistenzentwicklung nicht weiter Vorschub zu leisten. Durch eine gezielte antimikrobielle Therapie von Infektionen nach der Isolierung des ursächlichen Krankheitserregers und anschließender Empfindlichkeitstestung kann verhindert werden, dass Antibiotika eingesetzt werden, gegenüber denen bereits Resistenzmechanismen bei den Bakterien vorliegen. Allerdings erfordert dies, dass für die Empfindlichkeitstestung geeignete und validierte Testverfahren zur Verfügung stehen. Dieses ist aber für einige anspruchsvolle veterinärpathogene Bakterien nicht der Fall. Die Entwicklung geeigneter Methoden für einige dieser Erreger, zum Beispiel für Mycoplasmen und weitere geflügelpathogene Bakterien, ist daher Ziel eines aktuellen Projektes. Hierbei sind allerdings viele Schritte notwendig, um am Ende eine harmonisierte und für Diagnostiklabore

nutzbare Testmethode zur Verfügung stellen zu können. So müssen zunächst epidemiologisch unverwandte Isolate gesammelt werden, es muss eine Auswahl möglichst unverwandter Isolate für die Methodenentwicklung erfolgen, danach müssen Wachstumskurven in ausgewählten Nährmedien erstellt werden und das sichtbare Wachstum in Mikrotiterplatten bestimmt werden (Abbildung 3). Anschließend wird die Homogenität der in dem Testmedium ermittelten MHK-Werte bestimmt und nur wenn die MHK-Werte der Testisolate gut ablesbar und reproduzierbar sind, erfolgt in einem nächsten Schritt die Empfindlichkeitstestung einer größeren Stammkollektion (9). Eine weitere Validierung findet durch eine Laborvergleichsuntersuchung und die Gegenüberstellung von Resistenzphänotyp und -genotyp statt. Erst danach kann die Methode bei einem Standardisierungsgremium vorgestellt und in nationale oder internationale Standards aufgenommen werden. Aber nur so können vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, um Resistenzentwicklungen zu erkennen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen zu können.

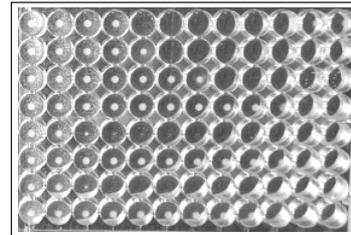


Abbildung 3: Ergebnis einer Resistenztestung von *Bordetella avium* im Bouillon-Mikrodilutionsverfahren. Die Methode wurde im Rahmen eines aktuellen Projektes validiert und ermöglicht eine harmonisierte Resistenztestung des Erregers.

Der Einsatz biozider Substanzen und weitere Minimierungsstrategien

Weitere Strategien zur Minimierung (resistenter) bakterieller Erreger beinhalten den Einsatz von bioziden Substanzen. Diese werden beispielsweise zur Reduktion resistenter Bakterien auf Oberflächen eingesetzt und eine Toleranzentwicklung ist weniger zu befürchten als bei Antibiotikaresistenzen, da Biozide meist multiple Angriffsstellen in der Bakterienzelle haben. In der Vergangenheit hat sich aber gezeigt,

dass ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz einiger dieser Substanzen und der Entstehung von Antibiotikaresistenzen möglich ist. Ein solcher Zusammenhang kann durch Mechanismen entstehen, die eine Penetration von Bioziden in die Bakterienzelle reduzieren (Herabregulation von Porinen, Zellwandveränderungen), durch enzymatische Degradation oder insbesondere auch durch die Aufregulation bakterieller Multidrug-Effluxsysteme (z.B. AcrAB-TolC) (10). Eigene Untersuchungen an multiresistenten Erregern (ESBL-bildende *E. coli*, MRSA) haben gezeigt, dass durchaus klinische Isolate mit reduzierter Biozidempfindlichkeit vorkommen (11,12). Auch Studien zum Biozid Triclosan konnten darlegen, dass Salmonellen leicht (im Labor) eine Toleranz entwickeln können und Multidrug-Effluxpumpen eine Rolle beim Transport der Substanz aus der Zelle spielen (13).

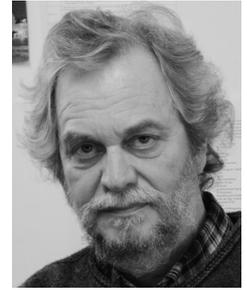
Andere Strategien zur Reduktion von (resistenten) Bakterien schließen den Einsatz von Bakteriophagen, kaltem Plasma oder Peroxyessigsäure ein, bieten aber meist nur eine limitierte Reduktion der Erreger und beinhalten zum Teil die Gefahr einer Entstehung unempfindlicher Isolate (14-16).

Die aufgezeigte Problematik unterstreicht die Wichtigkeit, die aktuelle Resistenzsituation bakterieller Erreger und damit verbundene Risiken kontinuierlich zu überwachen.

Literaturverzeichnis

- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and World Health Organization (WHO) (2022): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022; doi:10.2900/112339.
- Guardabassi, L and Courvalin, P: Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance in: Aarestrup, F.M. Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin, ASM press, Washington D.C., p. 1-18.
- European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease. Prevention and Control (ECDC) (2022): The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020. EFSA Journal; 20(3): 7209, 197 pp.
- Plesiat, P: Biochemistry of resistance in: Courvalin, P., Leclercq, R. and Rice, L.: Antibigram, ASM press, Washington D.C., p. 17-24.
- OECD, ECDC, EFSA, EMA (2022) : Antimicrobial Resistance in the EU/EEA - A One Health Response, Briefing note.
- Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. (2006): The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutlins, and Streptogramin A antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 50(7):2500-5.
- Witte, W (2000): Selective pressure by antibiotic use in livestock. Int J Antimicrob Agents. 16 Suppl 1:S19-24.
- Bakkeren E, Huisman JS, Fattinger SA, Hausmann A, Furter M, Egli A, Slack E, Sellin ME, Bonhoeffer S, Regoes RR, Diard M, Hardt WD. (2019): *Salmonella* persists promote the spread of antibiotic resistance plasmids in the gut. Nature. 573(7773):276-280.
- Gütgemann F, Müller A, Churin Y, Jung A, Braun AS, Yue M, Kehrenberg C. (2022): Development of a harmonized method for antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella avium* using broth microdilution and detection of resistance genes. J Appl Microbiol. 132(3): 1775-1787.
- Maillard, J.-Y. Resistance of bacteria to biocides in: Schwarz S, Cavaco M, Shen J. Antimicrobial resistance in bacteria from livestock and companion animals. ASM press, Wahington D.C., p 109-126.
- Deus D, Krschek C, Pfeifer Y, Sharifi AR, Fiegen U, Reich F, Klein G, Kehrenberg C. (2017): Comparative analysis of the susceptibility to biocides and heavy metals of extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates of human and avian origin, Germany. Diagn Microbiol Infect Dis. 88(1):88-92.
- Kernberger-Fischer IA, Krschek C, Strommenger B, Fiegen U, Beyerbach M, Kreienbrock L, Klein G, Kehrenberg C (2018): Susceptibility of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates of Various Clonal Lineages from Germany to Eight Biocides. Appl Environ Microbiol. 84(13):e00799-18.
- Rensch U, Nishino K, Klein G, Kehrenberg C (2014): *Salmonella enterica* serovar Typhimurium multidrug efflux pumps EmrAB and AcrEF support the major efflux system AcrAB in decreased susceptibility to triclosan. Int J Antimicrob Agents. 44(2):179-80.
- Bertram R, Kehrenberg C, Seinige D, Krschek C (2019) : Peracetic acid reduces *Campylobacter* spp. on turkey skin: Effects of a spray treatment on microbial load, sensory and meat quality during storage. PLoS One. 14(7):e0220296.
- Lis KA, Kehrenberg C, Boulaaba A, von Köckritz-Blickwede M, Binder S, Li Y, Zimmermann JL, Pfeifer Y, Ahlfeld B (2018) : Inactivation of multidrug-resistant pathogens and *Yersinia enterocolitica* with cold atmospheric-pressure plasma on stainless-steel surfaces. Int J Antimicrob Agents. 52(6):811-818.
- Shakeri G, Hammerl JA, Jamshidi A, Ghazvini K, Rohde M, Szabo I, Kehrenberg C, Plötz M, Kittler S (2021) : The Lytic Siphophage vB_StyS-LmqSP1 Reduces the Number of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Isolates on Chicken Skin. Appl Environ Microbiol. 87(24):e0142421.

Diskussion



KRIETER, KIEL

Frau Kehrenberg, vielen Dank für die interessanten Ausführungen, eine sehr schöne Ergänzung zu dem vorher gehenden Vortrag. Gibt es Fragen?

WILKENS, LEIPZIG

Vielen Dank. Sehr spannend. Welche Rolle spielt denn außerhalb des Labors eine natürliche Kompetenz mit Transformation. Ich muss zugeben, der Aspekt hat mich ein bisschen erschreckt.

KEHRENBURG, GIESSEN

Das spielt eine relativ geringe Rolle. Also, das ist eigentlich eher was, was im Labor sich zunutze gemacht wird. Es gibt ein paar Spezies, die haben das. Der Bacillus kann das, zum Beispiel, aber das spielt sicherlich eine untergeordnete Rolle. Ich glaube, wenn man das werten müsste, würde ich schon sagen, Konjugation und Mobilisierung sind sicherlich die Hauptmechanismen, die da noch eine Rolle spielen.

KRIETER, KIEL

Man kennt viele Mechanismen, die Resistenzen entwickeln. Was mich dann wundert ist, dass es in der Weiterentwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Bakterien relativ wenig gemacht wird. Womit hängt das zusammen?

KEHRENBURG, GIESSEN

Ich glaube, mit den Kosten, die man da hineinste-

cken muss. Also, wenn man mit Vertretern der Pharmaindustrie spricht, dann sagen die, dass sie mindestens, Minimum 10 Jahre an der Grundentwicklung manchmal 20 Jahre, bis das Ganze in eine klinische Nutzung kommen kann. Es müssen klinische Studien gemacht werden. Das ist, also ich glaube, wirklich vom finanziellen Umfang nicht ganz einfach und die Vertreter sagen natürlich auch häufig dass das Problem dann die Generika sind. Letzten Endes, sie haben nur eine sehr kurze Zeitspanne, um mit den Wirkstoffen wirklich Geld zu verdienen. Dann gerade, ich sage mal, wenn man so Infektionen hat oder wenn man bestimmte antibiotische Wirkstoffe entwickelt, die eher für einen sehr kleinen Kreis von Pathogenen Wirksamkeit haben, dann rechnet sich das für die Pharmaindustrie glaube ich einfach am Ende nicht. Das ist leider so die Entwicklung.

KRIETER, KIEL

Frau Klein.

KLEIN, MARIENSEE

Sie haben jetzt über den Einsatz „Ja/Nein“ gesprochen, aber wie sieht es denn aus mit der Dauer vom Einsatz? Also, wenn ich so einen Beipackzettel durchlese, da steht teilweise drauf, einmalige Applikation, und wenn die Symptome nach 24 Stunden besser geworden sind, erneuter Einsatz. War da nicht mal was, dass man das Antibiotikum 5-7 Tage verabreichen sollte?

KEHRENBURG, GIESSEN

Ja, natürlich. Auch das wurde sehr stark diskutiert. Ich habe jetzt von den Entwicklungen in der Schweiz gehört, wo die wirklich sagen, damals hat man gesagt „Okay, über die Symptome raus, mindestens noch zwei Tage weiter“. Also, dass die Entwicklungen, aber heute auch tatsächlich schon in die Richtung gehen, dass man sagt

„Nein, möglichst nicht zu lange behandeln“, um eben Resistenzen keinen Vorschub zu leisten. Das hängt natürlich auch am Wirkmechanismus, das hängt am Antibiotikum, wie es auch appliziert werden muss, wie die Pharmakologie dahinter ist. Das spielt natürlich auch eine große Rolle. Aber klar, so lange wie nötig, aber so kurz wie möglich.

KRIETER, KIEL

Sie haben ja schon aufgezeigt, dass mit dem Einsatz, mit der Reduktion, dass der Einsatz von Antibiotika reduziert wird. Jetzt gibt es diesen Therapieindex, der seit etlichen Zeiten ausgewiesen wird und was quasi dasselbe meint. Kann man eine Korrelation herstellen zwischen der Resistenzentwicklung, Abnahme und dem besseren Therapieindex in der Praxis?

KEHRENBURG, GIESSEN

Ich glaube insgesamt, dass, deswegen habe ich auch ein paar Beispiele genannt, ich glaube, die Resistenzabnahme hängt an unterschiedliche Faktoren. Es hängt natürlich auch am Ende an der Fitness, die damit verbunden ist für die Bakterien, die solche Resistenzmechanismen tragen. Aber da sind zum Beispiel ganz gute Untersuchungen gemacht worden, gerade dieses TNR-Gen, was ich vorgestellt habe, was wirklich Resistenzgene gegenüber fünf unterschiedlichen, humanen und veterinärmedizinisch bedeutsamen Antibiotikaklassen vermittelt. Da hat man nämlich herausgefunden, dass es fast überhaupt keine Fitnessnachteile gibt. Man hat die Gene auch ausgeschaltet und gesehen, okay, dieses Mittel selber bewirkt wohl im Prinzip gar nichts. Man hat ein bisschen zusätzliche genetische Informationen, die ganz kleine Auswirkungen haben, aber im Endeffekt ist es

für die Bakterien, sage ich mal, kein Nachteil solche Gene zu haben. Ich glaube nicht, gerade wenn es gegen fünf Wirkstoffklassen Resistenzen macht, selbst wenn man die eine oder andere weglässt, so ein Gen wird nicht so schnell verschwinden aus der Bakterienvolkpopulation und natürlich ist das der einzige Weg, der dazu führt, dass wir am Ende diese Wirksamkeit erhalten. Aber, ich glaube, es ist eine Illusion zu denken, dass dann beim reduzierten Einsatz, diese Gene in so kurzer Zeit wieder aus der Bakterienvolkpopulation verschwinden werden.

BREVES, HANNOVER

Ich würde gerne noch mal auf den ersten Punkt eingehen, den du angeschnitten hast „Entwicklung alternativer Ansätze“. Wir haben die Bedeutung von Fluxsystemen und Aufnahmesystemen für den Mechanismus der Resistenzgene herausgestellt. Das ist ja, wenn man das mal ganz allgemein in ein biologisches Prinzip übersetzt, klassische Transport Physiologie und diese Systeme sind molekularbiologisch mittlerweile hervorragend charakterisiert. Wir kennen eine Fülle von Stoffen, die mit diesen Systemen interagieren können und die vermutlich, da es synthetische Produkte sind, nicht das Risiko haben, sehr schnell wieder zu Resistenzentwicklungen zu führen. Ich möchte also damit sagen, dass eigentlich solche Ansätze auch für die pharmazeutische Industrie, die sich mit der Entwicklung befasst, hochattraktiv sein müssten. Denn, wenn sie nur an den Weg denken neue Antibiotika zu entwickeln, dann müssen sie wissen, dass die Entwicklung von Resistenzen ruckzuck geschieht und damit auch der finanzielle Ertrag eigentlich vorbei ist. Also eigentlich ist das keine für mich logisch nachvollziehbare Denkweise, einfach, weil diese anderen Systeme, die wir gut kennen und die charakterisiert sind, unheimlich viele Ansätze bieten.

KEHRENBURG, GIESSEN

Also, man hat gerade bei diesen Fluxpumpen auch sehr starke Entwicklungen eigentlich vorangetrieben, weil man Fluxpumpen in Debitoren einsetzen wollte,

für solche Zwecke. Aber es hat sich dann auch sehr schnell gezeigt, die sind meistens zu toxisch, dass sie letzten Endes in eine klinische Anwendung gekommen sind, aber es gab diese Bestrebungen und gibt sie auch meines Wissens immer noch, aber eben bisher ist mir nicht bekannt, dass man sowas wirklich in die klinische Nutzung gebracht hätte. Und eben selbst gegenüber synthetischen Substanzen hat man vorher auch gedacht, da passiert im Prinzip keine Resistenzentwicklung oder das wird sehr, sehr lange Zeit brauchen. Da ist man auch eines Besseren belehrt worden. Auch da sind Bakterien, sage ich mal, genetisch schnell erfindungsreich und auch da kennt man mittlerweile auch gegenüber synthetischen Wirkstoffen Resistenzmechanismen, die diese Substanzen eben inaktivieren können. Das ist leider nicht so ganz einfach, dass man die Entwicklung nur in die eine oder in die andere Richtung treiben könnte, um wirklich das Problem in den Griff zu bekommen.

KRIETER, KIEL

Gibt es weitere Fragen? Noch mal eine Frage von mir, dass wir den ganzen Tag noch ausgespart haben. Wir haben über Schweine gesprochen, über Rinder und Geflügel. Wie sieht es eigentlich bei aquatischen Organismen aus, Lachs beispielsweise?

KEHRENBURG, GIESSEN

Also, auch da natürlich, da wo letzten Endes in Aquakulturen Tiere gehalten werden, weiß man, es sind etwas andere Erreger, aber auch da wird in großen Mengen antibiotische Substanzen eingesetzt, das weiß man und ihre Existenzentwicklung ist da genauso. Also, das ist nicht besser.

KRIETER, KIEL

Gut, es scheint, wir haben alle dringenden Fragen geklärt. Nochmal herzlichen Dank für den Vortrag und für die interessante Diskussion.

Breeding For Disease Resistance and Reduced Disease Transmission



Abstract

There is compelling evidence for substantial natural genetic variation in animals' responses to infection for most farm animal species and pathogens. Based on this, "breeding for disease resistance" has been advocated as an effective long-term strategy to combat infectious disease in livestock. Theoretical predictions are backed up by empirical evidence for impactful genetic selection for increased disease resistance, including genetic selection of sheep for scrapie resistance or of Atlantic Salmon to Infectious Pancreatic Necrosis (IPN), both of which have greatly reduced disease-induced mortality rates in these species. Nevertheless, implementation of genetic disease control is still relatively limited in practice.

More recently, genomic selection and genome editing provide hitherto unforeseen opportunities for improving disease resistance in animals more effectively. However, surprisingly little is known how the genetics of individuals affects the transmission of infectious diseases in livestock populations, and thus whether breeding for disease resistance actually reduces disease prevalence. This is because standard field and challenge test data and genetic models don't provide estimates for genetic effects on host traits affecting disease transmission (i.e. host susceptibility, infectivity and propensity to recover or survive infection).

This article gives a brief overview of alternative methods for genetic disease control using the porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in

pigs as a case study. It then outlines key concepts and software tools for the design and analyses of field and challenge experiments to determine host genetic effects underlying PRRS virus transmission. Lastly, it demonstrates how the findings from genetic studies together with genetic-epidemiological prediction models could be used to devise more effective disease control strategies. Although this article focuses on genetic disease control, it will be shown that many of the principles presented here also apply to vaccination, or to a combination of preventative measures to control infectious diseases in livestock.

Introduction

For many decades selective breeding has had a transformative impact on livestock production, producing huge gains for the breeding industry, farmers and consumers. Underpinned by recent developments in the creation and application of genomic tools and reference datasets, genomic selection is now being adopted worldwide to deliver faster, more consistent and predictable improvements in a wide range of species and farming systems. The expected increase in the rates of genetic gain brought on by genomics have been estimated as high as 20% to 30% in cattle, pigs, chickens and salmon (Tait-Burkard et al. 2018).

Many years of genetic studies have also provided compelling evidence that animals vary genetically in their response to infections. Based on this, "breeding for disease resistance" has been widely advocated

by the genetics community as an effective long-term strategy to combat infectious disease in livestock (Bishop and Woolliams, 2014). In contrast to most other disease control strategies, the long-term effects of breeding for increased resistance (and for any other trait) are cumulative and permanent. But because the benefits only occur subsequent generations, breeding is mostly considered as a complementary control strategy to vaccination or other short-term control measures (Bishop and Woolliams 2014).

This paper provides some real-world examples where breeding for disease resistance has led to substantial reductions in infectious disease prevalence and associated mortality. Nevertheless, the implementation of genetic disease control strategies is relatively rare in practice. In fact, outside the genetics community, genetic strategies for disease control are generally still dismissed, and few prediction models exist that provide estimates for reductions in disease incidence and prevalence resulting from these (examples include Gharbi et al. 2015; Raphaka et al. 2018; Petersen et al. 2022). Indeed, remarkably little is known how host genetic resistance affects disease transmission and therefore also, how selective breeding for disease resistance affects the risk and severity of infectious disease outbreaks. Yet, such understanding, which can only arise from combining genetic and epidemiological approaches, is vital for devising effective genetic disease control strategies. Furthermore, although it is well known that host genetic variation in response to infectious pathogens plays a crucial role in disease spread (Brooks-Pollock *et al.*, 2015), explicit consideration of host genetics in epidemiological risk assessments and prediction models is still rare, making comparison between genetic and non-genetic disease control strategies difficult.

This paper provides a brief overview of the state-of-the-art in the quantitative genetics theory and animal breeding practices for reducing infectious disease prevalence and impact on farmed animal populations. The concepts are then illustrated using the porcine

reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in pigs as a timely real-world example, where a combination of the different genetic and non-genetic approaches may lead to the long-desired eradication of this disease.

Key concepts for genetic disease control

Definition of disease resistance in animal breeding and resistance measures used

Despite its widespread usage, the term ‘disease resistance’ is not consistently defined in animal breeding and is often used interchangeably with ‘disease resilience’, which broadly refers to the ability of an animal to cope with infection challenge (Knapp and Doeschl-Wilson 2020). Given the large volumes of data required for quantitative genetic studies, the specific breeding goal trait representing disease resistance is often determined by the resistance phenotype, i.e., the trait that can be routinely measured on thousands of animals. Examples for resistance phenotypes include measures of pathogen load, ELISA antibody tests or other in-vivo diagnostic tests, clinical signs (e.g., lameness), or just mortality record. The animal breeding community usually consider disease resistance as continuous trait, i.e., animals are more or less resistant (e.g. are more or less likely to become infected or die, or have higher or lower pathogen load) rather than resistant or not resistant.

In line with immunological theory (e.g., Råberg et al., 2009), Bishop (2012) proposed a more concrete definition of disease resistance that distinguishes it from tolerance and resilience: Disease resistance is the ability of a host animal to limit its within-host pathogen burden, either by preventing infection in the first place or by inhibiting within-host pathogen replication. Disease tolerance is the ability of an infected host to limit the damage caused by a given within-host pathogen burden without necessarily reducing this pathogen burden *per se* (Bishop, 2012). Both, resistance and tolerance contribute to an animal’s disease resilience, i.e., its ability to cope

with infection challenge (see Knap and Doeschl-Wilson 2020 for quantitative assessment of the respective contributions). Disease resilience can also be defined at the herd or systems level. Besides the resilience of individual herd members, their infectiousness, i.e., ability to transmit infections, is a crucial component of herd resilience (Doeschl-Wilson et al., 2021). Hence genetic as well as non-genetic strategies that aim to improve herd resilience should not only aim at increasing individuals' resilience, by improving individuals' disease resistance and/or tolerance, but also at reducing their infectiousness.

Examples for 'breeding for disease resistance in practice'

Breeding for disease resistance has been carried out for many land farmed animal and aquaculture species (Bishop and Woolliams 2014; Houston et al. 2020), albeit only for a small number of infectious diseases relative to those tackled with vaccination. Successful examples include the national sheep breeding programs for scrapie resistance in several European countries, or marker-assisted selection for infectious pancreatic necrosis (IPN) resistance in Atlantic salmon and for *E. coli* resistance in pigs. These programs each resulted in substantial reductions in disease prevalence to low levels considered as acceptable within less than 10 years of selective breeding (Boelaert et al. 2015; Hjeltnes et al. 2018; Luther 2018). However, progress with each of these diseases is mostly due to the fortuitous but rare discovery of a single gene with a large effect on host resistance. For the far more common situation of polygenically controlled disease resistance (where resistance is primarily controlled by many host genes with small effects), genetic improvement generally happens at a slower rate, with less obvious effects on disease prevalence in subsequent generations. Nevertheless, even for polygenically controlled resistance, it has been shown that genetic selection for increased disease resistance can have a similar if not larger and more persistent effect on reducing infection prevalence and exposure than vaccination or other non-genetic control measures (e.g., Eady et

al. 2003; Chase-Topping et al. 2021). Also, genetic selection for traits that are controlled by many host genes, are likely to impose lower risk for pathogen evolution and thus long-term herd resilience than e.g., vaccines or genetic selection methods that target few genes (Woolaston et al. 1992; Kemper et al. 2009).

Strategies for genetic improvement of disease resistance: from genomic selection to genome editing

Genetic improvement of animals' disease resistance has been one of the primary goals for pedigree based or genomic selection and genome engineering for many years (Bishop and Woolliams, 2014; Tait-Burhard et al. 2018).

Genetic selection. Genetic selection for disease resistance is based on estimates of the resistance genotype or breeding value of the selection candidates that form the potential parent stock for the next generation. Estimation of resistance breeding values or identification of genetic loci associated with disease resistance requires genetic information (e.g., pedigree information or genotypes) as well as resistance phenotypes for a large number of animals. Collection of reliable resistance phenotypes in breeding stocks can be problematic because these animals are often kept under biosecure conditions, and thus are not exposed to high levels of infectious pathogens. However, if genes or genetic markers linked to genes that are associated with resistance can be identified, this can provide opportunities to select animals based on marker-assisted selection or genomic selection without the need to continuously collect resistance phenotypes (Bishop and Woolliams, 2014). Indeed, opportunities for genetic disease control have expanded greatly in the past decade through the rapid developments that have taken place in genomics and in genomics technology. These developments now allow animals to be genotyped for thousands of genetic markers (single nucleotide polymorphisms or SNPs) across the genome, allowing SNPs that are associated with traits of interest to be identified by genome-wide association studies (Goddard et al.,

2009). Furthermore, pedigree-based breeding values are now being actively replaced by genomic breeding values, which use whole genome information to estimate breeding values (GEBV) of individuals via a genomic prediction equation (Meuwissen *et al.* 2016). This genomic prediction equation is calculated using a ‘training’ or ‘reference’ population where animals have both genotypes and resistance or resilience phenotypes. The resulting prediction equations are then applied to selection candidates, which often have marker genotype information only and may or may not be exposed to the infectious pathogens associated with the breeding goal trait in consideration.

Transgenic and genome editing approaches. Up to now, genetic selection has been constrained by the genetic variation that is already present in the species or population of interest, and new variants arising through de novo mutations. Transgenic and genome-editing technologies offer new opportunities for genetic improvement by creating novel beneficial alleles or introducing known desirable alleles from other breeds or species. Compared with genetic modification, which relies on the incorporation of transgenes to enhance traits in livestock, genome editing offers an opportunity to make specific and precise changes to the genome of an animal to increase productivity and disease resistance.

Genome editing can only be carried out on a limited number of animals, such as e.g. in pigs or poultry, only at the top tier of the breeding pyramid. Selective breeding of animals that carry the beneficial resistance allele is still required to propagate the resistance allele into and across the commercial population. The development of methods to ensure rapid and safe dissemination of resistant genotypes resulting from genome editing applications into commercial populations is subject to ongoing research (Tait-Burkard *et al.*, 2018).

Reducing disease transmission through selective breeding

Selective breeding for increased disease resistance improves the ability of animals to cope with infectious

challenges over successive generations. However, in many cases improved resistance does not equate to a lower propensity to become infected and to transmit infections. Yet, reducing the transmission of infectious pathogens is a critical component of herd resilience and sustainable livestock production (Doeschl-Wilson *et al.*, 2021). It is currently not known how to directly breed animals for low disease transmission, as quantifying the underlying host genetic contributions remains a long-standing challenge. Epidemiological theory points to three key host traits regulating infectious disease transmission: susceptibility (propensity to acquire infection, i.e. the inverse of resistance to infection), infectivity (propensity to pass on infection to others) and recovery or death rate post infection, which is related to tolerance and affects the duration that an infected animal can transmit infection (Pooley *et al.*, 2020). Despite increasing empirical evidence for substantial genetic variation in these traits (e.g. Welderufael *et al.*, 2018, Anacleto *et al.*, 2019; Chase-Topping *et al.*, 2021), genetic parameter estimates or genomic loci associated with these traits rarely exist. In particular, the effects of previously identified resistance genotypes (e.g. based on single genes or genetic markers (SNPs), or estimated breeding values) on these epidemiological traits are largely unknown. Without this knowledge it is difficult to predict to what extent genetic selection for disease resistance also reduces disease transmission and prevalence.

Methods and software for estimating genetic effects underlying disease transmission.

Compared to conventional genetic analyses of disease resistance phenotypes, models for estimating genetic effects underlying disease transmission need to incorporate epidemiological concepts (Pooley *et al.*, 2020; Hulst *et al.*, 2021). These concepts have been recently implemented in the open-source Bayesian inference software called SIRE (Susceptibility-Infectivity-Recoverability Estimator) which provides simultaneous estimates of genetic effects on host susceptibility, infectivity and recovery / death rates from various

types of individuals' disease records from the large class of diseases that can be represented by an epidemiological susceptible-infectious-recovered (SIR) model (Pooley *et al.*, 2020 & 2022a). The software is able to estimate the host genetic (marker and recently also polygenic) effects for all three traits, even when only recovery (or death) times of individuals are known, or when measures of individuals' infection status are infrequent or censored. Unsurprisingly this requires larger datasets to obtain equivalent precision and prediction accuracies compared to perfect data. Specifically, for genetic infectivity effects, a large number of contact groups with few individuals generally provides better estimates than the converse. First empirical estimates of genetic effects or vaccination effects underlying disease transmission may be best derived from controlled disease transmission experiments (Doeschl-Wilson *et al.*, 2021). The open-source online software tool SIRE-PC, (SIRE Precision Calculator) assists with the design of these (Pooley *et al.*, 2022b).

CASE STUDY PRRS

Genetic disease control is particularly attractive in cases where conventional control options have shown limited success. The development of pigs resistant to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) exemplifies this strategy. PRRS is arguably the most important infectious disease problem for the pig industry worldwide. The losses from PRRS are estimated at \$2.5 billion per annum in the USA and Europe alone (Tait-Burkard *et al.*, 2018). The etiological agent is an Arteriviridae positive-sense RNA virus with two major genotypes (European PRRSV-1 and North American PRRSV-2) (Kappes and Faaberg, 2015). The disease is commonly associated with reproductive failure, and respiratory disease, fever, reduced growth, and mortality in piglets and breeding animals. The difficulty of controlling PRRS is largely driven by the high mutation rate of the virus, giving rise to a high virus strain diversity and jeopardizing the effectiveness of preventative vaccines and medications (Kimman *et al.*, 2009).

Genomic or marker assisted selection for natural PRRS resistance

One of the proposed strategies to mitigate production losses associated with PRRS is to breed animals that are genetically more resilient to this disease. Quantitative genetics studies using data from a series of large scale PRRSV-2 challenge experiments conducted by the PRRSV Host Genetic Consortium (PHGC) (Lunney *et al.*, 2011) have identified substantial natural genetic variation in the resistance and tolerance of pigs to PRRS, with a single locus on pig chromosome 4 (*GBP5*, encoding guanylate-binding protein 5) explaining 15% of the total genetic variation in viral load and 11% of genetic variation for growth rate in pigs infected with PRRSV (Dekkers *et al.*, 2017). The finding of the *GBP5* candidate gene constitutes a promising opportunity for marker assisted or genomic selection and is therefore subject to ongoing validations and genetic evaluations.

For example, confirmation that the *GBP5* confers also greater resilience of pigs naturally exposed to PRRSV and other pathogens has been provided by a recent natural polymicrobial disease challenge study. In this study over 3000 piglets were placed in a grow-finish facility that was seeded with multiple pathogens, including PRRSV (Jeon *et al.*, 2021). Pigs carrying at least one of the favourable *GBP5* alleles had higher growth rate, required fewer health treatments, and had a lower tendency to die (Jeon *et al.*, 2021).

Although these results could offer promising opportunities for mitigating PRRS through genomic selection, predicting the impact of genomic selection on future PRRS prevalence is difficult as the role of the *GBP5* gene in PRRSV transmission is currently not known. It is noteworthy that to date no pig that is naturally (genetically) resistant to PRRSV infection has been identified. Specifically, it is not yet known whether pigs of the *GBP5* genotype are less likely to become infected and differ in infectivity when infected under natural PRRSV challenge conditions. To this purpose, a bespoke small-scale PRRSV transmission experiment involving 164 commercial cross-bred pigs was designed (Chase-Topping *et al.*,

2022). The experiment differed from conventional transmission experiments in two key aspects: first, a specific genetic-relatedness structure and *GBP5* genotype composition of pigs in the different contact groups to maximise statistical power for estimating genotype effects on PRRSV transmission, and second, barcoding of the PRRS virus to trace pig genotype specific transmission routes. The study provided no evidence that the *GBP5* PRRS resistance gene also confers lower susceptibility and/or infectivity of pigs under natural PRRSV transmission. Thus, according to these results, genetic selection of pigs of the beneficial *GBP5* resilience genotype may not necessarily reduce PRRS incidence and prevalence in pig populations. It should however be noted, that further validations of the role of *GBP5* and other candidate genes underlying PRRSV transmission, including for the European PRRSV-1 strain, is required.

Generating PRRS resistant pigs through genome editing

A potential alternative solution to control PRRS has emerged from *in vitro* studies that have shown that the macrophage surface protein CD163 and specifically the scavenger receptor cysteine-rich domain 5 (SRCR5) of the CD163 protein mediate entry of PRRSV into the host target cells [89]. This discovery led to the generation of genome-edited pigs that are completely resistant to PRRSV infection, initially through knock-out of the CD163 gene (Withworth et al., 2017). A subtler approach by Burkard et al. only disrupted the CD163 gene, by removing only the SRCR5-encoding genome section, thus maintaining the expression and biological function of the CD163 gene (Burkard et al., 2017). Both approaches result in complete resistance of pigs to PRRSV infection [90–93], in contrast to the partial resistance conferred by the *GBP5* genotype in existing pig populations. In other words, genome edited PRRS resistant pigs do not become infected and thus do not transmit infection when challenged with the PRRS virus. These recent scientific breakthroughs in genome editing raise expectations for radical shifts in the control

of PRRS and other infectious diseases in livestock. In particular, it may offer a feasible route to eliminating this devastating disease on a regional or national scale. To exploit this potential, a recent modelling study investigated how the adoption of genome editing may affect PRRS prevalence and the prospects and timescale for PRRS elimination (Petersen et al., 2022). The model combined an epidemiological model for PRRSV transmission dynamics in genetically diverse pig herds that were either vaccinated or not, with a gene flow model to track the propagation of the PRRSV resistance alleles through the multi-tier pig breeding pyramid (Figure 1). The model predicted that disease elimination on a national scale would be difficult to achieve if gene editing was used as the only disease control. However, according to the model, PRRS elimination may be achievable within 3–6 years, if genome editing was complemented with wide-spread and sufficiently effective vaccination.

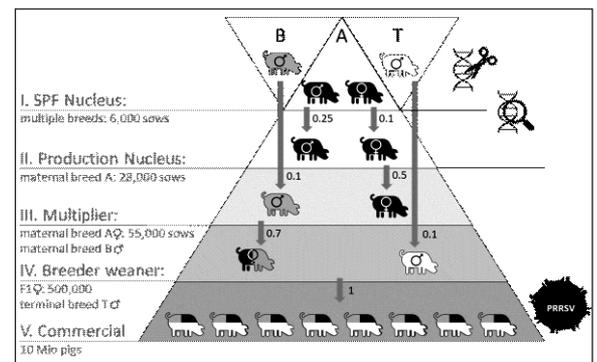


Figure 1: (adapted from Petersen et al., 2022). Schematic diagram of a typical five-tier pig production pyramid to illustrate the steps involved to disseminate resistance genes generated in the nucleus breeding herd into the commercial population. Two breeds, A (black) and B (grey), are crossed to create hybrid females that are mated to males from a third breed T (white) to produce commercial animals. The color composition in these represents the relative breed contribution. Numbers next to the arrows denote the selection proportions transferred into subsequent tiers. Gene editing is limited to tier I only; genotyping of selection candidates is carried out in tiers I and II, and selection is carried out in tiers I to IV.

The success depended amongst other factors on the strategic distribution of genetically resistant animals amongst commercial herds (Petersen et al., 2022). The proof-of-concept study offered the first quantitative insights into the potential epidemiological benefits of gene-editing technologies, and how these may be most effectively implemented for infectious disease control in livestock. These epidemiological benefits will need to be complemented by systematic assessment of regulatory, economic and technological feasibility to balance these against ethical and societal concerns.

Conclusions

Selective breeding of animals that are genetically more resistant or resilient to disease constitutes a viable alternative or complement to vaccination and other preventative disease control measures. There is much natural genetic variation in animals' resistance or resilience to infections that could be exploited in breeding programs. However, identification of genetically resistant animals can be difficult in practice. Genome editing can help to discover important resistance or resilience genotypes that already exist in current populations, or to generate animals of the desired genotype.

Similar to vaccination, natural host genetic resistance rarely renders animals fully resistant to becoming infected and transmitting infections. Hence, if reduction in disease prevalence is the goal, both approaches would strongly benefit from shifting the current focus on improving individuals' resistance or resilience towards also reducing pathogen transmission. Recent developments in computational modelling and experimental designs make it now possible to estimate host genetic effects underlying disease transmission. These estimates can then be incorporated into epidemiological models to predict the impact of selective breeding alone or in combination with other disease control strategies on future disease prevalence.

References

- Anacleto O, Cabaleiro S, Villanueva B, Saura M, Houston RD, Woolliams JA, Doeschl-Wilson AB. Genetic differences in host infectivity affect disease spread and survival in epidemics. *Scientific reports*. 2019 Mar 20;9(1):1-2.
- Bishop SC. A consideration of resistance and tolerance for ruminant nematode infections. *Frontiers in Genetics*. 2012 Dec 14;3:168.
- Bishop SC, Woolliams JA. Genomics and disease resistance studies in livestock. *Livestock science*. 2014 Aug 1;166:190-8.
- Boelaert F, Hugas M, Ortiz PA, Rizzi V, Stella P, et al. The European Union summary report on data of the surveillance of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2015. *EFSA J*. 2016;14:e04643.
- Brooks-Pollock E, De Jong MC, Keeling MJ, Klinkenberg D, Wood JL. Eight challenges in modelling infectious livestock diseases. *Epidemics*. 2015 Mar 1;10:1-5.
- Burkard C, Opriessnig T, Mileham AJ, Stadejek T, Ait-Ali T, Lillico SG, Whitelaw CB, Archibald AL. Pigs lacking the scavenger receptor cysteine-rich domain 5 of CD163 are resistant to porcine reproductive and respiratory syndrome virus 1 infection. *Journal of virology*. 2018 Jun;92(16):e00415-18.
- Chase-Topping ME, Pooley C, Moghadam HK, Hillestad B, Lillehammer M, Sveen L, Doeschl-Wilson A. Impact of vaccination and selective breeding on the transmission of Infectious salmon anemia virus. *Aquaculture*. 2021 Mar 30;535:736365.
- Chase-Topping M., Plastow G., Dekkers J., Fang Y., Gerds V., et al. (2022) Proc. of the 12th WCGALP, Rotterdam, The Netherlands
- Dekkers, J., Rowland, R.R., Lunney, J.K. and Plastow, G., 2017. Host genetics of response to porcine reproductive and respiratory syndrome in nursery pigs. *Veterinary microbiology*, 209, pp.107-113.
- Doeschl-Wilson A, Knap PW, Opriessnig T, More SJ. Livestock disease resilience: from individual to herd level. *Animal*. 2021 Dec 1;15:100286.
- Eady SJ, Woolaston RR, Barger IA. Comparison of genetic and nongenetic strategies for control of gastrointestinal nematodes of sheep. *Livestock Production Science*. 2003 May 1;81(1):11-23.
- Goddard ME, Hayes BJ, Meuwissen TH. Genomic selection in livestock populations. *Genetics research*. 2010 Dec;92(5-6):413-21.
- Gharbi K, Matthews L, Bron J, Roberts R, Tinch A, Stear M. The control of sea lice in Atlantic salmon by selective breeding. *Journal of the Royal Society Interface*. 2015 Sep 6;12(110):20150574.
- Hjeltnes B, Borno G, Jansen M, Haukaas A, Walde C. *Fiskehelse* rapporten 2018. Oslo: Norwegian Veterinary Institute; 2019.
- Houston RD, Bean TP, Macqueen DJ, Gundappa MK, Jin YH, Jenkins TL, Selly SL, Martin SA, Stevens JR, Santos EM, Davie A. Harnessing genomics to fast-track genetic improvement in aquaculture. *Nature Reviews Genetics*. 2020 Jul;21(7):389-409.

- Hulst AD, de Jong MC, Bijma P. Why genetic selection to reduce the prevalence of infectious diseases is way more promising than currently believed. *Genetics*. 2021 Apr;217(4):iyab024.
- Jeon RL, Cheng J, Putz AM, Dong Q, Harding JC, Dyck MK, Plastow GS, Fortin F, Lunney J, Rowland R, Canada P. Effect of a genetic marker for the GBP5 gene on resilience to a polymicrobial natural disease challenge in pigs. *Livestock Science*. 2021 Feb 1;244:104399.
- Kappes MA, Faaberg KS. PRRSV structure, replication and recombination: Origin of phenotype and genotype diversity. *Virology*. 2015 May 1;479:475-86.
- Kemper KE, Elwin RL, Bishop SC, Goddard ME, Woolaston RR. *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* did not adapt to long-term exposure to sheep that were genetically resistant or susceptible to nematode infections. *International journal for parasitology*. 2009 Apr 1;39(5):607-14.
- Kimman TG, Cornelissen LA, Moormann RJ, Rebel JM, Stockhofe-Zurwieden N. Challenges for porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccinology. *Vaccine*. 2009 Jun 8;27(28):3704-18.
- Knap PW, Doeschl-Wilson A. Why breed disease-resilient livestock, and how?. *Genetics Selection Evolution*. 2020 Dec;52(1):1-8.
- Lunney JK, Steibel JP, Reecy JM, Fritz E, Rothschild MF, Kerrigan M, Tribble B, Rowland
- RR. Probing genetic control of swine responses to PRRSV infection: current progress of the PRRS host genetics consortium. In *BMC proceedings 2011 Dec* (Vol. 5, No. 4, pp. 1-5). BioMed Central.
- Luther H. Pig breeding in Switzerland. *European Pig Producers conference: 04 June 2018; Sorsee; 2018*.
- Meuwissen T, Hayes B, Goddard M. Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding. *Animal frontiers*. 2016 Jan 1;6(1):6-14.
- Petersen GE, Buntjer JB, Hely FS, Byrne TJ, Doeschl-Wilson A. Modelling suggests gene editing combined with vaccination could eliminate a persistent disease in livestock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022 Mar 1;119(9):e2107224119.
- Pooley CM, Marion G, Bishop SC, Bailey RI, Doeschl-Wilson AB. Estimating individuals' genetic and non-genetic effects underlying infectious disease transmission from temporal epidemic data. *PLOS Computational Biology*. 2020 Dec 21;16(12):e1008447.
- Pooley CM, Marion G, Doeschl-Wilson AB. Inference tools for Epidemiological Analysis and Modelling, Susceptibility, Infectivity and Recoverability Estimation. 2022a. <https://theteam.github.io/SIRE.html>
- Pooley CM, Marion G, Doeschl-Wilson AB. Inference tools for Epidemiological Analysis and Modelling, SIRE Precision Calculator. 2022b. <https://theteam.github.io/SIRE-PC.html>
- Råberg L, Graham AL, Read AF. Decomposing health: tolerance and resistance to parasites in animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009 Jan 12;364(1513):37-49.
- Raphaka K, Sánchez-Molano E, Tsairidou S, Anacleto O, Glass EJ, Woolliams JA, Doeschl-Wilson A, Banos G. Impact of genetic selection for increased cattle resistance to bovine tuberculosis on disease transmission dynamics. *Frontiers in veterinary science*. 2018 Oct 1;5:237.
- Tait-Burkard C, Doeschl-Wilson A, McGrew MJ, Archibald AL, Sang HM, Houston RD, Whitelaw CB, Watson M. Livestock 2.0—genome editing for fitter, healthier, and more productive farmed animals. *Genome biology*. 2018 Dec;19(1):1-1.
- Welderufael BG, Løvendahl P, De Koning DJ, Janss LL, Fikse WF. Genome-wide association study for susceptibility to and recoverability from mastitis in Danish Holstein cows. *Frontiers in genetics*. 2018 Apr 24;9:141.
- Whitworth KM, Prather RS. Gene editing as applied to prevention of reproductive porcine reproductive and respiratory syndrome. *Molecular Reproduction and Development*. 2017 Sep;84(9):926-33.
- Woolaston RR, Elwin RL, Barger IA. No adaptation of *Haemonchus contortus* to genetically resistant sheep. *International Journal for Parasitology*. 1992 May 1;22(3):377-80.

Diskussion



RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

Thank you very much for this presentation and your clear conclusions. The presentation is open for questions and comments now. Remember to mention your name and institution before you put your question.

THOLEN, BONN

Vielen Dank für den Vortrag. Ich glaube, wir probieren es in Deutsch. Ich komme von der Universität Bonn. Das soll jetzt nicht als Kritik verstanden werden, aber im Endeffekt ist es so ein kleiner Kontrast. Sie beginnen damit, indem Sie einen Mythos entsprechend beschreiben, dass ein Gen nicht alles sein kann, dass also sehr viele Gene daran beteiligt sind. Das würde für mich bedeuten, dass wir uns auf den Weg begeben müssen, diese ganzen Zusammenhänge zu beschreiben. Oder aber wir akzeptieren, dass im Endeffekt aufgrund der Evolution, da ein gewisses Gleichgewicht sich eingestellt hat. Jetzt komme ich zu meiner Frage, was sie tun oder was wir tun. Nicht sie, sondern was wir tun. Wir fokussieren uns auf bestimmte Gene. Wir machen das bei E. Coli, wir machen das bei PRRS. Und wir glauben, dass wir damit im Prinzip einen Quantensprung hinbekommen. Die Realitäten zeigen das auch. Nach meinem Verständnis sollten wir uns aber darauf fokussieren, dass wir eine möglichst große Variabilität in unseren Populationen behalten und eben das nicht tun. Und die entscheidende Frage für mich ergibt sich daraus, können wir da auch große Fehler machen? Das heißt, diese Inter-

aktion zwischen Toleranz, Resistenz und Infektiosität. Die werden aus meinem Blickwinkel eine nicht günstige Beziehung haben und wir fokussieren uns aber auf die Beziehung zu Produktionsmerkmalen. Also die Frage ist, gehen wir mit dieser ganzen Technologie oder mit diesen ganzen Strategien, machen wir nicht einen großen Fehler, dass wir also im Endeffekt genau das nicht erreichen, was wir wollen? Robuste Tiere?

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Ja. Sie sprechen mir ganz aus dem Herzen. Es stimmt. Und es tut mir leid, wenn ich das nur so ein bisschen gestreift habe. Ich habe das dargestellt mit diesen zwei Genen, weil das ein gutes Beispiel ist. Mein Verständnis ist auch, dass die Züchtungsfirmen, die nicht mehr zum Beispiel auf diese GBP Five Gen null spezialisieren, auch aus dem Grund, weil das Gen einfach gar nicht so viel macht, weil die Natur natürlich schlauer ist. Es stimmt schon, es ist naiv zu denken, dass es ein Gen gibt, das alles reguliert und dass es keine Nachteile hat. Es ist wirklich naiv zu denken u.a. bei Gen Editing. Man muss sich darüber auch bewusst sein. Ist auch schwer zu beantworten, denn wenn man jetzt auf einmal ein Tier hat, das ganz resistent ist und man kann potenziell eine Krankheit damit ausschalten, das wäre ja das gleiche wie mit Impfstoffen, das ist ja auch immer ein Impfstoff, die haben ja auch eine kurze Zeit, wo sie funktionieren, weil irgendwann sind die Pathogene natürlich schlauer und ändern sich. Dann sollte man sie nicht anwenden, weil sie Nebenwirkungen haben könnten. Es ist

wirklich eine schwere Diskussion und es stimmt, es ist gut, dass diese Variation existiert und dass viele Gene diese Resistenz einbringen. Und deswegen wird ja auch jetzt Genomic Selection etabliert, jedes Tier hat einen Zuchtwert, der sich auf alle Gene bezieht und nicht nur auf eins. Und man sollte das auf keinen Fall vernachlässigen und nur nach dem einen suchen. Und ich glaube, das ist eines dieser großen Effekte, das ist wichtig, das ist sehr wichtig zu wissen. Also danke für den Hinweis.

RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

vielen Dank. Ich würde gern noch möglichst viele Fragen und Antworten zulassen. Also, wenn es geht kurz und auf den Punkt, bitteschön.

CHRISTA KÜHN, DUMMERSTORF

eine kurze Frage. Wir sehen ja, dass gerade viele der Entdeckungen, was Resistenz angeht, Virus gegen Viruserkrankung sind, die an spezifische Rezeptoren binden. Der D163 ist ein zentraler Makrophagen Faktor und nicht umsonst wahrscheinlich gibt es keine natürliche Variation. Ist es sinnvoll, gerade bei den Viruserkrankungen? Es sind zwar die low hanging fruits für die disease resistant Genome Editing, ist das sinnvoll unsere Eukaryonten, die jedoch ganz andere Produktionsphasen haben, zu editieren für eine Viruserkrankung, für Viren, die viel schneller mutieren können. Ist es sinnvoll, gerade da, so viel zu investieren, da wird ganz viel zur Zeit gemacht. Auch bei anderen Spezies, ist das sinnvoll, dass wir uns da so fokussieren?

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Gut, ich habe die Antwort nicht. Die gleiche Frage stellt sich meiner Meinung auch mit Impfstoffen. Es ist eigentlich das gleiche. Gut, Editierung ist natürlich noch so, das ist langfristig und es gibt auch viel Forschung, die sagt okay, kann man. Wenn es wirklich Nachteile hat, kann man das Gen auch wieder raus editieren. Also wenn das mal in der Bevölkerung ist und da gibt es auch viel Forschung, die sich damit befassen. Also die Frage ist eine wirklich berechtigte

Frage. Nicht reinzuschauen, wenn man eine potenzielle Lösung hat, ist vielleicht auch nicht gerade das Richtige. Ja, ich meine das mit Corona auch – Man braucht eine schnelle Lösung. Das gar nicht zu machen ist wahrscheinlich auch nicht richtig. Man lernt ja auch viel. Und die Frage ist ja, wenn man das wissenschaftliche Wissen hat, ist ein bisschen eine Bombe, setzt man die dann ein oder nicht? Wir sind Wissenschaftler und es ist eigentlich unsere Aufgabe, genau zu sagen, was könnte man wissenschaftlich erreichen und was sind die Gefahren? Aber die Entscheidung, die trägt letztendlich jemand anders. Ja, es ist sehr schwierig. Habe auch meine Zweifel.

BENNEWITZ, HOHENHEIM

vielen Dank für den schönen Vortrag. Zu Beginn haben Sie ja Genome Editing für monogene Merkmale nur mit Selektion für komplexe Merkmale dargestellt. Dann haben Sie über Genome Editing gesprochen. Aber wir sehen eben doch, dass die meisten Merkmale quantitativer Natur sind. In welche Richtung müsste sich denn genomische Selektion weiterentwickeln, um eben auch diese Merkmale wie Resistenz, Toleranz oder vielleicht auch Resilienz mit einzubinden? Wir haben es schon so gesagt, das Social Interaction Models, Super Spreader Events vermeiden. Also gibt es in die Richtung auch Ansätze, das weiterzuentwickeln? Die klassischen Methoden für quantitative Merkmale?

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Meine Hauptforschung ist eigentlich in die Richtung. Also ich bin eigentlich mehr in dem Camp. Es gibt natürliche Variationen. Nehmen wir die her. Wir haben so viel zu entdecken. Und in meinem Artikel steht das auch. Ihr habt es heute nicht so aufgefasst. Es ist ein bisschen technisch und ich wollte nicht so unbedingt Gleichungen zeigen. Aber meiner Meinung nach gibt es diese neuen Merkmale Resistenz, Toleranz, man muss da besser reinschauen, man muss Experimente machen, und neue statistische Methoden entwickeln, die man in Feldstudien auch aufnimmt, wie man Tiere identifizieren kann, die genetisch ein-

fach weniger Krankheit verbreiten. Und wir machen das zum Beispiel für Tuberkulose. Also das wurde ja gestern vorgestellt, in Großbritannien gibt es schon eine Züchtung für TB Resistenz und wir haben jetzt ein Projekt, wo wir versuchen, dass wir die Ineffektivität auch noch anschauen. Ja, also nach meiner Meinung, man soll einfach nach mehr neuen Merkmalen schauen und Phänotypen sammeln.

SWALVE, HALLE

Ich möchte noch einen Kommentar machen. Ich finde die Arbeit auf diesem Gebiet extrem wichtig und wertvoll und man kann natürlich kontrovers diskutieren, ob wir tatsächlich eine Population umeditieren sollten oder um züchten sollten. Aber auf jeden Fall wäre es gut, möglichst viel Kenntnis zu haben über die Effekte einzelner Gene, um die dann beispielsweise zu nutzen für ein differenziertes Management von Tiergruppen. Also das ist auf jeden Fall ein ganz starkes Argument und das ist ja auch das Argument in der Humanmedizin, da geht es ja nicht um Selektion, da geht es um differenziertes Management von Individuen und die Arbeit ist extrem wertvoll, finde ich.

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Danke, Precision Medizin. Vielen Dank für den Kommentar.

RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

Eine letzte Wortmeldung. Und dann müssen wir weiter.

VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Danke für den Vortrag. Ich habe nochmal eine konkrete Frage zu GBP fünf. Können Sie was dazu sagen, was auf zellulärer Ebene passiert, dass es zu dieser Resistenz gegenüber Perthes kommt? Und kann man das eventuell auch übertragen? Wenn ja, auf welche anderen viralen oder Infektionskrankheiten?

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Nicht mein Spezialgebiet. Also ich weiß, es hat mit der Virus Replikation zu tun, aber es wird aktiv beforscht aber andere Leute, die da forschen, also auch die Züchtungsfirmen, die wissen vielleicht mehr darüber. Also, ich weiß, dass in Roslin meine Kollegen aktiv daran forschen. Und die Ergebnisse kommen bald.

RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

Wollten Sie noch nachfragen? Gut, dann würde ich das gerne hier an dieser Stelle zunächst unterbrechen. Vielleicht kommen wir ja gleich darauf zurück. Je nachdem, was der nächste Vortrag ergibt. Und ansonsten haben wir ja auch noch die Pausen heute im Laufe des Tages, um weiter zu diskutieren. Also ganz, ganz herzlichen Dank nochmal für Ihr Kommen und für Ihren Beitrag.

Resistenzzüchtung bei Nutzpflanzen



Schaderreger und epidemiologische Grundlagen

Nutzpflanzen werden von zahlreichen Schaderregern befallen. Dazu gehören luftbürtige Pilze, bodenbürtige Pilze, Oomyceten, Protisten, Phytoplasmen, Bakterien, Viren, Viroide, Nematoden und Insekten. Besonders die intensive Landwirtschaft mit engen Fruchtfolgen und homogenen Sortenstrukturen bietet Angriffsflächen für Schaderreger und kann zu einem epidemischen Verlauf des Befalls führen. Dem wird mit dem chemischen Pflanzenschutz, aber in zunehmenden Maßen mit ackerbaulichen und züchterischen Maßnahmen vorgebeugt.

Als Resistenz wird die Fähigkeit der Pflanze bezeichnet, Wachstum und Entwicklung eines Schaderregers nach dem Kontakt zu reduzieren (Antibiosis). Es gibt unspezifische Resistenzmechanismen wie mechanische Barrieren (z.B. behaarte Blätter), die beispielsweise den Befall mit Insekten verhindern. Von Toleranz spricht man, wenn eine Wirtspflanze trotz Befall keinen wesentlichen Leistungsabfall zeigt.

Die Epidemiologie bei monogener Resistenz ist – insbesondere bei luftbürtigen Erregern – durch starke Schwankungen der Erregerpopulationen gekennzeichnet. Nach der Einführung resistenter Sorten und deren großflächigem Anbau bilden sich virulente Rassen (Pathotypen), die in kurzer Zeit zum Zusammenbruch der Resistenz führen. Daraufhin reagiert die Züchtung mit neuen Sorten, die über anderer Resistenzgene verfügen. Auch deren Resistenz wird früher oder später durchbrochen, so dass das Wechselspiel zwischen Resistenzen einerseits und

Virulenzen andererseits weitergeht. Soweit die Theorie. In der Praxis gibt es jedoch Maßnahmen, dem schnellen Zusammenbruch der Resistenzen vorzubeugen.

In der Vergangenheit gab es katastrophale Epidemien, die zu Hungersnöten oder der kompletten Aufgabe einer Kulturart geführt haben. Beispiele sind die Kraut- und Knollenfäule in Irland sowie der Kaffeerost auf Sri Lanka im 19. Jahrhundert oder die *southern leaf blight* Epidemie im Mais im mittleren Westen der USA im Jahr 1970.

Molekulare und genetische Grundlagen der Resistenzzüchtung

Die monogene Resistenz ist grundsätzlich rassen-spezifisch, wobei dem Resistenzgen ein Effektorgen auf Seiten des Erregers entspricht. Grundlegende Entdeckungen zeigten, dass Pflanzen verschiedene Strukturen wahrnehmen können, die im Allgemeinen von Mikroben über hochaffine Zelloberflächenmuster- Erkennungsrezeptoren (PRR: *pattern recognition receptor*) kodiert werden.

Die Resistenzreaktion läuft in zwei Phasen ab (Abbildung 1). Zunächst muss es zur Erkennung des Pathogens kommen, was durch extrazelluläre Oberflächen-PRRs gesteuert wird, die durch die Erkennung evolutionär konservierter PAMPs oder MAMPs aktiviert werden. Dazu haben Pflanzen bestimmte Rezeptoren entwickelt, mit denen Moleküle, die vom Pathogen gebildet werden (PAMP: *pathogen associated molecular pattern*), erkannt werden. Diese Rezeptoren sind

typischerweise Leucinreiche Rezeptorkinasen LRR-RK). Danach kommt es zur Weiterleitung des Signals innerhalb der Zelle durch *mitogen-activated protein* (MAP) Kinasen (MAPK), die durch die Änderung des Phosphorylierungsstatus ihrer Zielproteine die Signaltransduktion von der Zelloberfläche zum Kern bewerkstelligen. An deren Ende steht die Aktivierung von Resistenzgenen, bei denen es sich beispielsweise um Transkriptionsfaktoren handeln kann (2. Phase, Abwehr). Danach können Metabolite oder Proteine gebildet werden, die das Pathogen gezielt angreifen, z.B. Chitinasen, die die Zellwand von Pilzen angreifen und/oder es kommt zum lokalen Zelltod der infizierten und benachbarten Zellen, was als Hypersensitivität bezeichnet wird und sich in sichtbaren Nekrosen manifestiert. Außerdem haben Pflanzen ein ausgeklügeltes System zur Pathogeninduzierten Signalweitergabe an andere Pflanzenteile entwickelt. Insbesondere Bakterien und Pilze bilden Effektor-Moleküle zur Wirtsmanipulation. Effektoren sind typischerweise Proteine mit aminoterminalen Sekretionssignalen, die sich entweder im Apoplast befinden oder durch unterschiedliche Mechanismen in die Wirtszelle gelangen. Eine Rolle von Effektoren ist die Unterdrückung von Immunantworten des Wirts. Effektor-Moleküle wurden früher als Avirulenzfaktoren oder Elicitoren bezeichnet. Heute wer-

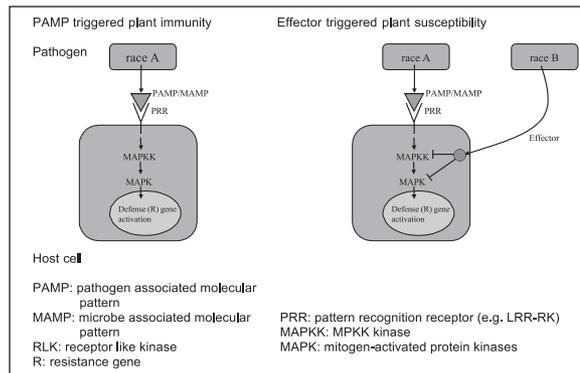


Abbildung 1: Erkennung und Abwehr von Schaderregern im pflanzlichen Wirt-Pathogen-System.

den die Gene als *pathogen effector genes* oder *avirulence effector genes* bezeichnet.

Die monogene (qualitative) Resistenz erstreckt sich von völliger Immunität bis zu völliger Anfälligkeit (+/- Reaktion). Sie ist züchterisch leicht zu handhaben, unterliegt keinen oder geringen Genotyp-Umweltinteraktion und ist oft mit Hypersensitivität verbunden.

Polygene (quantitative) Resistenzen zeigen dagegen grundsätzlich keine Pathotypenspezifität. Sie wirken gleichmäßig gegen alle Rassen, und haben eine mittlere bis hohe Genotyp-Umweltinteraktion. Sie bilden damit eine breitere Resistenzgrundlage, die von Änderungen des Rassenspektrums unabhängig ist und dadurch die Möglichkeit eines Resistenzverlustes minimiert. Die Wirkung beruht eher auf einer Behinderung des Pathogenwachstums als auf Hypersensitivität (nicht durch +/- Reaktion gekennzeichnet). Quantitative Resistenzen sind somit dauerhafter als qualitative Resistenzen. Allerdings sind sie züchterisch schwer zu handhaben, weil nach Kreuzung mit resistenten, aber nicht angepassten Genotypen große Nachkommenschaften untersucht werden müssen.

Prinzipien der Resistenzzüchtung

Zunächst sollen Verfahren zur genotypischen und phänotypischen Bestimmung von Resistenz beschrieben werden. *In vitro* Tests und Tests mit isoliertem Toxin sind hochgradig artifizielle Verfahren, die zwar sehr gut standardisiert werden können, aber meist erfolglos waren, weil Resistenz von Einzelzellen oder *in vitro* kultivierten Pflanzenteilen nicht mit der Resistenz der ganzen Pflanze unter Feldbedingungen korreliert.

Blattsegmenttests stellen die nächste Stufe zur Praxisnähe dar (Abbildung 2). Es handelt sich um eine wichtige Methode zur Resistenzbestimmung oder Rassenbestimmung bei biotrophen Erregern (z.B. Rost, Mehltau). Dabei werden unter semisterilen Bedingungen abgetrennte Pflanzenteile, einzelne Blättern oder Blattscheiben mit dem Erreger inokuliert. So wird zum Beispiel die Braunrost-Resistenz

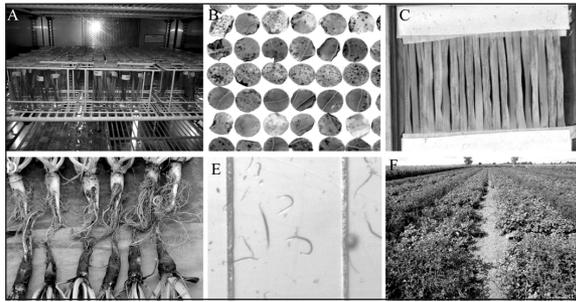


Abbildung 2: Phänotypische Bestimmung von Resistenz. (A) *in vitro* Konservierung von Weizenrost-Isolaten (ETH Zürich). (B) Blattsegment-Resistenztest auf *Cercospora* Resistenz. (C) Netzflecken-Test mit einzelnen Blättern bei der Gerste. (D) *Rhizoctonia*-Resistenztest im Gewächshaus. (E) Quantitative Bestimmung freilebender Nematoden unter dem Mikroskop nach Schlupf aus Gerstenwurzeln. (F) *Phytophthora*-Resistenztest im Feld, Photo: BASF Plant Science

beim Roggen geprüft, indem Blattscheiben auf Benzimidazol-Agar inokuliert werden.

In Gewächshaus und Klimakammer werden ganze Pflanzen meist mit einem definierten Inokulum getestet. Der Test kann in sehr frühen Generationen beginnen und an Einzelpflanzen durchgeführt werden, was aber nur bei qualitativer Vererbung sinnvoll ist. Beispiele sind die Bestimmung der Nematodenresistenz durch Applikation der Larven an die Wurzeln sowie der Virusresistenz nach mechanischer Inokulation oder nach Standardinfektion mit übertragenden Insekten.

Für die Bestimmung quantitativer Resistenzen wird ausreichend Saatgut benötigt, was im Falle der Linienzüchtung bei Getreide erst in späteren Generationen (ab F3) möglich ist. Um den Befallsgrad zu quantifizieren, werden der Genotypen spaltender Generationen in eine Infektionsskala (meist 1 = vollständig befallsfrei bis 9 = vollständig befallen, siehe auch Abbildung 3) eingeteilt.

In zunehmendem Maße werden Resistenzen genotypisch selektiert. Für zahlreiche monogene Resistenzen liegen eng gekoppelte molekulare Marker vor, die in sehr frühen Generationen eingesetzt werden

(Marker-gestützte Selektion). Für quantitative Resistenzen bietet sich die genomische Selektion an, sofern validierte Marker-Trait Assoziationen vorliegen.

Die Bestimmung von Resistenz unter Feldbedingungen ist vor allem bei der quantitativen Resistenz die *ultima ratio*, weil sie unter Praxisbedingungen stattfinden kann. Allerdings muss hier auch der höchste Aufwand betrieben werden (Abbildung 2).

Wie kann im Feld eine gleichmäßige Inokulation gewährleistet werden? Die natürliche Infektion ist ein typisches Testverfahren für luftbürtige Pilze. Hier wird ein anfälliger Standard als Inokulum in Hauptwindrichtung in Streifen angebaut (Infektionsstreifen). Um den Infektionsdruck zu erhöhen, kann eine künstliche Inokulation im Feld durchgeführt werden. Beispiele sind die Blatt- und Ähreninfektion durch Sprühinfektion mit Konidien (*Septoria tritici*, *Fusarium*, *Claviceps*), die Maisstoppelmethode beim Weizen zur Bestimmung der *Fusarium* Resistenz, wie sie vom BSA für amtliche Prüfungen verwendet wird oder die Mulchsaat in Vorjahresbestände, die mit dem Erreger von Fußkrankheiten infiziert waren.

Ergebnisse der Resistenzzüchtung und Züchtung dauerhaft resistenter Sorten

Die Resistenzzüchtung in Deutschland war in den letzten Jahrzehnten unterschiedlich erfolgreich (Abbildung 3). Während die Einführung monogener, hochwirksamer Resistenzen gegen Getreide-Virosen und Kartoffelnematoden zu einem sprunghaften Anstieg der durchschnittlichen Boniturwerte bei den behördlichen Sortenprüfungen zeigte, vollzog sich die Verbesserung der Pilzresistenz deutlich langsamer. Aber auch hier gibt es Unterschiede. Bei Gelbrost und Mehltau war die Züchtung relativ erfolgreich, während der Züchtungsfortschritt bei Fusarien deutlich langsamer war. Das liegt vor allem an der mangelnden Verfügbarkeit wirksamer Resistenzen. Die Züchtung dauerhaft resistenter Sorten ist ein primäres Ziel der Resistenzzüchtung. Dazu gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten. Die erste besteht in der Einkreuzung quantitativer Resistenz. Diese führen zwar nicht zu einer vollständigen Resistenz,

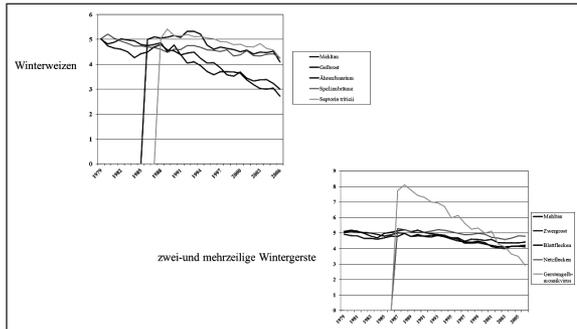


Abbildung 3: (A) Entwicklung der durchschnittlichen Boniturwerte bei der Sortenprüfung durch das Bundessortenamt für einige Pilzkrankungen bei Winterweizen und Wintergerste (Jung 2013). (B) Auszug aus der beschreibenden Sortenliste des Bundessortenamtes (Wintergerste).

bleiben aber über lange Zeiträume stabil. Eine zweite Alternative besteht darin, mehrere oder möglichst alle bekannten Resistenzgene in einer Sorte einzulagern. Das Problem hierbei ist, dass Resistenz gegen verschiedene Rassen oft durch multiple Allele desselben Gens bedingt wird. In einer diploiden Art wie der Gerste, deren Sorten reine (nahezu vollständig homozygote) Linien sind, kann an einem Resistenzlocus nur ein Allel vorhanden sein. In einer Hybrid-sortenart wären es maximal zwei.

Dieses Problem kann durch Sortenmischungen umgangen werden. Vielliniensorten (*multi lineal varieties*) stellen eine Mischung von sonst einheitlichen, aber verschiedene Resistenzgene enthaltenden Linien dar. Die Linienmischung kann aufgrund der laufenden Bestimmung des Rassenspektrums der Pilzpopulation von Zeit zu Zeit geändert werden. Beispiele für die Nutzung von Vielliniensorten sind Gerstenmischungen in England, Weizenmischungen in Mexiko oder Hafermischungen in den USA.

Resistenzzüchtung mit Hilfe gentechnischer Verfahren

Die Gentechnik bietet interessante Lösungen für die Züchtung dauerhaft resistenter Sorten an. So können

verschiedene Resistenzallele an verschiedenen Loci in einer Sorte akkumuliert werden (*gene pyramiding*). Dies war durch die phänotypische Selektion unmöglich, wenn die Allele den gleichen Phänotyp (also Resistenz) bedingen. Dann konnte nur durch aufwändige Nachkommenschaftsanalysen unterschieden werden, ob eine Linie ein, zwei oder mehr Resistenzallele beherbergt. Das Ergebnis sind Sorten, die mit Hilfe gentechnischer Verfahren (molekulare Marker) gezüchtet wurden, aber *de jure* keine gentechnisch veränderten Organismen (GvO) darstellen.

Die Transformation von Resistenzgenen aus anderen Arten stellt im Grunde nur eine Erweiterung der oben genannten Methode dar. Ganz anders sieht es aber bei der rechtlichen Bewertung aus, denn es handelt sich um GvO. Es gibt zahlreiche Beispiele, wie nach Transformation unterschiedlicher Gene Resistenzen hervorgerufen wurden. Besonders erfolgreich ist die Transformation mit kurzen Sequenzen viraler Genome, die nach Transkription in der pflanzlichen Zelle zum Abbau der viralen RNA durch RNAi führen. Dieser Mechanismus ist universell einsetzbar. Lediglich die zu transformierende virale DNA muss Homologie zu dem Pflanzenvirus-Genom aufweisen. Auf diese Weise wurden vollständig resistente Sorten gezüchtet. So beruht beispielsweise ein Großteil der Papaya Produktion auf gentechnisch veränderten Sorten, die vollständig resistent gegen das *papaya ringspot virus* sind. Dieses Virus ist wie alle Pflanzenviren nicht bekämpfbar und führte zum Erliegen des Papaya-Anbaus in vielen Anbauregionen.

Eine besondere Erfolgsgeschichte ist die Resistenz gegen Insekten durch Einsatz von *bt*-Genen aus *Bacillus thuringiensis*. Dieses ubiquitär vorkommende Bakterium bildet ein Toxin (*bt*-Toxin), das hochspezifisch toxisch auf Larven von Lepidopteren, Dipteren und Coleopteren wirkt. Gegen saugende Insekten (z.B. Blattläuse) besteht dagegen keine Wirksamkeit. Es entfaltet auch keine Wirkungen auf Nicht-Zielarten wie Marienkäfer, Honigbienen, parasitäre Hymenopteren oder Flurfliegen. Daher

wird das Toxin seit Jahren im biologischen Landbau genutzt.

Das Pro-Toxin des Bakteriums wird im alkalischen Milieu des Insektendarms aufgelöst und durch Proteasen in ein kleineres aktives toxisches Protein (-Endotoxin) gespalten. Dieses bindet an spezifische Rezeptoren im Insektendarm. Dadurch werden die Zellen lysiert und die Insektenlarve stirbt ab. Im stark sauren Milieu des Säugermagens ist das bt-Toxin dagegen unwirksam und wird durch Proteasen schnell abgebaut. Heute sind zahlreiche *bt*-Gene aus unterschiedlichen *Bacillus thuringiensis*-Stämmen bekannt. Die Sequenzhomologien liegen zwischen 20 und 90%. Sie stellen ein wertvolles Reservoir für die Züchtung dar, falls ein *bt*-Gen seine Wirksamkeit verliert.

Bereits in den 1980iger Jahren wurde das *bt*-Gen in Pflanzen eingeführt. Seitdem hat es einen unvergleichlichen Siegeszug angetreten. Seit den 1990iger Jahren werden *bt*-resistente Pflanzen wie Mais, Baumwolle und Auberginen weltweit angebaut. Seit Jahren liegt die Fläche bei über 100 Millionen ha. Erstaunlicherweise ist die Resistenz größtenteils immer noch wirksam, was auch – zumindest in den USA - auf ein ausgeklügeltes Resistenzmanagement mit Refugienstrategie zurückzuführen ist. In der EU ist eine Nutzung der *bt*-Resistenz auf Grund der restriktiven Gesetzgebung praktisch nicht möglich.

Resistenz gegen tierische Schaderreger

Tierische Schaderreger (Wirbellose) wie beißende und saugende Insekten, Milben, Collembolen und Nematoden bereiten zunehmend Probleme im Pflanzenbau, weil wichtige Wirkstoffe aus gesellschaftspolitischen Gründen nicht mehr verfügbar sind oder demnächst nicht mehr verfügbar sein werden. Durch den Klimawandel bedingte milde Winter verschärfen das Problem, weil sich der Metabolismus und die Reproduktionsrate der Insekten-Populationen mit steigender Temperatur erhöht. Ein durchschnittlicher Anstieg der Oberflächen-Temperaturen um 2°C erhöht die Verluste durch Insekten-Schädlinge bei Weizen um 6%, bei Reis um 19% und bei Mais

um 31% (Deutsch, Tewksbury et al. 2018). Die stärksten Ertragsverluste werden in den ertragreichsten Regionen der Erde erwartet. Bei einem Temperaturanstieg um 2°C werden für die Weizen-Produktion in Deutschland zusätzliche jährliche Ernteverluste nur durch Insekten in Höhe von 0.36 – 1.03 Mill t/a (= 2.1 – 6.2%) prognostiziert. Daher wird auch hier Resistenzzüchtung zunehmende Bedeutung erlangen.

Pflanzen haben im Verlaufe der Evolution zahlreiche Abwehrmechanismen gegen Insekten entwickelt, die auch züchterisch genutzt werden können. Dies sind zum einen konstitutive Mechanismen wie kuticulare Wachse mit anti-adhäsiver Wirkung, die das Anheften des Insekts auf der Oberfläche behindern, morphologische Barrieren wie Dornen, Stacheln, Trichome (und die darin vorhandenen Substanzen), und die Lignifizierung als mechanische Barrieren sowie konstitutiv gebildete Gift- und Abwehrstoffe (z.B. Solanin). Daneben kann Resistenz gegen Schadtier durch die Biosynthese spezifischer sekundärer Metabolite mit anti-nutritiven Wirkungen induziert werden.

Bisher liegt der Kenntnisstand über die genetischen Ursachen der Resistenz gegen tierische Schaderreger weit hinter dem zurück, was wir über Resistenzen gegen Bakterien, Pilze und Viren wissen. Aus diesem Grund, vor allem aber wegen der schwierig durchzuführenden Tests steht die Resistenzzüchtung hier noch in den Anfängen. In Deutschland gibt es kaum landwirtschaftliche Sorten mit Insektenresistenz. Ein weiterer Grund lag in der Verfügbarkeit von billigen Insektiziden. Eine Ausnahme stellt die Züchtung auf Nematodenresistenz dar, die insbesondere bei Kartoffeln und mit Abstrichen auch bei Zuckerrüben große Erfolge erzielt hat. Das ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass bereits in den 1980iger Jahren der Einsatz von Nematizide verboten wurde.

An unserem Institut wurde kürzlich durch die Identifikation des *Hs4* Gens für Zysten-Nematoden-Resistenz in Beta-Rüben ein weiterer Durchbruch auf dem Weg zur Entschlüsselung der molekularen Interaktionen zwischen Pflanze und Schadtier ge-

schaft. Das Gen verleiht vollständige Resistenz gegen Rüben- Zystennematoden nicht nur in Zuckerrüben, sondern auch – wie erste Ergebnisse andeuten – in nicht verwandten Kulturarten.

Fazit und Ausblick

Die Resistenzzüchtung hat in den letzten Jahrzehnten große Erfolge aufzuweisen. Das durchschnittliche Resistenzniveau neu zugelassener Sorten ist kontinuierlich gesteigert worden. Während der Anstieg bei Pilzresistenz langsam voranschritt, gab es deutliche Verbesserungen in kurzer Zeit hinsichtlich Virus- und Nematodenresistenz. Dagegen hatte die Züchtung insektenresistenter landwirtschaftlich genutzter Sorten bisher keine Bedeutung. Sie stellt neben der Züchtung dauerhaft resistenter Sorten eine besondere Herausforderung dar.

Gentechnische Verfahren haben hier wie in allen Bereichen der Pflanzenzüchtung stark zunehmende Bedeutung. Die politisch gewollte Reduktion des chemischen Pflanzenschutzes erfordert neue Strategien für die Resistenzzüchtung. Zum einen müssen die genetischen und molekularen Grundlagen der Wirt-Pathogen Interaktion weiter untersucht werden. Zum anderen dient die Gentechnik durch Transformation oder *genome editing* zur Schaffung neuer genetischer Variation. Dies wurde kürzlich eindrucksvoll durch eine Arbeit gezeigt, in der erstmals Weizen durch *genome editing* erzeugt wurde, der vollständig resistent gegen Mehltau ist (Wang, Cheng et al. 2014, Li, Lin et al. 2022). Derartige Erfolge der Resistenzzüchtung sollten auch den Kritikern endlich die Augen öffnen, die meinen, dass wir auf neue Technologien verzichten können.

Literaturverzeichnis

Deutsch, C. A., J. J. Tewksbury, M. Tigchelaar, D. S. Battisti, S. C. Merrill, R. B. Huey and R. L. Naylor (2018). „Increase in crop losses to insect pests in a warming climate.“ *Science* 361(6405): 916-919.

Jung, C. (2013). Pflanzliche Resistenz gegen Schaderreger und Pflanzenschutz. Lehrbuch der Phytomedizin. H.-M. Poehling and J.-A. Verreet. Stuttgart, Eugen Ulmer: 415-432.

Li, S., D. Lin, Y. Zhang, M. Deng, Y. Chen, B. Lv, B. Li, Y. Lei, Y. Wang, L. Zhao, Y. Liang, J. Liu, K. Chen, Z. Liu, J. Xiao, J.-L. Qiu and C. Gao (2022). „Genome-edited powdery mildew resistance in wheat without growth penalties.“ *Nature* 602(7897): 455-460.

Wang, Y., X. Cheng, Q. Shan, Y. Zhang, J. Liu, C. Gao and J.-L. Qiu (2014). „Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew.“ *Nat Biotech* 32(9): 947-951.

Diskussion



RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

Herzlichen Dank für diesen beeindruckenden Beitrag. Der Beitrag steht zur Diskussion.

BAHRS, HOHENHEIM

Toller Überblick. Fand ich ganz wunderbar. Auch als Ökonom hervorragend verständlich mit vielen Fragen, die sich dabei stellen. Eine ist insbesondere, dass deutlich wurde, wenn sie es nicht sowieso schon alle wissen. Recht tolles Tool CRISPR CAS und was man damit erreichen kann. Und ich habe den Eindruck aus den bisherigen Diskussionen gewonnen, dass es eine Technologie ist, die im Grunde genommen unaufhaltsam ist. Wird es Ihres Erachtens in Deutschland und Europa eingesetzt werden, weil es aus Drittstaaten mit deren Produkten importiert wird, ohne dass es erkennbar sein könnte oder nachprüfbar, dass dies CRISPR CAS Technologie sein könnte? Oder wird der Druck innerhalb Deutschlands, respektive der EU so groß werden, weil man merkt, da ist so eine Stärke drin und wir brauchen das für Eigenversorgung, für die globale Versorgung? Das ist meine erste Frage. Wird das ein importierter Druck sein oder ein generischer Druck von innen? Und die zweite Frage ist, wie schätzen Sie das aus Ihrer Perspektive ein, ob die Etablierung von CRISPR CAS bei tierischen Einsatzfeldern eine größere Herausforderung darstellt und ob wir dann in Zukunft eine zweigeteilte Welt haben könnten? CRISPR CAS bei Pflanzen ja und bei Tieren nein. Was würde dafür und was würde evtl. dagegensprechen?

JUNG, KIEL

Also zur zweiten Frage. Das kann für Deutschland natürlich wesentlich besser beantwortet werden. Ich fände das sehr sympatisch, wenn ich sehe hornlose Rinder, ASP resistente Schweine. Das sind doch hochinteressante, spannende Ziele, die wir alle haben wollen. Und deswegen kann ich mir gut vorstellen, dass das auch bei Tieren akzeptiert wird. Man muss auch bedenken, in anderen Ländern sieht es ganz anders aus. Und da kommen wir zur ersten Frage. Sie wissen sicherlich auch ökonomisch sehr interessant, dass viele Agrarprodukte aus Regionen wie Nordamerika, USA, Kanada, Argentinien, Brasilien, Australien haben CRISPR CAS dereguliert. Das ist die Forderung, die auch hier in Europa von allen wissenschaftlichen Organisationen in allen europäischen Ländern erhoben wurde, dass eine Mutation, wie Sie sie gerade gesehen haben, von drei Basen, vier Basen, sagen wir, um das mal zu relativieren. Das ist ein Genom Ausdruck, wenn Sie das auf ein Blatt Papier ausdrucken. Times New Roman zwölf von Kiel bis Kathmandu 6600 Kilometer. Da haben Sie einen Buchstaben verändert. Ein Buchstabe allein in natürlichen Mutationen auf einem Hektar Weizen sind mehrere Millionen natürliche Mutationen. So, und dieser eine Buchstabe, der ist dereguliert in fast allen großen Agrarländern, das heißt dereguliert. Alle Züchter können damit arbeiten, ohne Genehmigung, weitere Genehmigung, behördliche Genehmigung, ohne Anmeldung. Das heißt, die Sorten sind nicht gekennzeichnet und keiner weiß, ob die Veränderung durch CRISPR CAS

oder durch spontane Mutagenese oder durch natürliche Mutagenese passiert ist. Und damit, das können Sie zwar nachweisen und das ist leider etwas, was viele Kritiker nicht verstehen, die dann begeistert sind. Ja, wir können CRISPR CAS nachweisen. Das kann bei uns jeder Masterstudent. Aber sie können sie nicht unterscheiden von einer natürlichen oder spontanen Mutation. Und da ist der Willkür Tür und Tor geöffnet. Und es gibt da den ersten Fall einer Raps Sorte, die vom Markt genommen wurde, weil sie über nicht von CRISPR CAS, sondern der Vorgängerentechnologie erzeugt wurde. Eine herbizid tolerante Raps Sorte die jetzt vom Markt genommen werden musste aufgrund des EuGH Urteils vor zwei Jahren, dass das gentechnisch verändert ist. Und da hat die Firma gesagt ach nee, das war gar nicht CRISPR CAS, das war eine spontane Mutagenese, also nicht CRISPR CAS. Sie hieß damals anders. Dies zeigt das schon, wie es kommen wird. Reine Willkür. Und ein Gesetz, das man nicht nachvollziehen kann, bringt eigentlich nichts. Deswegen ist hier dringender Bedarf für eine neue Regulierung. Und in Brüssel tut sich ja offensichtlich einiges. Das hat man erkannt. Und auch bei den Kritikern. Gerade Herr Habeck hat sich ja auch geäußert, dass man darüber nachdenken sollte, diese Technologien einzusetzen. Ich hoffe doch, vor allen Dingen nach dem größten Gentechnik Freisetzungen Experiment aller Zeiten, nämlich der Impfung mit dem Corona Impfstoff, hoffe ich doch, dass sich da eine etwas sachlichere Sichtweise durchsetzt, dass Chancen und Risiken endlich mal ins Verhältnis zueinander gebracht werden. Das erste Argument nach dem Motto, das kommt ja sowieso alles rein, ich glaube, das wird die Bevölkerung nicht überzeugen. Damit sollten wir auch nicht kommen, nach dem Motto, wir werden eh davon überschwemmt, also lassen wir unsere Gesetze. Das ist, glaube ich, nicht überzeugend. Wir müssen überzeugen durch klare Phänotypen, durch klare Vorteile für die Landwirtschaft, aber auch für den Verbraucher. Und wir müssen überzeugen, dass eine mehlttauresistente Weizensorte einen Vorteil in jeder Beziehung bringt, vor allen Dingen auch in ökologischer Beziehung.

RIMBACH, KIEL

Es war ein ganz toller Vortrag. Ich konnte gut folgen. Ich bin ja ein bisschen remote fachlich, aber nun auch im Bereich der Lebensmittelwissenschaften. Das macht alles Sinn. Es ist alles plausibel und wissenschaftlich sehr gut fundiert. Aber du hast das ja eben gerade angesprochen. Das eine Problem ist die Politik und das andere ist der Verbraucher. Und die Akzeptanz beim Verbraucher ist meiner Meinung nach nicht so effizient. Und deswegen meine Frage. Was kann man machen, um dem Verbraucher und den muss man ja irgendwo mitnehmen, besser zu erreichen, um gentechnische Lebensmittel dann vielleicht auch salonfähig zu machen? Also in Deutschland, im Kontext der grünen Gentechnik.

JUNG, KIEL

Ich habe hier das Beispiel Bangladesch gezeigt. Das ist übrigens der erste Fall, wo ein gentechnisch veränderter Organismus direkt als Lebensmittel genutzt wird. Die Aubergine wird ja frisch gegessen, während alles andere bisher ja Tierfutter ist. Mais oder prozessiert kommt die Sojabohne in den Markt. Die isst man ja so auch nicht unbedingt direkt in geringem Maße, sondern da haben wir das Extraktionsschrot und das Öl. Die Aubergine isst man direkt hier als Gemüse. Und das war ein besonderer Fall. In Indien übrigens lange diskutiert und immer noch nicht entschieden. In Bangladesch hat die Regierung entschieden, wir brauchen das. Die Vorteile überwiegen ganz eindeutig. Und ich denke mal, auch dort wird es Kritiker geben, die gibt es immer. Aber die Vorteile sind eben auf der Hand. Und deswegen denke ich, wird es auch bei den meisten akzeptiert. Und mich ärgern immer Umfragen und hier spielt gerade das Bundesumweltamt eine sehr unrühmliche Rolle. Wenn Sie mal deren Berichte lesen, dann machen Sie regelmäßige Umfragen. Da steht tatsächlich drin, sind Sie dafür, dass gentechnisch veränderte Pflanzen verboten werden? Das fragt das Bundesumweltamt. Hat eh nichts davon. Wird verboten. Machen Sie mal die Umfrage, sind Sie dafür, dass Sie einen gentechnisch veränderten Organismus in Ihren Oberarm gespritzt

bekommen? Da würde ich sicher 90 %, Gottes Willen, Niemals! Die Frage ist immer, wie stelle ich die Frage? Und welches Wissen haben die Menschen über das, was da passiert? Und wenn sie sehen ja, das schützt mich aber und ich kriege dann kein Corona und nur ganz mild natürlich, dann nehme ich das in Kauf, dass das ein extremes Wagnis ist, ein Experiment, was noch nie vorher gemacht wurde. Nehme es in Kauf, weil die Chancen ganz eindeutig überwiegen. Und so muss man argumentieren, auch bei den Pflanzen. Es muss breiten Teilen der Bevölkerung deutlich sein, dass die Chancen überwiegen. Wir wollen weniger Chemie auf den Äckern. Und das können wir durch Züchtung kompensieren. Und dafür brauchen wir auch CRISPR CAS und eigentlich auch den Gentransfer als wichtiges Werkzeug. Es ist eine allgemeine Antwort. Jetzt aber wie gesagt, die Aubergine, meine ich, ist ein schönes Beispiel.

THOLEN, BONN

Drei Vorbemerkungen. Ich bin beeindruckt. Aber als Pflanzenzüchter habe ich keine Ahnung. Und als Tierzüchter bin ich etwas überrascht. Und zwar aus einem Blickwinkel heraus. Sie erwähnen die Toleranz nicht und Sie haben auch in Ihrer Toleranz, eine nicht besonders positive Formulierung gewählt, spielt das bei Ihnen keine Rolle. Nun ist meine Frage. Wir haben Klimawandel, wir haben eine extensive Nutzung. Wäre es da nicht sehr sinnvoll, dieses Merkmal mehr in den Fokus zu rücken? Oder warum tun sie es nicht?

JUNG, KIEL

Also erstmal Toleranz gegen abiotischen Stress. Das ist ganz wesentlich. Da gibt es ja keine Resistenz, Toleranz gegen Dürre usw. das ist Toleranz und das ist ein ganz wichtiges Zuchtziel, vor allen Dingen in einigen Regionen. Toleranz gegen biotischen Stress, also Insekten, Pilze und usw. ist problematisch, weil ich bin jetzt nicht unbedingt der Fachmann in der Phytopathologie, aber ich nenne nur ein Beispiel die Rübenzysten, weil mit denen viel gearbeitet wird. Überall werden Hunderte von verschiedenen Pflanzen, unter

anderem Raps befallen. Der Raps ist ein guter Wirt. Da können Sie, wenn Sie eine Raps Pflanze rausziehen, aus dem Feld Hunderte von Nematoden drin sehen. Eine Zuckerrübe mit so viel Nematoden zeigt eine starke Wuchsdepression. Die fängt an zu welken. Die macht weniger Zucker, weniger Ertrag. Und so weiter. Der Raps ist tolerant. Nur das ist nicht unbedingt ein Ziel, denn das Problem ist zum Beispiel, wenn Sie Raps und Rüben in der Fruchtfolge haben, dann haben Sie nach dem Raps unheimlich viele Nematoden im Boden und die Rübe danach leidet. Das heißt die Toleranz ist für den Rapszüchter kein Thema. Also die Resistenz ist kein Thema, weil der Raps tolerant ist. Für den Rübenzüchter wohl, weil das ein schlimmer Schädling ist. Das heißt die Toleranz bekämpft ja nicht den Erreger, sondern vermehrt ihn sogar noch, indem Sie die tolerante Sorte anbauen, bekommen Sie noch mehr Larven oder Sporen. Und deswegen ist Toleranz nicht unbedingt ein Zuchtziel. Sie wird wie im Raps hingenommen und ist züchterisch neutral, denn kein Rapszüchter interessiert sich groß jetzt für Resistenz gegen Nematoden. Aber sie ist eben dann in der Fruchtfolge zum Beispiel ein großes Problem. Und deswegen sehe ich Toleranz als Ziel, das Zuchtziel nicht unbedingt primär, sondern ich sehe es neutral. Es wird akzeptiert, wenn es vorhanden ist. Aber die Resistenz, also die Verringerung der Vermehrungsfähigkeit des Schaderregers ist doch immer das primäre Ziel. Ist vielleicht bei Tieren ein bisschen anders.

RODEHUTSCORD HOHENHEIM

Möchte da jemand was direkt drauf sagen? Oder gibt es weitere Fragen? Ernst Tholen noch einmal kurz.

THOLEN, BONN

Würden Sie als Gegenargument dann nicht akzeptieren, dass man zum Beispiel durch eine Veränderung der Fruchtfolge, diese Thematik vielleicht etwas anders diskutieren muss. Weil, ich bin wie gesagt kein Pflanzenzüchter, aber ich kenne die Diskussion.

JUNG, KIEL

Sie sprechen das wichtigste Problem an. Ich habe doch gestern mit Interesse gesehen, die skandinavischen Zahlen, weniger Infektionen. Ich weiß nicht, welcher das war, es war in Skandinavien. Ja, weniger Menschen, weniger Tiere, weniger Dichte, weniger Probleme. So, wir bräuchten auch kaum Spritzmittel und Resistenzen, wenn wir Fruchtfolgen hätten, die zehn Glieder haben. Wenn wir Zuckerrüben nur alle zehn Jahre anbauen, haben sie keine Probleme mit Zuckerrüben nematoden zum Beispiel. Es ist doch das Problem der intensiven Landwirtschaft. Und gerade dieser Boom und Bust Cycle sind typisch für intensive Landwirtschaft mit Hochleistungssorten, die genetisch bis zur Liniensorte nur noch aus einem einzigen Genotyp besteht. Da unterscheiden wir uns ja fundamental von der Tierzucht. Weizensorten, das ist ein einziger Genotyp auf hunderttausenden von Hektar, die natürlich dann hoch anfällig sind. Und wenn wir die Fruchtfolge verbreitern, die Zahl der Kulturarten auf dem Acker verbreitern und damit auch die Zahl der Wirtspflanzen für die Pathogene verringern, haben wir dadurch automatisch eine Verringerung des Infektionsdrucks. Das ist ganz klar, und das ist ja auch eine Tendenz. Wir alle arbeiten daran, die Fruchtfolgen, wie wir sie in Schleswig-Holstein haben, das wird nicht so weitergehen. Das wissen auch die Praktiker. Dass wir breiter werden müssen, dass wir wieder mehr Glieder haben müssen, dass wir Zwischenfrüchte haben müssen. Und so weiter. Und das wirkt sich auch positiv auf den Druck der Organismen aus.

RODEHUTSCORD, HOHENHEIM

Gut. Ich denke, das war jetzt schon ein ziemlich guter Abschluss. Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen und damit haben wir auch die Möglichkeit, gut in der Zeit zu bleiben. Ganz herzlichen Dank noch einmal an die beiden Referenten für diesen beeindruckenden Vormittag. seien Sie bitte gleich rechtzeitig wieder hier. Herr Kollege Rimbach wird dann durch die nächste Sektion führen. Vielen Dank.

Klassische therapeutische Konzepte – alternative Ansätze und deren Grenzen



Für die Behandlung bakterieller Erkrankungen werden schon seit den 1930er Jahren antibakteriell wirksame Arzneimittel eingesetzt. In dieser Übersicht möchte ich als einen alternativen Ansatz die Behandlung mit Bakteriophagen vorstellen und deren vorläufige Grenzen kurz umreißen.

Speziell in der Tiermedizin begann das antibiotische Zeitalter mit dem Einsatz der Sulfonamide. Diese waren relativ preiswert in der Herstellung und wurden schon ab 1937 für die Behandlung der Mastitis des Rindes genutzt, kurz danach kam auch die Behandlung von bakteriellen Lungenentzündungen bei Rindern als Indikation hinzu. Sulfonamide waren erstes Vorbild für eine tierartspezifische Pharmakokinetik. Bereits 1948 erschien eine erste epidemiologische Untersuchung zur Wirksamkeit von Sulfonamiden bei Bronchopneumonien bei Kälbern. Vor Einführung der Sulfonamide lag die durchschnittliche Heilungsrate bei etwa 67 %, durch die Behandlung mit Sulfonamiden (abhängig vom Typ und der Dosis) stieg sie auf etwa 80 bis 95 % (Robert und Kiesel 1948). Auch allgemeine kinetische Gesichtspunkte wie das Verhältnis pK-Wert der Substanz zu pH-Wert des Gewebes (z. B. leicht sauer im Euterewebe) wurde mithilfe der Sulfonamide, später des Erythromycins und Benzylpenicillins beschrieben. Erste Untersuchungen zur Veränderung der Pharmakokinetik bei erkrankten Tieren wurden ebenfalls mithilfe der Sulfonamide durchgeführt (van Gogh 1984).

Die tierartspezifischen Besonderheiten wurden leider

bei der Einführung des Trimethoprim 1969 nicht ausreichend berücksichtigt. Die besten synergistischen Effekte von Trimethoprim und Sulfonamiden werden bei einer Ratio von 1:20 im Blut erreicht, Dies wurde beim Menschen mit der fixen Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1:5 erreicht. Diese Ratio wurde dann in der Tiermedizin übernommen, ohne der spezifischen Pharmakokinetik Rechnung zu tragen. Selbst heute sind alle in Deutschland verfügbaren Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen im Verhältnis 5:1 zugelassen, unabhängig davon, für welche Tierart und für welches Sulfonamid, obwohl es extreme Unterschiede in den Halbwertszeiten gibt. Da Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen in die Klasse mit dem geringsten Risiko für die öffentliche Gesundheit eingestuft sind (WHO-Kategorie D), wäre eine Re-Evaluierung sehr sinnvoll, um perfekte Ratios zu ermitteln.

Durch *In-vitro*-Untersuchungen – korreliert mit klinischen Beobachtungen – entstand eine Unterscheidung in konzentrationsabhängig und zeitabhängig wirkende Antibiotika. Ein klassischer Vertreter der zeitabhängig wirkenden Antibiotika sind die Penicilline. Für die Wirksamkeit ist es entscheidend, dass die Plasmakonzentration (des freien, nicht proteingebundenen Pharmakons) möglichst lange Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des spezifischen Erregers liegt. Es führt nicht zu zusätzlichen positiven Effekten, wenn die maximale Plasmakonzentration möglichst hoch ist. Dies ist anders bei konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika wie

den Aminoglykosiden. Hier ist die maximal erreichte Konzentration ausschlaggebend. Durch einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt ist es nicht nachteilig, wenn die Konzentration im Plasma einige Zeit unterhalb der MHK des spezifischen Erregers liegt. Eine Ratio von 10:1 (maximale Plasmakonzentration (C_{max}) zu MHK) ist nötig, um eine ausreichende Wirksamkeit zu erreichen. Für die Wirksamkeit der ebenfalls konzentrationsabhängig wirkenden Fluorchinolone hat sich die Area Under the Inhibitory Curve (AUC) als prädiktive Größe erwiesen. Dies ist die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve (Area Under the Curve, AUC) geteilt durch die MHK. Dieser Quotient muss größer als 125 für gramnegative Erreger und größer als 40 für grampositive Erreger sein, damit Fluorchinolone eine ausreichende klinische Wirksamkeit erreichen. Dieses Konzept half also die Therapiekonzepte zu optimieren und führte z. T. auch zu Dosisanpassungen. Zusätzlich wurden zu Beginn der 2000er Jahre erste komplexere Computermodellrechnungen angestellt, um zu einer optimalen Dosierung von Antibiotika durch Messungen in verschiedenen Kompartimenten (Serum, Gewebe, inflammatorisches Exsudat, interstitielle Flüssigkeit) zu gelangen.

Pionierarbeit wurde hier von der Arbeitsgruppe um Peter Lees am Royal Veterinary College in London geleistet. In sogenannten *Tissue-Cage*-Modellen wurde unter entzündlichen Bedingungen die Konzentration von Antibiotika in entzündlichem Infiltrat gemessen und mit Serumwerten verglichen. Hinzu kamen weitere vertiefte Studien zum Einfluss von Geschlecht, Alter, Gesundheitsstatus und auch zirkadianer Rhythmik auf die Verteilung und Wirkung von Antibiotika (Martinez & Modric, 2010; Modric & Martinez, 2011).

Das Schlagwort der 2010er Jahre war das *PK/PD-modelling*. Es geht darum, die Pharmakokinetik (möglichst im Zielgewebe) mit der klinischen Besserung oder der nachgewiesenen Erregerfreiheit zu korrelieren. Dazu gibt es unterschiedliche Ansätze, beispielsweise die „Monte-Carlo-Simulation“ oder Populationspharmakokinetik. Die Möglichkeiten dieser

Verfahren sollen am Beispiel des Makrolidantibiotikums Tulathromycin skizziert werden. Makrolide zeichnen sich durch eine sehr hohe Verteilung im Organismus aus, d. h. im Zielgewebe wie der Lunge werden sehr hohe Konzentrationen erwartet, deutlich höher als die Serumwerte. Für Makrolide wird daher postuliert, dass die Wirksamkeit nicht aus den Serumspiegeln abzuleiten ist. Die Konzentrationen im Serum sind deutlich niedriger als die minimalen Hemmkonzentrationen, die nötig wären, um die Infektionen mit beispielsweise *Pasteurella (P.) multocida* oder *Mannheimia (M.) haemolytica* erfolgreich bekämpfen zu können. Eine neuere Studie stellt diese Theorie jedoch in Frage, da der höhere Gehalt in homogenisiertem Lungengewebe bislang hauptsächlich auf hohe Gehalte des Makrolids in den Immunzellen (z. B. neutrophilen Granulozyten) zurückzuführen sei und nicht so sehr durch erhöhte Konzentrationen z. B. in der Flüssigkeit der Lungenepithelien (pulmonary epithelial lining fluid, PELF). Gleichzeitig zeigt die Arbeit auf, dass man auch ohne die postulierten höheren Konzentrationen im Lungengewebe davon ausgehen kann, dass Tulathromycin in der indizierten Dosierung von 2,5 mg/kg wirksam ist. Im ersten Schritt wurden die Konzentrationen von Tulathromycin in entzündlichem Exsudat gemessen (im *Tissue-Cage*-Modell). Anders als angenommen war die Konzentration von Tulathromycin im entzündlichen Exsudat eher niedriger als die Plasmakonzentration. Daraus wurde geschlossen, dass auch in entzündlich verändertem Lungengewebe die Konzentration tendenziell nicht höher ist als im Plasma. Im zweiten Schritt wurden die MHKs für die relevanten Keime nicht wie allgemein üblich in einer Nährbouillon gemessen, sondern direkt in Serum. In dieser Matrix waren die MHKs der getesteten Bakterien deutlich niedriger als im klassischen Mikrodilutionstest. Die erhobenen Kinetikdaten und MHKs wurden dann mithilfe von Simulationsprogrammen kombiniert (*PK/PD modelling* mit dem Ziel, einen PK/PD-cut-off zu ermitteln). Mittels Monte-Carlo-Simulation wurden die möglichen inhibitorischen Effekte auf *P. multocida*

oder *M. haemolytica* nach unterschiedlichen Dosierungen (bis zu 9 mg/kg) abgeschätzt. Die erhobenen Daten zeigen klar, dass nach der Monte-Carlo-Simulation die empfohlene Dosierung von 2,5 mg/kg eine Erfolgsrate (*target attainment rate*) von 66 % für *M. haemolytica* und 87 % für *P. multocida* zeigen würde, also nicht unrealistisch niedrig liegt (Toutain et al., 2017) .

Interessant erweise kam zeitgleich eine andere Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass Tulathromycin doch deutlich höhere Konzentrationen in der PELF von behandelten Kälbern aufzeigt (bis zu 9fach höher als im Serum). Dies bedeutet, dass die Tulathromyckonzentrationen in den Atemwegen doch höher liegen und somit auch die Erfolgsrate (*target attainment rate*) wahrscheinlich noch höher liegt, als in der vorangegangenen Studie simuliert und auch postuliert (Foster et al., 2016).

Natürlich kann auch der Erfolg oder Misserfolg von klinischen Studien herangezogen werden (klinischer Breakpoint). Hilfreich für die Feststellung der Effektivität von Antibiotika in festgelegten Dosierungen sind Metaanalysen. So kam beispielsweise eine Metaanalyse zum Einsatz von Oxytetracyclinen bei der enzootischen Pneumonie des Rindes zu dem Schluss, dass sich die Wirksamkeit nicht signifikant von der Placebothherapie unterscheidet, d. h., dass zumindest unter den in der Praxis üblichen Dosierungen und Darreichungsformen keine ausreichende Wirksamkeit besteht. Hier besteht also deutlicher Verbesserungsbedarf bezüglich Dosisanpassung und/oder Darreichungsform.

Es gilt zu berücksichtigen, dass Simulationen von Dosisregimen in der Regel ein ideales Szenario der Arzneimittelapplikation voraussetzen. Ein weiterer wichtiger Faktor für die optimale Therapie ist auch die Darreichungsform: Bei Nutztieren erfolgt die Antibiotikagabe vorwiegend oral via Futter oder Tränkwasser. Studien unter Feldbedingungen zeigen aber leider, dass die Bioverfügbarkeit häufig deutlich geringer ist als in den Zulassungsstudien erhoben, diese also Idealbedingungen darstellen, die unter Praxisbedingungen nicht unbedingt erreicht werden

(Morthorst, 2002). Es ist daher sehr wichtig, pharmakokinetische Untersuchungen unter Feldbedingungen, möglichst auch mit erkrankten Tieren durchzuführen, um auch Einflussfaktoren wie der möglicherweise verringerten Futter- und Wasseraufnahme erkrankter Tiere Rechnung zu tragen. Hierzu gibt es in letzter Zeit wegweisende neue Studien, die möglichst viele Einflussfaktoren berücksichtigen. So haben beispielsweise Temmermann et al. (2021) die orale Aufnahme von Enrofloxacin nach Verabreichung über eine Sonde mit der Bioverfügbarkeit unter Praxisbedingungen (Tränkesystem im Stall) verglichen. Dabei wurde die mittlere Wasseraufnahme analysiert (Tag-Nacht-Unterschiede) und eine pharmakokinetische Untersuchung nach oraler Applikation von 2,5, 5, 10, 15 und 20 mg/kg/24 h durchgeführt. Durch PK-PD-modelling konnten dann die optimalen Konzentrationen unter Feldbedingungen abgeschätzt werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die „*Probability of target attainment*“ bei der Regeldosierung des Enrofloxacins (10 mg/kg/24h) bei 66 % liegt, wenn man von einem Erreger mit einer MHK von 0,15 µg/ml ausgeht. Eine leichte Dosiserhöhung auf 12,5 mg/kg bewirkte jedoch schon eine über 90 %ige „*Probability of target attainment*“ was der Praxisempfehlung entspricht. So können Dosisanpassungen anhand von praxisnahen Studien unternommen werden. Wenn auch einschränkend in dieser Studie noch nicht die evtl. verminderte Tränkwasseraufnahme erkrankter Tiere berücksichtigt worden ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch neue Instrumente wie der Kombination aus aus dem Feld erhobenen Pharmakokinetikuntersuchungen verbunden mit komplexen Computersimulationen verbesserte Dosisempfehlungen für jeweilige Zieltierarten und Erregerspektren entwickelt werden können. Dies ist besonders wichtig für Antibiotika, die schon lange in Gebrauch sind und für die es unter Umständen nur unzureichende aktualisierte Studien gibt. Es ist sinnvoll, in Zusammenarbeit mit praktizierenden Tierärzten eine Re-Evaluierung für die Erkrankungen vorzunehmen, bei denen zunehmend ein The-

rapieversagen mit herkömmlichen Antibiotika und Dosierungsschemata beobachtet wird. Hier auch der Apell, das Therapieversagen unter Dosierung nach Packungsbeilage als unerwünschte Arzneimittelwirkung dem BVL zu melden. Denn nur dann kann auch eine Aufforderung an den pharmazeutischen Unternehmer erfolgen, Studien für eine Dosisanpassung durchzuführen.

Gerade durch das neue Tierarzneimittelrecht sind die Tierärzte aufgefordert, strikt nach Dosierung der Packungsbeilage/Fachinformation zu verfahren, selbst wenn dies bekanntermaßen zu einer Unterdosierung führen würde. Hier besteht z. B. bei Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen, die für das Pferd zugelassen sind, offensichtlich Handlungsbedarf.

Alternative Ansätze und deren Grenzen

Alternativen zu Antibiotika, die auch in Kombination mit Antibiotika genutzt werden können, sind Pro- und Präbiotika, organische Säuren, Enzyme, antimikrobielle Peptide, Antikörper, Bakteriophagen, Heilerde und Metalle. Natürlich zählen auch spezifische Impfprogramme zu den Alternativen.

Aus eigenem Interesse möchte ich mich auf die Bakteriophagen als Alternative fokussieren. Zum ersten deutschen Phagensymposium 2017 fasste Frau Dr. Christine Rohde von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ), Braunschweig die Vor- und Nachteile einer Phagentherapie wie folgt zusammen (Huber et al., 2018):

Zu den Kriterien, die für den Einsatz von Bakteriophagen sprechen, gehören eine hohe Wirtsspezifität zur Vermeidung von Dysbiose in der behandelten Umgebung, keine toxischen Nebenwirkungen, wenn die Phagen ausreichend aufgereinigt werden, eine Selbstreplikation/Selbstlimitierung, da nach Eradikation der Bakterien kein Wachstum mehr stattfinden kann. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Auftreten einer Resistenz gegen einen Phagen nicht automatisch eine Resistenz gegen einen anderen Phagen bewirkt. Hinzu kommt, dass phagenresistente Bakterien offensichtlich häufiger weniger virulent sind. Bakteriophagen stellen eine nahezu unerschöpfliche Reserve dar

und zeigen sich auch wirksam gegen multiresistente Bakterien. Eine Herstellung von „Phagencocktails“ kann vergleichsweise kostengünstig erfolgen, was eine Verfügbarkeit von maßgeschneiderten Phagenpräparaten, die innerhalb einer relativ kurzen Zeit hergestellt werden können, realistisch macht.

Auf der „Contra-Phagen“-Seite, d.h. einer Liste möglicher Hindernisse, sprach Frau Rohde an, dass für eine erfolgreiche Therapie der ursächliche bakterielle Erreger eindeutig identifiziert werden muss, auch bei Mischinfektionen. Phagen erreichen kaum intrazelluläre Erreger. Hinzu kommt, dass einige Zielgewebe im menschlichen Körper für die Anwendung von Phagen schwer erreichbar sein können, z. B. Knochen und Gelenke sowie tiefe Wunden. Zudem kann die Haltbarkeit/Stabilität von Phage zu Phage variieren sie muss daher regelmäßig kontrolliert werden. Generell erfordert die Phagentherapie ein spezifisches Know-how des therapierenden Tierarztes.

Um das volle Potenzial von Bakteriophagen in der Tiermedizin zu evaluieren, bedarf es dringend kontrollierter Studien. Unsere Arbeitsgruppe hat damit begonnen, Bakteriophagen gegen *Pseudomonas aeruginosa* zu isolieren, mit dem Ziel, schwer therapierbare Otitiden mit einem gegen möglichst viele klinische Isolate wirksamen Phagencocktail zu behandeln.

Hierzu laufen derzeit *In-vitro*-Versuche und *Ex-vivo*-Versuche an Hautexplantaten und 3D-Hundehautzellkulturen mit vielversprechenden ersten Ergebnissen. Doch erst durch eine klinische Studie kann das volle therapeutische Potenzial objektiv evaluiert werden.

Literaturverzeichnis

- Foster DM, Martin LG, Papich MG. Comparison of Active Drug Concentrations in the Pulmonary Epithelial Lining Fluid and Interstitial Fluid of Calves Injected with Enrofloxacin, Florfenicol, Ceftiofur, or Tulathromycin. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0149100.
- Huber I, Potapova K, Kuhn A, Schmidt H, Hinrichs J, Rohde C, Beyer W. 1st German Phage Symposium-Conference Report. *Viruses*. 2018; 10(4):158.
- Lees P, Pelligand L, Giraud E, Toutain PL. A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021; 44(2):137-171.
- Martinez M, Modric S. Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states. *J Vet Pharmacol Ther*. 2010; 33(3):213-26.
- Modric S, Martinez M. Patient variation in veterinary medicine--part II--influence of physiological variables. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011; 34(3):209-23.
- Morthorst, D. Bioverfügbarkeit von Amoxicillin bei Absetzferkeln nach parenteraler und peroraler Applikation über Futter und Trinkwasser unter verschiedenen Bedingungen. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2002.
- Temmerman R, Pelligand L, Schelstraete W, Antonissen G, Garmyn A, Devreese M. Enrofloxacin Dose Optimization for the Treatment of Colibacillosis in Broiler Chickens Using a Drinking Behaviour Pharmacokinetic Model. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(5):604.
- Toutain PL, Potter T, Pelligand L, Lacroix M, Illambas J, Lees P. Standard PK/PD concepts can be applied to determine a dosage regimen for a macrolide: the case of tulathromycin in the calf. *J Vet Pharmacol Ther*. 2017; 40(1):16-27.
- Toutain PL, Pelligand L, Lees P, Bousquet-Mélou A, Ferran AA, Turnidge JD. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021; 44(2):172-200.
- van Gogh H, van Deurzen EJ, van Duin CT, van Miert AS. Effect of staphylococcal enterotoxin B-induced diarrhoea on the pharmacokinetics of sulphadimidine in the goat. *J Vet Pharmacol Ther*. 1984; 7(4):303-5.

Diskussion



RIMBACH, KIEL

vielen herzlichen Dank für diesen sehr anschaulichen Vortrag. Ich habe verschiedene Sachen mitgenommen, hier spezifische Optimierung, Dosis-Optimierung durch Simulation und die Phagen als neue Hoffnung sozusagen. Der Vortrag ist offen zur Diskussion. Gibt es Fragen, Anmerkungen?

BREVES, HANNOVER

Kann man die Mechanismen der Resistenzentstehung bei Phagen-Therapie erklären oder ist das noch nicht komplett aufgearbeitet?

BÄUMER, BERLIN

Doch, das Interessante ist, dass da ja CRISPR-CAS interessanterweise eine große Rolle spielt. Also, CRISPR-Cas ist ja eigentlich ein Resistenzmechanismus der Bakterien, so wurde CRISPR-Cas eigentlich entdeckt. Das heißt also, was die Bakterien hinbekommen, ist, dass sie dieses Chaos-System so nutzen, dass sie die Phagen, wenn sie als Fremdkern der DNA erkannt sind, einfach zerschneiden. Also dieses CRISPR-Cas ist ein Teil der innate Immunity, der Bakterien, und so wurde das ursprünglich eigentlich entdeckt, das CRISPR-Cas, also das ist ein Mechanismus beispielsweise. Ein anderer ist, dass die Andockstellen einfach gerändert werden. Das heißt, der Bakteriophage kann gar nicht mehr andocken, weil die Andockstelle etwas mutiert ist und dann kann er einfach gar nicht mehr an das Bakterium gelangen, und es gibt noch Weitere. Aber CRISPR-Cas war so

der erste eindruckliche Immunity-Mechanismus der Bakterien. Wie die sich gegen die Phagen wehren, die zerschneiden die so richtig schön und dann sind die Phagen inaktiv.

N.N.

Ich möchte zum ersten Teil des Vortrages noch einmal kurz fragen, Sie haben darauf hingewiesen, was Sie über die Modelle machen können. Sie haben auch eigentlich darauf hingewiesen, dass die derzeitigen Zulassungsrahmenbedingungen nicht passen. Glauben Sie, dass wir jetzt durch dieses neue Tierarzneimittelrecht die pharmazeutische Industrie dazu bekommen, tatsächlich diese Zulassungsunterlagen entsprechend anzupassen und glauben Sie, dass die EMA dann auch diese Modelle dafür akzeptiert, oder müssen wir tatsächlich wieder in Tierversuche hinein gehen? Das ist die eine Frage und die zweite Frage, die uns umtreibt, ist eigentlich, die Dauer der Behandlung. Können Sie auch die Dauer der Behandlung hier mitberücksichtigen? Also, wie oft muss ich eigentlich dieses Arzneimittel anwenden? Es wird ja immer diskutiert, wie lange, nicht zu lange, nicht zu kurz. Können Sie darüber auch etwas aussagen?

BÄUMER, BERLIN

Also, zum einen, ich hoffe es einfach, dass der Druck größer wird. Wir sprechen ja vor allen Dingen von den Altzulassungen, dem Amoxicillin, den Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen beispielsweise, so etwas wie Tulathromycin oder andere

Makrolide, die jetzt zugelassen worden sind, da waren die Zulassungsunterlagen schon sehr, sehr strikt. Das heißt also und da war es interessanterweise so ein Tulathromycin, da hat man ja gesagt, aufgrund dieser komischen Kinetik lassen wir keine Simulationsprojekte zu, sondern da musste wirklich noch richtig mit einer Dose-Response in die Zulassung gegangen werden. Und was ich gehört habe, von Peter Lees, dass auch die EMA zunehmend den zusätzlichen Gewinn dieser Simualtion sieht und auch bei den Zulassungen mehr und mehr berücksichtigen möchte. Also insofern, die Hoffnung besteht da.

Und was jetzt die Dosis-Intervalle angeht, das ist jetzt natürlich für das Tulathromycin besonders, die gehen ja davon aus, das durch diesen One-Shot, dass wir eine Therapie jetzt, sogar Sie haben gesagt, wir simulieren das über 240 Stunden, also 10 Tage. Das heißt, das Zeitintervall wurde damit eingenommen, aber beim Tulathromycin ist es nun just so, ich gebe es nur einmal und habe dann im Idealfall wirklich dann diese Wirkung über 10 Tage. Bei den Aminoglycosiden, bei den Aminopenicillinen beispielsweise, da herrscht noch große Diskussion, was eigentlich wirklich der beste Weg ist. Also, das ist einfach noch nicht geklärt, ob man jetzt sagen kann, also das schönste wäre, wenn wir einen guten Bio-Marker hätten. Wo wir sagen können, wir messen so etwas wie Serum-Amyloid und Plasma und wenn das herunter gegangen ist, können wir ziemlich sicher gehen, dass die Messe gelesen ist und wir können aufhören mit der Antibiose. Aber so einfach ist es leider noch nicht, der ist immer noch nicht gefunden.

RIMBACH, KIEL

Zur nächsten Frage, bitte!

MEHRWEGENS, LEIPZIG

Sie hatten gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit sehr unterschiedlich ist. Je nachdem, ob man oral behandelt, per Schlundsonde, oder ob über das Trinkwasser und dann sowieso, wenn es mit dem Futter gegeben wird. Wie kommt das? Ist das ein anderes Volumen? Ist das eine pH-Wert-Veränderung? Verändert sich da

irgendwie die Löslichkeit und kann man das dann auch in diese Modelle mit einberechnen?

BÄUMER, BERLIN

Ja, das letzte kann ich schon einmal beantworten. Das kann man mit einberechnen, genau das ist ja der Erfolg bei den Broilern. Man sah hier diese Gaußsche Verteilung, also einige Hühner saufen mehr, einige weniger und man kann dann diese Gaußsche Verteilung, natürlich nur im Mittelwert, dann mit einfließen lassen. Also, es ist schon einfach so, vielleicht ist es beim Saufen nicht ganz so stark aber beim Fressen wird es sicherlich so sein, kranke Tiere werden weniger fressen. Das heißt also, gerade die, die es brauchen, werden schlichtweg weniger davon aufnehmen. Beim Saufen kann man ja vielleicht noch hoffen, das müssen sie einfach; aber man schafft eine Idealbedingung dadurch, dass man 100% über eine Nasenschlundsonde eingegeben hat, die man einfach im Feld nicht sieht. Das wird nie so klappen. Aber man sollte die Feldbedingungen nehmen und unter Feldbedingungen die Zulassung machen.

RIMBACH, KIEL

Noch eine Frage, ja bitte.

DOESCHL-WILSON, EDINBURGH

Ich habe zwei Fragen. Also, die erste, gibt es eine low hanging fruit für Bakterien, die man mit Phagen behandeln könnte? Also, erst einmal die, ja, welche Art von Bakterien? Die zweite ist, gibt es da wirklich keine negativen Risikofakten? Also, wenn ich das richtig verstanden habe, mich hat es, ehrlich gesagt, gewundert, also, die Cons waren eigentlich nur, dass sie nicht funktioniert, vielleicht. Aber es ist so umstritten. Gibt es da Argumente für andere Risiken auch?

BÄUMER, BERLIN

einige Risiken wären, wenn sie nicht absolut lytisch sind. Also wenn eventuell Potenzielle so gehen, dann ist immer die Gefahr darin, dass sich dann die DNA einarbeitet, in die Bakterien. Das möchte man möglichst verhindern. Sonst, also, die low hanging fruit,

aus unserer Perspektive, ist die topische Applikation, darum machen wir das. Wir wollen also, beispielsweise bei der Otitis des Hundes, herangehen, wenn wir einen multiresistenten *Pseudomonas Aeruginosa* nehmen, der auf Antibiotika nicht mehr gut anschlägt, da haben wir die Hoffnung, dass wir da topisch dann eben keine systemische Wirkung haben. Und damit dann vielleicht auch bei den Behörden eher noch die Türe einrennen können und sagen, also wir wollen ja gar nicht die systemische, wir wollen es nicht intravenös geben, sondern wirklich, wir wollen lokal an der Haut bleiben. Das wäre vielleicht die low hanging fruit, um das zu beantworten. Denn wegen *Pseudomonaden* kriegen wir auch sehr gute Phagen. Also, da haben wir jetzt schon allein in der eigenen Arbeitsgruppe so drei, vier isoliert und wir kommen über das DSMZ auch noch an weitere Phagen. Das heißt, wir können da relativ schnell an einen Cocktail kommen. Der zweite Erreger, der uns da interessieren würde, wäre *Staphylococcus-Pseudintermedius*, das ist leider keine low hanging fruit. Also, da hat sich gezeigt, es ist sehr schwer, überhaupt gute lytische Phagen zu isolieren. Also, das ist noch ein Unterschied. Aber es gibt durchaus in der Humanmedizin im Fraunhofer die Entwicklung, jetzt unter GMP-Bedingungen, die Phagen so herzustellen, dass man beim Menschen auch systemisch damit arbeitet. Also, das kommt.

N.N.

Sie haben ja in Ihrem Vortrag auch ein bisschen darauf hingewiesen, Verbleib der Endotoxine, in den man mit Phagen praktisch herein gegangen ist. Können Sie dazu noch etwas ausführen?

BÄUMER, BERLIN

Was wir dazu machen, ist eine Zentrifugation erst einmal mit Cäsiumchlorid und über eine Dialysemembran versuchen wir dann, die Endotoxinmenge zu reduzieren. Im ersten Schuss waren wir da erfolgreich aber noch nicht so, wie wir wollen. Also, da müssen wir noch optimieren. Das geht, aber es wird irgend wann immer aufwändiger. Und ich glaube, für die topische Applikation müssen wir auch gar

nicht so weit herunter gehen. Also beispielsweise in diesen Phagen-Cocktails, die in Georgien angeboten werden, macht man sich oft gar nicht die Mühe, die Endotoxine herauszunehmen. Sondern man sagt, das ist noch ein zusätzlicher Trägerfaktor. Weil natürlich über die Endotoxine auch noch die innate immunity auch noch einmal mit angekugelt wird. Aber das ist natürlich auch sehr unspezifisch dann.

N.N.

Wir haben eben die low hanging fruit skizziert, bei dem Sie das möglicherweise anwenden können und der Hund ist auch sicherlich ein tolles Objekt dafür, beziehungsweise sogar Subjekt, wir sprechen ja von Tieren. Ich denke, da gibt es auch eine entsprechende Zahlungsbereitschaft bei den Betreffenden, das ist ja ein sehr emotionales Tier, mit dem wir es dann zu tun haben. Wenn ich jetzt aber an die klassische landwirtschaftliche Nutztierhaltung denke, da grummelt es bei mir ein bisschen im ökonomischen Magen. Weil so, wie Sie das sehr gut beschrieben haben, wird mir deutlich, das sind hohe Entwicklungskosten, begrenzte Einsatzfelder. Deckt sich das mit den wirtschaftlich tragbaren Zahlungsbereitschaften bei den Haltern landwirtschaftlicher Nutztiere? Wie schätzen Sie das ein?

BÄUMER, BERLIN

Das ist schwer zu sagen. Also, eine mögliche Indikation wäre eventuell bei der Mastitis. Ich weiß, dass der Herr Krömker daran gearbeitet hat, er war aber, glaube ich, auch nur so mittelbegeistert bei der ganzen Geschichte, muss ich sagen. Also, da würde ich vielleicht noch so ein Einsatzgebiet sehen, bei der Mastitis, mit spezifischen Phagen, weil wir da auch in so einem sekrestierten Bereich sind. Und auch in der Landwirtschaft, also jetzt wirklich systemisch daran zu gehen, ich glaube, da sind die Nutztiere noch ziemlich weit hinten in der Prioritätenliste. Ich glaube das, einfach aus den Gründen, die Sie nennen. Also bis das wirtschaftlich wirklich so wird, dass das ein interessanter Markt wird, wird es wahrscheinlich erst einmal nach hinten rücken. Aber ich glaube, wir

brauchen auch erst einmal Proof of Principle-Studien, gute Studien, die zeigen, dass es überhaupt auch funktioniert, dass also diese Resistenzwirkung nicht einfach viel zu schnell passiert, selbst mit Cocktails. Und das ist das, wo ich noch so Bauchschmerzen habe. Wenn wir da sehen, Mensch wir können wirklich bei einer Otitis, die sonst nicht behandelbar ist, bei Hunden Erfolg haben, dann würde ich sagen, jetzt haben wir Luft nach oben, jetzt können wir da noch weiter investieren.

RIMBACH, KIEL

Ich komme ja eher aus dem Bereich der Humanernährung und bei der Ernährung des Menschen ist jetzt in westlichen Industrienationen das metabolische Syndrom sehr weit verbreitet, denken Sie an Typ 2 Diabetis und das geht häufig mit einer Dysbiose des Mikrobioms einher. Könnte man sich jetzt perspektivisch oder zumindest so als Forschungsaspekt vielleicht vorstellen, dass man über Fragen dort korrigiert, im Kontext von Obesity oder metabolisches Syndrom?

BÄUMER, BERLIN

Also, zumindest wäre es denkbar, dass das Mikrobiom über die Phagen natürlich moduliert werden kann, über Phagen, die aufgenommen werden. Das ist sicherlich machbar, aber wie weit da schon jetzt Studien laufen, das weiß ich nicht. Aber theoretisch denkbar wäre es. Das Interessante ist ja, dass die Phagen so hochspezifisch nicht nur gegen Pseudomonas sind, sondern auch dann gegen einen Substamm dieser Pseudomonas. Das heißt also, das Problem ist, dass wir noch daran arbeiten. Wenn wir aber das Mikrobiom modulieren wollen, müssten wir natürlich einen Riesen-Cocktail wahrscheinlich geben, um dann wirklich einen Effekt zu sehen und nicht nur einen Phagen.

Der Phage Suterella ist zum Beispiel einer, der hochkommt. Also das sind so Studien jetzt aus Kiel, von denen ich weiß und da gibt es wohl Ansätze, dass die in der Tat auch über Phagen nachdenken.

RIMBACH, KIEL

Gibt es weitere Fragen? Wir sind gut in der Zeit. Wenn das nicht Fall ist, noch einmal herzlichen Dank für den tollen Vortrag.

Impfungen von Tieren: Gegenwärtige Entwicklungen und Konzepte



Impfstoffe sind nach wie vor wirksame Waffen gegen Infektionskrankheiten beim Mensch und beim Tier. Heute genutzte Impfstoffe sind gekennzeichnet von hoher Sicherheit und Wirksamkeit. Die WHO definiert (übersetzt aus dem Englischen): „Ein Impfstoff ist eine biologische Präparation das die Immunität zu einer bestimmten Krankheit verbessert. Ein Impfstoff enthält gewöhnlicherweise ein Agent das den Krankheitserreger widerspiegelt. Er enthält entweder abgeschwächte oder inaktivierte Formen des Mikroorganismus, seiner Toxine oder Oberflächenproteine. Der Impfstoff stimuliert das Immunsystem des Impflings so dass er den Mikroorganismus als fremd erkennt, ihn zerstört und sich “erinnert”. Damit kann das Immunsystem des Impflings diesen Mikroorganismus an einem späteren Zeitpunkt einfacher erkennen und zerstören“. Das Konzept der Impfung ist mehr als 1000 Jahre alt. Auf Grund von Aufzeichnungen ist bekannt, dass in Indien und China gegen Pocken geimpft wurde, indem getrocknete Pockenpustel pulverisiert und in die Nase gestaubt wurden. Der erste dokumentierte Impfstoff wurde durch Edward Jenner entwickelt. Dieser basierte auf der Beobachtung das Melkerinnen, die Pusteln von Kuhpockeninfektionen entwickelt hatten, im gewissen Umfang vor schwerer Erkrankung durch Pocken geschützt waren. Diese auf dem Kuhpockenvirus basierende Impfung setzte sich durch und erlaubte die Ausrottung dieser Erkrankung. Die ersten abgeschwächten Lebendimpfstoffe wurden von Luis Pasteur (Geflü-gelcholera) und Luis Pasteur und Emile Roux (Tollwut) im 19. Jahrhundert durch

die serielle Passage der Pathoge entwickelt (Barranco, 2020). Damit war das Zeitalter der Entwicklung von Impfstoffen basierend auf Beobachtung der Abschwächung durch serielle Passage und in einem nächsten Schritt durch rationale Entwicklung eingeleitet. Die Schritte der Impfstoffentwicklung setzt sich aus verschiedenen Phasen zusammen (Abb. 1). In einem ersten Schritt muss die Erkrankung erkannt werden und ein Zusammenhang mit einer Übertragbarkeit festgestellt werden. In einem nächsten Schritt sollte der Erreger in Reinkultur gewonnen werden, die Krankheit ausgelöst und somit die Koch-Henle Postulate erfüllt werden (Inglis, 2007). Das Verstehen der Erkrankung mit der einhergehenden Charakterisierung des Pathogens ist essenziell, da damit die Etablierung des Challenge Models einhergeht. Dieser Prozess kann 10 Jahre umfassen, wie es bei der Entwicklung des Gelb-

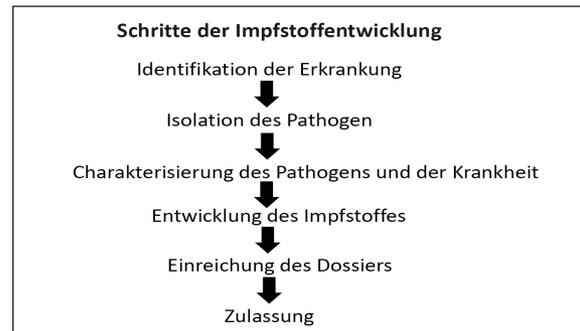


Abbildung 1: Schritte in der Impfstoffentwicklung

fieler Impfstoffes erfolgte, wobei die Erkrankung als solche und deren Infektiosität schon 1648 beobachtet wurde (Frierson, 2010). Diese Entwicklungszeiten waren bis vor kurzem die Regel und können auf 5-7 Jahre verkürzt werden. In Notfall Situationen wurde diese Zeit in der Tiermedizin weiter verkürzt, wie es bei dem Ausbruch des der Blauzungenerkrankung in Europa realisiert wurde, wo innerhalb von 2 Jahren nach Ausbruch ein Impfstoff über eine Notfallzulassung bereitgestellt werden konnte.

Diese vergleichsweise schnellen Notzulassungen sind nur in enger Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden möglich. Ein neuer Meilenstein war und ist natürlich die Verfügbarkeit und Anwendung der mRNA-Impfstoffe in pandemischen Situationen (anonymus, 2020). Hier vergingen ungefähr 12 Monate zwischen dem Start der Forschung am und Zulassung des Impfstoffes. Auch hier war eine enge Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden maßgeblich für die Geschwindigkeit der Zulassung. Dabei muss aber erwähnt werden, dass die Grundlagenforschung an den zur Verpackung der mRNA verwendeten Liponanopartikeln (LNP) schon mehr als 50 Jahre zuvor begann und die Nutzung von mRNA als potentieller Impfstoff im Jahre 1987 begründet wurde (Dolgin, 2021). Dies unterstreicht die Bedeutung der Grundlagenforschung und einer damit verbundenen Geduld bis zum Erreichen des Durchbruchs zur praxisreifen Anwendung.

In der Tiermedizin gibt es eine Vielzahl von Impfstoffklassen (attenuierte Lebendimpfstoffe, inaktivierte Totimpfstoffe, Toxoidimpfstoffe, Vektorimpfstoffe, Subunit-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe), und innerhalb dieser Klassen sind auch verschiedenste Kombinationen von unterschiedlichen Antigenen kommerzialisiert.

Im Folgenden soll auf die Vektorimpfstoffe und Untereinheiten-Impfstoffe eingegangen werden, da diese mit moderneren Anwendungen hergestellt werden. Beiden ist gemein, dass diese als Plattformen entwickelt wurden und diese auch in der Zukunft in dieser Art und Weise genutzt werden. Dazu wird die Proteinstruktur (Antigen), welches die schützenden

Impfstoffe basierend auf Plattformen

- Expressionsystem (Viren, Bakterien, eukaryotische Zellen) kodieren für ein Antigen eines Pathogens, welches eine schützende Immunantwort gegen das jeweilige Pathogen induzieren kann.
- Das den Schutz induzierende Antigen des Zielpathogens muss dazu bekannt sein.
- Mit der Nutzung von Plattformen ist die Attenuierung des Pathogens nicht notwendig (Attenuierung wurde meist durch serielle, langwierige Passagen in Zellkultursystemen mit unbekanntem Ausgang durchgeführt, meist Jahre)

Abbildung 2: Eigenschaften von Plattformen und deren Antigenen in der Impfstoffforschung.

Immunantwort induziert, in das Genom des Vektors (hier meist Viren oder Bakterien) verbracht (kloniert). Dazu ist es aber notwendig, dass das Antigen oder die Antigene bekannt sind, welche die Schutzinduzierenden Eigenschaften besitzen und vermitteln. Der erste rekombinante Vektorimpfstoff war basierend auf einem Pockenvirus (Vakziniavirus), welches in der menschlichen Population zur Ausrottung der Pocken eingesetzt worden war. Diesem wurde zur weiteren Sicherheit das Gen der Thymidinkinase deletiert (Buller et al., 1985) und das Glykoprotein G des Tollwutvirus in das Genom des Vakziniavirus integriert (Kieny et al., 1984). Es war schon länger bekannt, dass das G-Protein des Tollwutvirus die Schutzinduzierende Immunität vermittelt. Damit wurden dann in den 1980iger Jahren sogenannte Köderimpfstoffe hergestellt und in der Wildnis verteilt (Frisch et al., 1987). Dies war der erste Schritt, der dann zur Ausmerzungen der Tollwut in großen Teilen Europas führte. Eine Vektorplattform in der Entwicklung von Impfstoffen für Geflügel ist basierend auf dem Herpesvirus der Pute (Herpesvirus of Turkey, HVT). Mit dieser Methode wurden erst bivalente Impfstoffe hergestellt, die gegen die Marek'sche Erkrankung schützen (induziert durch das HVT) und gegen eine zweite Erkrankung (z.B. Infektiöse Bursitis oder Newcastle Krankheit). Dies wurde erweitert, in dem zwei unterschiedliche Zielantigene in ein HVT-Genom eingesetzt wurden, welches damit einen Schutz gegen alle drei vorgenannten Krankheiten induzieren (siehe auch Abb 3). Darüber hinaus wurden auch rekombinante Geflügelpockenviren als

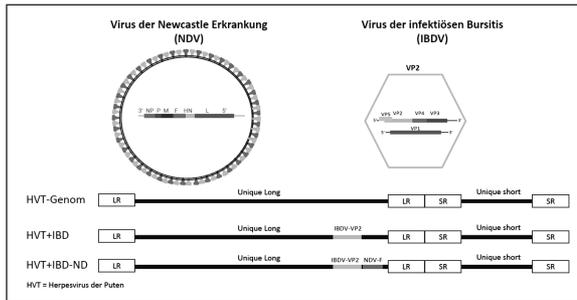


Abbildung 3: Prinzip einer Vektorvakzine beim Geflügel. In das Genome des Herpesvirus der Pute (HVT) wurde in der Unique Long Region des viralen Genoms die kodierende Region des für das Schutzinduzierende VP2 des Virus der infektiösen Bursitis kloniert (HVT+IBD) oder in Kombination mit dem Gen des Schutz induzierenden Antigens (F-Protein) für das Virus der Newcastle Erkrankung (HVT+IBD-ND). Dies resultiert dann entweder in einen bivalenten (HVT+IBD) oder trivalenten (HVT+IBD-ND) Impfstoff. (SR: short repeat; LR: long repeat)

Vektor genutzt. Beiden Vektorsystemen ist gemein, dass diese in der Brüterei zur Impfung genutzt werden. Der erste Vektorimpfstoff für Geflügel wurde ungefähr 1994 zugelassen und in der Zwischenzeit sind mehr als 25 verschiedenen Vektorimpfstoffe für das Geflügel zugelassen. Ein weiterer Vorteil der HVT-basierenden Vektorimpfstoffe ist, dass diese in das embryonierte Hühnerei am Tag 18 der embryonalen Inkubation geimpft werden können. Dies führte zu einer hohen Mechanisierung der Impfung in der Brüterei mit Impfvollautomaten, die mehr als 50000 Eier pro Stunde inokulieren können.

Auch für Säugetiere sind Vektorimpfstoffe entwickelt worden, die auf dem Kanarienvirus basieren. Diese Impfstoffe haben einen sogenannten abortiven Replikationszyklus im Säuger und somit werden keine infektiösen Viruspartikel im Tier produziert. Auch für den Menschen wurden Vektorimpfstoffe entwickelt und zugelassen. Dazu gehören das rekombinante Vesikuläre Stomatitis Virus (VSV) welches nach Manipulationen auch für das Glykoprotein des Ebolavirus kodiert (Suder et al. 2018) und zu Immunisierungen bei Krankheitsausbrüchen eingesetzt

wurde. Darüber hinaus wurden zwei unterschiedliche rekombinante Impfstoffe in Deutschland zugelassen, einer basiert auf dem Schimpansen Adenovirus Y25 und ein zweiter auf dem humanen Adenovirus 26 (Mendonça et al, 2021). Beide rekombinanten Adenoviren kodieren für das Spikeprotein des SARS-CoV-2 und wurden zur Immunisierung gegen COVID-19 erfolgreich eingesetzt. Allen Vektorimpfstoffen ist gemein, dass diese sowohl eine solide humorale als auch eine solide zelluläre Immunität induzieren. Bei den replikationsinkompetenten Vektorimpfstoffen scheint eine wiederholte Immunisierung (Booster) angezeigt zu sein.

Eine weitere Plattform, die erst in der Tiermedizin und nun auch in der Humanmedizin genutzt wird, ist basierend auf rekombinanten Insektenviren (Baculoviren). Die Anfänge dieser Technologie gehen in 1980iger Jahre zurück (Kost et al, 2005). Diese rekombinanten Viren werden genutzt, um Insektenzellen zu infizieren. In dessen Folge wird das Zielantigen (Impfantigen) exprimiert. Durch die lytische virale Infektion der Zellen wird das Antigen freigesetzt und nach erfolgter Inaktivierung der Baculoviren das Zielantigen gereinigt. Diese Insektenzellen können in großen Bioreaktoren (> 4000 Liter) kultiviert werden. Dies ermöglicht eine kostengünstige Produktion und eröffnete ebenfalls die Möglichkeit zur Produktion von Impfstoffen ohne das Pathogen attenuieren zu müssen. Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist, dass heute genutzte Medien keine Bestandteile von Tieren enthalten (Abb 4). Basierend auf der Baculovirustechnologie sind eine Vielzahl von Impfstoffen in der Tiermedizin zugelassen. Kürzlich wurde auch ein Impfstoff gegen das SARS-CoV-2 basierend auf rekombinanten Baculoviren zugelassen.

Aber es sind noch ausreichend Herausforderungen vorhanden, die zu meistern sind. Eine davon ist, dass viele Krankheitserreger zwar den gleichen Namen tragen aber in der Antigenität soweit unterschiedlich sind, dass keiner oder nur ein begrenzter Kreuzschutz nach Impfung gegen einen Krankenerreger erzielt wird (z.B: MKS mit sieben Serotypen, wobei jeder Serotyp zusätzlich Serogruppen besitzt,



Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Herstellung eines Subunit-Impfstoffes mittels rekombinanter Baculoviren

die begrenzt Kreuzschutz induzieren; Virus der Blauzungenerkrankung mit wenigstens 28 Serotypen; hochpathogenes aviäres Influenza Virus des H5-Subtyps mit wenigstens 20 serologischen Untergruppen; etc., siehe auch Abb 5). Dieses Problem wird versucht mit biomathematischen Methoden zu lösen, indem die Aminosäuresequenzen der verschiedenen Serotypen oder Serogruppen zueinander analysiert werden, um daraus eine sogenannte Konsensussequenz zu generieren. Diese Sequenz sollte dann die Proteinstrukturen enthalten, die den Kreuzimmunschutz induziert. Eine dieser Methoden wird dann auch als: Computationally optimized broadly reactive antigens (COB-

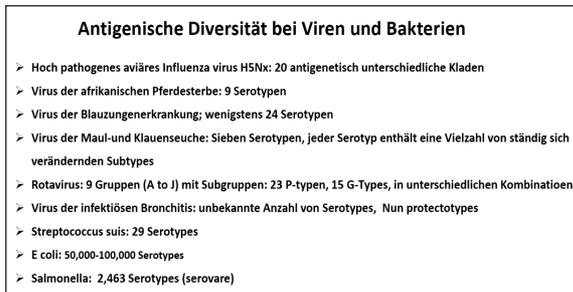


Abbildung 5: Die genetische und daraus resultierende antigenetische Diversität ist immer noch eine große Herausforderung in der Impfstoffentwicklung.

RA) bezeichnet (Sautto et al, 2021). Diese Methode wurde bei einer Vielzahl von Influenzaviren (H1, H3, H5, H9) mit Erfolg im Labormaßstab bei Impfstoffversuchen angewandt. In einem weiteren Schritt gilt es nun zu ermitteln, ob diese lineare Aminosäuresequenz auch die dreidimensionale, für einen optimalen Immunschutz notwendige Struktur einnimmt. In der Vergangenheit war dazu meist die Kristallstruktur des Proteins notwendig. Dies ist ein teurer, aufwendiger und langwieriger Prozess. In der jüngsten Vergangenheit sind Computerprogramme entwickelt worden, welche diese dreidimensionalen Strukturen basierend auf linearen Aminosäuresequenzen mittels künstlicher Intelligenz berechnen können. Herausragend ist dabei das Programm AlphaFold2, welches von Deepmind entwickelt wurde. Dieser Ansatz ist als „open Source“ verfügbar. Es hat eine Präzision entwickelt, die anderen Ansätzen weit voraus ist (Pereira et al, 2021).

Krankheitserreger verschiedener Herkünfte und deren unterschiedliche Antigenitäten sind dargestellt. Als unterschiedliche Serotypen werden bezeichnet, dass keine oder nur begrenzte Kreuzneutralisation bei entsprechenden serologischen Testen oder *in vivo* beobachtet wird.

Darüber hinaus ist es auch wichtig, Krankheitsausbrüche schnell lokalisieren zu können und deren Relevanz und Ausbreitung in Echtzeit zu beobachten. Dies gilt sowohl für neue Erkrankungen (emerging) als auch für Erkrankungen, die sich von einer Region/Kontinent in eine andere Region/Kontinent ausbreiten (Transboundary). Dafür gibt es verschiedene, auf künstliche Intelligenz basierende Systeme. Diese nutzen Natural Language Processing (NLP) und Künstliche Intelligenz (KI) zur Analyse von täglich bis zu 500 Millionen Tweets, drei Millionen Nachrichten und Tausenden von wissenschaftlichen Artikeln zur Erkennung und frühzeitigen Berichterstattung über globale Krankheitsausbrüche und deren Verfolgung. Diese Beobachtungen erfolgen in Echtzeit und sind basierend auf Erkennungsalgorithmen, die sich ständig mittels KI and NLP verbessern. Boehringer Ingelheim Animal Health ist dazu eine Partnerschaft

mit LifeBit (Sitz in UK) eingegangen, um ein solches System zu etablieren. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Identifizierung eines Krankheitsausbruches und deren Ausbreitung in Echtzeit möglich ist.

Zusammenfassend kann man konstatieren, dass die Impfung immer noch DIE wirksamste Methode gegen infektiöse Erkrankungen ist. Heute genutzte Impfstoffe sind sicher und wirksam. Der Gebrauch von Vektorimpfstoffen und Expressionsplattformen erlaubt die Entwicklung von Impfstoffen, ohne dass die Abschwächung (Attenuierung) des Krankheitserregers notwendig ist (die Schutz induzierende Proteinstruktur MUSS bekannt sein). Die Diversität zwischen Antigenen innerhalb gleicher Krankheitserreger ist immer noch eine Herausforderung. Aber es wurden neue Methoden entwickelt dies zu überkommen. Die Berechnung von komplexen Proteinstrukturen basierend auf linearen Aminosäuresequenzen ist möglich, was eine schnellere Impfstoffentwicklung ermöglichen wird. Das frühe Erkennen von Krankheitsausbrüchen in Echtzeit ist möglich und wird helfen, schneller Impfstoffe (Vektor/Plattform) entwickeln zu können.

Literaturverzeichnis

Anonymus (2020). FDA grants Fast Track designation to two COVID-19 vaccines. FDA grants Fast Track designation to two COVID-19 vaccines (european-pharmaceuticalreview.com).

Barranco, C. (2020). The first live attenuated vaccines. Nature milestones, Vaccines, S7.

Bourzac, K., and D. Bernoulli (2002). Smallpox: Historical Review of a Potential bioterrorist tool. J Young Invest. Volume 6, Issue 3.

Buller, RM, Smith, GL, Cremer, K., Notkins, AL and B Moss (1985). Decreased virulence of recombinant vaccinia virus expression vectors is associated with a thymidine kinase-negative phenotype. Nature 317: 813-815.

Dolgin, E. (2021) The tangled history of mRNA vaccines. Nature 597: 318-324.

Frierson, JG (2010). The yellow fever vaccine: a history. Yale journal of biology and medicine, 83: 77-85.

Frisch, R., Wolff, F., Krier, A., Brochier, B, and LG Schneider (1987). Premiere campagne de vaccinati-on antirabique du renard par voie orale menée au grand-duché de Luxembourg. Controles d'efficacité chez le renard roux (*Vulpes vulpes* L.). Ann. Med. Vet., 131 : 449-456.

Inglis, TJJ (2007). Principia aetiologica: taking causality beyond Koch's postulates. Journal of Medical Microbiology 56: 1419-1422.

Kieny, MP, Lathe, R, Drillien, R, Spehner, D, Skory, S., Schmitt, D., Wiktor, T., Koprowski, H and JP Lecocq (1984). Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. Nature 312: 163-166.

Kost, TA, Condreay, JP and DL, Jarvis (2005). Baculovirus as versatile vectors for protein expression in insect and mammalian cells. Nature Biotechnology 23: 567-575.

McVex, DS and NJ MacLachlan (2015). Vaccines for Prevention of Bluetongue and Epizootic Hemorrhagic Disease in Livestock: A North American Perspective. Vector Borne Zoonotic Dis J. 15: 385-396.

Mendonça, SA, Lorincz, R., Boucher, P., and DT Curiel (2021). Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. NPJ Vaccines 97: 1-14.

Pereira, J, Simpkin, AJ, Hartmann, MD, Rigden, DJ, Keegan, RM, and AN Lupas (2021). High-accuracy protein structure prediction in CASP14. Proteins 89: 1687-1699.

Riedel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. BUMC Proceedings 18: 21-25

Sautto, GA, Ecker, JW and TM Ross. (2021). An H1N1 computationally optimized broadly reactive anti-gen elicits a neutralizing antibody response against an emerging human-infecting Eurasian avian-like swine influenza virus. J Virol. 95(13): e02421-20.

Suder, E., Furuyama, W., Feldmann, H., Marzi, A., and E. de Wit (2018). The vesicular stomatitis virus-based Ebola virus vaccine: From concept to clinical trials. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 14: 2107-2113.

Diskussion



RIMBACH, KIEL

vielen Dank, Herr Dr. Mundt für diesen sehr informativen und umfangreichen Vortrag. Das war sehr gut gemacht. Gibt es Fragen?

TRUYEN, LEIPZIG

Vielen Dank! Wenn du in die Zukunft blickst, mit den Erfahrungen SARS-CoV-2, RNA-Impfstoffe usw. Müssen wir denn nicht die Vakzinen in der Zukunft so ausstatten, dass sie eine bessere Immunität induzieren als eine Feldinfektion? Das war ja bisher immer der Goldstamm. Aber sieh dir Herpes-Viren an, sieh dir Schweinepest-Virus an, du musst die Immunsuppression wegstreifen und nur die Epitope präsentieren, die schützen.

MUNDT, LYON

Das ist richtig und wie du schon sagtest, also ich mache MBE und IBT im Innovation-Vaccination-Magazin und wir arbeiten an beiden Systemen. Auf der einen Seite versuchen wir, die Krankheit besser zu verstehen. Das heißt also, macht diese Virus-Gruppe eine Immun-Suppression, wenn ja, welche? Wenn wir wissen welche, was können wir machen, um diese zu neutralisieren? Auch bei SARS-CoV-2 ist es ja auch so, das ist ja eigentlich ein immunsuppressives Virus. Wenn wir jetzt die neuesten Daten sehen, es findet ja eine ständige Re-Infektion statt. Ich glaube, damit müssen wir einfach leben und das heißt auch, dass wir auch auf diesem Gebiet weiterarbeiten müssen. Aber das ist natürlich nur ein Beispiel und in der Tierme-

dizin sind es noch die Pocken-Viren. Das erste, was sie machen, die haben 30 MR and A's und machen da schon ihren outer Captive sozusagen, die schießen die erst einmal frei. Dann wird praktisch das gesamte Immunsystem in der näheren Umgebung erst einmal lahmgelegt.

Wenn wir dieses besser verstehen, können wir bessere Impfstoffe entwickeln. Auch ein gutes Beispiel, das ist ein ausschließlich tiermedizinisches Virus, African 2 Virus. Von dem Virus wissen wir eigentlich gar nichts, leider wissen wir da nichts und so sehen auch die Impfstoffe aus, sage ich einmal so. Es ist einfach so, dass wir dort ein vertieftes Verständnis entwickeln müssen für die Krankheit und das vielleicht am Rande noch einmal auch erwähnt, dass sich jetzt auch bei Boehringer-Ingelheim, das ist nicht zwingend, nicht als Werbung gedacht, aber dass wir dort im Prinzip auch bei uns in der Tiermedizin eine gewisse Paradigmenchrift haben. Wir investieren vorne, also in der Charakterisierung der Erkrankung mehr Ressourcen, um eine bessere Immunität, eine bessere Wirksamkeit des Impfstoffes erzielen zu können. Weil mit dem gegenwärtigen Status in der gegenwärtigen Umwelt sollte es möglich sein, dies zu erzielen.

KÜHN, DUMMERSDORF

Ich habe einmal eine Frage. Wir haben doch vorhin noch auf die Variabilität der Pathogene hingewiesen. Wird bei der Impfstoffentwicklung auch einfach einmal geguckt, ob die Variabilität der Wirte, also sprich, die sind ja auch Individuen, die sich sehr stark unter-

scheiden können in ihrer Immunresponse. Inwieweit wird da auf dem Feld bei der Impfstoffentwicklung geforscht?

MUNDT, LYON

Dazu kann ich nur sagen, wir forschen nicht auf diesem Gebiet. Aber sicherlich ist es so, dass wir, sagen wir, in der ersten Phase einer Impfstoffentwicklung geht man in ein ideales System herein. Das heißt beim Geflügel nimmt man SPF-Hühner, beim Schwein nimmt man antikörperfreie Tiere, in gewisser Weise auch SPF und schaut erst einmal, funktioniert es dort. Wenn es dort nicht funktioniert, wird es später eh nicht funktionieren. Der nächste Schritt ist dann, da nehmen wir im Prinzip Tiere, die sogenannte lateral derived Immunity haben und schauen, geht der Impfstoff da auch durch und wenn wir die Box getickt haben, dann gehen wir breiter, ich sage einmal in den Genotypen. Dann schauen wir in die Leerpopulation herein, in die Broilerpopulation herein, die ja recht homogen ist, weltweit, weil bestimmte Firmen 80% des Marktes in der Genetik beherrschen. Ich will keine Namen nennen. Bei den Schweinen ist es ja im Prinzip so, dass wir dort auch gewisse, sagen wir einmal, den amerikanischen Markt haben, den europäischen Markt haben und den asiatischen Markt und solche Versuche werden dann auch durchgeführt. Aber wir gehen nicht, dass wir jetzt speziell viel einfach darauf machen, schützen wir nur jede genetische Variante in der jeweiligen Population. Wir gucken den hauptgenetischen Pool an, aber wir gehen nicht in alles herein.

PAUKA, HANNOVER

Ja, vielen Dank für den Überblick und für die neuen Ausblicke auch. Wie sieht das aus mit den Adjuvantien? Also, wir haben ja gegenwärtig bei vielen Impfstoffen im Feld das Problem oder das Gefühl, es wirkt nicht richtig, weil es vielleicht nur auf einem Koser sitzt, der Erreger, den Atemwegen und immer die Hoffnung, dass über Adjuvantien vielleicht auch noch mehr herauszuholen ist. Wie ist das bei den Lebend-Impfstoffen, bei den Tot-Impfstoffen? Gibt es da einen Baukasten oder neue Entwicklungen?

MUNDT, LYON

Ich sage einmal so, ein Teil meines Innovation Vaccine-Technology heißt muskusal Immunity. Also, wir arbeiten daran, wir schauen uns die muskusal Immunity erst einmal perse an. Dort haben wir nun feststellen dürfen, dass wir muskusal Immunity sagen, Hund und mikrose Immunity, Schwein, das sind zwei ganz unterschiedliche mikrose Immunities, die wir erwirtschaften. Aber wir arbeiten in die Richtung, weil es ist nicht zufrieden stellend mit den Adjuvantien, die wir haben, das wissen wir. Weil ein gutes Adjuvant ist nur das, was wirkt und das, was wirkt, das kühlen wir, sage ich einmal so. Wir wollen dort neue Klassen von Adjuvantien entwickeln, die praktisch mehr mit dem Immunsystem arbeiten. Also, praktisch, dass wir erst einmal das Immunsystem verstehen und dann den nächsten Schritt gehen. Wir arbeiten daran, aber es wird dauern.

BRUCKMAIER, BERN

Eine grundsätzliche Frage, die Nutztiere, die Säuger, die wir haben, sind ja eigentlich alle mehr oder weniger Hoftiere, wo die Neugeborenen jeweils auch auf Kolostrum angewiesen sind. Wie sehen Sie denn das Potenzial grundsätzlich, mehr oder weniger die Muttertiere zu immunisieren, um dann einen zumindest begrenzten Immunschutz für die Neugeborenen zu erzielen, über das Kolostrum.

MUNDT, LYON

Das ist eigentlich eine gängige Praxis, zum Beispiel beim Parvo-Virus wird das gemacht, wenn die Muttersäue ein Vaccinationsprogramm haben. Bei Influenza wird das auch gemacht und bei verschiedenen anderen Erregern auch, um praktisch das Jungtier zu schützen. Das Problem ist, dass diese MDI, also die maternal derived Immunity, relativ kurzlebig ist. Wir haben dort noch kein gutes Werkzeug in der Hand, um dort durchzubrechen, sage ich einmal so, dass wir praktisch die Nachzucht frühzeitig immunisieren können. Da ist sozusagen, wenn man sich es genau anschaut, eine der letzten, neben antigenetischer Variabilität, eine der letzten Bastionen in der Vakzination.

Wie kann ich durch die maternal derived Immunity durchvakzinieren, sozusagen. Aber wir arbeiten daran auch.

MENGE, JENA

Ich weiß nicht, ob ich Ihnen mit der Frage jetzt furchtbar auf den Geist gehe. Die Probleme, die Sie dargestellt haben, dass man über Plattformen jetzt geht, dass man aber eine gewisse Beschränkung jetzt hat mit der Anzahl der verfügbaren Plattformen. Dass es wünschenswert wäre, eine Regionalisierung von Impfstoffen zu haben, dass Time to Market kritisch ist. Führt da noch irgendein Weg an anderen mRNA-Stoffen vorbei, auch wenn man dann von einem Patent aus Mainz abhängig ist? Die würden das doch eigentlich alles bringen und wo ist da sozusagen noch der Markt, das Entwicklungspotenzial für die, von Ihnen vorgestellten Modelle? Allen Erfolg, den Sie in der Vergangenheit gezeigt haben, nicht in Abrede gestellt, das wäre doch eigentlich aus meiner Sicht, wäre das die Lösung. Ich weiß nicht, ob Sie das anders sehen, bei den mRNA-Impfstoffen.

MUNDT, LYON

Die mRNA-Vakzine sind per se eine sehr interessante Plattform, keine Frage. Auf der einen Seite haben wir Moderna, auf der anderen Seite haben wir BioNTech, die praktisch dort diese Impfstoffe entwickelt haben. Wir haben aber auch Curevac, die damit grandios gescheitert sind. Also, es scheint nicht so trivial zu sein, es scheint doch sehr von der Formulierung abzuhängen. Selbstverständlich wird, ich denke einmal, MRT-Medizin jetzt auch an diesen Plattformen gearbeitet werden, aber die Plattformen, so wie sie jetzt sind bei BioNTech und Moderna sind für die Tiermedizin nicht geeignet, nicht wegen der Wirksamkeit. Das müssen wir erst einmal sehen, das wissen wir noch nicht, aber hauptsächlich wegen der Notwendigkeit, die als gefroren, also praktisch -80 Grad zu transportieren.

Das ist praktisch eine Infrastrukturgeschichte, die dort sich uns in den Weg stellt und wenn man sich

die ganze Umwelt, also diesen neuen Hub sich anschaut, es kommen sehr viele Start-Ups heraus, die neue Ideen haben. Wir schauen uns Lösungen an, die praktisch den 4 Grad-Transport ermöglichen, dann natürlich auch der Sicherheitsaspekt, das dürfen wir auch nicht vernachlässigen. Wenn ich an meine mRNA-Vakzine-Applikationen denke, das war schon nicht nett, die nächsten zwei Tage, sage ich einmal so. Wenn ich damit in den Tierstall gehe und am nächsten Tag liegen alle Schweine platt oder 30%, weil sie Nebenwirkungen haben von den mRNA-Vaccines, das ist auch nicht applikabel. Es wird daran gearbeitet, es ist sicherlich eine extrem schnelle Plattform, keine Frage, weil diese ganze Geschichte mit Zellkulturen, das fällt alles heraus und es ist sicherlich auch gezeigt worden, dass es gradierbar ist. Das ist natürlich auch sehr wichtig in der Tiermedizin, dass ich es relativ schnell hochfahren kann. Aber es hat noch sehr viele Fragezeichen, an denen wir arbeiten.

Wir haben verschiedene Kollaborationen mit verschiedensten Start-Up's auf der einen Seite, auf der anderen Seite muss man natürlich auch beachten, dass die mRNA-Vakzine jetzt praktisch als Impfstoff eine gewisse Renaissance haben. Wenn man aber in die Geschichte zurückschaut, also das ist ja im Prinzip diese LMP's, das ist eine Geschichte, die ist mehr als 50 Jahre alt. Das wurde Mitte der Siebziger wurde das begonnen, führend waren damals Vancouver, University of Colombia. Dann war 1984 die erste Publikation über die Nutzung von mRNA als Impfstoff sozusagen, das wurde auch publiziert, also in der Boston-Region und so weiter. Also, es ist schon ein relativ altes Feld mit all den Problemen, die damit assoziiert sind und das Hauptproblem in der Tiermedizin ist der Kostenfaktor, dürfen wir nicht vergessen. Ich meine, mit der gegenwärtigen Kostenstruktur von mRNA-Vakzinen können wir nicht leben und der Transport, das sind die beiden, Nebenwirkungen auch. Aber mit der Wirksamkeit wird es kein Problem geben.

SCHONS, BONN

Herr Mundt, Sie haben ja in Ihrem Vortrag viel

über Konzepte und Entwicklung von Impfstoffen gesprochen, das fand ich sehr interessant. Ein Ausdruck ist aber gar nicht gefallen und das ist das DIVA-Konzept, also die Unterscheidung zwischen Impfstamm und Feldwährung und ich habe da eine aktuelle Frage. Sie wissen ja auch, Sie sind ja ein großer Experte für Geflügelimpfstoffe und da wissen Sie auch, dass die Landwirtschaftsminister jetzt in Brüssel darüber nachgedacht haben, vielleicht gegen die Vogelgrippe einen Impfstoff zu entwickeln und die richtigen Voraussetzungen zu schaffen. Und es wäre natürlich auch wichtig für die Akzeptanz der Impfung, seitens der Wirtschaft, dass man dann eben auch die Unterscheidung machen kann, um Drittländer zu überzeugen. Wie ist da die Perspektive?

MUNDT, LYON

Dort haben wir Untersuchungen durchgeführt, das ist schon ein paar Tage her. Da aber, ich sage jetzt einmal, die Impfung gegen hochpathogenes Influenza-Virus in Europa und den USA ein No-Go war, absolutes No-Go, aufgrund bestimmter Regularien, da will ich jetzt nicht darauf eingehen, ob die sinnvoll sind oder nicht. Ich habe es aber trotzdem angeschaut, es ist trotzdem ein Aspekt, um diesen Impfstoff praktisch mehr akzeptabel zu machen. Ich kann sagen, dass der Impfstoff, den wir entwickelt haben, dort ist das DIVA-Konzept möglich. Es ist aber nicht möglich auf Einzelprobebasis, also nicht jedes Tier entwickelt die Antikörper, auf dem das DIVA dann basiert. Aber wir können mit Sicherheit sagen, dass man auf Herdenbasis, also im Hühnerstall, dass man dort positive Tiere finden wird.

Der Nachteil, jetzt kommen wir einmal auf den Nachteil eines sehr guten Impfstoffes zu sprechen. Wenn wir nämlich einen sehr guten Impfstoff haben, der erneut also praktisch eine sterile Immunität erzeugt, wird dieses DIVA-Konzept nicht funktionieren. Aber da wir keine perfekten Impfstoffe haben, würde ich einmal behaupten, dass das möglich ist und es wurde ja auch schon gezeigt, dass DIVA möglich ist, zum Beispiel beim Pseudomonas-Virus. Mittels dieses DIVA ist praktisch GI, oder Pseudo-Rabies in

Europa eradiziert. Also, es ist möglich und BRV 1 ist auch ein sehr gutes Beispiel, es ist möglich. Man muss aber dann auch mehr investieren. Ich kann das sagen, für den Impfstoff, den wir hergestellt haben und ich weiß von anderen Ansätzen, die wir auch fahren. DIVA ist möglich aber nur auf Herdenbasis, nicht auf Einzeltierbasis.

RIMBACH, KIEL

Sie hatten ja AlphaFold mit angesprochen als Open Source-Database sozusagen und haben dann gezeigt, wie gut man praktisch Strukturen predikten kann, ohne dass man sich einen Kristallisations-Roboter anschafft. Waren das jetzt eigene Daten?

MUNDT, LYON

Das ist aus der Publikation von AlphaFold praktisch, die den Rhythmus dieses Konzepts darstellen und das ist meine persönliche Meinung, das wird die Zukunft sein.

RIMBACH, KIEL

Können Sie etwas zur Rechnerzeit sagen, wenn ich ein kleines Protein habe, wie lange ich brauche, um die Struktur zu kriegen?

MUNDT, LYON

Nein, kann ich nicht sagen.

RIMBACH, KIEL

Vielleicht noch eine Anmerkung, Kombination von Vektor und mRNA, wie ist da Ihre Meinung? Das wird ja jetzt praktisch im Humanbereich teilweise vorgeschlagen, um eine stärkere Immunreaktion hervorzurufen. Das ist der eine Teil meiner Frage und der zweite Teil meiner Frage ist, ob Sie uns als Experte vielleicht auch eine Prediktion geben können, wie es mit SARS-CoV-2 beim Menschen in Zukunft weitergeht.

MUNDT, LYON

Die zweite Frage ist natürlich ziemlich heiß. Erste Frage, Kombinations-Impfstoff ist immer ein Pro-

blem. Ich sage es einmal banal, man muss es testen. Es lässt sich nicht bewegen, man muss es in das Tier hereingeben, oder man muss sehen, wie es sich versuchstieremäßig über humanmedizinische Stoffe verhält und schauen, wird ein besserer Schutz induziert. Wie messe ich? Was ist denn der bessere Schutz? Wenn ich zwei unterschiedliche Antigene praktisch gleich einmal, macht ja Pfizer auch jetzt, die Entwicklung der Impfstoffe, da wird dann Influenza und SARS-CoV-2 gemischt und dort einmal sehen, ob dort eine Indifferenz stattfindet oder nicht. Es ist nicht predictable, da muss man einfach schauen. SARS-CoV-2, es ist gefährlich jetzt, gerade als Industrievertreter, ich werde es trotzdem sagen. Wie ist die Datenlage? Die Datenlage ist, dass nach einer zweifachen Immunisierung oder dreifachen, wie in meinem Fall, bei Infektionen, reduzierte oder keine Symptome auftreten, es ist einfach so. Sicherlich gibt es immer..., wird leider in der Presse so toll gehyped, immunisiert und trotzdem Covid. Aber ich würde einmal sagen, die Immunisierung an sich, wirkt.

Wir wissen aber auch, selbst wenn man vakziniert war und nachweislich infiziert war, muss man sagen, dass eine Re-Infektion stattfinden wird. Ist das sehr überraschend? Ich würde einmal sagen, nein. Warum sage ich nein? Da war eigentlich vor SARS-CoV-2 unsere Influenza täglich Brot. Wir sind ja unbewusst oder bewusst Influenzainfiziert worden, wir haben es nur nicht getestet. Wir hatten ein Unwohlsein und haben nicht den Rachenabstrich gemacht, um das MT-Protein detektieren. Ich würde einmal sagen, SARS-CoV-2 wird endemisch bleiben und es wird unsere, zusätzlich zur Influenza, unser ständiger Wegbegleiter bleiben, weil die Impfstoffe im Prinzip, Gott sei Dank, die schwere Symptomatik verhindert aber keine Re-Infektion verhindert.

Ich denke, das hängt auch damit zusammen auf der einen Seite, was Uwe vorhin gesagt hat, immunsuppressives Virus, erst einmal alles in seiner Umgebung fällt es erst einmal herunter und dann kann die Immunität irgendwann einsetzen. Wenn ich eine Grundimmunität habe, darauf habe ich auch in meinem Slide hingewiesen, diese Memory, die kommt dann

natürlich relativ schnell zum Tragen und dadurch bin ich eigentlich positiv, dass, wer sich immunisieren hat lassen und der infiziert wird, dass der vor schweren Symptomen geschützt sein wird. Ausnahmen wird es immer geben.

RIMBACH, KIEL

Ich sehe jetzt keine weiteren dringenden Fragen. Noch einmal herzlichen Dank, Herr Dr. Mundt und auch noch einmal herzlichen Dank an den ersten Referenten.

Wie alte Waffen helfen, neue therapeutische Ansätze gegen Infektionskrankheiten zu finden



Einleitung

Unser Immunsystem hat verschiedene Strategien entwickelt, um Krankheitserreger daran zu hindern, sich in unserem Körper auszubreiten. Neutrophile Granulozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen und sind Teil dieses Systems. Sie haben verschiedene Strategien entwickelt, um Krankheitserreger abzuwehren. Eine von ihnen ist seit langem bekannt: Die als Phagozytose bezeichnete Einverleibung und Zerstörung von Krankheitserregern. Ausserdem sind die Neutrophilen genauso wie Epithel- und Endothelzellen in der Lage antimikrobielle Peptide (AMP) auszuschütten, die eine direkte antimikrobielle Wirkung haben, indem sie Poren in eine Membran verursachen können. Da diese AMPs auch immunmodulatorische Wirkung haben, werden sie auch *host defense peptides* (HDP) genannt (Mercer et al., 2020). Ein weiterer Mechanismus, den weiße Blutkörperchen anwenden, um den Körper vor Infektionserregern zu schützen, wurde erst im Jahr 2004 entdeckt: Neutrophile Granulozyten produzieren außerhalb der Zelle eine faserige Struktur, die aus DNA, antimikrobiellen Peptiden und Histonen besteht. Diese neu entdeckten DNA-Netze werden als *Neutrophil Extracellular Traps*, kurz NETs, bezeichnet. NETs können Pathogene binden und sie, als physikalische Barriere, daran hindern, sich weiter zu verbreiten. Zusätzlich können sie eine antimikrobielle Wirkung haben (Übersichtsartikel: Neumann et al., 2020).

An der TiHo suchen die Wissenschaftler um Professorin von Köckritz-Blickwede und ihrem Team nach

Wegen, die Bildung der AMPs und NETs oder der anderen Abwehrstrategien von Immunzellen anzuregen. Es sollen neue therapeutische Ansätze charakterisiert werden, die das Immunsystem im Kampf gegen bakterielle Infektionen stärken oder die Virulenz der Infektionserreger schwächen.

Charakterisierung von pharmakologischen Substanzen sowie Naturstoffe auf ihre Fähigkeit, DNA-Netz-Bildung zu verstärken oder DNA-Netze zu stabilisieren.

Verschiedene pharmakologische Substanzgruppen wurden biochemisch und zellbiologisch auf ihre Fähigkeit getestet, die DNA-Netz-Bildung sowie Phagozytose beeinflussen zu können. Eine wichtige spannende Beobachtung war, dass eine pharmakologische Senkung des Cholesterolgehaltes in den Immunzellen, die DNA-Netz-Bildung induziert. Somit können cholesterolsenkende Pharmazeutika wie Statine protektiv für den behandelnden Patienten gegen bakterielle Erkrankungen wie methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wirken können (Chow et al., 2010). Diese Studien belegen erstmals, dass die pharmakologische Stimulation der DNA-Netz-Bildung therapeutischen Nutzen gegen bakterielle Infektionen haben kann.

Ähnliche Effekte konnten interessanterweise auch durch Naturstoffe von Medizinalpflanzen wie *Guarea kunthiana* gezeigt werden (Yaseen et al., 2017). *G. kunthiana* ist ein tropischer immergrüner Baum, der sowohl in Afrika wie auch Zentralamerika zuhause ist. Es konnte gezeigt werden, dass Extrakte von *G.*

kunthiana die antimikrobiellen Aktivitäten, insbesondere die Phagozytose von bovinen und humanen Neutrophilen steigern kann. Interessanterweise zeigt *G. kunthiana* keine direkte antimikrobielle Wirkung auf die Bakterien, jedoch ist nach der Behandlung von Neutrophilen mit *G. kunthiana* eine signifikante Wachstumshemmung von *E. coli* und *S. aureus* zu beobachten.

Das Antibiotikum Enrofloxacin stimuliert das Immunsystem

In weiteren Untersuchungen konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Institut für Biochemie zeigen, dass das Antibiotikum Enrofloxacin die Bildung von NETs fördert (Jerjomiceva et al., 2014). Das Medikament wird in der Tiermedizin bei zahlreichen Tierarten gegen eine Vielzahl von gramnegativen und grampositiven Bakterien eingesetzt; so beispielsweise gegen *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*. Beide Bakterien können bei Milchkühen eine bestimmte Form der Mastitis auslösen. Beim Menschen können sie für verschiedene Erkrankungen verantwortlich sein. Enrofloxacin ist eines der wenigen antibiotisch wirksamen Medikamente, die für die Behandlung von Mastitiserkrankungen, die *S. aureus* oder *E. coli* auslösen können, empfohlen werden.

Um den Einfluss des Antibiotikums auf das Immunsystem zu charakterisieren, isolierten die Forscher Granulozyten aus Rinderblut. Außer der Bildung der NETs analysierten sie auch den Einfluss von Enrofloxacin auf die Degranulation, die Phagozytose und den oxidativen Burst. Die Degranulation beschreibt die Freisetzung antimikrobieller Substanzen aus den Granulozyten. Der oxidative Burst steht für die verstärkte Bildung von Reaktiven Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikalen) während der Phagozytose. Mittels Durchflusszytometrie untersuchten die Wissenschaftler, ob die Zellen nach der Behandlung mit Enrofloxacin verstärkt antimikrobielle Stoffe freisetzen. Es zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, dass das Antibiotikum auf die Degranulation keinen Einfluss hat und die Zellen die Granula nicht verstärkt

abgeben. Auch für die Phagozytose von markierten *E. coli* konnte nach der Behandlung der Zellen mit Enrofloxacin keine Veränderung festgestellt werden. Anders sahen die Ergebnisse bei *S. aureus* aus. Hier konnten die Wissenschaftler einen Effekt messen: *S. aureus* wurden verstärkt von den Granulozyten phagozytiert. Auch die reaktiven Sauerstoffspezies wurden nach der Behandlung der Granulozyten mit dem Antibiotikum verstärkt gebildet. Außerdem konnte im Immunfluoreszenz-Mikroskop entdeckt werden, dass nach der zweistündigen Inkubation mit Enrofloxacin die NET-Bildung signifikant anstieg. Um zu untersuchen, ob und wie die NET-Bildung mit anderen zellulären Prozessen zusammenhängt, wurde der oxidative Burst geblockt, sodass keine reaktiven Sauerstoffspezies mehr freigesetzt werden konnten. Die Folge: Die NET-Bildung sank rasant ab. Das zeigte, dass die Entwicklung neuer NETs von den reaktiven Sauerstoffspezies abhängt.

Aber wie wirkt Enrofloxacin auf die Immunzellen? Hat das Antibiotikum vielleicht auch eine schädliche Wirkung? Als die NETs entdeckt wurden, nahm man an, dass die Zellen absterben, wenn sie außerhalb der Zelle die faserigen DNA-Strukturen bilden. Inzwischen ist bekannt, dass die Granulozyten vital sind und verschiedene Aufgaben erfüllen können. Sowohl lebende als auch abgestorbene Zellen bilden extrazellulär NETs aus. Einen negativen Effekt von Enrofloxacin auf die Vitalität der Zellen konnten die Wissenschaftler nicht feststellen. Dies zeigte zum ersten Mal, dass ein Antibiotikum die NET-Bildung in bovinen Granulozyten ankurbelt. In zukünftigen Forschungsprojekten sollen die biochemischen Grundlagen dieses Geschehens untersucht werden und geschaut werden, ob andere Antibiotika eine ähnliche Wirkung auch beim Menschen und anderen Tieren zeigen.

Netze haben nicht immer nur eine protektive Wirkung
Mit der drastisch ansteigenden Anzahl von Publikationen auf diesem Gebiet hat sich herausgestellt, welche weitreichenden protektiven Effekte aber auch welche negativen Konsequenzen die Bildung von

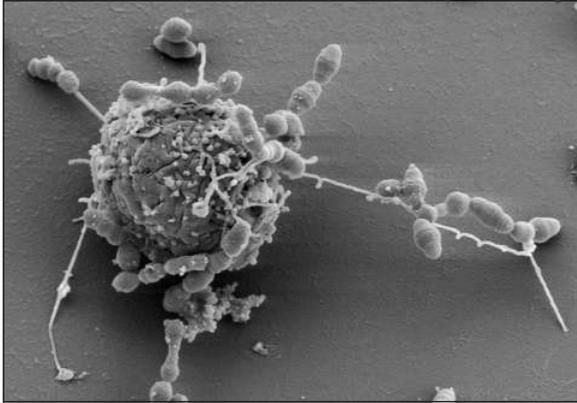


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Phagozyten, der nach Stimulation mit Streptokokken extrazelluläre DNA-Netze (neutrophil extracellular traps, NETs) ausschleust, aus: von Köckritz-Blickwede M, Goldmann O, Thulin P, Heinemann K, Norrby-Teglund A, Rohde M, Medina E. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood*. 2008 Mar 15;111(6):3070-80. doi: 10.1182/blood-2007-07-104018. Epub 2008 Jan 8.

extrazellulären DNA-Netzen durch Immunzellen für den Wirt haben. Die Komplexität lässt sich wohl am ehesten mit der Wirkung von Cytokinen vergleichen: Während die Ausschüttung von Cytokinen für die Immunantwort auf eine Vielzahl von (pathogenen) Mikroorganismen essenziell ist, kann eine überschüssige Reaktion für den Organismus tödlich sein. Letztendlich entscheidet das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau sowohl von Cytokinen als auch von DNA-Netzen über ihre positiven oder negativen Auswirkungen auf die Gesundheit des Organismus.

Interessanterweise zeigte sich schließlich auch aus aktuellen Studien zur SARS-CoV-2-Infektion, daß NETs und AMPs dort eine wichtige Rolle spielen (Becker et al., 2012; de Buhr et al., 2021). Allerdings zeigen sich dort nicht nur protektive Effekte, sondern insbesondere negative Effekte, so daß deutlich wird, daß ein gesundes Gleichgewicht der Immunreaktionen ausschlaggebend für den Infektionsverlauf ist.

Ein Mechanismus der angeborenen Immunabwehr kann bei älteren männlichen COVID-19-Patienten das Thromboserisiko erhöhen.

Schon früh in der SARS-CoV-2-Pandemie wurde deutlich, dass COVID-19-Patienten ein höheres Risiko für thrombotische Komplikationen haben. Eine mögliche Ursache dafür sind erhöhte Level extrazellulärer Neutrophiler Netze (NETs). Sie sind Teil der angeborenen Immunantwort und wurden bereits als potenzielle Trigger für einen schweren COVID-19-Verlauf beschrieben. Sind Betroffene nicht in der Lage, die NETs mit spezifischen DNA-abbauenden Enzymen (DNasen) effizient zu beseitigen und die NETs-Konzentration erhöht bleibt, können thrombotische Komplikationen auftreten (Ackermann et al., 2021).

Ein multidisziplinäres Forschungsteam untersuchte unter der Leitung von Professorin von Köckritz-Blickwede und Professorin Dr. Gülsah Gabriel aus dem Institut für Virologie der TiHo und dem Heinrich-Pette-Institut Hamburg, in einer Kohorte von COVID-19-Patienten den Gehalt an NETs-Markern, dem antimikrobiellen Peptide LL-37 und die DNase-Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und veröffentlichte die Ergebnisse im *Journal of Innate Immunity* (de Buhr et al., 2022). Die Daten zeigten einen erhöhten Gehalt an NETs-Markern im Plasma von COVID-19-Patienten im Vergleich zu gesunden. Außerdem wurden bei männlichen Patienten höhere Markerwerte festgestellt, als bei weiblichen. Gleichzeitig war bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte DNase-Aktivität nachweisbar. Bei detaillierter Datenanalyse und einem Abgleich mit den Patientendaten zeigt sich eine wichtige Entwicklung der DNA-abbauenden Enzymaktivität: Zwischen der DNase-Aktivität und dem Alter der männlichen Patienten besteht eine negative Korrelation. Je älter der männliche Patient, desto geringer ist die Aktivität der DNA-abbauenden Enzyme. Dies erklärt auch die erhöhten NETs-Marker Werte bei männlichen Patienten. Nach der infektionsbedingten NETs-Bildung ist der Abbau somit stark eingeschränkt und

die NETs bleiben erhalten. Damit erhöht sich das Risiko für thrombotische Komplikationen bei männlichen Patienten mit zunehmendem Alter.

Das Forschungsteam identifizierte noch einen weiteren potenziellen Risikofaktor für ältere männliche Patienten: Es wurden bei allen Personen den Plasmaspiegel von LL-37 analysiert, ein antimikrobielles Peptid, von dem bekannt ist, dass es NETs gegen den DNase-Abbau stabilisiert und damit ebenfalls eine Rolle für ein Thromboserisiko spielen kann. Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 wird LL-37 in den NETs eingelagert. Die Ergebnisse zeigen, dass der LL-37-Plasmaspiegel mit dem erhöhten NETs-Marker-Spiegel bei männlichen COVID-19-Patienten korreliert. Dies weist auf eine mögliche Rolle von LL-37 für das Risiko einer NETs-assoziierten Thrombose bei männlichen COVID-19-Patienten hin, indem es die DNA-Netze gegen den DNase-Abbau stabilisiert

Zusammenfassend zeigen die Daten somit zwei potenzielle Risikofaktoren bei männlichen älteren Patienten: Eine unzureichende DNase-Aktivität und ein erhöhter LL-37-Spiegel, die zu einem ineffizienten Abbau von NETs und damit zu einem höheren Risiko für NETs-assoziierte schädliche Wirkungen führen können.

Helfen diese Erkenntnisse nun aber für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei der Behandlung von COVID-19-Patienten? Natürlich bedarf es noch weiterer umfangreicherer Analysen, um zu verifizieren, in welchem Maß NETs zu schweren COVID-19-Fällen beitragen. Die DNase-Behandlung als therapeutische Strategie bei COVID-19-Patienten zum Abbau von NETs wird aber zunehmend diskutiert. Da das zunehmende Alter, insbesondere über 60 Jahren, der wichtigste Risikofaktor für schwere Verläufe ist, könnte eine therapeutische Behandlung mit DNase insbesondere bei dieser Patientengruppe sinnvoll sein. Derzeit laufen klinische Studien zur DNase-Therapie von COVID-19-Patienten. Sie zielen darauf ab, herauszufinden, wie eine aerosolisierte intratracheale DNase-1-Gabe auf den Schweregrad und das Fortschreiten des akuten

Lungenversagens bei COVID-19-Patienten wirkt. Ein besseres Verständnis der Rolle von NETs und ihrer Stabilisierung bzw. ihres Abbaus in der Pathogenese von COVID-19 scheint ein Schlüsselement zu sein, um neue Behandlungsstrategien für schwere und leichte Fälle zu identifizieren. Mit diesem gewonnenen Wissen könnten in Zukunft neue patientenindividuelle Behandlungsstrategien umgesetzt werden.

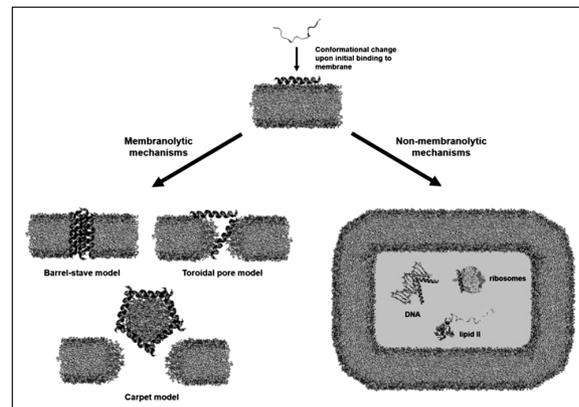


Abbildung 2: Die Wirkweise von antimikrobiellen Peptiden; aus: Mercer DK, Torres MDT, Duay SS, Lovie E, Simpson L, von Köckritz-Blickwede M, de la Fuente-Nunez C, O'Neil DA, Angeles-Boza AM. Antimicrobial Susceptibility Testing of Antimicrobial Peptides to Better Predict Efficacy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jul 7;10:326. doi: 10.3389/fcimb.2020.00326. eCollection 2020.

Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt zielen die Studien Projekt darauf ab, die molekularen und zellulären Grundlagen der mikrobiellen Pathogenese und der Immunologie des Wirtsabwehrsystems zellbiologisch und biochemisch zu analysieren, um Grundlagen für die Entwicklung neuartiger therapeutischer sowie prophylaktischer Ansätze zu schaffen. Dabei steht der neu entdeckte Immunabwehrmechanismus der DNA-Netze und die antimikrobiellen Peptide im Vordergrund der Untersuchungen.

Angesichts der bedrohlich zunehmenden Resistenzbildung der Krankheitserreger gegen bewährte Anti-

biotika und dem Auftauchen neuer Infektionserkrankungen ist die Antiinfektiva- Forschung gefordert, alternative Wirkstoffe zu entwickeln. Neben Antibiotika können pharmazeutische Substanzen zum Einsatz kommen, die das Immunsystem des infizierten Patienten stärken, um gegen die Infektion anzukämpfen.

Literaturverzeichnis

Ackermann M, Anders HJ, Bilyy R, Bowlin GL, Daniel C, De Lorenzo R, Egeblad M, Henneck T, Hidalgo A, Hoffmann M, Hohberger B, Kanthi Y, Kaplan MJ, Knight JS, Knopf J, Kolaczowska E, Kubes P, Leppkes M, Mahajan A, Manfredi AA, Maueröder C, Maueri N, Mitroulis I, Muñoz LE, Narasaraaju T, Naschberger E, Neeli I, Ng LG, Radic MZ, Ritis K, Rovere-Querini P, Schapher M, Schauer C, Simon HU, Singh J, Skendros P, Stark K, Stürzl M, van der Vlag J, Vandenabeele P, Vitkov L, von Köckritz-Blickwede M, Yanginlar C, Yousefi S, Zarbock A, Schett G, Herrmann M. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. *Cell Death Differ*. 2021 Nov;28(11):3125-3139. doi: 10.1038/s41418-021-00805-z. Epub 2021 May 24.

Becker K, Beythien G, de Buhr N, Stanelle-Bertram S, Tuku B, Kouassi NM, Beck S, Zickler M, Allnoch L, Gabriel G, von Köckritz-Blickwede M, Baumgärtner W. Vasculitis and Neutrophil Extracellular Traps in Lungs of Golden Syrian Hamsters With SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2021 Apr 12;12:640842. doi: 10.3389/fimmu.2021.640842. eCollection 2021.

Blodkamp S, Kadlec K, Gutschmann T, Naim HY, von Köckritz-Blickwede M, Schwarz S. In vitro activity of human and animal cathelicidins against livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Vet Microbiol*. 2016 Oct 15;194:107-111. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.09.018. Epub 2015 Sep 28.

Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, Bright AT, Hensler ME, Zinkernagel AS, Cogen AL, Gallo RL, Monestier M, Wang Y, Glass CK, Nizet V. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2010 Nov 18;8(5):445-54. doi: 10.1016/j.chom.2010.10.005.

de Buhr N, Parplys AC, Schroeder M, Henneck T, Schaumburg B, Stanelle-Bertram S, Jarczak D, Nierhaus A, Hiller J, Peine S, Kluge S, Klingel K, Gabriel G, von Köckritz-Blickwede M. Impaired Degradation of Neutrophil Extracellular Traps: A Possible Severity Factor of Elderly Male COVID-19 Patients. *J Innate Immun*. 2022 Jan 27;12:1-16. doi: 10.1159/000521594.

de Buhr N, von Köckritz-Blickwede M. The Balance of Neutrophil Extracellular Trap Formation and Nuclease Degradation: an Unknown Role of Bacterial Coinfections in COVID-19 Patients? *mBio*. 2021 Feb 16;12(1):e03304-20. doi: 10.1128/mBio.03304-20.

Jerjomiccva N, Seri H, Völlger L, Wang Y, Zeitouni N, Naim HY, von Köckritz-Blickwede M. Enrofloxacin enhances the formation of neutrophil extracellular traps in bovine granulocytes. *J Innate Immun*. 2014;6(5):706-12. doi: 10.1159/000358881. Epub 2014 Mar 14.

Mercer DK, Torres MDT, Duay SS, Lovie E, Simpson L, von Köckritz-Blickwede M, de la Fuente- Nunez C, O'Neil DA, Angeles-Boza AM. Antimicrobial Susceptibility Testing of Antimicrobial Peptides to Better Predict Efficacy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jul 7;10:326. doi: 10.3389/fcimb.2020.00326. eCollection 2020.

Neumann A, Brogden G, von Köckritz-Blickwede M. Extracellular Traps: An Ancient Weapon of Multiple Kingdoms. *Biology (Basel)*. 2020 Feb 18;9(2):34. doi: 10.3390/biology9020034.

Yaseen R, Branitzki-Heinemann K, Moubasher H, Setzer WN, Naim HY, von Köckritz-Blickwede M. In Vitro Testing of Crude Natural Plant Extracts from Costa Rica for Their Ability to Boost Innate Immune Cells against *Staphylococcus aureus*. *Biomedicines*. 2017 Jul 5;5(3):40. doi: 10.3390/biomedicines5030040.

Diskussion



RIMBACH, KIEL

vielen Dank für diesen tollen Überblick zu den antimikrobiellen Peptiden und Phagozytose. Eine Anmerkung, bei den Statinen, also ich komme ja eher aus dem Humanbereich, weiß man, dass die Patienten, die auf Statinen sind, ein niedrigeres Risiko haben, einen Krebs zu entwickeln und das könnte ja möglicherweise jetzt an den Mechanismen liegen, die Sie vorgestellt haben. Dass praktisch Statine immunmodulierend wirken und die meisten malignen Erkrankungen haben natürlich eine immunmodulatorische Komponente oder gehen auch mit Immunsensitizern einher, so dass die Statine möglicherweise über, dem jetzt von Ihnen postulierten Mechanismus, möglicherweise auch an karzogene Wirkung enthalten. Könnte man das so postulieren?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ja, das haben wir viel auch diskutiert. Statine haben ja wirklich eine sehr komplexe Wirkung, also nicht nur auf Neutrophile und Netzbildung, sondern auch auf Zytokinfreisetzung von verschiedenen Zellen, von Makrophagen, vor allem auch in Monozyten und ich glaube, das wird ein enges Zusammenspiel sein, von genau diesen Faktoren. Aber in der Tat, auch die Netzbildung spielt eine Rolle bei der Krebsentwicklung und dann scheint es aber ganz stark davon abzuhängen, in welchem Differenzierungsstadium die Zelle ist und dieses Netz freisetzt. Wie sie dann die

Wirkung entfaltet, ob sie da protektiv oder negativ auf den Krebsverlauf, Metastasierung und so weiter. Ich gebe Ihnen da auf jeden Fall Recht, also, ja, aber es ist ein multiples, komplexes Geschehen mit vielen Faktoren, die über Statine beeinflusst werden.

RIMBACH, KIEL

Gibt es Fragen, Anmerkungen?

BREVES, HANNOVER

Ja, vielen Dank für diesen interessanten Vortrag! Ich würde gerne noch einmal auf den Zusammenhang der Netzbildung und des spezifischen Immunsystems kommen. Also nehmen wir einfach einmal an, ein Erreger dringt ein und wird mit hoher Effizienz eingefangen und ist damit erst einmal in seiner Wirksamkeit beeinträchtigt, wenn nicht sogar aufgehoben. Brauchen wir dann eigentlich in so einer Situation überhaupt noch das spezifische Immunsystem, um halt auf diesem Wege die Auseinandersetzung mit dem Erreger zu führen, oder wird das auch gar nicht mehr angesprochen, weil das spezifische Immunsystem eigentlich keine Chance mehr hat, das überhaupt noch zu erkennen?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ja, doch. Es ist ganz im Gegenteil, es erkennt sogar besser, weil es eine Verbindung gibt, auch zwischen den Neutrophilen und den DNA-Netzen und der ad-

aptiven Immunantwort. Dass zum Beispiel gewisse, sage ich einmal, Antigene oder auch Zytokine präsentiert werden, über diese Netze und dann entsprechend eine direkte Verbindung da ist. Ein großer Kandidat, der da viel diskutiert und auch in der Literatur eine Rolle spielt, ist E17, was ganz massiv, über die DNA-Netze mit, auch eine Rolle spielt, im Kontakt zu anderen Immunzellen und da ist eine direkte Verbindung, die das sogar in einigen Fällen mit boostern kann. Das ist sicher ein Feld, was sehr aktuell ist und wo es auch unterschiedliche Daten gibt. Ich glaube, da geht es im Moment hin. Alles rund um Netze ist ja noch relativ neu und das ist etwas, wo wir zukünftig auch noch weitere Fragen beantworten müssen. Und dann auch diese Frage, braucht es nur noch so eine Antwort? Nein, natürlich nicht, weil es ganz stark erregerabhängig ist, Größe der Erreger, intrazellulär versus extrazellulär und darauf reagiert ja der Neutrophile oder auch andere Immunzellen und entscheidet, welchen Weg er geht und davon hängt das ja ganz stark ab.

BRUCKMAIER, BERN

Mich interessiert eigentlich, welche Bedeutung schätzen Sie, bezüglich dieser DNA-Netze und der antimikrobiellen Proteine, bei Mastitis ein. Also, es ist, zumindest nach unseren Ergebnissen, der Fall, dass wir der Meinung sind, die Zellen, sobald sie einmal in die Milch eingewandert sind, die Neutrophile genauso wie die Makrophagen, sind extrem kurzlebig, die machen nicht mehr viel, die müssen immer ganz frisch sein. Also, wann können sie dann theoretisch eigentlich agieren, jetzt in dieser Richtung also der Phagozytose, die sie vielleicht gerade noch schaffen, bevor sie absterben? So schaut es ein bisschen aus.

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ja, das ist in der Tat, gerade für die Mastitis, noch ein Feld, was relativ unberührt ist und wo die Frage auch auf jeden Fall noch offen ist. Welche Rolle spielen sie da? Wir gehen davon aus, dass, je nach Erreger, der Neutrophiler in der Lage ist, spezifisch zu antworten. Haben wir einen starken Toxinbildner, kann es sein, dass Netze eher eine Rolle spielen und

versuchen, da zu reagieren und dann hängt es aber ganz stark davon ab, wie reagiert der Wirt damit. Baut er effizient an mikrobielle Peptide mit ein, die dann das Ganze mit in eine protektive Richtung lenken und ist der Wirt in der Lage, nun die Arten zu produzieren, um die Netze wieder zu eliminieren? Genau dieses Gleichgewicht entscheidet am Ende darüber, ist das protektiv oder nicht. Bei der Mastitis in der Tat gibt es sehr wenige Daten dazu, so dass man da noch ganz schwer sagen kann, welche Rolle diese Neutrophilen da spielen. Aber auf jeden Fall ein spannendes Feld.

MENGE, JENA

Zu den antimikrobiellen Peptiden, wie der Name sagt, das sind Peptide. Weiß man etwas über die Immugenität? Können die als Haptene wirken? Die außerordentliche Wirksamkeit der Bovinen-Peptide würde ja dann gleich die Idee eröffnen, dass man das bei anderen Spezies einsetzt.

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Da gibt es in der Tat wenig Studien dazu, weil sich im Moment vieles darauf fokussiert, die angeborene Immunität zu beeinflussen. Aber es gibt immer mehr Studien, die darauf Hinweise geben, auch im Geflügelbereich, wo man sagt, Mensch, da kann doch genauso eine Wirkung passieren. Im Bereich Geflügelstudien gibt es einiges und bei den humanen über LL 37. Ich kann aber jetzt nicht konkrete Beispiele geben und sagen, ja, das ist eine Richtung, da könnte das in der Tat zum Erfolg führen.

MENGE, JENA

Wenn ich noch eine Frage anschließen dürfte, so ein bisschen in die Richtung Zellbiologie. Die Assoziation der Netze mit verschiedenen anderen Proteinen, mit den Histonen, ist leicht erklärlich. Aber wie kommen die mit den antimikrobiellen Peptiden zusammen? Die sollen doch eigentlich in einer intakten Zelle, in vollkommen unterschiedlichen Kompartimenten, zu finden sein. Ist das dann, in dem Moment des Platzens der Zelle, dass sich die dann zufällig finden, oder?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Nein, nicht zufällig, das weiß man mittlerweile auch. Es findet da wirklich eine aktive Translokation von Substanzen aus der Granula in den Kern statt. Man darf dann sprechen, dass zum Beispiel Proteasen, Elastasen oder Myeloperoxidase aktiv in den Kern transportiert werden und das zu einer Histon-Degradierung führt. Und dann erst kann das Ganze entsprechend in den Gang gehen und die Peptide spielen wahrscheinlich eher eine Rolle darin, die Kernmembran aufzutrennen, weil die weniger Cholesterin aufweist und dann entsprechend das gemeinsam wirkt. Der Kern wird dekondensiert über die Histon-Degradierung, die Kernmembran wird aufgeschlossen, weil sie wenig Cholesterin hat. Das Ganze vermischt sich und wird freigegeben, also dass das wirklich einen prälytischen, aktiven Prozess darstellt.

LAMP, FUTTERKAMP

sehen Sie Einsatzmöglichkeiten, in einem Risikoz Zeitraum über längere Zeit das Immunsystem zu stimulieren und auf ein hohes, ja auch energieverbrauchendes Niveau zu heben? Oder setzt man es eher dann als begleitende Unterstützung einer Therapie entsprechend ein, wenn man erkrankte, klinisch kranke Tiere hat?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ich glaube auch eher, dass das eine begleitende Therapie wäre, über Fütterungsmaßnahmen oder ähnliches, während einer Infektion. Das zu unterstützen, während der Antibiotika-Gabe, hier entsprechend einen Beitrag zu leisten und nicht kontinuierlich. Das ist eher, was ich persönlich glaube, wo es hingehen müsste. Das sind superspannende Fragen, gerade im Hinblick auf dieses Präparat, das besser zu verstehen. Wann setzt man die ein, zu welchem Zeitpunkt? Aber das sind genau die Fragen, die wir im Moment noch gar nicht beantworten können aber tendenziell eher begleitend zu so einer Antibiotika-Therapie, das wäre meine persönliche Meinung dazu.

HORNBURG, KIEL

Sie haben in einem Nebensatz das Vitamin D erwähnt und immunmodulierende Wirkung von Calciferolen beschrieben. Sind das diätetische Konzentrationen oder braucht man pharmakologische Dosierungen, um das Immunsystem zu triggern, über Vitamin D? Was ist da Ihre Einschätzung?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ja. Da gibt es einige Studien dazu und das ist im Endeffekt konzentrationsabhängig und man braucht nicht nur pharmakologische Konzentrationen, das passiert auch schon im geringeren Bereich, weil es dann physiologisch im Endeffekt freigegeben wird und über eine regulatorische Eigenschaft, weil die im Endeffekt die Gene, wie die Defensine oder das, L 37 über den Vitamin D-Rezeptor reguliert werden.

HORNBURG, KIEL

Und dann noch eine Frage zu Ihrem Pflanzenextrakt. Wissen Sie, welcher Wirkstoff dahintersteckt oder haben Sie jetzt nur erst einmal den Extrakt angeguckt oder haben Sie das fraktioniert?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Nein.

BAHRS, HOHENHEIM

Und dann habe ich noch eine Frage an die Biologin, sozusagen. Wie ist das konserviert, diese mikrobiellen Peptide? Oder wie stark sind die letztlich auch evolutionär konserviert?

KÖCKRITZ-BLICKWEDE, HANNOVER

Ja, grundsätzlich gibt es sie überall. Aber ich meine, selbst Prokaryonten setzen solche Peptide frei, aber die unterscheiden sich alle in ihrer Struktur und damit auch in ihrer Wirksamkeit. Also, selbst beim Rind, diese Peptide haben schon einen unterschiedlichen Aminosäureaustausch, so dass die noch eine unterschiedliche Wirksamkeit haben. Dann spielt zusätzlich auch noch eine posttranskriptionale Modifizierung eine Rolle, die das noch komplexer macht und noch

einmal mit Steuern kann und grundsätzlich sehr konserviert, aber eben eine starke Variation.

RIMBACH, KIEL

Gibt es weitere Fragen? Wenn dem nicht der Fall ist, dann noch einmal herzlichen Dank für den schönen Überblick.

Pro- und Präbiotika – Wunsch oder Wirkung?



Einleitung

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, welche eine positive Wirkung im Wirt haben. Hierzu zählen Bakterien wie Enterokokken, Laktobazillen, Pedio- kokken, Bazillen, Clostridien, Bifidobakterien, aber auch Hefen aus der Gattung *Saccharomyces* spielen eine Rolle in der praktischen Tierernährung und sind in Europa stammsspezifisch zugelassen. Die Probiotika sind als Mikroorganismen in die Gruppe der Futterzusatzstoffe als Darmflorastabilisatoren eingruppiert und müssen daher im Rahmen der Zulassung strengen Kriterien Rechnung tragen. Einer frühen Definition folgend soll durch die Verabreichung von Probiotika das natürliche Gleichgewicht der Darmmikroflora wiederhergestellt werden kann und das Tier zu seinem normalen Ernährungs-, Wachstums- und Gesundheitsstatus zurückkehren (Fuller 1989). Im Gegensatz dazu sind Präbiotika unverdauliche Nahrungsbestandteile, die sich positiv auf den Wirt auswirken, indem sie das Wachstum und/ oder die Aktivität einer oder einer begrenzten Anzahl von Bakterienarten, die im Darm vorhanden sind, selektiv zu stimulieren, und so die Gesundheit des Wirts zu verbessern (Gibson und Roberfroid 1995). Sie sind als Einzelfuttermittel eingruppiert und stellen letztendlich unverdauliche, mikrobiell fermentierbare Kohlenhydrate und somit Substrate für die intestinale Mikrobiota dar.

In Europa existiert ein umfassendes Regulations- system, das den Umgang mit entsprechenden Pro- dukten regelt, nicht nur den Nachweis von Effizienz

und Sicherheit betreffend, sondern auch die Frage der Aussagen, die produktbezogen gemacht werden können. Die Verordnung (EG) 1831/2003 ist für Futterzusatzstoffe maßgebend, die Probiotika sollen demnach als zootechnische Futterzusatzstoffe als Mikroorganismen „bei der Verfütterung an Tiere eine positive Wirkung auf die Darmflora haben“. Damit verbunden sind Effekte auf die Leistung, die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere. Im Gegensatz dazu sind Präbiotika Einzelfuttermittel, diese dienen zunächst gemäß Verordnung (EG) 767/2009 vorrangig zur Deckung des Ernährungsbedarf von Tieren. Die DLG-Positivliste trägt diesem ebenfalls Rechnung, erwähnt aber auch als Kriterien für die Aufnahme eines Einzelfuttermittels, dass nicht nur der Beitrag zur Energie- und/oder Nährstoffversorgung, sondern auch Appetitanregung, Speichelfluss, Sättigung oder die Aufrechterhaltung und Unterstützung der Funktion des Verdauungstraktes und/oder dessen Eubiose zu berücksichtigen sind. Insofern ergeben sich hierdurch sowohl für die Futterzusatzstoffe als auch für die Einzelfuttermittel interessante Optionen hinsichtlich ihrer Funktionalität, die in der Praxis genutzt werden können.

„Wünsche“ an entsprechende Produkte

Neben den in breitem Umfang vorliegenden Daten zum Nachweis der Effizienz ist es aus wissenschaftlicher Sicht notwendig und wünschenswert, dass jeweils auch die Wirkmechanismen nachvollziehbar und plausibel beschrieben sind. Im Zentrum von

vielen Studien steht die Frage, wie die physiologische Funktion und die Gesundheit des Darms und damit des tierischen Organismus durch den Einsatz von Probiotika bzw. Präbiotika abgesichert werden kann (Ricke et al. 2020, Peng et al. 2021, Luise et al. 2022, Pereira et al. 2022). Die Festlegung des Begriffs „Darmgesundheit“ ist wissenschaftlich bislang nicht konsensuell akzeptiert. Die mögliche Definition könnte wie folgt aussehen: Ein funktionell intakter und in jeder Hinsicht gesunder Darm erfüllt entsprechend der Tierart und des Alters der Tiere alle erforderlichen physiologischen und funktionellen Merkmale. Dieses umfasst die Kapazität zur Verdauung und Absorption, damit die Sicherung der Energie- Nährstoffversorgung, die Regulation metabolischer Vorgänge im Intermediärstoffwechsel, ein stabiles und resilientes Mikrobiom, eine effizient funktionierende Barrierefunktion sowie die adäquate Immunreaktion der Schleimhaut mit einer Ausgewogenheit von Toleranz- und Abwehrmechanismen (Lalles et al. 2007, Kogut und Arsenault 2016, Peng et al. 2021). Idealerweise führen die genannten Faktoren zu einer Art physiologischer Homöostase und verbessern die Fähigkeit von Tieren, mit infektiösen und nicht infektiösen Stressfaktoren umzugehen. Der gesunde Darm weist idealerweise eine – bislang nicht klar definierbare – ausgewogene mikrobielle Besiedlung und Aktivität auf. Diese sogenannte Eubiose, bereits in den 1960er Jahren konzeptionell definiert (Haenel 1960) unterstützt durch die ausgewogene Zusammensetzung und die nützlichen Stoffwechselprodukte der Mikrobiota die Schleimhaut, ihren Stoffwechsel und die immunologischen Prozesse, die letztendlich die Barrierefunktion wesentlich ausmachen. Dieses Konzept wird bis heute bei der Diskussion um Pro- und Präbiotika im Sinne eines modernen mikroökologischen Ansatzes verfolgt (Trevisi et al. 2021).

Charakterisierung von Pro-, Prä- und Postbiotika

Probiotika werden im internationalen Schrifttum oft unter dem Begriff „Direkt verfütterte Mikroorganismen“ (DFM) zusammengefasst (Luise et al. 2022).

Diese Bezeichnung ist neutraler als der traditionell gewählte Begriff, der letztendlich plakativ den Gegensatz zum „Antibiotikum“ sowie eine prinzipiell positive Wirkung impliziert (Heak et al. 2018, Saliu et al. 2020). Die vielfach im Schrifttum verwendeten Definitionen für den Begriff „Probiotikum“ beziehen sich insbesondere auf Mikroorganismen, die eine Wirkung auf das Mikrobiom und assoziierte mikrobielle Metabolom des Verdauungstraktes entfalten und so eine positive Wirkung auf das Tier ausüben, indem sie die intestinale mikrobielle Balance verbessern. Direkt verfütterte Mikroorganismen können gemeinsam mit Präbiotika, also fermentierbaren Kohlenhydraten eingesetzt werden. Der gemeinsame Einsatz wird oft als synbiotisches (syn. symbiotisches) Konzept bezeichnet (Girard et al. 2021). Blieb dieses bisher relativ unscharf, so erfolgte in den letzten Jahren eine engere und präzisere Definition. Demnach ist ein Synbiotikum eine Mischung aus lebenden Mikroorganismen und einem oder mehreren Substraten, die von den Mikroorganismen selektiv verwertet werden und die dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen (Swanson et al. 2020). Die selektive Verwertung der als Präbiotika gebräuchlichen fermentierbaren Kohlenhydrate ist aber keineswegs per se zu unterstellen. Der mikrobielle Stoffwechsel weist zahlreiche Enzymaktivitäten auf, die sich nicht im Sinne einer Selektivität auf spezifische Bakterien oder Bakteriengruppen beschränken (Flint et al. 2012). In der ursprünglichen Definition sollten fermentierbare Kohlenhydrate die erwünschten Vertreter der Mikrobiota fördern, insbesondere Laktobazillen und Bifidobakterien, weiterhin stand die Hemmung von pathogenen Keimen, insbesondere von Salmonellen, *Campylobacter* und Enterobakterien im Vordergrund. Auch wenn zahlreiche Studien entsprechende Wirkungen belegen, kann die Selektivität präbiotischer Produkte aus biologischer Sicht nicht unterstellt werden. Die Mechanismen, über die Präbiotika wirken, umfassen insbesondere die vermehrte Bildung organischer Säuren im Verdauungstrakt, eine Absenkung des pH-Werts insbesondere im Dickdarm sowie die Produktion von

Substanzen, die in der Lage sind, das Mikrobiom in seiner Zusammensetzung und Aktivität zu regulieren. Dieser Begriff hat letztlich noch eine Erweiterung erfahren, indem postbiotische Effekte postuliert wurden. Als sogenannte Postbiotika werden nützliche Substanzen definiert, die aus dem Stoffwechsel der Mikrobiota stammen und die sowohl auf die Mikrobiota selbst als auch auf den Wirt wirken (Salminen et al. 2021, Vinderola et al. 2022). Dazu zählen zum Beispiel zellfreie Überstände von Fermentationskulturen, die Exo-Polysaccharide, Enzyme, Zellfragmente, kurzkettige Fettsäuren, bakterielle Lysate und weitere Stoffwechselprodukte der Mikrobiota enthalten. Es werden in der Humanernährung weitere interessante Ansätze diskutiert, zum Beispiel, dass bestimmte Bakterien über ihre Stoffwechselaktivität und die Freisetzung bestimmter Metaboliten eine Wirkung auf die Psyche haben können („Psychobiotika“) (Barrio et al. 2022). Unabhängig von den jeweiligen Definitionen sind die Effekte im Tier im Sinne eines Regulationsfaktors der mikrobiellen Ökophysiologie zu sehen. Das sogenannte Pathobiom beschreibt einen gedanklich interessanten Ansatz (Vayssier-Taussat et al. 2014). Krankheitserreger treten demnach bei Menschen und bei Tieren auf, führen aber im Verdauungstrakt nicht zwangsläufig zu pathologischen Veränderungen. In vielen Fällen bestimmt das Zusammenspiel aus Mikroorganismen und Umfeld, das Mikrobiom, welche Effekte sich im Tier entwickeln. Daher sollte in Zukunft weniger auf isolierte Effekte geachtet werden, vielmehr ist die Gesamtwirkung auf das Ökosystem im Darm von Interesse (Ryu und Davenport 2022).

Wirkungen von Pro-, Prä- und Postbiotika

Die Literatur zur Wirksamkeit von Präbiotika und Probiotika sowie neuerdings auch von Postbiotika ist inzwischen nahezu unüberschaubar. Zahlreiche Studien widmen sich den für die Praxis wesentlichen Fragen der Effizienz in der Tierproduktion, andere haben eher veterinärmedizinische Aspekte, d. h. die Gesunderhaltung, bzw. mikrobiologische

Grundlagen im Fokus. Der Übergang zwischen den verschiedenen Kategorien ist fließend. Primär geht es beim Einsatz von Probiotika darum, ihre Effizienz bei landwirtschaftlichen Nutztieren im Sinne einer Stabilisierung der Verdauung und einer Verbesserung der Effizienz, zum Beispiel des Futteraufwandes, nachzuweisen. Dazu liegen zahlreiche Studien vor, die eine Wirksamkeit belegen und die in unterschiedlichem Umfang eine Verbesserung Wachstumsleistung, der Verdaulichkeit des Futters, des Futteraufwandes und assoziierter Parameter, zum Beispiel morphologischer und funktionaler Aspekte des Verdauungstraktes nahelegen (Taras et al. 2005, Taras et al. 2006, Goodarzi Boroojeni et al. 2018). Die Wirksamkeit der besonders intensiv untersuchten bakteriellen Probiotika ist mechanistisch leider nur teilweise aufgeklärt und keineswegs einheitlich. Zu diesem Aspekt ist im Schrifttum eine Reihe durchaus widersprüchlicher Erkenntnisse festzustellen. Eine besondere Schwierigkeit von mechanistischen Untersuchungen an landwirtschaftlichen Nutztieren ist, dass hier häufig multiple Einflussfaktoren auf den Verdauungstrakt und den Gesamtorganismus einwirken, sodass die Beurteilung der Wirkmechanismen erschwert wird. Daher ist es unumgänglich, in Teilbereichen für detaillierte Erklärungsansätze auf Modellstudien an Mäusen bzw. auf entsprechende in vitro- oder ex vivo-Modelle zurückzugreifen. Obwohl in der EU Probiotika für gesunde Tiere zugelassen sind und im Wesentlichen eine Stabilisierung der Verdauungsprozesse und eine Verbesserung der Leistung intendiert ist, gibt es zahlreiche Studien, die sich mit den Wirkungen von Probiotika in der Prävention von Durchfallerkrankungen bei Ferkeln und auch bei Hühnern befassen (Redweik et al. 2020, Zamojska et al. 2021, Luise et al. 2022). Aus den publizierten Studien lässt sich entnehmen, dass zahlreiche Produkte effizient sind und sowohl unter Feldbedingungen als auch bei gezielten Studien unter Institutsbedingungen zu einer Reduktion von Erkrankungen nach bakteriellen oder viralen Infektionen führen. Die mechanistischen Untersuchungen, die zunehmend verfügbar

sind, zeigen, dass die Schutzwirkungen gegen bakterielle Infektionen des Darms durch einen Einfluss auf die Abwehrmechanismen, zum Beispiel die Muzinproduktion, antimikrobielle Peptide, die Verbesserung der Barriere des Darms, eine Förderung der Freisetzung von Immunglobulin A sowie auf einer Hemmung des Wachstums pathogener Bakterien beruhen. Weiterhin konnten für verschiedene Stämme Effekte auf das darmassoziierte Immunsystem gezeigt werden. Vielfach werden Probiotika mit dem Ziel verwendet, eine ausgewogene mikrobielle Besiedlung des Verdauungstraktes zu erreichen, in der Definition, die 1960 von Helmut Haenel erwähnt wurde, sollte diese „Eubiose“ den Wirtsorganismus unterstützen und damit eine verbesserte Ausgewogenheit der Mikrobiota erzielen. Dieses Konzept wird heute vielfach benutzt, auch wenn wesentliche Fragen der Abgrenzung einer Eubiose zu einer sogenannten „Dysbiose“, d. h. einer gestörten Besiedlung des Verdauungstraktes, nicht so eindeutig sind. Zahlreiche Projekte und Konsortien haben sich national und auch international mit diesen Fragen auseinandergesetzt. Hier handelt es sich um einen weitergehenden Prozess, letztendlich werden die Definitionen auch sehr stark durch die methodischen Entwicklungen zur genotypischen bzw. phänotypischen Charakterisierung der intestinalen Mikrobiota und des Wirtsorganismus beeinflusst. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Überlegung, dass es nicht das „typische“ Mikrobiom eines Tieres geben kann. Einerseits gibt es starke individuelle Einflüsse, andererseits hat auch Umweltfaktoren sowie die Domestikation mit der damit verbundenen veränderten Haltung und Fütterung einen Effekt auf die Mikrobiota ausgeübt (Aluthge et al. 2019, Bindari und Gerber 2022). So konnte bei Hausschweinen gezeigt werden, dass sie im Vergleich zu Wildschweinen eine höhere Besiedlung mit Laktobazillen und Enterobakterien aufweisen, während im natürlichen Habitat lebende Wildschweine deutlich mehr Bifidobakterien haben (Ushida et al. 2016). Somit ist der Normalzustand im eigentlichen Sinne unter den heutigen

Haltungsbedingungen nicht vorauszusetzen. Dieses lässt sich genauso auf das Huhn übertragen, es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Broilerküken in üblicher industrieller Haltung ohne das Beisein der Hennen eine andere Mikrobiota aufweisen, als wenn Küken gemeinsam in der Gruppe mit der Henne aufwachsen (Kubasova et al. 2019). Die Zusammensetzung und Stoffwechselaktivität der Mikrobiota ist bekanntermaßen bei Menschen sehr individuell, auch wenn seit vielen Jahren Diskussionen um die Hypothese der Enterotypen stattfinden, die erstmals im Jahr 2011 beschrieben wurden (Arumugam et al. 2011). Die methodische Weiterentwicklung zeigt, dass die ursprünglich definierten 2 Enterotypen des Menschen vielfältiger sind. Diese Erkenntnisse haben auch Untersuchungen bei Tieren stimuliert, aus denen klar wurde, dass es zum Beispiel beim Schwein tatsächlich eine Aufspaltung in Enterotypen geben kann, die auch mit der Frage der Leistung verknüpft ist (Luise et al. 2021, Ren et al. 2021). Diese Enterotypen müssen weiter charakterisiert werden, so scheinen sich nicht nur Effekte von individuellen, sondern auch betriebliche Einflüsse und Fütterungseinflüsse zu manifestieren (Lührmann et al. 2021). Die Zusammensetzung des Mikrobioms kann damit auch für die Wirksamkeit von Probiotika und von Präbiotika von entscheidender Bedeutung sein. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass es in Abhängigkeit vom Mikrobiom Reaktionen auf die Zufütterung von Probiotika gibt oder eben auch nicht. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sich Tiere in „Responder“ und „Non-Responder“ einteilen lassen (Starke et al. 2013).

Neben der unmittelbaren Wirkung auf die Zusammensetzung der Mikrobiota und auf das Auftreten von pathogenen Bakterien in der intestinalen Mikrobiota wurde in der Forschung die Interaktion mit dem darmassoziierten Immunsystem stark berücksichtigt. Der Darm ist das größte Immunorgan des Körpers, dadurch kommt ihm auch in der Frage der Reaktionen auf Antigene, sei es aus dem Futter, der Umgebung oder auf der Mikrobiota selber bzw. gegenüber aufgenommenen

auch pathogenen Mikroorganismen große Bedeutung zu. Die Immunmodulation durch Probiotika stellt eine wichtige Hypothese zur Beschreibung von Wirkmechanismen dar (Bailey 2009, Lewis et al. 2013). Durch eine entsprechende Stimulation der Immunantwort könnte eine effiziente Exklusion oder Reduktion von pathogenen Keimen resultieren. Die bei unseren landwirtschaftlichen Nutztieren dazu vorliegenden Daten sind leider limitiert, allerdings gibt es viele Hinweise, dass bestimmte Parameter, zum Beispiel Mediatoren von Entzündungsprozessen durch die Gabe von Probiotika verändert werden. Neben diesen mikrobiologisch bzw. immunologisch erklärbaren Effekten der Probiotika gibt es auch eine Reihe von Studien, die zeigen, dass die Darmwand selber, z.B. in ihrer Reaktion auf sekretionsstimulierende Substanzen beeinflusst wird (Schroeder et al. 2004, Lodemann et al. 2006, Klingspor et al. 2013). Die Erkenntnisse, die zu diesen Fragen vorliegen, sind aber noch nicht ausreichend und weitere Studien sind notwendig, auch zur Frage der Absorptionskapazität bzw. Nährstoffverdaulichkeit.

Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Probiotika liegen zahlreiche Studien bei Schweinen und bei Hühnern vor, die zeigen, dass bestimmte Probiotika eine präventive Wirkung gegenüber Infektionen mit Salmonellen oder auch mit *Escherichia coli* und anderen Infektionserregern haben (Zamojska et al. 2021, Luise et al. 2022, Ogbuewu et al. 2022). Es kommt zu einer Veränderung der Dauer und Intensität von Durchfallerkrankungen, was unter praktischen Bedingungen relevant ist. Die Frage, welches Probiotikum in welchem Kontext die beste Wirksamkeit verspricht, ist derzeit nicht zu beantworten. Hier fehlt es an entsprechenden diagnostischen Möglichkeiten, die die Grundsituation in Betrieben bzw. bei individuellen Tieren entsprechend analysieren. Generell ist festzustellen, dass die Erklärung von Wirkungen von Probiotika nur in einem systembiologischen Ansatz zu suchen ist. Dazu laufen auf europäischer Ebene Studien, die dieses zum Ziel haben. Durch die genaue Gen- und Phänotypisierung des Wirtsorganismus sowie

des Mikrobioms und assoziierter Prozesse steht zu erwarten, dass tiefere Einblicke in die komplexen Zusammenhänge möglich sein werden.

Wirkungen von Präbiotika

Der Hauptwirkmechanismus von Präbiotika wird in der mikrobiellen Fermentation und der Stimulierung des Wachstums von erwünschten Bakterienarten, und damit verbunden der kompetitiven Exklusion von potenziellen Pathogenen, gesehen (Gibson und Roberfroid 1995, Swanson et al. 2020). In Abhängigkeit von den Produkten, deren Vielfalt durch den Einsatz natürlicher Futterkomponenten mit entsprechenden Kohlenhydraten, auf gereinigten Komponenten, die durch Isolation bzw. Synthese oder auch Modifikation natürlich vorkommender Moleküle ständig mehr werden, können unterschiedliche Wirkungen im Verdauungstrakt resultieren. Zunehmend ergeben sich auch Erkenntnisse, dass entsprechende präbiotische wirksame Substanzen auch zu allgemeinen Wirkungen, zum Beispiel auf das Immunsystem und den Metabolismus von Tieren führen. Neben diesen wichtigen Interaktionen mit dem Wirt gibt es aber auch interessante spezifische Effekte durch komplexe Kohlenhydratketten, die beispielsweise mit den Fimbrien von gramnegativen Bakterien interagieren. Das bekannteste Beispiel sind die Effekte von Mannanligosacchariden (MOS), die in der Lage sind, unter bestimmten Bedingungen pathogene *Escherichia coli* oder auch Salmonellen zu binden. Durch diese Adhärenz soll die Infektionslast im Darm gesenkt werden. Oft verwendet werden auch andere Oligosaccharide, zum Beispiel Fruktooligosaccharide. Hierbei handelt es sich um kurze Fruktoseketten, die in der Regel aus 3 bis 6 Zuckeruntereinheiten bestehen. In vielen Studien wurde Inulin sowohl beim Schwein als auch beim Broiler eingesetzt. Inulin ist ein Fruktan, das aus Topinambur, Chicorée oder Artischocken gewonnen wird. Es hat eine heterogene Struktur, die Kettenlänge kann bis zu 60 Zuckermoleküle betragen. Es konnte gezeigt werden, dass Inulin sowie andere Präbiotika zu einer Etablierung einer sta-

bilen und vielfältigen Mikrobiota bei Tieren führen, ebenso, dass es zu einer Zunahme der Laktobazillen und Bifidobakterien kommen kann (Passlack et al. 2015, Wang et al. 2019). Weitere Hinweise ergeben sich dahingehend, dass durch die Gabe von präbiotisch wirksamen Komponenten unerwünschte Stoffwechselprodukte, zum Beispiel Ammoniak, im Darm reduziert werden (Mair et al. 2010, Heinritz et al. 2018). Der mikrobielle Abbau von Inulin ist von seiner Kettenlänge abhängig, kurzkettige Varianten werden mikrobiell relativ schnell und zum Teil bereit in den oberen Abschnitten des Verdauungstraktes metabolisiert, die länger-kettigen Varianten eher im hinteren Darmbereich (Paßlack et al. 2012). Inulin wurde auch unter dem Aspekt einer möglichen Beeinflussung von neugeborenen Ferkeln bei Verabreichung als Komponente im Sauenfutter überprüft (Passlack et al. 2015). Demzufolge kommt es zu einer Wirkung auf die Nachkommen im Sinne einer „Mutter-Kindbeziehung“.

Zu den Synbiotika liegt eine Reihe von Studien vor, allerdings nicht immer strikt der konzeptionellen Definition eines Synbiotikums folgend. Generell ist die Optimierung der Kombination von Pro- und Präbiotika im Sinne eines Synbiotikums im engeren Sinne noch nicht zufriedenstellend gelöst. Spezifische Interaktionen zwischen dem jeweils verwendeten Probiotikum und fermentierbaren Kohlenhydrate wurden nur selten charakterisiert. Im Rahmen eines laufenden Projekts konnte gezeigt werden, dass es tatsächlich Unterschiede gibt, in Abhängigkeit davon, welches Probiotikum mit welchem Präbiotikum kombiniert wird. Es zeigt sich, dass das Wachstum von *Escherichia coli* oder *Salmonella* Enteritidis unter Laborbedingungen unterschiedlich verläuft, wenn Pro- und Präbiotika gezielt kombiniert werden (Zeilinger et al. 2021).

Im Gegensatz zu zahlreichen Artikeln, die sich mit den postbiotischen Effekten beim Menschen und bei Versuchstieren befassen, liegen beim Huhn und beim Schwein kaum Erkenntnisse vor. In einer Studie konnte das Metabolitenspektrum nach mikrobieller Umsetzung eines pflanzlichen Produktes bestehend

aus *Lythrum salicaria* L. mit einer Bakterienkultur von Schweinen näher charakterisiert werden. Es zeigte sich, dass postbiotische Metaboliten mit möglicherweise interessanter Wirkung auf den Verdauungstrakt darstellbar waren (Dadi et al. 2020).

Beeinflussung antimikrobieller Resistenzen der intestinalen Mikrobiota

Neben der Frage der positiven Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota und der Tiergesundheit kommt auch dem Aspekt der möglichen Effekte auf antimikrobielle Resistenzen zunehmende Bedeutung zu. Die Reduktion von Antibiotikaresistenzen über die Verwendung von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika konnte in einigen Studien gezeigt werden (Saliu et al. 2020). Auch die Kombination von Probiotika mit phylogenen Futterzusatzstoffen kann hier durchaus erfolgversprechend sein (Ren et al. 2019, Saliu et al. 2020). Letztendlich ist in diesem Kontext weitere Forschung erforderlich.

Schlussfolgerung

Die Verwendung von Pro- und Präbiotika ist gängige Praxis. Die Generalisierung von Schlussfolgerungen aus einzelnen Studien ist aufgrund zahlreicher interferierender Faktoren nicht statthaft. Die Effekte müssen spezifisch für die jeweiligen Stämme bzw. fermentierbaren Kohlenhydrate geprüft werden. Die Frage individueller Reaktionen auf entsprechende Produkte muss aufgeklärt werden. Dieses ist nur in einem systembiologischen Ansatz machbar, indem hier einerseits die Grundlagen der Wirkungen, die Mechanismen und diagnostische Maßnahmen integriert werden. Wesentliche Fragestellungen beziehen sich nicht nur auf das Mikrobiom, sondern auch auf die antiinflammatorischen Effekte, die Wirksamkeit auf die Barrierefunktion und Integrität des Darms und die Signalkaskaden. Dazu ist eine komplexe Kombination von molekularbiologischen und phänotypischen Untersuchungsverfahren notwendig. Diese Fragestellungen können aufgrund der enormen Komplexität auch nur in integrierten Untersuchungen gelöst werden.

Literaturverzeichnis

- Aluthge, N. D., D. M. Van Sambeek, E. E. Carney-Hinkle, Y. S. Li, S. C. Fernando und T. E. Burkey (2019). BOARD INVITED REVIEW: The pig microbiota and the potential for harnessing the power of the microbiome to improve growth and health. *J Anim Sci* 97(9): 3741-3757.
- Arumugam, M., J. Raes, E. Pelletier, D. Le Paslier, T. Yamada, D. R. Mende, G. R. Fernandes, J. Tap, T. Bruls, J. M. Batto, M. Bertalan, N. Borruel, F. Casellas, L. Fernandez, L. Gautier, T. Hansen, M. Hattori, T. Hayashi, M. Kleerebezem, K. Kurokawa, M. Leclerc, F. Levenez, C. Manichanh, H. B. Nielsen, T. Nielsen, N. Pons, J. Poulain, J. Qin, T. Sicheritz-Ponten, S. Tims, D. Torrents, E. Ugarte, E. G. Zoetendal, J. Wang, F. Guarner, O. Pedersen, W. M. de Vos, S. Brunak, J. Doré, M. Antolin, F. Artiguenave, H. M. Blottiere, M. Almeida, C. Brechot, C. Cara, C. Chervaux, A. Cultrone, C. Delorme, G. Denariar, R. Dervyn, K. U. Foerster, C. Friss, M. van de Guchte, E. Guedon, F. Haimet, W. Huber, J. van Hylckama-Vlieg, A. Jamet, C. Juste, G. Kaci, J. Knol, O. Lakhdari, S. Layec, K. Le Roux, E. Maguin, A. Mérioux, R. Melo Minardi, C. M'Rini, J. Muller, R. Oozeer, J. Parkhill, P. Renault, M. Rescigno, N. Sanchez, S. Sunagawa, A. Tor-rejon, K. Turner, G. Vandemeulebrouck, E. Varela, Y. Winogradsky, G. Zeller, J. Weissenbach, S. D. Ehrlich und P. Bork (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346): 174-180.
- Bailey, M. (2009). The mucosal immune system: recent developments and future directions in the pig. *Dev Comp Immunol* 33(3): 375-383.
- Barrio, C., S. Arias-Sánchez und I. Martín-Monzón (2022). The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 137: 105640.
- Bindari, Y. R. und P. F. Gerber (2022). Centennial Review: Factors affecting the chicken gastrointestinal microbial composition and their association with gut health and productive performance. *Poult Sci* 101(1): 101612.
- Dadi, T. H., W. Vahjen, J. Zentek, M. F. Melzig, S. Granica und J. P. Piwowarski (2020). *Lythrum salicaria* L. herb and gut microbiota of healthy post-weaning piglets. Focus on prebiotic properties and formation of postbiotic metabolites in ex vivo cultures. *J Ethnopharmacol* 261: 113073.
- Flint, H. J., K. P. Scott, S. H. Duncan, P. Louis und E. Forano (2012). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 3(4): 289-306.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 66(5): 365-378.
- Gibson, G. R. und M. B. Roberfroid (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125(6): 1401-1412.
- Girard, M., M. Tretola und G. Bee (2021). A Single Dose of Symbiotics and Vitamins at Birth Affects Piglet Microbiota before Weaning and Modifies Post-Weaning Performance. *Animals (Basel)* 11(1).
- Goodarzi Borojjeni, F., W. Vahjen, K. Männer, A. Blanch, D. Sandvang und J. Zentek (2018). *Bacillus subtilis* in broiler diets with different levels of energy and protein. *Poult Sci* 97(11): 3967-3976.
- Haenel, H. (1960). Makroorganismus und Mikrobiocönose. *Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften*.
- Heak, C., P. Sukon und P. Sornplang (2018). Effect of direct-fed microbials on culturable gut microbiotas in broiler chickens: a meta-analysis of controlled trials. *Asian-Australas J Anim Sci* 31(11): 1781-1794.
- Heinritz, S. N., E. Weiss, J. Seifert, R. Mosenthin, S. Kuß, A. G. Degenhardt und T. J. Koch (2018). Effect of cellobiose supplementation on in vitro fermentation activity and bacterial numbers of porcine inocula. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 102(2): 474-482.
- Klingspor, S., H. Martens, D. Caushi, S. Twardziok, J. R. Aschenbach und U. Lodemann (2013). Characterization of the effects of *Enterococcus faecium* on intestinal epithelial transport properties in piglets. *J Anim Sci* 91(4): 1707-1718.
- Kogut, M. H. und R. J. Arsenault (2016). Editorial: Gut Health: The New Paradigm in Food Animal Production. *Front Vet Sci* 3: 71.
- Kubasova, T., M. Kollarcikova, M. Crhanova, D. Karasova, D. Cejkova, A. Sebkova, J. Matiasovicova, M. Faldynova, A. Pokorna, A. Cizek und I. Rychlik (2019). Contact with adult hen affects development of caecal microbiota in newly hatched chicks. *PLoS One* 14(3): e0212446.
- Lalles, J. P., P. Bosi, H. Smidt und C. R. Stokes (2007). Nutritional management of gut health in pigs around weaning. *Proc Nutr Soc* 66(2): 260-268.
- Lewis, M. C., D. V. Patel, J. Fowler, S. Duncker, A. W. Zuercher, A. Mercier und M. Bailey (2013). Dietary supplementation with *Bifidobacterium lactis* NCC2818 from weaning reduces local immunoglobulin production in lymphoid-associated tissues but increases systemic antibodies in healthy neonates. *Br J Nutr* 110(7): 1243-1252.
- Lodemann, U., K. Hubener, N. Jansen, H. Martens, U. Lodemann, K. Hubener, N. Jansen und H. Martens (2006). Effects of *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 as probiotic supplement on intestinal transport and barrier function of piglets. *Archives of Animal Nutrition* 60(1): 35-48.
- Lührmann, A., K. Ovadenko, J. Hellmich, C. Sudendey, V. Belik, J. Zentek und W. Vahjen (2021). Characterization of the fecal microbiota of sows and their offspring from German commercial pig farms. *PLoS One* 16(8): e0256112.
- Luise, D., P. Bosi, L. Raff, L. Amatucci, S. Virdis und P. Trevisi (2022). *Bacillus* spp. Probiotic Strains as a Potential Tool for Limiting the Use of Antibiotics, and Improving the Growth and Health of Pigs and Chickens. *Front Microbiol* 13: 801827.
- Luise, D., M. Le Scieur, A. Buchet, R. Resmond, C. Clement, M. N. Ros-signal, D. Jarret, O. Zemb, C. Belloc und E. Merlot (2021). The fecal microbiota of piglets during weaning transition and its association with piglet growth across various farm environments. *PLoS One* 16(4): e0250655.
- Mair, C., C. Plitzner, K. J. Domig, K. Schedle und W. Windisch (2010). Impact of inulin and a multispecies probiotic formulation on performance, microbial ecology and concomitant fermentation patterns in newly weaned piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 94(5): e164-177.
- Ogbuewu, I. P., M. Mabelebe, N. A. Sebola und C. Mbajorgu (2022). *Bacillus* Probiotics as Alternatives to In-feed Antibiotics and Its Influence on Growth, Serum Chemistry, Antioxidant Status, Intestinal Histomorphology, and Lesion Scores in Disease-Challenged Broiler Chickens. *Front Vet Sci* 9: 876725.

- Paßlack, N., M. Al-samman, W. Vahjen, K. Männer und J. Zentek (2012). Chain length of inulin affects its degradation and the microbiota in the gastrointestinal tract of weaned piglets after a short-term dietary application. *Livestock Science* 149(1): 128-136.
- Passlack, N., W. Vahjen und J. Zentek (2015). Dietary inulin affects the intestinal microbiota in sows and their suckling piglets. *BMC Vet Res* 11: 51.
- Peng, J., Y. Tang und Y. Huang (2021). Gut health: The results of microbial and mucosal immune interactions in pigs. *Anim Nutr* 7(2): 282-294.
- Pereira, W. A., S. M. Franco, I. L. Reis, C. M. N. Mendonça, A. C. M. Piazzentin, P. O. S. Azevedo, M. L. P. Tse, E. C. P. De Martinis, M. Gierus und R. P. S. Oliveira (2022). Beneficial effects of probiotics on the pig production cycle: An overview of clinical impacts and performance. *Vet Microbiol* 269: 109431.
- Redweik, G. A. J., J. Jochum und M. Mellata (2020). Live Bacterial Prophylactics in Modern Poultry. *Front Vet Sci* 7: 592312.
- Ren, H., W. Vahjen, T. Dadi, E. M. Saliu, F. G. Boroojeni und J. Zentek (2019). Synergistic Effects of Probiotics and Phytobiotics on the Intestinal Microbiota in Young Broiler Chicken. *Microorganisms* 7(12).
- Ren, W., H. Yan, B. Yu, M. C. Walsh, J. Yu, P. Zheng, Z. Huang, J. Luo, X. Mao, J. He, H. Yan, D. Chen und Y. Luo (2021). Prevotella-rich enterotype may benefit gut health in finishing pigs fed diet with a high amylose-to-amylopectin ratio. *Anim Nutr* 7(2): 400-411.
- Ricke, S. C., S. I. Lee, S. A. Kim, S. H. Park und Z. Shi (2020). Prebiotics and the poultry gastrointestinal tract microbiome. *Poult Sci* 99(2): 670-677.
- Ryu, E. P. und E. R. Davenport (2022). Host Genetic Determinants of the Microbiome Across Animals: From *Caenorhabditis elegans* to Cattle. *Annu Rev Anim Biosci* 10: 203-226.
- Saliu, E. M., H. Ren, F. G. Boroojeni, J. Zentek und W. Vahjen (2020). The Impact of Direct-Fed Microbials and Phytogenic Feed Additives on Prevalence and Transfer of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes in Broiler Chicken. *Microorganisms* 8(3).
- Salminen, S., M. C. Collado, A. Endo, C. Hill, S. Lebeer, E. M. M. Quigley, M. E. Sanders, R. Shamir, J. R. Swann, H. Szajewska und G. Vinderola (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18(9): 649-667.
- Schroeder, B., C. Winckler, K. Failing und G. Breves (2004). Studies on the time course of the effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on electrolyte transport in pig jejunum. *Dig Dis Sci* 49(7-8): 1311-1317.
- Starke, I. C., R. Pieper, K. Neumann, J. Zentek und W. Vahjen (2013). Individual responses of mother sows to a probiotic *Enterococcus faecium* strain lead to different microbiota composition in their offspring. *Benef Microbes* 4(4): 345-356.
- Swanson, K. S., G. R. Gibson, R. Hutkins, R. A. Reimer, G. Reid, K. Verbeke, K. P. Scott, H. D. Holscher, M. B. Azad, N. M. Delzenne und M. E. Sanders (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(11): 687-701.
- Taras, D., W. Vahjen, M. Macha und O. Simon (2005). Response of performance characteristics and fecal consistency to long-lasting dietary supplementation with the probiotic strain *Bacillus cereus* var. *toyoi* to sows and piglets. *Arch Anim Nutr* 59(6): 405-417.
- Taras, D., W. Vahjen, M. Macha und O. Simon (2006). Performance, diarrhea incidence, and occurrence of *Escherichia coli* virulence genes during long-term administration of a probiotic *Enterococcus faecium* strain to sows and piglets. *J Anim Sci* 84(3): 608-617.
- Trvisi, P., D. Luise, F. Correa und P. Bosi (2021). Timely Control of Gastrointestinal Eubiosis: A Strategic Pillar of Pig Health. *Microorganisms* 9(2).
- Ushida, K., S. Tsuchida, Y. Ogura, A. Toyoda und F. Maruyama (2016). Domestication and cereal feeding developed domestic pig-type intestinal microbiota in animals of suidae. *Anim Sci J* 87(6): 835-841.
- Vayssier-Taussat, M., E. Albina, C. Citti, J. F. Cosson, M. A. Jacques, M. H. Lebrun, Y. Le Loir, M. Ogliastrro, M. A. Petit, P. Roumagnac und T. Candresse (2014). Shifting the paradigm from pathogens to pathobiome: new concepts in the light of meta-omics. *Front Cell Infect Microbiol* 4(2235-2988 (Electronic)).
- Vinderola, G., M. E. Sanders und S. Salminen (2022). The Concept of Postbiotics. *Foods* 11(8).
- Wang, W., D. Chen, B. Yu, Z. Huang, Y. Luo, P. Zheng, X. Mao, J. Yu, J. Luo und J. He (2019). Effect of Dietary Inulin Supplementation on Growth Performance, Carcass Traits, and Meat Quality in Growing-Finishing Pigs. *Animals (Basel)* 9(10).
- Zamojska, D., A. Nowak, I. Nowak und E. Macierzynska-Piotrowska (2021). Probiotics and Postbiotics as Substitutes of Antibiotics in Farm Animals: A Review. *Animals (Basel)* 11(12).
- Zeilinger, K., J. Hellmich, J. Zentek und W. Vahjen (2021). Novel ex vivo screening assay to preselect farm specific pre- and probiotics in pigs. *Benef Microbes*: 1-16.

Diskussion



RIMBACH, KIEL

Vielen herzlichen Dank für diese tolle Übersicht zu den Prä-, Pro-, Post-, Symbiotika und Psychobiotika, habe ich heute auch gelernt. Aber es gibt in der Tat Arbeiten, die zeigen, dass zum Beispiel Psychopharmaka die Mikrobiota verändern, wie zum Beispiel Litium- oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, insofern ist es gar nicht so überraschend dass die Mikrobiota vielleicht auch die Psyche irgendwo steuert. Also, ganz abwägig ist das vielleicht nicht.

ZENTEK, BERLIN

Das ist nicht von der Hand zu weisen. Wir haben es auch zum Beispiel in Studien mit kannibalisierenden Legehennen gesehen, also mit speziellen Linien, dass tatsächlich die im Mikrobiom eine Veränderung haben im Vergleich zu normalen.

RIMBACH, KIEL

Ja, immer.

WILKENS, LEIPZIG

Ja, danke erst einmal. Was weiß man darüber, man spricht immer von dem Mikrobiom und dann ist da ein Gastrointestinal-Trakt aber eigentlich muss das ja so sein, dass das Mikrobiom im Dünndarm sich sehr stark unterscheidet von dem im Dickdarm, vom Fäkal-Mikrobiom, was man relativ einfach bestimmen kann und dann auch das wandstämmige vom luminalen, irgendwie auch differenzieren. Was weiß man denn darüber, wie da die Zusammenhän-

ge sind? Ob man jetzt vom Fäkal-Mikrobiom Rückschlüsse ziehen kann auf das Mikrobiom, weiter oberhalb gelegen, denn das könnte ja recht entscheidend sein, je nach dem, was ich möchte, ob ich eine Interaktion mit Pathogenen haben möchte oder Einfluss auf Verdaulichkeit von leicht fermentierbaren Kohlenhydraten oder eher schwer fermentierbaren Kohlenhydraten, ist das entscheidend, über welche Lokalisation ich gehe.

ZENTEK, BERLIN

Ja, vielen Dank für die Frage! Also, die Lokalisation hat einen ganz deutlichen, ganz starken Effekt auf das Mikrobiom. Also, das heißt, wenn ich jetzt einmal, nehmen wir einmal ein Schwein, im Magen anfangen, dann habe ich eben sehr stark dort Laktobazillen vertreten und auch die Metaboliten zum Beispiel, beim Ferkel ist das ganz stark durch Milchsäure gekennzeichnet. Wenn ich dann in den Dünndarm komme, dann sehe ich immer noch relativ viele Laktobazillen, aber ich kriege dann schon so Enterobakterien. Ich kriege am Ende auch ein paar andere schon und natürlich habe ich im Dickdarm ein ganz anderes Mikrobiom, sozusagen, als weiter vorne, so dass ich eigentlich auch durch Kot-Analysen nicht so eine starke Aussagekraft habe, sage ich einmal. Also, es sagt mir eigentlich nichts, was ist im vorderen Verdauungstrakt. Also, das kann man erst einmal festhalten.

Das zweite ist, dass eigentlich auch bei unseren relativ kurzlebigen Nutztieren, die Entwicklung des

Mikrobioms lebenslang also bis zum Tag der Schlachtung sich verändert. Also, wir haben eigentlich deutliche Hinweise, dass im Dünndarm und im Dickdarm, bei Hühnern beispielsweise, das Mikrobiom vom Tag 0 bis Tag 42 sich konstant kontinuierlich verändert und insofern ist da natürlich eine hohe Dynamik darin. Und dann haben wir die horizontalen und die vertikalen Verteilungseffekte und über diese wandassozierte Mikrobiota wissen wir relativ wenig. Also, das ist halt hier noch so ein bisschen eine black box, weil das auch methodisch nicht ganz einfach darstellbar ist. Also, im Grunde genommen, wir hatten neulich eine Tagung, da sagte ein Kollege, wir haben kein Mikrobiom, wir haben Mikrobiome und das würde ich eigentlich fast unterschreiben.

BRUCKMAIER, BERN

Herr Zentek, Sie haben ja teilweise schon in den Literaturarbeiten, die Sie gezeigt haben, auch angedeutet, dass es auch altersmäßige Unterschiede gibt und ich würde eigentlich gerne auf die Entwicklung bei den Neugeborenen ein bisschen kommen, natürlich im Zusammenhang auch mit der Evolution der Laktation. Also, wenn man auf die ganz frühen Säuger schaut, die Protothere und die Metathere, die haben ja kaum freie Laktose in der Milch. Die haben vor allem Oligosaccharide, die komplett durchgehen eigentlich in den Dickdarm. Man weiß zum Beispiel, ein Humanmediziner, es ist ja jetzt zunehmend auch modern, zu der Säuglingsnahrung die primär auf Kuhmilch beruht, wo es in der reifen Kuhmilch eben wenig Oligosaccharide gibt, dass man Oligosaccharide zusetzt und man kann zumindest dadurch eigentlich ganz gut zeigen, dass sich das Mikrobiom total verändert. Also, dass es zum Beispiel eine massive Zunahme von Bifidobakterien gibt und damit verbunden ein Absenken des pH-Wertes. Also, ich habe irgendwie so das Gefühl, bei der Etablierung des Mikrobioms bei Neugeborenen haben wir da eine große Bedeutung im Zusammenspiel von Präbiotika und dann werden entsprechend die vorhandenen Probiotika vielleicht in den älteren Altersklassen dann vielleicht weniger. Zumindest nicht so essentiell, so wie

es erscheint.

ZENTEK, BERLIN

Ja, vielen Dank, Herr Bruckmaier für die Anmerkung. Das ist völlig klar, dass ich am Anfang der Entwicklung ein sehr instabiles, ein sehr plastisches Mikrobiom bei allen unseren Haustieren, würde ich einmal sagen, habe. Das auch dadurch gekennzeichnet ist, dass es sich unheimlich dynamisch verändert. Die durchaus zu eigen gewiesene Sichtweise, dass ein neonatales Tier sehr viele Laktobazillen hat, würde ich heute gar nicht mehr unterschreiben. Also, wir haben Hinweise, dass am Anfang, beim Ferkel jetzt, die Laktobazillen gar nicht so stark vertreten sind. Also, die kommen so nach 10 Tagen erst einmal richtig durch, wenn wir am Anfang zum Beispiel sehr viele Clostridien haben, wir haben sehr viele Enterobakterien, E. coli, sehr stark vertreten beim Ferkel und wir haben auch eben zum Beispiel bei den Clostridien interessante Veränderungen.

Also der Kollege, den ich da zitiert habe, mit Sauen und Ferkeln, in dieser Beziehung hat zum Beispiel auch noch einmal bestätigt, was andere auch gefunden haben, dass nämlich Clostridioides difficile, die viel potentiell in Mosen-Erregern bei neugeborenen Ferkeln bis zum 5., 6. Tag in unheimlich hoher Konzentration auri und auch Toxine produziert. Das heißt aber nicht, dass die krank werden, das ist ja auch interessant. Wir finden sehr viele Toxine aber nicht unbedingt kranke Ferkel. Es mag aber auch passieren, dass dadurch eben negative gesundheitliche Effekte entstehen. Und dieser C. diff, wie man ihn abkürzt, verschwindet relativ schnell dann. Also, den finden Sie fast gar nicht mehr nach dem 10. Tag. Den kriegen Sie aber wieder unter bestimmten Stressbedingungen.

Daher muss man sagen, das sehe ich auch so, dass die neonatale Phase besonders interessant ist. Wir haben uns eine Zeit lang mit Probiotika-Applikationen an Sauen oder auch Präbiotika an Sauen und dann auf Effekte auf das neugeborene Ferkel beschäftigt, da sieht man schon deutliche Effekte. Beim Geflügel, beim Broiler, da gibt es ja ganz viele Arbeiten mittlerweile, die OHU-Applikationen von Probiotika oder

Präbiotika machen und dann eben auch erwarten, dass sich das Mikrobiom eben auch entsprechend entwickelt und vielleicht auch in eine positive Richtung entwickelt und letztendlich muss man sagen, ist es ja auch beim Wiederkäuer sehr ähnlich. Präbiotische Oligosaccharide, die Sie ansprechen, die sind natürlich extrem spannend, also soweit ich das jetzt überblicke, gibt es ja ganz große tierartige Unterschiede in der Konzentration aber eben auch in der Frage, welche habe ich denn da eigentlich nicht und ich denke einmal, die Natur hat sich natürlich etwas dabei gedacht, warum es von einer bestimmten doch viel oder wenig gibt. Also, ich würde da latentativ sagen, finde ich die Idee, da nicht so ganz viel zu manipulieren, wie es immer so schön heißt, eigentlich am besten.

BRUCKMAIER, BERN

Darf ich einmal kurz das kommentieren? Also, ich bin völlig mit Ihnen einig, aber es ist tatsächlich auch so, dass offenbar Fructo-Oligosaccharide irgend welcher Art oder sogar größere Kohlenhydrate wie Inulin, dass die offenbar diese Wirkung nicht machen. Also, es müssen definitiv diese Galacto-Oligosaccharide sein, die da in der Milch darin sind. Die haben ja so drei, vier Mono-Saccharide und es ist immer, die Basis ist die Laktose, vielleicht ist die auch wichtig.

ZENTEK, BERLIN

Das glaube ich auch, dass die Laktose da eine Riesen-Rolle spielt, das wäre ja auch unlogisch wenn nicht, alleine von der Quantität her. Bei den Oligosacchariden haben wir schon interessante Unterschiede. Also, sie sind kurz aber sie haben ja, glaube ich, so um die 20 unterschiedliche Oligosaccharide in sehr geringen Konzentrationen. Das können Sie bei den Tierarten durchgehen, die unterscheiden sich auch alle. Also, ich glaube auch, dass die Laktose vielleicht quantitativ den größten Einfluss hat, natürlich und das spricht ja auch dafür, dass die Laktobazillen beim Schwein nach 8-10 Tagen deutlich mehr werden, weil sie auch mehr Milch aufnehmen und möglicherweise auch bei nachlassender Laktase-Ak-

tivität mehr Laktose in den Dickdarm kommt und dort eben Veränderungen auslöst.

In der internationalen Literatur wird ja sehr viel über diese Manipulation des Mikrobioms bei Neonaten diskutiert und es ist ganz einfach, viele Beweise zu finden, dass das irgendwie gut sein soll. So richtig glauben, tue ich es, ehrlich gesagt, noch nicht.

BRUCKMAYER, BERN:

Diese Entero-Typen, die sind beim Menschen beschrieben worden und es gab ja auch einen Hinweis beim Schwein. Ist in diesem EU-Projekt das auch untersucht worden bei Lachs und Geflügel?

ZENTEK, BERLIN

Beim Lachs kann ich nichts dazu sagen, weil wir in den Lachsstudien nicht direkt involviert sind. Beim Geflügel diskutieren wir noch. Also, ich sage einmal, es gibt tatsächlich Hinweise, dass es Entero-Typen zu geben scheint. Wir haben eben Hühner vom Tag 0 praktisch bis 35 angeschaut, zwei verschiedene Linien, Copp und Ross, haben uns auch Geschlechtsunterschiede angeschaut, also das ist jetzt gerade noch in der Auswertung. Es gibt Hinweise, dass es so ist, aber ich würde es hier ein bisschen mit Vorsicht erzählen.

HORNBURG, KIEL

Sie haben sehr den Fokus auf Darmgesundheit und die Mikrobiota gelegt. Aber zur Tiergesundheit gehört ja beispielsweise auch Stress und damit verbunden Tierwohl. Wir sehen relativ starke Effekte auch vom Haltungsstress und solchen Stressoren auf die Mikrobiota. Sehen Sie da Potenzial bei Prä- und Probiotika, um da beispielsweise Vorsorgemaßnahmen zu treffen, um dann auch eventuellen Krankheitsausbrüchen vorzubeugen?

ZENTEK, BERLIN

Ja, vielen Dank für die Frage! Das ist natürlich so dieses Thema Resilienz. Also, kann ich die Widerstandsfähigkeit des Tieres über Applikation solcher Substanzen verbessern? Und auch da muss man sa-

gen, findet man durchaus Literatur, die das suggeriert dass es so ist. Also, ich kann das Auftreten von Erkrankungen, von Durchfallproblemen bei Hühnern oder auch bei Ferkeln durch diese Substanzen wohl doch zum Teil beeinflussen. Aber es ist eben auch, das muss man sagen, nehmen Sie sich zum Beispiel das Ferkel, so komplex. Also, wenn Sie Versuche mit Ferkeln machen, dann wissen Sie, es gibt welche, die fressen gut, die anderen fressen gar nicht, die nächsten brauchen ein paar Tage länger, die anderen sind etwas schneller, einer ist gestresst im Sinne der sozialen Rangordnung und der hat eine andere Darmpassagezeit. Also, das spielt zum Beispiel, glaube ich eine ganz große Rolle. Wie schnell ist die Darmpassagezeit? Das beeinflusst das Mikrobiom, zumindest das, was in den Faeces dann analysiert wird, sehr stark. Und insofern haben wir unheimlich viele Variationsfaktoren aber ich meine, generell finden Sie in der Literatur dazu ganz klare Hinweise, dass das eine Resilienzsteigerung am Ende bewirkt.

BAHRS, HOHENHEIM

Sie beschäftigen sich jetzt ja schon sehr lange mit Pro- und Präbiotika und Sie haben ja auch gesagt, vor 10 Jahren haben Sie auch schon einmal einen Vortrag darüber gehalten. Würden Sie sagen, die Erwartungen, die Sie vor 10 Jahren hatten, im Hinblick auf eine Entwicklung in den Märkten für Pro- und Präbiotika hat sich, soweit Sie das vor 10 Jahren gedacht haben, erfüllt oder sind sogar übererfüllt worden? Und wie würden Sie vermuten, von Ihrer bisherigen Erfahrung, wie sich das in den nächsten 10 Jahren weiter entwickeln wird?

ZENTEK, BERLIN

Ja, vielen Dank für diese Frage. Also, Erwartung erfüllt in dem Sinne, ich sage einmal so, der Einsatz von insbesondere Probiotika hat eigentlich eine große Bedeutung. Ich würde auch sagen, wenn Sie Jungtierfutter sehen, für Ferkel oder andere Jungtiere, gibt es eigentlich kaum noch ein Futter oder wenige, die nicht mit Probiotika zumindestens versehen sind. Bei den Präbiotika würde ich es einmal ein bisschen

halbnah beurteilen, also der Einsatz ist eigentlich so durchgängig erfolgt. Ich würde auch sagen, es gibt gewisse Unterschiede. Ich persönlich glaube, dass es eher beim Broiler wirkt als beim Schwein aber das ist aus ein paar Untersuchungen, die wir gemacht haben, abzuleiten. Weitere Geschichte, die weitere Entwicklung also ich würde sagen, das ist aus meiner Sicht völlig klar, dass dieses Thema in den nächsten 10 Jahren sich eher noch verstärken wird.

Sie müssen sich nur einmal angucken, wie viele Produkte zugelassen sind. Die Liste mit den zugelassenen Probiotika ist ellenlang geworden und wächst, ich sage nicht jeden Tag, aber doch sehr, sehr konstant, so dass ich daraus auch ableite, der Bedarf ist gegeben und natürlich sind alle, die in diesem Bereich tätig sind, bemüht zu zeigen, dass gerade diese Darmgesundheit dadurch verbessert wird. Und ich meine, die Diskussion über die Reduktion der Antibiotika hat ja diesem ganzen Bereich einen unheimlichen Push gegeben und ich glaube, dann sind wir damit noch nicht am Ende. Also, wir haben zwar jetzt schon fast die Hälfte eingespart aber es wird ja noch weiter gehen eben und dann werden solche Maßnahmen einfach wichtiger werden. Das erzähle ich Ihnen beim nächsten Hülsenberger Gespräch.

RIMBACH, KIEL

In 10 Jahren dann wieder. Vielleicht noch eine abschließende Frage. In der humanen Medizin wird ja viel über Transfer der Mikrobiota von gesunden Spendern auf erkrankte diskutiert. Ist das ein Thema im Bereich der Veterinärmedizin?

ZENTEK, BERLIN

Ja, Transplantation ist ein Thema, absolut. Also, meine Hypothese ist vielleicht ein bisschen nicht so nett aber jedes Tier macht als Jungtier eine faecal Transplantation. Wenn Sie sich kleine Ferkel angucken, die nehmen in dem Bereich zum Beispiel Sauenkot auf oder sie bekommen über das Gesäuge eine Mikrobiota aus der Milch beim Geburtsprozess. Also, wir haben eigentlich in jedem Fall eine Transplantation. Ansonsten muss man sagen, das hat ja auch

die Humanmedizin bestätigt, Sie können so etwas bei bestimmten Erkrankungen, also nekrotisierende Kolitis beim Menschen, nutzen, da schwören ganz viele, auch Universitätskliniken darauf. Nur, Sie müssen genau wissen, was Sie transplantieren, Sie können nicht irgend etwas transplantieren, sondern Sie müssen die Spender gut charakterisieren, weil sich gezeigt hat, dass es eben auch zu Unverträglichkeiten, Inkompatibilitäten kommen kann und es gibt auch Studien, die haben diese Transplantation gemacht und da sind zig Tiere verendet, weil die das einfach nicht vertragen haben. Ich glaube, man muss da bei dem Hype, der da teilweise gemacht wird, doch etwas vorsichtig sein. Also, ich hätte jetzt kein Problem, unter kontrollierten Bedingungen so etwas zu machen aber einmal eben so, ich finde das geht nicht.

RIMBACH, KIEL

Falls es keine weiteren Fragen gibt, dann möchte ich die Session hiermit schließen. Vielleicht noch einmal einen Applaus für Herrn Kollegen Zentek!

Ich möchte noch einmal unseren Referentinnen und Referenten danken. Ich finde, das war eine sehr spannende Session mit ganz tollen Vorträgen und Diskutanten.

Zusammenfassung



Die Darstellung und Diskussion von Kernbereichen der Tiergesundheit war zentrales Thema der 28. Hülseberger Gespräche. Dazu zählten nach grundlegender Einführung in die Thematik jeweils 4 Vorträge zu den Bereichen Tiergesundheit und Krankheitserreger, Resistenz und Züchtungsstrategien sowie Strategien der Prävention und Therapie infektiöser Erkrankungen.

Im ersten einführenden Vortrag hat Herr Prof. Conraths die globalen Veränderungen erläutert, die die Tiergesundheit und hier insbesondere Infektionskrankheiten beeinflussen können. Dazu zählen die Einschränkung natürlicher Lebensräume, die Zunahme von globaler Mobilität und Handel, das Wachstum von Populationsdichten von Mensch und Nutztieren und die klimatisch bedingten Änderungen von Umweltbedingungen. Diese Einzelfaktoren sind vor allem anthropogenen Ursprungs und können synergistisch wirken. Die Schätzung der ökonomischen Bedeutung stellt global eine große Herausforderung dar und ist gegenwärtig nur auf nationaler Ebene möglich.

Herr Prof. Steinberg hat im zweiten Einführungsvortrag den Zusammenhang zwischen Tiergesundheit und der Sicherheit von Lebensmitteln dargestellt und beispielhaft erläutert. Dazu zählen klassische “Carry over” – Prozesse in Milch und Fleisch, die in den vergangenen Jahren für zahlreiche Umweltkontaminanten quantitativ umfassend untersucht wurden. In jüngster Zeit werden ringförmige einzelsträngige DNA-Strukturen aus Fleisch und Milch von Rindern, die sog. “bovine meat and milk factors (BMMF)” im

Hinblick auf ihr Tumorgenesepotential beim Menschen diskutiert. Diese Substanzen sind mittlerweile auch in zahlreichen anderen tierischen und nichttierischen Lebensmitteln und auch nach technologischer Behandlung nachgewiesen worden und sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Der zweite Vortragsblock – Tiergesundheit und Krankheitserreger – wurde von Frau PD Dr. Stock mit dem Thema Gesundheitsmonitoring bei Nutztieren eingeleitet. Unter dem “One Health” – Ansatz kommt dem Monitoring eine erhebliche Bedeutung zu und wird durch die zunehmende Digitalisierung beschleunigt. Herausforderungen für die weitere Entwicklung ergeben sich aus der hohen Komplexität, die u.a. durch die unterschiedlichen betrieblichen Strukturen und die Nutzungsrichtung der Tiere bedingt werden.

Im zweiten Vortrag hat Herr Prof. Menge dargestellt, dass die klassischen Ansätze zum Management von Zoonosen wie beispielsweise Reinigung, Desinfektion, Herdenmanagement, Impfprogramme, Biosicherheit, Überwachung im Verlauf der Lebensmittelkette weiterhin die Grundprinzipien darstellen, die Teil jeder Bekämpfungsstrategie sind. Beispiele für die erfolgreiche Anwendung dieser Strategien stellen die bovine Tuberkulose und mit gewisser Einschränkung auch die Salmonella-Infektion des Geflügels dar. Dagegen fehlen für andere Erkrankungen mit hohem Zoonosepotential wie beispielsweise für Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) Möglichkeiten der effektiven Bekämpfung. Änderun-

gen der Kolonisationsstrategie von Zoonoseerregern stellen neuartige Interventionsmaßnahmen dar.

Das Zoonosepotential von *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*, dem Erreger der Paratuberculose des Rindes, hat Herr Prof. Goethe im dritten Vortrag erläutert. Trotz intensiver Untersuchungen seit vielen Jahrzehnten kann die Frage gegenwärtig immer noch nicht eindeutig beantwortet werden, ob der Erreger dieser Erkrankung an der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beim Menschen beteiligt ist. Diese Vermutung wird durch den Erregernachweis bei Patienten mit Morbus Crohn gestützt. Allerdings konnten die Erreger auch bei gesunden Patienten nachgewiesen werden.

Im letzten Vortrag dieses Themenblocks hat Herr Prof. Becher Ansatzmöglichkeiten zur Bekämpfung von Viruserkrankungen erläutert. Diesen Ansätzen kommt neben der enormen ökonomischen Relevanz viraler Erkrankungen bei Nutztieren auch durch ethische und Tierschutzbezogene Faktoren besondere Bedeutung zu. Ähnlich wie bei bakteriell bedingten Erkrankungen sind auf internationaler Ebene zahlreiche Viruserkrankungen in den vergangenen Jahren erfolgreich bekämpft worden. Rinderpest, Maul- und Klauenseuche und die klassische Schweinepest sind Beispiele für den erfolgreichen Einsatz von Bekämpfungsstrategien.

Der dritte Block – Resistenz und Züchtungsstrategien – bestand inhaltlich aus zwei Teilen. Inhalte des ersten Teils waren epidemiologische und mechanistische Merkmale von Antibiotikaresistenzen. Beide Referentinnen, Frau Prof.in Käsbohrer und Frau Prof.in Kehrenberg haben die globale Bedeutung von Antibiotikaresistenzen dargestellt. Die WHO hat bereits 2015 Antibiotikaresistenzen als eine der größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit definiert. Am Beispiel der Carbapeneme und von Colistin hat Frau Prof.in Käsbohrer wichtige epidemiologische Merkmale, die sich in der Summe aus bakteriellen Mutationen und Merkmalen der Globalisierung ergeben, dargestellt. In den Ausführungen von Frau Prof. in Kehrenberg sind dann die mechanistischen zellulären Prozesse der Resistenzentstehung besprochen

worden. Konjugation, Mobilisierung, Transduktion und Transformation sind die relevanten Wege der Resistenzübertragung. Begleitende Verfahren wie der Einsatz von Desinfektionsmitteln oder bioziden Substanzen tragen zur Minderung der Resistenzproblematik bei.

Frau Prof.in Doeschl-Wilson und Herr Prof. Jung haben dann im zweiten Teil dieses Blocks über die Ansätze der Resistenzzüchtungen im Nutztier- und im Pflanzenbereich berichtet. Beide haben deutlich gemacht, dass es unter methodischen Gesichtspunkten in bestimmten Bereichen durchaus Ähnlichkeiten in den Ansätzen gibt. Genomische Selektion und Genom-Editierung sind als geeignete Methoden zur Verbesserung von Krankheitsresistenz zu beurteilen, wobei die Übertragung vom Einzeltier auf Tierpopulationen vorsichtig zu beurteilen sind. Am Beispiel des “porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS)” hat Frau Prof.in Doeschl-Wilson einen erfolgreichen Weg der Züchtung auf Krankheitsresistenz dargestellt. Herr Prof. Jung hat am Beispiel der Verbesserung der Resistenz gegen biotischen Stress die aktuelle Situation im Bereich der Pflanzenzüchtung erläutert. Die hohe Vielfalt pflanzlicher Schaderreger stellt für die Pflanzenzüchtung eine besondere Herausforderung dar, die durch Faktoren wie Klimawandel und gesellschaftliche und politische Ablehnung des chemischen Pflanzenschutzes zusätzlich problematisiert werden.

Im letzten Tagungsblock – Strategien der Prävention und Therapie infektiöser Erkrankungen – hat zunächst Herr Prof. Bäumer zu den klassischen therapeutischen Konzepten und alternativen Ansätzen berichtet. Angesichts der begrenzten Verfügbarkeit an mikrobiell wirksamen Substanzen hat er die Notwendigkeit der gezielten und wissenschaftlich begründeten Anwendung von Antibiotika dargestellt. Studien zur Modellierung von Pharmakinetik und Pharmakodynamik sind neben anderen Ansätzen geeignete Methoden zum gezielten Einsatz von Antibiotika. Er hat im zweiten Teil die zahlreichen alternativen Ansätze dargestellt und perspektivisch die Phagentherapie als gut geeigneten Ansatz begründet. Im

zweiten Vortrag hat dann Herr PD Dr. Mundt die Immunisierung von Nutztieren als Maßnahme zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten erläutert. Die aus der Corona-Pandemie resultierende überaus rasche Entwicklung der neuartigen mRNA Impfstoffe kann gegenwärtig nicht als geeignetes Verfahren zur Anwendung in der Tiermedizin betrachtet werden. Die klassischen und bisher schon gut charakterisierten Verfahren zur Impfstoffentwicklung werden auch in Zukunft weiterhin eine große Bedeutung haben. Frau Prof.in von Köckritz-Blickwede hat im dritten Vortrag aus der mehr als 1200 Substanzen umfassenden Gruppe der antimikrobiellen Peptide beispielhaft für einige dieser Substanzen ihre mögliche Eignung als alternative Behandlungsstrategie dargestellt. Antimikrobielle Peptide können von zahlreichen Zellen gebildet werden, ihr Wirkungsmechanismus kann direkt antimikrobiell sein oder auch durch Stimulation anderer Zellen des Immunsystems erfolgen. Die Bildung von DNA-Netzstrukturen, den sog. "neutrophil extracellular traps" durch neutrophile Granulozyten stellt einen weiteren Weg dar, um Krankheitserreger zu inaktivieren. Im letzten Vortrag hat Herr Prof. Dr. Zentek die therapeutischen Möglichkeiten von Pro-

und Präbiotika erläutert. Da insbesondere die Gruppe der Probiotika durch eine sehr hohe Heterogenität gekennzeichnet ist, ist die Identifikation ihrer möglichen Wirkungsmechanismen im Darm schwierig. Ein gegenwärtiger Untersuchungsansatz besteht darin, über die Beeinflussung des Mikrobioms und den daraus resultierenden Interaktionen mit der intestinalen Barriere einen systemischen Ansatz zur Wirkung von Probiotika zu identifizieren. Präbiotika können sich im Sinne einer symbiotischen Kombination mit Probiotika anbieten.

Mit den Themenblöcken der 28. Hülsenberger Gespräche ist es gelungen, die wichtigsten Merkmale der Tiergesundheit wissenschaftlich aktuell am gegenwärtigen Erkenntnisstand orientiert darzustellen und zu diskutieren. Aus der Interdisziplinarität zwischen Naturwissenschaften, Veterinärmedizin und Agrar- und Ernährungswissenschaften ergeben sich zahlreiche Ansatzpunkte zur gemeinsamen Bearbeitung der Kriterien von Tiergesundheit. Dieser Gemeinsamkeit kommt insbesondere angesichts der öffentlichen Wahrnehmung der Tiergesundheit eine große Bedeutung zu.

Schlussworte



Meine sehr verehrten Damen und Herren,

die 28. Hülsenberger Gespräche standen unter einem hochaktuellen Thema: Tiergesundheit-Resistenzen und innovative Strategien. Im Namen des Vorstandes und des Kuratoriums bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Referenten, die in vorbildlicher Weise den Intensionen der Veranstalter gefolgt sind und die Themen nicht nur aus der Sicht der neuesten Erkenntnisse dargestellt, sondern auch für die Kollegen der Nachbardisziplinen verständlich erläutert haben. Damit konnten die beabsichtigten Brücken zwischen den Disziplinen Tiermedizin, Tierschutz, Tierzucht und Tierernährung gebaut werden. Die nationale und internationale Bedeutung der Erhaltung und Verbesserung der Tiergesundheit dürfte allen Beteiligten deutlich geworden sein.

Die lebhaften Diskussionen wurden von den Diskussionsleitern im zeitlichen Ablauf der Tagung gut geführt, so dass der Ablauf der Gespräche wie vorgegeben in dem gesetzten Zeitrahmen ablaufen konnte. Ich danke den Diskutanten, die durch ihre Wortmeldungen aktiv die Gespräche zu dem werden ließen, wie es den Zielvorgaben entspricht.

Wie bei den vorhergehenden Hülsenberger Gesprächen, so beehrten uns die Eigentümer der Schaumann Gruppe, Oliver Seiller und Vertreter aus der Familie von Charles Seiller, die mit großem Interesse den Vorträgen und Diskussionen gefolgt sind. Ich danke den Gesellschaftern und Inhabern der Schaumann Gruppe für die großzügige Förderung der Stiftung,

die sich nicht nur in den finanziellen Zuwendungen, sondern auch in Ihrem aktiven Interesse an den Hülsenberger Gesprächen widerspiegelt. Mein Dank gilt ebenso den anwesenden Vorstandsmitgliedern.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der Fa. Schaumann, ohne deren Hilfe die Tagung nicht durchgeführt werden könnte. Hierfür danke ich vor allem Herrn Rüdiger Schramm, Frau Mull und Herr Sprung aber besonders Frau Boernecke im Tagungsbüro, ferner Herrn Bunde für die technische Assistenz bei den Präsentationen.

Herr Dr. Weisthoff hat ein seinen Eingangsworten auf die Pandemie mit weltweit mehr als 500 Mio. erkrankten und mehr als 6,25 Mio. verstorbenen Menschen gedacht, so dass allen die Bedeutung des Komplexes Gesundheit deutlich wurde.

Anlässlich dieser 28. Hülsenberger Gespräche wurde die Tiergesundheit in den Mittelpunkt gestellt. Jedem ist u.a. deutlich geworden, dass es zukünftig auf eine besonders exakte und möglichst einheitliche Merkmalserfassung ankommt, erst danach können die neuen Züchtungstechniken zum Einsatz kommen. Die Merkmalserfassung bei den Funktionsabläufen z.B. der Physiologie, der Immunität sind eine große Herausforderung, doch gerade wenn es z.B. um Effizienz oder Gesundheit geht, müssen bestimmte Abläufe klar dokumentiert sein, um die negativen Varianten und deren Kopplungen mit den genomischen Informationen zu finden. Ich persönlich hoffe, dass die Resistenzzüchtung in Zukunft an Bedeutung gewinnt, denn gerade im Zeitalter der Genomic gilt es die mo-

lekularbiologischen Instrument voll auszuschöpfen. Gesundheitsmerkmale sind schwer züchterisch zu bearbeiten, denn die Erbliehkeiten sind sehr niedrig. Die Phänotypisierung sollte sowohl von der Tiermedizin als auch von der Tierzucht/Tierhaltung intensiv verfolgt und mit Nachdruck umgesetzt werden. Datenerfassungskonzepte sollten weiter entwickelt werden, damit diese routinemäßig von den Praktikern zur Anwendung kommen.

Ich persönlich konnte aus den Vorträgen großen Forschungsbedarf erkennen. Die Wissenschaftler und betroffene Wirtschaft sind gefordert diesen Bereich schwerpunktmäßig zu bearbeiten, damit nutzbare Ergebnisse und Techniken umgesetzt werden können. Es sind schon spannende Zeiten und den Nachwuchswissenschaftlern stehen neue und interessante Wissensgebiete offen.

Die diesjährigen Hülsenberger Gespräche werden wieder in einer Broschüre in der gewohnten Form mit den Diskussionsbeiträgen gedruckt und die dazugehörige CD steht auch zur Verfügung. Ich bitte die Referenten, ihre Manuskripte baldmöglichst nachzureichen, sofern sie noch nicht vorliegen. Das Heft wird voraussichtlich im Oktober an alle Teilnehmer versandt, Hefte von früheren Tagungen können angefordert werden.

Die nächsten Hülsenberger Gespräche werden 2024 stattfinden, wobei ich um Verständnis bitte, dass sich die Einladungen wieder an Persönlichkeiten richten werden, die dem Generalthema fachlich verbunden sind.

Ich wünsche Ihnen eine gute und sichere Heimfahrt, bleiben Sie gesund, freue mich auf ein Wiedersehen und schließe die 28. Hülsenberger Gespräche.

Referenten

an den 28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHEN 2022

Prof. Dr. Enno Bahrs
Institut für Landwirtschaftliche Betriebslehre
Universität Hohenheim
70599 Stuttgart
Tel. 0711 459 22566
E-Mail: bahrs@uni-hohenheim.de

Prof. Dr. Wolfgang Bäumer
Institut für Pharmakologie, Pharmazie und
Toxikologie der Freien Universität Berlin (FU)
Koserstr. 20
14195 Berlin
Tel. 030 83853221
E-Mail: Wolfgang.Baeumer@fu-berlin.de

Prof. Dr. med. vet. Paul Becher
Institut für Virologie
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Bünteweg 17
30559 Hannover
Tel. 0511 9538840
E-Mail: Paul.becher@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Gerhard Breves
Physiologisches Institut
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Bischofsholer Damm 15/102
30173 Hannover
Tel. 0511 8567271
E-Mail: Gerhard.breves@tiho-hannover.de

Prof. Dr. med. vet. Franz J. Conraths
Friedrich Löffler Institut (FLI)
Südufer 10
17493 Greifswald - Insel Riems
Tel. 038351 7-1522
E-Mail: Franz.Conraths@fli.de

Prof. Dr. Andrea Doeschl-Wilson
The Rosline Institute, Edinburgh
Easter Bush
Midlothian, EH 25 9RG, Scotland,UK
Tel. 0044 131 651 9224
E-Mail: andrea.wilson@roslin.ed.ac.uk

Prof. Dr. med. vet. Ralph Goethe
Institut für Mikrobiologie
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Bischofsholer Damm 15/126
30173 Hannover
Tel. 0511 8567625
E-Mail: Ralph.goethe@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Gunther Hirschfelder
Institut für Information und Medien, Sprache
und Kultur der Universität Regensburg
Universitätsstraße 31 (Gebäude PT, Zi 3.0.36)
93053 Regensburg
Tel. 0941 943 3631
E-Mail:
Gunther.hirschfelder@sprachlit.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Christian Jung
Institut für Pflanzenbau und -züchtung
Christian-Albrechts-Universität - CAU
24098 Kiel
Tel. 0431 880 7364
E-Mail: c.jung@plantbreeding.uni-kiel.de

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Kalm
H. Wilhelm Schaumann Stiftung
Kollaustraße 105
22453 Hamburg
Tel. 04101 218 4081 /Mobil 0172 172 0782
E-Mail: ernst.kalm@schaumann-stiftung.de

Prof. Dr. med. vet. Annemarie Käsböhrer
Department für Nutztiere und öffentliches
Gesundheitswesen
Abteilung für Öffentliches Veterinärwesen
und Epidemiologie
Veterinärplatz 1
A-1210 Wien
Tel. 0043 1 25077-3535
E-Mail: Annemarie.Kaesbohrer@vetmeduni.ac.at

Prof. Dr. med. vet. Corinna Kehrenberg
Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde
Fachbereich Veterinärmedizin der
Justus Liebig Universität Gießen
Frankfurter Straße 92
D-35392 Gießen
Tel. 0641/99-38251
E-Mail: Corinna.kehrenberg@vetmed.uni-giessen.de

Prof. Dr. Joachim Krieter
Institut für Tierzucht und Tierhaltung
Christian-Albrechts-Universität - CAU
24098 Kiel
Tel. 0431 8802585
E-Mail: jkrieter@tierzucht.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. vet. Christian Menge
Friedrich Löffler Institut (FLI)
Naumburger Str. 96 a
07743 Jena
Tel. 03641 804-2430
E-Mail: Christian.menge@fli.de

PD. Dr. med. vet. Egbert Mundt
ED New Biological Entities
Boehringer Ingelheim Sante Animale
813 cours du 3eme millenaire
69800 Saint Priest – France
Bat700 _ Cluster 3W1
Tel. 0033788723234
E-Mail: Egbert.mundt@boehringer-ingelheim.com

Prof. Dr. Gerald Rimbach
Institut für Humanernährung
Christian-Albrechts-Universität - CAU
20498 Kiel
Tel. 0431 880-5333
E-Mail: rimbach@foodsci.uni-kiel.de

Prof. Dr. Markus Rodehutschcord
Institut für Tierernährung
Universität Hohenheim
Emil-Wolff-Straße 8-10
70599 Stuttgart
Tel. 0711 45922420
E-Mail: markus.rodehutschcord@uni-hohenheim.de

Prof. Dr. Pablo Steinberg
Max Rubner Institut
Haid-und-Neu-Str. 9
76131 Karlsruhe
Tel. 0721 6625-201
E-Mail: pablo.steinberg@mri.bund.de

PD Dr. Kathrin F. Stock
Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung (VIT)
Heinrich-Schröder-Weg 1
27283 Verden (Aller)
Tel. 04231 955 140
E-Mail: friederike.katharina.stock@vit.de

Prof. Dr. rer. nat. Maren von Köckritz-Blickwede
Institut für Physiologische Chemie
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Bünteweg 17
30559 Hannover
Tel. 0511 9538787
E-Mail: maren.von.koeckritz-blickwede@
tiho-hannover.de

Dr. Wilhelm Weisthoff
H. Wilhelm Schaumann Stiftung
Kollaustraße 105
22453 Hamburg
Tel. 04101 218 2002
E-Mail: wilhelm.weisthoff@schaumann.de

Prof. Dr. Wilhelm Windisch
Lehrstuhl für Tierernährung
Technische Universität München (TUM)
Liesel-Beckmann-Straße 2
85354 Freising-Weihenstephan
Tel. 08161 713552
E-Mail: wilhelm.windisch@tum.de

Prof. Dr. Jürgen Zentek
Institut für Tierernährung der
Freien Universität Berlin (FU)
Königin-Luise-Str. 49
14195 Berlin
Tel. 030 838 52256
E-Mail: zentek.juergen@vetmed.fu-berlin.de

Teilnehmer

an den 28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHEN 2022

BAHRS, Prof. Dr. Enno	Universität Hohenheim, Stuttgart H. Wilhelm Schaumann Stiftung
BÄUMER, Prof. Dr. Wolfgang	Freie Universität Berlin, Berlin
BECHER, Prof. Dr. Paul	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover
BENNEWITZ, Prof. Dr. Jörn	Universität Hohenheim, Stuttgart
BERGFELD, Dr. Uwe	Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft, Nossen
BLEESER, Ramona	Deutscher Verband Tiernahrung e.V. (DVT), Bonn
BREVES, Prof. Dr. Gerhard	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover H. Wilhelm Schaumann Stiftung
BRUCKMAIER, Prof. Dr. Rupert	Universität Bern, Bern
BUCHEBNER-JANCE, Dr. Marlene	Lactosan GmbH & Co. KG, Kapfenberg
BÜTTNER, PD Dr. Kathrin	Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen
CONRATHS, Prof. Dr. Franz J.	Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Greifswald - Insel Riems
DÄNICKE, Prof. Dr. Sven	Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Braunschweig
DICKHÖFER, Prof. Dr. Uta	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
DOESCHL-WILSON, Prof. Dr. Andrea	The University of Edinburgh, Edinburgh
ELFERS, PhD Kristin	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover
EMRANI, Dr. Nazgol	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
FILOR, Dr. Viviane	Freie Universität Berlin, Berlin
FULDE, Prof. Dr. Marcus	Freie Universität Berlin, Berlin
GEIBEL, Dr. Johannes	Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen

GOETHE, Prof. Dr. Ralph	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover
HABERMANN, Ute	Senzyme GmbH, Troisdorf
HASENPUSCH, Dr. Erwin	Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde e.V., Bonn
HENNIG-PAUKA, Prof. Dr. Isabel	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Bakum
HINRICHS, Prof. Dr. Dirk	Universität Kassel, Witzenhausen
HÖLZLE, Prof. Dr. Ludwig	Universität Hohenheim, Stuttgart
HORNBURG, JProf. Dr. Stéphanie Céline	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
JANISZEWSKI, Dr. Jörg	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg
JUNG, Prof. Dr. Christian	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
KALM, Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Ernst	H. Wilhelm Schaumann Stiftung, Hamburg
KAMPF, Dr. Detlef	DLG e. V., Frankfurt
KÄSBOHRER, Prof. Dr. Annemarie	Veterinärmedizinische Universität Wien, Wien
KASPERS, Prof. Dr. Bernd	Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Planegg/Martinsried
KEHRENBERG, Prof. Dr. Corinna	Justus-Liebig-Universität Giessen, Gießen
KLEIN, Prof. Dr. Claudia	Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Neustadt H. Wilhelm Schaumann Stiftung
KÖNIG, Prof. Dr. Sven	Justus-Liebig-Universität Giessen, Gießen
KRAMER, Dr. Ewald	ISF GmbH, Pinneberg
KRIETER, Prof. Dr. Joachim	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel H. Wilhelm Schaumann Stiftung
KÜHN, Prof. Dr. Christa	Forschungsinstitut für Nutztierbiologie (FBN), Dummerstorf
LAMP, Dr. Ole	Landwirtschaftskammer Schleswig-Holstein, Rendsburg
LÜKE, Dr. Michael	Deutscher Verband Tiernahrung e.V. (DVT), Bonn
MENGE, Prof. Dr. Christian	Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Jena
MEURER, PhD Marita	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

MÜLLER, Dr. Anja	Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen
MÜLLER, Prof. Dr. Kerstin E.	Freie Universität Berlin, Berlin
MUNDT, PD Dr. Egbert	Boehringer Ingelheim Santé Animale, Saint-Priest
PINTER, Andrés	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg
PORSCH, Wiebke	Deutscher Bauernverband e.V., Berlin
POTT, Dr. Josef	Masterrind GmbH, Verden
RANDT, Dr. Andreas	Tiergesundheitsdienst Bayern e. V., Poing
REUTER, Dr. Tim	Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen
RIMBACH, Prof. Dr. Gerald	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel H. Wilhelm Schaumann Stiftung
RODEHUTSCORD, Prof. Dr. Markus	Universität Hohenheim, Stuttgart H. Wilhelm Schaumann Stiftung
RÖMER, Prof. Dr. Anke	Landesforschungsanstalt für Landwirtschaft und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern, Dummerstorf
SALIU, PhD Eva-Maria	Freie Universität Berlin, Berlin
SANFTLEBEN, Dr. Peter	Landesforschungsanstalt für Landwirtschaft und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern, Gülzow-Prüzen
SCHMID, Dr. Markus	Universität Hohenheim, Stuttgart
SCHONS, Dr. Hans-Peter	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tierzüchter e.V. (ADT), Bonn
SCHRAMM, RA Rüdiger	H. Wilhelm Schaumann Stiftung, Pinneberg
SCHÜLLER, Dr. Sabine	Bundesverband für Tiergesundheit e.V., Bonn
SCHÜNEMANN, Lisa-Marie	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover
SEIDEL, Dr. Anita	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
SEILLER, MBA Olivier M.	H. Wilhelm Schaumann Stiftung, Hamburg
SEILLER, Darius	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg
SEILLER, Adrien	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg

SEILLER, Aurelien	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg
SILVA, Jun.-Prof. Dr. A. Camarinha	Universität Hohenheim, Stuttgart
SPIEKERS, Prof. Dr. Hubert	Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL), Poing
STAMER, Dr. Eckhard	TiDa Tier und Daten GmbH, Westensee/BruX
STEINBERG, Prof. Dr. Pablo	Max Rubner-Institut, Karlsruhe
STEUER, Dr. Patrick	Senzyme GmbH, Troisdorf
STOCK, PD Dr. Kathrin F.	Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w.V., Verden
STORK, Dr. Franz Josef	Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen, Kleve
SWALVE, Prof. Dr. Hermann H.	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
TEMPEL, Peter	Huelsenberg Holding GmbH & Co. KG, Pinneberg
TETENS, Prof. Dr. Jens	Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen
THALLER, Prof. Dr. Georg	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
THOLEN, Dr. Ernst	Universität Bonn, Bonn
TRUYEN, Prof. Dr. Uwe	Universität Leipzig, Leipzig
VAHLENKAMP, Prof. Dr. Dr. Thomas	Universität Leipzig, Leipzig
VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE, Prof. Dr. Maren	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover
WEIDENHOLZER, Dr. Elisabeth	Lactosan GmbH & Co. KG, Kapfenberg
WEISTHOFF, Dr. Wilhelm	H. Wilhelm Schaumann Stiftung, Pinneberg
WILKENS, Prof. Dr. Mirja	Universität Leipzig, Leipzig
WINDISCH, Prof. Dr. Wilhelm	Technische Universität München (TUM), Freising-Weihenstephan, H. Wilhelm Schaumann Stiftung
ZENTEK, Prof. Dr. Jürgen	Freie Universität Berlin, Berlin
ZEYNER, Prof. Dr. Anette	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Hülseberger Gespräche von 1965 bis 2022

- 1965 Themen aus der Fütterungsforschung
- 1967 Aktuelle Themen aus der Forschung
- 1969 Probleme bei Hochleistungskühen
- 1971 Aktuelle Aspekte der Schweineproduktion
- 1973 Ausgewählte Themen der Schweineproduktion
- 1976 Fruchtbarkeit beim Rind
- 1978 Probleme der Ferkelproduktion
- 1980 Probleme der Rindfleischproduktion
- 1982 Milch und Milcherzeugung
- 1984 Wirtschaftseigenes Futter
- 1986 Tierhaltung – Tiergesundheit – Umwelt
- 1988 Schweinefleischproduktion
- 1990 Tierische Erzeugung und Lebensmittelproduktion
- 1992 Biologisch-technische Entwicklungen in der Tierproduktion
- 1994 Forderungen der Tiergesundheit in der EU

- 1996 Erzeugung von Lebensmitteln tierischer Herkunft in einer umweltverträglichen Landwirtschaft
- 1998 Lebensmittel für eine gesunde Ernährung
- 2000 Biotechnologie in den Nutztierwissenschaften
- 2002 Perspektiven für die Erzeugung von Lebensmitteln tierischer Herkunft in Europa
- 2004 Mikrobiologie und Tierernährung
- 2006 Fortschritte in Tierzüchtung und Tierhaltung
- 2008 Perspektiven der landwirtschaftlichen Energieerzeugung
- 2010 Wiederkäuerernährung – wesentliche Grundlage für Tiergesundheit, Ressourcenschonung sowie Umwelt- und Klimaschutz
- 2012 Zusatzstoffe in der Ernährung
- 2014 Innovative Erzeugung, Konversion und Nutzung agrarischer Biomasse – Zukunftsfeld der Bioökonomie
- 2016 Die postgenomische Ära: Die Renaissance des Phänotyps
- 2018 Landwirtschaft und Digitalisierung
- 2022 Tiergesundheit – Resistenzen und innovative Strategien