

**DIE SCHÄTZUNG DER WIRTSCHAFTLICHEN VERLUSTE DURCH
BOVINE PARATUBERKULOSE IN DER SCHWEIZ: EINE META-ANALYSE**

von Caroline Hauser

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**DIE SCHÄTZUNG DER WIRTSCHAFTLICHEN VERLUSTE DURCH
BOVINE PARATUBERKULOSE IN DER SCHWEIZ: EINE META-ANALYSE**

**von Caroline Hauser
aus Itapiranga – Santa Catarina, Brasilien**

München 2018

**Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

**Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-
Schweizer**

Mitbetreuung durch: Dr. Anna Rieger und Dr. Oliver Stadler

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer
Korreferent/en: Prof. Dr. Armin M. Scholz

Tag der Promotion: 27 Juli 2018

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die Paratuberkulose des Rindes, Definition und historischer Überblick	2
2.	Ätiologie.....	2
3.	Tenazität von Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis.....	3
4.	Epidemiologie und Übertragung.....	3
5.	Prävalenz.....	4
6.	Pathogenese und klinische Symptome.....	7
7.	Diagnose	9
7.1.	Standardtests.....	11
7.1.1.	Kultureller MAP Nachweis (Kotkultur).....	11
7.1.2.	Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	12
7.1.3.	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	12
7.2.	Weitere Tests.....	13
7.3.	Differentialdiagnosen	13
8.	Therapie und Impfung.....	14
9.	Prophylaxe	14
10.	Bekämpfung der Paratuberkulose und Sanierungsmaßnahmen	15
11.	MAP und Morbus Crohn (MC)	17
12.	Wirtschaftliche Bedeutung der Erkrankung.....	18
12.1.	Direkte Verluste	19
12.2.	Indirekte Verluste.....	19
12.3.	Einfluss der Paratuberkulose auf die Milchproduktion.....	20
12.4.	Einfluss der Paratuberkulose auf die Fruchtbarkeit und Reproduktion	23
12.5.	Verminderter Schlachtwert der Tiere	24
12.6.	Kosten für Bekämpfung der Paratuberkulose sowie den Ersatz gemetzter	

Tiere	25
13. Prinzip der Meta-Analyse.....	25
13.1. Narrativer vs. systematischer Review	25
13.2. Ablauf eines systematischen Reviews.....	26
13.3. Reviewfragen formulieren und relevante Literatur identifizieren.....	27
13.4. Qualität der Literatur bewerten	27
13.5. Evidenz in einer Meta-Analyse zusammenfassen	27
13.6. Ergebnisse interpretieren.....	28
13.7. Stärken und Schwächen der Meta-Analyse.....	28
III. MATERIAL UND METHODEN	30
1. Identifikation der Primärstudien.....	30
2. Studienauswahl.....	32
3. Meta-Analyse	33
3.1. Datenaufbereitung	33
3.2. Statistische Auswertung	37
3.3. Prüfung der Heterogenität und Ergebnisdarstellung	37
IV. ERGEBNISSE	40
1. Allgemeine Studienauswahl.....	40
2. Literaturrecherche und Studienauswahl für die Meta-Analyse	40
3. Studienauswahl für Milchleistung	40
3.1. Meta-Analyse Milchleistung.....	43
4. Studienauswahl für Fettgehalt der Milch	44
4.1. Meta-Analyse Fettgehalt der Milch.....	45
5. Studienauswahl für Milchprotein	46
5.1. Meta-Analyse Proteingehalt der Milch	47
6. Studienauswahl für Gützeit (GZ).....	48
6.1. Meta-Analyse für Gützeit	49
7. Studienauswahl für Rastzeit (RZ)	50
7.1. Meta-Analyse für Rastzeit.....	50
8. Gesamtverlust durch Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz.	

	51
V.	DISKUSSION	52
1.	Meta-Analyse	52
1.1.	Reduktion der Milchproduktion	52
1.2.	Milchfettreduktion durch Paratuberkulose	54
1.3.	Milchproteinproduktion	55
1.4.	Verlängerte Güstzeit	56
1.5.	Verlängerte Rastzeit	57
2.	Allgemeine Diskussion	57
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	59
VII.	SUMMARY	61
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	63
IX.	DANKSAGUNG	79

ABBILDUNGSÜBERSICHT

Abbildung 1. Der „Eisbergeffekt“ bei der Paratuberkulose nach WHITLOCK und BUERGELT (1996).	9
Abbildung 2. Methodik zur Identifizierung und Auswahl der relevanten Literatur für die Meta-Analyse, nach KUNZ (2009).	32
Abbildung 3. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für die Metaanalyse in Form eines Forest Plots.	39
Abbildung 4. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für die Meta-Analyse Milchleistung (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden) in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).	42
Abbildung 5. Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse Milchleistung (ELISA Serum) in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).	43
Abbildung 6. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Milchfett (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden).	45
Abbildung 7. Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchfettproduktion, in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).	46
Abbildung 8. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Milchprotein (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden).	47
Abbildung 9. Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchproteinproduktion (ELISA Serum), (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).	48

-
- Abbildung 10. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Gützeit (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden) in Form eines Forest Plots.49
- Abbildung 11. Darstellung der Ergebnisse mit der Auswirkung von Paratuberkulose auf die Gützeit (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).49
- Abbildung 12. Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (ELISA Serum) für Rastzeit, in Form eines Forest Plots.50

TABELLENÜBERSICHT

Tabelle 1. Prävalenz von Paratuberkulose in Rinderherden in europäischen Ländern. Modifiziert nach NIELSEN und TOFT (2009).....	5
Tabelle 2. Probenmaterialien und häufig verwendete direkte und indirekte Methoden zum Nachweis von MAP auf Herden- und Einzeltierebene bzw. in vom Tier stammenden Lebensmitteln. Modifiziert nach (STEPHAN, 2007).	10
Tabelle 3. Der Effekt eines positiven MAP-Befunds auf die Milchproduktion bei Kühen	21
Tabelle 4. Verwendete Schlüsselwörter in der Literaturrecherche.	31
Tabelle 5. Übersicht zur Rinderpopulation, Milchpreis, Fett- und Proteinpreis und Prävalenz der Paratuberkulose in der Schweiz.	37
Tabelle 6. Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste in der Milchproduktion durch Paratuberkulose.....	41
Tabelle 7. Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste von Paratuberkulose aus Milchfettproduktion.	44
Tabelle 8. Übersicht über die verwendeten Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste bei der Milchproteinproduktion.....	46
Tabelle 9. Übersicht über die verwendeten Daten zur Untersuchung des Verlustes infolge Reproduktion (Güstzeit) durch Paratuberkulose.....	48
Tabelle 10. Übersicht über die verwendeten Daten aus Studien zur Untersuchung der	

Auswirkung von Paratuberkulose auf die Rastzeit.	50
Tabelle 11. Übersicht über die gesamten Verluste der Meta-Analysen.....	51

FORMELÜBERSICHT

Formel 1. Berechnung des SEs der MD aus zwei SDs.	34
Formel 2. Standardabweichung SD Formel.	34
Formel 3. Berechnung des Z-Wertes mit $z\alpha = \alpha$ -Quantil der Standard- Normalverteilung.	35
Formel 4. Standard Error SE Formel.	35
Formel 5. Berechnung des SEs aus einem 95 %-Konfidenzintervall.	35
Formel 6. Berechnung des SEs aus einem 95 %-Konfidenzintervall mit y_{ij} = i-te Beobachtung in j-ter Kategorie, \bar{y}_j = gewichteter Mittelwert über alle Kategorien, \bar{y}_j = Mittelwert in der j-ten Kategorie, σ_j = SD in der j-ten Kategorie, n_j = Anzahl kranker Tiere in der j-ten Kategorie, N = Gesamtzahl kranker Tiere.	36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

\$	Dollar
%	Prozent
€	Euro
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AGID	Agar Gel Immunodiffusion
BFR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVET	Bundesamt für Veterinärwesen
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CFU	Colony-forming units
CHF	Schweizer Franken
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EU	Europäische Union
FAI	Fakultät von Itapiranga
FC	Fecal Kultur
FCN	Kotkultur negativ
FCP	Kotkultur positiv
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
Ggf.	Gegebenenfalls
GZ	Güstzeit
HP	Haptoglobin
i. d. R.	in der Regel
IBD	Inflammatory Bowel Diseases
kbE	Koloniebildende Einheit
KBR	Komplementbindungsreaktion
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
Lb	Pfund
LH	Luteinisierenden Hormons
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LP	Lipopolysaccharide
M.	<i>Mycobacterium</i>
MA	<i>Mycobacterium avium</i>
MAP	<i>Mycobacterium avium</i> subspecies <i>paratuberculosis</i>
MC	Morbus Crohn
MD	Mean difference

mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Zahl der Tiere
OIE	Office International des Epizooties
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pH	pH-Wert
Q	Heterogenität
R	Statistikprogramm „R“
Regr. Coef.	Regressionskoeffizient
Rp.	Rappen
RZ	Rastzeit
S:P	sample-to-positive
SD	Standard deviation
SE	Standard Error
SEM	Standard error of the mean
ssp	Subspecies
subsp.	Subspecies
Tab.	Tabelle
u. a.	und andere(s)
US\$	United-States-Dollar
USA	United States of America
vs.	Versus
Z	Z-wert
z. B.	zum Beispiel
ZN	Ziehl-Nielsen
µm	Mikrometer

I. EINLEITUNG

Die Paratuberkulose der Wiederkäuer ist eine unheilbare, infektiöse und chronische Durchfallerkrankung mit langer Inkubationszeit. Sie wird durch *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) ausgelöst. Betroffen sind vor allem Rinder, Schafe, Ziegen und Wildwiederkäuer (BÜTTNER et al., 2005; MOTA et al., 2007a).

Die Infektion kommt weltweit vor, insbesondere in Regionen mit intensiver Rinderhaltung (YAMASAKI et al., 2013). In Deutschland ist die Paratuberkulose bei Rindern eine meldepflichtige Tierkrankheit (DRIEMEIER et al., 1999).

Wirtschaftliche Einbußen entstehen durch den Verlust kranker Tiere, verminderte Schlachterlöse, reduzierte Milchleistung, tierärztliche Behandlungskosten, Diagnostik sowie Ersatz von Tieren (WINDSOR und WHITTINGTON, 2010). Die größten wirtschaftlichen Verluste entstehen durch eine verminderte Milchleistung und verringerten Schlachtwert bei klinisch erkrankten Tieren (BENEDICTUS et al., 2000; LOMBARD et al., 2005).

Die Bezifferung der tatsächlichen wirtschaftlichen Verluste ist komplex, da die wirtschaftlichen Schäden, die bereits während der Inkubationszeit entstehen, schwierig zu quantifizieren sind (HASONOVA und PAVLIK, 2006; DE WAARD, 2011).

Um dennoch ein möglichst umfassendes Bild über die durch Paratuberkulose verursachten wirtschaftlichen Verluste zu erhalten, wird in der vorliegenden Studie mittels Meta-Analyse eine Schätzung der gesamten Verluste auf Basis von international publizierten Daten vorgenommen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sollen dann für eine konkrete Kostenkalkulation am Beispiel der Schweiz genutzt werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die Paratuberkulose des Rindes, Definition und historischer Überblick

Die Paratuberkulose des Rindes (Johnesche Krankheit) ist eine granulomatöse Enteritis bei Haus- und Wildwiederkäuern, die durch eine Infektion mit *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) verursacht wird (KOBAYASHI et al., 1989; GREIG et al., 1999; HARRIS und BARLETTA, 2001; COLLINS, 2003; NIELSEN et al., 2007). Es handelt sich um eine weltweit verbreitete Erkrankung (OTT et al., 1999; MOTA et al., 2007b).

Paratuberkulose wurde erstmals 1895 von Johne und Frothingham als ein außergewöhnlicher Fall von Tuberkulose beim Rind beschrieben (KLEE, 1987; BÜTTNER et al., 2005). Sie konnten in veränderten Geweben säurefeste Stäbchenbakterien nachweisen. Erst im Jahr 1906 wurde von Bang die Krankheit aufgrund der unterschiedlichen Art und Manifestation der pathologischen Veränderungen von der Tuberkulose abgegrenzt. Seitdem gilt die Paratuberkulose als eigenständige Erkrankung (BÜTTNER et al., 2005). Twort und Ingram isolierten und beschrieben *M. avium* ssp. *paratuberculosis* erstmalig 1912 (TWORT und INGRAM, 1912; KLEE, 1987).

In Jahr 1990 wurde der Erreger *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosis bovis johnei* aufgrund des hohen Verwandtschaftsgrades, der Spezies *Mycobacterium avium* und *Mycobacterium intracellulare* neu zugeordnet und in *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* umbenannt (THOREL et al., 1990).

2. Ätiologie

Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis* (MAP) gehört zur Ordnung *Actinomycetales* zur Familie der *Mycobacteriaceae* und zu dem Genus *Mycobacterium* (*M.*). Auf Grund von biochemischen Charakteristika wird MAP zur

Spezies *M. avium* klassifiziert (TURENNE und ALEXANDER, 2010).

Mykobakterien sind obligat aerobe, grampositive und nicht sporenbildende säure- und alkoholfeste Stäbchenbakterien mit einer durchschnittlichen Breite von 0,5 µm und einer Länge zwischen 1–1,5 µm (COLLINS, 2003). Mykobakterien umfassen mehr als 100 Spezies (BÜTTNER et al., 2005). Die komplexe, lipidreiche Zellwand schützt diese Bakterien gegen Austrocknung, extreme pH-Werte und andere umweltbedingte Stressoren. MAP ist ein unbewegliches Stäbchen und wächst nur auf Spezialnährböden (tuberkulinhaltigen Nährböden) (STEHMAN, 1993).

3. Tenazität von *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*

Auf Grund seiner lipidhaltigen Zellwandstruktur besitzt MAP eine hohe Tenazität (STEHMAN, 1993). Sie ermöglicht dem Bakterium lange Überlebenszeiten in der Umwelt (DAFFÉ und DRAPER, 1997).

Der Erreger überlebt im Kot infizierter Weidetiere bis zu 11 Monate, in fließendem Wasser bis zu 163 Tage und ist noch nach 270 Tagen aus stehenden Gewässern zu isolieren (LARSEN et al., 1956; ABALOS, 2001). In der Gülle können die Erreger bis zu neun Monate überleben (STEHMAN, 1993). Auch gegen Austrocknung ist der Erreger sehr resistent (ABALOS, 2001). Laut GRANT et al. (1998), überlebt MAP die Pasteurisierung nur, wenn in der Milch mehr als 10 cfu / ml vorhanden sind.

Die Zellwandstruktur erhöht die Widerstandsfähigkeit gegen Chemikalien. Gegen Chlor ist der Erreger jedoch empfindlich. So kann in Trinkwasser mit einer Chlorkonzentration von 2 mg / ml und einer Kontaktzeit von 30 Minuten eine starke Erregerreduktion erzielt werden (WHAN et al., 2001).

4. Epidemiologie und Übertragung

Die Paratuberkulose betrifft vor allem Rinder, ist aber auch bei Schafen, Ziegen, Büffeln und Wildwiederkäuern beschrieben worden (YAMASAKI et al., 2013). MAP wurde auch bei Pferden, Schweinen, Hasen, Mäusen, Hamstern und Füchsen

nachgewiesen (GREIG et al., 1999; PERRIER, 2011).

Die Infektion ist weltweit verbreitet, vermutlich durch Handel und aufgrund des Fehlens gezielter Bekämpfung (PERRIER, 2011). Die Einschleppung des Erregers in einen freien Bestand kann durch Zukauf eines subklinisch infizierten Tieres erfolgen (STEHMAN, 1993; COLLINS, 2003).

Innerhalb eines infizierten Bestandes ist der Kontakt von sehr jungen Kälbern mit Kot erwachsener Rinder der wichtigste Faktor bei der Verbreitung (SWEENEY et al., 1992; CLARKE, 1997; FISS et al., 2015). Für die Infektion eines jungen Kalbes scheint eine Infektionsdosis von 10^4 kbE zu genügen. Das Infektionsrisiko steigt jedoch bei höheren MAP Dosen (GERLACH, 2002).

Die Übertragung des Erregers erfolgt direkt von Tier zu Tier durch fäkal-orale Transmission der Bakterien. Kälber infizieren sich meist durch die Aufnahme von erregerehaltigem Kolostrum (STEHMAN, 1993; COLLINS, 2003). Auch eine vertikale (intrauterine) Übertragung vom Muttertier auf den Fetus im letzten Drittel der Trächtigkeit ist möglich (STEHMAN, 1993; GERLACH, 2002).

Die hohe Tenazität des Erregers ermöglicht zudem indirekte Übertragungswege über kotkontaminiertes Futter, Wasser, Weiden und Arbeitsgeräte (SWEENEY, 1996). MAP wurde auch in Sperma nachgewiesen (CHIODINI et al., 1984; FISS et al., 2015).

Tiere, die mit MAP infiziert sind, scheiden in der präklinischen Phase nur eine geringe Menge des Erregers mit dem Kot aus. Tiere, die den Erreger im Verlauf der Krankheit intermittierend ausscheiden, werden als „low shedders“ bezeichnet. Tiere mit klinischen Symptomen, scheiden ständig hohe Mengen des Erregers aus, sie werden als „high shedders“ bezeichnet (ALY et al., 2009). Der Kot von sogenannten "super shedders" kann über eine Million kbE MAP pro Gramm enthalten (KLEE, 2002; FISS et al., 2015).

5. Prävalenz

Die Paratuberkulose kommt weltweit vor. Milchviehbestände sind am stärksten betroffen, weil sie gute Bedingungen für die Ausbreitung der Infektion zwischen

den Individuen bieten (KLEE, 2002). Die Paratuberkulose ist in Deutschland und in vielen Ländern eine meldepflichtige Tierkrankheit (FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT FLI, 2010).

Laut NIELSEN und TOFT (2009) gibt es eine größere Verbreitung der Krankheit in Europa als bisher bekannt. In Studien aus Dänemark, Frankreich, den Niederlanden und Italien wurden Herdenprävalenzen von über 50 % beschrieben (Tab. 1).

Tabelle 1. Prävalenz von Paratuberkulose in Rinderherden in europäischen Ländern. Modifiziert nach NIELSEN und TOFT (2009).

Land	Jahr	Anzahl der Herden	Prävalenz	Quelle
Deutschland	2002-2004	493	42 %	DONAT et al. (2005)
Belgien	1997-1998	458	18 %	BOELAERT et al. (2000)
Dänemark	1998	900	55 %	NIELSEN et al. (2000)
Frankreich	1998-1999	155	68 %	PETIT (2001)
Italien	2000-2001	419	65 %	ROBBI et al. (2002)
Großbritannien	1995	2801	17 %	CETINKAYA et al. (1998)
Schweiz	2001	1384	20 %	CORTI und STEPHAN (2002)
Schweden	2000-2001	200	0 %	STERNBERG und VISKE (2003)
Irland	2000-2001	389	13 %	O'REILLY et al. (2004)
Slowenien	2000-2001	302	12 %	OCEPEK et al. (2002)
Spanien	–	70	10 %	SEVILLA et al. (2002)
Niederlande	1998	371	54 %	MUSKENS et al. (2000)

In den Niederlanden wurden in 54 % der Rinderherden ein bis drei seropositive Tiere gefunden (MUSKENS et al., 2000). Die Paratuberkulose kommt auch im Iran vor. RAD et al. (2010) zeigten, dass 11,74 % der Milchviehbestände von Paratuberkulose betroffen waren. Weitere Untersuchungen zeigten eine Prävalenz in einem mittleren kanadischen Milchviehbestand von 12,7 % positiven Tieren (TIWARI et al., 2008). In einem kroatischen Milchviehbestand wurde eine Prävalenz von 36,4 % gezeigt (CVETNIC et al., 2002).

In einer Studie in zwei Milchviehherden in Minnesota mit etwa 1400 Milchkühen, wurden insgesamt 1052 Kotproben zwischen Januar 2002 und März 2003 gesammelt. Von diesen 1052 Kotproben waren 84 (8 %) positiv (46 % der Kühe waren „light shedders“, 26 % waren „moderate shedders“ und 28 % waren die sogenannten „super shedders“). 56 Kühe wurden daraufhin gemerzt (RAIZMAN et al., 2007).

In Deutschland war laut des „Zoonoseberichts“ des Bundesinstituts für Risikobewertung 2014 die Prävalenz auf Herdenebene bei 22,1 % und auf Einzeltierebene bei 4,9 % (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG BFR, 2014).

In der Studie von MEYLAN et al. (1995a) wurde eine Prävalenz von 5,99 % für die Schweiz entdeckt. STÄRK et al. (1996) zeigten, dass in der Schweiz zwischen 1993 und 1994 8 % der Milchviehbestände von Paratuberkulose betroffen waren. Im Jahr 2001 wurden 19,7 % infizierte Herden in der Studie von CORTI und STEPHAN (2002) gefunden. Im Jahr 2009 wurden 24 Fälle gemeldet, 23 bei Rindern und einer bei einem Schaf. Die Fälle bei Rindern kamen auf der Alpennordseite vor. Insgesamt wurden von 2000 bis 2009 145 Fälle an das Bundesamt für Veterinärwesen gemeldet (BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN BVET, 2010).

Die OIE ordnet Paratuberkulose als übertragbare Krankheit mit sozioökonomischer und / oder humanmedizinischer Bedeutung und auch mit entsprechender Bedeutung für den internationalen Handel mit Tieren ein (Liste B) (DRIEMEIER et al., 1999).

6. Pathogenese und klinische Symptome

Bislang ist die Pathogenese der Paratuberkulose noch nicht vollständig geklärt. Der Verlauf einer Infektion mit MAP ist abhängig vom Immunstatus, vom Alter, sowie der Resistenzlage des betroffenen Tieres (KLEE, 2002). Die Infektion findet in der Regel innerhalb der ersten 30 Lebenstage des Tieres statt. Nach BÜTTNER et al. (2005) infizieren sich etwa 85 % der Tiere in den ersten Lebenswochen, 5 % der Tiere innerhalb des ersten Lebensjahres über den oralen Weg und 10 % aller Tiere infizieren sich intrauterin. Allerdings können auch ältere Tiere je nach Gesundheitszustand und Infektionsdosis infiziert werden. So fanden KÜNZLER et al. (2014), dass diverse Faktoren in Zusammenhang mit der Haltung von Aufzuchtieren in betroffenen Beständen als Risikofaktoren für die Übertragung von MAP anzusehen sind. Der Zeitpunkt in dem die klinischen Symptome auftreten, variiert aufgrund verschiedener Stressoren wie beispielsweise Futterumstellungen, Alter, weitere Erkrankungen, Kalbung, Transport und mangelhafte Stallhygiene (MANNING und COLLINS, 2001; GERLACH, 2002; KLEE, 2002; HOLZMANN et al., 2004; GASTEINER, 2006).

Der Verlauf der Erkrankung unterteilt sich in vier verschiedene Phasen, die sich immunologisch, klinisch und pathomorphologisch voneinander unterscheiden (WHITLOCK und BUERGELT, 1996; BÜTTNER et al., 2005).

Das erste Stadium ist das stille Infektionsstadium der Kälber und Jungtiere (COCITO et al., 1994; WHITLOCK und BUERGELT, 1996; BÜTTNER et al., 2005). Nach der oralen Aufnahme des Erregers wird dieser überwiegend durch Endozytose von intestinalen M-Zellen in den Peyerschen Platten in das lymphoide Gewebe aufgenommen (CHIODINI et al., 1984; MOMOTANI et al., 1988; KLEE, 2002). Danach wird der Erreger über die Mesenteriallymphknoten und den Ductus thoracicus in andere Organe verbreitet (CHIODINI et al., 1984; RODRICK et al., 1984), durch Phagozytose von Makrophagen aufgenommen und persistiert dann in den Phagosomen (STEHMAN, 1993). Die ersten diffusen Zellinfiltrationen sind frühestens nach vier Wochen pathohistologisch nachweisbar (WHITLOCK und BUERGELT, 1996; BÜTTNER et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt zeigt das infizierte Tier keine Klinik und der Erreger wird noch nicht ausgeschieden (COCITO et al., 1994; BÜTTNER et al., 2005).

Das zweite Stadium ist das subklinische Stadium. Wenn die Makrophagen die

Mykobakterien nicht zerstören, erfolgt die Vermehrung und Freisetzung der Erreger in das Gewebe und Darmlumen (CHIODINI et al., 1984; BÜTTNER et al., 2005). Die humorale Antwort beginnt und infizierte Tiere scheiden geringe Mengen des Erregers intermittierend aus (WHITLOCK und BUERGELT, 1996). Das Tier zeigt immer noch keine klinischen Symptome, aber pathomorphologisch kommt es zu einer Schleimhauthypertrophie (WHITLOCK und BUERGELT, 1996; ABALOS, 2001; BÜTTNER et al., 2005).

Das dritte Stadium wird als klinisches Stadium bezeichnet. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis zehn Jahre (BÜTTNER et al., 2005; BENEDICTUS et al., 2008). Die meisten Fälle treten nach drei bis fünf Jahren auf (RODRICK et al., 1984). Die klinischen Symptome können über mehrere Monate mit Intervallen der Besserung auftreten (BÜTTNER et al., 2005). Zunächst herrschen unspezifische Symptome vor wie chronisch intermittierender Durchfall, der später dauerhaft auftritt, schneller Gewichtsverlust bei erhaltenem Appetit und erhaltener Futteraufnahme, vermindertes Geburtsgewicht der Kälber und nachlassende Milchleistung von 10 bis 20 % bei Milchkühen (STEHMAN, 1993; KLEE, 2002; BÜTTNER et al., 2005). In dieser Phase der Erkrankung ist die humorale Immunität vorherrschend und der Nachweis von Antikörpern ist möglich (CHIODINI et al., 1984; COCITO et al., 1994; WHITLOCK und BUERGELT, 1996; RESTREPO et al., 2008).

Das vierte, finale Stadium verläuft weiterhin ohne Fieber (ABALOS, 2001; BÜTTNER et al., 2005). Der Durchfall ist suppig bis wässrig, stinkend und schaumig. Er wird meist ohne Pressen im Strahl abgesetzt und es bilden sich Blasen (DRIEMEIER et al., 1999; KENNEDY und BENEDICTUS, 2001; KLEE, 2002). Im weiteren Verlauf magern die Tiere weiter ab, das Haarkleid wird stumpf und glanzlos, die Haut trocken und als Folge des Eiweissverlustes bilden sich hypoproteinämische Ödeme (Hungerödeme) an Triel und Unterkiefer (CLARKE, 1997; ABALOS, 2001). Die Krankheit kann nach Wochen bis Monaten zum Tod führen (ABALOS, 2001; KLEE, 2002; GASTEINER, 2006). Weitere Veränderungen, die in dieser Phase zu finden sind, sind eine hochgradige Schwellung der Mesenteriallymphknoten und eine Entzündung der Submucosa. Betroffen sind im wesentlichen der hintere Dünndarm, teilweise auch das Kolon. Auch in Leber und Lunge können Veränderungen vorkommen (CHIODINI et al., 1984; ABALOS, 2001; BÜTTNER et al., 2005). Die Malabsorption und Maldigestion führt zu einer Hypoproteinämie (STEHMAN, 1993). Zu diesem

Zeitpunkt nimmt die humorale Immunantwort ab. Dies erschwert den serologische Nachweis und führt zu falsch negativen Untersuchungsergebnissen (BÜTTNER et al., 2005). Der Erreger wird massiv in Kot, Milch und Kolostrum ausgeschieden und kann im Direktausstrich der Kotprobe oder nach Anzüchtung und Färbung nachgewiesen werden (WHITLOCK und BUERGELT, 1996; ABALOS, 2001).

Durch infizierte Tiere, die über Jahre klinisch gesund sein können, bleibt die Krankheit in einer betroffenen Herde lange unentdeckt. Subklinisch kranke Tiere scheiden den Erreger intermittierend aus und stellen damit die Hauptquelle für die Verbreitung von Paratuberkulose in der Herde dar (COLLINS und MORGAN, 1991). Ein Tier mit klinisch manifester Paratuberkulose stellt in einer Herde die Spitze des Eisberges dar (Abb. 1) (WHITLOCK und BUERGELT, 1996; BÜTTNER et al., 2005). Es wird vermutet, dass für jeden offensichtlichen klinischen Fall (Stufe III) von Paratuberkulose in der Herde, 15 – 25 Tiere latent infiziert sind (ABALOS, 2001; GASTEINER, 2006; LOMBARD et al., 2006).

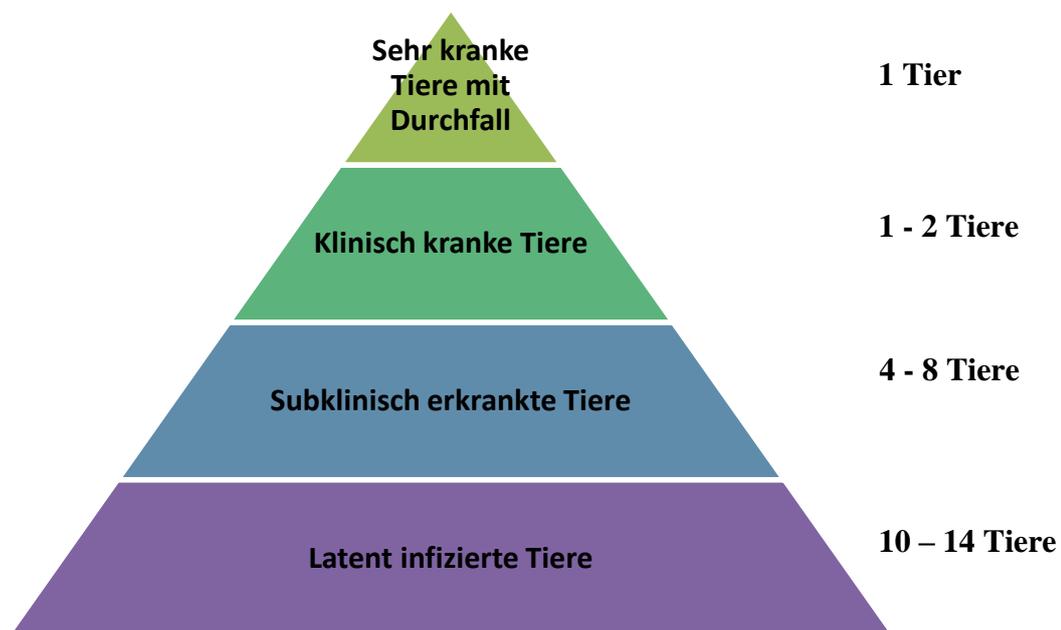


Abbildung 1. Der „Eisbergeffekt“ bei der Paratuberkulose nach WHITLOCK und BUERGELT (1996).

7. Diagnose

Derzeit existiert kein Testverfahren, das infizierte Tiere in allen Krankheitsstadien sicher erkennt (STEHMAN, 1993; GILARDONI und MUNDO, 2008; NIELSEN

und TOFT, 2009). Die Antikörperproduktion erfolgt erst in der subklinischen Phase der Krankheit, aber zu diesem Zeitpunkt hat das erkrankte Tier bereits mit der Ausscheidung von MAP begonnen (ABALOS, 2001). Die klinische Symptomatik wird i. d. R. ab einem Alter von drei Jahren wahrgenommen (BÜTTNER et al., 2005). In der mikrobiologischen Diagnostik wird zwischen direktem und indirektem Erregernachweis unterschieden (STEHMAN, 1993; KLEE, 2002; BÜTTNER et al., 2005; GILARDONI und MUNDO, 2008). Die Probenmatrices für den MAP Nachweis werden in der Tabelle 2 zusammengestellt (STEPHAN, 2007).

Tabelle 2. Probenmaterialien und häufig verwendete direkte und indirekte Methoden zum Nachweis von MAP auf Herden- und Einzeltierebene bzw. in vom Tier stammenden Lebensmitteln. Modifiziert nach (STEPHAN, 2007).

Probenmaterial	Untersuchungsmethode
Kot	Kultur, ELISA, PCR, ZN-Färbung
Serum	Immunologische Methoden
Milch	ELISA, PCR
Lebensmittel	
Milch	Kultur, PCR
Wasser	Kultur, PCR
Muskulatur	Kultur, PCR

Der direkte Nachweis wird über die kulturelle Untersuchung (Kot, Kolostrum, Milch, Schleimhautabstriche und Gewebe), durch Mikroskopie von Kotausstrichen (Ziehl-Nielsen-Färbung) oder über DNA-Nachweis durchgeführt (GILARDONI und MUNDO, 2008). Der indirekte Nachweis wird durch serologische Untersuchung (Antikörpernachweis, Nachweis zellgebundener Immunität) durchgeführt (BÜTTNER et al., 2005).

Es wurden verschiedene PCR Methoden entwickelt, mit dem Vorteil kurzer Untersuchungszeiten, aber sie weisen in der Regel schlechte Sensitivitäten auf

(ABALOS, 2001; STEPHAN, 2007). Aufgrund ihrer Fähigkeit in Makrophagen überleben zu können, haben die Erreger eine besondere Zellwandstruktur, die sehr resistent gegen eine Zellyse ist. Methoden, die mit SDS-Proteinase K, 6 M-Guanidin-Thiocyanat oder mit einem Kochschritt arbeiten reichen nicht aus um die Bakterien-DNA freizusetzen. Aus diesem Grund wurde die Hochgeschwindigkeitszentrifugation in die Probenaufbereitung eingeführt (STEPHAN, 2007). Dennoch bleiben die entscheidenden Fortschritte zur Verbesserung der Diagnostik aus. Bei der Auswahl der Diagnosemethoden sollte man deshalb auf Verfügbarkeit, diagnostische Aussagekraft, Dauer und Kosten achten (KLEE, 2002).

7.1. Standardtests

Die am häufigsten gewählten Tests bei lebenden Tieren, um MAP nachzuweisen, sind der kulturelle Erregernachweis FC (fecal culture), der Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Test (ELISA) und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (NIELSEN, 2002). Auch bei toten Tieren wird der MAP Nachweis durch Kultur und PCR durchgeführt.

7.1.1. Kultureller MAP Nachweis (Kotkultur)

Der kulturelle Erregernachweis gilt als 100 % spezifisch und die Sensitivität wird allgemein mit ca. 50 % angegeben (NIELSEN und TOFT, 2009). Die Sensitivität hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Wegen der intermittierenden Ausscheidung des Erregers beträgt die Sensitivität in der subklinischen Phase zwischen 45 und 72 % und bis zu 91 % im klinischen Stadium der Infektion (GILARDONI et al., 2012).

Der größte Nachteil ist das langsame Wachstum von MAP, was zu einer Anzuchtungszeit von 8 - 16 Wochen führt (GILARDONI und MUNDO, 2008). In dieser Zeit kann ein krankes Tier weiter andere Tiere in der Herde infizieren. Deshalb ist dieser Test geeignet um Ausscheider zu finden oder um die Diagnose zu bestätigen (PLATZ, 2009).

Um der Gefahr zu begegnen, dass die Begleitflora die Kultur überwuchert, müssen

die Spezialnährböden einen Dekontaminationsprozess durchlaufen. Als Nährboden wird hauptsächlich Herold`s-Egg-Yolk-Nährboden genutzt der mit Mycobaktin versetzt sein muss (STEHMAN, 1993).

7.1.2. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Eine weitere direkte Nachweismethode ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), eine molekularbiologische Methode zum Genomnachweis der Erreger (BÜTTNER et al., 2005). Dieser Test bestätigt die Anwesenheit von *Mycobacterium* mit minimalen Mengen von bakterieller DNA (GILARDONI und MUNDO, 2008).

PCR wird immer beliebter als diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf Paratuberkulose (TIMMS et al., 2011). Die Vorteile der PCR liegen im geringen Zeitaufwand (24 bis 48 Stunden) und in der Möglichkeit eines hohen Probendurchsatzes. Deshalb ist PCR weit verbreitet (NIELSEN und TOFT, 2009).

Für den MAP-Nachweis werden am häufigsten Primer auf Basis von Insertionselementen wie IS900 (GREEN et al., 1989) oder IS*Mav2* genutzt (CLARKE, 1997). Der Nachweis kann aus Blut, aus Lymphgewebe, aus Milch oder aus Kot erfolgen (GILARDONI und MUNDO, 2008). Die PCR ist nur im Falle einer mittel- bis hochgradigen Erregerausscheidung erfolgversprechend (STEHMAN, 1993).

7.1.3. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Für den indirekten Nachweis mittels Antikörpern in Blut oder Milch bei Rind, Schaf und Ziege mittels Antikörper-ELISA sind in Deutschland derzeit vier Tests zugelassen, die über eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität verfügen (PLATZ, 2009; BUNDESFORSCHUNGSINSTITUT FÜR TIERGESUNDHEIT, 2010). Der ELISA gilt als serologischer Standardtest (NIELSEN, 2002; PLATZ, 2009; GILARDONI et al., 2012).

Der ELISA ist eine kostengünstige und schnelle Diagnosemöglichkeit mit hohem Potential durch Automatisierung und damit geeignet, um sich einen Überblick über den Infektionsstatus einer Herde zu verschaffen (NIELSEN, 2002; COLLINS et al.,

2005). Der ELISA weist bei subklinisch erkrankten Tieren nur eine geringe Sensitivität und Spezifität auf (COLLINS et al., 2005).

7.2. Weitere Tests

Die mikroskopische Identifizierung des Erregers im Kot mit Ziehl-Neelsen-Färbung ist schnell, billig und einfach durchzuführen. Allerdings hat dieser Test geringe Sensitivität und Spezifität und kann nur zur Diagnose im klinischen Fall verwendet werden (PLATZ, 2009).

In Anlehnung an den Tuberkulintest, der erfolgreich im Rahmen der Tuberkulosebekämpfung eingesetzt wurde, wurde der intradermale Johnin-Test entwickelt (BÜTTNER et al., 2005). Das Testprinzip beruht auf einer Überempfindlichkeitsreaktion sensibilisierter Tiere. 0,1 – 0,2 ml Paratuberkulin wird intrakutan injiziert. Die Überprüfung einer Reaktion erfolgt nach 24 bis 72 Stunden. Infizierte Tiere zeigen eine Dickenzunahme der Haut von mehr als 5 mm (CHIODINI et al., 1984). Aber wegen der hohen Zahl falsch positiver oder negativer Ergebnisse wird er als alleinige Methode für Bekämpfungsprogramme kaum genutzt (BÜTTNER et al., 2005; COLLINS et al., 2005; GILARDONI et al., 2012).

Die Komplementbindungsreaktion (KBR) war als erster serologischer Test, der für die Diagnose der Paratuberkulose beschrieben war, vor vielen Jahren der Standardtest für Herdenuntersuchungen (COLLINS et al., 2005; BUSTAMANTE et al., 2011). Er ist nur bei Tieren mit klinischer Symptomatik sinnvoll. Seine Sensitivität beträgt 50 % (BÜTTNER et al., 2005; BUSTAMANTE et al., 2011).

7.3. Differentialdiagnosen

Bei Rindern sollte die Paratuberkulose von anderen Ursachen für Abmagerung mit chronischem Durchfall unterschieden werden. Beispiele dafür sind Endoparasitosen (z. B. Fasciolose), chronische bovine Virusdiarrhoe, chronischer Kupfermangel, Salmonellose, idiopathische eosinophile Enteritis und Amyloidnephrose (STEHMAN, 1993).

8. Therapie und Impfung

Eine erfolgreiche Therapie der Paratuberkulose bei Wiederkäuern ist derzeit nicht möglich (STEHMAN, 1993; KLEE, 2002; COLLINS et al., 2005), da der Erreger schwer zugänglich intrazellulär in Makrophagen lokalisiert ist (BÜTTNER et al., 2005). Eine kurzfristige Milderung der Symptome durch Einsatz verschiedener Antibiotika oder Antihistaminika ist möglich (STEHMAN, 1993; KLEE, 2002). Aber auch nach langer Behandlungsdauer kann eine Erregerausscheidung nicht verhindert werden (STEHMAN, 1993; KLEE, 2002; BÜTTNER et al., 2005).

Die erste Vakzine wurde 1926 entwickelt. Da geimpfte Tiere positiv im Tuberkulin-Intrakutantest reagieren können, ist derzeit kein Impfstoff für Rinder in der Schweiz (GLANEMANN et al., 2004; RESTREPO et al., 2008; BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN BVET, 2010) und der EU zugelassen (KLEE und METZNER, 2017).

9. Prophylaxe

Zur Kontrolle der Paratuberkulose im Bestand, sollte man als erstes den Status der Infektion in der Herde identifizieren (STEHMAN, 1993; NIELSEN et al., 2007). Danach werden mögliche Infektionsquellen und mögliche Übertragungswege eliminiert (RESTREPO et al., 2008). Da klinisch manifest erkrankte Rinder den Erreger massiv ausscheiden können, sollten sie so bald wie möglich aus dem Bestand entfernt werden (KLEE, 2002; COLLINS et al., 2005).

Die Keime können mehr als 270 Tage in Wasser und Kot überleben, sodass kontaminierte Weiden eine Übertragungsquelle darstellen können (ABALOS, 2001). Geburten müssen in einer sauberen, trockenen Umgebung bei minimaler Kontaminierung mit Kot durchgeführt werden (COLLINS, 2003; MORAVKOVA et al., 2012). Die Kälber sollten sofort nach der Geburt von den Muttertieren getrennt und ausschließlich mit Kolostrum unverdächtigter Kühe gefüttert werden (STEHMAN, 1993; RESTREPO et al., 2008; MORAVKOVA et al., 2012; SÁ et al., 2013). Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft gab am 7. Juli 2014 die „Empfehlungen für hygienische Anforderungen für das Halten von

Wiederkäuern“ heraus, welche im Abschnitt III.1 „Maßnahmen zum Schutz gegen die Paratuberkulose in Rinderbeständen“ beschreiben. Zusätzlich zu den genannten Maßnahmen ist zu beachten, dass Abkalbeboxen nicht als Kranken-, Quarantäne-, Kälber- oder Jungviehboxen genutzt werden dürfen (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT, 2014).

In den untersuchten Milchviehherden von KÜNZLER et al. (2014), wurden 80 % der Kälber innerhalb einer Stunde nach der Geburt von ihrer Mutter getrennt. Während die anderen 20 % in den ersten Lebenstagen mit ihrer Mutter zusammen blieben.

Die Verbreitung der Erreger von einem Stall zum anderen kann durch kontaminierte Stiefel, Instrumente oder Staub geschehen (MORAVKOVA et al., 2012). Sie zeigten in ihrer Studie die Bedeutung der Verbreitung des Erregers durch Aerosol (mit Präsenz von MAP in Proben aus Spinnennetzen) in einem positiven Betrieb.

10. Bekämpfung der Paratuberkulose und Sanierungsmaßnahmen

Ein schneller Sanierungserfolg in einem betroffenen Betrieb ist unmöglich (KREEGER, 1991). Ein Sanierungsverfahren hat eine Dauer von mindestens drei Jahren (NIELSEN et al., 2007; BENEDICTUS et al., 2008; BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT, 2014). Faktoren dafür sind die lange Inkubationszeit, die hohe Tenazität des Erregers in der Umwelt, der späte Aufbau einer humoralen Immunität, die nicht konstant auftretende zelluläre Immunität sowie die schlechten Sensitivitäten und Spezifitäten aller zur Verfügung stehenden Tests (KREEGER, 1991).

Die Säulen eines Sanierungsprogrammes zur Bekämpfung der Paratuberkulose sind (BENEDICTUS et al., 2000):

- Der Erkennung und Eliminierung infizierterer Tiere aus dem Bestand
- Die Verhinderung der Neuinfektion von Jungtieren durch Hygienemaßnahmen

In mehreren europäischen Ländern werden verschiedene Sanierungsprogramme für Paratuberkulose eingesetzt (KHOL und BAUMGARTNER, 2012). Schweden hat

die restriktivsten obligaten Maßnahmen zur Bekämpfung angewandt (ENGVALL et al., 1994; BÜTTNER et al., 2005; HOLMSTRÖM und STENLUND, 2005) und gilt seit dem Jahr 2000 als Paratuberkulose freies Land (STERNBERG und VISKE, 2003). Tiere, die bakteriologisch und / oder serologisch positiv auf MAP untersucht wurden, sind unverzüglich aus dem Bestand zu merzen (ENGVALL et al., 1994; HOLMSTRÖM und STENLUND, 2005).

In Österreich wurde im Jahr 2006 die Verordnung zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Kraft gesetzt (KHOL et al., 2010). Der Tierbesitzer erhält eine Ausmerzentschädigung und die Kosten für die Entnahme, Einsendung und Untersuchung von Proben werden vom Bund übernommen (KHOL et al., 2010). Die Sanierung erfolgt auf fakultativer Basis (GASTEINER, 2006).

Die Paratuberkulose wird in der Schweiz als wirtschaftlich bedeutende Tierseuche überwacht und ist meldepflichtig. Es gibt kein offizielles Bekämpfungsprogramm in der Schweiz (SCHWEIZER-ZOONOSENBERICHT, 2010).

In Deutschland ist die Paratuberkulose ebenfalls meldepflichtig. Es gibt mehrere fakultative Bekämpfungsprogramme, beispielsweise in Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Thüringen (BÜTTNER et al., 2005).

Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft veröffentlichte am 7. Juli 2014 im Bundesanzeiger Leitlinien für hygienische Anforderungen an das Halten von Wiederkäuern, die als Orientierungshilfe für die freiwillige Bekämpfung der Paratuberkulose dienen. Die Ziele dieser Hygieneleitlinien sind (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT, 2014):

- „Verminderung der wirtschaftlichen Schäden in den Betrieben
- Eindämmung der Weiterverbreitung der Erreger in andere Rinderbestände
- Schaffung und Schutz von Paratuberkulose-unverdächtigen Rinderbeständen
- Senkung der Prävalenz der MAP-Infektionen in den Beständen“

Alle Fälle von Paratuberkulose mit direktem Erregernachweis müssen gemeldet und von den zuständigen staatlichen Behörden registriert werden (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG BFR, 2013). Tiere, die klinische Symptomatik aufweisen oder mit einer bakteriologischen oder

serologische Untersuchung positiv auf MAP untersucht wurden, sollen gemerzt werden (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT, 2014).

11. MAP und Morbus Crohn (MC)

Der Morbus Crohn (MC) ist eine der wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beim Menschen (STEHMAN, 1993; KASER et al., 2010). Der Zusammenhang zwischen MC und MAP wurde zuerst von Daziel im Jahr 1913 postuliert (LIDAR et al., 2009). Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine chronische und schubweise verlaufende Entzündung des Magen-Darm-Trakts (STEHMAN, 1993; KASER et al., 2010). Am häufigsten treten segmentale und Fibrosierende Stenosen und epitheliale Granulome auf (LIDAR et al., 2009). Nach der Abheilung der entzündeten Regionen in der Darmwand kommt es zu Narbenbildungen, die den Darm verengen. Zusätzlich kann es zur Bildung von Abszessen kommen (BÜTTNER et al., 2005). Die Erkrankung kann an jeder Stelle des Verdauungstraktes vom Mund bis zum Anus vorkommen. Es treten abgegrenzte Läsionen im terminalen Ileum (ca. 30 %), proximalen Kolon (25 %) oder in beiden Darmabschnitten gleichzeitig (ca. 45 %) auf (BÜTTNER et al., 2005).

Patienten die am meisten betroffen sind, sind Kinder und Jugendliche (HOFFMANN, 2007). Da die Erkrankung nicht geheilt werden kann, haben medikamentöse Therapien und die Ernährungstherapie die Funktion, die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern. Eine chirurgische Maßnahme könnte dann als letzte Option erscheinen, aber auch dies bringt erhebliche Risiken für den Patienten (BAUMGART, 2009).

Noch immer bestehen Zweifel, ob MAP als Ursache für Morbus Crohn beim Menschen gesehen werden kann (BURNHAM et al., 1978; RESTREPO et al., 2008; PIERCE, 2009; WINDSOR und WHITTINGTON, 2009; NASER et al., 2014). Laut BOSCA-WATTS et al. (2015), wurde MAP in Blut und Darmgewebe von MC Patienten gefunden, sowie MAP-Antikörper in Patienten mit Inflammatory bowel diseases (IBD), eine entzündliche Darmerkrankungen. MAP konnte zusätzlich aus pasteurisierter Milch, chloriertem Trinkwasser und Fleischprodukten isoliert werden (JUSTE et al., 2008). MOMOTANI et al. (2012) empfehlen, dass

Menschen, die eine genetische Prädisposition für diese Krankheit haben, möglicherweise mit MAP kontaminierte Milch- und Fleischprodukte zu vermeiden. Eine Reihe von Humanmedizinerinnen weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und Paratuberkulose unwahrscheinlich ist (GASTEINER, 2006).

Die in den letzten Jahren durchgeführten Studien konzentrierten ihre Studie auf Bakterien wie *E. coli*, Mycobakterien, Helicobacter und Campylobacter sowie Viren wie Cytomegalovirus, Paramyxoviren als potentielle Erreger für MC beim Menschen. Allerdings stellt sich die Pathogenese von MC sehr komplex da. Es konnte eine erhöhte Anzahl von unterschiedlichen Bakterien wie *Bacteroides*, *E. coli* und Enterokokken und einer verminderte Anzahl von schützenden Laktobazillen in der Zusammensetzung der Darmflora von MC Patienten gefunden werden (BURNHAM et al., 1978; DARFEUILLE-MICHAUD et al., 2004). Ob die MC des Menschen tatsächlich durch einen pathogenen Erreger verursacht wird, oder ob die Ursache in einer Kombination aus mehreren Keimen und einer veränderten Darmflora liegt, bleibt weiterhin ungeklärt (BOSCA-WATTS et al., 2015).

12. Wirtschaftliche Bedeutung der Erkrankung

Die wirtschaftlichen Verluste, die durch Paratuberkulose verursacht werden, variieren sowohl regional als auch auf Betriebsebene. Außerdem hängen sie vom Immunstatus der Herde und den Schätzmethoden ab (HASONOVA und PAVLIK, 2006). Eine weitere Herausforderung ist die Berechnung der Verluste die mit subklinischer MAP-Infektion verbunden sind, aufgrund der Schwierigkeit bei der Identifizierung von subklinischen Trägern und den Auswirkungen der Infektion auf die Produktivität der Tiere (HASONOVA und PAVLIK, 2006; DE WAARD, 2011).

In den USA im Bundesstaat Wisconsin werden jährliche Verluste von 50 Millionen Dollar geschätzt (SCHLOß, 2000). Laut PILLARS et al. (2009b), variieren die geschätzten jährlichen Verluste durch Paratuberkulose in den USA stark. Die Verluste betragen durchschnittlich bis zu 79,31 \$ / Kuh / Jahr. Die jährlichen Verluste wegen Paratuberkulose in Dänemark werden auf ca. 15 Millionen dänische

Kronen geschätzt (SCHLOß, 2000). Für einen mittleren kanadischen Milchviehbestand mit 12,7 % Prävalenz wird der Verlust auf 2992 \$ pro Jahr oder 49 \$ pro Kuh / Jahr geschätzt (TIWARI et al., 2008). In den Niederlanden sind die Verluste auf ca. 10 Millionen Gulden geschätzt (SCHLOß, 2000).

Den Verlusten stehen die Kosten für ein Kontrollprogramm gegenüber, welche bis zu 30,33 \$ / Kuh / Jahr betragen können (PILLARS et al., 2009b). Die Verluste können in indirekte und direkte Verluste eingeteilt werden (HASONOVA und PAVLIK, 2006).

12.1. Direkte Verluste

Die direkten Verluste werden im Wesentlichen durch die klinische Erkrankung verursacht (STEHMAN, 1993; HASONOVA und PAVLIK, 2006). Sie entstehen durch:

- Mortalität von klinisch kranken Tieren
- Verminderten Schlachtwert
- Verminderte Milchproduktion (Quantität und Qualität)
- Erhöhte Inzidenz von Mastitis
- Verminderte Trächtigkeitsrate
- Die Futtermittelverwertung bei klinisch und subklinisch erkrankten Tieren ist schlechter und es besteht eine erhöhte Prädisposition für andere chronische Erkrankungen (chronische Arthritis, Mastitis, Rumenitis).

12.2. Indirekte Verluste

Die indirekten Verluste entstehen durch (STEHMAN, 1993; HASONOVA und PAVLIK, 2006):

- Erhöhte Medikamentenkosten
- Erhöhte Tierarztkosten und die Diagnostik in der Herde
- Erhöhte Aufwendungen für die Remontierung (Kauf von neuen Zuchttieren)
- Aufwendungen für Sanierungsmaßnahmen
- Verminderte Zuchtwertschätzung von wertvollen Tieren
- Handelsbeschränkungen

12.3. Einfluss der Paratuberkulose auf die Milchproduktion

Die Paratuberkulose wird als eine der kostenintensivsten Erkrankungen von Milchkühen bezeichnet (STEHMAN, 1993). Die Verluste entstehen insbesondere durch den Rückgang der Milchleistung. Obwohl es allgemein anerkannt ist, dass Paratuberkulose die Milchproduktion und Effizienz von Milchkühen reduziert, gibt es relativ wenige Studien, die die Auswirkungen der subklinischen Infektion untersuchen (MCNAB et al., 1991). PILLARS et al. (2009b) zeigten, dass der größte Anteil der Verluste (49 – 90 %) infolge Einbußen in der Milchleistung entsteht. HOOGENDAM et al. (2009) ermittelten in ihrer Studie den Effekt von Paratuberkulose auf Milchmenge, Fettmenge, Proteinmenge, somatische Zellzahl und Zwischenkalbezeit in Herden mit positivem, nicht negativem und negativem Serostatus. Allerdings ergab der Serostatus keinen signifikanten Effekt auf die Untersuchungsparameter.

BEDEDICTUS et al. (2000) fanden hingegen, dass die Milch von klinisch erkrankten Tieren einen bis zu 21 % geringeren Fett- und Proteingehalt aufwies, als die der gesunden Vergleichstiere. Bei subklinisch infizierten Tieren waren die Inhaltsstoffe um bis zu 17,5 % reduziert.

Klinisch erkrankte Kühe produzierten im Durchschnitt 15 % weniger Milch als nicht infizierte Kühe. Subklinisch infizierte Rinder produzierten durchschnittlich 5 bis 15 % weniger Milch als nicht infizierte Kühe (BENEDICTUS et al., 2000). Die Ergebnisse der Studie von RAIZMAN et al. (2007) mit 1052 untersuchten Rindern, sind vergleichbar mit den Ergebnissen von BENEDICTUS et al. (2000) mit 474 untersuchten Kühen (Tab. 3).

RAIZMAN et al. (2007) fanden ebenfalls eine signifikant niedrigere Milchproduktion bei seropositiven Kühen verglichen mit seronegativen Kühen: Die positiv getesteten Tiere gaben etwa 1000 kg weniger Milch / Laktation (3 kg / Tag) als die negativ getesteten Kühe. Es wurden Verluste von bis zu 276 \$ bei positiven Kühen berechnet.

DUFOUR et al. (2004) konzentrierten ihre Studie auf die Verringerung der Milchproduktion bei infizierten Tieren mit klinischen und subklinischen Formen

von Paratuberkulose. Sie fanden heraus, dass die Milchverluste umso grösser waren, je früher in der Laktation die klinischen Symptome auftraten. RAD et al. (2010) zeigten eine drastische Reduktion der Milchproduktion in der letzten Laktation bei den infizierten im Vergleich zu nicht infizierten Kühen.

In einer Studie an 2542 zufällig ausgewählten Milchkühen aus 20 amerikanischen Bundesstaaten wurden die durch Paratuberkulose verursachten Gesamtkosten in den USA auf 200 - 250 Millionen US\$ pro Jahr berechnet (OTT et al., 1999).

Für Frankreich wurden die jährlichen Verluste durch einen klinischen Fall auf 1940 € und durch einen subklinischen Fall auf 461 € geschätzt (DUFOUR et al., 2004).

Tabelle 3. Der Effekt eines positiven MAP-Befunds auf die Milchproduktion bei Kühen

Anzahl der Tiere	Jahr	Veränderung der Milchleistung kg/Kuh/Tag	Laboruntersuchung	Land	Quelle
992	2002-2003	-3,0	ELISA ¹ , Kotkultur	USA	RAIZMAN et al. (2007)
1400	2002-2003	ca. -2,06	Kotkultur	USA	RAIZMAN et al. (2009)
2542	1996	-0,94	ELISA	USA	OTT et al. (1999)
474	1983-2003	-0,5	Histologie	USA	BENEDICTUS et al. (2000)
1556	12 Monate	-2,14	ELISA ¹	USA	GOODELL et al. (2000)
10578	1998-2003	ca. +0,16	ELISA ¹	Kanada	TIWARI et al. (2008)
689	2002	-1,80	Kotkultur	Kanada	HENDRICK et al. (2005)
689	2002	-1,50	ELISA ²	Kanada	HENDRICK et al. (2005)
689	2002	-0,57	ELISA ¹	Kanada	HENDRICK et al. (2005)
7879	2002	-4,47	ELISA ³	USA	LOMBARD et al. (2005)
7879	2002	-1,31	ELISA ⁴	USA	LOMBARD et al. (2005)
1653	-	-1,23	ELISA ¹	USA	NORDLUND et al.

					(1996)
3140	-	-2,73	Kotkultur	USA	RIEMANN und ABBAS (1983)
5926	2003-2008	-2,47	ELISA ¹	USA	ALY et al. (2010)
5926	2003-2008	-2,16	Kultur	USA	ALY et al. (2010)
15490	1998-2002	ca. -2,39	ELISA ¹	Frankreich	BEAUDEAU et al. (2007)
15490	1998-2002	ca. -2,30	Kotkultur, PCR	Frankreich	BEAUDEAU et al. (2007)
4375	1999-2003	-0,85	ELISA ¹	USA	GONDA et al. (2007)
4375	1999-2003	-2,03	Kotkultur	USA	GONDA et al. (2007)
4375	1999-2003	-1,00	ELISA ¹ , Kotkultur	USA	GONDA et al. (2007)
6955	1999-2000	ca. -0,12	ELISA ¹	Dänemark	KUDAHL et al. (2004)
1332	2004-2007	-3,70	Kotkultur ⁵	USA	SMITH et al. (2009)
1332	2004-2007	+0,20	Kotkultur ⁶	USA	SMITH et al. (2009)
1332	2004-2007	+2,30	Kotkultur ⁷	USA	SMITH et al. (2009)
35591	2005-2009	ca. -1,16	ELISA ²	KANADA	SORGE et al. (2011)
2808	2001-2003	-1,88	ELISA ⁸	USA	VILLARINO et al. (2011)
2808	2001-2003	-0,94	ELISA ⁹	USA	VILLARINO et al. (2011)
2808	2001-2003	-0,02	ELISA ¹⁰	USA	VILLARINO et al. (2011)
2808	2001-2003	+0,13	ELISA ¹¹	USA	VILLARINO et al. (2011)
4627	2008-2011	-1,3	Kotkultur	Deutschland	DONAT et al. (2014)

¹ Serum; ² Milch; ³ HP (Haptoglobin); ⁴ LP (Lipopolysaccharide); ⁵ Super shedders; ⁶ Low-shedders; ⁷ Latent; ⁸ Super shedders (Serum); ⁹ Shedders; ¹⁰ Low shedders (Serum); ¹¹ Verdächtige Tiere.

12.4. Einfluss der Paratuberkulose auf die Fruchtbarkeit und Reproduktion

Nur wenige Studien haben die Auswirkungen der subklinischen Paratuberkulose auf die Fruchtbarkeit von Milchkühen bewertet. Durch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden sind die Ergebnisse auch schwierig zu vergleichen (JOHNSON-IFEARULUNDU et al., 2000). Für HASONOVA und PAVLIK (2006) gibt es keinen Beweis, dass eine verminderte Fruchtbarkeit und Paratuberkulose in Zusammenhang stehen, aber diese Möglichkeit sollte nicht übersehen werden, weil die Infertilität einen bedeutenden Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit der Milchviehhaltung hat.

Kühe die mit *M. avium* subsp. *paratuberculosis* infiziert sind, können aufgrund reduzierter Nährstoffabsorption in eine negative Energiebilanz kommen. Dadurch kann es zu reduziertem Wachstum und verminderter Entwicklung der Gelbkörper kommen und somit zu einer verringerten Progesteronproduktion (VANDEHAAR et al., 1995). Nach DISKIN (1997), es kann auch zu einer Verzögerung der ersten Ovulation und zu einer reduzierten Anzahl Follikel kommen. Allerdings ist nicht nachgewiesen worden, dass die Darmläsionen in dem subklinischen Stadium ausreichend die Darmfunktion reduziert, um eine negative Energiebilanz zu verursachen (LUCY et al., 1992; VANDEHAAR et al., 1995).

In einer Herde ist es gelungen, MAP von der Gebärmutterwand und der Schleimhaut der Ileocäcalklappe zu isolieren. Die Ergebnisse zeigten, dass die positiven Tiere, die mit MAP infiziert waren, die größeren Probleme mit Unfruchtbarkeit hatten als negative Tiere aus demselben Bestand (HASONOVA und PAVLIK, 2006).

ANSARI-LARI et al. (2012), stellten ein durchschnittliches Geburtsintervall von 469 Tagen bei positiven Kühen fest, 35 Tage länger als bei negativen Tieren. In einer Untersuchung von RIEMANN und ABBAS (1983) betrug das durchschnittliche Geburtsintervall 1,73 Monate länger bei positiven als bei negativen Tieren. Allerdings fanden MCNAB et al. (1991) in ihrer Studie keine Auswirkung des *M. avium* ssp. *paratuberculosis* Infektionsstatus auf das Geburtsintervall.

JURKOVICH et al. (2016) und RAD et al. (2010) fanden eine verminderte Konzeptionsrate bei MAP positiven Tieren sowie eine höhere Anzahl von Besamungen als bei negativen Tieren. In der Studie von JURKOVICH et al. (2016)

wurde eine Anzahl von 2,8 Besamungen für positive Tiere und 1,4 Besamungen für die Kontrollgruppe benötigt. Die Anzahl der tot geborenen Kälber war nicht signifikant unterschiedlich (RAD et al., 2010).

Die Studie von JOHSON-IFEARULUNDU et al. (2000) ergab ein erhöhtes Günstzeit (28 Tagen) bei seropositiven Kühen verglichen mit seronegativen Kühen. Eine signifikante Verbindung zwischen MAP Status und einem höheren Günstzeit fanden (RAIZMAN et al., 2007; PESQUEIRA et al., 2015; JURKOVICH et al., 2016). LOMBARD et al. (2005) fanden sogar bessere Ergebnisse bezüglich der Günstzeit bei infizierten Kühen verglichen mit nicht infizierten. Für stark positive waren es 161 Tage und 196 Tage für die negativen Tiere.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei der Rastzeit beobachtet, bei den negativen Tieren waren es 86.9 Tage und 100.1 Tage für die positiven Tiere (PESQUEIRA et al., 2015).

12.5. Verminderter Schlachtwert der Tiere

Nach DEPARTMENT OF AGRICULTURE (2007) kann es bei Rindern zu einem verringerten Schlachtwert um 20 % bis 30 % kommen. PILLARS et al. (2009b) fanden einen um bis zu 30 % verringerten Schlachtwert mit einem Verlust von 191 kg Körpergewicht bei US Holstein Kühen und 109 kg Körpergewicht bei Jersey Kühen.

In einer Studie, die in Dänemark durchgeführt wurde, wurde ein reduzierter Schlachtwert von 17 % für ELISA positive Kühe im Vergleich zu negativen entdeckt. In der gleichen Studie wurden bei FC positiven ein vermindeter Schlachtwert von 31 % im Vergleich zu negativen Tieren festgestellt (KUDAHL und NIELSEN, 2009).

RAIZMAN et al. (2007) untersuchten 1052 US Rinder. Von 84 positiv getesteten Tieren, wurden 63 Kühe (75 %) während der laufenden Laktation geschlachtet. Von diesen 63 Kühen, wurden 33 Kühe (52 %) wegen klinischer Anzeichen von Paratuberkulose geschlachtet, die anderen 30 Kühe (48 %) aus anderen Gründen.

12.6. Kosten für Bekämpfung der Paratuberkulose sowie den Ersatz gemerzter Tiere

Laut OTT et al. (1999) betragen die Netto-Beschaffungskosten bis zu 1100 US \$ / Tier. In einem Betrieb mit klinisch erkrankten Tieren kann die Mortalität bis zu 43 % betragen. Klinisch erkrankte Kühe blieben im Durchschnitt 202 Tage kürzer in der Herde als alle anderen Kühe (RAIZMAN et al., 2007).

In einer Milchviehherde in Kentucky wurde angenommen, dass eine Milchkuh bis zu ihrer vierten Laktation im Betrieb bleibt. Bei Fleischrindern wurde eine Nutzungsdauer bis zum sechsten Kalb angenommen. Jedoch 10 % der infizierten Kühe sterben nach der dritten Laktation oder sind als schlachtungsunfähig klassifiziert worden (MEYER und HALL, 1994).

PILLARS et al. (2009a) haben in sechs Milchviehherden mit MAP die Kosten für die Bekämpfung der Infektionskrankheit ermittelt. Es wurden dabei unter anderem der Milchaustauscher für die Kälber, Kosten für zusätzliche Desinfektionsmittel und Kosten für zusätzliche Einstreu und andere Hygienemaßnahmen berechnet. Die durchschnittlichen Kosten beliefen sich auf 30 US\$ / Kuh / Jahr und die durchschnittlichen jährlichen Verluste auf 74 US\$ / Kuh / Jahr.

13. Prinzip der Meta-Analyse

13.1. Narrativer vs. systematischer Review

Der Fortschritt der wissenschaftlichen Erkenntnis hängt von der systematischen Anhäufung von Informationen ab. Die große Anzahl der Informationen in verschiedenen Wissenszweigen, die Geschwindigkeit des Wissenszuwachses und die Anzahl an Studien und Publikationen nimmt deutlich zu (FILHO et al., 2014). Mit der wachsenden Zahl der Primärstudien in der medizinischen Forschung erhöht sich damit der Bedarf an Methoden zur Synthese ihrer Ergebnisse (KUNZ, 2009). Dies kann z. B. mittels einer Metaanalyse erfolgen. Der Statistiker Karl Pearson gilt als der erste Wissenschaftler, der die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen

Studien statistisch kombiniert hat. Im Jahr 1904 veröffentlichte er die Ergebnisse im „British Medical Journal“ (WINKELSTEIN, 1998).

“Die Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, bei dem die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst werden. Ein systematischer Review ist ein wissenschaftlicher Artikel, in dem relevante Studien identifiziert, ihre Qualität bewertet und ihre Ergebnisse nach wissenschaftlichen Methoden zusammengefasst werden” (KUNZ, 2009). Eine Metaanalyse ist eine Zusammenfassung von Primär-Untersuchungen zu Metadaten, die mit quantitativen und statistischen Mitteln arbeitet. Die Metaanalyse ermöglicht die Zusammenfassung von verschiedenen Untersuchungen, strukturiert ein wissenschaftliches Thema und setzt alles auf einen aktuellen Forschungsstand (SCHWARZER et al., 2008). Die Metaanalyse erreicht die größte Objektivität, indem sie Kriterien für die Auswahl der Primärstudien festlegt (LAST, 2001). Mit der Meta-Analyse ist es möglich, den aktuellen Forschungsstand in einem systematischen Review zusammenzufassen, so dass es nicht notwendig ist, die ältesten literarischen Werke zu recherchieren (HUNTER et al., 1982)

Das Kernstück der Meta-Analyse ist ein systematischer Review (CROMBIE und DAVIES, 2009; KUNZ, 2009). Damit sollen alle für die Fragestellung relevanten Studien identifiziert werden (veröffentlicht und unveröffentlicht). Das Ziel von systematischen Reviews ist es, eine ausgewogene und unparteiische Zusammenfassung der bestehenden Forschung zu präsentieren. Häufig werden systematische Reviews durchgeführt um eine quantitative (statistische) Schätzung des Effekts über alle eingeschlossenen Studien zu aggregieren (BAUMANN, 2001; RÖSNER, 2006; CROMBIE und DAVIES, 2009).

13.2. Ablauf eines systematischen Reviews

Der Ablauf eines systematischen Reviews geschieht in fünf Schritten (KUNZ, 2009; COOPER et al., 2010):

- Reviewfragen formulieren
- Relevante Literatur identifizieren
- Qualität der Literatur bewerten
- Evidenz in einer Meta-Analyse zusammenfassen
- Ergebnisse interpretieren

13.3. Reviewfragen formulieren und relevante Literatur identifizieren

Die Meta-Analyse erfordert eine umfassende Suchstrategie, die mehrere elektronische Datenbanken abfragt (CROMBIE und DAVIES, 2009). Man kann die Repräsentativität integrierter Studien theoretisch nur durch eine vollständige Erhebung aller relevanten Studien sicherstellen mit Erstellung einer Checkliste für die Review-Fragen (RÖSNER, 2006; CROMBIE und DAVIES, 2009). Darüber hinaus muss der Forscher klarstellen, wo die Studien gesammelt wurden, die Forschungsquellen sowie die Art der Veröffentlichung definieren. Alle diese Elemente sollen die Reproduzierbarkeit der Studie sicherstellen (KING, 1995).

13.4. Qualität der Literatur bewerten

Die methodische Qualität ist ein komplexes Konstrukt (FILHO et al., 2014). Die Qualitätssicherung der Studien ist die entscheidende Basis eines systematischen Reviews (COOPER et al., 2010). Nachdem alle relevanten Studien identifiziert wurden, werden diejenigen, die die Einschlusskriterien erfüllen, in der Studie genutzt (CROMBIE und DAVIES, 2009). Der Nutzung von Primärstudien mit niedriger methodischer Qualität in einer Metaanalyse, auch wenn keine bessere Evidenz besteht, kann zur Entwertung der Studie führen (MUKHTAR, 2008).

Die Suchstrategie nach den wichtigsten verwendeten Begriffen, um die Datenbanken zu durchsuchen muss neben inhaltlichen Kriterien weitere Kriterien wie Qualität, Vergleichbarkeit, Bestimmungsmethoden und auch die Vollständigkeit der Ereignisdokumentation vorsichtig mit einbeziehen (RÖSNER, 2006; CROMBIE und DAVIES, 2009; KUNZ, 2009).

13.5. Evidenz in einer Meta-Analyse zusammenfassen

Vor der Meta-Analyse müssen die Ergebnisse der ausgesuchten Studien schon zusammengefasst werden mit dem Ziel einen Zusammenhang zwischen einer Intervention/ Exposition und einem Endpunkt zu bestimmen. Die statistische Signifikanz gibt keine Auskunft über die Größe des Effekts. Dieses Effektmaß ist

durch die Stärke des Verhältnis zwischen einer Intervention und einem Endpunkt bezeichnet (KUNZ, 2009).

Für einen systematischen Review ist eine hochwertige Zusammenfassung der Studienergebnisse, die mehr als ihre tabellarische Darstellung für die Metaanalyse umfasst, notwendig (FILHO et al., 2014). Sie benötigt zudem eine transparente Präsentation der Ergebnisse (KUNZ, 2009).

13.6. Ergebnisse interpretieren

Eine sinnvolle Interpretation der Reviewergebnisse erfordert hauptsächlich Sachkenntnis und Erfahrung. Das Ziel eines systematischen Reviews ist es, eine wissenschaftliche Grundlage für medizinische Entscheidungen zu liefern (KUNZ, 2009; FILHO et al., 2014).

Nach KUNZ (2009) führen Faktoren wie Schwächen in der Studienmethodik, inkonsistente Studienergebnisse, indirekte Evidenz, fehlende Präzision bei den Ergebnissen und Publikationsbias zu einer Abstufung der Qualität der Resultate. Anderen Faktoren wie Effekt der Intervention, Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung und Erfassung plausibler Confounder, die den nachgewiesenen Effekt reduziert hätten, sind Faktoren der Hochstufung der Qualität. Die Qualität dieser Resultate steht im direkten Zusammenhang mit dem Review.

13.7. Stärken und Schwächen der Meta-Analyse

Die Stärken der Meta-Analyse laut FILHO et al. (2014) und SCHULZ et al. (1995) sind:

- Es handelt sich um eine valide statistische Methode
- Ermöglicht eine objektive Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes
- Ermöglicht eine nachvollziehbare Schlussfolgerung

Außerdem hat sie eine höhere statistische Aussagekraft als ein systematischer Review und ihre Erkenntnisse können schnell in die klinische Praxis eingeführt werden (RUSTENBACH, 2003; KUNZ, 2009).

Sie ermöglicht die Entwicklung von verschiedenen Untergruppen (Populationen,

Interventionen und Endpunkte) und auf dieser Grundlage lassen sich die Effektunterschiede zwischen den verschiedenen Untergruppen besser untersuchen (RUSTENBACH, 2003; KUNZ, 2009).

Trotz der verbesserten Leistungen gegenüber traditionellen Review-Formen wurden Metaanalysen erheblich kritisiert (GLASS et al., 1981; FILHO et al., 2014). Für GLASS et al. (1981) ist es ein großes Problem, dass verschiedene Suchergebnisse in einer kleinen Anzahl von gemeinsamen Faktoren verarbeitet werden. Außerdem können fehlerhafter Aufbau der Primärstudien als Gesamteffekt einen systematischen Fehler bewirken und damit die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Metaanalyse gefährden (SCHULZ et al., 1995). Andere Schwächen der Metaanalyse sind hauptsächlich eine Publikationsverzerrung und ein Uniformitätsproblem. Außerdem basieren Meta-Analysen auf retrospektiven Studien und sagen die Ergebnisse späterer großer randomisierter Studien nicht immer korrekt voraus (SCHULZ et al., 1995; KUNZ, 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Identifikation der Primärstudien

Es wurden publizierte Studien mit Hilfe elektronischer Literaturrecherche nach Themenkreis der folgenden Schlüsselwörter Paratuberkulose, Tier, Durchfall, Verluste, Milch, Fruchtbarkeit, Mortalität gesucht. Zusätzlich zur elektronischen Literaturrecherche wurden die Register mittels Handsuche an der Fakultätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Fakultätsbibliothek des Universitätszentrums FAI (Fakultät von Itapiranga) – Brasilien, analog nach den oben genannten Stichworten durchsucht.

Es gibt keine Datenbank, die alle Publikationen aus sämtlichen medizinischen Fachzeitschriften enthält (KUNZ, 2009). Deshalb wurde eine Recherche in mehreren Datenbanken durchgeführt. Für die elektronische Literaturrecherche wurde über folgende Systeme gesucht:

- Datenbank-Infosystem der Universitätsbibliothek der LMU München
- Fakultätsbibliothek des Universitätszentrums FAI (Fakultät von Itapiranga) – Brasilien
- Animal Production Database
- CAB Abstracts Archive
- Agris
- Science Direct / Elsevier Journal Backfiles
- Medline
- Pubmed
- Web of Science
- Virtuelle Fachbibliothek Veterinärmedizin.

Auswahl der relevanten Datenbanken, Formulierung von geeigneten Suchbegriffen und Beschaffung der identifizierten Literatur sind erforderliche Kriterien für die elektronische Erstellung der Literaturliste (KUNZ, 2009). Die ausgewählten Schlüsselwörter wurden mit Hilfe der Operatoren OR und AND verwendet. Sie wurden durch folgenden Kombinationen verknüpft, um alle Literaturzitate zu identifizieren: “paratuberculosis OR Johne’s”, “bovine OR cattle”, “yield OR production OR effect”. Andere mögliche Suchbegriffe und Schlüsselwörter sind in Tabelle 4 aufgelistet. Der Operator NOT wurde nicht genutzt.

Tabelle 4. Verwendete Schlüsselwörter in der Literaturrecherche.

Para-tuberkulose	Tier	Durchfall	Verluste	Milch	Mortalität
Disease	Bovine	Chronic infection	Abort	Fat	Culling
Johne's	Bovinos	Diarréia	Effect	Lactation curve	Replacement
<i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	Cattle	Diarrhea	Fertility	Laktation	Schlachtgewicht
MAP	Cow	Enteritis	Losses	Production	Schlachtung
Paratuberculosis	Dairy cow		Prejuízos	Protein	Schlachtwert
	Female		Zwischenkalbezeit	Quality	Slaughter weight
	Rinder			Somatic cell count	
	Wild			Yield	

Die relevante Literatur wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt (Abb. 2):



Abbildung 2. Methodik zur Identifizierung und Auswahl der relevanten Literatur für die Meta-Analyse, nach KUNZ (2009).

Um den Ablauf der Literatursuche möglichst effizient zu machen, wurden die aufgefundenen Literaturzitate in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote - X8.1 eingegeben und eine Literaturdatenbank aufgebaut. Publierte Studien von 1981 bis 2017 wurden geprüft. Für die Dissertation wurden Studien, die in deutscher, englischer, portugiesischer, spanischer und italienischer Sprache verfasst sind, berücksichtigt. Für die zitierten Studien wurde keine Übersetzung benötigt.

2. Studienauswahl

Für diese Phase wurden alle potentiellen Studien aus der Literaturliste ausgewählt, die geeignet für die Meta-Analyse erschienen. Es wurde auch versucht, unveröffentlichte Studien ausfindig zu machen mittels direkter E-mails an den Autor. Bevor die Liste mit den potentiell relevanten Studien ganz abgeschlossen wurde, folgte eine neue Recherche. Danach wurden Literaturübersicht, Material

und Methoden, Ergebnisse und Literaturangaben überprüft.

Die Studien wurden – basierend auf den Reviewfragen – nach folgenden vordefinierten Kriterien ausgewählt:

- Anzahl der Tiere pro Gruppe
- Vollständigkeit der Ergebnisdokumentation
- Aktualität der Literatur
- Diagnostik-Methode

3. Meta-Analyse

3.1. Datenaufbereitung

Die Grundlage für diese Meta-Analyse sind die wirtschaftlichen Verluste, die durch Paratuberkulose verursacht werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien bezüglich Fruchtbarkeitseinbußen, verminderter Reproduktionsleistung, verminderter Milchmenge (Fett, Protein) und Schlachtwert der Tiere, wurden in einer Exceldatei aufgelistet.

Die Meta-Analyse ermöglicht es, die Daten der einzelnen Studien zusammen zu fassen und den Gesamteffekt zu bestimmen.

Für die Meta-Analyse wurden Studien benutzt, die mit gesunden (Kontrollgruppen) und kranken Tieren (Versuchsgruppen) gearbeitet haben. Neben dem Mittelwert der erkrankten und gesunden Gruppe war auch die Tieranzahl pro Gruppe und die jeweiligen Standardabweichungen SD (standard deviation) bzw. Standardfehler SE (standard error) für diese Studie relevant. Die Mittelwerte wurden in eine „mean difference“ (MD) umgerechnet durch Subtraktion der Mittelwerte der gesunden Tiere von den Mittelwerten der kranken Tiere. Waren keine Mittelwerte je Gruppe angegeben, sondern die Ergebnisse einer Regression, wurde der jeweilige Effekt (Regressionskoeffizient) der Einflussgröße „Erkrankung“ sowie der zugehörige SE verwendet. Im Fall von zwei Mittelwerten mit SD oder SE wurde der SE der MD mithilfe einer modifizierten Formel aus dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (2011, Kapitel 7.7.3.3) berechnet (Formel 1) (HIGGINS und GREEN, 2011). Es wurde dabei auf den größeren der beiden SDs (ggf. nach

Umrechnung der SEs) zurückgegriffen, um eine Unterschätzung des SEs der MD zu vermeiden.

$$SE_{MD} = \max\{SD_{krank}; SD_{gesund}\} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_{gesund}} + \frac{1}{n_{krank}}}$$

Formel 1. Berechnung des SEs der MD aus zwei SDs.

Die MD und der SE der MD gingen dann jeweils als „treatment effect“ und „SE of treatment effect“ in die eigentliche Berechnung der Meta-Analyse ein.

Die Abweichungen in der Milchleistung, Fett und Protein wurden in Kilogramm / pro Kuh / Tag von den Studien entnommen. Dafür wurden Studien verwendet die einen Tagesverlust und Laktationsverlust hervorbringen. Bei den Fällen in denen der Verlust durch eine Laktationsdauer präsentiert wurde, wurde dieser durch der Standard Laktationsdauer von 305 Tage geteilt. Wenn Milchleistung, Fett und Proteinmenge in Prozent (%) angegeben war, wurde dieser Wert durch 100 geteilt, um eine Dezimalzahl zu erhalten. Diese wurde mit der mittleren Milchmenge der gesunden bzw. kranken Tiere multipliziert oder mit dem mittleren Milchverlust aus einer Regression multipliziert. In Fällen, in denen das Ergebnis in Kilogramm / 305 Tage angegeben war, wurde der Verlust durch 305 geteilt, sodass sich ein Tages-Verlust in Kilogramm pro Kuh / Tag ergab. Das gleiche wurde für die SD-Werte und SE-Werte gemacht die in 305 Tagen erwähnt wurden. Falls es nur eine Standardabweichung für beide Gruppen gab, wurde sie für beide Gruppen angenommen. Wurde in einer Studie nur der Standardfehler des Mittelwertes SEM (standard error of the mean) angegeben, dann wurde dieser mittels folgender Formel zur Ermittlung der Standardabweichung umgerechnet (Formel 2).

$$SD = SEM \cdot \sqrt{n}$$

Formel 2. Standardabweichung SD Formel.

Falls kein Standard Error (SE) Wert angegeben war, wurde der p-Wert in den Z-Wert nach dem Wald-Test umgewandelt. Der Z-Wert ist das Quantil des halben p-Wertes der Standardnormalverteilung HIGGINS und GREEN (2011) (Formel 3):

$$Z = z_{p/2}$$

Formel 3. Berechnung des Z-Wertes mit z_{α} = α -Quantil der Standard-Normalverteilung.

Danach kann der SE-Wert nach folgender Formel berechnet werden (Formel 4):

$$SE = \text{Mittelwert} / Z$$

Formel 4. Standard Error SE Formel.

Falls nur ein Konfidenzintervall um den Mittelwert angegeben war, wurde gemäß den Empfehlungen von HIGGINS und GREEN (2011) mithilfe der Formel 5 ein SE berechnet.

$$SE = (\text{obere Grenze} - \text{untere Grenze})/3,92$$

Formel 5. Berechnung des SEs aus einem 95 %-Konfidenzintervall.

Bei den Studien von GOODELL et al. (2000) und VILLARINO et al. (2011), die den Verlust nach „suspect“ (sample - to - positive (S:P) = 0,10 – 0,24), „low positive“ (S:P = 0,25 – 0,39), „positive“ (S:P = 0,40 - 0,99) und „strong positive“ (S:P = \geq 1,00), sowie der Studie von LOMBARD et al. (2005), in welcher der Verlust nach „inconclusive“ (S:P = 0,50 - 0,99), „positive“ (S:P = 1,00 – 3,49) und „strong positive“ (S:P = $>$ 3,50) berechnet wurde, wurde ein Gesamtmittelwert der Verluste und die entsprechende SD ausgerechnet. In der Studie von SMITH et al. (2016) der den Verlust nach „low shedding“ (<50 CFU(colony-forming units) / Tube) und „high shedding“ (>50 CFU / Tube) berechnet haben, wurde auch ein Gesamtmittelwert der Verluste und SD hergestellt. Die Mittelwerte bzw. die Regressionskoeffizienten wurden als gewichteter Mittelwert errechnet mit der Anzahl der kranken Tiere in den jeweiligen Unterkategorien als Gewichte. Die Standardabweichung wurde über einen sum of squares-Ansatz (SS-Ansatz) berechnet (Formel 6):

$$SS_{total} = SS_A + SS_{error}$$

$$\begin{aligned} \sum_j^J \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 &= \sum_j^J \sum_{i=1}^{n_j} (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j^J \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2 \\ \frac{1}{N} \sum_j^J \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 &= \frac{1}{N} \left[\sum_j^J n_j (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j^J \frac{n_j}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2 \right] \\ \sqrt{\frac{1}{N} \sum_j^J \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2} &= \sqrt{\frac{1}{N} \left[\sum_j^J n_j (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j^J n_j \cdot \sigma_j^2 \right]} \end{aligned}$$

Formel 6. Berechnung des SEs aus einem 95 %-Konfidenzintervall mit y_{ij} = i-te Beobachtung in j-ter Kategorie, y_{ij} = gewichteter Mittelwert über alle Kategorien, \bar{y}_j = Mittelwert in der j-ten Kategorie, σ_j = SD in der j-ten Kategorie, n_j = Anzahl kranker Tiere in der j-ten Kategorie, N = Gesamtzahl kranker Tiere.

Der Term mit der Wurzel auf der rechten Seite entspricht der SD mit Bezug auf den gewichteten Mittelwert. Teilt man diesen Term durch N, erhält man den gesuchten gewichteten SE.

Bei Studien die den Verlust in Pfund (lb) berechnet haben, wurde der Verlust nach den Research Highlights of the National Bureau of Standards Parametern (1 lb = 0,45 Kg) von ASTIN und MUELLER (1959) in Kilogramm umwandelt . Sowie die Verluste die in Litern (L) berechnet waren, wurden nach den Parametern (1 L= 1,02 Kg) des Schweizer Bauernverbands in Kilogramm umwandelt.

Obwohl es neuere Studien zur Prävalenz von Paratuberkulose in der Schweiz gibt, wurde die Studie von MEYLAN et al. (1995b) ausgewählt, da dies die aktuellste Studie ist, die mit der Diagnostik-Methode ELISA-Serum durchgeführt wurde und ein Einzeltierprävalenz darstellte, voraussetzungen für die durchgeführte Meta-Analyse. Daten zur Prävalenz der Paratuberkulose, der Rinderpopulation und Milchproduktion in der Schweiz sind in Tabelle 5 angegeben. Der Rinderbestand, der Milchpreis, die mittleren Kosten für jeden Tag eines verlängerten Gützeit und Rastzeit wurde vom Schweizer Bauernverband zur Verfügung gestellt. Der Wert von Fett und Protein wurde ermittelt und zur Verfügung gestellt vom Emmi Management AG (MOLKEREI EMMI AG, 2017).

Tabelle 5. Übersicht zur Rinderpopulation, Milchpreis, Fett- und Proteinpreis und Prävalenz der Paratuberkulose in der Schweiz.

Kategorie	Wert	Quelle
Anzahl Milchkühe	559900	SCHWEIZER BAUERNVERBAND (2017)
Einzel-tierprävalenz Paratuberkulose (%)	5,99	MEYLAN et al., 1995
Tagesmilchpreis pro kg (CHF)	0,64	SCHWEIZER BAUERNVERBAND (2017) - (Tagespreis Dezember 2017)
Kosten pro Kuh und Tag (CHF)	15,7	SCHWEIZER BAUERNVERBAND (2017)
Kosten pro Fett (Rp./Kg)	0,2	MOLKEREI EMMI AG (2017) - (Dezember 2017)
Kosten pro Protein (Rp./Kg)	0,7	MOLKEREI EMMI AG (2017) - (Dezember 2017)

3.2. Statistische Auswertung

Die statistische Durchführung und Auswertung der Meta-Analyse erfolgt mit dem Fixed bzw. Random effects model mit Hilfe des Statistikprogramms „R“ (Version 3.4.0). Dabei handelt es sich um eine open-source Statistiksoftware. Das Zusatzpaket „meta“ (version 4.8-2) bietet Funktionen für die Meta-Analyse. Hier wurde die Funktion „metagen“ verwendet.

Der Forest-Plot ist eine graphische Darstellung der Einzeleffekte von Primärstudien, die in einem systematischen Review zusammengefasst wurden und auch des Gesamteffekts, wenn man für die Primärstudien eine Metaanalyse durchführt. Der Effekt ist als mean difference zusammengefasst und wird nach dem Erscheinungsjahr der Studie geordnet (KUNZ, 2009).

3.3. Prüfung der Heterogenität und Ergebnisdarstellung

Die Heterogenität (Q) bezeichnet die Variabilität der Effekte zwischen einzelnen Studien. Sie entsteht aufgrund von Ungleichheiten hinsichtlich wichtigster

Charakteristika zwischen Studien, bzw. ihrer Populationen, Interventionen und Endpunkte (klinische Heterogenität) sowie bezogen auf Studiendesign und Qualität (methodische Heterogenität) (KUNZ, 2009).

Ein typischer Hinweis auf Heterogenität ist beispielsweise wenn die Punktschätzer auf beiden Seiten der vertikalen Linie im Forest-Plot verteilt sind.

Die Ergebnisse der Primärstudien und der Meta-Analyse wurden alle in Form eines Forest-Plots dargestellt, siehe Abbildung 3. Die Grafik enthält die Effekte der Einzelstudien, die Effekte der verschiedenen Subgruppen (Diagnostik-Methode) sowie den Gesamteffekt der Studie.

Für jede Studie wird der Punktschätzer des Effekts durch ein Rechteck angezeigt. Die Gewichtung der einzelnen Studie wird durch die Größe des Rechtecks (statistische Power) demonstriert (KUNZ, 2009). Der Gesamteffekt befindet sich unter den Einzeleffekten der verschiedenen Subgruppen und wird als Raute dargestellt.

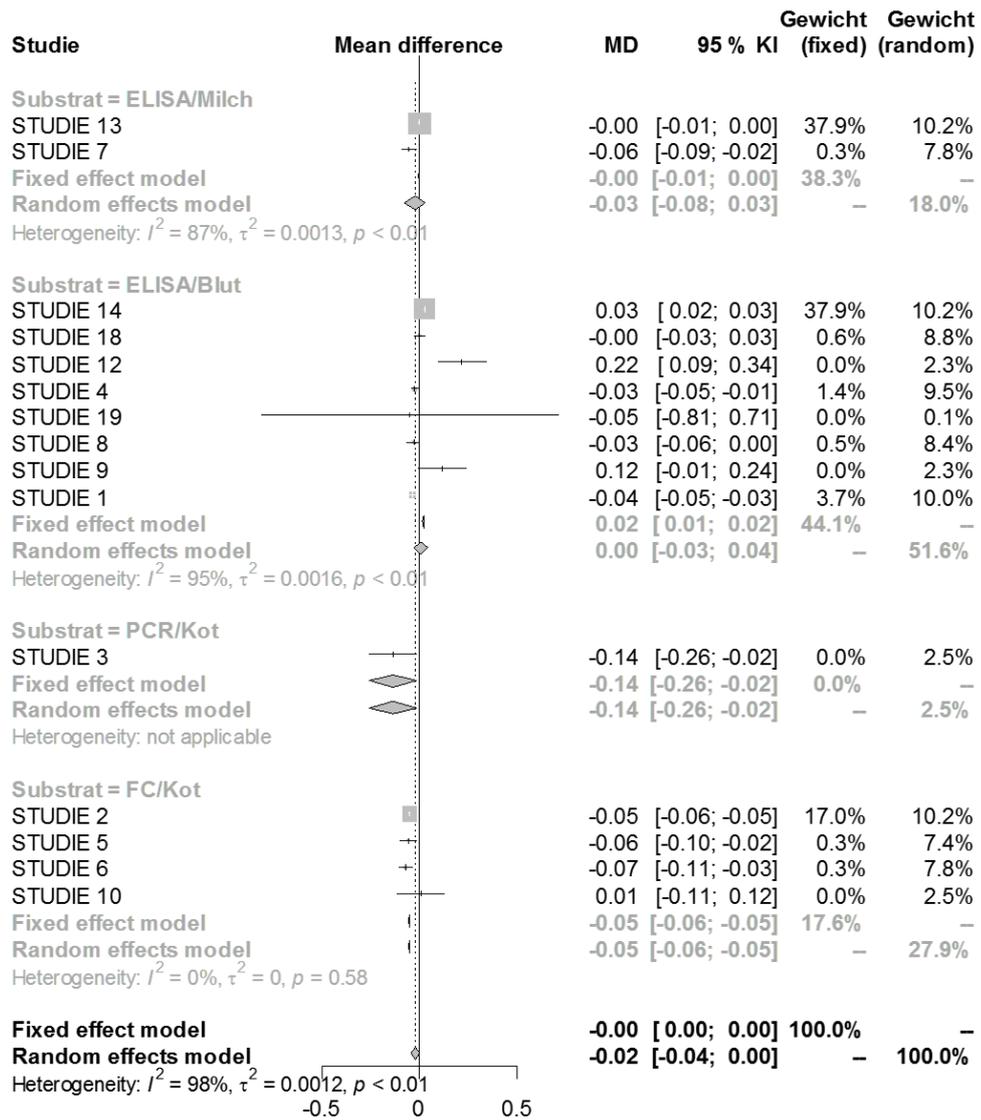


Abbildung 3. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für die Metaanalyse in Form eines Forest Plots.

IV. ERGEBNISSE

1. Allgemeine Studienauswahl

Nach kritischer Analyse aller Literatur, wurde jede Art von Verlust in Tabellen aufgezeichnet. Daraufhin haben wir uns für die Diagnostik-Methode ELISA aus Serum entschieden, sodass eine größere Anzahl Studien erhalten wurde. Damit konnten die Verluste infolge Milchleistung, Fettgehalt, Proteingehalt, Güstzeit und Rastzeit berechnet werden.

2. Literaturrecherche und Studienauswahl für die Meta-Analyse

Für die Literaturdatenbank wurden 406 Studien identifiziert. Nach Durchsicht aller Studien (Titel und Abstracts) mussten 322 Studien ausgeschlossen werden, 84 Studien wurden in die weitere Auswertung aufgenommen.

Die Referenzlisten dieser Studien wurden durchsucht und dabei weitere 23 Studien hinzugefügt. Von den verbliebenen 107 zugelassenen Volltexten wurde nach einer detaillierten Bewertung der Artikel vier in kroatischer Sprache ausgeschlossen, 14 Übersichtsartikel wurden ausgeschlossen. Weitere 24 benutzten die Produktionsdaten von anderen Studien und waren damit nicht geeignet für die Metaanalyse. Neunzehn Studien wurden auf Herdenebene durchgeführt und deshalb auch ausgeschlossen. Weitere 13 Studien wurden ausgeschlossen, weil sie Mängel in der Datendokumentation hatten (unklare Angaben der gesunden Tiere und unklare Verluste pro Diagnostik-Methode).

Nach Abschluss der ersten Screening-Phase sind 33 relevante Studien in den systematischen Review zur Begutachtung eingeschlossen worden.

3. Studienauswahl für Milchleistung

Nach der ersten Screening Phase sind 33 relevante Studien für Milchleistung

(Menge Milch in Kilogramm) in den systematischen Review eingeschlossen worden für die Begutachtung (Tab. 6).

Tabelle 6. Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste in der Milchproduktion durch Paratuberkulose.

Autor	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik	Proben ¹
JURKOVICH et al. (2016)	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016)	1686	131	ELISA	3
SORGE et al. (2011)	35591	1131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005)	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016)	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015)	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012)	4694	164	ELISA	1
VILLARINO et al. (2011)	2808	253	ELISA	1
BEAUDEAU et al. (2007)	15490	230	ELISA	1
GONDA et al. (2007)	4375	295	ELISA	1
TIWARI et al. (2007)	9834	888	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005)	689	72	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005)	5763	271	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001)	166	56	ELISA	1
GOODELL et al. (2000)	1556	413	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996)	1653	147	ELISA	1
ALY et al. (2010)	5926	220	ELISA	1
DONAT et al. (2014)	4627	1382	FC	2
RAIZMAN et al. (2009)	655	21	FC	2
BEAUDEAU et al. (2007)	15490	142	FC	2
GONDA et al. (2007)	3647	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005)	689	130	FC	2
JOHNSON et al. (2001)	166	68	FC	2
ABBAS et al. (1983)	78	26	FC	2
ALY et al. (2010)	5926	590	FC	2
ANSARI-LARI et al. (2012)	252	8	PCR	1
BEAUDEAU et al. (2007)	15490	4	PCR	1
BEAUDEAU et al. (2007)	15490	179	Ziehl	2
JOHNSON et al. (2001)	166	107	ELISA oder FC	1, 2
SMITH et al. (2016)	1662	130	ELISA oder FC	1, 2
RICHARDSON und MORE (2009)	178	89	ELISA oder FC	1, 2
SPANGLER et al. (1992)	224	84	FC oder ELISA oder AGID	2, 1, 1
BUERGELT und DUNCAN (1978)	29	15	Schlachtung / FC oder Histopathologie	2, 4

¹Proben: Blut=1; Kot=2; Milch=3; Gewebe=4.

Weitere fünf Publikationen wurden ausgeschlossen, weil die Tiere anhand ELISA

oder FC als krank oder gesund eingestuft wurden und zwei weitere Studien gaben nur die fettkorrigierte Milch (Fat-corrected milk) an. Die restlichen Publikationen wurden in der Abbildung 4 unter den verschiedenen Diagnostik-Methoden, mit dem entsprechenden MD Wert und Gewicht in Form eines Forest Plots zusammengefasst.

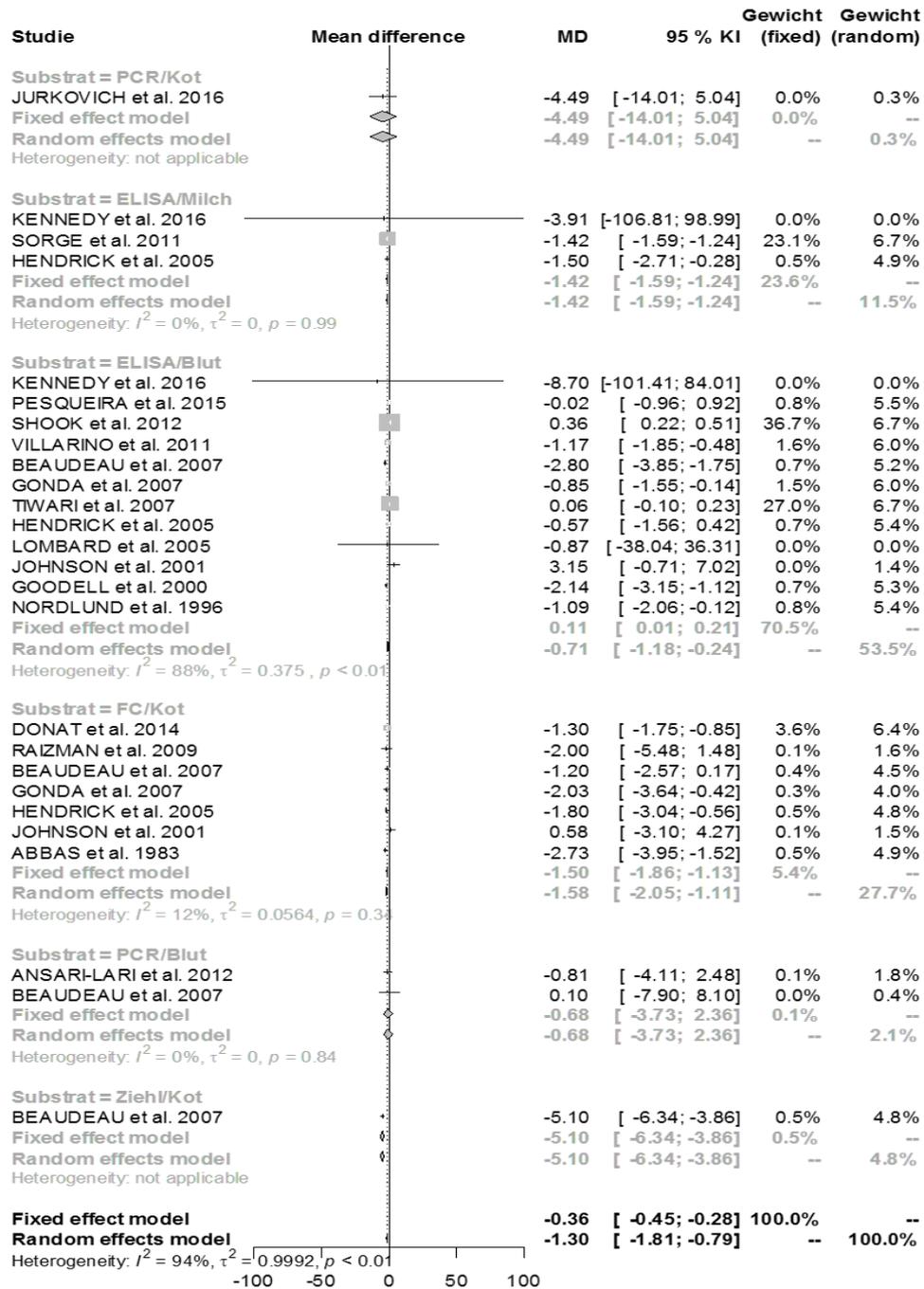


Abbildung 4. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für die Meta-Analyse Milchleistung (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden) in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).

Nach der Begutachtung sind weitere 14 Publikationen ausgeschlossen worden, denn für die Meta-Analyse wurden nur Studien mit ELISA Serum verwendet, da es die meisten Studien mit dieser Diagnostik-Methode vorliegen.

3.1. Meta-Analyse Milchleistung

Für die Meta-Analyse Milchleistung wurden insgesamt 12 Publikationen aufgenommen, die alle erforderlichen Kriterien erfüllten (Abb. 5). Alle 12 Publikationen waren in englischer Sprache.

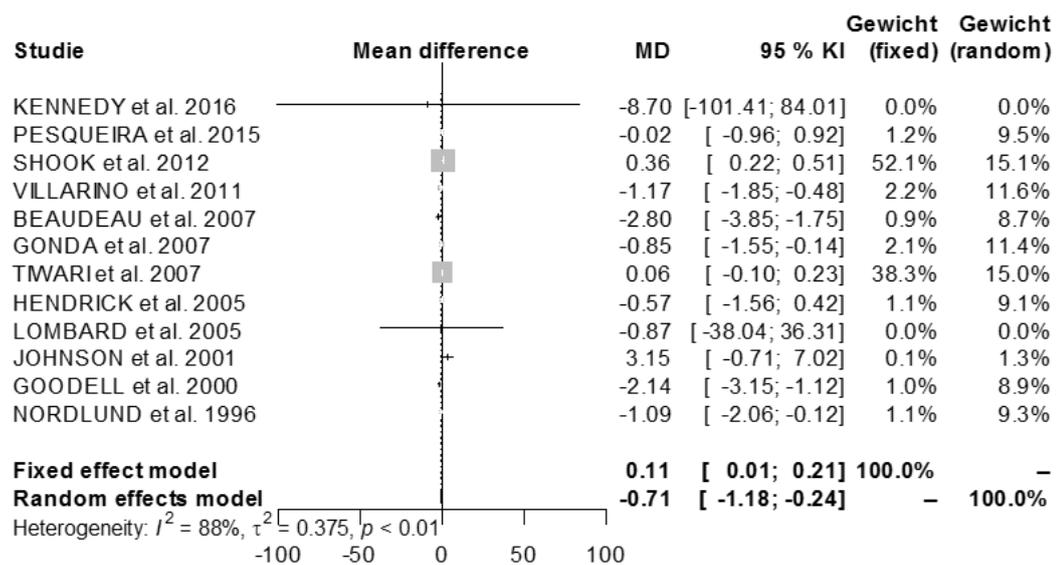


Abbildung 5. Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse Milchleistung (ELISA Serum) in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).

Laut dem Test auf Heterogenität muss Heterogenität angenommen werden ($p < 0,01$). Daher betrachtet man das random effects model. Nach diesem Modell wurde ein durchschnittlicher Milch-Verlust von -0,71 (95% KI= -1,18; -0,24) Kg / Kuh pro Tag gefunden. Das entspricht einem Verlust von -0,46 CHF pro Tier und kg. Angenommen dass die Prävalenz von Paratuberkulose bei Rindern in der Schweiz bei 5,99 % liegt (Tabelle 6), errechnet sich ein Gesamtverlust von -15'427,48 CHF pro Tag bei einer Population von 559'900 Milchkühen und somit ein Jahresverlust von -4'705'381,40 CHF in der Schweiz, der in eine Laktationsdauer von 305 Tage standardisiert wird.

4. Studienauswahl für Fettgehalt der Milch

Für die Begutachtung der Literatur für Fettgehalt der Milch sind 16 relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen worden (Tab. 7).

Tabelle 7. Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste von Paratuberkulose aus Milchfettproduktion.

Autor	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik	Proben ¹
JURKOVICH et al (2016)	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016)	1686	131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005)	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016)	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015)	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012)	4694	164	ELISA	1
GONDA et al. (2007)	4277	295	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005)	689	130	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005)	5763	271	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001)	166	56	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996)	1653	147	ELISA	1
DONAT et al. (2014)	4627	1382	FC	2
GONDA et al. (2007)	3370	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005)	689	72	FC	2
JOHNSON et al. (2001)	166	68	FC	2
JOHNSON et al. (2001)	166	107	ELISA oder FC	1, 2

¹Proben: Blut=1; Kot=2; Milch=3.

Es wurde zusätzlich eine weitere Studie ausgeschlossen, welche die Tiere mit ELISA *oder* FC eingestuft hat. Die restlichen Publikationen wurden in der Abbildung 6 unter den verschiedenen Diagnostik-Methoden in Form eines Forest Plots zusammengefasst.

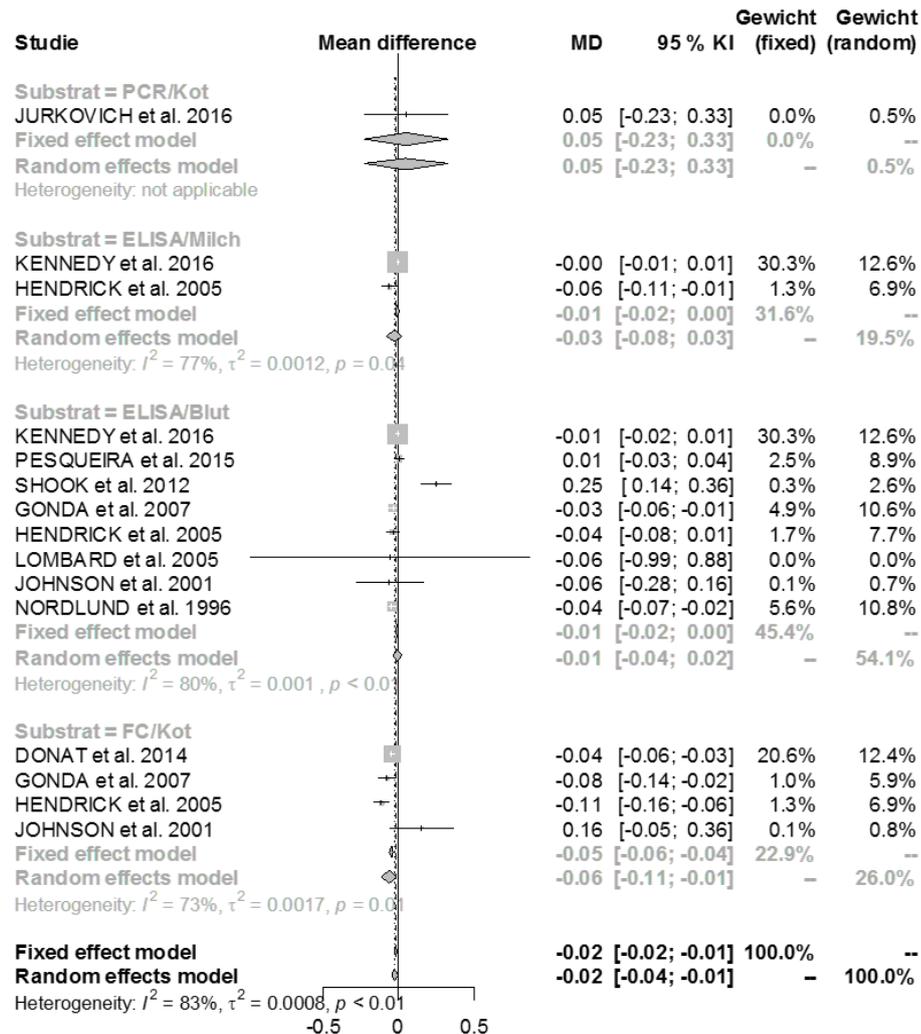


Abbildung 6. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Milchfett (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden).

4.1. Meta-Analyse Fettgehalt der Milch

Für die Meta-Analyse Fett-Verlust wurden nach Begutachtung 8 Studien mit der Diagnose mittels ELISA Serum aufgenommen, die alle erforderlichen Kriterien erfüllten (Abb. 7). Alle Publikationen waren in englischer Sprache.

Laut dem Heterogenität-Test muss Heterogenität angenommen werden ($p < 0,01$). Daher betrachtet man das random effects model. Nach diesem Modell wurde ein durchschnittlicher Fett-Verlust von ca. -0,01 (95% KI= -0,04; 0,02) Kg / Kuh / Tag gefunden (Abb. 7), der sich allerdings als nicht signifikant herausstellte, da die Null im 95 %-Konfidenzintervall enthalten ist. Bei einer population von 559'900 Milchkühen und eine Prävalenz von 5,99%, errechnet sich einem Gesamtverlust

von -0,41 CHF pro Tag.. In einer Laktationsdauer von 305 Tagen entspricht es einem Verlust von -125,05 CHF für die Schweiz.

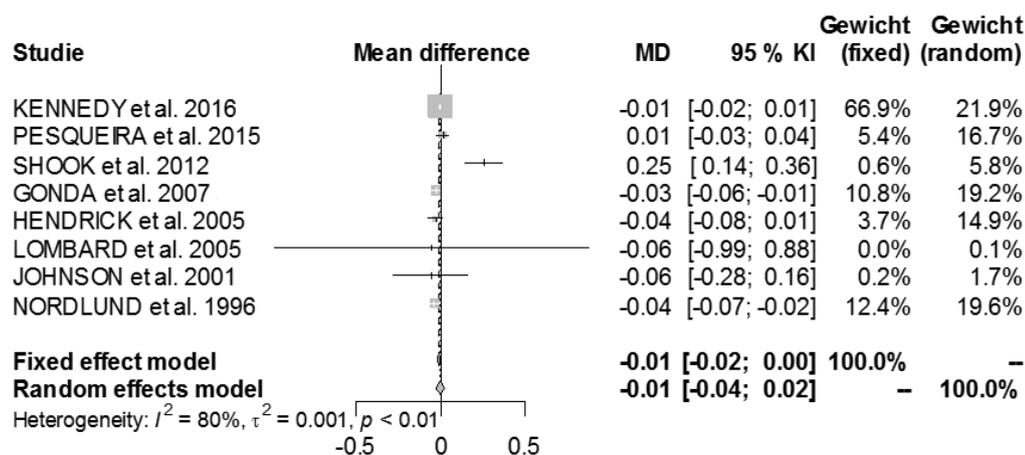


Abbildung 7. Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchfettproduktion, in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).

5. Studienauswahl für Milchprotein

Für die Begutachtung der Publikationen für Milchprotein sind 16 relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen worden (Tab. 8).

Tabelle 8. Übersicht über die verwendeten Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste bei der Milchproteinproduktion.

Autor	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik	Proben ¹
JURKOVICH et al. (2016)	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016)	1686	131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005)	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016)	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015)	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012)	4694	164	ELISA	1
GONDA et al. (2007)	4199	295	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005)	689	130	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005)	5763	423	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001)	166	56	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996)	1653	147	ELISA	1
DONAT et al. (2014)	4627	1382	FC	2
GONDA et al. (2007)	3303	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005)	689	72	FC	2
JOHNSON et al. (2001)	166	68	FC	2
JOHNSON et al. (2001)	166	107	ELISA oder FC	1, 2

¹Proben: Blut=1; Kot=2; Milch=3

Nach der Begutachtung ist eine weitere Publikation (JOHNSON et al., 2001) wegen der Diagnostik (ELISA oder FC) ausgeschlossen worden. Die restlichen Publikationen wurden in der Abbildung 8 unter den verschiedenen Diagnostik-Methoden zusammengefasst.

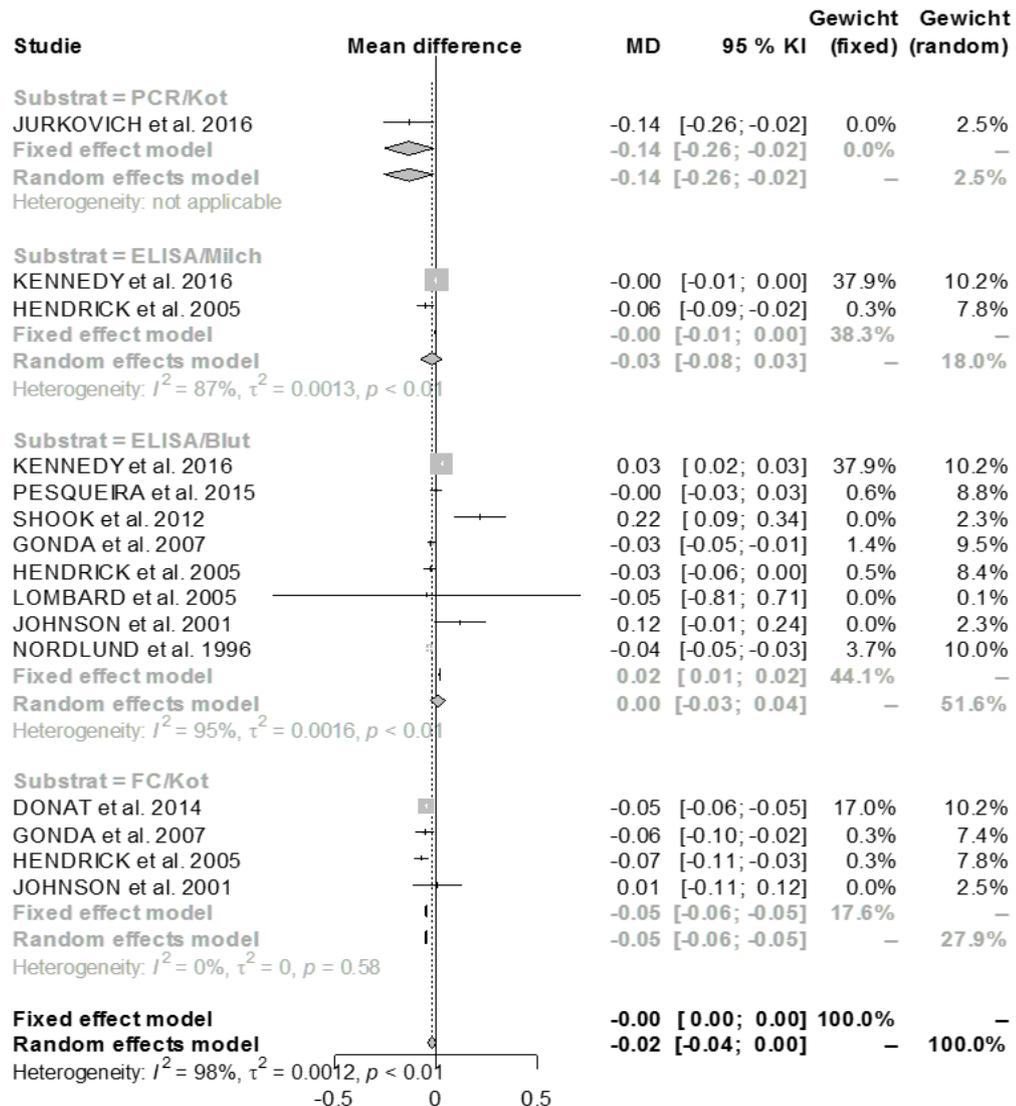


Abbildung 8. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Milchprotein (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden).

5.1. Meta-Analyse Proteingehalt der Milch

Für die Meta-Analyse Eiweißgehalt-Verlust erfüllten 8 Studien alle erforderlichen Kriterien. Dabei wurden nur Studien mit der Diagnose ELISA Serum verwendet. In der Abbildung 9 befinden sich alle Studien mit dem entsprechenden MD Wert

und Gewichtung. Es stellte sich heraus, dass Heterogenität vorhanden ist ($p < 0,01$). Daher betrachtete man das random effects model. Nach diesem Modell wurde eine höhere Proteinproduktion von +0,004 (95 % KI = -0,03; 0,04) Kg pro Tier pro Tag berechnet. Das ergibt ein Gesamtgewinn von +1,10 CHF pro Tag bei einer betroffene Population von 559'900 Milchkühen. Die Werte zeigen sich allerdings als nicht signifikant, da die Null im 95 %-Konfidenzintervall enthalten ist.

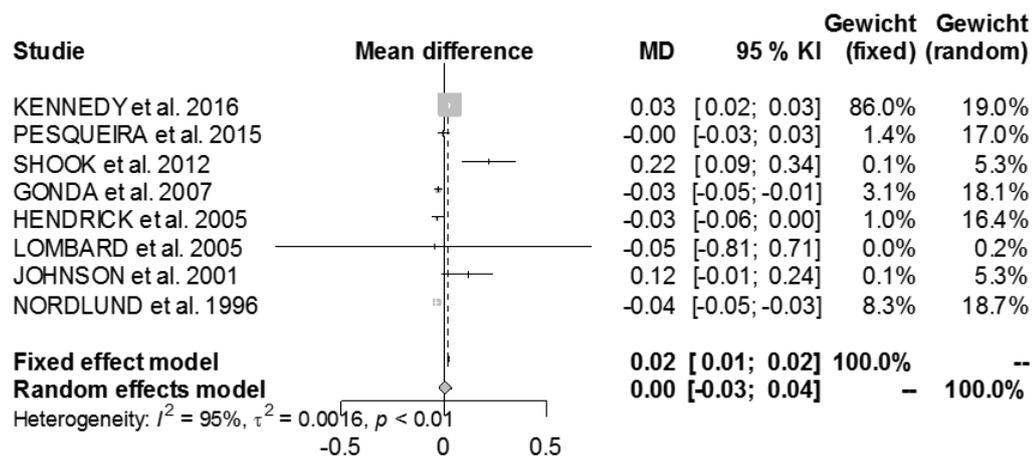


Abbildung 9. Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchproteinproduktion (ELISA Serum), (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).

6. Studienauswahl für Güstzeit (GZ)

Für die Güstzeit wurden nach der ersten Screening-Phase fünf relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen (Tab. 9).

Tabelle 9. Übersicht über die verwendeten Daten zur Untersuchung des Verlustes infolge Reproduktion (Güstzeit) durch Paratuberkulose.

Autor	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik	Proben ¹
PESQUEIRA et al. (2015)	579	193	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005)	5763	271	ELISA	1
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000)	102	34	ELISA	1
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000)	124	52	FC	2
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000)	116	75	ELISA oder FC	1, 2

¹Proben: Blut=1; Kot=2.

Es wurde zusätzlich eine weitere Studie ausgeschlossen, die Tiere mittels ELISA oder FC eingestuft hatte. Die restlichen Publikationen wurden in der Abbildung 10

unter den Diagnostik-Methode (ELISA und FC) und dem entsprechenden MD Wert zusammengefasst.

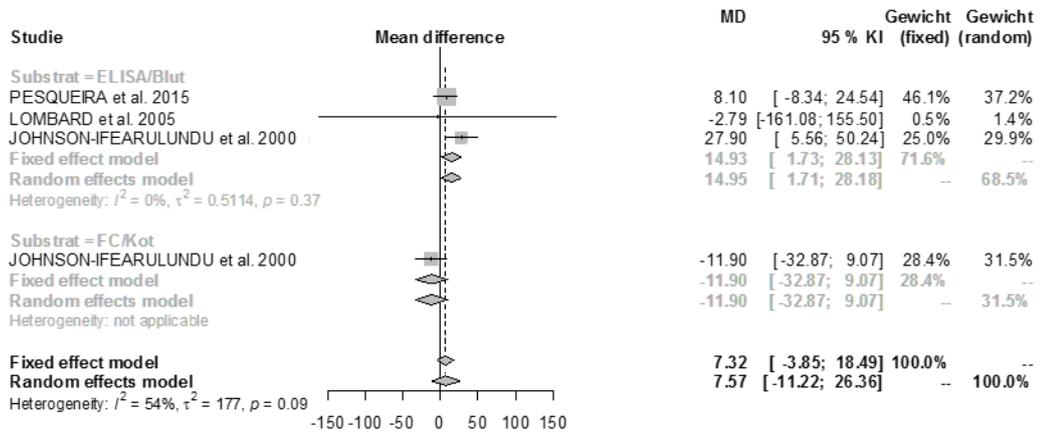


Abbildung 10. Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien für Güstzeit (mit verschiedenen Diagnostik-Methoden) in Form eines Forest Plots.

6.1. Meta-Analyse für Güstzeit

Nach der Begutachtung ist zusätzlich eine weitere Publikation ausgeschlossen worden. Für die Meta-Analyse wurden nur Studien mit ELISA Serum verwendet. Dabei wurden insgesamt drei Publikationen aufgenommen, die alle erforderlichen Kriterien erfüllten (Abb. 11).

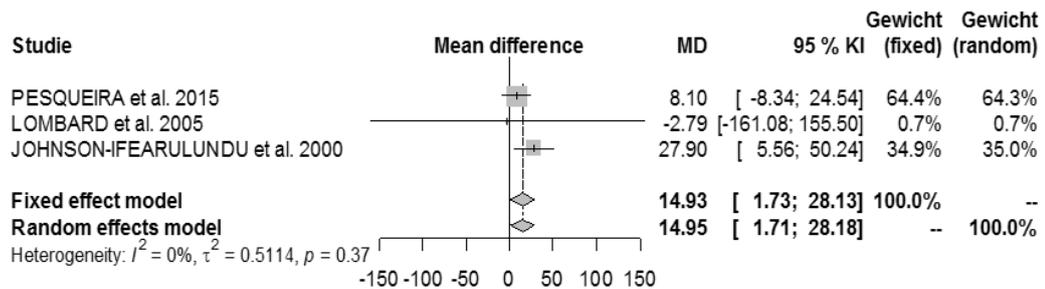


Abbildung 11. Darstellung der Ergebnisse mit der Auswirkung von Paratuberkulose auf die Güstzeit (MD = mean difference, 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall).

Nach den Random effects model haben positive Tiere durchschnittlich 14,95 (95% KI = 1,71; 28,18) Tage länger gebraucht von der Kalbung bis zur erfolgreichen Besamung als negative Tiere ($p = 0,37$). Das ergibt zusätzliche Kosten von 219,67 CHF pro Tier / Jahr. Die Gesamtkosten für das durch Paratuberkulose verlängerte

Güstzeit liegen bei 7'367'264,51 CHF pro Jahr für die Schweizer Landwirtschaft.

7. Studienauswahl für Rastzeit (RZ)

Für die Begutachtung der Literatur, sind zwei relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen worden (Tab. 11).

Tabelle 10. Übersicht über die verwendeten Daten aus Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Paratuberkulose auf die Rastzeit.

Autor	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik	Proben ¹
PESQUEIRA et al. (2015)	579	193	ELISA	1
MARCÉ et al. (2009)	48914	2081	ELISA	1

¹Probe: Blut=1.

7.1. Meta-Analyse für Rastzeit

Für die Meta-Analyse haben die beiden Studien MARCÉ et al. (2009) und PESQUEIRA et al. (2015) alle erforderlichen Kriterien erfüllt. Dabei wurde bei positiven Tieren eine verlängerte Rastzeit von + 4,73 (95% KI = -9,70; 19,15) Tagen gefunden, ($p = 0,01$) (Abb. 12). Das entspricht zusätzlichen Kosten von 69,50 CHF pro Tier pro Jahr und Gesamtkosten von 2'330'913,79 CHF bei einer betroffene Population von 559'900 Milchkühen pro Jahr für die Schweiz.

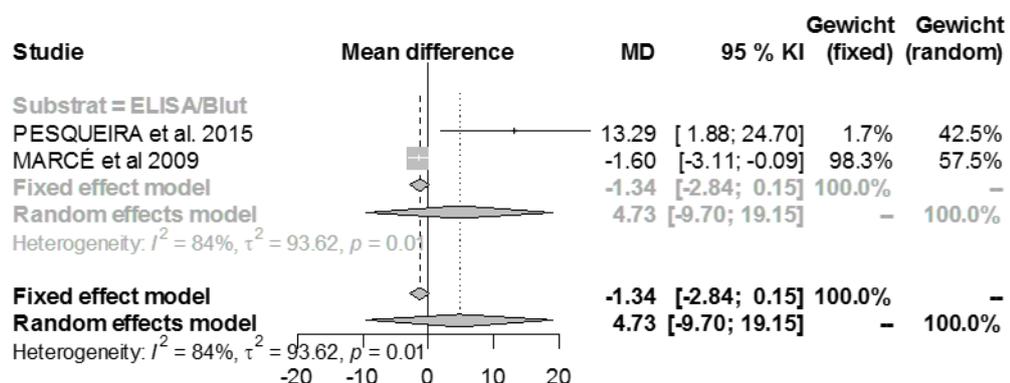


Abbildung 12. Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (ELISA Serum) für Rastzeit, in Form eines Forest Plots.

8. Gesamtverlust durch Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz

Der Jahresverlust durch verringerte Milchleistung beträgt -4'705'381,40 CHF (95%-KI= -7725011,07; -1571188,69). Der Jahresverlust für reduzierten Milchfettgehalt der Milch beträgt -125,05 CHF (95%-KI= -818,32; 409,16) und der Jahresgewinn durch erhöhten Proteingehalt der Milch betrug 335,50 CHF (95%-KI= -2148,10; 2864,14). Die errechneten Zusatzkosten für verlängerte Güstzeit betragen 7'367'264,51 CHF (95%-KI= 900394,95; 14838087,61) (Tab. 11).

Tabelle 11. Übersicht über die gesamten Verluste der Meta-Analysen.

Effekt	pro Tier	Kosten pro Einheit in CHF	Gesamtverlust in CHF (95%-Konfidenzintervall)
Milchverlust in kg pro Tag	0,71	0,64	4'705'381,40 (7'725'011,07; 1'571'188,69)
Reduzierter Fettgehalt der Milch in kg pro Tag	0,006	0,002	125,05 (818,32; -409,16)
Erhöhter Proteingehalt der Milch in kg pro Tag	0,005	0,007	-335,50 (2148,10; -2864,14)
Verlängerte Güstzeit in Tagen	14,95	15,70	7'367'264,51 (900'394,95; 14'838'087,61)
Gesamtverlust			12'073'106,46 CHF (8'628'372,44; 16'412'549,60)

Der gesamte Jahresverlust durch Milchleistung und Milchkomponenten (Fett und Protein) sowie die Zusatzkosten für die Reproduktionsproblematik betragen -12'073'106,46 CHF (95%-KI= 8628372,44; 16412549,60) für die Schweizer Landwirtschaft.

V. DISKUSSION

1. Meta-Analyse

Die Meta-Analyse ist eine Form der Studie, die weltweit zunimmt und bei Forschern immer beliebter wird. Eine vergleichbare Studie wurde für die Verlustberechnung der Paratuberkulose in der Schweiz bei Rindern bisher nicht durchgeführt. Ziel der Untersuchungen im Rahmen dieser Dissertation war es, die durch Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz verursachten Verluste aufzuzeigen. Die Aufbereitung der Daten und ihre Umrechnung waren wichtige Bausteine für die Meta-Analyse und zeigten sich sehr aufwendig. Grundlage für die Studien-Darstellung war eine einheitliche Diagnostik-Methode zwischen den Studien. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden nur Studien gewählt, die als Diagnostik-Methode ELISA aus Serum nutzten, obwohl bei ähnlichen Meta-Analysen Studien mit verschiedenen Diagnostik-Methoden berücksichtigt wurden. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass die Meta-Analyse ein geeignetes Verfahren für die Untersuchungen von zwei oder mehreren unabhängigen Studien zu derselben Fragestellung auf einer globalen Ebene ist. Trotz der hohen Anzahl der Studien in der Screening-Phase gelang es nicht, alle Arten von Verlusten zu berechnen, weil die Vergleichbarkeit unter den Studien u. a. durch unterschiedliche Diagnostikmethoden sehr schwierig ist. Dennoch ist es gelungen fünf verschiedene Meta-Analysen durchzuführen.

1.1. Reduktion der Milchproduktion

Die durchgeführte Meta-Analyse für Milch bestätigt, dass positive Tiere eine reduzierte Milchproduktion haben im Vergleich zu negativen Tieren. Zu diesem Ergebnis kommt die Mehrheit der publizierten Studien (BUERGELT und DUNCAN, 1978; ABBAS et al., 1983; RAIZMAN et al., 2009; RICHARDSON und MORE, 2009; ALY et al., 2010; SORGE et al., 2011; ANSARI-LARI et al., 2012; DONAT et al., 2014; JURKOVICH et al., 2016; SMITH et al., 2016). Kühe die mit MAP infiziert sind, können aufgrund der Läsionen an der Wand des

Dünndarms eine reduzierte Nährstoffabsorption entwickeln und damit in eine negative Energiebilanz kommen (DRIEMEIER et al., 1999; BÜTTNER et al., 2005). Die Nährstoffversorgung des Tieres ist dann zu gering, um die Milchproduktion aufrechtzuerhalten und deshalb kommt es zu einer reduzierten Milchproduktion.

MCNAB et al. (1991) entdeckten jedoch eine Zunahme der Milchproduktion bei MAP-positiven Tieren in ihrer Studie. Dies bestätigten auch BEAUDEAU et al. (2007) mittels PCR positiven und negativen Tieren und JOHNSON et al. (2001) mittels FC positiv und negativ getesteten Tieren. Dieser Effekt sollte gründlich analysiert werden. Womöglich gab es bei den zitierten Studien verschiedene Faktoren wie z. B. unterschiedliche Fütterung und frühe Entfernung der Tiere, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Eine erhöhte Milchproduktion wurde auch bei der Studie von SMITH et al. (2009) gefunden. Sie basierten ihre Studie auf dem MAP-Status: Dabei haben Tieren die sich in der latenten Phase befanden, +2,30 Kg Milch pro Tag produziert, Tiere die als Low-shedding gekennzeichnet waren, haben +0,20 Kg Milch mehr pro Tag produziert im Vergleich zu den negativen Tieren. Die Ergebnisse sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass viele subklinisch infizierte Tiere geschlachtet wurden, bevor es zu einem möglichen Rückgang der Milchproduktion kommen konnte.

Der durch die Meta-Analyse errechnete Milchverlust entsprach -0,71 Kg / Tier. ALY et al. (2010) entdeckten einen unterschiedlichen Verlust zwischen den ELISA Serum positiven und negativen Tieren (-2,47 Kg / Kuh pro Tag) sowie zwischen den FC positiven und negativen Tieren (-2,16 Kg / Kuh pro Tag). Ein durchschnittlicher Tagesverlust von -1,64 Kg / Kuh wurde in der Studie von SMITH et al. (2016) gefunden. Der Verlust bei JURKOVICH et al. (2016) (PCR) entsprach -4,49 Kg / Tier / Tag. Schon BUERGELT und DUNCAN (1978) fanden bei Tieren mit klinischen Symptomen einer Milch-Verlust von -4,06 Kg / Kuh / Tag und einen Verlust von -1,98 Kg / Kuh / Tag bei Tieren ohne klinische Symptome. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf den Milchverlust ergeben sich je nach Wahl des diagnostischen Tests und der Phase der Krankheit in der die Tiere sich befinden.

In der Meta-Analyse für Milch wurden insgesamt 12 Publikationen verwendet. Allerdings wurden in einer anderen aktuelle Studie MCALOON et al. (2016) bei der Meta-Analyse Milch insgesamt 20 Publikationen benutzt, dabei wurde jedoch

mit ELISA (Milch und Serum) und FC gearbeitet.

Wenn man alle Formen der Diagnose in der durchgeführten Meta-Analyse berücksichtigt, würde ein täglicher Verlust von -4,49 Kg Milch / Kuh für PCR (Kot) entstehen; -1,42 für ELISA Milch; -0,71 für ELISA Serum; -1,58 für FC; -0,68 für PCR (Blut) und -5,10 für ZN Test entstehen. Laut der Meta-Analyse von MCALOON et al. (2016) war der berechnete Verlust durch MAP bei der Milchproduktion -1,87 Kg / Kuh / Tag wenn FC als Diagnostik-Methode genutzt wurde und -1,03 Kg beim Einsatz des ELISAs (Milch und Serum). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass McAloon ELISA Serum und Milch zusammen berechnet hat und unterschiedliche Publikationen zwischen den beiden Meta-Analysen vorhanden sind.

1.2. Milchfettreduktion durch Paratuberkulose

Der Einfluss der Paratuberkulose auf den Fettgehalt der Milch zeigt sich in der Studie begrenzt, das Ausmaß des Rückgangs war relativ gering. Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Hypothese der Mehrheit der publizierten Studien, dass MAP-positive Tiere eine reduzierte Fettproduktion haben (DONAT et al., 2014; MCALOON et al., 2016).

Es wurde ein täglicher Verlust von -0,01 Kg Fett / Tier in der Meta-Analyse entdeckt. Höhere Verluste wurden durch die Metaanalyse von MCALOON et al. (2016) beschrieben. Der tägliche Verlust betrug etwa -22,1 g / Kuh pro Tag und der entstehende jährliche Verlust war -8.06 Kg / Kuh. Dass entspricht einer Reduktion des Fettgehalts der Milch von 2 %. Weitere Verluste haben auch DONAT et al. (2014) gefunden. Sie stellten einen täglichen Verlust von -0,04 Kg / Kuh fest. Ein Gewinn wurde in der Studie von JURKOVICH et al. (2016) entdeckt. Dabei haben die positiven Tiere ca. 50 Gramm pro Tag mehr Milchfett produziert im Vergleich mit den negativen Tieren.

Der Zusammenhang zwischen Paratuberkulose und der Fettproduktion ist bisher laut JURKOVICH et al. (2016) fraglich. Die Tiere, die mit *M. avium* subsp. *paratuberculosis* infiziert sind, aufgrund reduzierter Nährstoffaufnahme im Darm in eine negative Energiebilanz kommen können. Daraufhin mobilisieren die Tiere ihre Körperreserven, was wiederum der Fettgehalt der Milch erhöht, es

übereinstimmt mit den Ergebnissen von JURKOVICH et al. (2016). Aufgrund der Tatsache, dass die Krankheit sich weiterhin chronisch entwickelt und die Tiere keine weiteren Körperreserven mehr haben, wird angenommen, dass ab dem Moment eine Reduzierung des Fettgehalts der Milch erfolgt. Dies würde die Ergebnisse dieser Meta-Analyse erklären.

Wenn man alle Formen der Diagnose in der Studie berücksichtigt, würden ein täglicher Fett-Verlust von -0,03 Kg / Kuh für ELISA Milch positiv getestete Tiere entstehen, -0,01 Kg / Kuh für ELISA seropositive Tiere, -0,06 Kg pro Tier für FC und +0,05 Kg für PCR positive Tiere. MCALOON et al. (2016) fanden unterschiedliche Ergebnisse zwischen positiv getesteten Tieren und negativen. Für FC haben positive Tiere -33,21 Gramm Fett / Kuh pro Tag produziert und für ELISA waren es -22,12 Gramm / Kuh pro Tag. Die verschiedenen Ergebnisse zwischen den beiden Meta-Analysen entstehen durch den unterschiedlichen Aufbau der beiden Studien, sowie die Studienzahl.

1.3. Milchproteinproduktion

Die vorliegende Meta-Analyse zeigte überraschende Ergebnisse für den Proteingehalt der Milch. Es ergibt sich ein leicht erhöhter Milch-Proteingehalt. Dies widerspricht den Ergebnissen der Mehrheit der Studien. Grund dafür ist womöglich die höhere Gewichtung der einzelnen Studien, die einen Gewinn entdeckten, sowie die vorherrschende Heterogenität.

Der entdeckte Gewinn war nicht signifikant, er betrug +0,004 Kg pro Tier. DONAT et al. (2014), JURKOVICH et al. (2016) und MCALOON et al. (2016) stellten jedoch eine reduzierte Proteinproduktion fest. Die angegebenen Verluste betragen jeweils -0,05 Kg / Kuh / Tag, -0,14 Kg / Kuh pro Tag und -21,71 Gramm / Kuh pro Tag. Der höhere Proteingehalt bei Paratuberkulose positiven Tieren lässt sich aufgrund der bekannten Pathogenese der Erkrankung nur schwierig erklären. Der Proteingehalt der Milch kann in einer viel geringeren Größenordnung als der Fettgehalt durch Fütterung oder andere externe Faktoren verändert werden (ROMA JÚNIOR, 2008). Außerdem ist die Konzentration von Eiweiß in der Milch in der frühen und späten Laktation am höchsten und während die Milchproduktion am höchsten ist, ist der Proteingehalt am niedrigsten (STOKES et al., 2000). Durch die

entstehenden Darmläsionen, die von Paratuberkulose verursacht werden, kommt es zu einem Verlust von Protein (DISKIN, 1997). Infolgedessen tritt eine negative Energiebilanz auf. Damit wird möglicherweise die Synthese von Alpha- und Beta-Caseinen limitiert, was den Proteingehalt der Milch verringert (BERNABUCCI et al., 2002).

Wenn man alle Formen der Diagnose in der durchgeführten Meta-Analyse berücksichtigt, würde ein signifikanter Verlust entstehen, ca. - 0,02 Kg / Kuh / Tag. Das entspricht einem täglichen Verlust von 20 Gramm pro Kuh. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Meta-Analyse von MCALOON et al. (2016) entdeckt, da wurde der tägliche Verlust auf -24,70 Gramm / Tier pro Tag geschätzt.

1.4. Verlängerte Güstzeit

Die Theorien sind für dieses Thema sehr umstritten. Die durchgeführte Meta-Analyse zeigt eine verlängerte Güstzeit von +14,95 Tage bei MAP positiven Tieren verglichen mit MAP negativen Tieren. Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass das Tier aufgrund der reduzierten Nährstoffabsorption, eine negative Energiebilanz hat und aus diesem Grund kommt es zu einer Verzögerung der ersten Ovulation (DISKIN, 1997). Laut LUCY et al. (1992), produzieren die präovulatorischen Follikel, die sich in der Zeit entwickelten, in der das Tier in einer negativer Energiebilanz war, weniger Östradiol. Außerdem ist die Konzentration des Luteinisierenden Hormons (LH), das für das Endwachstum der Follikel und den Eisprung verantwortlich ist, ebenfalls niedriger, sodass die Kühe keinen Östrus haben oder keinen Östrus präsentieren und damit verlängert sich die Güstzeit.

Eine verkürzte Güstzeit zeigte die Studie von JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000) mittels FC. Dort haben positive Tiere ca. 12 Tage weniger gebraucht bis zur Konzeption im Vergleich zu den negativen Tieren. RAIZMAN et al. (2009) fanden 151,6 und 118,9 Tage bei FCN und FCP Tieren. Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Womöglich gab es bei den Studien verschiedene Faktoren (z. B. Fütterung oder frühe Entfernung von positiven Tieren), die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Außerdem spielte die Diagnostik-Methode eine große Rolle für die unterschiedlichen Ergebnisse.

1.5. Verlängerte Rastzeit

Es gibt nur wenige Studien, die die Rastzeit analysiert haben (MARCÉ et al., 2009; PESQUEIRA et al., 2015). Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten eine verlängerte Rastzeit (RZ) von +4,72 Tagen bei positiven Tieren verglichen mit negativen Tieren. Ähnlich wie bei der Günstzeit wird die Verlängerung der RZ auf eine negative Energiebilanz zurückgeführt. Es kommt zu einer Verzögerung der ersten Ovulation DISKIN (1997) und zu einem reduzierten Wachstum des Gelbkörpers VANDEHAAR et al. (1995) und somit zu einer Verlängerung dieses Intervalls, was die Ergebnisse der Meta-Analyse erklären würde.

2. Allgemeine Diskussion

Die Meta-Analyse beweist, dass der größte Anteil der Verluste von Paratuberkulose infolge Einbußen in der Milchleistung und verlängerte Günstzeit entstehen. Der wichtigste Wirtschaftsfaktor in Milchkuhherden, der durch Paratuberkulose betroffen ist ist zweifellos die Milchproduktion. In der Studie von MCALOON et al. (2016) wurde ein Verlust infolge reduzierte Milchleistung von 5,9 % der Gesamtproduktion beschrieben. Reproduktion ist ein wichtiger sekundärer Faktor (SMITH et al., 2010). Auch wenn die Mortalität und der Schlachtwert der Tiere große Verluste verursachen, konnte diese aufgrund der Vergleichbarkeit unter den Studien und durch unterschiedliche Diagnostikmethoden nicht berechnet werden.

Die Verluste durch Änderung des Fett- und Proteingehalts zeigten sich als nicht signifikant. Das Protein (Casein) und Fett sind die wichtigsten Determinanten bei der Käseherstellung. Deshalb wurde die Milch in den letzten Jahren weltweit nach dem Fett- und Proteingehalt bezahlt, was sich unmittelbar auf die Qualitätszahlungsprogramme einiger Länder wie Holland, Australien, Kanada und Frankreich auswirkt. In diesen Ländern kann der Wert des Proteins gleich oder sogar den doppelten Wert im Vergleich der anderen Komponenten der Milch erreichen (ROMA JÚNIOR, 2008). In der Schweiz gibt es keinen einheitlichen Fett- oder Eiweißpreis. Insgesamt sind die Zuschläge / Abzüge bezüglich Fettgehalt gering. Für Proteingehalt hingegen entsteht mehr als doppelter Zuschlag / Abzug mehr als doppelt so groß wie beim Fettgehalt (MOLKEREI EMMI AG, 2017).

Die Reproduktionsverluste sind, nach Milch- und Keulung-Verlusten, die

wichtigsten Wirtschaftsfaktoren bei Rinderherden (SMITH et al., 2010).

Die in dieser Studie berechneten Verluste geben wichtige Hinweise bezüglich der wirtschaftlichen Bedeutung der Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz. Der gesamte Jahresverlust durch Milchleistung, Fettgehalt, Proteingehalt und verlängerte Güstzeit für die Schweiz und die Schweizer Bauern entsprechen - 12'073'106,46 CHF.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Paratuberkulose der Rinder (MAP) ist eine chronische Durchfallerkrankung, die nach Wochen bis Monaten zum Tod führen kann. Die wirtschaftlichen Einbußen bei Milchkühen entstehen hauptsächlich durch den Verlust kranker Tiere, reduzierte Milchleistung, verringertem Schlachtwert der Tiere sowie Fruchtbarkeitseinbußen. Die Quantifizierung der durch Paratuberkulose verursachten Verluste ist insbesondere aufgrund der schlechten Sensitivität aller zur Verfügung stehenden Diagnostik-Methoden schwierig. Insbesondere in der subklinischen Phase entstehen Verluste, die in diesem Stadium häufig noch nicht der Paratuberkulose zugeordnet werden können.

Um dennoch ein möglichst umfassendes Bild über die durch Paratuberkulose verursachten wirtschaftlichen Verluste zu erhalten, wurde in der vorliegenden Studie versucht, diese mittels Meta-Analyse zu erfassen. Dazu wurde eine kritische Schlagwortrecherche und Analyse der zum Thema relevanten Publikationen vorgenommen (n=406). Nach Durchsicht aller Studien (Titel und Abstracts) wurden 322 Studien verworfen und 84 Studien wurden in die weitere Auswertung aufgenommen. Nach Abschluss der ersten Screening-Phase konnten 33 relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen werden. Für die Meta-Analyse wurden nur Studien mit ELISA Serum berücksichtigt. Es ist gelungen fünf verschiedene Meta-Analysen durchzuführen: Milchproduktion (n= 12), Fettgehalt der Milch (n= 8), Proteingehalt der Milch (n= 8), Gützeit (n= 3) und Rastzeit (n= 2). Die Meta-Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms „R“ (Version 3.4.0) und mit dem Zusatzpaket „meta“ (version 4.8-2) durchgeführt. Die Ergebnisse der Meta-Analysen wurden dann für eine konkrete Kostenkalkulation am Beispiel der Schweiz genutzt.

Bei der Milchleistung wurde ein Verlust von -0,71 (95%-KI= -1,18; -0,24) Kg / Kuh pro Tag ($p < 0,01$) berechnet. Das entspricht demnach einem Jahresverlust von -4'705'381,40 (95%-KI= -7725011,07; -1571188,69) CHF für die Schweiz. Beim Fettgehalt der Milch wurde ein Tagesverlust von ca. -0,01 (95%-KI= -0,04; 0,02) Kg / Kuh / Tag festgestellt, der sich allerdings als nicht signifikant herausstellte. Für die Meta-Analyse Proteingehalt der Milch wurde sogar eine höhere

Proteinproduktion von +0,004 (95%-KI = -0,03; 0,04) Kg pro Tier pro Tag ($p < 0,01$) entdeckt. Dieses Ergebnis war ebenfalls nicht signifikant. Bezüglich des Gützeit ist zu sagen, dass positive Tiere durchschnittlich 14,95 (95%-KI = 1,71; 28,18) Tage ($p = 0,37$) länger brauchten bis zur erfolgreichen Besamung im Vergleich zu den negativen Tieren. Das entspricht zusätzlichen Kosten von 7'367'264,51 (95%-KI= 900394,95; 14838087,61) CHF pro Jahr für die Schweizer Landwirtschaft. In der Meta-Analyse von Rastzeit, wurde bei positiven Tieren ein erhöhtes Intervall von + 4,72 (95%-KI = -9,70; 19,15) Tagen ($p = 0,01$) entdeckt, das entspricht zusätzlichen Kosten von 2'330'913,79 (95%-KI= -5107503,54; 10083370,40) CHF pro Jahr für die Schweizer Landwirtschaft.

Der gesamte Jahresverlust für Milchproduktion und Reproduktion für die Schweiz entspricht -12'073'106,46 (95%-KI= 8628372,44; 16412549,60) CHF, angenommen dass die Prävalenz der Krankheit bei 5,99 % liegt.

VII. SUMMARY

Paratuberculosis of cattle (MAP) is a chronic diarrheal disease that can lead to death after weeks to months. The economic losses in dairy cows are mainly due to the loss of sick animals, reduced milk yield, reduced slaughter value of the animals and fertility losses. The quantification of losses caused by paratuberculosis is particularly difficult due to the poor sensitivity of all available diagnostic methods. In particular, in the subclinical phase losses occur, which at this stage often can not be attributed to paratuberculosis.

However, in order to obtain as comprehensive a picture as possible of the economic losses caused by paratuberculosis, the present study attempted to record these by means of meta-analysis. For this purpose, a critical keyword research and analysis of relevant publications was carried out (n = 406). After reviewing all studies (titles and abstracts), 322 studies were discarded and 84 studies were included in the further evaluation. After completion of the first screening phase, 33 relevant studies were included in the systematic review. For the meta-analysis only studies with ELISA serum were considered. It has been possible to perform five different meta-analyses: milk production (n = 12), fat content of milk (n = 8), protein content of milk (n = 8), rest time (n = 3) and rest time (n = 2). The meta-analyses were carried out with the aid of the statistics program "R" (version 3.4.0) and with the additional package "meta" (version 4.8-2). The results of the meta-analyses were then used for a concrete cost calculation using the example of Switzerland.

For milk yield, a loss of -0.71 (95% CI = -1.18; -0.24) kg / cow per day (p <0.01) was calculated. This corresponds to a loss for the year of -4'705'381.40 (95% CI = -7725011.07, -1571188.69) CHF for Switzerland. The fat content of the milk showed a daily loss of about -0.01 (95% CI = -0.04, 0.02) kg / cow / day, which, however, did not turn out to be significant. For the meta-analysis protein content of the milk, even a higher protein production of +0.004 (95% CI = -0.03; 0.04) kg per animal (p <0.01) was detected. This result was also not significant. With regard to the length of gestation, positive animals on average took 14.95 (95% CI = 1.71, 28.18) days (p = 0.37) longer to successful insemination compared to the negative animals. This corresponds to additional costs of 7'367'264.51 (95% CI =

900394.95; 14838087.61) CHF for Swiss agriculture. In the meta-analysis of resting time, an increased interval of + 4.73 (95% CI = -9.70; 19.15) days ($p = 0.01$) was detected in positive animals, which equates to additional costs of 2'330'913.79 (95% CI = -5107503.54; 10083370.40) CHF for Swiss agriculture.

The total annual loss of dairy production and reproduction losses for Switzerland is -12'073'106.46 (95%-CI= 8628372.44; 16412549.60) CHF, assuming that the prevalence of the disease is 5.99%.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abalos P (2001) Actualidad en Paratuberculosis. In: Tecno Vet, Chile.

Abbas B, Riemann HP, Hird DW. Diagnosis of Johne's disease (paratuberculosis) in northern California cattle and a note on its economic significance. The California veterinarian 1983;

Aly SS, Anderson RJ, Whitlock RH. Reliability of environmental sampling to quantify *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis on California free-stall dairies. Journal of Dairy Science 2009; 92: 3634-42.

Aly SS, Anderson RJ, Adaska JM, Jiang J, Gardner IA. Association between *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection and milk production in two California dairies. Journal of Dairy Science 2010; 93: 1030-40.

Ansari-Lari M, Haghkhah M, Mahmoodi F. Associations of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection with milk production and calving interval in Iranian Holsteins. Tropical animal health and production 2012; 44: 1111-6.

Astin AV, Mueller FH (1959) Research Highlights of the National Bureau of Standards, Miscellaneous edn. Ed Commerce Do, Washington. 180

Baumann M. Metaanalyse klinischer Studien: Stein der Weisen oder des Anstoßes? Coloproctology 2001; 23: 60-5.

Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106: 123-33.

Beaudeau F, Belliard M, Joly A, Seegers H. Reduction in milk yield associated with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (Map) infection in dairy cows. Veterinary Research 2007; 38: 625-34.

Benedictus A, Mitchell RM, Linde-Widmann M, Sweeney R, Fyock T, Schukken YH, Whitlock RH. Transmission parameters of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infections in a dairy herd going through a control program. Preventive Veterinary Medicine 2008; 83: 215-27.

Benedictus G, Verhoeff J, Schukkenb YH, Hesselink YW. Dutch paratuberculosis

programme history, principles and development. *Veterinary Microbiology* 2000; 77: 399-413.

Bernabucci U, Lacetera N, Ronchi B, Nardone A. Effects of the hot season on milk protein fractions in Holstein cows. *Animal Research* 2002; 51: 25-33.

Boelaert F, Walravens K, Biront P, Vermeersch JP, Berkvens D, Godfroid J. Prevalence of paratuberculosis (Johne's disease) in the Belgian cattle population. *Veterinary Microbiology* 2000; 77: 269-81.

Bosca-Watts MM, Tosca J, Anton R, Mora M, Minguez M, Mora F. Pathogenesis of Crohn's disease: bug or no bug. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2015; 6: 1-13.

Buergelt CD, Duncan JR. Age and milk production data of cattle from a Dairy Herd with Paratuberculosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1978; 173: 478-80.

Bundesamt für Veterinärwesen BVET (2010) Schweizer Zoonosebericht 2010. Schweizerische Eidgenossenschaft

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (2010) Tiergesundheitsjahresbericht 2010. Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems. 128

Bundesinstitut für Risikobewertung BfR (2013) Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2013. BfR Wissenschaft, Berlin. 202-11

Bundesinstitut für Risikobewertung BfR (2014) Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2014. BfR Wissenschaft, Berlin. 199-206

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2014) Bekanntmachung von Empfehlungen für hygienische Anforderungen an das Halten von Wiederkäuern. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bonn. 17

Burnham WR, Lennard-Jones JE, Stanford JL, Bird RG. Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease. *The Lancet* 1978; 312: 693-6.

Bustamante J, Aguilar J, Ortiz M. Area Detected Through Three Diagnostic Techniques. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú* 2011; 22: 394-402.

Büttner M, Gerbermann H, Naumann L, Neuendorf E, Rinder H, Wildner M, Zapf A (2005) Paratuberkulose beim Rind-Morbus Crohn beim Menschen: ein

ursächlicher Zusammenhang? . Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. 1-114

Cetinkaya B, Erdogan HM, Morgan KL. Prevalence, incidence and geographical distribution of Johne's disease in cattle in England and the Welsh borders. *Veterinary Record* 1998; 143: 265-9.

Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Merkal RS. Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): The current status and future prospects. *Cornell Veterinarian* 1984; 74: 218-62.

Clarke CJ. The pathology and pathogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. *Journal of comparative pathology* 1997; 116: 217-61.

Cocito C, Gilot P, Coene M, de Kesel M, Poupart P, Vannuffel P. Paratuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1994; 7: 328-45.

Collins MT, Morgan I. Economic decision analysis model of a paratuberculosis test and cull program. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991; 199: 1724-9.

Collins MT. Update on paratuberculosis: 1. Epidemiology of Johne's disease and the biology of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Irish Veterinary Journal* 2003; 56: 565-74.

Collins MT, Wells SJ, Petrini KR, Collins JE, Schultz RD, Whitlock RH. Evaluation of five antibody detection tests for diagnosis of bovine paratuberculosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005; 12: 685-92.

Cooper C, Tandy AR, Balamurali TB, Livingston G. A systematic review and meta-analysis of ethnic differences in use of dementia treatment, care, and research. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010; 18: 193-203.

Corti S, Stephan R. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis specific IS900 insertion sequences in bulk-tank milk samples obtained from different regions throughout Switzerland. *BMC microbiology* 2002; 2: 15.

Crombie I, Davies HT. What is meta-analysis? *Evidence-based medicine* 2009; 2: 8.

Cvetnic Z, Brlek K, Trstenjak J, Ocepek M, Spicic S, Mitak M, Krt B (2002)

Economic importance of paratuberculosis in dairy cattle breedings. Proceedings of the Seventh International Colloquium on Paratuberculosis., 11th to 14th June. Bilbao, Spain. 486-7

Daffé M, Draper P. The Envelope Layers of Mycobacteria with Reference to their Pathogenicity. In: Advances in Microbial Physiology. Poole RK, ed.: Academic Press 1997: 131-203.

Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 127: 412-21.

De Waard JH. ¿ Ordeñando micobacterias del ganado? Impacto económico y en salud de Tuberculosis bovina y Paratuberculosis en Colombia. Revista MVZ Córdoba 2011; 15: 2037-40.

Department of Agriculture ND (2007) The cost of Johne's disease to dairy producers, North Dakota

Diskin MG. Regulation of post-partum interval in cattle. Irish Veterinary Journal 1997; 50: 238.

Donat K, Eulenberger K, Kampf P. Blutserologische Untersuchungen zur Verbreitung von Mycobacterium avium spp. paratuberculosis in sächsischen Rinderbeständen. Tierärztliche Umschau 2005; 60: 497-501.

Donat K, Soschinka A, Erhardt G, Brandt HR. Paratuberculosis: decrease in milk production of German Holstein dairy cows shedding Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis depends on within-herd prevalence. Animal 2014; 8: 852-8.

Driemeier D, Cruz CEF, Gomes MJP, Corbellini LG, Loretto AP, Colodel EM. Aspectos clínicos e patológicos da paratuberculose em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesquisa Veterinária Brasileira 1999; 19: 109-15.

Dufour B, Pouillot R, Durand B. A cost/benefit study of paratuberculosis certification in French cattle herds. Veterinary Research 2004; 35: 69-81.

Engvall A, Larsson B, Bölske G, Wahlstrom H (1994) Sweden is free from paratuberculosis. In: Proceedings of the Fourth International Colloquium on Paratuberculosis, Cambridge, United Kingdom. 27-31

Filho DBF, Paranhos R, Silva Júnior JAd, Rocha ECd, Alves DP. O que é, para que serve e como se faz uma meta-análise. *Revista Teoria & Pesquisa* 2014; 23: 205-28.

Fiss L, Santos BL, Albuquerque PPF, Mota RA, Pereira CM, Adrien ML, Soares MP, Schild AL. Paratuberculose em bovinos de corte na região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 2015; 35: 437-42.

Friedrich-Loeffler-Institut FLI (2010) Tiergesundheitsjahresbericht 2010. Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald Insel Riems. 66-7

Gasteiner J. Paratuberkulose (JOHNE'sche Krankheit) bei Rindern / Wesen der Erkrankung und ihre lebensmittelhygienische Bedeutung. HBLFA, Raumberg-Gumpenstein: 2006:

Gerlach GF. Paratuberculosis: the pathogen and routes of infection. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 2002; 109: 504-6.

Gilardoni LR, Paolicchi FA, Mundo SL. Bovine paratuberculosis: a review of the advantages and disadvantages of different diagnostic tests. *Revista Argentina de Microbiologia* 2012; 44: 201-15.

Gilardoni MV, Mundo SL. Paratuberculosis Bovina. *Infovet* 2008; 102: 11-4.

Glanemann B, Hoelzle LE, Bögli-Stuber K, Jemmi T, Wittenbrink MM. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Swiss dairy cattle by culture and serology. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2004; 146: 409-15.

Glass GV, McGaw B, Smith ML (1981) *Meta-analysis in social research*. SAGE Publications, Beverly Hills.

Gonda MG, Chang YM, Shook GE, Collins MT, Kirkpatrick BW. Effect of *Mycobacterium paratuberculosis* infection on production, reproduction, and health traits in US Holsteins. *Preventive Veterinary Medicine* 2007; 80: 103-19.

Goodell GM, Hirst H, Garry F, Dinsmore P (2000) Comparison Of Cull Rates And Milk Production Of Clinically Normal Dairy Cows Grouped By Elisa *Mycobacterium Avium* Paratuberculosis Serum Antibody Results. In: *Proceedings of the 9th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, Breckenridge, USA. 897-9

Grant IR, Ball HJ, Rowe MT. Effect of high-temperature, short-time (HTST) pasteurization on milk containing low numbers of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Letters in Applied Microbiology* 1998; 26: 166-70.

Green EP, Tizard ML, Moss MT, Thompson J, Winterbourne DJ, McFadden JJ, Hermon-Taylor J. Sequence and characteristics of IS900, an insertion element identified in a human Crohn's disease isolate of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Nucleic acids research* 1989; 17: 9063-73.

Greig A, Stevenson K, Henderson D, Perez V, Hughes V, Pavlik I, Hines ME, McKendrick I, Sharp JM. Epidemiological study of paratuberculosis in wild rabbits in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37: 1746-51.

Harris NB, Barletta RG. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Veterinary Medicine. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 489-512.

Hasonova L, Pavlik I. Economic impact of paratuberculosis in dairy cattle herds: a review. *Veterinarni Medicina* 2006; 51: 193-211.

Hendrick SH, Kelton DF, Leslie KE, Lissemore KD, Archambault M, Duffield TF. Effect of paratuberculosis on culling, milk production, and milk quality in dairy herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 227: 1302-8.

Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration.

Holmström A, Stenlund S (2005) Control of paratuberculosis in live cattle and semen imported to Sweden 1995-2004. In: *Proceedings of the 8th International Colloquium on Paratuberculosis*. Swedish Animal Health Service, Copenhagen. 18

Holzmann CB, Jorge MC, Traversa MJ, Schettino DM, Medina L, Bernardelli A. Estudio del comportamiento epidemiológico de la paratuberculosis bovina mediante series cronológicas en Tandil, provincia de Buenos Aires, Argentina. *Revue scientifique et technique-Office international des epizooties* 2004; 23: 791-9.

Hoogendam K, Richardson E, Mee JF. Paratuberculosis sero-status and milk production, SCC and calving interval in Irish dairy herds. *Irish Veterinary Journal* 2009; 62: 265-71.

Hunter J, Schmidt F, Jackson G (1982) *Meta-Analysis: Cumulating research*

findings across studies, Beverly Hills

Johnson-Ifeorunlu YJ, Kaneene JB, Sprecher DJ, Gardiner JC, Lloyd JW. The effect of subclinical *Mycobacterium paratuberculosis* infection on days open in Michigan, USA, dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine* 2000; 46: 171-81.

Johnson YJ, Kaneene JB, Gardiner JC, Lloyd JW, Sprecher DJ, Coe PH. The effect of subclinical *Mycobacterium*, paratuberculosis Infection on Milk Production in Michigan Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 2001; 84: 2188-94.

Jurkovich V, Bognár B, Balogh K, Kóvacs-Weber M, Fornyos K, Szabó RT, Kovács P, Könyves L, Mézes M. Effects of subclinical *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis infection on some physiological parameters, health status and production in dairy cows. *Acta Veterinaria Hungarica* 2016; 64: 301-12.

Juste RA, Elguezal N, Garrido JM, Pavon A, Geijo MV, Sevilla I, Cabriada JL, Tejada A, García-Campos F, Casado R, Ochotorena I, Izeta A, Greenstein RJ. On the prevalence of *M. avium* subspecies paratuberculosis DNA in the blood of healthy individuals and patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2008; 3: 2537.

Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunologie* 2010; 28: 573-621.

Kennedy AE, Byrne N, Garcia AB, O'Mahony J, Sayers RG. Analysis of Johne's disease ELISA status and associated performance parameters in Irish dairy cows. *BMC Veterinary Research* 2016; 12: 43.

Kennedy DJ, Benedictus G. Control of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in agricultural species. *Revue scientifique et technique-Office international des epizooties* 2001; 20: 151-79.

Khol JL, Kralik P, Slana I, Beran V, Aurich C, Baumgartner W, Pavlik I. Consecutive Excretion of *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis in Semen of a Breeding Bull Compared to the Distribution in Feces, Tissue and Blood by IS900 and F57 Quantitative Real-Time PCR and Culture Examinations. *Journal of Veterinary Medical Science* 2010; 72: 1283-8.

Khol JL, Baumgartner W. Examples and Suggestions for the Control of Paratuberculosis in European Cattle. *Japanese Journal of Veterinary Research*

2012; 60: 1-7.

King G. Replication, Replication. *Political Science and Politics* 1995; 28: 443-99.

Klee W. Paratuberkulose beim Rind: Diagnose und Bekämpfung. *Der praktische Tierarzt. Collegium veterinarium XVII* 1987: 55-7.

Klee W (2002) Paratuberkulose (Johnesche Krankheit). In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Parey Verlag, Berlin. 586-91

Klee W, Metzner M (2017) Paratuberkulose JOHNEsche Krankheit; Johnes Disease. In: *Ausgewählte Kapitel aus dem Gebiet der Inneren Medizin der Wiederkäuer*. Klinik für Wiederkäuer, Ludwig-Maximilians-Universität München

Kobayashi K, Blaser MJ, Brown W (1989) Immunohistochemical examination for mycobacteria in intestinal tissues from patients with Crohn's disease. 1009-15

Kreeger JM. Ruminant paratuberculosis a century of progress and frustration. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1991; 3: 373-83.

Kudahl A, Nielsen SS, Sorensen JT. Relationship between antibodies against *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in milk and shape of lactation curves. *Preventive Veterinary Medicine* 2004; 62: 119-34.

Kudahl AB, Nielsen SS. Effect of paratuberculosis on slaughter weight and slaughter value of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 4340-6.

Kunz R (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen: Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. Huber

Künzler R, Torgerson P, Keller S, Wittenbrink M, Stephan R, Knubben-Schweizer G, Berchtold B, Meylan M. Observed management practices in relation to the risk of infection with paratuberculosis and to the spread of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in Swiss dairy and beef herds. *BMC Veterinary Research* 2014; 10: 132.

Larsen AB, Merkal RS, Vardaman TH. Survival time of *Mycobacterium paratuberculosis*. *American journal of veterinary research* 1956; 17: 549-51.

Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *The Israel Medical Association*

journal 2009; 11: 558-63.

Lombard JE, Garry FB, McCluskey BJ, Wagner BA. Risk of removal and effects on milk production associated with paratuberculosis status in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 227: 1975-81.

Lombard JE, Byrem TM, Wagner BA, McCluskey BJ. Comparison of milk and serum enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection in dairy cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2006; 18: 448-58.

Lucy MC, Staples CR, Thatcher WW, Erickson PS, Cleale RM, Firkins JL, Clark JH, Murphy MR, Brodie BO. Influence of diet composition, dry matter intake, milk production, and energy balance, on time of postpartum ovulation and fertility in dairy cows. *Animal Science* 1992; 54: 323-31.

Manning EJB, Collins MT. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: pathogen, pathogenesis and diagnosis. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)* 2001; 20: 133-50.

Marcé C, Beaudeau F, Bareille N, Seegers H, Fourichon C. Higher non-return rate associated with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection at early stage in Holstein dairy cows. *Theriogenology* 2009; 71: 807-16.

McAloon CG, Whyte P, More SJ, Green MJ, O'Grady L, Garcia A, Doherty ML. The effect of paratuberculosis on milk yield - A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science* 2016; 99: 1449-60.

McNab WB, Meek AH, Martin SW, Duncan JR. Associations between dairy production indices and lipoarabinomannan enzyme-immunoassay results for paratuberculosis. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1991; 55: 356.

Meyer AL, Hall HH (1994) *Economic Analysis of the Impact of Paratuberculosis on the Kentucky Cattle Industry*. University of Kentucky Department of Agricultural Economics, Kentucky. 8

Meylan M, Nicolet J, Busato A, Burnens A, Martig J. The prevalence of paratuberculosis in the Plateau de Diesse region. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1995a; 137: 22-5.

Meylan M, Nicolet J, Busato A, Burnens A, Martig J. Etude de prévalence de la

paratuberculose dans la région du Plateau de Diesse. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 1995b; 137: 22-5.

Molkerei Emmi AG (2017) Das Gehaltsbezahlungs-system von Emmi. Emmi Management AG

Momotani E, Whipple DL, Thiermann AB, Cheville NF. Role of M cells and macrophages in the entrance of Mycobacterium paratuberculosis into domes of ileal Peyer's patches in calves. Veterinary pathology 1988; 25: 131-7.

Momotani E, Ozaki H, Hori M, Yamamoto S, Kuribayashi T, Eda S, Ikegami M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis lipophilic antigen causes Crohn's disease-type necrotizing colitis in Mice. Springer Plus 2012; 1: 1-10.

Moravkova M, Babak V, Kralova A, Pavlik I, Slana I. Culture-and Quantitative IS900 Real-Time PCR-Based Analysis of the Persistence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in a Controlled Dairy Cow Farm Environment. Applied and environmental microbiology 2012; 78: 6608-14.

Mota R, Junior JP, Gomes M, Peixoto R, Maia F, Brito M, Chies J, Snel G, Bercht B, Juffo G. Paratuberculose em um rebanho bovino leiteiro no Estado de Pernambuco, PE. Arqs Inst. Biológico, São Paulo 2007a; 74

Mota RA, Pinheiro Junior JW, Gomes MJP, Peixoto RM, Maia FCL, Brito MF, Chies JAB, Snel GGM, Bercht BS, Juffo GD. Paratuberculose em um rebanho bovino leiteiro no Estado de Pernambuco, PE. Arquivo do Instituto Biológico 2007b; 74: 73-9.

Mukhtar AM. Berücksichtigung von Heterogenität in Meta-Analyse von Randomisierten Kontrollierten Studien. Diss. med. vet. 2008. Universität Bremen.

Muskens J, Barkema HW, Russchen E, Van Maanen K, Schukken YH, Bakker D. Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in The Netherlands. Veterinary Microbiology 2000; 77: 253-61.

Naser SA, Sagrainsingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. World Journal of Gastroenterology 2014; 20: 7403-15.

Nielsen SS, Thamsborg SM, Houe H, Bitsch V. Bulk-tank milk ELISA antibodies for estimating the prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds. Preventive

Veterinary Medicine 2000; 44: 1-7.

Nielsen SS. Paratuberculosis in Danish dairy cattle - Interpretation of diagnostic information depending on purpose and disease stage Diss. med. vet. 2002. Royal Veterinary and Agricultural University.

Nielsen SS, Jepsen OR, Aagaard K (2007) Control programme for paratuberculosis in Denmark. In: Bulletin-International Dairy Federation - Proceedings of the 1st ParaTB Forum. 23

Nielsen SS, Toft N. A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. Preventive Veterinary Medicine 2009; 88: 1-14.

Nordlund KV, Goodger WJ, Pelletier J, Collins MT. Associations between subclinical paratuberculosis and milk production, milk components, and somatic cell counts in dairy herds. Journal of the American Veterinary Medical Association 1996; 208: 1872-6.

O'Reilly CE, O'Connor L, Anderson W, Harvey P, Grant IR, Donaghy J, Rowe M, O'Mahony P. Surveillance of bulk raw and commercially pasteurized cows' milk from approved Irish liquid-milk pasteurization plants to determine the incidence of *Mycobacterium paratuberculosis*. Applied and environmental microbiology 2004; 70: 5138-44.

Ocepek M, Krt B, Pate M, Pogačnik M. Seroprevalence of paratuberculosis in Slovenia. Slovenian Veterinary Research 2002; 39

Ott SL, Wells SJ, Wagner BA. Herd-level economic losses associated with Johne's disease on US dairy operations. Preventive Veterinary Medicine 1999; 40: 179-92.

Perrier LD. Estudio de la patogenia de la paratuberculosis: relación entre la respuesta inmune y el desarrollo de lesiones en ovinos jóvenes y adultos. Diss. med. vet. 2011. Universidad de León.

Pesqueira MN, Factor C, Mato I, Sanjuán ML, Macias L, Eiras C, Arnaiz I, Camino F, Yus E, Diéguez FJ. Associations between *Mycobacterium paratuberculosis* sero-status, milk quality parameters, and reproduction in dairy cows. Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift 2015; 128: 370-5.

Petit E. Enquete serologique sur la paratuberculose bovine menée dans l'Yonne lors de la campagne 98-99. Épidémiologie et Santé Animale 2001; 40: 23-39.

Pierce ES. Where are all the *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in patients with Crohn's disease? *PLoS Pathogens* 2009; 5: 1-11.

Pillars RB, Grooms DL, Wolf CA, Kaneene JB. Economic evaluation of Johne's disease control programs implemented on six Michigan dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine* 2009a; 90: 223-32.

Pillars RB, Grooms DL, Wolf CA, Kaneene JB. Economic evaluation of Johne's disease control programs implemented on six Michigan dairy farms. *Prev Vet Med* 2009b; 90: 223-32.

Platz SA. Etablierung eines molekularen Schnelltests zum Nachweis von *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* mittels PCR und Real-Time PCR. Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät 2009;

Rad AHF, Bassami MR, Mirzapoor A. Prevalence of MAP in a large dairy herd and its effect on reproductive and production indices. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2010; 9: 149-54.

Raizman EA, Fetrow J, Wells SJ, Godden SM, Oakes MJ, Vazquez G. The association between *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* fecal shedding or clinical Johne's disease and lactation performance on two Minnesota, USA dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine* 2007; 78: 179-95.

Raizman EA, Fetrow JP, Wells SJ. Loss of income from cows shedding *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* prior to calving compared with cows not shedding the organism on two Minnesota dairy farms. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 4929-36.

Restrepo MMZ, Gonzales JDR, Estrada JGM. Paratuberculosis bovina: ¿conocemos la situación real de la enfermedad en la ganadería colombiana. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 2008; 21: 429-35.

Richardson EKB, More SJ. Direct and indirect effects of Johne's disease on farm and animal productivity in a Irish dairy herd. *Irish Veterinary Journal* 2009; 62: 526-32.

Riemann HP, Abbas B. Diagnosis and control of bovine paratuberculosis (Johne's disease). *Advances in veterinary science and comparative medicine* 1983; 27: 481-506.

Robbi C, Rossi I, Nardelli S, Rossi E, Toson M, Marangon S, Vincenzi G, Vicenzoni G (2002) Prevalenza di Paratuberculosis (Johnes disease) nella popolazione di bovine da latte della Regione Veneto. Atti della Societa Italiana di Buiatria. Italien. 283-8

Rodrick J, Herbert J, Richard S. Ruminant paratuberculosis (Johnes's disease): the current status and future prospects. The Cornell Veterinarian 1984; 74: 218-62.

Roma Júnior LC. Características quantitativas e qualitativas da proteína do leite produzido na região Sudeste. Diss. med. vet. 2008. Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz".

Rösner S. Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Acamprosac und Naltrexon in der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten. Diss. med. vet. 2006. Ludwig-Maximilians-Universität.

Rustenbach SJ (2003) Metaanalyse- Eine anwendungsorientierte Einführung, Göttingen. 273

Sá LM, Oliveira J, Santos GR, Brandespim DF, Silva Júnior JL, Mota RA, Pinheiro Júnior JW. Serological evaluation and risk factors for Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection in dairy herds of Microregion Garanhuns, Pernambuco. Pesquisa Veterinária Brasileira 2013; 33: 310-4.

Schloß A. Auswertung eines Sanierungsverfahrens zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Rinderbeständen in Nordrhein-Westfalen. Diss. med. vet. 2000. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Schulz K, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled clinical trials. Journal of the American Medical Association 1995; 273: 408-12.

Schwarzer G, Timmer A, Galandi D, Antes G, Schumacher M (2008) Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

Schweizer-Zoonosenbericht (2010) Zoonosenbericht 2010. Ed BVET BfV. Schweizerische Eidgenossenschaft

Sevilla I, Aduriz G, Garrido JM, Geijo MV, Juste RA (2002) A preliminary survey

on the prevalence of paratuberculosis in dairy cattle in Spain by bulk milk PCR. Proceedings of the 7th International Colloquium on Paratuberculosis. Spain. 32–336

Shook GE, Chaffer M, Wu XL, Ezra E. Genetic parameters for paratuberculosis infection and effect of infection on production traits in Israeli Holsteins. *Animal Genetics* 2012; 43: 56-64.

Smith RL, Grohn YT, Pradhan AK, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, Wolfgang DR, Schukken YH. A longitudinal study on the impact of Johne's disease status on milk production in individual cows. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 2653-61.

Smith RL, Strawderman RL, Schukken YH, Wells SJ, Pradhan AK, Espejo LA, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, Wolfgang DR, Grohn YT. Effect of Johne's disease status on reproduction and culling in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2010; 93: 3513-24.

Smith RL, Gröhn YT, Pradhan AK, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, Wolfgang DR, Schukken YH. The effects of progressing and non-progressing *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection on milk production in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2016; 99: 1383-90.

Sorge US, Lissemore K, Godkin A, Hendrick S, Wells S, Kelton D. Associations between paratuberculosis milk ELISA result, milk production, and breed in Canadian dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2011; 94: 754-61.

Spangler E, Bech-Nielsen S, Heider LE. Diagnostic performance of two serologic tests and fecal culture for subclinical paratuberculosis, and associations with production. *Preventive Veterinary Medicine* 1992; 13: 185-95.

Stärk KD, Frei-Stäheli C, Frei PP, Pfeiffer DU, Danuser J, Audige L, Nicolet J, Strasser M, Gottstein B, Kihm U. Frequency and cost of health problems in Swiss dairy cows and their calves (1993-1994). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1996; 139: 343-53.

Stehman SM (1993) *Moléstia de Johne (Paratuberculose)*, 1 edn, São Paulo. 900

Stephan R. Diagnostische Systeme zum Nachweis von *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*

2007; 2: 222-7.

Sternberg S, Viske D. Control strategies for paratuberculosis in Sweden. *Acta veterinaria Scandinavica* 2003; 44: 247.

Stokes SR, Waldner DN, Jordan ER, Looer ML. *Managing Milk Composition: Normal Sources of Variation*. AgriLife Communications and Marketing, 2000: 4.

Sweeney RW, Whitlock RH, Rosenberger AE. *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *Journal of Clinical Microbiology* 1992; 30: 166-71.

Sweeney RW. Transmission of paratuberculosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1996; 12: 305-12.

Thorel MF, Krichevsky M, Lévy-Frébault VV. Numerical taxonomy of mycobactin-dependent mycobacteria, emended description of *Mycobacterium avium*, and description of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* subsp. nov., *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* subsp. nov., and *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1990; 40: 254-60.

Timms VJ, Gehringer MM, Mitchell HM, Daskalopoulos G, Neilan BA. How accurately can we detect *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection? *Journal of Microbiological Methods* 2011; 85: 1-8.

Tiwari A, VanLeeuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Haddad JP, Tremblay R, Scott HM, Whiting T. Production Effects of Pathogens Causing Bovine Leukosis, Bovine Viral Diarrhea, Paratuberculosis, and Neosporosis. *Journal of Dairy Science* 2007; 90: 659-69.

Tiwari A, VanLeeuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Weersink A. Estimate of the direct production losses in Canadian dairy herds with subclinical *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection. *The Canadian Veterinary Journal* 2008; 49: 569.

Turenne CY, Alexander DC (2010) *Mycobacterium avium* complex In: *Paratuberculosis: Organism, Disease, Control*, 1 edn. CABI, London. 60-72

Twort FW, Ingram GLY (1912) A Method for Isolating and Cultivating the *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosis bovis*, *Johne*, and some

Experiments on the Preparation of a Diagnostic Vaccine for Pseudo-tuberculous Enteritis of Bovines Proceedings of the Royal Society of London. London. 517-42

Vandehaar MJ, Sharma BK, Fogwell RL. Effect of dietary energy restriction on the expression of insulin-like growth factor-I in liver and corpus luteum of heifers. *Journal of Dairy Science* 1995; 78: 832-41.

Villarino MA, Scott HM, Jordan ER. Influence of parity at time of detection of serologic antibodies to *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis on reduction in daily and lifetime milk production in Holstein cows. *Journal of animal science* 2011; 89: 267-76.

Whan LB, Grant IR, Ball HJ, Scott R, Rowe MT. Bactericidal effect of chlorine on *Mycobacterium paratuberculosis* in drinking water. *Letters in applied microbiology* 2001; 33: 227-31.

Whitlock RH, Buergelt C. Preclinical and clinical manifestations of paratuberculosis (including pathology). *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1996; 12: 345-56.

Windsor PA, Whittington RJ. Evidence for age susceptibility of cattle to Johne's disease. *The Veterinary Journal* 2009; 184: 37-44.

Windsor PA, Whittington RJ. Evidence for age susceptibility of cattle to Johne's disease. *Vet J* 2010; 184: 37-44.

Winkelstein WJ. The First Use of Meta-Analysis? *American Journal of Epidemiology* 1998; 147

Yamasaki EM, Brito MF, Mota RA, McIntosh D, Tokarnia CH. Paratuberculose em ruminantes no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 2013; 33: 127-40.

IX. DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. med. vet. Gabriela Knubben-Schweizer danke ich ganz herzlich für die ganze Geduld und Unterstützung bei der Durchführung der Meta-Analyse, sowie bei der Überlassung des Themas.

Frau Anna Rieger, meinem statistischen Beistand, die mir auf einfache Weise das Statistikprogramms „R“ vertraut gemacht hat. Für die außergewöhnliche Unterstützung und Durchsicht des Manuskripts. Liebe Anna, vielen lieben Dank!

Herrn Oliver Stadler bedanke ich mich für die Ratschläge zur technischen Durchführung der Studie.

Für die Korrektur der Arbeit und Geduld, bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Schlee und allen die mir dabei behilflich waren.

Meinem Freund, der besonders gute Nerven hatte, der für mich immer da war und mir Mut gemacht hat. Ohne Dich wäre ich nicht so weit gekommen! Auch ein lieben Dank an die ganze Familie Herrmann!

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, obwohl sie ganz weit weg ist, haben sie mir das alles ermöglicht! Ich freue mich jedes mal auf ein Wiedersehen, auf mein Zuhause, ich liebe Euch! Liebe Elise, danke für deine Unterstützung in all den Jahren! Ohne Dich wäre das ganze nicht möglich gewesen!