

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

Untersuchung auf maternale Antikörper gegen das
porcine Circovirus Typ 2 bei Saugferkeln in
Abhängigkeit vom Impfschema der Muttersauen

von Michael Johannes Faderl

aus Eggenfelden

München 2022

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

Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

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. Mathias Ritzmann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Elke Rauch

Tag der Promotion: 12. Februar 2022

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	3
1.	Porcines Circovirus Typ 2 (PCV2).....	3
1.1.	Taxonomie.....	3
1.2.	Morphologie.....	3
1.3.	PCV2-Genotypen.....	4
1.4.	Ausscheidung und Übertragung.....	5
1.5.	PCV2-assoziierte Krankheitsbilder	5
1.5.1.	PCV2-subclinical infection (PCV2-SI).....	6
1.5.2.	PCV2-systemic disease (PCV2-SD).....	6
1.5.3.	PCV2-reproductive disease (PCV2-RD).....	7
1.5.4.	Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS).....	8
1.5.5.	PCV2-lung disease (PCV2-LD).....	9
1.5.6.	PCV2-enteric disease (PCV2-ED).....	10
1.5.7.	PCV2-assoziierte Neuropathien.....	10
2.	Weitere Subtypen porciner Circoviren.....	10
2.1.	Porcines Circovirus Typ 1 (PCV1).....	10
2.2.	Porcines Circovirus Typ 3 (PCV3).....	11
2.3.	Porcines Circovirus Typ 4 (PCV4).....	12
3.	Serokonversion nach PCV2-Infektionen.....	12
4.	Vakzination gegen PCV2.....	13
4.1.	Entwicklung von Vakzinen.....	13
4.2.	Interferenzen mit maternalen Antikörpern.....	15
4.3.	Impfung von Muttersauen.....	16
4.4.	Impfung von Saugferkeln.....	17
5.	Diagnostische Verfahren.....	18
5.1.	Polymerase-chain-reaction (PCR).....	18
5.2.	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).....	19
5.3.	Histologische Untersuchung mittels Immunhistochemie und in-situ-Hybridisierung.....	20

III.	MATERIAL UND METHODEN.....	22
1.	Ziel der Studie.....	22
2.	Studienaufbau.....	22
2.1.	Einteilung der Studienbetriebe.....	22
2.2.	Allgemeine Hintergrundinformationen über die Betriebe.....	24
3.	Impfmanagement der Betriebe.....	25
3.1.	Impfschemata der Betriebe.....	25
3.1.1.	Impfschemata der Betriebe der Kategorie 1.....	25
3.1.1.1.	Impfung der Muttersauen.....	25
3.1.1.2.	Impfung der Jungsauen.....	26
3.1.1.3.	Impfung der Saugferkel.....	26
3.1.2.	Impfschemata der Betriebe der Kategorie 2.....	28
3.1.2.1.	Impfung der Jungsauen.....	28
3.1.2.2.	Impfung der Saugferkel.....	28
3.1.3.	Impfschemata der Betriebe der Kategorie 3.....	29
3.2.	Verwendete Impfstoffe.....	30
4.	Probennahme.....	30
4.1.	Auswahl der beprobten Tiere.....	30
4.2.	Durchführung der Probennahme.....	31
5.	Aufbereitung der Proben.....	31
6.	Serologische Untersuchung.....	32
7.	Statistische Auswertung.....	32
IV.	ERGEBNISSE.....	34
1.	Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Altersgruppe der Saugferkel und Impfkategorie.....	34
2.	Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Parität der Muttersauen und Impfkategorie	36

3.	Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Größe der Saugferkel und Impfkategorie.....	40
4.	Ergebnisse der maternalen PCV2-Antikörpertiter der einzelnen Impfkategorien auf Betriebsebene	41
4.1.	Kategorie 1.....	41
4.2.	Kategorie 2.....	42
4.3.	Kategorie 3.....	43
4.4.	Kategorie 4.....	44
V.	DISKUSSION.....	46
1.	Einfluss der Impfhistorie der Muttersauen auf maternale PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel.....	46
2.	Einfluss weiterer Faktoren auf maternale PCV2-Antikörpertiter..	48
2.1.	Alter der Saugferkel.....	48
2.2.	Parität der Muttersauen.....	49
2.3.	Größe der Saugferkel.....	51
3.	Auswirkungen der Ergebnisse auf Empfehlungen für PCV2-Impfstrategien.....	52
3.1.	PCV2-Impfung der Muttersauen.....	52
3.2.	PCV2-Impfung der Jungsauen.....	54
3.3.	PCV2-Impfung der Saugferkel.....	55
4.	Einfluss und Bedeutung von Impfstoffen auf maternale PCV2-Antikörpertiter und Impfschutz der Saugferkel.....	58
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	61
VII.	SUMMARY.....	63
VIII.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	65
IX.	TABELLENVERZEICHNIS.....	66
X.	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
XI.	ANHANG.....	87

XII.	DANKSAGUNG.....	97
-------------	------------------------	-----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
AAS	Würfe älterer Altsauen
ADWG	average daily weight gain
APE	acute pulmonary edema
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cap	Kapsid
CD4 ⁺	Cluster of differentiation 4-positiv
CD8 ⁺	Cluster of differentiation 8-positiv
ct	cycle threshold
d	Tage
DNA	deoxyribonucleic acid
E	Eigenremontierung
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EU	ELISA-units
Fa.	Firma
FE	Ferkelerzeugerbetrieb
G	Deutschland (Germany)
GB	geschlossener Betrieb
ID	Identifikationsnummer
IFN- γ	Interferon gamma
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
JAS	Würfe jüngerer Altsauen
JS	Jungsau
JSW	Jungsauenwürfe
KB	kontinuierliche Belegung
KI	Konfidenzintervall

L	groß (large)
<i>L. intracellularis</i>	<i>Lawsonia intracellularis</i>
LM	Lebensmonat
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
M	mittelgroß (medium)
<i>M. hyopneumoniae</i>	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>
<i>M. hyorhinae</i>	<i>Mycoplasma hyorhinae</i>
MDA	maternal derived antibodies
ml	Milliliter
MS	Muttersau
NA	neutralisierende Antikörper
nm	Nanometer
OD	optical density
ORF	open reading frame
p.i.	post infectionem
PCR	polymerase chain reaction
PCV1	porcine Circovirus Typ 1
PCV2	porcine Circovirus Typ 2
PCV2-ED	PCV2-enteric disease
PCV2-LD	PCV2-lung disease
PCV2-RD	PCV2-reproductive disease
PCV2-SD	PCV2-systemic disease
PCV2-SI	PCV2-subclinical infection
PCV3	porcine Circovirus Typ 3
PCV4	porcine Circovirus Typ 4
PCVAD	porcine circovirus associated diseases
PCVD	porcine circovirus diseases
PDNS	porcine dermatitis and nephropathy syndrome
PK-15	porcine kidney 15 cells
PMWS	post-weaning multisystemic wasting syndrome

PPV	porcines Parvovirus
PRDC	porcine respiratory disease complex
PRRSV	porcine reproductive and respiratory syndrome virus
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
rep	Replikase
R/R	Rein-Raus-Verfahren
S	klein (small)
<i>Salmonella spp.</i>	Salmonellen-Spezies
SF	Saugferkel
SIV	Schweineinfluenzavirus
S/N	sample to negative
<i>Taq</i>	<i>Thermus aquaticus</i>
vgl.	vergleiche
Z	Zukauf
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Seit dem ersten Nachweis des porcinen Circovirus Typ 2 (PCV2) im Jahre 1998 (Meehan et al., 1998) gehören PCV2-Viren zu den am häufigsten auftretenden Viren in Hausschweinpopulationen mit einer Seroprävalenz von bis zu 100 % (Franzo et al., 2016). Das Virus tritt ubiquitär auf (Oliver-Ferrando et al., 2016) und ist mitverantwortlich für verschiedene Krankheitsbilder, die unter dem Begriff PCVD (porcine circovirus diseases) oder PCVAD (porcine circovirus-associated diseases) zusammengefasst werden (Ouyang et al., 2019). Der Verlauf kann sich klinisch oder subklinisch darstellen (Ouyang et al., 2019). Mittlerweile sind vier verschiedene Spezies von porcinen Circoviren bekannt. Die Identifizierung der neuesten Spezies (PCV4) mit eindeutiger Verwandtschaft zu den anderen drei bekannten porcinen Circoviren erfolgte im April 2019 bei Schweinen in der Hunan-Provinz in China (Zhang et al., 2020). Dies ist ein weiteres Indiz für die bereits zuvor beschriebene enorme Plastizität der porcinen Circoviren (Karuppannan et al., 2017). Trotz der Einführung von kommerziellen Impfstoffen gegen PCV2 ab dem Jahr 2007 und einem darauffolgenden signifikanten Rückgang von wirtschaftlichen Einbußen, zirkuliert das Virus weiterhin selbst in geimpften Beständen - auch aufgrund der hohen Mutationsrate des Virus (Kekarainen u. Segalés, 2015). Während es vor Einführung der PCV2-Impfung weltweit zu akuten klinischen Krankheitsausbrüchen kam, erfolgten nach Einführung der Impfung selbstlimitierende subklinische Infektionen mit allenfalls gelegentlichen klinischen Ausbrüchen (Figueras-Gourgues et al., 2019). PCV2-Vakzine sind in der Lage, die Viruslast zu senken und daraus resultierende Gewebeschäden zu minimieren (Martelli et al., 2016). In diesem Zusammenhang ist der Einfluss maternaler Antikörper (MDA) bei den Saugferkeln zum Zeitpunkt der Impfung, die zumeist im Alter von drei Wochen erfolgt, im Hinblick auf etwaige Interferenzen mit dem Impfstoff hinsichtlich des Impferfolges von hoher Bedeutung. Gerade bei der humoralen Immunantwort konnten in verschiedenen Studien bei hohen MDA-Titern Interferenzen nachgewiesen werden und bestätigen, dass PCV2-Impfungen von Saugferkeln zu Zeitpunkten, an denen die MDA-Titer hoch sind, eine niedrigere Immunantwort auslösen und folglich ineffizienter sind (Opriessnig et al., 2008; Fraile et al., 2012; Oh et al., 2014; Martelli et al., 2016). Diese Gesichtspunkte müssen bei der Auswahl des

optimalen Impfzeitpunktes berücksichtigt werden. Bei der Analyse einer Vielzahl von anderen Studien konnte hingegen keine negative Beeinflussung des Impferfolges bei hohen MDA-Titern festgestellt werden (Poulsen Nautrup et al., 2021).

In der vorliegenden Studie erfolgte in verschiedenen Sauenbetrieben mittels Serumproben von Saugferkeln, deren Muttersauen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gegen PCV2 geimpft wurden, ein Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Ferkel. Ziel der Studie ist es, den Einfluss von Impfstrategien auf die maternalen Antikörpertiter zu untersuchen und daraus Empfehlungen für Impfstrategien gegen das PCV2-Virus zu entwickeln.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Porcines Circovirus Typ 2 (PCV2)

1.1. Taxonomie

Die verschiedenen porcinen Circoviren gehören der Gattung Circovirus an. Die Gattung Circovirus wird der Familie der Circoviridae zugeordnet, welche die kleinsten bekannten autonom replizierenden Viren sind (Breitbart et al., 2017). Zur Familie der Circoviridae gehört außerdem noch die Gattung Cyclovirus. Viren dieser Gattung unterscheiden sich jedoch in der genomischen Struktur und der Ausrichtung der kodierenden offenen Leserahmen (open reading frames (ORF)) (Rosario et al., 2017; Klaumann et al., 2018).

1.2. Morphologie

1998 wurde zum ersten Mal das pathogene PCV2-Virus als Abgrenzung zum apathogenen PCV1-Virus erwähnt (Meehan et al., 1998). Dieses Virus wurde ab diesem Zeitpunkt mit dem post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS), das zum ersten Mal bereits 1991 in Kanada beobachtet wurde (Harding, 1997), in Verbindung gebracht. Fortan führte es durch diverse Krankheitsbilder bis zur Einführung von kommerziellen Impfstoffen weltweit zu enormen wirtschaftlichen Einbußen (Karuppannan et al., 2017). PCV2 ist ein unbehülltes Virus mit ikosaedrischer Symmetrie und einem einzelsträngigen DNA-Genom mit 1766 bis 1768 Nukleotiden (Guo et al., 2010). Das Genom umfasst schätzungsweise elf ORF (Hamel et al., 1998), wobei für die Virusvermehrung die kodierenden Proteine von ORF1 und ORF2 unabdingbar sind (Karuppannan et al., 2017), während ORF3 ein Protein kodiert, das an der Apoptose der infizierten Zellen beteiligt ist (Liu et al., 2005). ORF4 kodiert ein Protein, das die Aktivität von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen und die Wirkung eines Enzyms (Caspase), das bezüglich des programmierten Zelltodes während einer PCV2-Infektion eine Rolle spielt, negativ beeinflusst (He et al., 2013). ORF1 kodiert die Proteine, die für die virale Replikation zuständig sind und als “rep“ beziehungsweise “rep” bezeichnet werden, während ORF2 das immunogene Kapsidprotein (cap) kodiert (Fenaux et al., 2004). Das ORF2-Gen ist das Hauptziel für das Auslösen einer Immunantwort und befindet sich daher unter stärkerem selektivem Druck als die

anderen Gene (Franzo et al., 2016). Dies erklärt auch die höhere Mutationsrate dieses Genes (Karuppannan et al., 2017).

1.3. PCV2-Genotypen

Die Diversität der Nukleotide der ORF2-Sequenz lässt inzwischen eine Differenzierung von neun verschiedenen Genotypen (PCV2a-i) zu (Franzo u. Segalés, 2020). Seit der Entdeckung von PCV2 Ende der 1990er Jahre entwickelte sich das Virus immer weiter. Dabei sind zwei einschneidende Genotyp-Veränderungen („genotype shifts“) besonders hervorzuheben (Ouyang et al., 2019). Der erste „genotype shift“ fand Anfang der 2000er Jahre statt, als PCV2b PCV2a im weltweiten Vergleich als den Genotyp mit der höchsten Prävalenz ablöste (Franzo u. Segalés, 2018). Dies führte in Nordamerika und Europa zu gravierenden klinischen Krankheitsausbrüchen (Franzo u. Segalés, 2018). Nach Einführung der flächendeckenden Impfungen gegen PCV2 stieg in den letzten Jahren die Prävalenz von PCV2d weltweit stetig an (Karuppannan et al., 2017). Dies ist der zweite „genotypic shift“ (Xiao et al., 2015). PCV2d wurde dabei zunächst als Mutant von PCV2b bezeichnet (Opriessnig et al., 2014). In Proben von ein und demselben Tier können auch gleichzeitig unterschiedliche PCV2-Genotypen nachgewiesen werden (Correa-Fiz et al., 2018; Eddicks et al., 2018; Beisl, 2020). In-vitro- und in-vivo-Studien beweisen potentielle virale Rekombinationen (Franzo u. Segalés, 2018). Während PCV2d eine ähnliche Virulenz wie PCV2b und PCV2a aufweist (Opriessnig et al., 2014), ist die klinische Bedeutung der weiteren Genotypen weitestgehend unbekannt (Franzo u. Segalés, 2018). In Mitteleuropa sind laut Eddicks et al. (2018) nach wie vor PCV2a und PCV2b am weitesten verbreitet. In ihrer Studie wurden Blutproben von Mastschweinen von Betrieben aus Deutschland, den Niederlanden und der Schweiz untersucht. In jeweils 42,5 % der Proben wurden die Genotypen PCV2a und 2b nachgewiesen, während PCV2d alleine nur in 4,3 % der Proben vorkam. Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie von Beisl (2020), bei der Speichelproben von Mastschweinen aus 86 deutschen Betrieben untersucht wurden, bei exakt 50 % der 32 PCV2-positiven Bestände PCV2d nachgewiesen, während PCV2a in 31,3 % und PCV2b in 12,5 % der PCV2-positiven Betrieben auftraten.

Das zukünftige Auftauchen weiterer neuer Genotypen ist sehr wahrscheinlich, da PCV2 das einzelsträngige DNA-Virus mit der höchsten Nukleotidsubstitutionsrate

pro Jahr ist und somit die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung neuer Mutationen des Genoms hoch ist (Firth et al., 2009).

1.4. Ausscheidung und Übertragung von PCV2

Es gibt verschiedene Wege der Übertragung von PCV2. Den Hauptansteckungsweg stellt die Übertragung des Virus durch direkten oro-nasalen Kontakt mit infizierten Schweinen oder deren Kot oder Urin dar (Gillespie et al., 2009). Segalés et al. (2005) unterscheiden die respiratorische (nasale und tracheo-bronchiale) von der oralen (tonsillaren) Sekretion des Virus sowie eine Ausscheidung über Kot und Urin. Die Ausscheidung kann sowohl bei infizierten Schweinen mit klinischen Symptomen als auch bei subklinisch infizierten Schweinen ohne Krankheitssymptome erfolgen, wobei die ausgeschiedene Viruslast bei klinisch infizierten Schweinen größer ist (Segalés et al., 2005). Auch eine vertikale Übertragung des Virus über die Plazenta bei infizierten Muttersauen auf die Feten (Pensaert et al., 2004) sowie auf die Saugferkel durch das Kolostrum (Shibata et al., 2006) werden beschrieben. Eine Übertragung durch Sperma von infizierten Ebern ist ebenfalls möglich (Gillespie et al., 2009).

1.5. PCV2-assoziierte Krankheitsbilder

Bislang sind die exakten Mechanismen von PCVD bzw. PCVAD noch nicht genau bekannt (Ren et al., 2016). Allerdings ist laut verschiedener Studien davon auszugehen, dass Co-Infektionen mit anderen Pathogenen wie dem porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), dem porcinen Parvovirus (PPV), dem Schweineinfluenzavirus (SIV), *Mycoplasma (M.) hyopneumoniae* und *Salmonella spp.* sowie hohe Viruslasten von PCV2 den Schweregrad von PCVD bzw. PCVAD beeinflussen und erhöhen dürften (Olvera et al., 2004; Ouyang et al., 2019). Eine retrospektive Studie des Iowa State Veterinary Diagnostic Laboratory zeigte zum Beispiel, dass es sich bei 98 % von 464 Proben, bei denen im Zeitraum von Januar 2000 bis September 2001 immunhistochemisch PMWS diagnostiziert wurde, um Co-Infektionen handelte (Pallarés et al., 2002). Bei knapp 52 % der Proben war PRRSV einer der beteiligten Erreger. Segalés (2012) teilt die PCVD in PCV2-subclinical infection (PCV2-SI), PCV2-systemic disease (PCV2-SD; frühere Bezeichnung: post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)), PCV2-reproductive disease (PCV2-RD), porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS), PCV2-lung disease (PCV2-LD) und PCV2-

enteric disease (PCV2-ED) ein, wobei er die PCV2-SI aus wirtschaftlicher Sicht insgesamt für am bedeutendsten erachtete.

1.5.1. PCV2-subclinical infection (PCV2-SI)

Segalés (2012) wählte den Begriff PCV2-SI für die Fälle, in denen es ohne offensichtliche klinische Anzeichen zu verminderten täglichen Gewichtszunahmen kommt. PCV2-Infektionen und Läsionen können dabei auf ein oder zwei Lymphknoten begrenzt sein und zu PCV2-assoziiierter Lymphadenitis und Vaskulitis führen (Kim u. Chae, 2005; Opriessnig et al., 2006a). Außerdem wird angenommen, dass subklinische PCV2-Infektionen den Impferfolg anderer Impfungen negativ beeinflussen (Segalés, 2012). Dies bestätigt eine experimentelle Studie von Opriessnig et al. (2006), in der bewiesen wurde, dass PCV2-Infektionen einen nachteiligen Effekt auf die Entwicklung einer protektiven Immunität der PRRSV-Impfung haben.

1.5.2. PCV2-systemic disease (PCV2-SD)

PCV2-SD kann akut oder chronisch auftreten und tritt zumeist nach dem Absetzen im Alter zwischen fünf und 16 Wochen auf (Ellis et al., 1998; Allan u. Ellis, 2000; Kurmann et al., 2011). Klinische Anzeichen von Tieren mit PCV2-SD sind verminderte Gewichtszunahmen, blasse oder ikterische Tiere sowie Tiere mit struppigem Haarkleid, vergrößerten Lymphknoten, Dyspnoe oder dunkelfarbigem bzw. auch profusem Durchfall (Harding u. Clark, 1997; Opriessnig et al., 2007). Die Mortalität beträgt normalerweise circa 10 %, kann aber bei schweren Ausbrüchen auch durchaus bis zu 50 % betragen (Harding u. Clark, 1997; Allan u. Ellis, 2000). Charakteristisch für PCV2-SD sind lymphohistiozytäre oder granulomatöse inflammatorische Läsionen in lymphatischen Geweben und/oder in Lunge, Leber, Niere, Herz und Darm (Opriessnig et al., 2007). Um PCV2-SD in Abgrenzung zu den anderen PCVADs zu diagnostizieren, sollten PCV2-Antigene in mindestens einem lymphatischen Gewebe (Lymphknoten, Tonsillen, Milz) und in einem Organsystem (Lunge, Leber, Niere, Herz oder Darm) nachgewiesen werden (Opriessnig et al., 2007). Makroskopisch werden bei der PCV2-SD zumeist vergrößerte Lymphknoten, nicht kollabierende und bräunlich gesprenkelte Lungen und in chronischen Fällen auch Nieren mit weißen Herden beobachtet (Opriessnig et al., 2007). Auch Magengeschwüre können in diesem Zusammenhang vor allem bei blassen, anämischen Schweinen auftreten (Gillespie

et al., 2009).

1.5.3. PCV2-reproductive disease (PCV2-RD)

Nicht-eitrige nekrotisierende oder fibrinöse Myokarditiden verursacht von PCV2-Antigenen sind typische Läsionen, die bei totgeborenen bzw. lebensschwachen Ferkeln pathologisch in Folge von PCV2-RD auftauchen (Mikami et al., 2005; Opriessnig et al., 2007). 1999 wurden in Kanada zum ersten Mal PCV2-Antigene in Feten von einem abortierten Wurf in Abwesenheit von anderen Aborterregern wie PPV, PRRSV und Enteroviren nachgewiesen (West et al., 1999). Dies war der erste Nachweis einer vertikalen PCV2-Virusübertragung auf die Feten und damit verbundenen Reproduktionsstörungen. Neben Aborten, Totgeburten und einer erhöhten Ferkelsterblichkeit in Zusammenhang mit der Geburt lebensschwacher Ferkel kommen, ähnlich der PPV-Infektionen, bei der PCV2-RD auch mumifizierte Feten - verursacht durch einen fetalen Tod zwischen dem 42. und 105. Trächtigkeitstag - vor (Madson et al., 2009). Eine Studie von Mateusen et al. (2007) zeigt, dass sich PCV2-Viren in Embryonen replizieren können und eine Infektion der Embryonen mit PCV2 vor dem 21. Trächtigkeitstag in den meisten Fällen auch zu Fruchtresorptionen führt. Unter Feldbedingungen tritt die PCV2-RD relativ selten auf (Opriessnig et al., 2007). Dies unterstreicht auch eine Studie von Eddicks et al. (2016), in der die Prävalenz von intrauterinen PCV2-Infektionen in 20 bayerischen Betrieben untersucht wurde. Da bei keinem der unmittelbar nach der Geburt beprobten Ferkel IgG-Antikörper gegen PCV2 oder PCV2-DNA nachgewiesen wurde, kommen sie zu dem Ergebnis, dass diaplazentare PCV2-Infektionen keine große Rolle spielen und PCV2-Infektionen der Saugferkel während der Säugetzeit wesentlich bedeutender sind. Auch Maurer (2020) misst horizontalen Ansteckungswegen eine wesentliche Bedeutung beim Nachweis von frühen PCV2-Infektionen bei Saugferkeln bei. Dass die Prävalenz von PCV2 sehr hoch ist und es in den meisten Herden nicht zu klinischen Ausbrüchen kommt (Segalés, 2012), lässt darauf schließen, dass die meisten Sauenherden dagegen immun sind (Opriessnig et al., 2007). So sind aufgrund mangelnder Antikörperentwicklung vor allem Jungsauen und Sauen aus PCV2-seronegativen Betrieben von PCV2-RD betroffen (Segalés, 2012). Auch die Übertragung von PCV2 über Sperma von infizierten Ebern kann zu Reproduktionsstörungen, Serokonversion bei den Sauen und intrauterinen Infektionen der Feten führen (Madson et al., 2009; Segalés, 2012).

1.5.4. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS)

Im Jahr 2000 wurde mittels PCR und Restriktionslängenpolymorphismus erstmals PCV2 als ein Agens des PDNS-Syndroms identifiziert (Rosell et al., 2000). PDNS wurde bereits Anfang der 1990er-Jahre erstmals beschrieben (Smith et al., 1993). Charakteristisch für PDNS ist das akute Auftreten von Hautläsionen in Form von rot bis lila gefärbten flächenhaften bis petechialen Blutungen, die vorwiegend an den Hintergliedmaßen, in der Perinealregion und in bestimmten Bereichen am Abdomen, Thorax sowie hinter den Ohren auftreten (Drolet et al., 1999; Ritzmann et al., 2005). Außerdem können die betroffenen Tiere Anorexie, Lethargie, Fieber, Steifbeinigkeit und Dyspnoe aufweisen (Drolet et al., 1999). Nach überstandener Erkrankung werden die Läsionen von schwarzen Krusten bedeckt und lösen sich normalerweise nach zwei bis drei Wochen ab, wobei Narben zurückbleiben können (Drolet et al., 1999). Allerdings ist die Mortalitätsrate gerade bei Schweinen, die älter als drei Monate sind, sehr hoch und kann bis zu 100 % erreichen (Segalés, 2012). Die Tiere verenden zumeist wenige Tage nach Entwicklung erster Symptome (Drolet et al., 1999). Auch jüngere Tiere ab einem Alter von fünf Wochen können betroffen sein (Gillespie et al., 2009). Makroskopisch sind vergrößerte, blasse, wachsartig scheinende Nieren mit petechialen Hämorrhagien auffallend (Opriessnig et al., 2007). Außerdem können in Verbindung mit der Krankheit Körperhöhlenergüsse, subkutane Ödeme, Pneumonien, gastrische Ulcera, vermehrte Synovialflüssigkeit sowie vergrößerte inguinale Lymphknoten auftreten (Drolet et al., 1999; Ritzmann et al., 2005). Typische mikroskopische Befunde sind systemische Vaskulitiden mit dermalen und epidermalen Nekrosen sowie nekrotisierende und fibrinöse Glomerulonephritiden (Opriessnig et al., 2007). Die mikroskopischen Befunde deuten darauf hin, dass bei der Erkrankung Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III ablaufen und sich an den glomerulären und vaskulären Kapillarwänden Immunkomplexe von Antigenen und Antikörpern ablagern (Gillespie et al., 2009). Schweine mit schwerwiegenden Glomerulonephritiden sind normalerweise urämisch und weisen hohe Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut auf (Drolet et al., 1999). Ritzmann et al. (2005) beschreiben darüber hinaus eine Neutrophilie bei den betroffenen Tieren. Co-Infektionen mit PPRSV (Rosell et al., 2000; Choi u. Chae, 2001), *Pasteurella multocida* (Lainson et al., 2002) und weiteren bakteriellen Erregern wurden bei PDNS beobachtet (Gillespie et al., 2009). Krakowka et al. (2009) beweisen, dass PDNS nicht zwingendermaßen mit der

Beteiligung von PCV2 assoziiert sein muss.

1.5.5. PCV2-lung disease (PCV2-LD)

PCV2 spielt neben anderen Pathogenen wie PRRSV, SIV und *M. hyopneumoniae* eine Rolle im porcine respiratory disease complex (PRDC) (Harms et al., 2002; Kim et al., 2003; Eddicks et al., 2021). Klinisch ist PCV2-LD oft schwer von der systemischen PCV2-Infektion zu unterscheiden, da sich die typischen Symptome von PCV2-LD wie verminderte Wachstumsraten, verringerte Futterverwertung, Anorexie, Fieber und Dyspnoe teilweise mit denen von PCV2-SD decken (Kim et al., 2003). Histopathologische Befunde bleiben bei der PCV2-LD jedoch auf die Lunge begrenzt und umfassen granulomatöse bronchointerstitielle Pneumonien mit geringen bis schwerwiegenden nekrotisierenden und ulzerativen Bronchiolitiden und peribronchialen Fibrosen (Opriessnig et al., 2007). Im Gegenzug liegen bei PCV2-SD auch Veränderungen in lymphatischen Geweben vor (Segalés, 2012). In Studien von Harms et al. (2002) und Kim et al. (2003) wurden PCV2-Antigene und die entsprechenden Läsionen vor allem in Lungen von akuten und schwerwiegend erkrankten Schweinen gefunden. Dies lässt darauf schließen, dass PCV2 eine pathogene Rolle im PRDC spielt und die Beteiligung von PCV2 am Komplexgeschehen die Lungenläsionen verschlimmert und so den Schweregrad und die Dauer von respiratorischen Erkrankungen betroffener Schweine negativ beeinflusst (Harms et al., 2002). Hansen et al. (2010) sehen PCV2 zum einen als einen Wegbereiter für sekundäre respiratorische Pathogene im PRDC, zum anderen kann PCV2 jedoch auch selbst als sekundäres Pathogen fungieren. PCV2 hat außerdem das Potential, erworbene Immunitäten gegenüber anderen respiratorischen Pathogenen wie z. B. PRRSV (Opriessnig et al., 2006b) negativ zu beeinflussen und somit den Impferfolg gegenüber diesen Pathogenen zu reduzieren (Hansen et al., 2010). Cino-Ozuna et al. (2011) konnten die Beteiligung von PCV2 bei einer besonders schweren und perakut verlaufenden Form, die sie als acute pulmonary edema (APE) bezeichneten, nachweisen. Vor allem Aufzuchtferkel sind betroffen und verenden trotz Impfung nach plötzlichem Auftreten von Atemnot oder auch ohne vorherige Krankheitsanzeichen aufgrund von Lungenödemen (Cino-Ozuna et al., 2011).

1.5.6. PCV2-enteric disease (PCV2-ED)

PCV2-ED tritt meist bei Schweinen in einem Alter von acht bis 16 Wochen auf (Opriessnig et al., 2007) und sollte als Differentialdiagnose einer *Lawsonia* (*L.*) *intracellularis*-Infektion bei Tieren dieses Alters nicht außer Acht gelassen werden, wie eine Studie von Jensen et al. (2006) zeigt. Hier wurde bei knapp über der Hälfte der nachgewiesenen Enteritiden histopathologisch eine Co-Infektion mit *L. intracellularis* und bei knapp über einem Drittel eine Infektion mit PCV2 in Abwesenheit von *L. intracellularis* diagnostiziert. In beiden Fällen treten nekrotisierende Ileitiden und Colitiden auf (Jensen et al., 2006). Bei der PCV2-ED zeigen die betroffenen Tiere Diarrhoe, verlangsamtes Wachstum und es treten gesteigerte Mortalitätsraten auf (Gillespie et al., 2009). In Abgrenzung zur PCV2-SD sind die für PCV2 charakteristischen Läsionen und PCV2-Antigene bei der PCV2-ED nur in Peyer-Platten und in keinem anderen lymphatischen Gewebe zu finden (Kim et al., 2004). In den Peyer-Platten des Dün- und Dickdarmes treten granulomatöse Entzündungen und eine Lymphozytendepletion auf (Kim et al., 2004).

1.5.7. PCV2-assoziierte Neuropathien

In seiner Übersicht zählt Segalés (2012) im Gegensatz zu anderen Autoren PCV2-assoziierte Neuropathien nicht zu den PCVDs. Dabei wiesen Stevenson et al. bereits im Jahr 2001 bei Ferkeln mit Kongenitaltremor PCV2-Antigene nach. Aber auch bei älteren Tieren nach dem Absetzen und zu Beginn der Mastperiode konnte in verschiedenen Studien bei Tieren mit neuralen Läsionen in Form von cerebellaren lymphohistozytären Vaskulitiden kombiniert mit Hämorrhagien, lymphohistozytären Meningitiden sowie fibrinoiden Gefäßdegenerationen des Kleinhirns immunhistochemisch PCV2 nachgewiesen werden (Corrêa et al., 2007; Seeliger et al., 2007).

2. Weitere Subtypen porciner Circoviren

2.1. Porcines Circovirus Typ 1 (PCV1)

Das Porcine Circovirus Typ 1 (PCV1) wurde zum ersten Mal im Jahr 1974 als persistierende Kontaminante einer Schweinenierenzelllinie (PK-15) entdeckt (Tischer et al., 1974) und 1982 zum ersten Mal als zirkuläres, einzelsträngiges

DNA-Virus mit einem Durchmesser von 17 nm beschrieben, wobei von den getesteten Tieren nur bei Schweinen Antikörper auftauchten. Damit war zum ersten Mal vom porcinen Circovirus die Rede (Tischer et al., 1982). PCV1-Antikörper wurden daraufhin sowohl bei Hausschweinen als auch bei Wildschweinen gefunden. Allerdings wurden bei weiteren weltweiten Feldstudien sowie bei experimentellen Infektionen mit PCV1 keine Krankheitsentstehungen beobachtet, weshalb PCV1 als apathogen angesehen wird (Allan et al., 1995; Tischer et al., 1995; Karuppannan et al., 2017).

2.2. Porcines Circovirus Typ 3 (PCV3)

2015 wurde in einem Betrieb in den USA mit allgemein erhöhter Sauenmortalität anhand von Gewebeproben von Sauen mit Anzeichen von PDNS und reproduktiven Störungen (z. B. unterdurchschnittliche Konzeptionsraten) und deren abortierten Feten zum ersten Mal das Porcine Circovirus Typ 3 (PCV3) identifiziert (Palinski et al., 2017). Im Voraus wurden die betroffenen Proben immunhistochemisch und per qPCR negativ auf PCV2 getestet. In einer weiteren Studie von Fux et al. (2018) wurde in 40 von 53 deutschen Mastbetrieben mit respiratorischen Problemen mittels Serumproben PCV3-DNA nachgewiesen. PCV3 unterscheidet sich genetisch relativ deutlich von PCV2. Metagenomische Sequenzierungen und Analysen ergaben Aminosäuren-Übereinstimmungen von lediglich 48% im rep-Protein und 26% im cap-Protein (Arruda et al., 2019). PCV3 ist aus etwa 2000 Nukleotiden aufgebaut (Palinski et al., 2017). Bis heute sind drei ORFs identifiziert, wobei bisher lediglich ORF1 und ORF2 genauer charakterisiert wurden (Franzo et al., 2019). ORF1 kodiert anscheinend am positiven DNA-Strang lediglich für ein Replikase (rep)-Protein, während ORF2 am negativen Strang für ein Kapsid (cap)-Protein kodiert (Palinski et al., 2017; Franzo et al., 2019). Weltweite retrospektive Studien bewiesen, dass PCV3 bereits seit Jahrzehnten weltweit in den Hausschweinpopulationen kursiert. Die bis heute älteste verwandte PCV3-Linie wurde in einem knapp über 50 Jahre alten Isolat nachgewiesen (Saraiva et al., 2018). Bei vielen mit PCV2 assoziierten Krankheitsbildern wurde mittlerweile die Anwesenheit von PCV3 nachgewiesen. Neben PDNS und Reproduktionsstörungen wurde das PCV3-Virus mittlerweile auch bei multisystemischer Inflammation und Myocarditis von zwei bis zehn Wochen alten Ferkeln (Phan et al., 2016), bei respiratorischen Erkrankungen als Teil des PRDC-Komplexes bei Mastschweinen (Kedkovid et al., 2018), beim

Ferkelzittern (Chen et al., 2017) sowie bei Absetzferkeln mit Diarrhoe (Zhai et al., 2017) mit einer erhöhten Prävalenz im Vergleich zu klinisch gesunden Ferkeln nachgewiesen. Die Tatsache, dass PCV3 auch bei vielen scheinbar gesunden Schweinen nachgewiesen wird, erschwert eine Aussage über die tatsächliche Pathogenität des PCV3-Virus in Abwesenheit von weiteren Erregern (Klaumann et al., 2018). Dass PCV3-Viren gemeinsam mit den PCV2-Viren eine Rolle bei PCVAD spielen können, unterstreichen verschiedene Studien, bei denen Co-Infektionen der beiden Virusarten nachgewiesen wurden. So war dies z. B. bei einer Studie von Li et al. (2018) bei 27,6 % sowie bei einer früheren Studie von Fu et al. (2018) bei 22,3 % der untersuchten Proben der Fall. In einer Studie von Haydn (2019) konnte wiederum trotz des Nachweises von PCV3-DNA bei 34,6 % der untersuchten Sauen mit Reproduktionsstörungen und 17,8 % der untersuchten totgeborenen Feten kein Zusammenhang zwischen einer PCV3 Infektion bei Sauen und einem positiven PCV3-DNA Nachweis von deren totgeborenen, abortierten oder mumifizierten Ferkeln festgestellt werden.

2.3 Porcines Circovirus Typ 4 (PCV4)

Das Porcine Circovirus Typ 4 (PCV4) wurde zum ersten Mal im April 2019 bei mehreren klinisch schwer erkrankten Schweinen aus der Hunan-Provinz in China nachgewiesen (Zhang et al., 2020). PCV4 besteht aus 1770 Nukleotiden und besitzt eine Übereinstimmung von etwa 43 bis 51 % mit den anderen PCV-Genomen (Zhang et al., 2020). Immerhin betrug die Prävalenz von PCV4 in dieser Region, die anhand von 187 klinischen Proben ermittelt wurde, 12,8 % (Zhang et al., 2020). Die tatsächliche Pathogenität und die klinische Bedeutung von PCV4 am Krankheitsgeschehen muss allerdings erst noch weiter untersucht werden (Zhang et al., 2020).

3. Serokonversion nach PCV2-Infektionen

Der Abfall der MDA-Titer während der Säugezeit und nach dem Absetzen macht die Tiere anfälliger für PCV2-Infektionen mit darauffolgenden Serokonversionen (Rodríguez-Arriola et al., 2002; McKeown et al., 2005). Serokonversionen treten nach experimentellen oder natürlichen Infektionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Den Zusammenhang zwischen MDA und dem Zeitpunkt von

Serokonversionen stellten McKeown et al. (2005) dar, indem sie die untersuchten Ferkel nach den jeweiligen MDA-Titern am zwölften Lebenstag (LT) in verschiedene Gruppen einteilten und die Tage bis zum Auftreten einer Serokonversion nach experimenteller PCV2-Infektion verglichen. Während bei den Tieren mit den niedrigsten MDA-Titern nach 35 Tagen Serokonversionen auftraten, kam es bei den Tieren mit hohen MDA-Titern bis zum 42. Tag post inoculationem zu keinem Antikörperanstieg und damit aufgrund der maternalen Immunität zum Zeitpunkt der Infektion zu keinen Serokonversionen. Bei weiteren Studien von Blanchard et al. (2003) und Steiner et al. (2009), in welchen sechs bzw. drei Wochen alte Ferkel experimentell mit PCV2 infiziert wurden, konnten nach 14 bzw. nach 24 bis 28 Tagen post inoculationem aktive Serokonversionen festgestellt werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der Zeitraum von der Infektion bis zur aktiven Serokonversion umso kürzer ist, je später die Infektion stattfindet und je geringer der Schutz maternaler Antikörper ist.

Auch bei Feldstudien kam es zu ähnlichen Ergebnissen. Larochelle et al. (2003) führten eine Studie in verschiedenen Betrieben mit und ohne Auftreten von PCV2-SD durch. Sie beobachteten einen Abfall der Antikörperspiegel bis zur elften Lebenswoche (LW) mit darauffolgenden Serokonversionen ab der 15. LW. Fortan blieben die Antikörpertiter hoch. Rodríguez-Arriola et al. (2002) konnten ebenfalls nach anfangs sinkenden Antikörperspiegeln bis zur siebten LW ab der zwölften LW Serokonversionen nachweisen. Die sehr lang andauernden Virämien von mindestens acht Wochen (Larochelle et al., 2003) bis hin zu über 20 Wochen (Rodríguez-Arriola et al., 2002) bestätigten den persistenten Charakter des PCV2-Virus (Larochelle et al., 2003). McIntosh et al. (2006) wiesen in ihrer Studie steigende Antikörperspiegel ab dem 72. LT nach, wobei sie intermittierende PCV2-Virämien feststellen konnten.

4. Vakzination gegen PCV2

4.1. Entwicklung von Vakzinen

Die Einführung von Vakzinationen gegen PCV2-Infektionen führte zu einem Rückgang der Viruslast und in Folge dessen zu einem deutlichen Rückgang von Virämien und folglich auch von PCVAD (Dvorak et al., 2016). Obwohl die

Antikörperspiegel stark gesunken sind, waren in einer landesweiten US-Studie aus dem Jahr 2012 z. B. noch 95 % der Betriebe Antikörper-positiv (Dvorak et al., 2016). In der Ferkelaufzucht bzw. Mast konnten durch flächendeckende Impfungen die Mortalitätsraten signifikant gesenkt werden und es kam zu einem deutlichen Anstieg der durchschnittlichen Tageszunahmen (average daily weight gain (ADWG)) (Fachinger et al., 2008). In einer Studie von Kixmüller et al. (2008) wurden zudem Lungen von geimpften Mastschweinen im Vergleich zu Lungen von ungeimpften Tieren untersucht. Laut den Ergebnissen ihrer Studie führt eine Impfung gegen PCV2 auch zu einem Rückgang von Co-Infektionen mit anderen Krankheitserregern wie PRRSV und *Mycoplasma (M.) hyorhinis*. Die Vakzine induzieren neutralisierende Antikörper (NA) und Interferon- γ (IFN- γ)-sezernierende Zellen, die bei der Viruseliminierung mitwirken (Fort et al., 2009; Martelli et al., 2011). Die aktuell verfügbaren Impfstoffe leiten sich vom PCV2a-Genotyp bzw. dessen cap-Protein ab und sind in der Lage eine humorale bzw. zellmedierte Immunität gegen PCV2 zu induzieren (Kekarainen et al., 2010). In einer Studie von Opriessnig et al. (2013) erwies sich ein auf dem PCV2b-Genotyp basierender homologer Impfstoff als der effektivere, um die Viruslast bei Challenge-Infektionen mit PCV2a und PCV2b zu minimieren. Aufgrund von ständigen Genotypveränderungen in den letzten Jahren änderten sich die Prävalenzen der verschiedenen Genotypen. Laut Franzo et al. (2016) stehen die PCV2-Stämme seit Einführung von Impfungen unter einem Vakzin-induzierten selektiven Druck. Im Zuge des zweiten genotypic shifts wurde PCV2d der häufigste vorkommende Genotyp, infolgedessen vermehrt Impffehler festgestellt wurden (Xiao et al., 2012; Salgado et al., 2014). Auch gleichzeitiges Auftreten von verschiedenen Genotypen kann den Impferfolg durch gesteigerte PCV2-Replikation stark negativ beeinflussen, wie eine Studie von Gerber et al. (2013) zeigte. Obwohl die Ferkel im Studienbetrieb gegen PCV2 geimpft wurden, konnte bei 76,6 % der getesteten zehn Wochen alten Ferkel sowohl PCV2a- als auch PCV2b-DNA anhand von Serumproben nachgewiesen werden. Außerdem wurde nur bei der Hälfte der beprobten Tiere eine nachweisbare Immunantwort durch die Impfung ausgelöst. Verschiedene Studien bestätigten jedoch Kreuzprotektionen von PCV2a- oder PCV2b-basierenden Vakzinen nach Challenge-Infektionen mit PCV2a, PCV2b oder PCV2d, da Anzeichen klinischer Erkrankungen meist verschwanden und sich die Tageszunahmen erhöhten (Beach et al., 2010; Rose et al., 2016; Opriessnig et al., 2017). Allerdings ist auf Grund der unterschiedlichen

Genomstruktur von PCV2d, die sich um 23 Aminosäuren von der von PCV2a unterscheidet (unter anderem an einer wichtigen Bindungsstelle für neutralisierende Antikörper), davon auszugehen, dass aktuelle Vakzine zwar in der Lage sind, PCV2d-Replikationen zu minimieren, aber nicht vollends zu beseitigen (Karuppannan et al., 2017). Das Ziel bei neuen Langzeitversuchen für die Entwicklung von homologen oder heterologen PCV2-Vakzinen muss die konsequente und vollständige Abdeckung von verschiedenen PCV2-Genotypen gleichzeitig sein (Karuppannan et al., 2017).

4.2. Interferenzen mit maternalen Antikörpern

Die passive Aufnahme maternaler Antikörper der Saugferkel durch die Kolostralmilch erfolgt aufgrund der Auseinandersetzung der Muttersauen mit dem Virus (Opriessnig et al., 2008). Dies resultiert einerseits aus dem ubiquitären Auftreten von PCV2 und andererseits aus eventuell vorangegangenen Impfungen der Muttersauen gegen PCV2 (Opriessnig et al., 2008). In verschiedenen Studien wurden ohne den Einfluss von durchgeführten Impfungen hohe maternale Antikörpertiter bei Saugferkeln bis zu einem Alter von drei Wochen nachgewiesen. Danach kommt es bis zur siebten bis zwölften Lebenswoche zu einem kontinuierlichen Abfall der Titer bis unter die Nachweisgrenze (Rodríguez-Arriola et al., 2002; McIntosh et al., 2006; Martelli et al., 2016). Die zuvor beschriebene Studie von McKeown et al. (2005) zeigt, dass maternale Antikörper (MDA) gegen PCV2 zwar in der Lage sind, die Viruslast zu senken, aber Infektionen nicht vollständig verhindern können. Bei Saugferkeln mit niedrigen MDA-Titern konnte sogar keinerlei Schutz nachgewiesen werden. Vor allem subklinische PCV2-Infektionen können durch maternale Antikörper alleine nicht verhindert werden (Ostanello et al., 2005). Für den Impferfolg gegen PCV2 ist der Einfluss potentieller Interferenzen von MDA mit dem Impfstoff von großer Bedeutung (Haake et al., 2014). Interferenzen der über das Kolostrum übertragenen MDA mit dem Impfstoff entstehen durch das Blockieren der Antigene durch die zirkulierenden MDA (Figueras-Gourgues et al., 2019). In verschiedenen Studien wird nachgewiesen, dass einerseits klinische Ausbrüche nach der PCV2-Impfung unabhängig von den MDA-Titern signifikant reduziert werden, andererseits aber Interferenzen gerade bei der humoralen Immunantwort - bei Vorhandensein hoher MDA-Titer - auftreten können (Opriessnig et al., 2008; Fraile et al., 2012). Feng et al. (2016) schätzen die Folgen von möglichen

Interferenzen für den Impferfolg unter Feldbedingungen hingegen als unerheblich ein. Dies bestätigt auch eine Studie von Figueras-Gourgues et al. (2019), in der Mastschweine, die zum Zeitpunkt der Impfung im Alter von zwei bis drei Wochen sehr hohe MDA-Titer hatten, vergleichbare Werte bzgl. ADWG und Mortalität aufwiesen. Eine retrospektive Studie von Poulsen Nautrup et al. (2021), bei der anhand verschiedener Paper der Einfluss hoher MDA-Titer auf den Impferfolg analysiert wurde, zeigte, dass Ferkel, die zum Zeitpunkt der PCV2-Impfung hohe MDA-Titer aufwiesen, im Vergleich zu ungeimpften Tieren im Mittel um 20 Gramm höhere Tagesgewichtszunahmen während der Mastperiode erreichten und 63 % weniger PCV2-Virämien entwickelten. Im Gegensatz zur PCV2-Impfung wurde beim Influenza-A-Virus der negative Einfluss von hohen MDA-Titern im Hinblick auf die Entwicklung der zellulären Immunantwort nach der Impfung im Unterschied bereits eindeutig nachgewiesen (Kitikoon et al., 2006; Vincent, 2012).

4.3. Impfung von Muttersauen

Ziel der Impfung von Muttersauen vor dem Abferkeln ist - neben der Minimierung der Erregerausscheidung - der Transfer von Antikörpern über das Kolostrum (Oliver-Ferrando et al., 2018). In den ersten Lebenswochen ist die Kolostrumaufnahme der einzige Weg für die Entwicklung einer passiven Immunität (Kurmann et al., 2011) und deshalb essentiell für den Schutz vor PCV2-Infektionen während dieser Zeit (Figueras-Gourgues et al., 2019). Die Impfung der Muttersauen bewirkt homogene kolostrale PCV2-Antikörperkonzentrationen aufgrund der gesteigerten humoralen Immunantwort, die durch die Impfung ausgelöst wird (Sibila et al., 2013). Dadurch zeigen die drei Wochen alten Saugferkel erhöhte IgG-Spiegel als Zeichen einer verbesserten maternalen Immunität (Lopez-Rodriguez et al., 2016). Außerdem führt die Impfung der Muttersauen zu einer verringerten Ausscheidung viraler PCV2-DNA, z. B. über den Kot der Muttersauen und deren Saugferkeln (Lopez-Rodriguez et al. 2016). Insgesamt wird folglich der Infektionsdruck gesenkt (Kurmann et al., 2011). Vertikale Übertragungen von PCV2-Antigenen werden durch die Sauenimpfung jedoch nicht vollständig verhindert (Gerber et al., 2012; Hemann et al., 2014). Ferkel von PCV2-virämischen Sauen sind gefährdeter, PCV2-Virämien und infolgedessen PCVD zu entwickeln (Calsamiglia et al., 2007). Durch die Vakzination der Sauen sinkt unter Feldbedingungen die Prävalenz von PCV2-

Virämien der Saugferkel (O'Neill et al. 2012). Eine Verbesserung von Reproduktionsparametern kann durch die Impfung von Muttersauen gegen PCV2 ebenfalls erreicht werden, wie eine Studie von Pejsak et al. (2012) zeigt. Sie kommen zu dem Schluss, dass der Einfluss von PCV2 bzgl. der Reproduktionsleistung unterschätzt wird, da in ihrem Studienbetrieb nach Einführung der PCV2-Impfung der Muttersauen die Abferkelrate nach Besamung sowie die Anzahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf und deren Geburtsgewichte deutlich stiegen. Oliver-Ferrando et al. (2018) konnten in ihrer Studie zudem deutlich höhere Antikörperspiegel der geimpften Muttersauen sowie eine erhöhte Vitalität der neugeborenen Ferkel nach Einführung der PCV2-Impfung nachweisen. Eine signifikante Steigerung der Reproduktionsparameter erfolgte jedoch erst nach einer Boosterimpfung zwei Wochen vor der zweiten Abferkelung der untersuchten Gruppe (Oliver-Ferrando et al., 2018). Fraile et al. (2012) belegten darüber hinaus in einer Studie, dass Impfungen von Sauen vor der Geburt und von deren Ferkeln vor dem Absetzen gegen PCV2 - trotz einiger nachgewiesener Interferenzen bei der Entwicklung der humoralen Immunantwort - zu höheren Tageszunahmen der Nachkommen führten als bei Ferkeln, deren Muttersauen nicht gegen PCV2 geimpft wurden.

4.4. Impfung von Saugferkeln

Die meisten Ferkel werden in einem Alter von drei bis vier Wochen kurz vor dem Absetzen geimpft (Olvera et al., 2007). Idealerweise sollte die PCV2-Impfung erfolgen, wenn die MDA-Titer gesunken sind und bevor eine natürliche Infektion der Ferkel auftritt (Seo et al., 2014). In einer Studie von Haake et al. (2014) war trotz ähnlicher MDA-Titer der Impferfolg bei Saugferkeln, die im Alter von drei Wochen geimpft wurden, gegenüber denen, die im Alter von einer Woche geimpft wurden, wesentlich größer. Dies äußerte sich vor allem durch höhere Tagesgewichtszunahmen und weniger virämische Tiere. Aufgrund der vergleichbaren MDA-Titer gehen die Autoren davon aus, dass andere Faktoren wie maternale PCV2-spezifische Lymphozyten und unspezifische Zytokine, die über das Kolostrum aufgenommen werden, zur Unterdrückung einer aktiven zellulären und humoralen Immunantwort bei sehr jungen Saugferkeln beitragen (Haake et al. 2014). Im Gegensatz dazu wurden in einer Studie von O'Neill et al. (2011), in der Ferkel mit fünf bzw. 21 Tagen gegen PCV2 geimpft wurden, nach einer Challenge-Infektion mit PCV2, PPV und PRRSV am 49. Lebenstag (LT)

keine Unterschiede bzgl. entstehender PCV2-Virämien und PCV2-assoziiierter Läsionen festgestellt, was auf eine vergleichbare Immunantwort nach der Impfung schließen lässt. Allerdings wurden in dieser Studie ausschließlich PCV2-seronegative Saugferkel untersucht. Der Anteil seropositiver Ferkel ist jedoch selbst in klinisch unauffälligen Beständen hoch, wie eine epidemiologische Studie von Shen et al. (2010a) bestätigt, in der bei 40 % der untersuchten Saugferkel PCV2-DNA nachgewiesen wurde. Shen et al. (2010b) und Seo et al. (2014) konnten in ihren Studien auch bei seropositiven Saugferkeln, die jedoch allesamt im Alter von drei Wochen geimpft wurden, Impferfolge nachweisen. Die beprobten Tiere zeigten direkt nach der Impfung eine positive humorale und zelluläre Immunantwort aufgrund gesteigerter NA-Titer und Sekretion PCV2-spezifischer IFN- γ -Zellen sowie reduzierte PCV2-Virämien nach PCV2-Challengeinfektionen. Laut Oliver-Ferrando et al. (2016) liegt der Höhepunkt von PCV2-SI bei Tieren in der 14. LW. Eine effektive humorale Immunantwort infolge einer rechtzeitig stattgefundenen Vakzin-induzierten Serokonversion muss vor diesem Zeitpunkt erfolgt sein (Oliver-Ferrando et al., 2016). Deshalb erweist sich in der Studie von Oliver-Ferrando et al. (2016) die Impfung von Tieren in der zehnten Lebenswoche im Vergleich zu Impfungen in der dritten bzw. sechsten LW als ungeeignet, da in diesem Fall die Immunantwort zu spät erfolgt und eine signifikant höhere Anzahl PCV2-virämischer Schweine die Folge ist. Aufgrund der steigenden Anzahl an Betrieben, die ihre Sauen gegen PCV2 impfen, und der daraus resultierenden Interferenzen der maternalen Antikörper der Saugferkel mit den Vakzinen, sollte der optimale Impfzeitpunkt der Ferkel generell neu überdacht werden, wie eine Studie von Martelli et al. (2016) bestätigt. Darin wurde bei Ferkeln, die im Alter von sechs Wochen geimpft wurden, der höchste immunologische Schutz nachgewiesen.

5. Diagnostische Verfahren

5.1. Polymerase-chain-reaction (PCR)

Im Jahr 2000 entwickelten Hamel et al. (2000) einen PCR-Test zur sensiblen Identifikation von Nukleinsäuren von PCV2 mithilfe von DNA-Sequenzen als Primer, die in allen konservierten PCV2-Isolaten auftraten. Im Vergleich zur konventionellen PCR stellt die real-time PCR eine effektivere und schnellere

Methode zur Erkennung von DNA-Fragmenten dar (Zhao et al., 2010). Falsch-positiven Ergebnissen und Kontaminationen wird mit dieser Methode effektiv vorgebeugt (Zhao et al., 2010). Der quantitative Nachweis erfolgt durch die Bestimmung des Ct-Wertes (cycle-threshold), bei dem das PCR-Produkt zum ersten Mal nachgewiesen wird (Heid et al., 1996). Zhao et al. (2010) verglichen die Sensitivität und Spezifität von real-time PCRs und konventionellen PCRs und konnten durch die Verwendung einer *Taq*-DNA-Polymerase zur zusätzlichen Verstärkung des Fluoreszenzsignals die Detektion von positiven PCV2-Proben um 18 % im Vergleich zur konventionellen PCR auf über 97 % steigern. Henriques et al. (2018) beschreiben ein real-time PCR-System, das im Gegensatz zu allen anderen Tests einen Primer aus dem ORF1-Gen verwendet, da dieses im Vergleich zu dem üblicherweise verwendeten ORF2-Gen eine niedrigere Variabilität aufweist. Verbunden mit der Verwendung einer *Taq*-DNA-Polymerase konnten so eine Spezifität und Sensibilität von 100 % erzielt werden. Zum simultanen Nachweis von PCV2 und PCV3 entwickelten Li et al. (2018) eine duplex-real-time PCR. Als Primer wurden PCV2 cap- und PCV3 rep-Gene eingesetzt. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass PCV2 und PCV3 sowohl gleichzeitig als auch getrennt nachgewiesen werden können (Li et al., 2018). So wurden in diesem Versuch bei 340 Proben von Lungengewebe, Lymphknoten und Tonsillen von erkrankten Schweinen bei 68,2 % PCV2, bei 44,4 % PCV3, sowie bei 27,6 % gleichzeitig PCV2 und PCV3 nachgewiesen. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität von quantitativen (q) PCRs weisen Grau-Roma et al. (2009) darauf hin, dass qPCRs die histopathologische Untersuchung von Gewebsläsionen zur individuellen PCV-SD Diagnosestellung nicht vollkommen ersetzen können.

5.2. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Zur Diagnostik werden in den Laboren routinemäßig kommerzielle ELISA-Testkits verwendet, um PCV2-spezifische Antikörper zu detektieren (Karuppannan et al., 2017). Dabei sind aktuell in Europa seit längerer Zeit indirekte und kompetitive ELISAs in Verwendung (Opriessnig et al., 2007). Walker et al. entwickelten im Jahr 2000 einen kompetitiven ELISA zum quantitativen Nachweis von PCV2-Antikörpern. Dabei konkurrieren PCV2-Antikörper aus einer Serumprobe mit PCV2-spezifischen monoklonalen Antikörpern um die Bindung an ein PCV2-Antigen aus einer Virus-infizierten

Zellkultur. Je mehr PCV2-Antikörper im Serum vorhanden sind, desto weniger PCV2-spezifische monoklonale Antikörper können binden (Walker et al., 2000). Infolgedessen wird weniger hinzugefügtes Substrat umgesetzt und die bei Bindung von Substrat und dem PCV2-spezifischen monoklonalen Antikörper entstehende Farbreaktion sinkt umgekehrt proportional zur vorhandenen Antikörpermenge der Serumprobe (Walker et al., 2000). Zur quantitativen Antikörperbestimmung stehen kommerzielle Testkits zur Verfügung (z. B. SERELISA® PCV2 Mono Blocking) (Opriessnig et al., 2007). Indirekte ELISAs (z. B. Ingezim® Circovirus IgG/IgM ELISA) eignen sich zum Bestimmen des Infektionszeitpunktes, indem die IgG- und IgM-Antikörperspiegel verglichen werden (Opriessnig et al., 2007). Liegt der IgM-Wert über dem IgG-Wert findet eine aktive Infektion (< 21 p.i.) statt. Ist der IgG-Wert größer als der IgM-Wert liegt die Infektion zwischen 20 und 50 Tagen zurück. Wenn ein hoher IgG-Wert nachzuweisen ist und der IgM-Test negativ ist, liegt eine alte, bereits wieder abflauende Infektion vor, die vor über zwei Monaten stattfand (Opriessnig et al., 2007).

5.3. Histologische Untersuchung mittels Immunhistochemie und In-situ-Hybridisierung

Um das Maß und die Verbreitung von PCV2-Antigenen in Geweben zu analysieren, wird für die histologische Untersuchung von Geweben von an PCVAD erkrankten Tieren die Immunhistochemie und In-situ-Hybridisierung als Goldstandard angesehen (Karuppannan et al., 2017). Die immunhistochemische (IHC) Untersuchung erfolgt mittels markierter monoklonaler oder polyklonaler Antikörper. Mithilfe dieser Antikörper erfolgt die Detektion und Lokalisierung von PCV2-Antigenen von in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeabschnitten (McNeilly et al., 1999; Sorden et al., 1999). Bei der In-situ-Hybridisierung (ISH) wird eine markierte DNA-Sonde verwendet, die mit einer spezifischen Sequenz des in Formalin fixierten PCV2-Genoms komplementär ist (Opriessnig et al., 2007). Die IHC wird gegenüber der ISH aufgrund einer intensiveren mikroskopisch auswertbaren Farbreaktion bei erfolgter Bindung als die sensiblere Nachweismethode betrachtet (Kim u. Chae, 2004). Gleichzeitig ist der Nachweis mittels ISH jedoch spezifischer, vor allem wenn bei der IHC polyklonale Antikörper verwendet werden (Kim u. Chae, 2004). Insgesamt ist die IHC schneller durchführbar und kostengünstiger als die ISH und somit

gegebenenfalls geeigneter für die Routinediagnostik (Sorden et al., 1999). Da jedoch zur Untersuchung PCV2-Antiserum benötigt wird und die alternative Diagnostik mit Verwendung monoklonaler PCV2-Antikörper schwierig sein kann, wird diese Form der Diagnostik in den meisten Laboren nicht angeboten (Gillespie et al., 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es, Einflussfaktoren unter besonderer Berücksichtigung der Impfung der Muttertiere gegen PCV2 auf maternale Antikörpertiter gegen PCV2 bei Saugferkeln zu untersuchen. Dazu erfolgte ein Vergleich der PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel in Abhängigkeit vom Impfschema der Muttersauen. Die Arbeitshypothese lautet, dass die Ferkel der Betriebe der Kategorie 1 aufgrund der regelmäßigen Nachimpfungen der Muttersauen vor jeder neuen Abferkelung die höchsten PCV2-Antikörpertiter aufweisen und dass abfallende Titer bei Ferkeln mit 21 Tagen im Vergleich zu 3 Tage alten Ferkeln zu erwarten sind. Außerdem wird angenommen, dass schwere Ferkel aufgrund der größeren Aufnahme von Kolostrum im Vergleich zu mittleren und leichten Ferkeln entsprechend höhere Antikörpertiter aufweisen.

2. Studienaufbau

Die Untersuchung auf maternale PCV2-Antikörper fand im Rahmen eines routinemäßig durchgeführten Gesundheitsscreenings der Saugferkel nach der Geburt, bei dem die Saugferkel einmalig beprobt werden, statt. Das Versuchsvorhaben wurde von der Ethikkommission der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft (Aktenzeichen 248-23-12-2020).

2.1 Einteilung der Studienbetriebe

Insgesamt erfolgte die Bestimmung der PCV2-Antikörper in 27 Sauenbetrieben aus Blutproben von Saugferkeln, die im Rahmen des Gesundheitsmonitoring des bestandsbetreuenden Tierarztes gewonnen wurden. Diese wurden je nach dem Impfzeitpunkt der Sauen und Jungsauen gegen PCV2 in vier Kategorien eingeteilt:

Tabelle 1: Einteilung der Sauenbetriebe in Impfkategorien.

Kategorie 1	Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft. (n=8)
Kategorie 2	Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft. (n=8)
Kategorie 3	Muttersauen wurden nur um den Absetztermin als Ferkel gegen PCV2 geimpft. (n=9)
Kategorie 4	Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft. (n=2)

n = Anzahl der untersuchten Betriebe

Von den 27 untersuchten Betrieben nahmen jeweils acht passende Betriebe für die Kategorien 1 und 2 sowie neun Betriebe für die Kategorie 3 und zwei Betriebe für die Kategorie 4 teil (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 2: Allgemeine Informationen über die Betriebe.

Betrieb - Nr.	Kat.	Anzahl Sauen	Betriebsart	Produktions-system	Herkunft der Jungsauen	Nachweis von PCV2	Klinische Anzeichen von PCV2
G01	1	1800	GB	R/R	E		
G02	3	800	GB	R/R	Z		
G03	3	200	FE	R/R	Z		
G04	1	450	GB	KB	E		
G05	3	450	FE	R/R	E		
G06	3	400	GB	R/R	E		
G07	1	2600	FE	R/R	E		
G08	3	215	GB/FE (50%/50%)	R/R	Z		
G09	3	350	FE	R/R	E		
G10	3	400	GB	R/R	E		
G11	3	205	FE	R/R	Z		
G12	3	250	FE	R/R	Z		
G13	2	440	FE	R/R	Z		
G14	2	180	GB/FE (15%/85%)	R/R	E		
G15	4	95	GB	R/R	E	X	X
G16	1	220	FE	R/R	E		
G17	1	200	FE	R/R	Z	X	X
G18	2	475	FE	R/R	Z	X	X
G19	1	220	FE	R/R	E		
G20	1	125	GB	R/R	E		
G21	2	100	FE	R/R	Z		
G22	2	400	FE	R/R	E		
G23	2	400	FE	R/R	Z		
G24	4	140	GB	R/R	Z		
G25	1	210	FE	R/R	Z		
G26	2	420	FE	R/R	Z		
G27	2	160	GB	R/R	Z		

Betriebsarten: FE = Ferkelerzeugerbetrieb, GB = geschlossener Betrieb; Produktionssysteme: R/R = Rein-Raus-Verfahren, KB = kontinuierliche Belegung; Herkunft der Jungsauen: E = Eigenremontierung, Z = Zukauf; Blau: Betriebe der Kategorie 1, Rot: Betriebe der Kategorie 2, Grau: Betriebe der Kategorie 3; Grün: Betriebe der Kategorie 4

2.2. Allgemeine Hintergrundinformationen über die Betriebe

Von jedem Betrieb wurde zusätzlich erfasst, ob es sich um einen geschlossenen Betrieb oder um einen reinen Ferkelerzeugerbetrieb handelte. In den Betrieben G08 und G14 wird ein Teil der Aufzuchtferkel verkauft und der restliche Anteil der Tiere in die Mast bis zur Schlachtreife eingestallt (vgl. Tabelle 2). Darüber hinaus wurde die Herkunft der Jungsauen (Eigenremontierung oder Zukauf), die Zahl der Sauen insgesamt auf dem Betrieb sowie das Produktionssystem der Betriebe angegeben. Dabei wurde differenziert, ob im Abferkelstall eine

kontinuierliche Belegung der eingestellten Muttersauen erfolgt oder ob eine Rein-/Raus-Belegung von ganzen Abferkelgruppen erfolgt. Nur im Betrieb G04 erfolgt eine kontinuierliche Belegung im Abferkelstall (vgl. Tabelle 2).

Für die Angabe der Gesundheitsinformationen über die jeweiligen Betriebe war die Krankheitsgeschichte der letzten 24 Monate ausschlaggebend. Hierbei wurde unterschieden, ob in diesem Zeitraum eine PCV2-Infektion bzw. klinische Anzeichen eines Ausbruchs vorlagen oder ob andere Krankheitsausbrüche, die nicht PCV2-bedingt waren, auftraten. In drei Betrieben (G15, G17 und G18) konnten innerhalb der letzten zwei Jahre PCV2-Infektionen nachgewiesen werden. In diesen Betrieben traten auch klinische Anzeichen von PCV2-Infektionen auf. Im Betrieb G15 erfolgt keinerlei Impfung gegen PCV2.

3. Impfmanagement der Betriebe

Von jedem Betrieb wurden die jeweiligen Vakzinationsschemata notiert. Dabei wurde erfasst, ob, wann und mit wie vielen Impfdosen die Sauen als Ferkel, als Jungsauen vor Eintritt in die Sauenherde und als Muttersauen gegen PCV2 geimpft werden. Außerdem wurde der Name des verwendeten Impfstoffes in den jeweiligen Produktionsstufen angegeben.

3.1. Impfschemata der jeweiligen Betriebe

3.1.1. Impfschemata der Betriebe der Kategorie 1

Beim Vergleich der Impfdosen und Impfzeitpunkte der Vakzine der Muttersauen und Jungsauen gegen PCV2 sind bei den Betrieben der Kategorie 1 erhebliche Unterschiede festzustellen.

3.1.1.1. Impfungen der Muttersauen

Eine zweimalige Impfung der Muttersauen gegen PCV2 während jeder Trächtigkeitsperiode erfolgt nur im Betrieb G25. Hier wird eine Bestandsimpfung alle vier Monate zweimal im Abstand von drei Wochen getätigt. Eine einmalige Bestandsbehandlung alle vier Monate erfolgt im Betrieb G17. Während der Trächtigkeit werden die Muttersauen außerdem in den Betrieben G04, G07 und G20 geimpft. Den spätesten Zeitpunkt der Nachimpfung (drei Wochen vor Abferkelung) weist dabei der Betrieb G20 auf. In drei Betrieben (G01, G16, G19)

erfolgen bereits während der Säugeperiode Nachimpfungen gegen PCV2.

3.1.1.2. Impfungen der Jungsauen

In vier der acht Betriebe (G07, G17, G19, G25) der Kategorie 1 erfolgen zweimalige Impfungen der Jungsauen. Bei den Betrieben, in denen Nachimpfungen bei den Jungsauen erfolgen, weicht der Betrieb G25 hinsichtlich des Impfzeitpunkts ab. Hier wird bereits zwölf und neun Wochen vor der ersten Besamung gegen PCV2 geimpft, während in den restlichen Betrieben jeweils circa sechs Wochen später die erste und zweite Impfung durchgeführt wird (vgl. Tabelle 3). Den frühesten Impftermin der Jungsauen unter den restlichen Betrieben weist der Betrieb G01 auf (circa vierter Lebensmonat).

3.1.1.3. Impfungen der Saugferkel

Bei fünf der acht Betriebe der Kategorie 1 werden lediglich die Saugferkel am 21. LT geimpft (G01, G04, G16, G19, G20). In den anderen drei Betrieben erfolgt die Impfung bis zu eine Woche später jeweils kurz vor dem Absetzen (G07, G17, G25).

Tabelle 3: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 1.

Betrieb	Anzahl der Impfdosen als MS/JS/SF	Verwendete(r) Impfstoff(e)	Zeitpunkt der Impfungen als MS/JS/SF
G01	1/ 1/ 1	Porcilis® PCV	MS: 21. Tag nach Abferkelung/ JS: 4. Lebensmonat (LM)/ SF: 21. Lebenstag (LT)
G04	1/ 1/ 1	Porcilis® PCV	MS: 4. Woche nach Besamung/ JS: 180. LT/ SF: 21. LT
G07	1/ 2/ 1	Porcilis® PCV ID	MS: 7. Woche nach Besamung/ JS: 2. + 4. Monat nach Eingliederung (150. + 210. LT)/ SF: 4. Lebenswoche (LW)
G16	1/ 1/ 1	Porcilis® PCV	MS: 7 Tage nach Abferkelung/ JS: 200. LT/ SF: 21. LT
G17	1/ 2/ 1	MS+JS: Circovac® SF: Porcilis® PCV	MS: Bestandsbehandlung alle 4 Monate/ JS: 6 + 2-3 Wochen vor Besamung (180. + 210. LT)/ SF: 28. LT
G19	1/ 2/ 1	Porcilis® PCV	MS: 3. Woche nach Abferkelung/ JS: 5 + 2 Wochen vor Besamung (200. + 220. LT)/ SF: 21. LT
G20	1/ 1/ 1	Porcilis® PCV	MS: 3 Wochen vor Abferkelung/ JS: 5.-6. LM (150.-180. LT)/ SF: 21. LT
G25	2/ 2/ 1	Porcilis® PCV	MS: Bestandsbehandlung alle 4 Monate 2x im Abstand von 3 Wochen/ JS: 12 + 9 Wochen vor Besamung (150. + 180. LT)/ SF: 28. LT

MS = Muttersau, JS = Jungsau, SF = Saugferkel

3.1.2. Impfschemata der Betriebe der Kategorie 2

Bei allen Betrieben der Kategorie 2 erfolgen einmalige Impfungen der Jungsauen gegen PCV2 vor der ersten Besamung. Außerdem werden sowohl bei den Jungsauen als auch bei den Saugferkeln in allen Betrieben jeweils die identischen Impfstoffe verwendet.

3.1.2.1. Impfung der Jungsauen

Den frühesten Zeitpunkt der Impfung der Jungsauen gegen PCV2 weist der Betrieb G18 auf (16. Lebenswoche). Ansonsten werden in den Betrieben der Kategorie 2 die Jungsauen etwa um den 170. Lebenstag geimpft (vgl. Tabelle 4). In den Betrieben G23 und G27 werden die Jungsauen am spätesten geimpft (vgl. Tabelle 4). Dabei gab der Betrieb G27 an, dass hier die Impfungen der Jungsauen bis hin zum 230. Lebenstag erfolgen.

3.1.2.2. Impfung der Saugferkel

Im Saugferkelalter impfen in dieser Kategorie sechs der acht Betriebe die Saugferkel am 21. LT (vgl. Tabelle 4). Am frühesten erfolgt die Impfung gegen PCV2 im Betrieb G14 (18. LT), wohingegen im Betrieb G21 erst am 26. LT die Impfung erfolgt.

Tabelle 4: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 2.

Betrieb	Verwendeter Impfstoff	Impfzeitpunkt als JS/ SF
G13	Porcilis® PCV	JS: 6.-7. LM (180.-210. LT)/ SF: 21. LT
G14	Ingelvac CircoFLEX®	JS: 170.- 190. LT/ SF: 18. LT
G18	Suvaxyn® Circo+MH RTU	JS: 16. LW (120. LT)/ SF: 21. LT
G21	Porcilis® PCV M Hyo	JS: 170. LT/ SF: 26. LT
G22	Porcilis® PCV	JS: 170. LT/ SF: 21. LT
G23	Porcilis® PCV ID	JS: 210. LT/ SF: 21. LT
G26	Porcilis® PCV	JS: 170. LT/ SF: 21. LT
G27	Porcilis® PCV M Hyo	JS: 210. – 230. LT/ SF: 21. LT

JS = Jungsau, SF = Saugferkel

3.1.3 Impfschemata der Betriebe der Kategorie 3

Bei allen Betrieben der Kategorie 3 erfolgen einmalige Impfungen im Saugferkelalter. Wie auch in den übrigen Kategorien, variiert der Impfzeitpunkt der Saugferkel kaum (vgl. Tabellen 3, 4, 5). Die PCV2-Impfungen erfolgen zwischen dem 20. und 28. Lebenstag.

Tabelle 5: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 3.

Betriebs-Nr.	Verwendeter Impfstoff	Impfzeitpunkt
G02	Porcilis® PCV	21. LT
G03	Porcilis® PCV	21. LT
G05	Porcilis® PCV	24.-25. LT
G06	Porcilis® PCV ID	28. LT
G08	Porcilis® PCV	20. LT
G09	Porcilis® PCV	28. LT
G10	Porcilis® PCV	21. LT
G11	Porcilis® PCV ID	21. LT
G12	Porcilis® PCV	21. LT

3.2. Verwendete Impfstoffe

In Tabelle 6 ist eine Übersicht zu finden, welche Impfstoffe bei mindestens einem der beprobten Betriebe zum Einsatz kommen

Tabelle 6: Verwendete Impfstoffe in der Studie.

Name	Zulassungsinhaber
Porcilis® PCV	Intervet International BV, Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Niederlande
Porcilis® PCV ID	Intervet International BV, Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Niederlande
Circovac®	Merial, 29 Avenue TonyGarnier, F-69007 Lyon, Frankreich
Ingelvac CircoFLEX®	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 55216 Ingelheim/Rhein, Deutschland
Suvaxyn® Circo+MH RTU	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgien
Porcilis® PCV M Hyo	Intervet International BV, Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Niederlande

4. Probennahme

4.1. Auswahl der beprobten Tiere

Im Rahmen des routinemäßigen Gesundheitsmonitorings erfolgte die einmalige Beprobung von jeweils 30 Saugferkeln aus 10 Würfen zweier verschiedener Altersgruppen im Alter von 3 ± 1 Tag (3 d) beziehungsweise 21 ± 3 Tagen (21 d) von 10 Sauen unterschiedlicher Paritäten. Wenn möglich wurden nicht mehr als drei Jungsaunenwürfe pro Altersgruppe ausgewählt.

Bei den untersuchten Saugferkeln wurden pro Wurf von einem kleinen (S), einem

mittelgroßen (M) und einem großen (L) Ferkel Blutproben genommen. Kümmerer wurden ausgeschlossen, da diese für eine Erhebung des status quo der Bestände nicht repräsentativ sind. Außerdem durfte kein Ferkel zum Zeitpunkt der Probennahme gegen PCV2 geimpft sein.

Zudem wurden die jeweiligen Paritäten der Muttersauen notiert. Nach oben hin wurden für das Alter der Muttersauen keine Grenzen gesetzt. Zudem musste die Vakzinationshistorie der Sauen bekannt sein.

4.2. Durchführung der Probennahme

Für die Blutentnahmen im Rahmen des routinemäßig durchgeführten Gesundheitsscreenings wurden von jedem Ferkel circa 3 ml Blut aus der Vena cava cranialis mittels 4,5 ml-Serummonovetten der Fa. Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht bei der jüngeren Gruppe bzw. 9 ml-Serummonovetten derselben Firma bei der älteren Gruppe entnommen. Dazu wurde das Ferkel in Rückenlage verbracht und von einer Assistenzperson fixiert. Als sterile Einmalkanülen wurden bei den etwa drei Tage alten Ferkeln 0,80 x 40 mm große Sterican®-Einmal-Injektions-Kanülen der Fa. B. Braun, Melsungen und bei den etwa 21 Tage alten Ferkeln 1,20 x 40 mm große Einmal-Injektions-Kanülen derselben Firma verwendet.

5. Aufbereitung der Proben

Die Blutproben wurden noch am Tag der Blutentnahme für zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute mit einer EBA 20-Zentrifuge der Fa. Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen zentrifugiert. Das abgesetzte Serum wurde mittels 3 ml-Pasteurpipetten der Marke Assistant® der Fa. Hecht Glaswarenfabrik GmbH & Co KG, Fritzens in zwei beschriftete 1,5 ml-Safe Lock Eppendorf Tubes® der Fa. Eppendorf AG, Hamburg überführt und anschließend bei einer Temperatur von -20 °C eingefroren. Dabei war ein Serumröhrchen für das routinemäßig durchgeführte Gesundheitsmonitoring bestimmt, wohingegen die Rückstellprobe für die Studie verwendet wurde. Jedes Serumröhrchen, das für die Studie bestimmt war, wurde individuell beschriftet (z. B. G15-0434-S; G15 = 15. Betrieb aus Deutschland, 0434 = Nummer der Muttersau, S = kleinstes der drei untersuchten Saugferkel des Wurfs).

Die Serumproben für die Studie wurden mittels Styroporboxen und der sich darin befindenden Kühlakkus zum tiermedizinischen Untersuchungslabor (CReSA-IRTA) der Universidad Autónoma de Barcelona versandt.

6. Serologische Untersuchung

Die Untersuchung der entnommenen Proben der Saugferkel erfolgte mittels des SERELISA[®] PCV2 Ab Mono Blocking diagnostic kits der Fa. Synbiotics Europe SAS, Lyon, Frankreich. Damit wurden die jeweiligen maternalen Antikörpertiter quantitativ bestimmt. Die OD-Werte (optical density) der Proben wurden in der Verdünnungsstufe 1:1000 bestimmt. Die daraus resultierenden Werte wurden mit einer Negativkontrolle ins Verhältnis gesetzt (S/N-Verhältnis). Die Bestimmung der Titer erfolgte anschließend anhand einer Berechnungsformel des Herstellers. Die Titer wurden in ELISA-units (EU) angegeben. Für die Auswertung der Titer wurde gemäß Herstellerangaben ein Minimalwert von 150 EU und ein Maximalwert von 2484 EU angesetzt. Der Cut-off-Wert, ab welchem eine Probe als positiv verzeichnet wurde, lag bei Werten > 350 EU.

7. Statistische Auswertung

Die Verarbeitung und Auswertung der labordiagnostischen Ergebnisse erfolgte für die deskriptive Statistik anhand des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel 2016. Mittels des Statistikprogrammes R (Version 3.5.1) wurden alle gemischten Modelle und Grafiken erstellt.

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden die Antikörpertiter der Ferkel in die Antikörpertiterwerte positiv (Antikörpertiter > 350 EU) und negativ (Antikörpertiter < 350 EU) eingeteilt. Der Einfluss der Impfkategorien der Muttersauen, Altersgruppen der Ferkel, Paritäten der Muttersauen und Größe der Ferkel auf die PCV2-Antikörpertiter wurde zunächst durch univariate logistische Regressionen bestimmt. Diese erfolgten ohne Unterteilung der Proben in die zwei beprobten Altersgruppen (3d und 21d) und ohne Berücksichtigung des gegenseitigen Einflusses der Parameter auf die Titerwerte. In den univariaten Modellen wurden Einflussfaktoren mit p-Werten $< 0,2$ als signifikant bezeichnet.

Da anhand der univariaten Analyse die Parameter “Impfkategorie” und “Altersgruppe” als signifikante Einflussfaktoren auf die maternalen PCV2-Antikörpertiterwerte der Saugferkel ermittelt wurden, wurde anschließend mit diesen Parametern eine gemischte logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Außerdem erfolgte zwischen den Parametern “Kategorie” und “Parität” eine gemischte logistische Regressionsanalyse, obwohl der Parameter “Parität” im univariaten Modell nicht als signifikant bewertet wurde. Das Signifikanzniveau lag bei 5 % ($p = 0,05$) mit einem Konfidenzintervall von 95 %.

IV. ERGEBNISSE

1. Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Altersgruppe der Saugferkel und Impfkategorie

Die Parameter „Kategorie“ und „Altersgruppe der Ferkel“ wiesen in der univariaten Varianzanalyse einen signifikanten Einfluss auf die PCV2-Antikörpertiterwerte der Saugferkel ($p \leq 0,001$) auf.

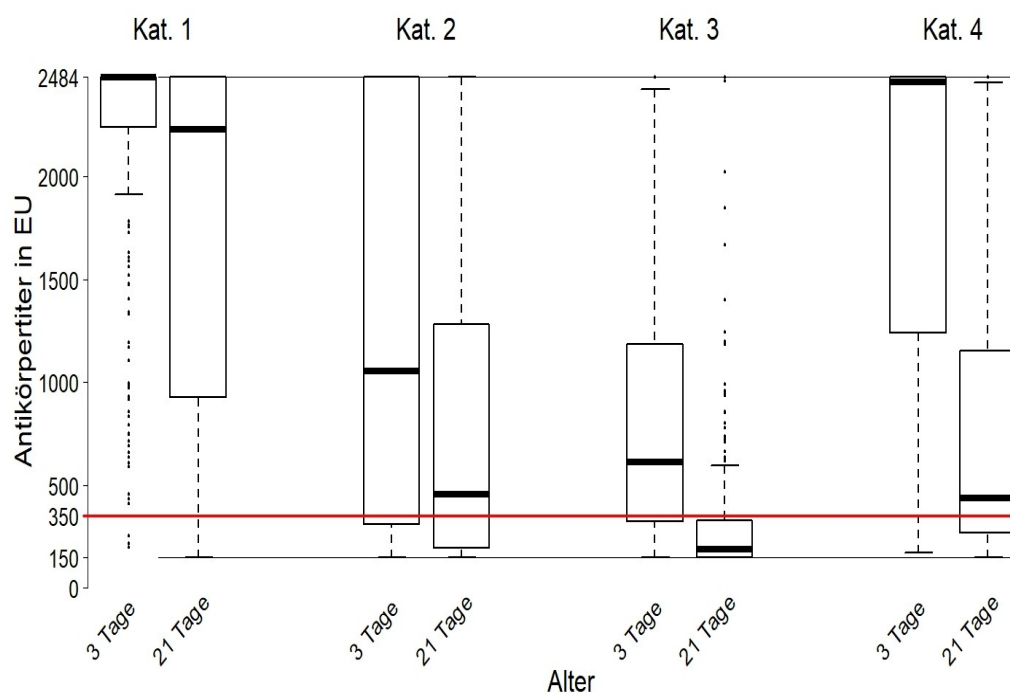


Abbildung 1: PCV2-Antikörpertiter je nach Kategorie und beprobter Altersgruppe (3 d + 21 d). EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU; Kat. 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft; Kat. 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft; Kat. 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin als Ferkel gegen PCV2 geimpft; Kat. 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

Die höchsten PCV2-Antikörpertiter wiesen in beiden beprobten Altersgruppen die Tiere der Kategorie 1 auf (vgl. Abbildung 1 und Anhang 1). In der Kategorie 1 erreichte der Medianwert bei den circa drei Tage alten Ferkeln den Maximalwert von 2484 EU. Signifikant niedrigere Titerwerte hatten in dieser Altersgruppe im Vergleich zur Kategorie 1 die Betriebe der Kategorie 2 ($p < 0,001$; vgl. Tabelle 8)

mit einem größeren Interquartilsabstand (vgl. Abbildung 1). Die niedrigsten PCV2-Antikörpertiter wiesen bei den jüngeren Ferkeln die Tiere der Kategorie 3 auf. In der jüngeren beprobten Altersgruppe lag bei den Tieren dieser Kategorie der Medianwert bei 614 EU (vgl. Anhang 1). Im Gegensatz dazu lag dieser Wert in der jüngeren Altersgruppe bei den Ferkeln der Kategorie 4 mit 2463 EU knapp unterhalb vom Maximalwert von 2484 EU. Gleichzeitig war in dieser Kategorie trotz des hohen Medianwerts der Interquartilsabstand im Vergleich zur Kategorie 1 deutlich größer (vgl. Abbildung 1).

In allen Kategorien kam es zu einem signifikanten Titerabfall bei der Altersgruppe der circa 21 Tage alten Saugferkel im Vergleich zu der Gruppe der circa drei Tage alten Saugferkel ($p < 0,001$; vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der Antikörpertiterwerte der zwei Altersgruppen (3 d und 21 d) in Abhängigkeit von den vier Kategorien.

Vergleich der Altersgruppen:	Kategorie	Odds Ratio	Unteres KI	Oberes KI	p-Wert
3 d / 21 d	1	11,50	3,32	39,79	<0,001
3 d / 21 d	2	2,79	1,71	4,54	<0,001
3 d / 21 d	3	11,18	7,34	17,02	<0,001
3 d / 21 d	4	10,00	3,20	31,21	<0,001

Unteres KI = Unteres Konfidenzintervall für Odds Ratio, Oberes KI = Oberes Konfidenzintervall für Odds Ratio; p-Wert: fett gedruckt = statistisch signifikanter Unterschied

Am prozentual geringsten war der Abfall positiver Titerwerte bei den Tieren der Kategorie 1 (vgl. Anhang 2). So übertrafen in dieser Kategorie auch bei der älteren Gruppe immer noch über 89 % der Proben den Cut-off-Wert von 350 EU. Der Medianwert der Antikörpertiter betrug in der Kategorie 1 in dieser Altersgruppe 2232 EU und war damit um ein Vielfaches höher als in allen anderen Kategorien (vgl. Anhang 2). Bei den Ferkeln der Kategorie 2 sank der Anteil der serologisch positiven Titerwerte um 14 % auf 59 %. Im Gegensatz dazu erfolgte bei den Ferkeln der Kategorie 3 ein prozentual höherer Abfall der positiven Titerergebnisse. Während in der jüngeren beprobten Gruppe 73 % der Proben positiv ausfielen, lag dieser Anteil in der Gruppe der circa 21 Tage alten Tiere bei 23 %. Auch in der Kategorie 4 kam es zu einem Abfall der positiven Ergebnisse um 35 % auf insgesamt 58 % (vgl. Anhang 2).

Statistisch signifikante Unterschiede der Antikörpertiterwerte ergaben sich in der gemischten logistischen Regressionsanalyse im Vergleich der vier Kategorien

sowohl bei der Altersgruppe der circa drei Tage alten Ferkel als auch in der älteren Gruppe der circa 21 Tage alten Tiere jeweils zwischen den Kategorien 1 und 2 sowie 1 und 3 ($p \leq 0,001$; vgl. Tabelle 8). In der älteren beprobten Gruppe wurde darüber hinaus ein signifikanter Unterschied ($p = 0,031$) zwischen den Kategorien 2 und 3 festgestellt.

Tabelle 8: Vergleich der Antikörpertiterwerte der vier Kategorien in Abhängigkeit von den zwei beprobten Altersgruppen (3d und 21d).

Vergleich der Kategorien:	Altersgruppe	Odds Ratio	Unteres KI	Oberes KI	p-Wert
1 / 2	3 d	38,95	3,68	412,42	<0,001
1 / 3	3 d	58,53	5,85	585,70	<0,001
1 / 4	3 d	12,13	0,44	335,54	0,215
2 / 3	3 d	1,50	0,28	8,19	0,927
2 / 4	3 d	0,31	0,02	5,84	0,736
3 / 4	3 d	0,20	0,01	3,72	0,499
1 / 2	21 d	9,47	1,49	60,15	0,01
1 / 3	21 d	56,91	9,41	344,30	<0,001
1 / 4	21 d	10,56	0,67	167,06	0,125
2 / 3	21 d	6,02	1,12	32,33	0,031
2 / 4	21 d	1,12	0,08	16,37	1
3 / 4	21 d	0,19	0,01	2,63	0,361

Unteres KI = Unteres Konfidenzintervall für Odds Ratio, Oberes KI = Oberes Konfidenzintervall für Odds Ratio; p-Wert: fett gedruckt = statistisch signifikanter Unterschied

2. Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Parität der Muttersauen und Impfkategorie

Der Parameter “Parität der Muttersauen” beeinflusste im univariaten Analysemodell die PCV2-Antikörperwerte der Saugferkel nicht signifikant ($p > 0,67$).

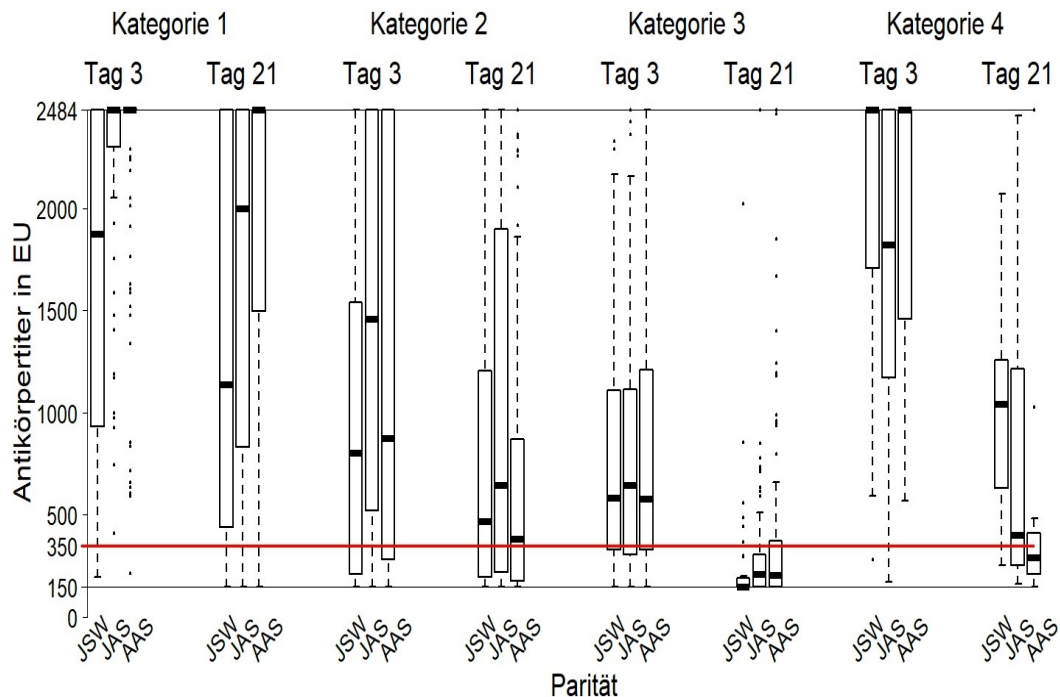


Abbildung 2: PCV2-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Kategorie und Parität der Muttersauen (JSW, JAS, AAS). EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU; JSW: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 1; JAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 2-4; AAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität > 4

Anhand der gemischten logistischen Regressionsanalyse konnten innerhalb der Kategorie 1 beim Vergleich der Antikörpertiterwerte der JSW und AAS sowie der JAS und AAS mit p-Werten von 0,003 und 0,009 jeweils signifikante Unterschiede festgestellt werden (vgl. Tabelle 9).

In der Kategorie 1 zeigte sich bei den Ferkeln beider Altersstufen ein Anstieg der Antikörpertiter mit steigender Parität der Muttersauen (vgl. Abbildung 2 und Anhang 4 und 5). Bei den circa drei Tage alten Tieren wurden sowohl bei den Ferkeln jüngerer Altsauen zwischen zweiter und vierter Parität (JAS) als auch bei den Ferkeln älterer Altsauen höherer Parität (AAS) jeweils maximale Medianwerte von 2484 und 100 % (JAS), beziehungsweise 99 % (AAS) positive Antikörpertiterwerte erreicht (vgl. Abbildung 2 und Anhang 3). Anders stellte sich das Gesamtbild bei den circa 21 Tage alten Tieren dar. Während bei den AAS 99 % der 96 Proben positiv waren und auch hier der maximale Medianwert erreicht wurde, lagen bei den Ferkeln von JAS noch 84 % der Proben über dem Cut-off-Wert von 350 EU. Der Medianwert sank unter den Wert von 2000 EU (vgl. Anhang 4). Die Werte der Proben der Ferkel der Jungsauenwürfe (JSW) lagen in

beiden Altersgruppen deutlich unterhalb denen der JAS und AAS.

Tabelle 9: Vergleich der Antikörpertiterwerte der drei Paritätsgruppen (JSW, JAS, AAS) in Abhängigkeit von den vier Kategorien.

Vergleich der Paritätsgruppen:	Kategorie	Odds Ratio	Unteres KI	Oberes KI	p-Wert
JSW / JAS	1	0,71	0,24	2,09	0,738
JSW / AAS	1	0,07	0,01	0,47	0,003
JAS / AAS	1	0,10	0,12	0,62	0,009
JSW / JAS	2	0,46	0,18	1,22	0,149
JSW / AAS	2	0,61	0,24	1,53	0,418
JAS / AAS	2	1,31	0,69	2,46	0,582
JSW / JAS	3	1,02	0,57	1,82	0,998
JSW / AAS	3	1,03	0,55	1,93	0,992
JAS / AAS	3	1,02	0,63	1,66	0,996
JSW / JAS	4	4,16	0,84	20,44	0,091
JSW / AAS	4	4,39	0,84	22,96	0,090
JAS / AAS	4	1,06	0,35	3,22	0,992

Unteres KI = Unteres Konfidenzintervall für Odds Ratio, Oberes KI = Oberes Konfidenzintervall für Odds Ratio; p-Wert: fett gedruckt = statistisch signifikanter Unterschied; JSW: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 1; JAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 2-4; AAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität > 4

In der Kategorie 2 stieg in beiden Altersgruppen der Medianwert der Proben der JAS im Vergleich zu den JSW an und fiel bei Ferkeln von Muttersauen höherer Parität (AAS) im Vergleich zu den JAS wieder ab, ohne sich signifikant zu unterscheiden ($p \geq 0,05$; vgl. Abbildung 2 und Tabelle 9). Im Gegensatz zu den ersten beiden Kategorien waren die Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Parität der Muttersauen bei den Proben der Kategorie 3 in allen Paritätsstufen der Muttersauen auf vergleichbaren Level (vgl. Tabelle 9). Bei den circa drei Tage alten Ferkeln der Impfkategorie 3 war der Medianwert der JAS mit 645 EU am höchsten. Die circa 21 Tage alten Tiere wiesen in allen drei Paritätsgruppen niedrige mittlere Antikörpertiter auf, wobei die Werte der JSW geringfügig unter denen der JAS und AAS lagen (vgl. Anhang 6). Bei den beprobten Tieren der Betriebe der Kategorie 4 wiesen bei den circa drei Tage alten Ferkeln die JSW und AAS den maximalen Medianwert von 2484 EU auf. Dieser Wert lag in dieser Altersgruppe bei den JAS bei 1822 EU. Bei den circa 21 Tage alten Tieren war der Anteil positiver Titerwerte bei den JSW mit 89 % am höchsten. Bei den AAS lag der Anteil Antikörperpositiver Tiere bei 27 % und der Medianwert der Antikörpertiter bei 294 EU im Vergleich zu 1041 EU bei den JSW. Auch in dieser

Kategorie konnten mit p -Werten $\geq 0,05$ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Paritätsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 10: Vergleich der Antikörpertiterwerte der vier Kategorien in Abhängigkeit von den drei Paritätsgruppen (JSW, JAS, AAS).

Vergleich der Kategorien:	Paritätsgruppe	Odds Ratio	Unteres KI	Oberes KI	p-Wert
1 / 2	JSW	8,56	1,16	63,06	0,029
1 / 3	JSW	13,68	2,16	86,47	0,002
1 / 4	JSW	1,26	0,07	24,38	0,997
2 / 3	JSW	1,60	0,28	9,19	0,901
2 / 4	JSW	0,15	0,01	2,69	0,326
3 / 4	JSW	0,09	0,01	1,52	0,127
1 / 2	JAS	5,63	0,95	33,32	0,06
1 / 3	JAS	19,57	3,58	106,96	<0,001
1 / 4	JAS	7,36	0,56	97,18	0,193
2 / 3	JAS	3,47	0,74	16,30	0,163
2 / 4	JAS	1,31	0,11	15,65	0,993
3 / 4	JAS	0,38	0,03	4,26	0,729
1 / 2	AAS	72,78	6,25	847,35	<0,001
1 / 3	AAS	196,92	17,66	2196,67	<0,001
1 / 4	AAS	76,89	3,35	1762,63	0,002
2 / 3	AAS	2,71	0,58	12,61	0,344
2 / 4	AAS	1,06	0,09	13,16	1,00
3 / 4	AAS	0,39	0,03	4,67	0,764

Unteres KI = Unteres Konfidenzintervall für Odds Ratio, Oberes KI = Oberes Konfidenzintervall für Odds Ratio; p-Wert: fett gedruckt = statistisch signifikanter Unterschied; JSW: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 1; JAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 2-4; AAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität > 4

Anhand der gemischten logistischen Regressionsanalyse konnte beim Vergleich der Titerwerte der vier Impfkategorien aufgeteilt nach Paritätsgruppen bei den JSW sowohl zwischen den Kategorien 1 und 2 als auch zwischen den Kategorien 1 und 3 signifikante Unterschiede ($p = 0,029$, $p = 0,002$) festgestellt werden (vgl. Tabelle 10). Auch bei den JAS ergab sich zwischen den Kategorien 1 und 3 ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Bei den AAS traten in den Vergleichen der Kategorie 1 mit den Kategorien 2, 3 und 4 sehr hohe Odds Ratio-Werte zwischen 72,78 und 196,92 auf ($p \leq 0,002$; vgl. Tabelle 10).

3. Vergleich der maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel aufgeteilt nach Größe der Saugferkel und Impfkategorie

Der Parameter “Größe der Saugferkel” beeinflusste den Anteil serologisch positiver Tiere nicht signifikant ($p = 0,42$).

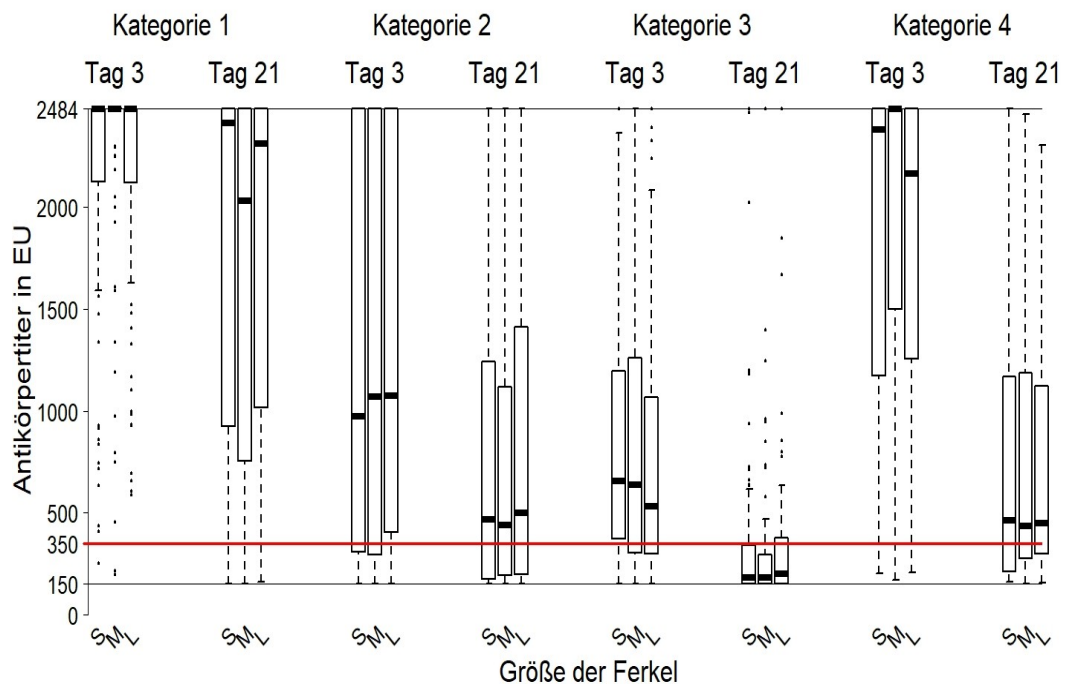


Abbildung 3: PCV2-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Kategorie und Größe der Ferkel (S, M, L). EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU; Größe der Ferkel: S: kleines beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfes; M: mittelgroßes Ferkel innerhalb des Wurfes; L: großes beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfes

Innerhalb aller Kategorien konnten in beiden beprobten Altersgruppen nur geringfügige Unterschiede der maternalen PCV2-Antikörpertiter im Vergleich der drei Größen der Saugferkel (S, M und L) festgestellt werden (vgl. Abbildung 3 und Anhang 5 und 6).

In der Kategorie 1 erreichten die Medianwerte bei den circa drei Tage alten Ferkeln bei allen drei Größen den Maximalwert von 2484 EU (vgl. Abbildung 3). Bei den etwa 21 Tage alten Tieren dieser Kategorie lag dieser Wert zwischen 2034 EU bei den großen (L) und 2412 EU bei den kleinen Ferkeln (S) (vgl. Anhang 6).

In der Kategorie 2 beliefen sich die Medianwerte zwischen 974 (S) und 1074 (L) EU bei der jüngeren Altersgruppe um den dritten LT und 441 (M) und 504 (L) EU bei den älteren beprobten Tieren um den 21. LT.

In der Kategorie 3 waren in der älteren Altersgruppe die Werte der mittelgroßen Ferkel (M) mit einem Medianwert von 182 EU und 17 % seropositiver Proben am niedrigsten. In beiden Altersgruppen wiesen jeweils die kleinsten Ferkel (S) mit Werten von 658 EU bei den jüngeren und 466 EU bei den älteren Tieren die höchsten Medianwerte auf.

Die Medianwerte der Tiere der Kategorie 4 lagen bei den circa drei Tage alten Tieren zwischen 2165 (L) und 2484 (M) EU. Bei den circa 21 Tage alten Tieren beliefen sich diese Werte zwischen 437 (M) und 466 (S) EU.

4. Ergebnisse der maternalen PCV2-Antikörpertiter der einzelnen Impfkategorien auf Betriebsebene

4.1. Kategorie 1

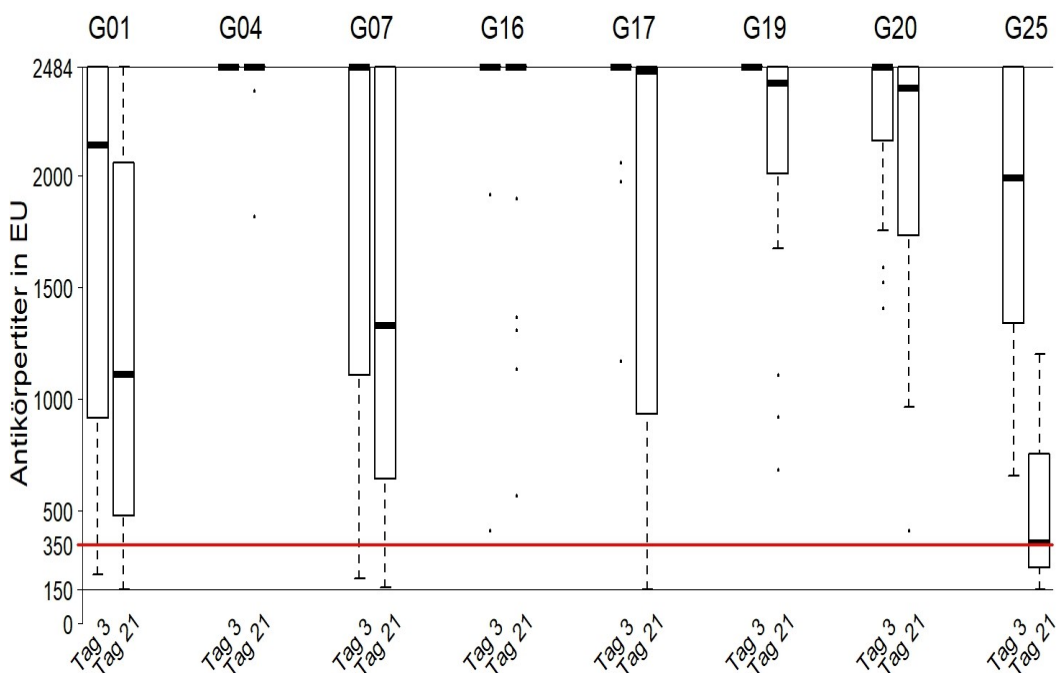


Abbildung 4: maternale PCV2-Antikörpertiter der acht Betriebe der Kategorie 1. EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU

Die Proben des Betriebs G04 wiesen die höchsten Titerwerte aller Betriebe auf (vgl. Abbildung 5 und Anhang 7 und 8). Bei vier der 60 beprobten Tiere wurde der Maximalwert von 2484 EU nicht erreicht. Neben G04 wurde außerdem noch bei Betrieb G16 in beiden Altersgruppen der maximale Medianwert und darüber hinaus insgesamt 100 % positive Ergebnisse erreicht. Auch bei den Betrieben G19 und G20 waren in beiden Altersgruppen alle Proben seropositiv. Bei den Betrieben G07 und G17 fielen in der älteren beprobten Altersgruppe 90 % der Proben positiv aus. Bei Betrieb G07 blieben in der jüngeren beprobten Altersgruppe zwei Proben unter dem Cut-off-Wert von 350 EU. Die niedrigsten Mediane der Antikörpertiter verbuchten in beiden Altersgruppen die Proben des Betriebs G25. Während in diesem Betrieb bei der jüngeren Gruppe 100 % der Ferkel positive Titer aufwiesen, war bei der älteren Gruppe die Hälfte der Tiere seropositiv. In Betrieb G01 fielen fünf der neun Proben der 21 Tage alten Ferkel von den drei Jungsauenwürfen negativ aus.

4.2. Kategorie 2

Den höchsten Medianwert wies in der Kategorie 2 in beiden beprobten Altersgruppen jeweils der Betrieb G13 auf (vgl. Abbildung 5 und Anhang 9 und 10).

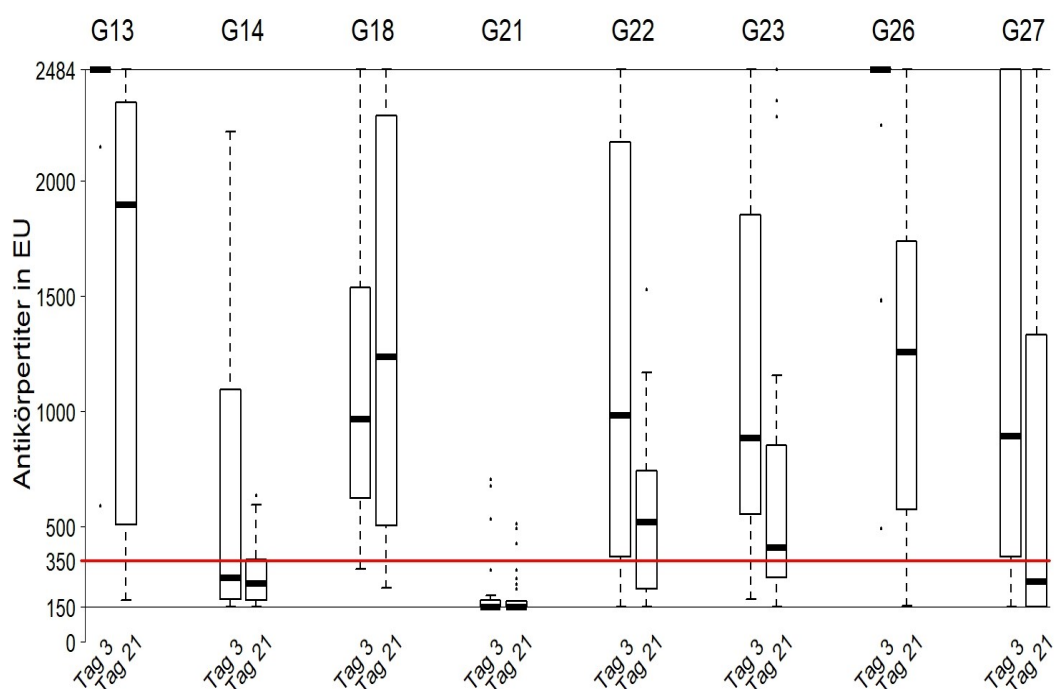


Abbildung 5: maternale PCV2-Antikörpertiter der acht Betriebe der Kategorie 2. EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU

In der Gruppe der circa drei Tage alten Ferkel erzielte neben G13 auch der Betrieb G26 den maximalen Medianwert von 2484 EU und 100 % positive Antikörpertiter (vgl. Anhang 9). Bei der älteren beprobten Gruppe um den 21. LT sank der Medianwert bei G26 auf 1260 EU (vgl. Anhang 10). Bei den circa 21 Tage alten Ferkeln des Betriebs G13 lag der Median bei 1898 EU. Die prozentual größten Unterschiede wiesen im Vergleich der beiden beprobten Altersgruppen innerhalb der Kategorie 2 die Betriebe G23 und G27 auf. Während bei G23 der Anteil seropositiver Proben von 87 % auf 60 % bei den 21 Tage alten Ferkeln fiel, sank dieser Anteil im Betrieb G27 von 80 % auf 47 % positive Proben. Die geringsten Anteile seropositiver Tiere aller eingeschlossenen Betriebe der Studie wies mit jeweils 10 % in den beiden untersuchten Altersgruppen der Betrieb G21 auf. Im Betrieb G18 waren insgesamt 97 % der Proben der circa drei Tage alten Ferkel und 93 % der beprobten Ferkel um den 21. LT seropositiv. Damit hatte der Betrieb G18 bei den älteren Tieren den prozentual höchsten Anteil positiver Titer im Vergleich zu allen anderen Betrieben der Kategorie 2. In Betrieb G14 wiesen in der Altersgruppe der circa drei Tage alten Ferkel 43 % und in der Altersgruppe von circa 21 Tagen 30% der Tiere einen Antikörpertiter > 350 EU auf. Alle Proben der drei Jungsauenwürfe waren seronegativ.

4.3. Kategorie 3

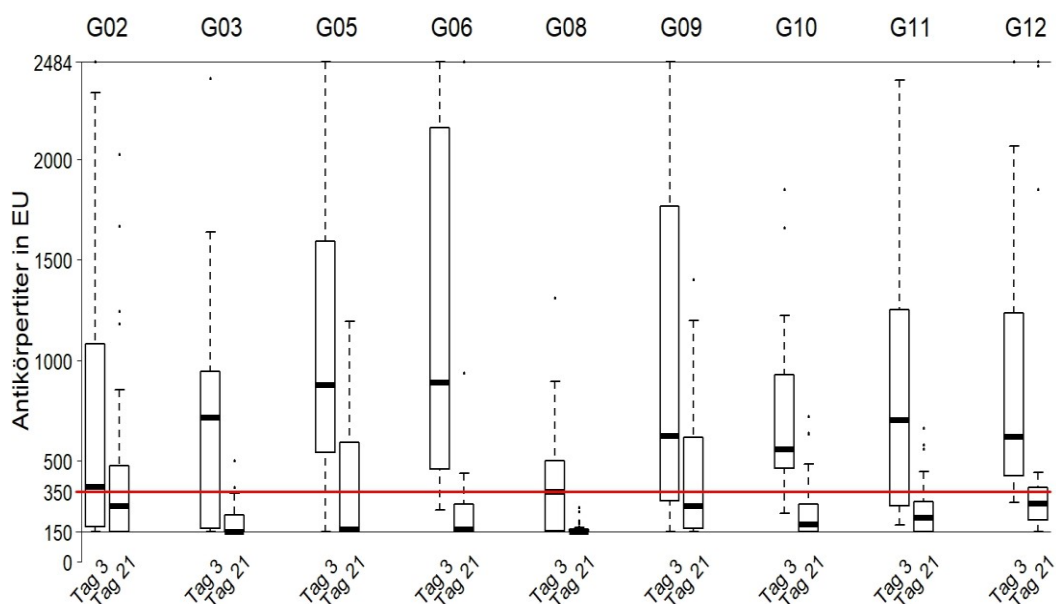


Abbildung 6: maternale PCV2-Antikörpertiter der neun Betriebe der Kategorie 3. EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU

In der Impfkategorie 3 beliefen sich die Medianwerte in der Gruppe der Ferkel um den dritten LT zwischen 350 (G08) und 890 (G06) EU und bei den Ferkeln um den 21. LT zwischen 150 (G08) und 290 (G12) EU (vgl. Abbildung 6 und Anhang 11 und 12). Bei Betrieb G08 wies kein Ferkel der Gruppe um den 21. Lebensstag Antikörpertiter über 350 EU auf (vgl. Anhang 12). In der jüngeren beprobten Altersgruppe hatten 50 % der Ferkel positive Antikörpertiterwerte (vgl. Anhang 11). In Betrieb G03 waren in der Gruppe der Ferkel um den 21. Lebensstag 7 % der Tiere seropositiv. In Kategorie 3 waren in der älteren beprobten Altersgruppe bei Betrieb G09 mit einem Anteil von 47 % die meisten Tiere seropositiv. In Betrieb G06 fiel der Anteil seropositiver Tiere von 87 % (dritter LT) auf 17 % (21. LT). Der Betrieb G05 wies bei der jüngeren beprobten Altersgruppe einen Anteil von 83 % positiver Tiere auf, bei den circa 21 Tage alten Tieren waren 33 % der Proben seropositiv. Bei Betrieb G11 fielen in der jüngeren Altersgruppe etwa 63 % der Proben positiv aus, während in der älteren Altersgruppe noch 17 % der Werte als positiv gewertet wurden. Bei Betrieb G10 fiel der Anteil der positiven Titerwerte bei der älteren Gruppe im Vergleich zur jüngeren Gruppe von 90 % auf einen Wert von 20 %.

4.4. Kategorie 4

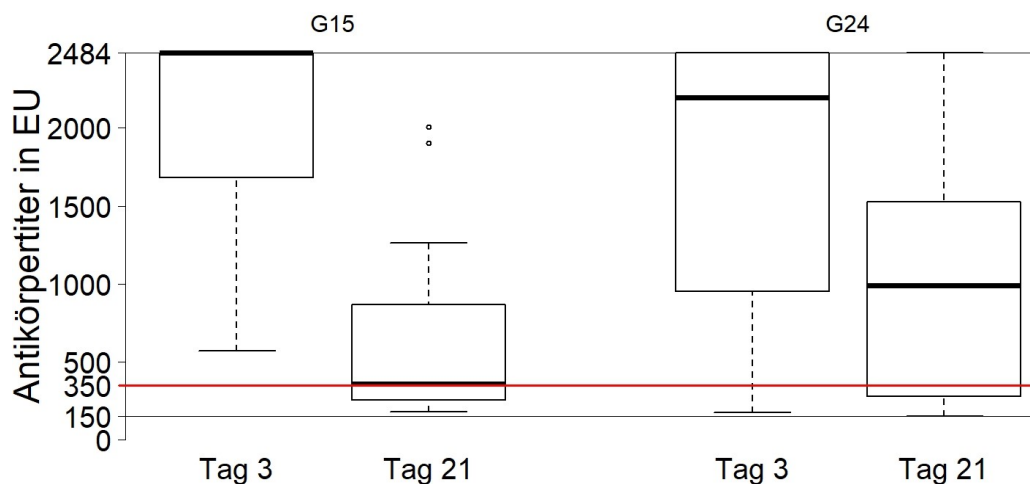


Abbildung 7: maternale PCV2-Antikörpertiter der zwei Betriebe der Kategorie 4. EU = ELISA-units; Cut-off-Wert Antikörpertiter = 350 EU

Die zweithöchsten mittleren maternalen PCV2-Antikörpertiter wiesen im Vergleich zu den anderen Kategorien die zwei Betriebe der Kategorie 4 auf (vgl. Abbildung 8 und Anhang 13 und 14). Gerade in der jüngeren beprobten Gruppe

wurden im Vergleich zu den anderen Betrieben sehr hohe Titer erreicht (vgl. Abbildung 8 und Anhang 13). Bei Betrieb G15 waren alle Proben der drei Tage alten Tiere seropositiv. 18 der 30 Proben erreichten sogar den maximalen Titerwert von 2484 EU (vgl. Abbildung 7). In Betrieb G24 fielen in der drei Tage alten Altersgruppe vier der 30 Proben negativ aus. In der 21 Tage alten Altersgruppe waren bei Betrieb G15 53 % und bei G21 63 % der Tiere seropositiv (vgl. Anhang 14). Alle Proben der sechs getesteten Ferkeln von Jungsauen des Betriebes G24 fielen in der Gruppe der 21 Tage alten Tiere positiv aus. Bei Betrieb G15 waren in dieser Paritätsgruppe zehn von zwölf getesteten Ferkel seropositiv.

V. DISKUSSION

1. Einfluss der Impfhistorie der Muttersauen auf maternale PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel

Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort der Ferkel hängt sowohl mit dem Ausmaß der PCV2-Zirkulation im Betrieb als auch mit dem Vakzinationsschemata der Muttersauen und Saugferkel zusammen (Vargas et al., 2018). So korrelieren die maternalen Antikörperspiegel der Saugferkel nach der Kolostrumaufnahme mit denen der Muttersauen (Butler et al., 2009). Nach Lopez-Rodriguez et al. (2016) führen PCV2-Impfungen bei Muttersauen zu gesteigerten IgG-Spiegeln bei drei Wochen alten Saugferkeln und sorgen damit für eine ausgeprägte maternale Immunität (Segalés, 2012).

In der vorliegenden Studie wiesen die Saugferkel, deren Muttersauen während der vorangegangenen Säuge- oder Trächtigkeitsperiode gegen PCV2 nachgeimpft wurden (Kategorie 1), signifikant höhere PCV2-Antikörpertiter als Saugferkel, deren Muttersauen entweder nur als Saugferkel oder im Saugferkel- und Jungsauenalter gegen PCV2 geimpft wurden, auf. Dies bestätigt, dass ein regelmäßiges Impfen der Muttersauen einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß der Übertragung maternaler PCV2-Antikörper auf die Saugferkel hat (Kurmman et al., 2011). Jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine ausgeprägte Immunität der Muttersauen und damit eine gesteigerte Übertragung von Antikörpern über das Kolostrum auch aufgrund von PCV2-Feldinfektionen der Muttersauen hervorgerufen werden kann (Haake et al., 2014).

Signifikant niedrigere PCV2-Antikörpertiter wiesen die Saugferkel auf, deren Muttersauen lediglich als Jungsauen vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft wurden (Kategorie 2), wobei interessanterweise innerhalb dieser Kategorie nicht die Würfe der Jungsauen, sondern die Würfe der Sauen zwischen zweiter und vierter Parität die höchsten PCV2-Antikörpertiter aufwiesen. Dabei könnte der Rückgang des Impfschutzes, resultierend aus der Impfung im Jungsauenalter, eine Rolle spielen. Daraufhin kann es während den nachfolgenden Trächtigkeiten vermehrt zu PCV2-Feldinfektionen kommen und damit auch die Übertragung maternaler Antikörper wieder zunehmen (Haake et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wiesen die niedrigsten PCV2-Antikörpertiter zumeist die Betriebe auf, deren Muttersauen weder im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung noch während der darauffolgenden Säuge- oder Trächtigkeitsperioden gegen PCV2 nachgeimpft wurden und somit nur im Saugferkelalter kurz vor dem Absetzen einmalig eine Impfung gegen PCV2 erfolgte (Kategorie 3). Die Antikörpertiter blieben dabei innerhalb dieser Kategorie auf einem konstant niedrigen Niveau.

Auffällig war, dass die PCV2-Antikörpertiter der Würfe der Muttersauen, die nie gegen PCV2 geimpft wurden (Kategorie 4), auf einem sehr hohen Niveau lagen. Dies spricht dafür, dass in diesen Betrieben aufgrund des fehlenden Impfschutzes der Muttersauen gegen PCV2 aufgrund vorangegangener Feldinfektionen mit dem PCV2-Virus hohe Antikörpertiter erzielt wurden (Lopez-Rodriguez et al., 2016). So gab einer der beiden Betriebe (G15) dieser Kategorie an, dass klinische Anzeichen von PCV2-Infektionen in Form von auseinanderwachsenden Tieren während der Mastperiode beobachtet wurden. Die hohen PCV2-Antikörperspiegel der Saugferkel können ein Indiz dafür sein, dass das Virus im Betrieb kursiert. Anhand asservierter Blutproben von früheren Blutentnahmen bei Aufzuchtferkeln konnten in diesem Betrieb bereits vor Beginn dieser Studie relativ früh stattfindende PCV2-Infektionen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 2). Dass in Betrieben, in denen PCV2 zirkuliert und PCVAD auftreten, die Ferkel höhere Antikörperspiegel aufweisen als in Betrieben, in denen der PCV2-Druck niedriger ist, bestätigten auch Lopez-Rodriguez et al. (2016). Um aussagekräftigere Ergebnisse für Betriebe, in denen keinerlei PCV2-Impfungen stattfinden, zu treffen, müsste eine höhere Anzahl von Betrieben dieser Art beprobt werden. Für die vorliegende Studie konnten nur zwei Betriebe dieser Kategorie zugeordnet werden. Die PCV2-Impfung während der Säugeperiode wird jedoch inzwischen fast flächendeckend eingesetzt.

Eine ähnliche Versuchsanordnung beschrieben Fraile et al. (2015) in ihrer Studie. Hier wurde das Augenmerk auf den Verlauf der Antikörpertiter von Saugferkeln bis ins Mastalter in Abhängigkeit vom Impfschema der Saugferkel und Muttersauen gelegt. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie erfolgte bei Fraile et al. (2015) die erste Probennahme im Alter von vier Wochen. Übereinstimmend wiesen auch ungeimpfte Ferkel von ungeimpften Sauen hohe Antikörpertiter auf, die während der Mastperiode weiter anstiegen. Bei ungeimpften Ferkeln von

geimpften Sauen zeigte sich, dass der Schutz durch maternale Antikörper nicht während der gesamten Mastperiode anhält, weshalb es auch hier zu späten PCV2-Infektionen und Serokonversionen während der Mastperiode kam (Fraile et al., 2015). Unabhängig davon, ob die Muttersauen geimpft oder nicht waren, zeigten die Tiere, die während der Säugeperiode geimpft wurden, ähnliche Tagesgewichtszunahmen, wobei analog zu der vorliegenden Studie in der Studie von Fraile et al. (2015) die Tiere von geimpften Muttersauen länger anhaltend höhere Antikörperspiegel aufwiesen und somit einen höheren Schutz vor PCV2-Infektionen hatten. Bei Tieren dieser Gruppe wurden infolgedessen während der gesamten Mastperiode die wenigsten PCV2-PCR-positiven Proben detektiert (Fraile et al., 2015).

2. Einfluss weiterer Faktoren auf maternale PCV2-Antikörpertiter

2.1. Alter der Saugferkel

Erwartungsgemäß kam es in der vorliegenden Untersuchung in allen vier Kategorien zu signifikant niedrigeren PCV2-Antikörpertitern bei den Ferkeln, die um den 21. Lebenstag (21 ± 3 Tage) beprobt wurden im Vergleich zu den um den dritten Lebenstag (3 ± 1 Tage) beprobten Tieren. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Absinkens der PCV2-Antikörpertiter innerhalb der vier Kategorien erheblich. So waren bei den Tieren der Kategorie 1, deren Muttersauen regelmäßig gegen PCV2 geimpft werden, auch in der älteren Altersgruppe zu diesem Zeitpunkt noch 89 % der Tiere seropositiv. Dies deutet darauf hin, dass der Antikörperschutz der Saugferkel dieser Impfkategorie 1 am längsten anhält. Im Vergleich dazu kam es in den anderen Kategorien zu einem vergleichsweise stärkeren Absinken der Antikörpertiter. So waren in der Kategorie 3 bei Ferkeln um den 21. LT nur noch 23 % der Ergebnisse positiv. Bei den beprobten Tieren der Kategorie 2 konnte hingegen ein längerer Antikörperschutz nachgewiesen werden. Insgesamt waren in dieser Kategorie auch bei den etwa 21 Tage alten Tieren noch 59 % der Proben positiv und damit nur knapp 14 % weniger als bei den jüngeren beprobten Tieren innerhalb dieser Kategorie. Die Titerwerte unterschieden sich in dieser Altersgruppe der Saugferkel im Gegensatz zur

jüngeren beprobten Altersgruppe im Vergleich der Kategorien 2 und 3 signifikant. Das weist darauf hin, dass die PCV2-Nachimpfung im Jungsauenalter Auswirkungen auf die Übertragung maternalen Antikörper auf die Saugferkel auch nach den darauffolgenden Abferkelungen hat. Auch Kurmann et al. (2011) beobachteten bei Ferkeln um den 60. Lebenstag von nicht gegen PCV2 nachgeimpften Sauen um ein Vielfaches höhere Titerabfälle als bei den Ferkeln, deren Muttersauen gegen PCV2 nachgeimpft wurden. In diesen Betrieben stammen die übertragenen Antikörper allein aus dem Kontakt der Muttertiere mit dem PCV2-Feldvirus (Opriessnig et al., 2008). Die stark sinkenden Titer lassen darauf schließen, dass natürliche Infektionen der Muttertiere keinen ausreichenden bzw. länger anhaltenden Schutz der Saugferkel infolge der Aufnahme von maternalen Antikörpern über das Kolostrum vor PCV2-Infektionen bieten (Kurmann et al., 2011).

2.2. Parität der Muttersauen

Bei der Untersuchung der PCV2-Antikörpertiter in Abhängigkeit von den Paritäten der Muttersauen ergaben sich je nach Kategorie unterschiedliche Ergebnisse. Zur Beurteilung erfolgte eine Einteilung abhängig von der Parität in drei verschiedene Gruppen (JSW, JAS, AAS). Innerhalb der Kategorie 1 waren die PCV2-Antikörpertiter der AAS (Würfe älterer Altsauen ab dem fünften Wurf) signifikant höher als jene der JSW (Jungsauenwürfe) und JAS (Würfe jüngerer Altsauen zwischen zweiter und vierter Parität). In der Gruppe der circa drei Tage alten Ferkel waren die Antikörpertiter der Proben der JAS auf einem vergleichbaren Niveau wie die Würfe von AAS. Allerdings kam es bei den JAS in der Gruppe der circa 21 Tage alten Ferkel im Vergleich zu den PCV2-Antikörpertiterwerten der Ferkel der AAS zu einem deutlich höheren Abfall. So waren in dieser Altersgruppe bei den AAS der Kategorie 1 immer noch 99 % der Proben positiv und damit 15 % mehr als bei den JAS. So deuten diese Ergebnisse übereinstimmend mit Martelli et al. (2015) darauf hin, dass jede weitere Nachimpfung der Muttersauen zu länger anhaltenden hohen PCV2-Antikörpertitern der Nachkommen führt. Auch in einer Studie von Oliver-Ferrando et al. (2018) erfolgte eine signifikante Steigerung der Reproduktionsparameter erst nach einer Boosterimpfung zwei Wochen vor der zweiten Abferkelung der untersuchten Gruppe. Dies spricht dafür, dass auch in den Testbetrieben dieser Studie ein hoher Impfschutz erst nach der ersten

Boosterimpfung gegen PCV2 während der zweiten Trächtigkeitsperiode erreicht wurde (Oliver-Ferrando et al., 2018).

Interessanterweise hatten bei den Betrieben der Kategorie 2, in der lediglich die Jungsauen mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft werden, die Proben der Ferkel der Würfe der JAS die höchsten Antikörpertiter. Die PCV2-Antikörpertiterwerte der Ferkel der JSW der Kategorie 2, die im Prinzip denselben Impfstatus wie die JSW der Kategorie 1 aufweisen, waren signifikant niedriger als jene der Kategorie 1. Ein hoher PCV2-Infektionsdruck und mögliche Infektionen der Jungsauen mit PCV2 vor der ersten Nachimpfung dürfen als mögliche Gründe für die hohen Antikörpertiter der JSW der Kategorie 1 nicht außer Acht gelassen werden (Haake et al., 2014), gerade wenn die Impfung der Jungsauen zu einem relativ späten Zeitpunkt stattfindet, bei dem der Impfschutz der Saugferkelimpfung vor PCV2-Infektionen im Jungsauenalter nicht mehr ausreicht (Eddicks et al., 2019). Eine Impfung zu einem Zeitpunkt, an dem die Titer aufgrund von stattfindenden Infektionen wieder steigen (Haake et al., 2014), kann zu einer Boosterwirkung führen (Oliver-Ferrando et al., 2018), woraus die sehr hohen MDA-Titer zum Zeitpunkt der Abferkelung entstehen können. Hier müssten jedoch noch genauere Studien durchgeführt werden, die sich alleine mit dem bestmöglichen Impfschutz für Jungsauen beschäftigen und die Antikörperspiegel der Jungsauen vor der PCV2-Nachimpfung und vor der ersten Abferkelung vergleichen. Dies hätte dann unmittelbare Auswirkungen auf die maternalen PCV2-Antikörper, die auf die Saugferkel übertragen werden.

Bei den Betrieben der Kategorie 3, bei denen keinerlei Nachimpfungen der Jungsauen und Muttersauen erfolgen, unterschieden sich die Antikörpertiter innerhalb der drei Paritätsgruppen kaum. Auch in den Studien von Dvorak et al. (2016) und Eddicks et al. (2019) wurden die PCV2-Antikörpertiter der Sauen in Abhängigkeit von der Parität verglichen. In beiden Studien unterschieden sich die Antikörpertiter der Jungsauen nur minimal von denen der Altsauen. In einer früheren Untersuchung von Eddicks et al. (2016) waren hingegen signifikant mehr Altsauen als Jungsauen jeweils zum Abferkelzeitpunkt seropositiv. Im Gegensatz dazu hatte es in der vorliegenden Studie keine signifikanten Auswirkungen auf die Antikörpertiter der Ferkel, ob die einmalige Impfung der Muttertiere im Saugferkelalter vor relativ kurzer (bei den JSW) oder vor sehr langer Zeit (bei den AAS) erfolgte.

Die zwei Betriebe der Kategorie 4 wiesen vergleichsweise hohe PCV2-Antikörpertiter auf, obwohl hier keinerlei Impfungen gegen das PCV2-Virus erfolgten. Interessanterweise wiesen die JSW in dieser Kategorie sogar mit geringfügigem Abstand die höchsten maternalen PCV2-Antikörpertiter auf. Daraus lässt sich schließen, dass der Kontakt der Jungsauen der JSW mit dem Virus bereits vor der ersten Abferkelung in einem vergleichsweise hohen Maß erfolgte und sich die Antikörperspiegel der Muttersauen mit steigender Parität nicht mehr allzu sehr ändern. Im Falle der vorliegenden Studie gingen die Titer der Muttersauen mit steigender Parität sogar leicht zurück.

2.3. Größe der Saugferkel

Innerhalb aller vier Kategorien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wenn man die Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Größe der beprobten Saugferkel vergleicht. Die Antikörpertiter der kleinen (S), mittelgroßen (M) und großen (L) Ferkel innerhalb der Würfe befanden sich durchgehend in allen 4 Kategorien auf einem ähnlichen Niveau. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die Klassifizierung in kleine, mittelgroße und große Ferkel innerhalb der Würfe subjektiv erfolgte und Kümmerer generell von der Studie ausgeschlossen werden sollten. Rose et al. (2009) beschreiben die ungenügende Kolostrumaufnahme als einen Risikofaktor für die Entwicklung von PMWS. Dies bestätigt die Bedeutung der Kolostrumaufnahme für die maternal erworbene Immunität der Saugferkel (Lopez-Rodriguez et al., 2016). Ein Einflussfaktor, der die Kolostrumaufnahme der Saugferkel beeinflusst, ist die Zitzenposition (Fraser u. Ruschen, 1992). Allerdings lässt auch die Zitzenposition der Saugferkel nicht unbedingt auf die zu erwartende IgG-Antikörperaufnahme schließen, da einerseits die Ferkel an den kranialen Zitzenpaaren mehr Kolostrum aufnehmen (Fraser u. Ruschen, 1992), andererseits jedoch laut Kecmann et al. (2017) die IgG-Konzentration der Kolostralmilch der kaudalen Zitzenpaaren höher ist. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die Größe und das Gewicht der Saugferkel und daraus folgend die aufgenommene Kolostrummenge keine pauschale Aussage über die zu erwartenden Antikörpertiter zulassen.

3. Auswirkungen der Ergebnisse auf Empfehlungen für PCV2-Impfstrategien

3.1. PCV2-Impfung der Muttersauen

Für Empfehlungen für Impfstrategien für die PCV2-Impfung der Muttersauen werden in dem folgenden Abschnitt die Betriebe der Kategorie 1 berücksichtigt, da nur in Betrieben dieser Kategorie Nachimpfungen gegen PCV2 vor jeder neuen Abferkelung erfolgen. Dass Nachimpfungen erfolgreich sind und hohe Antikörpertiter bei Muttersauen und daraus folgend auch bei Saugferkeln erreicht werden, zeigt der Vergleich der maternalen Antikörpertiter mit den Betrieben der anderen Kategorien. Dies deutet darauf hin, dass ein guter Impfschutz sowohl der Muttersauen als auch der Saugferkel nur über regelmäßige Nachimpfungen der Muttertiere erreicht wird. Ein wichtiger Punkt nach Kurmann et al. (2011) und Eddicks et al. (2019), der für regelmäßige Nachimpfungen der Muttersauen spricht, ist, dass gegen Ende jeder Trächtigkeit die PCV2-Antikörpertiter der Muttersauen im Vergleich zur Phase der Frühträchtigkeit sinken. Kurmann et al. (2011) begründen dies mit der Weitergabe der IgG-Antikörper aus dem Serum der Muttersauen an das Kolostrum, das wiederum die Saugferkel aufnehmen. Dadurch sinken die Antikörpertiter der Muttersauen kurz vor der Abferkelung (Eddicks et al., 2019). Dies würde für eine Nachimpfung während einer späteren Phase der Trächtigkeit sprechen, um vor dem Abfall der Antikörpertiter aufgrund des IgG-Transfers maximal hohe Antikörperspiegel bei den Muttersauen zu erreichen. In der vorliegenden Studie war es im Vergleich der maternalen Antikörpertiter der Betriebe der Kategorie 1 nicht von Bedeutung, zu welchem Zeitpunkt zwischen den Abferkelungen die Impfung der Muttersauen stattfand. Jeweils drei Betriebe gaben an, die Muttersauen noch während der Säuge- (G01, G16, G19) oder während der Trächtigkeitsperiode (G04, G07, G20) zu impfen. Dabei wurden wiederum bei jeweils zwei von den drei Betrieben sehr hohe Titer mit maximalen Medianwerten erreicht, wohingegen jeweils einer der drei Betriebe vergleichsweise niedrige maternale PCV2-Antikörpertiter aufwies. Damit liefert die vorliegende Untersuchung keine Hinweise darauf, wann eine Nachimpfung der Muttersauen am effektivsten ist. Um diesbezüglich aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten müssten Studien durchgeführt werden, die sich explizit auf den Verlauf von Antikörpertitern von Sauen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen zwei Abferkelungen nachgeimpft werden, konzentrieren. Dass eine

regelmäßige Impfung der Muttersauen einen signifikanten Einfluss auf die übertragenen Antikörper hat, konnte anhand der vorliegenden Studie belegt werden. In zwei Betrieben (G17 und G25) erfolgen alle vier Monate PCV2-Bestandsimpfungen, in G25 dann sogar immer jeweils zweimal im Abstand von drei Wochen. Trotzdem wies dieser Betrieb innerhalb aller Betriebe der Kategorie 1 die niedrigsten Antikörpertiter auf. Allerdings könnte ein Grund für die vergleichsweise niedrigen MDA-Titer der Saugferkel dieser Betriebe sein, dass die letzte Bestandsimpfung zum Zeitpunkt der Probenahme schon länger zurücklag. Oliver-Ferrando et al. (2018) halten bei Einführung einer Sauenimpfung in einem Bestand eine zweimalige Impfung zur Grundimmunisierung sechs und drei Wochen vor der ersten Abferkelung der Muttersauen mit jeweiligen Nachimpfungen zwei Wochen vor jeder weiteren Abferkelung für am effektivsten. Gar eine Dreifachimpfung der Sauen vier und zwei Wochen vor der Belegung plus einer weiteren Nachimpfung in der zwölften Trächtigkeitswoche beschrieben Kurmann et al. (2011) in ihrer Studie, um den Antikörperverschleiss durch die Abgabe über das Kolostrum auszugleichen. Die Impfung der Sauen führte dabei in beiden Studienbetrieben zu einer Verbesserung des Gesundheitsstatus der Ferkel infolge der Antikörperaufnahme über das Kolostrum (Kurmann et al., 2011). So zeigten die Ferkel von geimpften Sauen im Vergleich zur ungeimpften Kontrollgruppe verbesserte Tagesgewichtszunahmen sowie anhaltend hohe Antikörperspiegel. Außerdem halten Kurmann et al. (2011) die Sauenimpfung für ein probates Mittel, um tödliche intrauterine PCV2-Infektionen der Feten zu verhindern und die Vitalität der Saugferkel zu verbessern. Auch in der Studie von Pejsak et al. (2010) wiesen die Saugferkel, deren Muttersauen gegen PCV2 geimpft wurden, im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikant niedrigere Mortalität auf. Im Gegensatz dazu zeigten Madson et al. (2009) und Gerber et al. (2012), dass auch bei geimpften Sauen und bei Sauen mit hohen PCV2-Antikörpertitern vertikale PCV2-Infektionen der Saugferkel nicht gänzlich auszuschließen sind. Die Infektionen der Saugferkel können transplazentar, über das Kolostrum oder über PCV2-Kontaminationen in der Abferkelbucht selbst in Betrieben ohne Anzeichen von PCV2-RD entstehen (Gerber et al., 2012). Anzeichen von PCV2-RD sind Spätaborte und eine erhöhte Anzahl an totgeborenen und lebensschwachen Ferkeln (Pensaert et al. 2004). Trotz Nachweis von PCV2-DNA bei den neugeborenen Ferkeln konnten bei Gerber et al. (2012) bei den am ersten LT

positiv getesteten Ferkel im weiteren Verlauf im Gegensatz zu einer Studie von Calsamiglia et al. (2007) keine erhöhten Mortalitäten oder geringere Gewichtszunahmen festgestellt werden. Dies spricht dafür, dass der Zeitpunkt der Infektion und die Virulenz eine entscheidende Rolle für das Auftreten von PCV2-RD spielen (Gerber et al., 2012). Die Impfungen der Muttersauen gegen PCV2 bewirken erhöhte IgG- und niedrigere IgM-Spiegel der Saugferkel vor dem Absetzen und eine Reduktion der Virusausscheidung (Lopez-Rodriguez et al., 2016). Außerdem kommt es zu einem Rückgang von PCV2-SI der Aufzuchtferkel, auch wenn vertikale PCV2-Infektionen durch die Sauenimpfung alleine nicht vollständig verhindert werden können (Oliver-Ferrando et al., 2018). Umso wichtiger ist zur Einschränkung der Entstehung von PCV2-RD bei den Sauen und von PCV2-SD und PCV2-SI bei den Ferkeln ein gut aufeinander abgestimmtes Konzept der Sauen- und Ferkelimpfung.

3.2. PCV2-Impfung der Jungsauen

Bei den Betrieben der Kategorie 2, die nur ihre Jungsauen gegen PCV2 nachimpfen, war auffällig, dass die Proben der Würfe der Jungsauen (JSW) niedrigere PCV2-Antikörpertiter aufwiesen als die Proben der Würfe der jüngeren Altsauen zwischen zweiter und vierter Parität (AAS). Die Saugferkel älterer Altsauen (AAS) dieser Kategorie wiesen wieder ähnliche Titer im Vergleich zu den JSW auf. In allen Betrieben der Kategorie 2 erfolgen einmalige Impfungen der Jungsauen gegen PCV2. Bei den meisten Betrieben erfolgt die Impfung etwa in dem Zeitraum um den 170. LT. Trotz insgesamt noch durchschnittlichen Titerwerten sind beim Betrieb G18, der mit Abstand am frühesten (16. LW) gegen PCV2 nachimpft, gerade die Werte der JSW auf einem eher niedrigen Niveau. Da zu diesem Zeitpunkt die Jungsauen aufgrund der Impfung im Saugferkelalter noch PCV2-Antikörper aufweisen müssten, ist von einer derart frühen Nachimpfung gegen PCV2 abzusehen. Auch in der Kategorie 1 fallen die Titerwerte der JSW des Betriebes G01, der am frühesten die Jungsauen gegen PCV2 nachimpft, im Vergleich zu den JAS und AAS ab. Hier erfolgt analog zum Betrieb G18 der Kategorie 2 die Impfung der Jungsauen etwa um die 16. LW herum. Auffällig ist, dass die Betriebe G16 und G19 aus der Kategorie 1, die beide ihre Jungsauen relativ spät gegen PCV2 nachimpfen, die höchsten Titerwerte bei den JSW innerhalb der Kategorie 1 erzielten. So erreichten alle neun Proben der etwa 21 Tage alten Saugferkel von drei JSW des Betriebes G16 jeweils maximale

Titerwerte von 2484. In diesem Betrieb werden die Jungsauen etwa um den 200. LT einmalig gegen PCV2 nachgeimpft. Hohe MDA-Titer der Saugferkel können jedoch neben der Impfung auch aufgrund von PCV2-Feldinfektionen entstehen (Haake et al., 2014). So sprechen sich Eddicks et al. (2019) anhand der Ergebnisse ihrer Studie gegen eine zu späte PCV2-Nachimpfung der Jungsauen aus. Laut den Ergebnissen ihrer Studie sollten PCV2-Nachimpfungen der Jungsauen bereits vor dem 180. LT durchgeführt werden, um den Infektionsdruck zu senken und den Anteil PCV2-virämischer Tiere zu reduzieren, da zu diesem Zeitpunkt der Anteil PCV2-virämischer Tiere bei 61,9 % lag. Daher sollte die Nachimpfung der Jungsauen vor dem Zeitpunkt, ab dem die Immunität durch die Saugferkelimpfung nicht mehr gegeben ist, erfolgen (Eddicks et al., 2019). Dieser Zeitpunkt hängt auch mit dem Zeitpunkt der Saugferkelimpfung zusammen. Je später diese erfolgt, desto weiter nach hinten kann die Nachimpfung der Jungsauen verschoben werden. Verschiedene Studien zeigten, dass besonders in Betrieben mit einem hohen Anteil an Jungsauen aufgrund des fehlenden Antikörper-Schutzes gehäuft PCV2-RD auftritt, falls keine Impfung der Tiere erfolgt (Brunborg et al., 2007; Pittman, 2008). Dass vertikale Übertragungen von PCV2 auf die Saugferkel trotz Impfungen der Jungsauen nicht komplett verhindert werden, zeigten Studien von Madson et al. (2009) und Gerber et al. (2012). In beiden Fällen konnte nach experimentellen PCV2-Infektionen der Jungsauen während der Trächtigkeit bei einigen Saugferkeln PCV2-DNA nachgewiesen werden, obwohl die Jungsauen keine Anzeichen von PCV2-RD zeigten (Madson et al., 2009). Trotz dieser beschriebenen Ausnahmen verbessern sich durch PCV2-Impfungen der Jungsauen und Sauen nachweislich die Reproduktionsparameter (Pejsak et al., 2010).

In vier der acht Betriebe der Kategorie 1 (G07, G17, G19, G25) erfolgen zweimalige Impfungen der Jungsauen gegen PCV2. Hinweise darauf, dass sich zweimalige Impfungen der Jungsauen vor der Besamung signifikant auf die übertragenen Antikörpertiter auswirken, konnten anhand der Untersuchungen nicht beobachtet werden.

3.3. PCV2-Impfung der Saugferkel

Um den optimalen Zeitpunkt für die erste Impfung gegen PCV2 zu bestimmen, müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit der Impfung in Anwesenheit hoher Antikörpertiter. In

verschiedenen Studien wurden gerade bei der humoralen Immunantwort Interferenzen zwischen dem Impfstoff und den maternalen Antikörpern nachgewiesen (Opriessnig et al., 2008; Fraile et al., 2012), während in anderen Studien wiederum keinerlei Beeinträchtigungen der Wirksamkeit des Impfstoffes zum Zeitpunkt der Impfung in der dritten Lebenswoche bei gleichzeitig hohen PCV2-Antikörpertitern am nachgewiesen werden konnten (Shen et al., 2010b; Seo et al., 2014; Feng et al., 2016; Figueras-Gourgues et al., 2019).

Ein Ziel der vorliegenden Studie war es Auswirkung verschiedener Impfhistorien der Muttersauen auf die von den Saugferkeln aufgenommenen maternalen PCV2-Antikörper zu untersuchen. Während bei den Betrieben, die ihre Muttersauen gegen PCV2 nachimpfen, auch in der beprobten Altersgruppe um den 21. LT herum noch sehr hohe Antikörpertiter nachgewiesen werden konnten, erreichten die Titer der Proben der Betriebe, in denen lediglich die Saugferkel gegen PCV2 geimpft werden, in dieser Altersgruppe den Cut-off-Wert von 350 EU größtenteils nicht. Ausnahmslos alle Betriebe der Studie impfen ihre Saugferkel noch während der Säugeperiode zum ersten Mal gegen PCV2. Dabei spielt auch das bessere Handling der Impfung von Saugferkeln im Vergleich zur Impfung von abgesetzten Ferkeln im Flatdeck eine nicht unwesentliche Rolle. Außerdem kombiniert ein Großteil der Landwirte die Impfung gegen PCV2 mit der Impfung gegen *M. hyopneumoniae*. Die Impfung gegen *M. hyopneumoniae* erfolgt unabhängig davon, ob es sich um ein one-shot-, two-shot- oder um ein Kombi-Präparat mit PCV2 handelt, ebenfalls zumeist um den 21. LT. Gerade in Betrieben, in denen Sauen gegen PCV2 nachgeimpft werden, ist es bezüglich des Auftretens hoher MDA-Titer und der daraus resultierenden möglichen Interferenzen sinnvoll, den Impfzeitpunkt der Ferkel gegen PCV2 anzupassen (Haake et al., 2014; Figueras-Gourgues et al., 2019). Da nach Seo et al. (2014) die PCV2-Impfung erfolgen sollte, wenn die MDA-Titer gesunken sind und bevor eine natürliche Infektion der Ferkel erfolgt, wäre eine Option, dass die Betriebe, die ihre Muttersauen regelmäßig gegen PCV2 impfen, den Impfzeitpunkt nach hinten verschieben, da die Saugferkel von geimpften Muttersauen während der gesamten Säugeperiode nachweislich noch hohe Antikörperspiegel aufweisen (Martelli et al., 2016). Dies würde einen langen Schutz der Tiere vor einer PCV2-Infektion während der gesamten Mastperiode ermöglichen. Betriebe, die lediglich ihre Jungsauen und Saugferkel bzw. nur die Saugferkel gegen PCV2 impfen,

sollten die Impfung der Saugferkel nach den Erkenntnissen dieser Studie mindestens um den 21. LT herum durchführen, da die niedrigeren maternalen PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel dieser Altersgruppe verdeutlichen, dass diese Tiere in diesem Alter kaum noch vor PCV2-Infektionen geschützt sind (McKeown et al., 2005). Im Zuge dessen muss berücksichtigt werden, dass der Beginn der Immunität durch die Impfstoffe erst nach frühestens zwei Wochen einsetzt und somit die Tiere in diesem Zeitfenster auch nach der Impfung noch für Infektionen anfällig sind. Die erst später nach der Impfung einsetzende Immunität muss auch bei der Auswahl des richtigen Impfzeitpunktes der Ferkel mit hohen maternalen Antikörpertitern berücksichtigt werden. Die Impfung darf damit auch bei diesen Tieren nicht zu einem zu späten Zeitpunkt erfolgen. Andererseits sollte nach Haake et al. (2014) von einer zu frühen Impfung gegen PCV2 aufgrund der nachgewiesenen Präsenz von anderen Faktoren wie maternalen PCV2-spezifischen Lymphozyten und unspezifischen Zytokinen, die über das Kolostrum aufgenommen werden und zur Unterdrückung einer aktiven zellulären und humoralen Immunantwort bei sehr jungen Saugferkeln beitragen, abgesehen werden. So zeigten in einer Studie von Haake et al. (2014) Ferkel, die in der dritten LW gegen PCV2 geimpft wurden, im Verlauf der Mastperiode signifikant höhere Tagesgewichtszunahmen und weniger PCV2-Virämien als Ferkel, die in der ersten LW geimpft wurden. Die Gefahr, dass bei einem zu frühen Impfzeitpunkt das Immunsystem noch nicht genug ausgereift ist und deswegen die Effektivität der Impfung und daraus folgend die Dauer der Immunität nach der Impfung negativ beeinflusst werden, spricht außerdem gegen eine Vorverlegung der PCV2-Impfung der Saugferkel (O'Neill et al., 2011). In einer Studie von Martelli et al. (2016) wiesen die Tiere, die in der sechsten LW geimpft wurden, einen noch höheren immunologischen Schutz auf, als die Tiere die zu einem früheren Zeitpunkt (vierte LW) geimpft wurden. Auch in dieser Studie erfolgte bei den Muttersauen eine regelmäßige Nachimpfung gegen PCV2, weshalb die Saugferkel lange hohe MDA-Titer aufwiesen (Martelli et al., 2016). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Oh et al. (2014) in ihrer Studie, in der auch der immunologische Schutz von Saugferkeln, deren Muttersauen gegen PCV2 nachgeimpft werden, untersucht wurde. Hier wiesen die Mastschweine, die am 49. LT geimpft wurden, nach einer Challenge-Infektion am 84. LT im Vergleich zu den Ferkeln, die am 21. LT geimpft wurden, einen signifikant besseren Impfschutz auf. Dies äußerte sich in weniger PCV2-Virämien nach der Challenge-

Infektion. Darüber hinaus wurden mehr neutralisierende Antikörper gebildet und es kam zu einer erhöhten Sekretion IFN- γ -sezernierender Zellen. In dieser Studie wurde auch nachgewiesen, dass der Antikörperanstieg 28 Tage nach der Impfung umso niedriger ausfiel, je höher die MDA-Titer zum Zeitpunkt der Impfung waren. Somit war auch unter diesem Gesichtspunkt die PCV2-Impfung am 49. LT wirkungsvoller. Dies alles spricht für Impfungen der Ferkel gegen PCV2 bei gleichzeitiger Impfung der Muttersauen erst nach dem Absetzen, um einen optimalen Schutz vor einer Infektion während der gesamten Mastperiode zu gewährleisten, da PCV2-Infektionen auch noch während der Endmastperiode auftreten können (Martelli et al., 2016). Die Studie von Oliver-Ferrando et al. (2016) zeigt andererseits, dass eine Impfung in der zehnten LW nicht mehr sinnvoll ist, da eine effektive humorale Immunantwort infolge einer Vakzin-induzierten Serokonversion zu diesem Zeitpunkt nicht mehr rechtzeitig erfolgt und zu diesem Zeitpunkt bereits PCV2-Virämien stattfinden. PCV2-Virämien treten normalerweise ab Ende der Ferkelaufzuchtphase und am Anfang der Vormastperiode auf (McIntosh et al., 2006). Zu diesem Zeitpunkt (in etwa zehnte LW) muss der Impfschutz maximal sein (Oh et al., 2014). Eine weitere Option zeigten Vargas et al. (2018) in ihrer Studie, in der in zwei Testbetrieben eine zweite Boosterimpfung der Ferkel in der fünften LW nach der Erstimpfung in der dritten LW erfolgte. Dies führte zu signifikant länger anhaltenden hohen IgG-Titern im Vergleich zu dem anderen Betrieb, in dem lediglich eine Impfung in der dritten LW stattfand. In Bezug auf den Nachweis von PCV2-DNA und etwaige Unterschiede der Tageszunahmen während der Mastperiode konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden. Daher muss diskutiert werden, ob eine Boosterimpfung aller Ferkel ökonomisch sinnvoll ist. In keinem der 27 Betriebe der vorliegenden Studie erfolgte bisher eine Zweifachimpfung aller Saugferkel gegen PCV2.

4. Einfluss und Bedeutung von Impfstoffen auf maternale PCV2-Antikörpertiter und Impfschutz der Saugferkel

Es steht außer Frage, dass die Einführung der PCV2-Impfung einen Meilenstein in der Schweinemedizin darstellt und damit wirtschaftliche Einbußen in der Schweineproduktion enorm reduziert werden konnten (Kekarainen u. Segalés,

2015). Allerdings traten in den vergangenen Jahren immer wieder neue Mutationsvarianten des PCV2-Virus auf (Firth et al., 2009; Kekarainen u. Segalés, 2015). So basieren alle in der Studie zum Einsatz gekommenen Impfstoffe auf dem Genotypen PCV2a und ist ein Indiz dafür, dass die Impfstoffentwicklung im Bereich der PCV2-Impfung in den letzten Jahren stagnierte. Die Ausnahme stellt ein kommerzieller Impfstoff dar, der auf den Genotypen PCV2a und PCV2b basiert und dessen Wirksamkeit bereits bewiesen werden konnte (Venegas-Vargas et al., 2021). Momentan sind neun verschiedene PCV2-Subtypen bekannt (Franzo u. Segalés, 2020). Gerade nach dem zweiten „genotypic shift“ hin zu PCV2d als weltweit am meisten vorherrschenden Genotypen wurde im Zuge dessen immer häufiger von Impfkomplicationen berichtet (Xiao et al., 2012; Salgado et al., 2014). Zudem wurden bei betroffenen Tieren auch mehrere Subtypen gleichzeitig bei PCV2-Infektionen nachgewiesen (Correa-Fiz et al., 2018; Eddicks et al., 2018; Beisl, 2020). Einige Studien bestätigten bereits Kreuzprotektionen und bewerteten trotz alledem die aktuellen, auf dem Genotyp 2a basierenden Impfstoffe als wirksam (Beach et al., 2010; Rose et al., 2016; Opriessnig et al., 2017). Verschiedene Autoren beschreiben, dass das Virus unter einem ständigen Selektionsdruck steht, da die meisten Impfstoffe auf dem Genotyp PCV2a basieren, weshalb sich immer neue Ketten formieren und darüber hinaus neue, noch gefährlichere Rekombinationen von verschiedenen Genotypen entstehen können (Harding et al., 2010; Huang et al., 2013; Franzo et al., 2016). Daher empfehlen Ouyang et al. (2019), dass die Impfstoffe den aktuell vorherrschenden Genotypen angepasst werden, um eine höhere Wirksamkeit der Impfung zu gewährleisten.

Als weitere Vertreter der porcinen Circoviren wurden inzwischen die porcinen Circoviren Typ 3 (PCV3) und 4 (PCV4) entdeckt. Über die klinische Bedeutung von PCV4 ist bislang wenig bekannt (Zhang et al., 2020). Auch der Einfluss des PCV3-Virus ist in Bezug auf Auswirkungen auf die Schweinegesundheit noch nicht endgültig geklärt (Klaumann et al., 2018). Verschiedene Untersuchungen, laut denen PCV3 als die Ursache für das Auftreten verschiedener Krankheitsbilder erachtet wurde (Phan et al., 2016; Chen et al., 2017; Palinski et al., 2017; Zhai et al., 2017; Fux et al., 2018; Kedkovid et al., 2018), bewiesen, dass dieses Virus eine Gefahr darstellt. Für die Zukunft wäre somit auch wünschenswert, die Entwicklung von Kombipräparaten mit PCV2- und PCV3-Genotypen zu

erforschen.

Außerdem wäre es wichtig, dass weitere gut verträgliche und wirksame Impfstoffe gegen PCV2, die explizit für Sauen und Jungsauen angewendet werden können, entwickelt werden. Bislang ist lediglich der Impfstoff Circovac® zur Anwendung bei Sauen oder Jungsauen ausdrücklich in den Anwendungshinweisen empfohlen. In der vorliegenden Studie wurde wie auch in anderen Studien (Fraile et al., 2012; Segalés, 2015) nachgewiesen, dass andere Präparate ebenfalls eine hohe Wirksamkeit erreichen. Allerdings müssten für aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich des Vergleichs der Wirksamkeit der einzelnen Impfstoffe weitere Studien durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie wurde bei der Auswahl der Betriebe das Hauptaugenmerk auf die Impfschemata der Muttersauen gelegt. Insgesamt war die Häufigkeit der verwendeten Impfstoffe sehr ungleichmäßig verteilt, weshalb aufgrund der teilweise sehr geringen Probenanzahl einzelner Impfstoffe diesbezüglich eine detaillierte Analyse nicht möglich war.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie erfolgte mittels Serumproben von Saugferkeln ein Vergleich von maternalen PCV2-Antikörpertitern von Ferkeln verschiedener Sauenbetriebe, deren Muttersauen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gegen PCV2 geimpft wurden. Dazu erfolgte ein Vergleich der PCV2-Antikörpertiter der Saugferkel zweier Altersgruppen in Abhängigkeit vom Impfschema der Muttersauen. Die Untersuchung auf maternale PCV2-Antikörper (MDA) fand im Rahmen eines routinemäßig durchgeführten Gesundheitsscreenings der Saugferkel nach der Geburt, bei dem die Saugferkel einmalig beprobt werden, statt. In der Studie wurden 27 süddeutsche Betriebe anhand der PCV2-Impfungen im Betrieb in vier Kategorien eingeteilt: Bei den acht Betrieben der Kategorie 1 erfolgen Nachimpfungen der Muttersauen gegen PCV2 nach jeder Abferkelung sowie der Jungsauen vor der ersten Besamung. Bei den acht Betrieben der Kategorie 2 werden nur die Jungsauen mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft, während bei den neun Betrieben der Kategorie 3 weder die Jungsauen noch die Muttersauen gegen PCV2 nachgeimpft werden und somit lediglich eine Impfung der Absetzferkel erfolgt. Bei den zwei Betrieben der Kategorie 4 erfolgen keinerlei Impfungen gegen PCV2. Von allen Betrieben wurden die jeweiligen Impfschemata sowie die eingesetzten Impfstoffe erfasst. Außerdem wurden weitere allgemeine Hintergrundinformationen sowie die PCV2-Krankheitsgeschichte der letzten 24 Monate notiert. Es wurden von Saugferkeln von jeweils zehn Würfen und jeweils drei Saugferkel zweier verschiedener Abferkelgruppen (erste Abferkelgruppe: Ferkel 3 ± 1 Tage (=3 d); zweite Abferkelgruppe 21 ± 3 Tage (=21 d) Blutproben entnommen. Bei den untersuchten Saugferkeln wurden pro Wurf von einem kleinen (S), einem mittelgroßen (M) und einem großen (L) Ferkel Blutproben genommen. Die jeweiligen Paritäten der Muttersauen wurden notiert. Die quantitative Bestimmung der PCV2-Antikörpertiter der Serumproben erfolgte mittels ELISA (SERELISA® PCV2 Mono Blocking) mit einem Cut-Off-Wert von 350 EU (ELISA-units).

Die drei Tage alten Ferkel der Betriebe der Kategorie 1 wiesen die höchsten maternalen Antikörpertiterwerte auf (99 % seropositiv), gefolgt von den Betrieben der Kategorie 2 (74 %) und 3 (73 %). Damit konnte nachgewiesen werden, dass

regelmäßige Nachimpfungen der Muttersauen einen signifikanten Effekt auf die über das Kolostrum auf das Saugferkel übertragenen maternalen PCV2-Antikörpertiter haben. Auch die Ferkel der Betriebe der Kategorie 4 (93 %) hatten sehr hohe maternale PCV2-Antikörpertiterwerte. Dies resultiert aus dem Kontakt der Muttersauen mit dem Feldvirus. Der hohe Anteil seropositiver Ferkel in der Gruppe der 21 Tage alten Ferkel der Kategorie 1 deutet darauf hin, dass die maternalen Antikörpertiter der Saugferkel vor der ersten Impfung gegen PCV2 in Betrieben, die ihre Sauen regelmäßig nachimpfen, weiterhin auf einem hohen Niveau sind. So sind in der Kategorie 1 immer noch 89 % der Proben seropositiv, während bei den Betrieben der Kategorie 2 (59 %) und 3 (23 %) der Anteil seropositiver Ferkel teilweise unterschiedlich stark sank. Auch in der Kategorie 4 fielen in dieser Altersgruppe nur noch 58 % der Proben positiv aus. Bei der Untersuchung der MDA-Titer in Abhängigkeit von den Paritäten der Muttersauen ergaben sich je nach Kategorie unterschiedliche Ergebnisse. Während in der Kategorie 1 die Antikörpertiter mit steigender Parität der Muttersauen signifikant stiegen, kam es in der Kategorie 2 zu einem Abfall der MDA-Titer der Ferkel der beprobten Altsauen ab dem 5. Wurf auf annähernd das Niveau der Jungsauenwürfe, wohingegen die Ferkel der beprobten Muttersauen zwischen zweitem und viertem Wurf deutlich höhere Titer aufwiesen. Bei den Betrieben der Kategorie 3 und 4 hingegen waren die Antikörpertiter innerhalb der verschiedenen Paritätsgruppen auf einem vergleichbaren Niveau.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass in Betrieben, in denen keine Nachimpfungen der Muttersauen erfolgen, die Saugferkel spätestens am 21. LT geimpft werden sollten, da die Antikörpertiter zu diesem Zeitpunkt in diesen Betrieben bereits auf einem niedrigen Niveau sind und somit in dieser Hinsicht kein ausreichender Schutz der Saugferkel vor PCV2-Infektionen mehr vorhanden ist. Bei Betrieben, die ihre Muttersauen regelmäßig nachimpfen, sollte im Gegensatz dazu für einen optimalen Impfschutz über einen möglichst langen Zeitraum und für eine maximale Effektivität der Impfung darüber nachgedacht werden, den Impfzeitpunkt der Saugferkelimpfung nach hinten zu verschieben. Die Saugferkel sind in diesen Betrieben auch kurz vor dem Absetzen aufgrund der maternalen Antikörper vor PCV2-Infektionen geschützt. Etwaige Interferenzen mit dem Impfstoff könnten in diesen Betrieben durch eine Verschiebung der Impfung nach dem Absetzen der Ferkel, wenn die Antikörpertiter wieder sinken, verhindert werden.

VII. SUMMARY

In this field study, serum samples from suckling piglets were used to compare maternal PCV2 antibody titres of piglets from different pig farms, whose sows were vaccinated against PCV2 at different times. A comparison of the PCV2 antibody titres of the suckling piglets of two age groups depending on the vaccination strategy for the sows was carried out for this purpose. The investigation of maternal derived antibodies (MDA) took place as part of a routinely performed health screening of the suckling piglets after birth, in which suckling piglets are sampled once. In the field study, 27 farms in southern Germany were divided into four categories depending on the time when the dams were vaccinated against PCV2: On the eight farms in Category 1, revaccination of the sows against PCV2 is carried out after each farrowing, and of the gilts before the first insemination. On the eight farms in Category 2, only the gilts are revaccinated at least once against PCV2. On the nine farms in Category 3, neither the gilts nor the dams receive booster vaccinations against PCV2, and thus only the weaned piglets are vaccinated. At the two farms in Category 4, no vaccinations against PCV2 are carried out at all. The vaccination schedules and the vaccines used were recorded from each farm. Along with this, additional general background information was recorded, as well as the PCV2 disease history of the previous 24 months. Blood samples were taken from suckling piglets from two different farrowing groups. Three suckling piglets from each farrowing group were selected from ten litters. In the first farrowing group, the piglets had to be 3 ± 1 days ($=3$ d) old; in the second farrowing group, 21 ± 3 days ($=21$ d). Blood samples were taken from one small (S), one medium (M), and one large (L) piglet per litter from the suckling piglets studied. The quantitative determination of PCV2 antibody titres of the serum samples was performed by ELISA (SERELISA® PCV2 Mono Blocking) with a cut off value of 350 EU (ELISA-units).

The 3-day-old piglets from Category 1 farms had the highest maternal antibody titre values (99 % seropositive), followed by Category 2 (74 %) and Category 3 (73 %) farms. It could thus be demonstrated that regular revaccination of the sows has a significant effect on the maternal PCV2 antibody titres transmitted to the suckling piglets via the colostrum. Piglets from Category 4 farms (93 %) also had

very high maternal PCV2 antibody titre values. This results from the contact of the sows with the field virus. The high percentage of seropositive piglets in the group of 21-day-old piglets in Category 1 shows that the maternal antibody titres of suckling piglets before the first vaccination against PCV2 remain at a high level in farms that regularly revaccinate their sows. So in Category 1, 89 % of the samples are still seropositive, while in Category 2 (59 %) and Category 3 (23 %) farms, the percentage of seropositive piglets decreased, sometimes to varying degrees. Also, in Category 4, only 58 % of samples were still positive in this age group. A further finding of the study was that no conclusions could be drawn from the size of the sampled piglets to the maternal PCV2 antibody titres, since within all categories the MDA titres of the large, medium and small piglets were at an almost identical level. When the MDA titres were examined in relation to the parities of the sows, different results emerged depending on the category. While in Category 1 the antibody titres rose significantly with increasing parity of the sows, in Category 2 there was a drop in the MDA titres of the piglets of the sampled older sows from the 5th litter onwards to approximately the level of the gilts' litters, whereas the piglets of the studied dams showed notably higher titres between the second and fourth litter. In Category 3 and 4 farms, however, antibody titres were at comparable levels within the different parity groups, and therefore the parities of the older sows in these categories had no effect upon the MDA titres of the suckling piglets.

The results of this study suggest that on farms in which no revaccination of the dams is carried out, the suckling piglets should be vaccinated on the 21st day of life at the latest. In these farms at this point of time the antibody titres are already at a low level, and so in this respect, protection of the suckling piglets against PCV2 infection is no longer sufficient. In contrast, however, on farms that regularly revaccinate their sows, it should be considered postponing the date of suckling piglet vaccination for maximum efficacy over the longest possible period of protection. In these farms, the suckling piglets are protected against PCV2 infections shortly before weaning due to the maternally derived antibodies. Any interference with the vaccine could be prevented on these farms by postponing vaccination post-weaning of the piglets, when the antibody titres decrease again.

VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: PCV2-Antikörpertiter je nach Kategorie und beprobter Altersgruppe (3 d + 21 d).....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 2: PCV2-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Kategorie und Größe der Ferkel (S, M, L).....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 3: PCV2-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Kategorie und Parität der Muttersauen (JSW, JAS, AAS).....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 4: maternale PCV2-Antikörpertiter der acht Betriebe der Kategorie 1.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 5: maternale PCV2-Antikörpertiter der acht Betriebe der Kategorie 2.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 6: maternale PCV2-Antikörpertiter der neun Betriebe der Kategorie 3.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 7: maternale PCV2-Antikörpertiter der zwei Betriebe der Kategorie 4.....</i>	<i>44</i>

IX. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Einteilung der Sauenbetriebe in Impfkategorien.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 2: Allgemeine Informationen über die Betriebe.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 3: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 1</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 4: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 2</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 5: Impfschemata der Betriebe der Kategorie 3</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 6: Verwendete Impfstoffe in der Studie.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 7: Vergleich der Antikörpertiterwerte der zwei Altersgruppen (3d und 21d) in Abhängigkeit von den vier Kategorien.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 8: Vergleich der Antikörpertiterwerte der vier Kategorien in Abhängigkeit von den zwei beprobten Altersgruppen (3d und 21d).....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 9: Vergleich der Antikörpertiterwerte der drei Paritätsgruppen (JSW, JAS, AAS) in Abhängigkeit von den vier Kategorien.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 10: Vergleich der Antikörpertiterwerte der vier Kategorien in Abhängigkeit von den drei Paritätsgruppen (JSW, JAS, AAS).....</i>	<i>39</i>

X. LITERATURVERZEICHNIS

Allan GM, McNeilly F, Cassidy JP, Reilly GAC, Adair B, Ellis WA, McNulty MS. Pathogenesis of porcine circovirus; experimental infections of colostrum deprived piglets and examination of pig foetal material. *Veterinary Microbiology* 1995; 44: 49-64.

Allan GM, Ellis JA. Porcine Circoviruses: A Review. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2000; 12: 3-14.

Arruda B, Piñeyro P, Derscheid R, Hause B, Byers E, Dion K, Long D, Sievers C, Tangen J, Williams T, Schwartz K. PCV3-associated disease in the United States swine herd. *Emerging Microbes & Infections* 2019; 8: 684-98.

Beach NM, Ramamoorthy S, Opriessnig T, Wu SQ, Meng X-J. Novel chimeric porcine circovirus (PCV) with the capsid gene of the emerging PCV2b subtype cloned in the genomic backbone of the non-pathogenic PCV1 is attenuated in vivo and induces protective and cross-protective immunity against PCV2b and PCV2a subtypes in pigs. *Vaccine* 2010; 29: 221-32.

Beisl M. Randomisierte Querschnittsuntersuchung über die Prävalenz des porzinen Circovirus Typ 2 und zugehöriger Genotypen in deutschen Schweinemastbeständen mittels Oral Fluids. Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2020: Diss. med. vet.

Blanchard P, Mahé D, Cariolet R, Truong C, Le Dimna M, Arnauld C, Rose N, Eveno E, Albina E, Madec F, Jestin A. An ORF2 protein-based ELISA for porcine circovirus type 2 antibodies in post-weaning multisystemic wasting syndrome. *Veterinary Microbiology* 2003; 94: 183-94.

Breitbart M, Delwart E, Rosario K, Segalés J, Varsani A, Consortium IR. ICTV Virus Taxonomy Profile: Circoviridae. *Journal of General Virology* 2017; 98: 1997-8.

Brunborg IM, Jonassen CM, Moldal T, Bratberg B, Lium B, Koenen F, Schönheit J. Association of myocarditis with high viral load of porcine circovirus type 2 in several tissues in cases of fetal death and high mortality in piglets. A case study. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2007; 19: 368-75.

Butler JE, Zhao Y, Sinkora M, Wertz N, Kacskovics I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. *Developmental & Comparative Immunology* 2009; 33: 321-33.

Calsamiglia M, Fraile L, Espinal A, Cuxart A, Seminati C, Martín M, Mateu E, Domingo M, Segalés J. Sow porcine circovirus type 2 (PCV2) status effect on litter mortality in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Research in Veterinary Science* 2007; 82: 299-304.

Chen GH, Mai KJ, Zhou L, Wu RT, Tang XY, Wu JL, He LL, Lan T, Xie QM, Sun Y, Ma JY. Detection and genome sequencing of porcine circovirus 3 in neonatal pigs with congenital tremors in South China. *Transboundary and Emerging Diseases* 2017; 64: 1650-4.

Choi C, Chae C. Colocalization of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2 in porcine dermatitis and nephropathy syndrome by double-labeling technique. *Veterinary Pathology* 2001; 38: 436-41.

Cino-Ozuna AG, Henry S, Hesse R, Nietfeld JC, Bai J, Scott HM, Rowland RRR. Characterization of a new disease syndrome associated with porcine circovirus type 2 in previously vaccinated herds. *Journal of Clinical Microbiology* 2011; 49: 2012-6.

Corrêa AMR, Zlotowski P, de Barcellos DESN, da Cruz CEF, Driemeier D. Brain lesions in pigs affected with postweaning multisystemic wasting syndrome. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2007; 19: 109-12.

Correa-Fiz F, Franzo G, Llorens A, Segalés J, Kekarainen T. Porcine circovirus 2 (PCV-2) genetic variability under natural infection scenario reveals a complex network of viral quasiespecies. *Scientific Reports* 2018; 8: 15469.

Drolet R, Thibault S, D'Allaire S, Thomson J, Done S. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS): An overview of the disease. *Journal of Swine Health and Production* 1999; 7: 283-85.

Dvorak CMT, Lilla MP, Baker SR, Murtaugh MP. Multiple routes of porcine circovirus type 2 transmission to piglets in the presence of maternal immunity. *Veterinary Microbiology* 2013; 166: 365-74.

Dvorak CMT, Yang Y, Haley C, Sharma N, Murtaugh MP. National reduction in porcine circovirus type 2 prevalence following introduction of vaccination. *Veterinary Microbiology* 2016; 189: 86-90.

Eddicks M, Koeppen M, Willi S, Fux R, Reese S, Sutter G, Stadler J, Ritzmann M. Low prevalence of porcine circovirus type 2 infections in farrowing sows and corresponding pre-suckling piglets in southern German pig farms. *Veterinary Microbiology* 2016; 187: 70-4.

Eddicks M, Fux R, Reiner G, Willems H, Sidler X, Kuemmerlen D, Fiebig K, Ratzke K, Ritzmann M. Large scale examination of PCV2-genotype distribution in fattening pigs in Germany, The Netherlands and Switzerland. *Proceedings of the 25th International Pig Veterinary Society Congress, China* 2018; 426.

Eddicks M, Beuter B, Stuhldreier R, Nolte T, Reese S, Sutter G, Ritzmann M, Fux R. Cross-sectional study on viraemia and shedding of porcine circovirus type 2 in a subclinically infected multiplier sow herd. *The Veterinary Record* 2019; 184: 189.

Eddicks M, Eddicks L, Stadler J, Hermanns W, Ritzmann M. Der Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) – eine klinische Übersicht. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G* 2021; 49: 120-132.

Ellis J, Hassard L, Clark E, Harding JCS, Allan G, Willson P, Strokappe J, Martin K, McNeilly F, Meehan B, Todd D, Haines D. Isolation of circovirus from lesions of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *The Canadian Veterinary Journal* 1998; 39: 44-51.

Fachinger V, Bischoff R, Jedidia SB, Saalmüller A, Elbers K. The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex. *Vaccine* 2008; 26: 1488-99.

Fenau M, Opriessnig T, Halbur PG, Elvinger F, Meng XJ. A chimeric porcine circovirus (PCV) with the immunogenic capsid gene of the pathogenic PCV type 2 (PCV2) cloned into the genomic backbone of the nonpathogenic PCV1 induces protective immunity against PCV2 infection in pigs. *Journal of Virology* 2004; 78: 6297-303.

Feng H, Segalés J, Fraile L, López-Soria S, Sibila M. Effect of high and low levels of maternally derived antibodies on porcine circovirus type 2 (PCV2) infection dynamics and production parameters in PCV2 vaccinated pigs under field conditions. *Vaccine* 2016; 34: 3044-50.

Figueras-Gourgues S, Fraile L, Segalés J, Hernández-Caravaca I, López-Úbeda R, García-Vázquez FA, Gomez-Duran O, Grosse-Liesner B. Effect of Porcine circovirus 2 (PCV-2) maternally derived antibodies on performance and PCV-2 viremia in vaccinated piglets under field conditions. *Porcine Health Management* 2019; 5: 21.

Firth C, Charleston MA, Duffy S, Shapiro B, Holmes EC. Insights into the evolutionary history of an emerging livestock pathogen: porcine circovirus 2. *Journal of Virology* 2009; 83: 12813-21.

Fort M, Sibila M, Pérez-Martín E, Nofrías M, Mateu E, Segalés J. One dose of a porcine circovirus 2 (PCV2) sub-unit vaccine administered to 3-week-old conventional piglets elicits cell-mediated immunity and significantly reduces PCV2 viremia in an experimental model. *Vaccine* 2009; 27: 4031-7.

Fraile L, Sibila M, Nofrías M, López-Jimenez R, Huerta E, Llorens A, López-Soria S, Pérez D, Segalés J. Effect of sow and piglet porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination on piglet mortality, viraemia, antibody titre and production parameters. *Veterinary Microbiology* 2012; 161: 229-34.

Fraile L, Segalés J, Tico G, López-Soria S, Valero O, Nofrías M, Huerta E, Llorens A, López-Jiménez R, Pérez D, Sibila M. Virological and serological characterization of vaccinated and non-vaccinated piglet subpopulations coming from vaccinated and non-vaccinated sows. *Preventive Veterinary Medicine* 2015; 119: 153-61.

Franzo G, Tucciarone CM, Cecchinato M, Drigo M. Porcine circovirus type 2 (PCV2) evolution before and after the vaccination introduction: A large scale epidemiological study. *Scientific Reports* 2016; 6: 39458.

Franzo G, Segalés J. Porcine circovirus 2 (PCV-2) genotype update and proposal of a new genotyping methodology. *PLOS ONE* 2018; 13: e0208585.

Franzo G, He W, Correa-Fiz F, Li G, Legnardi M, Su S, Segalés J. A shift in porcine circovirus 3 (PCV-3) history paradigm: phylodynamic analyses reveal an ancient origin and prolonged undetected circulation in the worldwide swine population. *Advanced Science* 2019; 6: 1901004.

Franzo G, Segalés, J. Porcine circovirus 2 genotypes, immunity and vaccines: multiple genotypes but one single serotype. *Pathogens* 2020; 9: 1049.

Fraser D, Rushen J. Colostrum intake by newborn piglets. *Canadian Journal of Animal Science* 1992; 72: 1-13.

Fu X, Fang B, Ma J, Liu Y, Bu D, Zhou P, Wang H, Jia K, Zhang G. Insights into the epidemic characteristics and evolutionary history of the novel porcine circovirus type 3 in southern China. *Transboundary and Emerging Diseases* 2018; 65: e296-e303.

Fux R, Söckler C, Link EK, Renken C, Krejci R, Sutter G, Ritzmann M, Eddicks M. Full genome characterization of porcine circovirus type 3 isolates reveals the existence of two distinct groups of virus strains. *Virology Journal* 2018; 15: 25.

Gerber PF, Garrocho FM, Lana AMQ, Lobato ZIP. Fetal infections and antibody profiles in pigs naturally infected with porcine circovirus type 2 (PCV2). *Canadian Journal of Veterinary Research* 2012; 76: 38-44.

Gerber PF, Johnson J, Shen H, Striegel D, Xiao C-T, Halbur PG, Opriessnig T. Association of concurrent porcine circovirus (PCV) 2a and 2b infection with PCV associated disease in vaccinated pigs. *Research in Veterinary Science* 2013; 95: 775-81.

Gillespie J, Opriessnig T, Meng XJ, Pelzer K, Buechner-Maxwell V. Porcine Circovirus Type 2 and Porcine Circovirus-Associated Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 1151-63.

Grau-Roma L, Hjulsgaard CK, Sibila M, Kristensen CS, López-Soria S, Enøe C, Casal J, Bøtner A, Nofrarias M, Bille-Hansen V, Fraile L, Baekbo P, Segalés J, Larsen LE. Infection, excretion and seroconversion dynamics of porcine circovirus type 2 (PCV2) in pigs from post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) affected farms in Spain and Denmark. *Veterinary Microbiology* 2009; 135: 272-82.

Guo LJ, Lu YH, Wei YW, Huang LP, Liu CM. Porcine circovirus type 2 (PCV2): genetic variation and newly emerging genotypes in China. *Virology Journal* 2010; 7: 273.

Haake M, Palzer A, Rist B, Weissenbacher-Lang C, Fachinger V, Eggen A, Ritzmann M, Eddicks M. Influence of age on the effectiveness of PCV2 vaccination in piglets with high levels of maternally derived antibodies. *Veterinary Microbiology* 2014; 168: 272-80.

Hamel AL, Lin LL, Nayar GP. Nucleotide sequence of porcine circovirus associated with postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs. *Journal of Virology* 1998; 72: 5262-7.

Hamel AL, Lin LL, Sachvie C, Grudeski E, Nayar GP. PCR detection and characterization of type-2 porcine circovirus. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2000; 64: 44-52.

Hansen MS, Pors SE, Jensen HE, Bille-Hansen V, Bisgaard M, Flachs EM, Nielsen OL. An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *Journal of Comparative Pathology* 2010; 143: 120-31.

Harding JC, Clark EG. Recognizing and diagnosing postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Journal of Swine Health and Production* 1997; 5: 201-3.

Harding JC. Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS): preliminary epidemiology and clinical presentation. *Proceedings of the American Association of Swine Practitioners, Canada* 1997; 28: 503.

Harding JCS, Ellis JA, McIntosh KA, Krakowka S. Dual heterologous porcine circovirus genogroup 2a/2b infection induces severe disease in germ-free pigs. *Veterinary Microbiology* 2010; 145: 209-19.

Harms P, Halbur P, Sorden S. Three cases of porcine respiratory disease complex associated with porcine circovirus type 2 infection. *Journal of Swine Health and Production* 2002; 10: 27-30.

Haydn AT. Retrospektive Untersuchung zum Vorkommen des porzinen Circovirus Typ 3 in abortierten oder totgeborenen Ferkeln und Schweinen mit dem porzinen Dermatitis und Nephropathie Syndrom. *Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München* 2017: Diss. med. vet.

He J, Cao J, Zhou N, Jin Y, Wu J, Zhou J. Identification and Functional Analysis of the Novel ORF4 Protein Encoded by Porcine Circovirus Type 2. *Journal of Virology* 2013; 87: 1420-9.

Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Research* 1996; 6: 986-94.

Hemann M, Beach NM, Meng X-J, Wang C, Halbur PG, Opriessnig T. A live-attenuated and an inactivated chimeric porcine circovirus (PCV)1-2 vaccine are both effective at inducing a humoral immune response and reducing PCV2 viremia and intrauterine infection in female swine of breeding age. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2014; 78: 8-16.

Huang Y, Shao M, Xu X, Zhang X, Du Q, Zhao X, Zhang W, Lyu Y, Tong D. Evidence for different patterns of natural inter-genotype recombination between two PCV2 parental strains in the field. *Virus Research* 2013; 175: 78-86.

Jensen TK, Vigre H, Svensmark B, Bille-Hansen V. Distinction between Porcine Circovirus Type 2 Enteritis and Porcine Proliferative Enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. *Journal of Comparative Pathology* 2006; 135: 176-82.

Karuppannan AK, Opriessnig T. Porcine Circovirus Type 2 (PCV2) Vaccines in the Context of Current Molecular Epidemiology. *Viruses* 2017; 9: 99.

Kecman J, Fischer K, Wähner M. Kolostrum der Sau- Nährstoffgehalt und Immunglobulinkonzentration. *Proteinmarkt.de* 2017; 10. Mai: 1-5.

Kedkovid R, Woonwong Y, Arunorat J, Sirisereewan C, Sangpratum N, Lumyai M, Kedsangsakonwut S, Teankum K, Jittimane S, Thanawongnuwech R. Porcine circovirus type 3 (PCV3) infection in grower pigs from a Thai farm suffering from porcine respiratory disease complex (PRDC). *Veterinary Microbiology* 2018; 215: 71-6.

Kekarainen T, McCullough K, Fort M, Fossum C, Segalés J, Allan GM. Immune responses and vaccine-induced immunity against Porcine circovirus type 2. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2010; 136: 185-93.

Kekarainen T, Segalés J. Porcine circovirus 2 immunology and viral evolution. *Porcine Health Management* 2015; 1: 17.

Kim J, Chung HK, Chae C. Association of porcine circovirus 2 with porcine respiratory disease complex. *The Veterinary Journal* 2003; 166: 251-6.

Kim J, Chae C. A comparison of virus isolation, polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and in situ hybridization for the detection of porcine circovirus 2 and porcine parvovirus in experimentally and naturally coinfecting pigs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2004; 16: 45-50.

Kim J, Ha Y, Jung K, Choi C, Chae C. Enteritis associated with porcine circovirus 2 in pigs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2004; 68: 218-21.

Kim J, Chae C. Necrotising lymphadenitis associated with porcine circovirus type 2 in pigs. *Veterinary Record* 2005; 156: 177-8.

Kitikoon P, Nilubol D, Erickson BJ, Janke BH, Hoover TC, Sornsen SA, Thacker EL. The immune response and maternal antibody interference to a heterologous H1N1 swine influenza virus infection following vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 112: 117-28.

Kixmüller M, Ritzmann M, Eddicks M, Saalmüller A, Elbers K, Fachinger V. Reduction of PMWS-associated clinical signs and co-infections by vaccination against PCV2. *Vaccine* 2008; 26: 3443-51.

Klaumann F, Correa-Fiz F, Franzo G, Sibila M, Núñez JJ, Segalés J. Current Knowledge on Porcine circovirus 3 (PCV-3): A novel virus with a yet unknown impact on the swine industry. *Frontiers in Veterinary Science* 2018; 5: 315.

Krakowka S, Hartunian C, Hamberg A, Shoup D, Rings M, Zhang Y, Allan G, Ellis J. Evaluation of induction of porcine dermatitis and nephropathy syndrome in gnotobiotic pigs with negative results for porcine circovirus type 2. *American Journal of Veterinary Research* 2009; 69: 1615-22.

Kurmann J, Sydler T, Brugnera E, Buergi E, Haessig M, Suter M, Sidler X. Vaccination of dams increases antibody titer and improves growth parameters in finisher pigs subclinically infected with porcine circovirus type 2. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18: 1644-9.

Lainson FA, Aitchison KD, Donachie W, Thomson JR. Typing of *Pasteurella multocida* isolated from pigs with and without porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40: 588-93.

Larochelle R, Magar R, D'Allaire S. Comparative serologic and virologic study of commercial swine herds with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2003; 67: 114-20.

Li X, Qiao M, Sun M, Tian K. A duplex real-time PCR assay for the simultaneous detection of porcine circovirus 2 and circovirus 3. *Virologica Sinica* 2018; 33: 181-6.

Liu J, Chen I, Kwang J. Characterization of a previously unidentified viral protein in porcine circovirus type 2-infected cells and its role in virus-induced apoptosis. *Journal of Virology* 2005; 79: 8262-74.

Lopez-Rodriguez A, Dewulf J, Meyns T, Del-Pozo-Sacristán R, Andreoni C, Goubier A, Chapat L, Charreyre C, Joisel F, Maes D. Effect of sow vaccination against porcine circovirus type 2 (PCV2) on virological profiles in herds with or without PCV2 systemic disease. *Canadian Veterinary Journal* 2016; 57: 619-28.

Madson DM, Patterson AR, Ramamoorthy S, Pal N, Meng XJ, Opriessnig T. Reproductive failure experimentally induced in sows via artificial insemination with semen spiked with porcine circovirus type 2. *Veterinary Pathology* 2009; 46: 707-16.

Martelli P, Ferrari L, Morganti M, De Angelis E, Bonilauri P, Guazzetti S, Caleffi A, Borghetti P. One dose of a porcine circovirus 2 subunit vaccine induces humoral and cell-mediated immunity and protects against porcine circovirus-associated disease under field conditions. *Veterinary Microbiology* 2011; 149: 339-51.

Martelli P, Ferrari L, Ferrarini G, De Angelis E, Catella A, Benetti M, Nathues H, Canelli E, Borghetti P. Influence of repeated porcine circovirus type 2 vaccination on sows' immune response. *The Veterinary Record* 2015; 177: 305.

Martelli P, Saleri R, Ferrarini G, De Angelis E, Cavalli V, Benetti M, Ferrari L, Canelli E, Bonilauri P, Arioli E, Caleffi A, Nathues H, Borghetti P. Impact of maternally derived immunity on piglets' immune response and protection against porcine circovirus type 2 (PCV2) after vaccination against PCV2 at different age. *BMC Veterinary Research* 2016; 12: 77.

Mateusen B, Maes DGD, Van Soom A, Lefebvre D, Nauwynck HJ. Effect of a porcine circovirus type 2 infection on embryos during early pregnancy. *Theriogenology* 2007; 68: 896-901.

Maurer R. Querschnittsuntersuchung über das Vorkommen von Porzinem Circovirus Typ 2 (PCV2) in erdrückten Saugferkeln aus deutschen Schweinebeständen. Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2020: Diss. med. vet.

McIntosh KA, Harding JCS, Ellis JA, Appleyard GD. Detection of Porcine circovirus type 2 viremia and seroconversion in naturally infected pigs in a farrow-to-finish barn. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2006; 70: 58-61.

McKeown NE, Opriessnig T, Thomas P, Guenette DK, Elvinger F, Fenaux M, Halbur PG, Meng XJ. Effects of porcine circovirus type 2 (PCV2) maternal antibodies on experimental infection of piglets with PCV2. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005; 12: 1347-51.

McNeilly F, Kennedy S, Moffett D, Meehan BM, Foster JC, Clarke EG, Ellis JA, Haines DM, Adair BM, Allan GM. A comparison of in situ hybridization and immunohistochemistry for the detection of a new porcine circovirus in formalin-fixed tissues from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Journal of Virological Methods* 1999; 80: 123-8.

Meehan BM, McNeilly F, Todd D, Kennedy S, Jewhurst VA, Ellis JA, Hassard LE, Clark EG, Haines DM, Allan GM. Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs. *Journal of General Virology* 1998; 79: 2171-9.

Mikami O, Nakajima H, Kawashima K, Yoshii M, Nakajima Y. Nonsuppurative myocarditis caused by porcine circovirus Type 2 in a weak-born Piglet. *The Journal of Veterinary Medical Science* 2005; 67: 735-8.

Oh Y, Seo HW, Park C, Chae C. Comparison of sow and/or piglet vaccination of 3 commercial porcine circovirus type 2 (PCV2) single-dose vaccines on pigs under experimental PCV2 challenge. *Veterinary Microbiology* 2014; 172: 371-80.

Oliver-Ferrando S, Segalés J, López-Soria S, Callén A, Merdy O, Joisel F, Sibila M. Evaluation of natural porcine circovirus type 2 (PCV2) subclinical infection and seroconversion dynamics in piglets vaccinated at different ages. *Veterinary Research* 2016; 47: 121.

Oliver-Ferrando S, Segalés J, López-Soria S, Callén A, Merdy O, Joisel F, Sibila M. Exploratory field study on the effect of porcine circovirus 2 (PCV2) sow vaccination on serological, virological and reproductive parameters in a PCV2 subclinically infected sow herd. *BMC Veterinary Research* 2018; 14: 130.

Olvera A, Sibila M, Calsamiglia M, Segalés J, Domingo M. Comparison of porcine circovirus type 2 load in serum quantified by a real time PCR in postweaning multisystemic wasting syndrome and porcine dermatitis and nephropathy syndrome naturally affected pigs. *Journal of Virological Methods* 2004; 117: 75-80.

Olvera A, Cortey M, Segalés J. Molecular evolution of porcine circovirus type 2 genomes: Phylogeny and clonality. *Virology* 2007; 357: 175-85.

O'Neill KC, Shen HG, Lin K, Hemann M, Beach NM, Meng XJ, Halbur PG, Opriessnig T. Studies on porcine circovirus type 2 vaccination of 5-day-old piglets. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18: 1865-71.

O'Neill KC, Hemann M, Giménez-Lirola LG, Halbur PG, Opriessnig T. Vaccination of sows reduces the prevalence of PCV-2 viraemia in their piglets under field conditions. *Veterinary Record* 2012; 171: 425.

Opriessnig T, Janke BH, Halbur PG. Cardiovascular lesions in pigs naturally or experimentally infected with porcine circovirus type 2. *Journal of Comparative Pathology* 2006a; 134: 105-10.

Opriessnig T, McKeown NE, Harmon KL, Meng XJ, Halbur PG. Porcine circovirus type 2 infection decreases the efficacy of a modified live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology* 2006b; 13: 923-9.

Opriessnig T, Meng X-J, Halbur PG. Porcine circovirus type 2-associated disease: Update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2007; 19: 591-615.

Opriessnig T, Patterson AR, Elsener J, Meng XJ, Halbur PG. Influence of maternal antibodies on efficacy of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination to protect pigs from experimental infection with PCV2. *Clinical and Vaccine Immunology* 2008; 15: 397-401.

Opriessnig T, O'Neill K, Gerber PF, de Castro AMMG, Giménez-Lirola LG, Beach NM, Zhou L, Meng X-J, Wang C, Halbur PG. A PCV2 vaccine based on genotype 2b is more effective than a 2a-based vaccine to protect against PCV2b or combined PCV2a/2b viremia in pigs with concurrent PCV2, PRRSV and PPV infection. *Vaccine* 2013; 31: 487-94.

Opriessnig T, Xiao C-T, Gerber PF, Halbur PG, Matzinger SR, Meng X-J. Mutant USA strain of porcine circovirus type 2 (mPCV2) exhibits similar virulence to the classical PCV2a and PCV2b strains in caesarean-derived, colostrum-deprived pigs. *Journal of General Virology* 2014; 95: 2495-503.

Opriessnig T, Xiao C-T, Halbur PG, Gerber PF, Matzinger SR, Meng X-J. A commercial porcine circovirus (PCV) type 2a-based vaccine reduces PCV2d viremia and shedding and prevents PCV2d transmission to naïve pigs under experimental conditions. *Vaccine* 2017; 35: 248-54.

Ostanello F, Caprioli A, Di Francesco A, Battilani M, Sala G, Sarli G, Mandrioli L, McNeilly F, Allan GM, Prosperi S. Experimental infection of 3-week-old conventional colostrum-fed pigs with porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus. *Veterinary Microbiology* 2005; 108: 179-86.

Ouyang T, Zhang X, Liu X, Ren L. Co-Infection of swine with porcine circovirus type 2 and other swine viruses. *Viruses* 2019; 11: 185.

Palinski R, Piñeyro P, Shang P, Yuan F, Guo R, Fang Y, Byers E, Hause BM. A novel porcine circovirus distantly related to known circoviruses is associated with porcine dermatitis and nephropathy syndrome and reproductive failure. *Journal of Virology* 2017; 91: e01879-16.

Pallarés FJ, Halbur PG, Opriessnig T, Sorden SD, Villar D, Janke BH, Yaeger MJ, Larson DJ, Schwartz KJ, Yoon KJ, Hoffman LJ. Porcine circovirus type 2 (PCV2) coinfections in US field cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2002; 14: 515-9.

Pejsak Z, Podgórska K, Truszczyński M, Karbowski P, Stadejek T. Efficacy of different protocols of vaccination against porcine circovirus type 2 (PCV2) in a farm affected by postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases* 2010; 33: e1-e5.

Pejsak Z, Pomorska-Mól M, Kusior G, Podgórska K. Influence of long-term vaccination of a breeding herd of pigs against PCV2 on reproductive parameters. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 2012; 15: 37-42.

Pensaert MB, Sanchez RE, Ladekjær-Mikkelsen A-S, Allan GM, Nauwynck HJ. Viremia and effect of fetal infection with porcine viruses with special reference to porcine circovirus 2 infection. *Veterinary Microbiology* 2004; 98: 175-83.

Phan TG, Giannitti F, Rossow S, Marthaler D, Knutson TP, Li L, Deng X, Resende T, Vannucci F, Delwart E. Detection of a novel circovirus PCV3 in pigs with cardiac and multi-systemic inflammation. *Virology Journal* 2016; 13: 184.

Pittman J. Reproductive failure associated with porcine circovirus type 2 in gilts. *Journal of Swine Health and Production* 2008; 16: 144-48.

Poulsen Nautrup B, Van Vlaenderen I, Mah C, Angulo J. Do high levels of maternally derived antibodies interfere with the vaccination of piglets against porcine circovirus type 2? A literature review and data analysis. *Vaccines* 2021; 9: 923.

Ren L, Chen X, Ouyang H. Interactions of porcine circovirus 2 with its hosts. *Virus Genes* 2016; 52: 437-44.

Ritzmann M, Majzoub M, Hermanns W, Heinritzi K, Truyen U. Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Befunde beim porzinen Dermatitis-Nephropathie-Syndrom (PDNS). *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere* 2005; 33: 299-303.

Rodríguez-Arrioja GM, Segalés J, Calsamiglia M, Resendes AR, Balasch M, Plana-Durán J, Casal J, Domingo M. Dynamics of porcine circovirus type 2 infection in a herd of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63: 354-7.

Rosario K, Breitbart M, Harrach B, Segalés J, Delwart E, Biagini P, Varsani A. Revisiting the taxonomy of the family Circoviridae: establishment of the genus Cyclovirus and removal of the genus Gyrovirus. *Archives of Virology* 2017; 162: 1447-63.

Rose N, Eveno E, Grasland B, Nignol AC, Oger A, Jestin A, Madec F. Individual risk factors for post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in pigs: A hierarchical Bayesian survival analysis. *Preventive Veterinary Medicine* 2009; 90: 168-79.

Rose N, Andraud M, Bigault L, Jestin A, Grasland B. A commercial PCV2a-based vaccine significantly reduces PCV2b transmission in experimental conditions. *Vaccine* 2016; 34: 3738-45.

Rosell C, Segalés J, Ramos-Vara JA, Folch JM, Rodriguez-Arrioja GM, Duran CO, Balasch M, Plana-Durán J, Domingo M. Identification of porcine circovirus in tissues of pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Veterinary Record* 2000; 146: 40-3.

Salgado RL, Vidigal PMP, de Souza LFL, Onofre TS, Gonzaga NF, Eller MR, Bressan GC, Fietto JLR, Almeida MR, Silva Júnior A. Identification of an emergent porcine circovirus-2 in vaccinated pigs from a Brazilian Farm during a postweaning multisystemic wasting syndrome outbreak. *Genome Announcements* 2014; 2: e00163-14.

Saraiva GL, Vidigal PMP, Fietto JLR, Bressan GC, Silva Júnior A, de Almeida MR. Evolutionary analysis of porcine circovirus 3 (PCV3) indicates an ancient origin for its current strains and a worldwide dispersion. *Virus Genes* 2018; 54: 376-84.

Seeliger FA, Brüggmann ML, Kruger L, Greiser-Wilke I, Verspohl J, Segalés J, Baumgärtner W. Porcine circovirus type 2-associated cerebellar vasculitis in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)-affected Pigs. *Veterinary Pathology* 2007; 44: 621-34.

Segalés J, Calsamiglia M, Olvera A, Sibila M, Badiella L, Domingo M. Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV2) DNA in serum and tonsillar, nasal, tracheo-bronchial, urinary and faecal swabs of pigs with and without postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Veterinary Microbiology* 2005; 111: 223-9.

Segalés J. Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: Clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. *Virus Research* 2012; 164: 10-9.

Segalés J. Best practice and future challenges for vaccination against porcine circovirus type 2. *Expert Review of Vaccines* 2015; 14: 473-87.

Seo HW, Park C, Han K, Chae C. Effect of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination on PCV2-viremic piglets after experimental PCV2 challenge. *Veterinary Research* 2014; 45: 13.

Shen H, Wang C, Madson DM, Opriessnig T. High prevalence of porcine circovirus viremia in newborn piglets in five clinically normal swine breeding herds in North America. *Preventive Veterinary Medicine* 2010a; 97: 228-36.

Shen HG, Beach NM, Huang YW, Halbur PG, Meng XJ, Opriessnig T. Comparison of commercial and experimental porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccines using a triple challenge with PCV2, porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), and porcine parvovirus (PPV). *Vaccine* 2010b; 28: 5960-6.

Shibata I, Okuda Y, Kitajima K, Asai T. Shedding of porcine circovirus into colostrum of sows. *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 2006; 53: 278-80.

Sibila M, Fraile L, Ticó G, López-Soria S, Nofrías M, Huerta E, Llorens A, López-Jiménez R, Pérez D, Segalés J. Humoral response and colostral antibody transfer following 'one-dose' pre-mating vaccination of sows against porcine circovirus type-2. *The Veterinary Journal* 2013; 197: 881-3.

Smith WJ, Thomson JR, Done S. Dermatitis/nephropathy syndrome of pigs. *Veterinary Record* 1993; 132: 47.

Sorden SD, Harms PA, Nawagitgul P, Cavanaugh D, Paul PS. Development of a polyclonal-antibody-based immunohistochemical method for the detection of type 2 porcine circovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1999; 11: 528-30.

Steiner E, Balmelli C, Gerber H, Summerfield A, McCullough K. Cellular adaptive immune response against porcine circovirus type 2 in subclinically infected pigs. *BMC Veterinary Research* 2009; 5: 45.

Stevenson GW, Kiupel M, Mittal SK, Choi J, Latimer KS, Kanitz CL. Tissue Distribution and Genetic Typing of Porcine Circoviruses in Pigs with Naturally Occurring Congenital Tremors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2001; 13: 57-62.

Tischer I, Rasch R, Tochtermann G. Characterization of papovavirus-and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1974; 226: 153-67.

Tischer I, Gelderblom H, Vettermann W, Koch MA. A very small porcine virus with circular single-stranded DNA. *Nature* 1982; 295: 64-6.

Tischer I, Bode L, Peters D, Pociuli S, Germann B. Distribution of antibodies to porcine circovirus in swine populations of different breeding farms. *Archives of Virology* 1995; 140: 737-43.

Vargas D, Díaz A, Mogollón J, Jaime J. Longitudinal comparison of the humoral immune response and viral load of porcine circovirus type 2 in pigs with different vaccination schemes under field conditions. *F1000Research* 2018; 7: 42.

Venegas-Vargas C, Taylor LP, Foss DL, Godbee TK, Philip R, Bandrick M. Cellular and humoral immunity following vaccination with two different PCV2 vaccines (containing PCV2a or PCV2a/PCV2b) and challenge with virulent PCV2d. *Vaccine* 2021; 39: 5615-25.

Vincent AL. Live Attenuated Influenza Vaccine Provides Superior Protection from heterologous infection in pigs with maternal antibodies without inducing vaccine-associated enhanced respiratory disease. *Journal of Virology* 2012; 86: 10597-605.

Walker I, Konoby C, Jewhurst V, McNair I, McNeilly F, Meehan B, Cottrell T, Ellis J, Allan G. Development and application of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of serum antibodies to porcine circovirus type 2. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2000; 12: 400-5.

West K, Bystrom J, Wojnarowicz C, Shantz N, Jacobson M, Allan G, Haines D, Clark E, Krakowka S, McNeilly F, Konoby C, Martin K, Ellis J. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 11: 530-2.

Xiao C-T, Halbur PG, Opriessnig T. Complete genome sequence of a novel porcine circovirus type 2b variant present in cases of vaccine failures in the United States. *Journal of Virology* 2012; 86: 12469.

Xiao C-T, Halbur PG, Opriessnig T. Global molecular genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) sequences confirms the presence of four main PCV2 genotypes and reveals a rapid increase of PCV2d. *Journal of General Virology* 2015; 96: 1830-41.

Zhai S-L, Zhou X, Zhang H, Hause BM, Lin T, Liu R, Chen Q-L, Wei W-K, Lv D-H, Wen X-H, Li F, Wang D. Comparative epidemiology of porcine circovirus type 3 in pigs with different clinical presentations. *Virology Journal* 2017; 14: 222.

Zhang H-H, Hu W-Q, Li J-Y, Liu T-N, Zhou J-Y, Opriessnig T, Xiao C-T. Novel circovirus species identified in farmed pigs designated as porcine circovirus 4, Hunan province, China. *Transboundary and Emerging Diseases* 2020; 67: 1057-61.

Zhao K, Han F, Zou Y, Zhu L, Li C, Xu Y, Zhang C, Tan F, Wang J, Tao S, He X, Zhou Z, Tang X. Rapid detection of porcine circovirus type 2 using a TaqMan-based real-time PCR. *Virology Journal* 2010; 7: 374.

XI. ANHANG

Anhang 1: Vergleich der PCV2-Antikörpertiter der Ferkel am 3. LT in Abhängigkeit von den vier Kategorien

Kat.	n	pos.	% pos.	Mittelwert	St.-abw.	Median	1. Quart.	2. Quart.	IQ-Abstand
1	240	237	99 %	2187	584	2484	2239	2484	245
2	240	177	74 %	1312	966	1054	313	2484	2171
3	270	197	73 %	838	685	614	325	1183	858
4	60	60	93 %	1889	778	2463	1248	2484	1236

Kat.: Kategorie

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kat. 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kat. 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kat. 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kat. 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

Anhang 2: Vergleich der PCV2-Antikörpertiter der Ferkel am 21. LT in Abhängigkeit von den vier Kategorien

Kat.	n	pos.	% pos.	Mittelwert	St.-abw.	Median	1. Quart.	2. Quart.	IQ-Abstand
1	240	214	89 %	1792	869	2232	930	2484	1277
2	240	142	59 %	842	813	457	193	1277	1084
3	270	62	23 %	340	403	190	150	329	179
4	60	35	58 %	798	694	437	272	1135	863

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kat. 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kat. 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kat. 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kat. 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

Anhang 3: Vergleich der Antikörpertiter der Ferkel am 3. LT in Abhängigkeit von den Paritäten der Muttersauen

Kat. + Parität	n	Pos.	%pos	Mittelwert	St.-abw.	Median	1. Quart.	2. Quart.	IQ-Abstand
1 JSW	36	34	94 %	1667	790	1876	931	2484	1553
1 JAS	84	84	100 %	2270	471	2484	2303	2484	181
1 AAS	120	119	99 %	2285	501	2484	2484	2484	0
2 JSW	33	21	64 %	998	884	804	209	1538	1329
2 JAS	114	94	82 %	1483	961	1458	529	2484	1955
2 AAS	93	63	68 %	1214	967	876	280	2484	2204
3 JSW	57	42	74 %	808	636	582	329	1108	779
3 JAS	123	88	72 %	814	647	645	306	1113	807
3 AAS	90	67	74 %	890	765	581	341	1207	866
4 JSW	15	14	93 %	1987	837	2484	1710	2484	774
4 JAS	24	21	88 %	1705	799	1822	1195	2484	1289
4 AAS	21	14	100 %	2028	703	2484	1460	2484	1024

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

1. Quart.: 1. Quartil

2. Quart.: 2. Quartil

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kategorie 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kategorie 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

JSW: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 1

JAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 2-4

AAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität > 4

Anhang 4: Vergleich der Antikörpertiter der Ferkel am 21. LT in Abhängigkeit der Paritäten der Muttersauen

Kat. + Parität	n	pos.	%pos	Mittelwert	St.-abw.	Median	1. Quart.	2. Quart.	IQ-Abstand
1 JSW	48	38	79 %	1342	897	1137	460	2484	2024
1 JAS	96	81	84 %	1673	896	1998	841	2484	1643
1 AAS	96	95	99 %	1979	746	2484	1500	2484	984
2 JSW	36	22	61 %	795	808	468	197	1148	952
2 JAS	87	57	66 %	1059	897	645	221	1898	1677
2 AAS	117	63	54 %	696	715	384	176	870	694
3 JSW	39	6	15 %	261	324	150	150	189	39
3 JAS	111	24	22 %	291	268	210	150	306	156
3 AAS	120	32	27 %	412	507	206	150	370	220
4 JSW	18	16	89 %	1046	563	1041	646	1249	602
4 JAS	27	15	56 %	810	769	402	253	1215	962
4 AAS	15	4	27 %	478	596	294	211	409	198

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

1. Quart.: 1. Quartil

2. Quart.: 2. Quartil

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kategorie 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kategorie 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

JSW: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 1

JAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität = 2-4

AAS: Ferkel von Muttersauen mit Parität > 4

Anhang 5: Vergleich der Antikörpertiter der Ferkel am 3. LT in Abhängigkeit von der Größe der Ferkel

Kat. + Größe	n	pos.	% pos.	Mittelwert	St.-abw.	Median	1. Quartil	2. Quartil	IQ-Abstand
1 S	80	79	99 %	2155	626	2484	2158	2484	326
1 M	80	78	98 %	2241	559	2484	2484	2484	0
1 L	80	80	100 %	2165	568	2484	2122	2484	362
2 S	80	58	73 %	1312	970	974	312	2484	2172
2 M	80	59	74 %	1263	951	1073	302	2484	2182
2 L	80	61	76 %	1362	986	1074	421	2484	2063
3 S	90	70	78 %	864	669	658	383	1178	795
3 M	90	63	70 %	851	708	641	305	1249	945
3 L	90	64	71 %	798	683	532	304	1059	754
4 S	20	19	95 %	1861	775	2379	1195	2484	1289
4 M	20	18	90 %	1960	824	2484	1597	2484	887
4 L	20	19	95 %	1845	770	2165	1358	2484	1126

Kat.: Kategorie

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kategorie 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kategorie 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

S: kleines beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfs

M: mittelgroßes Ferkel innerhalb des Wurfs

L: großes beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfs

Anhang 6: Vergleich der Antikörpertiter der Ferkel am 21. LT in Abhängigkeit von der Größe der Ferkel

Kat. + Größe	n	pos.	% pos.	Mittelwert	St.-abw.	Median	1.Quartil	2.Quartil	IQ-Abstand
1 S	80	74	93 %	1773	878	2412	946	2484	1538
1 M	80	73	91 %	1671	878	2034	757	2484	1727
1 L	80	70	88 %	1743	858	2312	1037	2484	1447
2 S	80	46	58 %	846	827	468	176	1204	1028
2 M	80	48	60 %	796	780	441	196	1105	909
2 L	80	48	60 %	886	840	504	197	1353	1156
3 S	90	22	24 %	377	491	185	150	331	181
3 M	90	15	17 %	307	337	182	150	293	143
3 L	90	25	28 %	337	364	202	150	376	226
4 S	20	10	50 %	813	768	466	211	1142	931
4 M	20	11	55 %	767	674	437	277	1149	872
4 L	20	14	70 %	814	671	451	303	1088	785

n: Anzahl der Proben

pos.: Anzahl der positiven Proben

%pos.: prozentualer Anteil der positiven Proben

St.-abw.: Standardabweichung

IQ-Abstand: Interquartilsabstand

Kategorien:

Kategorie 1: Muttersauen wurden nach vorangegangener Abferkelung mindestens einmal gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 2: Muttersauen wurden lediglich im Jungsauenalter vor der ersten Abferkelung gegen PCV2 nachgeimpft

Kategorie 3: Muttersauen wurden nur um den Absetztermin herum als Ferkel gegen PCV2 geimpft

Kategorie 4: Muttersauen wurden nie gegen PCV2 geimpft

Größen:

S: kleines beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfes

M: mittelgroßes Ferkel innerhalb des Wurfes

L: großes beprobtes Ferkel innerhalb des Wurfes

Anhang 7: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 1 bei Ferkeln um den 3. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 3 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G01	217	2484	1714	834	2134	29	97%
G04	2484	2484	2484	0	2484	30	100%
G07	198	2484	1884	806	2484	28	93%
G16	411	2484	2396	389	2484	30	100%
G17	1170	2484	2409	263	2484	30	100%
G19	2484	2484	2484	0	2484	30	100%
G20	1407	2484	2264	343	2484	30	100%
G25	659	2484	1860	637	1988	30	100%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 8: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 1 bei Ferkeln um den 21. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 21 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G01	150	2484	1215	821	1113	25	83%
G04	1814	2484	2451	125	2484	30	100%
G07	161	2484	1425	815	1330	27	90%
G16	571	2484	2279	498	2484	30	100%
G17	150	2484	1757	917	2466	27	90%
G19	683	2484	2164	495	2411	30	100%
G20	413	2484	2056	563	2391	30	100%
G25	150	1203	487	309	361	15	50%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 9: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 2 bei Ferkeln um den 3. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 3 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G13	588	2484	2410	349	2484	30	100%
G14	150	2214	663	665	276	13	43%
G18	314	2484	1191	686	967	29	97%
G21	150	704	213	149	153	3	10%
G22	150	2484	1188	880	983	22	73%
G23	184	2484	1163	800	884	26	87%
G26	492	2484	2343	433	2484	30	100%
G27	150	2484	1327	970	895	24	80%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 10: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 2 bei Ferkeln um den 21. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 21 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G13	179	2484	1510	883	1898	27	90%
G14	150	635	294	141	255	9	30%
G18	235	2484	1354	850	1237	28	93%
G21	150	510	199	103	150	3	10%
G22	150	1528	539	344	519	19	63%
G23	150	2484	713	725	408	18	60%
G26	157	2484	1266	770	1260	24	80%
G27	150	2484	865	954	263	14	47%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 11: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 3 bei Ferkeln um den 3. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 3 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G02	150	2484	722	782	374	15	50%
G03	150	2399	745	542	716	22	73%
G05	150	2484	1110	772	879	25	83%
G06	258	2484	1193	839	890	26	87%
G08	150	1311	394	272	350	15	50%
G09	150	2484	972	797	625	22	73%
G10	241	1848	699	388	561	27	90%
G11	184	2392	793	564	706	19	63%
G12	294	2484	913	698	624	26	87%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 12: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 3 bei Ferkeln um den 21. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 21 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G02	150	2022	455	475	279	12	40%
G03	150	503	207	87	151	2	7%
G05	150	1194	372	337	162	10	33%
G06	150	2484	310	440	161	5	17%
G08	150	270	163	29	150	0	0%
G09	150	1400	430	327	277	14	47%
G10	150	721	257	162	187	6	20%
G11	150	662	263	140	220	5	17%
G12	150	2484	606	805	290	8	27%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 13: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 4 bei Ferkeln um den 3. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 3 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G15	571	2484	2038	663	2484	30	100%
G24	171	2484	1740	864	2194	26	87%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

Anhang 14: PCV2-Antikörpertiterwerte der Betriebe der Kategorie 4 bei Ferkeln um den 21. LT

Betrieb-Nr.	Min.	Max.	Titer-Mittelwert (max. 2484)	St.-abw.	Median	Anzahl positiver Titer 21 d (max. 30)	Prozentualer Anteil positiver Titerwerte
G15	179	2009	581	488	360	16	53%
G24	150	2484	1015	802	991	19	63%

Min.: minimaler Titerwert

Max.: maximaler Titerwert

St.-abw.: Standardabweichung

XII. DANKSAGUNG

Ein großes Dankeschön gilt meinem Doktorvater Hr. Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann für die Überlassung dieses Themas sowie für die Hilfestellungen und notwendigen Korrekturen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Hr. PD Dr. habil. Andreas Palzer. Er brachte mir dieses interessante Thema nahe und ermöglichte es mir meiner Doktorarbeit neben meiner Anstellung bei der Tierarztpraxis Scheidegg nachzugehen. Darüber hinaus kümmerte er sich bei aufkommenden Fragen und Korrekturarbeiten auch in seiner Freizeit und an den Wochenenden um meine Arbeit und hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Im Zuge dessen möchte ich mich beim gesamten Team der Tierarztpraxis Scheidegg für die Unterstützung während der praktischen Phase der Dissertation sowie allgemein für die stete Hilfsbereitschaft und tolle Kameradschaft bedanken.

Außerdem gilt ein besonderer Dank Fr. Dr. Susanne Zöls und Fr. Dr. Julia Stadler von der Klinik für Schweine der LMU. Ihr beide standet mir stets zur Seite und wart mir vor allem gegen Ende der Dissertationen dank all den Korrekturen, Telefonaten und Zoom-Meetings eine große Hilfe, um die Arbeit in die richtigen Bahnen zu lenken.

Auch all den Landwirten, deren Betriebe Teil dieser Studie waren, gilt mein großer Dank für die Bereitschaft zur Teilnahme.

Dr. Miriam Goldschaldt und Michael Sauer-Goldschaldt sowie Max Richter möchte ich für die Unterstützung bei der Behebung jeglicher graphischer und grammatikalischer Notlagen danken.

Meiner Frau Lisa danke ich von ganzem Herzen, dass sie mir in den letzten Jahren immer zur Seite stand und aufbaute, wenn kleinere Durchhänger aufkamen. Du warst und bist mir immer eine Stütze und dafür danke ich dir.

Auch meinen Eltern und meiner ganzen Familie möchte ich an dieser Stelle noch einmal danken. Während meines ganzen Lebens konnte ich immer voll und ganz auf eure Unterstützung zählen. Vor allem meine Eltern bauten mich auch während meiner Studienzeit immer wieder auf. Dank Ihnen blieb ich meinem Weg treu.