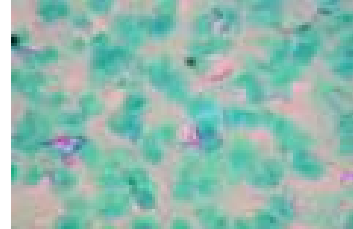


## Begründungspapier zur Einstufung von *Mycobacterium bovis* in Risikogruppe 3 nach Biostoffverordnung

Stand Dezember 2013



### Allgemeine Angaben

**Name (Synonyma):** *Mycobacterium bovis* Karlson and Lessel 1970;

**Formale Erstbeschreibung:** Karlson, A. G., & Lessel, E. F. 1970. *Mycobacterium bovis* nom. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 20(3): 273-282 [32];

**erste genauere Beschreibung von Unterschieden zwischen den Erregern der humanen und bovinen Tuberkulose:** Smith, Th. 1896. Two varieties of the tubercle bacillus from mammals. Trans. Assn. Am. Physicians 11: 75-93 [57]; Smith, Th. 1898. A comparative study of bovine tubercle bacilli and of human bacilli from sputum. Trans. Assn. Am. Physicians 13: 417-470 [58];

**Synonyma:** „*Mycobacterium tuberculosis* Typus *bovinus*“ Lehmann and Neumann 1907 [36]; „*Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis*“ Bergey et al. 1934 [19]; „*Mycobacterium bovis* subsp. *bovis*“ (Karlson and Lessel 1970) Niemann et al. 2002, subsp. nov. [45].

**Etymologie:** griech. *mykes*, Pilz (pilzähnliches Oberflächenwachstum der Mykobakterien in flüssiger Kultur, selten Bildung von verzweigten Stäbchen); lat. *bos*, *bovis*, Rind, Ochse, Kuh.

**Taxonomisch Anmerkungen:** Der menschliche Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* [35, 65] bildet zusammen mit *Mycobacterium africanum* (Variante von *M. tuberculosis*, die in Afrika als westafrikanischer Subtyp I und ostafrikanischer Subtyp II vorkommt) [13], *Mycobacterium bovis* (Erreger der Rindertuberkulose) [32], *Mycobacterium caprae* (Erreger der Ziegentuberkulose und Tuberkulosen verschiedener anderer Tiere) [1, 2], *Mycobacterium microti* (Erreger der Wühlmaus(Wildnager)-tuberkulose) [50] und *Mycobacterium pinnipedii* (Erreger der Robbentuberkulose) [16] den *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex. Mitglieder dieses Komplexes unterscheiden sich zwar in einigen wenigen phänotypischen Merkmalen, besitzen aber identische 16S rRNA-Gen- und ITS-Sequenzen. Ihre DNA-DNA-Homologie liegt bei 99,9-100%, so dass man sie als Standort- und in gewissem Umfang Pathovarietäten derselben Spezies auffassen kann [41]. „*Mycobacterium canetti(i)*“, das ebenfalls dem *M.-tuberculosis*-Komplex zugeordnet wurde, ist keine gültig beschriebene Art [19]. Die zwischenzeitlich vorgeschlagene Bezeichnung „*Mycobacterium bovis* subsp. *bovis*“ [45] wurde wieder hinfällig, nachdem die zweite Subspezies „*Mycobacterium bovis* subsp. *caprae*“ zu einer eigenständigen Spezies erhoben worden war [3].

### Pathovarietäten:

Impfstamm „Bacille Calmette-Guérin – BCG“: ursprünglich offenbar attenuierter Stamm von *Mycobacterium bovis* [11]; nach vielen Subkulturen in vielen verschiedenen Laboratorien weltweit zeigte sich jedoch, dass die BCG-Stämme heterogen sind und *Mycobacterium bovis* nicht ähnlicher sind als *Mycobacterium tuberculosis*. Pyrolyse-Massenspektrometrie-Untersuchungen ergaben sogar größere Ähnlichkeit mit Labor-adaptierten *M.-tuberculosis*-Stämmen als mit kürzlich isolierten *M.-bovis*- oder *M.-tuberculosis*-Stämmen [41, 48]. Mehr als 350 Einzel-Nukleotid-Polymorphismen fanden sich zwischen BCG-Stämmen und *M. bovis*; 170 davon waren spezifisch für BCG-Stämme und fehlten bei *M. bovis* und *M. tuberculosis* [48].

**Typstamm:** ATCC 19210 = CIP 105234 = NCTC 10772 [19, 41]

**Risikogruppe:** RG 3 (BioStoffV, TRBA 466, BGI 633-1)

**Konsiliar-/Referenzlabor:** Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Parkallee 18, D-23845 Borstel; Leitung: Frau Dr. S. Rüscher-Gerdes

## Molekularbiologie, Morphologie und Physiologie

**Genom:** 65,63 mol% G+C [19, 41]; EMBL Sequence Accession no. für das vollständige Genom von *M. bovis* AF2122/97 (= voll virulentes Isolat von einer Kuh mit verkäsender Lungentuberkulose): BX248333 [24]; Sequence Accession no. für das 16S rRNA-Gen: AB292583 bzw. AF547903 (Typstamm) [19, 41]; 4,3 Mb großes, zirkuläres Chromosom (4.345.492 bp) mit 3.952 für Proteine kodierenden Genen einschließlich eines Prophagen und 42 IS-Elementen (Stamm AF2122/97) [24]; auf der Nukleotid-Ebene besteht >99,95% Identität mit *M. tuberculosis* (Chromosom 4,4 Mb groß – 4.419.977 bp – mit einem G+C Gehalt von 65,61 mol%); das Genom von *M. bovis* ist damit – als Folge von 11 Deletionen (Größe ~1 bis 12,7kb) – etwas kleiner als das von *M. tuberculosis* H37Rv [24, 63]. Nur ein Genlocus (TbD1), der bei *M. bovis* vorhanden ist, fehlt bei den meisten *M.-tuberculosis*-Stämmen [24].

**Zelluläre und kulturelle Morphologie:** unbewegliche, kurze bis mittellange, Gram-positive Stäbchenbakterien; keine Sporen-, Konidien-, Lufthyphen- oder Kapselbildung [41]; Kolonien auf Eiernährböden sind nach 21-tägiger oder längerer Bebrütung klein, rundlich, weiß und (relativ) glatt mit unregelmäßigen Rändern und granulierter Oberfläche (dysgonies Wachstum) [41]. Die lipidreiche Zellwand [hoher Gehalt an Mykolsäuren ( $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -hydroxy-Fettsäuren), Cord-Faktor (Glykolipid: 6,6'-Dimykolyltrehalose) und Wachsen] führt wie bei vielen anderen Mykobakterien zu schlechter Darstellbarkeit in der GRAM-Färbung; Fuchsin wird aber unter Erhitzen gut aufgenommen und trotz Säure-Alkohol-Behandlung (Bildung eines stabilen Fuchsin-Mykolat-Komplexes) nicht wieder abgegeben, was als für Mykobakterien charakteristische Säure(-Alkohol-)festigkeit bezeichnet wird (Darstellung z.B. mit der ZIEHL-NEELSEN-Färbung, in der die Stäbchen leuchtend rot erscheinen) [5, 7, 41].

**Physiologie:** chemoorganoheterotroph; mesophil (Optimum 37°C, kein Wachstum bei 22°C, 25°C, 42°C und 45°C), pH-Optimum 6,4-7,0; primär sehr schwaches Wachstum, im Gegensatz zu *M. tuberculosis* nur unter mikroaerophilen Bedingungen, auf/in Spezialnährmedien, z.B. Eiernährböden (Eigelb zur Bereitstellung von zu optimalem Wachstum benötigten Lipiden) wie LÖWENSTEIN-JENSEN-Medium (Generationszeit: 6 bis  $\geq$ 20 Stunden; Bildung von sichtbaren Kolonien auf festen Medien nach ca. 2 bis 4 (bis 8) Wochen), Nachweis von Wachstum in Flüssigmedien anhand mykobakterieller Stoffwechselaktivität nach durchschnittliche 2-3 Wochen [5, 7, 41]. Pyruvat-Zusatz zum Medium wirkt wachstumsfördernd; durch wiederholte Subkulturen kann an aerobe Verhältnisse adaptiert werden [41].

**Charakteristische diagnostische Merkmale:** dysgonies Wachstum (im Gegensatz zu *M. tuberculosis*); Niacin-Test negativ (im Gegensatz zu *M. tuberculosis*, *M. africanum* Subtyp I, *M. microti* und manchen *M.-pinnipedii*-Stämmen, aber wie *M. africanum* Subtyp II und *M. caprae*); Nitratreduktionstest negativ (im Gegensatz zu *M. tuberculosis*) [5, 7, 41]; 68°C Katalase-Test (*M. bovis* verliert unter diesen Bedingungen wie die anderen Mitglieder des *M.-tuberculosis*-Komplexes die Katalase-Aktivität) [41, 53]; Pyrazinamidase negativ [41, 53].

## Natürlicher Standort

**Nicht freilebend, obligat wirtsgebunden:** fakultativ intrazellulär (Persistenz und Vermehrung in den Makrophagen des Wirtsorganismus [5, 7, 41, 53].

**Wirtsbereich:** Hauptwirt ist das Rind; weitere Säugetiere wie wild lebende Wiederkäuer, Karnivoren einschließlich Hunde und Katzen, Nagetiere und Schweine, sowie der Mensch und andere Primaten, aber auch Papageien und wahrscheinlich Raubvögel können ebenfalls befallen werden [41, 52].

## Pathogenität

**Pathogen für:** verschiedene Wirbeltiere und den Menschen (im Allgemeinen höher pathogen für Tiere als *M. tuberculosis*, aber geringer pathogen für den Menschen): bei experimenteller Infektion hoch pathogen für Kälber, Meerschweinchen und Kaninchen, mäßig pathogen für Hamster und Mäuse, geringgradig pathogen für Katzen, Hunde, Pferde und Ratten, üblicherweise nicht pathogen für Geflügel [41, 52].

**Pathogenitätsfaktoren/Pathogenese:** Erst die vollständige Sequenzierung der Genome von *Mycobacterium bovis* und *M. tuberculosis* [15] brachte erste eindeutige Hinweise zur genetischen Basis der Unterschiede zwischen diesen beiden Mitgliedern des *M.-tuberculosis*-Komplexes im Wirtsspektrum, in der Virulenz und in einigen wenigen physiologischen Eigenschaften (s.o.).

*M. bovis* besitzt das kleinste Genom im *M.-tuberculosis*-Komplex, aber das breiteste Wirtsspektrum, was eine "Feinanpassung" an bestimmte Wirtsstandorte widerspiegeln könnte [9]. Dabei führten jedoch keine zusätzlich neuen *M.-bovis*-spezifischen Virulenzgene zu einer Wirtsadaptation, sondern vielmehr ein durch zahlreiche Deletionsereignisse bedingter Genverlust und eine durch Sequenzvariation geänderte Genexpression [9, 10, 24]. Aufgrund dieser Deletionen besitzt *M. bovis* eine um ca. 1-12,7 kb geringere Gesamt-Genomgröße; auf Nukleotidebene besteht jedoch eine >99,5%ige Identität mit dem Genom von *M. tuberculosis* [24] (siehe auch Abschnitt „Genom“).

DNA-Hybridisierungsexperimente zeigten, dass der deletionsbedingte DNA-Verlust insgesamt 14 DNA-Regionen (Region-of-difference(RD)-Regionen) betrifft, wobei im „Bacille Calmette-Guérin – BCG“-Stamm alle 14 RD-Regionen (RD 1-14) im Vergleich zu *M. tuberculosis* H37Rv fehlen [10]. Interessanterweise fehlen die meisten dieser RD-Regionen (nämlich RD 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 und 13) ebenfalls in häufig vorkommenden, klinischen *M.-bovis*-Wildtyp-Isolaten (Isolaten aus Rindern, aber auch menschlichen, klinischen Isolaten) [10]. Einzig die RD-Regionen 1, 2 und 14 fehlen zusätzlich bei attenuierten *M.-bovis*-BCG-Stämmen [10].

Prinzipiell beruht die Pathogenität von *M. bovis* ebenso wie die von *M. tuberculosis* auf dem Zusammenspiel zahlreicher Virulenzfaktoren. Eine zentrale Rolle spielen hierbei Zellwandkomponenten, zahlreiche Enzyme und sekretorische Proteine, deren Funktion ausführlich im *M.-tuberculosis*-Dossier beschrieben wurde (siehe dort<sup>1</sup>). Ein solcher Komplex aus Proteinen/Enzymen, der für die Pathogenese von *M. bovis* bzw. *M. tuberculosis* essentiell ist und für die Zerstörung von Wirtsgewebe mit anschließender Ausbreitung im gesamten Wirtsorganismus verantwortlich gemacht wird, wird in einer der o.g. RD-Regionen, der sog. **RD1-Region**, kodiert. Dieses neun Gene umfassende Sekretionssystem (ESX-1 locus) beinhaltet die beiden Hauptvirulenz-Faktoren ESAT-6 und CFP-10 [27]. Die letzteren beiden Proteine sind hauptsächlich bei der Translokation der Mykobakterien vom Phagosom ins Zytosol und der anschließenden intrazellulären Ausbreitung beteiligt. Eine Deletion dieser Region liegt bei allen attenuierten *M.-bovis*-BCG-Impfstämmen vor [37, 42, 59].

Interessanterweise wurden auch im *M.-bovis*-Wildtyp-Genom einige Deletionen und damit einhergehende Sequenzvariationen innerhalb der ESAT-6-Proteingen-Familie entdeckt [24]. So führt ein Genverlust in einer der Enhancer-Strukturen im ESX-1-Operon zu einer geringeren Transkriptionsrate und damit niedrigeren Expression des ESX-1-Sekretionssystems in *M. bovis* [31].

Weitere Deletionen betreffen Sequenzbereiche in der DNA, die für wichtige Zellwandkomponenten, Oberflächenproteine und Genexpression-regulierende Proteine kodieren. Hierbei sind Gene betroffen, die für die Synthese und den Transport von Polyketiden (*pkc*-Gene) und komplexen Lipiden verantwortlich sind [24]. Diese Phthiocerol-Dimycocerosate (PDIMs) und Glykosylphenol-PDIM (phenolische Glykolipide, PGL) sind Resultat eines komplizierten Biosyntheseweges und zählen zu den Hauptvirulenzfaktoren von *M. bovis* [12, 17, 24, 30].

Auch die bereits bei *M. tuberculosis* beschriebenen PE-PGRS und PPE-Proteine, die an der Zelladhäsion und Immunmodulation beteiligt sind [6, 8], zeigen in ihrer Gensequenz bei *M. bovis* eine ausgeprägte Sequenzvariation [9, 15, 24].

Ähnlich wie bei *M. tuberculosis* führt Resistenz gegen Isoniazid zu einem Verlust der Virulenz für Meerschweinchen und Kaninchen sowie zu einem Verlust der Katalase-Aktivität [41].

**Ausprägung der Pathogenität:** obligat pathogen für Rinder und eine Vielzahl weiterer Wirbeltiere, insbesondere Säugetiere (Haus-, Zoo- und Wildtierarten), sowie für den Menschen, wobei verschiedene Tierarten sich hinsichtlich ihrer Empfänglichkeit erheblich voneinander unterscheiden können [41, 52].

**Infektionsdosis:** sehr niedrig: ≤10 infektionstüchtige Erreger für empfängliche Tierarten, insbesondere Rinder (Kälber) [60]! Für die meisten anderen Tierarten und in der Regel auch für den Menschen sind höhere Infektionsdosen zum Entstehen einer klinisch manifesten Tuberkulose erforderlich. Im Gegensatz dazu benötigt *M. tuberculosis* zur Krankheitsauslösung bei Rindern wesentlich höhere Infektionsdosen [41, 52].

**Fruchtschädigende Wirkung:** im Gegensatz zu *M. tuberculosis* für *M. bovis* nicht zweifelsfrei belegt!

**Allergenität:** keine Allergenität im engeren Sinne; eine Infektion führt bei immunkompetenten Tieren wie auch beim Menschen aber zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp (delayed type hypersensitivity reaction), die auch als „verzögerte allergische Reaktion“ bezeichnet wird. Die positive Tuberkulinreaktion ist Ausdruck einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp [5, 7, 23, 52].

**Toxigenität:** keine Exotoxinbildung [5, 7].

<sup>1</sup> [http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL\\_Praevention/Fachwissen/Biologische-Arbeitsstoffe/Mikroorganismen/Mykobacterium\\_tuberculosis\\_04\\_14.pdf](http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Biologische-Arbeitsstoffe/Mikroorganismen/Mykobacterium_tuberculosis_04_14.pdf)

## Krankheit

### Bezeichnung:

*Rindertuberkulose [Perlsucht – wegen der grauen, perlenartigen Knötchen (Tuberkel) auf serösen Häuten]* [44]: Beim Menschen am häufigsten Lymphknotentuberkulose im Hals- („Halsdrüsentuberkulose“) oder Abdominalbereich („Darmdrüsen-“ oder „Mesenteriallymphknotentuberkulose“), seltener Lungen- oder Nierentuberkulose. Hauttuberkulose als Berufskrankheit von Metzgern und Tierärzten (heute in Mitteleuropa praktisch nicht mehr vorkommend [44, 52]).

### Inkubationszeit:

Lang und nicht genau zu bestimmen, da die Krankheit beim **Rind** lange ohne Symptome verläuft (Monate bis Jahre bis zum Auftreten klinischer Erscheinungen!) und der Ansteckungszeitpunkt kaum festzulegen ist. Beim Kalb bilden sich die Primärherde innerhalb von 3 Wochen und die Verkalkung kann schon zwei Monate *post infectionem* einsetzen. Auch beim **Menschen** kann eine Inkubationszeit für *M.-bovis*-Infektionen nicht sicher bestimmt werden, da die Infektionsquelle und der Ansteckungszeitpunkt in der Regel ebenfalls nicht bekannt sind [52]; bei Inokulation (Verletzungen von Metzgern oder Tierärzten) abhängig von eingebrachter Erregermenge, Ort der Inokulation und Abwehrlage des Infizierten.

### Symptome:

Körpertemperatur beim **Rind** nur bei akuten Generalisationsformen anhaltend erhöht; bei chronischen Verläufen wechseln fieberfreie Phasen mit leichten, abendlichen Temperaturanstiegen ab. Fortgeschrittene Fälle mit Befall der Atmungs- und Verdauungsorgane führen oft zu einem schlechten Ernährungszustand. Bei *Lungentuberkulose des Rindes* kommt es besonders nach Trinken kalten Wassers oder der Einatmung kalter oder staubiger Luft zu Husten mit Auswurf schleimigen, fadenziehenden und erregerhaltigen Bronchialsekrets. Dabei kann die Atmung beschleunigt und erschwert sein. Bei der Auskultation werden trockene oder feuchte Atemgeräusche hörbar; durch Perkussion lassen sich allenfalls oberflächliche Herde erkennen. Außerdem finden sich Schluckbeschwerden, schmerzhafte Kehlkopfgegend und röchelnde Atemgeräusche (bei Befall von Kehlkopf und Luftröhre). Tuberkulöse Pleuritis oder Perikarditis führt zu Reibegeräuschen. Die für das Rind typische Perlsucht ist eine granulomatöse Serositis infolge Rückstaus von Lymphe. *Tuberkulose der inneren Geschlechtsorgane* führt zu Brunftsymptomen trotz Deckung (Umrindern) oder zu geschlechtlicher Übererregbarkeit (Stiersucht). Bei *Darmtuberkulose* werden abwechselnd Durchfall und Kotverhaltung beobachtet. *Hoden- und Nebenhodentuberkulose* führt zu derben, nicht schmerzhaften, einseitigen Hodenschwellungen. *Uterus- und Eileitertuberkulose* lässt sich an tastbaren (rektal) Verdickungen der Uterushörner und der Eileiter erkennen. Die für die Erregerübertragung auf den Menschen besonders wichtige *Eutertuberkulose* führt zu Schwellungen der Euterlymphknoten und zu derben, schmerzlosen, knotigen Verdichtungen des Euterparenchyms. Nur im Spätstadium von Knochen- und Gelenkbefall treten entsprechende Symptome bzw. Ausfallerscheinungen auf. Leber- und Milztuberkulosen machen für sich allein in der Regel keine charakteristischen Symptome. Bei *akuten Generalisationsformen* stehen hochgradige Allgemeinstörungen (Fieber, Apathie, Kachexie) im Vordergrund der Symptomatik und führen innerhalb von 1-2 Wochen zum Tod der Tiere [52].

Die Symptomatik der *M.-bovis*-Infektion des **Menschen** entspricht *cum grano salis* einer Infektion mit *M. tuberculosis*. Obwohl beim Menschen Tröpfchenkern- und Stallstaubinfektionen mit primärer Manifestation in der Lunge vorkommen, ist die Milch von Kühen mit Eutertuberkulose die weitaus wichtigste Infektionsquelle, führt aber in der Regel nicht zur fortschreitenden Darmtuberkulose, sondern „nur“ zur Mesenteriallymphknotentuberkulose, die mehr oder weniger rasch in die Latenzphase übergeht. Außerdem kann die perorale Erregeraufnahme zur Hals- und Achsellymphknotentuberkulose (in der Regel bei Kindern) führen [44, 52].

### Schwere, Verlauf und Prognose:

Wie bei der menschlichen Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (3 Stadien) lassen sich auch bei der Infektion des **Rindes** mit *Mycobacterium bovis* mehrere (4 Stadien) Infektionsstadien unterscheiden: Im *ersten Stadium* entwickelt sich eine Entzündung an der Eintrittspforte (auch beim Rind meist Lunge) und den regionären Lymphknoten (Primärkomplex). Der Primärkomplex kann unbemerkt völlig ausheilen oder zumindest wie bei der menschlichen Tuberkulose in eine lang dauernde Latenz übergehen. Die Tuberkulinreaktion wird dabei wie beim Menschen positiv.

Das *zweite (subprimäre) Stadium*, das bei unzureichender Abwehr auftritt, ist durch Erregeraussaat (Bakteriämie) und Streuung in innere Organe gekennzeichnet (Frühgeneralisation). Dabei entwickeln sich entweder vereinzelt oder sehr zahlreich (Miliartuberkulose) typische Tuberkuloseknötchen (Perlsucht).

Auch in diesem Stadium ist klinische Abheilung möglich.

Das *dritte Stadium (Postprimärtuberkulose)* entsteht durch endogene Reaktivierung oder Superinfektion und führt durch Ausbreitung entlang vorgebildeter Kanalwege (z.B. Bronchien, Milchausführungsgänge im Euter) zur isolierten chronischen Organtuberkulose (z.B. Lungentuberkulose, Geschlechtstuberkulose). Eine Beteiligung der regionären Lymphknoten fehlt. Spontane Abheilungen sind selten.

Das *vierte Stadium* wird auch Niederbruchsphase genannt und führt wegen schlechter Immunlage zum Übergreifen (lympho-, hämatogen) auf viele Organe (Spätgeneralisation – Miliartuberkulose, Pneumonia caseosa, Mastitis caseosa) und endet häufig tödlich [33, 52].

Eine genetische Disposition, wie sie für den Menschen wahrscheinlich gemacht wurde, findet sich im Tierreich offenbar nur bei Inzuchtlinien von Kaninchen und Meerschweinchen [52].

Der Verlauf der *M.-bovis*-Infektion des **Menschen** entspricht weitgehend dem der *M.-tuberculosis*-Infektion. Die Prognose ist nur für die perorale Infektion durch die Milch oder Rohmilchprodukte von Kühen mit Eutertuberkulose günstig, weil sie meist in lebenslange Latenz übergeht, so dass sie zeitweilig sogar als eher harmlos oder sogar nützlich (Impfeffekt gegen *M. tuberculosis*) angesehen wurde [44]. Die manifeste *M.-bovis*-Tuberkulose des Erwachsenen, vor allem in Kombination mit einer HIV-Infektion, ist dagegen sogar deutlich schwieriger zu behandeln als analoge *M.-tuberculosis*-Erkrankungen und führt auch in einem höheren Prozentsatz zum Tode der betroffenen Patienten [39].

### **Komplikationen/Folgekrankheiten:**

Ob die *M.-bovis*-Infektion des Rindes klinisch abheilt, oder in die Stadien 3 oder 4 übergeht, hängt von der Abwehrlage des befallenen Tieres ab. Beim Menschen entwickeln sich klinisch manifeste, behandlungsbedürftige Tuberkulosen durch *M. bovis* eher seltener (in maximal 5% derjenigen, die Erregerkontakt hatten), können aber dann ähnliche Folgen wie Infektionen mit dem menschlichen Tuberkuloseerreger haben [52].

### **Pathologie:**

Histologisch finden sich beim Rind wie beim Menschen zwei Reaktionsformen: die exsudative und die produktive (proliferative) Reaktionsform.

Die *exsudative Reaktionsform* entsteht als Folge einer Infektion bei Tier und Mensch, die vorher noch nicht mit *M. bovis* in Kontakt gekommen waren oder als Folge einer Spätgeneralisation mit Niederbruchsphase. Diese Reaktionsform ist gekennzeichnet durch akute bis subakute Entzündungszeichen mit Exsudatbildung und Ansammlung polymorphkerniger Leukozyten und äußert sich beim Rind typischerweise als azinöse und lobär-verkäsende Lungentuberkulose, die auch als galoppierende Tuberkulose oder Niederbruchsform bezeichnet wird [52].

Die *produktive (granulomatöse) Reaktionsform* entwickelt sich als Ausdruck der aktivierten zellulären Immunabwehr bei Individuen, die bereits einen Primärkomplex hinter sich haben. Die zugehörige Läsion ist der Tuberkel, der Makrophagen charakteristischer Morphologie, sogenannte Epitheloidzellen, enthält. Im Zentrum des Tuberkels verschmelzen diese Epitheloidzellen zu mehrkernigen LANGERHANSschen Riesenzellen [7, 52].

Im nekrotischen Inneren der granulomatösen Herde entwickelt sich durch Zerfall der abgestorbenen Zellmasse eine amorphe, käsige Substanz, die sogenannte verkäsende Nekrose [52].

Verkäsende Läsionen in der Lunge oder den regionären Lymphknoten können durch Fibrosierung und Verkalkung gegebenenfalls unter erheblicher Narbenbildung ausheilen, enthalten aber meist weiterhin vermehrungsfähige Erreger [5, 7, 52].

### **Diagnose:**

Die Diagnose der Tuberkulose durch *M. bovis* stützt sich auf klinische und pathologisch-anatomische Befunde – bei kleinen Haustieren (z.B. Hund, Katze) auch auf bildgebende Verfahren – sowie die Ergebnisse immunologischer (nur bei Rind und Mensch), mikrobiologischer und molekularbiologischer Untersuchungsverfahren [5, 7, 52, 64].

Die klinischen Krankheitszeichen beim **Tier** sind selbst in fortgeschrittenen Fällen selten so aussagekräftig, dass eine sichere Diagnosestellung möglich ist. Immerhin erlauben Symptome wie Abmagerung, Husten, Atemnot, Fieber, Auskultationsbefunde sowie sicht- oder tastbare Organveränderungen (z.B. an Euter, Uterus, Hoden) aber wenigstens eine qualifizierte Verdachtsdiagnose [52].

*Immunologische Diagnoseverfahren:* Die *Tuberkulinreaktion* ist das klassische Verfahren zum Nachweis einer Auseinandersetzung des Immunsystems von Mensch und Tier mit dem jeweiligen Tuberkuloseerreger und zugleich ein typisches Beispiel für eine Immunreaktion vom Spättyp [23]. Tuberkulin wird aus dem Überstand von Mykobakterienkulturen gewonnen und ist eine Mischung aus niedermolekularen Proteinen (heute als gereinigte Zubereitung: **purified protein derivative** – PPD). Nach

intrakutaner Verabreichung des Tuberkulins kommt es an der Applikationsstelle zur Ansammlung von sensibilisierten Zellen und zur Ausschüttung histaminähnlicher Substanzen, was zu einer örtlichen Entzündung mit Schwellung, Erythem, Induration und Schmerzhaftigkeit führt, wenn das entsprechende Tier mit *M. bovis* in Kontakt getreten war (Der Test wird frühestens 4 bis 6 Wochen nach Erstinfektion positiv und bleibt es potenziell lebenslang unabhängig vom Verlauf der Krankheit! Er kann allerdings in der Phase der Spätgeneralisation mit Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr und bei sehr alten Tieren falsch negativ ausfallen. Falsch positive Reaktionen sind möglich, wenn sich Rinder mit anderen Mykobakterienarten als *M. bovis* oder *M. tuberculosis* immunologisch auseinandergesetzt haben). Die Testung beim Tier erfolgt praktisch ausschließlich als Intrakutantest nach MENDEL und MANTOUX [52]. Im Gegensatz zur Testung beim Menschen wird zur Beurteilung des Testergebnisses beim Tier nach der Richtlinie 64/432/EWG, auf welche die deutsche Tuberkulose-Verordnung vom 16. Juni 1972 Bezug nimmt, nicht allein die klinische Bewertung der lokalen Entzündungsreaktion, sondern zusätzlich die Dicke der Haut am Injektionsort (durch Messung mit einer Schublehre oder einem speziellen Kutimeter) herangezogen. Aus *M. bovis* hergestelltes Tuberkulin wirkt zuverlässiger als solches aus *M. tuberculosis*. Ähnliche, aber spezifischere und empfindlichere diagnostische Aussagen erlauben die sogenannten IGRAs (*Interferon-Gamma Release Assays*) (weniger Kreuzreaktionen). Sie beruhen auf der durch spezifische *M.-bovis*-Antigene stimulierten Interferon- $\gamma$ -Freisetzung aus sensibilisierten Lymphozyten von Tieren, deren Immunsystem auf den Tuberkuloseerreger reagiert hat. Das IFN- $\gamma$  wird dabei mittels Enzym-Immuno-Assays quantifiziert [14, 26, 29, 52].

Mikrobiologische Nachweisverfahren: Diese umfassen mikroskopische, kulturelle und molekularbiologische Techniken [5, 7, 52].

Der mikrobiologische Erregernachweis erfolgt zumeist aus Untersuchungsmaterial geschlachteter Tiere, aber auch aus Ausscheidungsprodukten wie Lungenauswurf, Trachealsekret, Milch, Harn, Sperma oder Kot [52]. Da Tuberkuloseerreger langsam wachsen, im Untersuchungsmaterial oft nur in geringer Anzahl vorliegen bei gleichzeitig hoher Dichte schnell wachsender Bakterien der natürlichen Standortflora und da insbesondere Lungenauswurf häufig eine zäh-schleimige Beschaffenheit aufweist, wird den eigentlichen mikrobiologischen Untersuchungsschritten eine *Vorbehandlung* zur selektiven Dekontamination und Anreicherung vorgeschaltet [z.B. Behandlung von Sputum mit NaOH zur Dekontamination und mit N-Acetyl-L-Cystein zur Verflüssigung des Schleims [7] oder von eiweißreichen Proben mit eiweißspaltenden Enzymen – Trypsin, Pankreatin – und quartären Ammoniumverbindungen – Desogen – zur selektiven Dekontamination [54] sowie anschließender Zentrifugation zur Anreicherung]. Bei primär sterilem Ausgangsmaterial entfällt die NaOH- bzw. Desogen-Behandlung [5, 7].

Der *mikroskopische Erregernachweis* stützt sich auf die genannte Säurefestigkeit bzw. die Alkohol-Säurefestigkeit der Mykobakterien: Letztere werden mit Hilfe der ZIEHL-NEELSEN-Färbung oder deren Modifikationen sowie einer Färbung mit Fluoreszenzfarbstoffen (z.B. Auramin) (in der Veterinärmedizin kaum verwendet) sichtbar gemacht, die beide auf demselben Prinzip der (Alkohol-)Säurefestigkeit beruhen. Die Erreger lassen sich allerdings nur zuverlässig auffinden, wenn das Untersuchungsmaterial  $>10^4$  Erreger/ml enthält. Bei geringerer Erregerdichte ist die Mikroskopie häufig falsch negativ. Deshalb hat die Mikroskopie beim Tier (wenig Sputumuntersuchungen) nicht denselben Stellenwert wie beim Menschen. Außerdem erlaubt sie nur die Aussage „säurefeste Stäbchenbakterien“, eine Zuordnung zu einer Mykobakterienspezies lässt sich morphologisch nicht sicher vornehmen [7, 52]. Typische Untersuchungsmaterialien beim Tier sind: Abklatschpräparate von angeschnittenen Organen oder Gewebeschnitte, seltener das zentrifugierte Sediment flüssiger Proben [52]. Bei *M.-bovis*-Infektionen des Menschen kommt neben Sputumuntersuchungen der mikroskopischen, kulturellen und molekularbiologischen Untersuchung von Lymphknotenmaterial besondere praktische Bedeutung zu.

Für den *kulturellen Erregernachweis* werden mindestens je ein fester Spezialnährboden (z.B. LÖWENSTEIN-JENSEN-Medium) und ein flüssiges Spezialmedium beimpft, denen Malachitgrün oder Antibiotika zur Unterdrückung der „Begleitflora“ zugesetzt sind, und die bis zu acht Wochen bebrütet und dabei wöchentlich auf Wachstum überprüft werden. Flüssignährmedien, die einen Indikator zum Nachweis mykobakteriellen Wachstums enthalten (z.B.  $^{14}\text{C}$ -markierte Fettsäuren, die zu  $^{14}\text{CO}_2$  metabolisiert werden, die in speziellen Detektionssystemen gemessen wird – Bactec<sup>®</sup>-System), haben eine kürzere Nachweisdauer als feste Nährböden und erlauben den Nachweis geringerer Erregerkonzentrationen [5, 7, 26]. Angezüchtete Mykobakterien werden anhand ihres Wachstumsverhaltens, ihrer Koloniemorphologie und bestimmter physiologischer Leistungen bis zur Speziesebene identifiziert, was einschließlich Primärkultur und Resistenzbestimmung (bei menschlichen Infektionen) zwei bis drei Monate dauern kann [5, 7]. Bei Anzucht aus menschlichem Untersuchungsmaterial ist nicht nur die Unterscheidung von *M. bovis* und *M. tuberculosis*, sondern ggf. auch die Abgrenzung der zur Impfung verwendeten BCG-Stämme von *M.-bovis*-Wildtypstämmen erforderlich.

Molekularbiologische, PCR-basierte Verfahren können sowohl den Direktnachweis von *M. tuberculosis* aus klinischem Untersuchungsmaterial als auch die Identifizierung aus der Kultur (nach Amplifikation des 16S-rRNA-Gens Nachweis der speziesspezifischen 16S-rRNA-Signaturregion) erheblich beschleunigen. Allerdings ist der molekularbiologische Direktnachweis etwas unempfindlicher als die Kultur, was besonders bei Materialien mit geringer Erregerdichte ins Gewicht fällt. Bei allen Nachweisverfahren führt die Untersuchung mehrerer Proben zu einer deutlichen Steigerung der Nachweisempfindlichkeit [7]. Außerdem erlaubt die Bestimmung der 16S rRNA-Gensequenz keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Mitgliedern des *M.-tuberculosis*-Komplexes; allenfalls der *gyrB*-Polymorphismus kann zusammen mit einigen phänotypischen Merkmalen (Nitratreduktion, Niacin-Produktion, Wachstumsförderung durch Pyruvat, Pyrazinamidase-Aktivität) bei der Differenzierung der Mitglieder des *M.-tuberculosis*-Komplexes weiterhelfen [41]. Zur Erkennung eines BCG-Stammes kann seine Bildung saurer Phosphatase und sein fehlendes Wachstum bei 42°C benutzt werden [52].

Molekularbiologische Verfahren können darüber hinaus auch für epidemiologische Fragestellungen genutzt werden [4, 40]. Besonders aussagekräftige Ergebnisse lassen sich mittels RFLP-Analyse (restriction-fragment-length polymorphism) des IS-Elements IS6110 erzielen (IS6110-Fingerprinting). „Spoligotyping“ (spacer oligonucleotide typing) ist weniger trennscharf, dafür aber mit geringerer DNA-Menge sowie einfach, schnell und ökonomisch durchzuführen und kann sogar zum unmittelbaren Erregernachweis aus klinischen Untersuchungsmaterial verwendet werden [25, 40].

Der diagnostische Tierversuch mit dem hoch empfänglichen Meerschweinchen bzw. mit dem bei *M.-bovis*-Infektionen besser geeigneten Kaninchen als Versuchstieren, dem früher große praktische Bedeutung zukam, wird heute aus Tierschutzgründen, wegen der ausreichenden Empfindlichkeit der Kultur mit flüssigen Medien und nicht zuletzt wegen des erhöhten Infektionsrisikos für das Labor- und Tierstallpersonal praktisch nicht mehr verwendet.

Die Empfindlichkeitsprüfung angezüchteter *M.-bovis*-Stämme gehört nur im Zusammenhang mit menschlichen Infektionen zum Routineprogramm des bakteriologischen Untersuchungsganges. Beim Rind und anderen Nutztieren erübrigt sich eine Empfindlichkeitsprüfung, weil gemäß § 2 der Verordnung zum Schutz gegen die Tuberkulose des Rindes (RindTbV) vom 16.06.1972 in der Fassung vom 13. März 1997 in Deutschland „Impfungen gegen die Tuberkulose des Rindes und Heilversuche verboten sind“. Außerdem ist eine gut wirksame antituberkulöse Therapie beim Tier nicht evaluiert [64]. Typische, gegen *M. bovis* wirksame Chemotherapeutika zur Behandlung menschlicher Infektionen sind: Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin, Amikacin, Kanamycin, Capreomycin, Rifabutin, Rifapentin, Protionamid, Ethionamid, Cycloserin, *p*-Aminosalicylsäure (PAS) und neuere Fluorchinolone (z.B. Levofloxacin, Moxifloxacin). Im Gegensatz zu *M. tuberculosis* ist *M. bovis* (früher *M. bovis* subsp. *bovis*) **immer** gegen Pyrazinamid resistent, während *M. caprae* (früher *M. bovis* subsp. *caprae*) empfindlich ist [5, 7, 55, 56].

Die Diagnose **menschlicher** *M.-bovis*-Infektionen erfolgt analog der Diagnostik von *M.-tuberculosis*-Erkrankungen (siehe Dossier für *M. tuberculosis*<sup>1</sup>).

### Therapie:

Als Antituberkulotika erster Wahl zur Behandlung menschlicher Infektionen mit *M. bovis* (Erst- oder Standardmedikamente) gelten Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol, während Pyrazinamid bei diesem Erreger unwirksam ist (s.o.) [55]; Reservetherapeutika (Zweitrangmedikamente) sind Protionamid, Ethionamid, Streptomycin, Kanamycin, Amikacin, Capreomycin, Rifabutin, Rifapentin, Cycloserin, *p*-Aminosalicylsäure und die Fluorchinolone resistenter Mutanten und wegen gewünschter synergistischer Wirkung wird eine Kombinationstherapie mit drei bis vier Pharmaka durchgeführt, die bei unkomplizierter Tuberkulose über neun Monate fortgeführt werden muss. Standardtherapie der unkomplizierten Lungentuberkulose des Erwachsenen durch *M. bovis*: Wegen der Pyrazinamid-Resistenz von *M bovis* besteht die übliche Behandlung aus Gaben von Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol, evtl. ergänzt durch ein Zweitrangmedikament, für zwei Monate oder länger (Initialphase), gefolgt von einer vier- bis sechsmonatigen Kontinuitätsphase mit Isoniazid und Rifampicin [55, 56] bis zu einer Gesamtdauer von mindestens neun Monaten. In einer Studie aus Kalifornien an 167 *M.-bovis*- und 928 *M.-tuberculosis*-Patienten war die erforderliche Behandlungsdauer bei *M.-bovis*-Infektionen 94 Tage länger als bei *M.-tuberculosis*-Infektionen [39]. Bei extrapulmonalen Tuberkulosen, HIV-Koinfektion, Kindern und Patienten mit Grundkrankheiten anderer Art ist die Behandlungsdauer (Initial- und/oder Kontinuitätsphase) ebenfalls zu verlängern. Die Behandlung von Infektionen mit resistenten Stämmen erfordert viel Erfahrung und ein

<sup>1</sup> [http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL\\_Praevention/Fachwissen/Biologische-Arbeitsstoffe/Mikroorganismen/Mycobacterium\\_tuberculosis\\_04\\_14.pdf](http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Biologische-Arbeitsstoffe/Mikroorganismen/Mycobacterium_tuberculosis_04_14.pdf)

individuell adaptiertes Therapieschema und sollte deshalb speziellen Behandlungszentren vorbehalten bleiben [55].

**Prophylaxe (Prävention): Verhütung menschlicher Erkrankungen:** Die Impfung mit einem attenuierten *Mycobacterium-bovis*-Stamm (*M. bovis* BCG = Bacille CALMETTE-GUÉRIN), die prinzipiell auch einen gewissen Schutz gegen *M.-bovis*-Wildtypinfektionen vermitteln kann, wird von der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert-Koch-Institut seit 1998 für den Menschen nicht mehr empfohlen, da sie nur begrenzt wirksam ist und nennenswerte Nebenwirkungen vor allem bei erworbener oder angeborener Immundefizienz haben kann [7, 64]. Eine Impfung zur Prophylaxe von *M.-bovis*-Infektionen des Menschen wird heute aber auch nicht mehr benötigt (s.u.).

Da *M.-bovis*-Infektionen nur ausnahmsweise von Mensch zu Mensch übertragen werden [20], ist die wichtigste Maßnahme zur Verhütung von menschlichen Neuinfektionen mit dem Rindertuberkuloseerreger die Tilgung der Erkrankung beim Rind als einziger praktisch ins Gewicht fallender Ansteckungsquelle. Da dies inzwischen in Deutschland wie in den meisten anderen europäischen Ländern weitgehend gelungen ist (Die BRD galt seit 1962 als rindertuberkulosefrei, die DDR seit 1970. Seit 1997 ist Gesamtdeutschland durch die Europäische Union amtlich als rindertuberkulosefrei anerkannt!), kommen Neuinfektionen des Menschen mit *M. bovis* heute in Deutschland praktisch nicht mehr vor. Deshalb spielen Chemoprävention und Chemoprophylaxe, die bei erfolgten oder vermuteten Ansteckungen mit *M. tuberculosis* zur Anwendung kommen, im Hinblick auf *M.-bovis*-Infektionen auch keine Rolle. Allerdings kann es bei Personen, welche – was inzwischen ebenfalls selten vorkommt – tuberkulosekranke Haus- oder Zootiere betreuen, sinnvoll sein, eine Infektion mit *M. bovis* durch IGRA-Testung auszuschließen bzw. Umgebungsuntersuchungen beim exponierten Personenkreis durchzuführen [64].

**Tilgung der Rindertuberkulose:** Da das tuberkulöse Rind praktisch die einzige relevante Infektionsquelle für den Menschen darstellt, war die Eindämmung und spätere Tilgung der Rindertuberkulose die entscheidende prophylaktische Maßnahme zur Verhütung menschlicher *M.-bovis*-Infektionen. Dadurch kam es in Deutschland seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts praktisch nicht mehr zu Neuinfektionen von Kindern und Jugendlichen mit diesem Erreger [52], ohne dass dabei aber zunächst gleichzeitig ein entsprechender Rückgang der *M.-bovis*-Nachweisrate bei Erwachsenen zu verzeichnen war. Denn Reaktivierungen früher erworbener Infektionen mit diesem Erreger stellten und stellen weiterhin ein gewisses Infektionsrisiko dar, das allerdings weniger für andere Menschen als vielmehr für Rinder aus tuberkulosefreien Beständen bei engerem Kontakt mit den erkrankten Menschen von praktischer Bedeutung ist. Die Tilgung der Rindertuberkulose und parallel dazu die Verhütung von Neuinfektionen des Menschen gelang durch konsequente Tuberkulin-Intrakutantestung des Rinderbestandes, Ausmerzungen oder wenigstens Absonderung der Reagenten, Aufzucht tuberkulosefreier Nachkommen mit Milch tuberkulosefreier Ammenkühe, Zukauf aus tuberkulosefreien Beständen, wirtschaftliche Anreize für die Besitzer (z.B. Prämiensystem bei Milcherzeugung, Abschlachtbeihilfen, Übernahme von Untersuchungskosten) sowie grundsätzliche Pasteurisierung der Milch für den menschlichen Genuss. Mit diesen Maßnahmen gelang es, die Rinderbestände in der damaligen BRD seit 1962 tuberkulosefrei zu machen (99,8 % aller Rinderbestände und 99,9 % aller Rinder waren im Januar 1993 amtlich als tuberkulosefrei anerkannt [52]).

## Epidemiologie

### Übertragungswege und Eintrittspforten:

Für den **Menschen** ist die Milch (Rohmilch und Rohmilchprodukte) von Kühen mit Eutertuberkulose die wichtigste Infektionsquelle; der vorherrschende Übertragungsweg ist also peroral-alimentär mit dem Mund als Eintrittspforte. Eine aerogene Erregerübertragung durch Einatmen von „Tröpfchenkernen“ (<5µm), welche das erkrankte Rind aushustet, oder von erregerhaltigem Stallstaub (im Gegensatz zu *M. tuberculosis*, bei dem Staubinfektionen keine Rolle spielen!), kam früher in erster Linie bei Landwirten und deren Angehörigen sowie in Schlachtbetrieben ebenfalls vor [5, 7, 52]. Außer über Milch kann das tuberkulöse Rind die Erreger nämlich auch über Kot, Urin und Genitalsekrete ausscheiden, was zu hohen Erregerkonzentrationen von Aerosolen in der Umgebung kranker Tiere führen kann [52]. Ausnahmsweise kann *M. bovis* auch perkutan durch Inokulation übertragen werden, wenn es zu Verletzungen mit einem kontaminierten Gegenstand (z.B. bei der Schlachtung oder bei der tierärztlichen Untersuchung) gekommen ist [18].

Das **Rind** infiziert sich überwiegend aerogen, kann den Erreger aber auch peroral (nicht nur mit infektiöser Milch, sondern auch über kontaminiertes Futter oder Wasser!) oder durch Kontakt aufnehmen [52].



**Erregerreservoir:**

*M. bovis* ist primär ein tierischer Krankheitserreger: Hauptwirt ist das Rind; viele andere Haus-, Nutz- und Wildtiere können aber ebenfalls erkranken und zur Infektionsquelle werden. Nach der weitgehenden Tilgung der primären Rindertuberkulose wurden erst in den letzten Jahrzehnten wild lebende Tiere als relevante Infektionsquellen für erneut aufgetretene, enzootische Rindertuberkulosefälle identifiziert: In Nordamerika waren das etwa Hirsche, in Großbritannien und Irland Dachse, in Kontinentaleuropa Wildschweine, in Neuseeland Opossums und in Südafrika Büffel [1, 22, 49, 52]. Außerdem blieb in manchen Entwicklungsländern wie Äthiopien die Durchseuchung der dortigen Zebu-Rinderherden in Milcherzeugungsbetrieben mit einer Prävalenz von 50 % sehr hoch [21]. Eine – wenn auch heute seltene(re) – Infektionsquelle für das Rind stellen darüber hinaus auch Menschen mit reaktiverter, offener boviner Tuberkulose dar [52].

**Zoonose:**

Die bovine Tuberkulose kann vom Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragen werden. Sie erfüllt damit die heutige Definition einer Zoonose, die neben dem Rind und dem Menschen eine Vielzahl verschiedener anderer Tiere befallen kann. Etwas konkreter hätte man sie früher als Zooanthroponose bezeichnet.

**Infektionsentstehung:**

*Primärinfektion:* exogen durch Inhalation, Ingestion oder – selten – Inokulation des Erregers bei Tier und Mensch; Latenz kommt ebenfalls bei Mensch und Tier vor und kann nach Jahren zu einer Reaktivierung führen. Die heute noch selten in Deutschland beobachteten, klinisch manifesten menschlichen Infektionen mit *M. bovis* treten fast ausschließlich als Reaktivierungen in der Kindheit oder Jugend erworbener, latenter Infektionen bei alten Menschen auf [5, 7, 52, 61, 64].

**Inzidenz/Prävalenz:**

In Deutschland war die Bedeutung der Rindertuberkulose bis Mitte des 20. Jahrhunderts mit bis zu 60 % infizierter **Rinderbestände** erheblich. Durch die oben genannten Bekämpfungsmaßnahmen wurden aber inzwischen die hiesigen Nutztierbestände wie die vieler anderer Länder Mittel- und Nordeuropas sowie Nordamerikas und Australiens weitgehend frei von durch *M. bovis* (und *M. caprae*) hervorgerufene Tuberkulosen, ohne dass diese Erreger allerdings völlig ausgerottet wären. Denn der Status „amtlich anerkannt frei von Rindertuberkulose“ wird von der Europäischen Gemeinschaft (und weltweit für alle 178 Mitgliedsländer der Organisation International des Epizooties – OIE bzw. der World Organisation for Animal Health) vergeben, wenn in einer Region oder einem Land bei mindestens 99,9 % der Rinderbestände im Rahmen jährlicher Untersuchungen seit  $\geq 10$  Jahren Tuberkulose durch *M. bovis* und *M. caprae* nicht mehr nachgewiesen werden konnte [43]. Von den 167.954 deutschen Rinderhaltungsbetrieben wurde im Jahr 2011 aber immerhin bei fünf dieser Betriebe Rindertuberkulose nachgewiesen. In den Jahren 2008 und 2009 kam es sogar zu einem vergleichsweise großen Ausbruch, der 23 Betriebe erfasste [46]. Beides führte für Deutschland aber nicht zum Verlust des Status „amtlich anerkannt frei von Rindertuberkulose“, da der Richtwert von 99,9 % nicht unterschritten wurde [43]! Ein weiterer Ausbruch mit 87 erkrankten Tieren wurde um die Jahreswende 2012/2013 gemeldet [34, 47], was erneut zeigt, dass trotz aller Anstrengungen die Rindertuberkulose in Deutschland nicht ausgerottet ist. Die Quellen solcher sporadischer Ausbrüche sind meist nicht zu ermitteln. Tuberkulöse Dachse, die in England und Irland als potenzielle Ansteckungsquelle ermittelt worden waren (s.o.), scheinen in Deutschland keine wesentliche Rolle als Infektionsquelle zu spielen. Allerdings wurde Tuberkulose im Alpenraum regional bei Rotwild und sonst in Europa bei Wildschweinen nachgewiesen [22, 43]. In Entwicklungsländern wie z.B. Äthiopien ist die Rindertuberkulose aber teilweise noch weit verbreitet (s.o.) [21].

In der ersten Hälfte der 20. Jahrhunderts waren **menschliche** Infektionen mit *M. bovis* häufig und machten mehr als 10 % aller menschlichen Tuberkulosefälle aus, die damals insgesamt sehr häufig waren. In den letzten Jahren lag der Anteil boviner menschlicher Tuberkulosen bei starkem allgemeinem Rückgang der Erkrankung (im Jahr 2010 4.330 gemeldete Fälle [28]) nur noch bei etwa 2 %, und dabei dürfte es sich überwiegend um Reaktivierungen und eventuell auch um importierte Infektionen gehandelt haben [43]. Ähnliche Verhältnisse gelten prinzipiell für die U.S.A. (durchschnittlicher Anteil der *M.-bovis*-Infektionen 1,5 %); eine auffällig hohe und zwischen 1994 und 2005 sogar angestiegene Inzidenz der *M.-bovis*-Infektionen wurde allerdings in San Diego, Kalifornien und Umgebung mit 0,65/100.000 Einwohner 1994 und 0,93/100.000 Einwohner 2005 beobachtet, was fast ausschließlich (>90 %) auf Einwohner mit spanisch-sprachiger Herkunft und in erheblichem Umfang (25 %) auf deren Kinder zurückging [38, 51]. Dieser Endemieherd wurde auf die weiterhin erhebliche Verbreitung der Rindertuberkulose im angrenzenden Mexiko (Tijuana) und den Genuss nicht pasteurisierter Milch und mexikanischer

Rohmilchkäses durch die aus Mexiko stammende Bevölkerung zurückgeführt [51]. Wegen der Seltenheit ansteckungsfähiger boviner Tuberkulose des Menschen in Mitteleuropa spielt heute bei uns die „Rückinfektion“ tuberkulosefreier Rinderbestände durch Menschen mit ansteckender *M. bovis*-Infektion, die in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts 20-50 % ausgemacht haben soll [52], keine Rolle mehr.

**Mortalität/Letalität:**

Laut WHO lag die Zahl der **menschlichen** Todesfälle an Tuberkulose 2011 weltweit bei 1,4 Millionen Menschen [62]. Für die WHO-Region Europa wird für 2011 eine Mortalität (ohne HIV-Koinfektion) von 5/100.000 Einwohner (absolut 45.000 Todesfälle) angegeben. In Deutschland lag die Mortalität 2010 bei 0,17/100.000 Einwohner, die entsprechende Letalität betrug 3,1% [28]. Diese Zahlen beziehen sich primär auf Infektionen mit *M. tuberculosis*. In einer Studie über *M. bovis*-Infektionen aus dem Raum San Diego, Kalifornien [51] lag die Gesamtletalität aller Tuberkuloseerkrankungen vor oder während der Behandlung bei 9,8 % (davon 7,2 % während und 2,6 % vor Behandlungsbeginn). Dabei war die Wahrscheinlichkeit, vor Abschluss der Therapie zu sterben, bei den *M. bovis*-Patienten 2,55mal höher als bei den *M. tuberculosis*-Patienten [39, 51].

Mortalität und Letalität bei **tierischen** Tuberkuloseerkrankungen ist schwer einzuschätzen: Tuberkulöse Rinder werden seit langem nach Feststellung der Infektion ausgemerzt, bevor der natürliche Tod an der Krankheit eintritt. Die Tuberkulose-Mortalität bei wild lebenden Tieren ist meist ebenfalls kaum zu erfassen. Eine Studie an wild lebenden Opossums in Neuseeland [49] über 2,5 Jahre zeigte, dass die mittlere Überlebenszeit von Opossums mit klinischer Tuberkulose 4,7 Monate betrug. Die zusätzliche Mortalität durch klinische Tuberkulose wurde auf 1,08-2,38 pro Jahr geschätzt.

**Infektiosität/Kontagionsindex:**

Man nimmt an, dass nur höchstens 5 % der Menschen, die mit *M. bovis* Kontakt hatten, eine klinisch manifeste, behandlungsbedürftige Tuberkulose entwickeln [52], die aber dann nach Art und Schwere einer Erkrankung durch *M. tuberculosis* vergleichbar sein kann. Das entspräche einem Kontagionsindex von 0,05. Dieser Wert bezieht sich aber wohl kaum auf Kinder, die nach Genuss von Rohmilch eines Rindes mit Eutertuberkulose eine Mesenterial- oder Halslymphknotentuberkulose entwickeln, die dann mehr oder weniger rasch in Latenz übergeht. Für diese Fälle dürfte der Kontagionsindex deutlich höher liegen.

**Widerstandsfähigkeit – Tenazität**

**Endosporenbildung:** keine [41]

**Resistenzen (Trocknungs-, Chemo-, Thermo-, Strahlenresistenz):**

Ausgeprägte Widerstandsfähigkeit gegenüber zahlreichen äußeren Umwelteinflüssen durch hohen Lipidgehalt der Zellwand; höhere Resistenz gegenüber kationischen Detergentien und manchen Desinfektionsmitteln; hohe Austrocknungsresistenz (Überleben im Staub oft monatelang möglich) [5, 7, 41]. Kein Wachstum bei einer Kochsalzkonzentration von 5 % (w/v) [41]; keine Resistenz gegen Hydroxylamin (500 mg/l) [41].

Im Gegensatz zu *M. tuberculosis* besitzt *M. bovis* eine natürliche Resistenz gegen Pyrazinamid! Die – erworbene – Resistenz gegen andere antituberkulöse Medikamente nimmt leider auch bei *M. bovis* zu.

## Arbeits- und Gesundheitsschutz/Gefährdungsbeurteilung

**Schutzstufe/Sicherheitsstufe:** Für gezielte Tätigkeiten **Schutzstufe 3** nach BioStoffV bzw. **Sicherheitsstufe 3** nach GenTSV. Nach TRBA 100 können Vorbehandlung und mikroskopische Untersuchung von menschlichem oder tierischem Untersuchungsmaterial auf Mykobakterien, der direkte molekular-biologische Nachweis von Bakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes sowie der Ansatz von diagnostischen Kulturen auf Tuberkuloseerreger als nicht gezielte Tätigkeiten unter Bedingungen der Schutzstufe 2 erfolgen. Die Weiterverarbeitung positiver Kulturen muss dann als gezielte Tätigkeit in Schutzstufe 3 vorgenommen werden.

**Gefährdende Tätigkeiten/Expositionssituationen:** Häufiger und/oder längerer und/oder intensiver, ungeschützter Kontakt mit ansteckungsfähigen, tuberkulösen Tieren (Rindern, Hunden, Katzen u.a.). Gefährdende Tätigkeiten in der Landwirtschaft: Umgang mit tuberkulösen Rindern und evtl. anderen tuberkulösen Nutztieren (z.B. Füttern, Melken, Ausmisten).

Gefährdende Tätigkeiten in der Veterinärmedizin: Untersuchung von Tuberkulose-verdächtigen Tieren (Schlacht tieruntersuchung), Fleischuntersuchung mit Probengewinnung für die bakteriologische oder histologische Diagnostik (amtlicher Tierarzt und Fleischkontrolleure), Röntgenuntersuchung kleinerer Haustiere. Weitere Tätigkeiten mit erhöhtem Expositionsrisiko: Notschlachtung (Keulen) tuberkulöser bzw. verdächtiger Rinderbestände, Schlachtung und Zerlegung unerkannt tuberkulöser Rinder und evtl. anderer Schlachttiere (Fleischer), pathologisch-anatomische und veterinär-bakteriologische Laboratoriumsuntersuchungen, pathologisch-anatomische, rechtsmedizinische und bakteriologische Laboratoriumsuntersuchungen von Materialien von mit *M. bovis* infizierten Menschen. Betreuung von Risikogruppen (Obdachlose, Drogenabhängige, Häftlinge, HIV-Infizierte, Migranten aus Hochprävalenzländern) ist im Zusammenhang mit *M.-bovis*-Infektionen weniger gefährdend, da die Erregerübertragung von Mensch zu Mensch unter natürlichen Bedingungen eine geringere Rolle spielt [52, 61, 64].

**Organisatorische und technische Maßnahmen:** *Bei tierischen Infektionen:* Zügige Ausmerzung tuberkulöser Rinder und anderer Nutztiere; kein Verkauf nicht-pasteurisierter Milch; Ermittlung etwaiger Infektionsquellen bei den regionalen Wildtierbeständen; Isolierung und Behandlung anderer tuberkulöser Tiere (z.B. Zootiere, evtl. Hunde, Katzen) mit vermuteter oder bestätigter boviner Tuberkulose bis zum Ausschluss bzw. für die Dauer ihrer Ansteckungsfähigkeit; ausreichende Raum/Stalllüftung (häufige Fensterlüftung nach außen), Vermeidung von Staubbildung; Gülle und Festmist aus verdächtigen oder tuberkulösen Rinderbeständen nicht mit Futtermitteln in Kontakt kommen lassen, zur Düngungen nicht auf Weideflächen ausbringen und sonst einarbeiten; Desinfektion potenziell kontaminierter Bereiche mit für Tuberkuloseerreger geeigneten Mitteln und Verfahren [52, 60].

*bei menschlichen Infektionen:* Isolierung von Patienten mit vermuteter oder bestätigter Tuberkulose bis zum Ausschluss bzw. für die Dauer ihrer Ansteckungsfähigkeit (keine Kohortenisolierung!); kein Kontakt mit Haustieren; ausreichende Raumlüftung (häufige Fensterlüftung nach außen; raumluftechnische Anlage mit Unterdruck für Patientenzimmer bei *M.-bovis*-Infektionen nicht unbedingt, Schleuse nicht erforderlich!); strikte Trennung von Patienten mit HIV-Infektion; ansteckungsfähige Patienten sollten beim Verlassen des Patientenzimmers sowie bei Anwesenheit anderer Personen im Patientenzimmer einen Mund-Nasen-Schutz tragen. Bei geschlossener Lungentuberkulose und den häufigen extrapulmonalen Formen (Lymphknotentuberkulose) ist eine Isolierung in der Regel nicht erforderlich; kontaminierte Bereiche umgehend mit gegen Mykobakterien wirksamem Desinfektionsmittel desinfizieren, sonst entsprechend Hygieneplan Flächen täglich desinfizierend reinigen; kontaminierte Gegenstände und Abfälle im Patientenzimmer in dicht verschließbaren Behältnisse zur Entsorgung sammeln [61, 64] (siehe auch TRBA 100).

**Spezielle tätigkeitsbezogene Sicherheitsmaßnahmen:** Soweit möglich, Vermeidung von Expositionssituationen (s.o.) und Vermeidung von Aerosolbildung/Stallstaubbildung; Notschlachtungen, Keulungen oder veterinärmedizinische Untersuchungen verdächtiger Tiere nur mit persönlicher Schutzausrüstung (s.u.); menschliche Patienten zur Kooperationsbereitschaft anhalten („Hustenetikette“), Hände-desinfektion auch bei Verwendung von Handschuhen [52, 61, 64]!

**Persönliche Schutzausrüstung (PSA):** Bei Tätigkeiten mit kranken oder krankheitsverdächtigen Tieren und bei Arbeiten im Tierhaltungsbereich, bei denen das Vorkommen von biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3 in relevanten Konzentrationen anzunehmen ist, ist partikelfiltrierender Atemschutz (im Handel erhältlich als Feinstaubmaske) FFP3 mit Ausatemventil erforderlich. Beim Vorliegen von Infektionserregern als Bioaerosol werden außerdem empfohlen:

Korbbrille, Chemikalienschutzanzug, z.B. Einweg-Overall Chemikalienschutz Typ 4B, Einweg-Schutzhandschuhe aus Nitril mit verlängertem Schaft sowie geschlossene, leicht zu reinigende desinfizierbare Schuhe oder Stiefel.

Bei Versorgung von Patienten Tragen eines Atemschutzes, der die Kriterien einer FFP-2-Maske nach DIN EN 149 erfüllt (gilt auch für die Notschlachtung/Keulung, Untersuchung kleinerer verdächtiger Haustiere, Reinigungs- und technisches Personal, evtl. Besucher erkrankter Menschen); Schutzkittel (über der normalen Dienstkleidung) und Schutzhandschuhe tragen (bei hoher Kontaminationsgefahr Einwegkittel verwenden), die ebenfalls im Patientenzimmer zur Entsorgung gesammelt oder unmittelbar nach Gebrauch dicht verpackt zur Vernichtungssterilisation (z.B. Verbrennung) gegeben werden [61, 64].

**Berufsbedingte Erkrankungen/gefährdete Personen und Berufsgruppen:** *Rindertuberkulose als Berufskrankheit*: landwirtschaftliches Personal, Tierärzte, Fleischkontrolleure, Fleischer, Personal veterinärmedizinisch-diagnostischer Laboratorien; *ehrer seltener* humanmedizinisches Personal einschließlich Beschäftigte in der Pathologie, Rechtsmedizin und Mikrobiologie, Mitpatienten, Betreuer von Risikogruppen (s.o.), in der Geriatrie und Altenpflege Tätige, Beschäftigte im Rettungsdienst [52, 61, 64].

**Sofortmaßnahmen bei Unfällen/Erste Hilfe:** Desinfizierende Reinigung (mit gegen Mykobakterien wirksamen Präparaten) kontaminierter Bereiche in Stallungen, Schlachtbetrieben, veterinärmedizinischen Praxen und Laboratorien, Händedesinfektion und Desinfektion kontaminierter anderer Hautoberflächen [52, 61, 64]; bei mutmaßlicher Inhalation von erregerehaltigen Aerosolen nach Rücksprache mit dem D-Arzt oder Betriebsarzt Kontrolluntersuchungen (IGRA; evtl. Untersuchung mit bildgebenden Verfahren).

**Arbeitsmedizinische Vorsorge:** § 4 „Pflichtvorsorge“ und Anhang Teil 2 Abs. 1 Nr. 1 (gezielte Tätigkeiten) und Nr. 3, a, c (nicht gezielte Tätigkeiten) ArbMedVV.

**Andere gesetzliche Regelungen:** *Infektionsschutzgesetz (IfSG)*: Nach § 6 Abs. 1 Nr.1 IfSG sind vom feststellenden Arzt namentlich zu melden Erkrankung und Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt. Gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 10 IfSG sind der Meldung hinzuzufügen das Land, in dem die Infektion wahrscheinlich erworben wurde sowie Geburtsland und Staatsangehörigkeit des Patienten. Außerdem ist nach § 7 Abs. 1 Nr. 32 IfSG durch das untersuchende Laboratorium namentlich zu melden der direkte Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis/africanum*, *Mycobacterium bovis*: „Meldepflicht für den direkten Erregernachweis sowie nachfolgend für das Ergebnis der Resistenzbestimmung; vorab auch für den Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum“.

*Tierseuchengesetz (TierSG)*: Dieses Gesetz regelt die Bekämpfung von Tierseuchen (§ 1 Abs. 1); Nach § 1 Abs. 2 Nr. 1 sind Tierseuchen Krankheiten oder Infektionen mit Krankheitserregern, die bei Tieren auftreten und auf a) Tiere oder b) Menschen (Zoonosen) übertragen werden können; § 9 Abs. 1 bestimmt: Bricht eine anzeigepflichtige Tierseuche aus oder zeigen sich Erscheinungen, die den Ausbruch einer solchen Tierseuche befürchten lassen, so hat der Besitzer der betroffenen Tiere unverzüglich der zuständigen Behörde oder dem beamteten Tierarzt Anzeige zu machen und die kranken und verdächtigen Tiere von Orten, an denen die Gefahr der Ansteckung fremder Tiere besteht, fernzuhalten; nach § 9 Abs. 3 sind zur unverzüglichen Anzeige auch verpflichtet: Tierärzte, Leiter tierärztlicher und sonstiger öffentlicher oder privater Untersuchungsstellen sowie alle Personen, die sich mit der Ausübung der Tierheilkunde, der künstlichen Besamung, der Leistungsprüfung in der tierischen Erzeugung oder gewerbsmäßig mit der Kastration von Tieren beschäftigen...; § 10 Abs. 1: Das Bundesministerium wird ermächtigt, soweit es zum Schutz gegen die Gefährdung von Tieren durch Tierseuchen im Hinblick auf deren Vorkommen, Ausmaß oder Gefährlichkeit erforderlich ist, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die anzeigepflichtigen Tierseuchen zu bestimmen...; § 24 Abs. 1: Tötung der an der Tierseuche erkrankten oder verdächtigen Tiere.

*Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten (TKrMeldpfIV)*: Nach der Anlage (zu § 1) Nr. 26 ist das Auftreten von Tuberkulose oder deren Erreger bei Einhufern, Rindern, Schweinen, Schafen, Ziegen, Hunden, Katzen, Hasen, Kaninchen, Puten, Gänsen, Enten, Hühnern und Tauben unverzüglich der nach Landesrecht zuständigen Behörde unter Angabe des Datums der Feststellung, der betroffenen Tierarten, des betroffenen Bestandes und des Kreises oder der kreisfreien Stadt zu melden, ausgenommen *Mycobacterium-bovis*- inklusive deren Subspezies-Infektionen, soweit die Anzeigepflicht nach § 1 Nr. 36 der Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen besteht.

*Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen (TierSeuchAnzV):* Nach § 1 Nr. 36 ist die Tuberkulose der Rinder (*Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium caprae*) eine anzeigepflichtige Tierseuche.

*Verordnung zum Schutz gegen die Tuberkulose des Rindes (Tuberkulose-Verordnung) (RindTbV):* Nach § 2 sind Impfungen gegen die Tuberkulose des Rindes und Heilversuche verboten. Nach § 6 Abs. 1 Nr. 2 hat der Besitzer Milch von Kühen, bei denen Tuberkulose festgestellt worden ist, nach näherer Anweisung der zuständigen Behörde unschädlich zu beseitigen. Nach § 7 ordnet die zuständige Behörde die Tötung von Rindern an, bei denen Tuberkulose festgestellt worden ist. Sie kann die Tötung verdächtiger Rinder anordnen, soweit dies zur Verhütung der Verbreitung der Tuberkulose erforderlich ist.

*Verordnung zur Änderung der Tuberkulose-Verordnung und sonstiger tierseuchenrechtlicher Verordnungen:* Artikel 1: Änderung der Tuberkulose-Verordnung!

*Fleischhygienegesetz (FIHG):* § 1 Untersuchungspflicht, Abs. 1: Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, andere Paarhufer, Pferde, andere Einhufer, Kaninchen, die als Haustiere gehalten werden, unterliegen, wenn ihr Fleisch zum Genuss für Menschen bestimmt ist, vor und nach der Schlachtung einer amtlichen Untersuchung (Schlacht tier- und Fleischuntersuchung...; § 13 Krankschlachtungen, Abs. 1: Tiere, die 1. aus besonderem Anlass geschlachtet werden sollen oder 2. Krankheitserreger ausscheiden, dürfen nur in besonderen Schlachtbetrieben (Isolierschlachtbetrieben) geschlachtet werden. Nach jeder Schlachtung sind die Schlachtstätte in einem Isolierschlachtbetrieb und die benutzten Geräte zu reinigen und zu desinfizieren; § 22 a Zuständigkeit für die Überwachung, Abs. 1: Die Durchführung der amtlichen Untersuchungen, die Überwachung von Fleischsendungen aus Mitgliedsstaaten oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie die Überwachung der Einhaltung der vorgeschriebenen Anforderungen in den Betrieben und der Vorschriften für die Beförderung von Fleisch ist Aufgabe der zuständigen Behörde und obliegt einem *amtlichen Tierarzt*; dabei können fachlich ausgebildete Personen (*Fleischkontrolleure*) nach Weisung der zuständigen Behörde und unter fachlicher Aufsicht des amtlichen Tierarztes eingesetzt werden.

*Richtlinie des Rates vom 26. Juni 1964 zur Regelung viehseuchenrechtlicher Fragen beim innergemeinschaftlichen Handelsverkehr mit Rindern und Schweinen (64/432/ EWG):* In Artikel 2 und Anlage A wird definiert, was nach dieser Verordnung unter „tuberkulosefreies Rind“ und „amtlich anerkannter, tuberkulosefreier Rinderbestand“ zu verstehen ist. In Anlage B sind die Bedingungen für die Herstellung und Verwendung der Tuberkuline aufgeführt.

## Literatur

- [1] Abernethy, D. A., Upton, P., Higgins, I. M., McGrath, G., Goodchild, A. V., Rolfe, S. J., Broughan, J. M., Downs, S. H., Clifton-Hadley, R., Menzies, F. D., de la Rua-Domenech, R., Blissitt, M. J., Duignan, A., & More, S. J. 2013. Bovine tuberculosis trends in the UK and the Republic of Ireland, 1995-2010. Vet. Rec. (Epub ahead of print)
- [2] Aranaz, A., Liébana, E., Gómez-Mampaso, E., Galán, J. C., Cousins, D., Ortega, A., Blázquez, J., Baquero, F., Mateos, A., Suárez, G., & Domínguez, L. 1999. *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* subsp. nov.: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. Int. J. Syst. Bacteriol. 49: 1263-1273.
- [3] Aranaz, A., Cousins, D., Mateos, A., & Domínguez, L. 2003. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 53(Pt6): 1785-1789.
- [4] Asgharzadeh, M., & Kafil, H. S. 2007. Current trends in molecular epidemiology studies of *Mycobacterium tuberculosis*. Biotechnol. Mol. Biol. Rev. 2(5): 108-115.
- [5] Bange, F.-C., Hahn, H., Kaufmann, S. H. E., & Ulrichs, T. 2012. 41 Mykobakterien, in: Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E., & Schulz, Th. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 7. Aufl., pp. 341-355. Springer, Berlin-Heidelberg.
- [6] Banu, S., Honore, N., Saint-Joanis, B., Philpott, D., Prevost, M.C., and Cole, S.T. 2002. Are the PE-PGRS proteins of *Mycobacterium tuberculosis* variable surface antigens? Mol. Microbiol. 44(1), 9-19.
- [7] Böttger, E. C. 2001. 4.22 Die Familie der Mycobacteriaceae, in: Köhler, W., Eggers, H. J., Fleischer, B., Marre, R., Pfister, H., & Pulverer, G. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl., pp. 407-434. Urban & Fischer, München-Jena.

- [8] Brennan, M. J., Delogu, G., Chen, Y., Bardarov, S., Kriakov, J., Alavi, M. and Jacobs, W.R.Jr. 2001. Evidence that mycobacterial PE-PGRS proteins are cell surface constituents that influence interactions with other cells, *Infect. Immun.* 69(12), 7326-7333.
- [9] Brosch, R., Pym, A.S., Gordon, S.V., and Cole, S.T. 2001. The evolution of mycobacterial pathogenicity: clues from comparative genomics, *Trends in Microbiol.* 9(9), 452-458.
- [10] Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L.M., Pym, A.S., Samper, S., van Soolingen, D., and Cole, S.T. 2002. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex, *PNAS* 99(6), 3684-3689.
- [11] Calmette, A., & Guérin, C. 1908. Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux culture sur la bile. *C. R. Acad. Séances* 147: 1456-1459.
- [12] Camacho, L.R., Ensergueix, D., Perez, E., Gicquel, B. and Guilhot, C. 1999. Identification of a virulence gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* by signature-tagged transposon mutagenesis, *Mol. Microbiol.* 34(2), 257-267.
- [13] Castets, M., Rist, N., & Boisvert, H. 1969. La variété africaine du bacille tuberculeux humain. *Médecine d'Afrique Noire* 16: 321-322.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR* 59(No.RR-5). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm>.
- [15] Cole, S.T, Brosch, R, Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C.E. 3rd, Tekaia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M.A., Rajandream, M.A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J.E., Taylor, K., Whitehead, S., & Barrell, B.G. 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393.
- [16] Cousins, D. V., Bastida, R., Cataldi, A., Quse, V., Redrobe, S., Dow, S., Duignan, P., Murray, A., Dupont, C., Ahmed, N., Collins, D. M., Butler, W. R., Dawson, D., Rodríguez, D., Loureiro, J., Romano, M. I., Alito, A., Zumarraga, M., & Bernardelli, A. 2003. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 53: 1305-1314.
- [17] Cox, J.S., Chen, B., McNeil, M. and Jacobs, W.R.Jr. 1999. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Nature* 402(6757), 79-83.
- [18] Diel, R., Loytved, G., Nienhaus, A., Castell, S., Detjen, A., Geerdes-Fenge, H., Haas, W., Hauer, B., Königstein, B., Maffei, D., Magdorf, K., Priwitzer, M, Zellweger, J.-P., & Loddenkemper, R. 2011. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 65: 359-378.
- [19] Euzéby, J. F. 2012. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. <http://www.bacterio.cict.fr>
- [20] Evans, J. T., Smith, E. G., Banerjee, A., Smith, R. M., Dale, J., Innes, J. A., Hunt, D., Tweddell, A., Wood, A., Anderson, C., Hewinson, R. G., Smith, N. H., Hawkey, P. M., & Sonnenberg, P. 2007. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet* 369: 1270-1276.
- [21] Firdessa, R., Tschopp, R., Wubete, A., Sombo, M., Hailu, E., Erenso, G., Kiros, T., Yamuah, L., Vordermeier, M., Hewinson, R. G., Young, D., Gordon, S. V., Sahile, M., Aseffa, A., & Berg. S. 2012. High prevalence of bovine tuberculosis in dairy cattle in central Ethiopia: Implications for the dairy industry and public health. *PLoS One* 7(12): e52851.
- [22] Fitzgerald, S. D., & Kaneene, J. B. 2012. Wildlife reservoirs of bovine tuberculosis worldwide: Hosts, pathology, surveillance, and control. *Vet. Pathol.* (Epub ahead of print)
- [23] Fleischer, B., & Bröker, B. M. 2001. 1.2 Prinzipien der immunologischen Infektabwehr, in: Köhler, W., Eggers, H. J., Fleischer, B., Marre, R., Pfister, H., & Pulverer, G. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie*, 8. Aufl., pp. 17-60. Urban & Fischer, München-Jena.
- [24] Garnier, Th., Eiglmeier, K., Camus, J.-C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M., Duthoy, S., Grondin, S., Lacroix, C., Monsempe, C., Simon, S., Harris, B., Atkin, R., Doggett, J., Mayes, R., Keating, L., Wheeler, P. R., Parkhill, J., Barrell, B. G., Cole, S. T., Gordon, S. V., & Hewinson, R. G. 2003. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *PNAS* 100(13): 7877-7882.
- [25] Gori, A., Bandera, A., Marchetti, G., Degli Espositi, A., Catozzi, L., Nardi, G. P., Gazzola, L., Ferrario, G., van Embden, J. D. A., van Soolingen, D., Moroni, M., & Franzetti, F. 2005. Spoligotyping and *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Infect. Dis.* 11(8): 1242-1248.
- [26] Graber, P. 2012. Update Tuberkulose 2012.

[www.aerztekongress-arosa.ch/fileadmin/.../Tbc\\_Update\\_Handout.pdf](http://www.aerztekongress-arosa.ch/fileadmin/.../Tbc_Update_Handout.pdf).

- [27] Guo, S., Xue, R., Li, Y., Wang, S.M., Ren, L., & Xu, J.J. 2012. The CFP10/ESAT6 complex of *Mycobacterium tuberculosis* may function as a regulator of macrophage cell death at different stages of tuberculosis infection. *Med. Hypoth.* 78 (3): 389-392.
- [28] Haas, W. 2012. Welttuberkulosestag 2012 – Tuberkulose im Fokus. *Epid. Bull.* Nr. 11/2012, pp. 87-88.
- [29] Hauer, B., & Loddenkemper, R. unter Mitarbeit von Detjen, A., Forßbohm, M., Haas, W., Loytved, G., Magdorf, K., Mauch, H., Nienhaus, A., Rieder, H. L., Sagebiel, D., & Schaberg, T. 2006. Interferon-γ-Tests in der Tuberkulose-Diagnostik – Aktueller Stand. *Pneumologie* 60: 29-44.
- [30] Hotter, G.S., and Collins, D.M. 2011. *Mycobacterium bovis* lipids: virulence and vaccines, *Vet. Microbiol.* 151, 91-98.
- [31] Hunt, D.M., Sweeney, N.P., Mori, L., Whalan, R.H., Comas, I., Norman, L., Cortes, T., Arnvig, K.B., Davis, E.O., Stapleton, M.R., Green, J., and Buxton, R.S. 2012. Long-range transcriptional control of an operon necessary for virulence-critical ESX-1 secretion in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 194(9), 2307-2320.
- [32] Karlson, A. G., & Lessel, E. F. 1970. *Mycobacterium bovis* nom. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 20(3): 273-282.
- [33] Köpke, S., N. N., Graf von Westphalen, G., & Beutler, B. 2012. Tuberkulose des Rindes. [http://flexikon.doccheck.com/de/Tuberkulose\\_des\\_Rindes](http://flexikon.doccheck.com/de/Tuberkulose_des_Rindes).
- [34] Kotlorz, T. 2013. Rinder-Tuberkulose schockiert Bauern. *Die Welt*, 08. 01. 2013. <http://www.welt.de/print-welt/article435821/Rinder-Tuberkulose-schockiert-Bauern>.
- [35] Lehmann, K. B., & Neumann, R. O. 1896. Atlas und Grundriss der Bacteriologie und Lehrbuch der speziellen bacteriologischen Diagnostik, 1. Aufl. J. F. Lehmann, München.
- [36] Lehmann, K. B., & Neumann, R. O. 1907. Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik, 4. Aufl., pp. 550-553. J. F. Lehmann, München.
- [37] Lewis, K.N., Liao, R., Guinn, K.M., Hickey, M.J., Smith, S., Behr, M.A., & Sherman, D.R. 2003. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics Bacille Calmette-Guérin attenuation. *J. Infect. Dis.* 187 (1): 117-123.
- [38] LoBue, P. A., Betacourt, W., Peter, C., & Moser, K. S. 2003. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in San Diego County, 1994-2000. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 7(2): 180-185.
- [39] LoBue, P. A., & Moser, K. S. 2005. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9(3): 333-338.
- [40] Lutze-Wallace, C., Turcotte, C., Sabourin, M., Berlie-Surujballi, G., Barbeau, Y., Watchorn, D., & Bell, J. 2005. Spoligotyping of *Mycobacterium bovis* isolates found in Manitoba. *Can. J. Vet. Res.* 69: 143-145.
- [41] Magee, J. G., & Ward, A. C. 2012. Genus I. *Mycobacterium* Lehmann and Neumann 1896, 363<sup>AL</sup>, in: Goodfellow, M., Kämpfer, P., Busse, H.-J., Trujillo, M. E., Suzuki, K.-i., Ludwig, W., & Whitman, W. B. (Eds.): *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2<sup>nd</sup> Edition, Vol. 5: The *Actinobacteria*, Part A, pp. 312-375. Springer, New York-Dordrecht-Heidelberg-London.
- [42] Mahairas, G.G., Sabo, P.J., Hickey, M.J., Singh, D.C., & Stover, C.K. 1996. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.* 178 (5): 1274-1282.
- [43] Moser, I. 2012. Tuberkulose bei Nutz- und Wildtieren. *Epid. Bull.* Nr. 12/2012, pp. 104-105.
- [44] Müller, R. 1950. *Medizinische Mikrobiologie – Parasiten, Bakterien, Immunität*, 4. Aufl., pp. 275-287. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin.
- [45] Niemann, S., Richter, E., & Rüscher-Gerdes, S. 2002. Biochemical and genetic evidence for the transfer of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz *et al.* 1999 to the species *Mycobacterium bovis* Karlson and Lessel 1970 (Approved Lists 1980) as *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52: 433-436.
- [46] N. N. 2009. Rindertuberkulose im Allgäu. *Ärzte Zeitung online*, 02. 09. 2009, 13:30 Uhr. <http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=563821&pid=563812>
- [47] N. N. 2012. Tuberkulose bei Rinderherden im Allgäu entdeckt. *Augsburger Allgemeine* 20.12. 2012. <http://www.augsburger-allgemeine.de/bayern/Tuberkulose-bei-Rinderherden-im-Allgäu>.
- [48] Pan, Y., Yang, X., Duan, J., Lu, N., Leung, A. S., Tran, V., Hu, Y., Wu, N., Liu, D., Wang, Z., Yu, X., Chen, C., Zhang, Y., Wan, K., Liu, J., & Zhu, B. 2011. Whole-genome sequences of four *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *J. Bacteriol.* 193(12): 3152-3153.
- [49] Ramsey, D., & Cowan, P. 2003. Mortality rate and movements of brushtail possums with clinical tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) infection. *N Z Vet. J.* 51(4): 179-185.
- [50] Reed, G. B. 1957. Genus *Mycobacterium* (species affecting warm-blooded animals except those

- causing leprosy), in: Breed, R. S., Murray, E. G. D., & Smith, N. R. (Eds.): *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 7<sup>th</sup> Edition, pp. 703-704. Williams & Wilkins, Baltimore.
- [51] Rodwell, T. C., Moore, M., Moser, K. S., Brodine, S. K., & Strathdee, S. A. 2008. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 14(6): 909-916.
- [52] Sattelmair, H. 2005. Die Tuberkulose des Rindes – ein Beitrag zur Geschichte der Haustierkrankheiten. Inaug.-Diss., Berlin (Journal-Nr.: 2940).
- [53] Saviola, B. & Bishai, W. 2006. The Genus *Mycobacterium* – Medical, in: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K.-H. & Stackebrandt, E. (Eds.): *The Prokaryotes*, Vol. 3 part 6, pp. 919-933, Springer, New York.
- [54] Saxholm, R. 1955. Pretreatment of sputum with enzymes and quaternary ammonium compounds for slide cultivation of tubercle bacilli; the relative merits of different methods of detecting tubercle bacilli in sputum specimens. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 37(1): 132-138.
- [55] Schaberg, T. 2012. Zur aktuellen Tuberkulose-Therapie in Deutschland. *Epid. Bull.* Nr. 11/2012, pp. 89-92.
- [56] Schaberg, T., Forßbohm, M., Hauer, B., Kirsten, D., Kropp, R., Loddenkemper, R., Magdorf, K., Rieder, H., Sagebiel, D., & Urbanczik, R. 2001. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 55: 494-511.
- [57] Smith, Th. 1896. Two varieties of the tubercle bacillus from mammals. *Trans. Assn. Am. Physicians* 11: 75-93.
- [58] Smith, Th. 1898. A comparative study of bovine tubercle bacilli and of human bacilli from sputum. *Trans. Assn. Am. Physicians* 13: 417-470.
- [59] Stoop, E.J.M., Schipper, T., Rosendahl Huber, S.K., Nezhinsky, A.E., Verbeek, F.J., Gurcha, S.S., Besra, G.S., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Bitter, W., & van der Sar, A.M. 2011. Zebrafish embryo screen for mycobacterial genes involved in the initiation of granuloma formation reveals a newly identified ESX-1 component. *Dis. Models & Mechanisms* 4: 526-536.
- [60] Tschäpe, H. 2000. Lebensmittelbedingte Infektionskrankheiten durch Bakterien. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 43(10): 758-769.
- [61] Wischniewski, N., & Mielke, M. 2006. Prävention der nosokomialen Übertragung der Tuberkulose – Übersicht über verschiedene nationale Empfehlungen. *Hyg. Med.* 31(3): 84-92.
- [62] World Health Organization. 2011. Global tuberculosis control: WHO report 2011, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2012.6.
- [63] Zheng, H., Lu, L., Wang, B., Pu, S., Zhang, X., Zhu, G., Shi, W., Zhang, L., Wang, H., Wang, S., Zhao, G., & Zhang, Y. 2008. Genetic basis of virulence attenuation revealed by comparative genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Ra versus H37Rv. *PLoS one* 3(6): e2375.
- [64] Ziegler, R., Just, H.-M., Castell, S., Diel, R., Gastmeier, P., Haas, W., Hauer, B., Loytved, G., Mielke, M., Moser, L., Nienhaus, A., Richter, E., Rüden, H., Rüsck-Gerdes, S., Schaberg, T., Wischniewski, N., & Loddenkemper, R. 2012. Infektionsprävention bei Tuberkulose – Empfehlungen des DZK. *Pneumologie* 66: 269-282.
- [65] Zopf, W. 1883. Die Spaltpilze, pp. 1-100. Edward Trewendt, Breslau.