

# Die Mykobakteriose des Rindes und ihre Bedeutung für die Rinderwirtschaft

A. A. Tkatschenko und M. W. Schewziw

Agraruniversität Dnepropetrowsk und Westfiliale des Wissenschaftlichen Forschungsinstituts  
für Experimentelle Veterinärmedizin der Ukraine

---

**Zusammenfassung.** Es wird über einen Infektionsversuch mit *Mycobacterium (M.) intracellulare* bei 50 Milchkühen berichtet. Die immunologischen und biochemischen Reaktionen des tierischen Organismus auf diesen Erreger werden beschrieben, der epizootologische Mechanismus dieser Infektion, die häufig zu Abgrenzungsproblemen in der Tuberkulosediagnostik führen kann, wird aufgedeckt.

**Kode.** Rind, atypische Mykobakterien, immunologische und biochemische Parameter, Epizootiologie

**Summary.** An account is given on an infection experiment with *Mycobacterium (M.) intracellulare* in 50 dairy cows. The immunological and biochemical responses of animal organism to this microbe are described. The epizootiological mechanism of this infection, which often is difficult to demarcate in diagnosis from tuberculosis, is explained.

---

In den letzten Jahren wurde in der Literatur immer häufiger über Verbreitung von atypischen Mykobakterien in der Rinderproduktion in der Ukraine und in anderen Staaten berichtet. Die ständige Zirkulation dieser Mykobakterien beim Rind erschwert die Tuberkulosediagnostik durch paraallergische Reaktionen und führt zur vorzeitigen Ausmusterung eines großen Teiles hochproduktiver gesunder Milchkühe sowie über Jahre oder Jahrzehnte zu einer unklaren epizootologischen Situation. Zu diesem Thema - hauptsächlich zur epizootologischen Situation - gibt es ein umfangreiches Schrifttum. Zugleich gibt es jedoch unter den Wissenschaftlern, insbesondere unter den Epizootologen, keine einheitlichen Meinung über die Rolle der atypischen Mykobakterien im epizootischen Prozeß. Einzelne Experimente mit kleineren Tiergruppen (Jungrindern) konnten die Bedeutung dieses Problems für die Rinderwirtschaft bisher noch nicht vollständig klären. Der Mechanismus der Wechselwirkung zwischen dem tierischen Organismus und den atypischen

Mykobakterien (*M.intracellulare*), die in zahlreichen Rinderbeständen verbreitet sind, ist bis heute noch weitgehend unerforscht. Ebenso ist auch die Frage, wie weit der Makroorganismus von dieser Erregerart besiedelt wird, noch ungeklärt. Es ist bekannt, daß die einzelnen Blutfraktionen, wie auch die Enzyme, unter anderem auch in dieser Beziehung Schutzfunktionen übernehmen, die auf die Herstellung eines Gleichgewichts im Organismus gerichtet sind. Die Dynamik von immunologischen, biochemischen, morphologischen und funktionellen Reaktionen des Makroorganismus auf die pathogene Wirkung des Erregers, seine Adaptation, Vermehrung und Verbreitung im Organismus ist ein Fließgleichgewicht. Es gibt nur wenige Studien zur Resistenzbildung des tierischen Organismus bei der Infektion mit atypischen Mykobakterien. Untersuchungen zum Resistenzzustand des Makroorganismus können zur Kenntnis des Mechanismus der Mykobakterieninfektion beim Rind beitragen und ihre nosologische Einheit bestimmen.

In der vorliegenden Studie werden die immuno-

logischen und biochemischen Antwortreaktionen des Makroorganismus auf die Inokulation von *M. intracellulare* untersucht und deren Bedeutung innerhalb des epizootologischen Prozesses analysiert.

## Material und Methoden

Die Bedeutung von *M. intracellulare* im Infektions- und epizootischen Prozeß wurde an experimentell infizierten Milchkuhen untersucht.

Es standen 50 Kühe verschiedenen Alters, durchschnittlichen Körpergewichts und durchschnittlicher Produktivität zur Verfügung. 45 Tiere davon wurden in einer Gruppe gehalten, 5 Tiere in Einzelhaltung.

Vor der experimentellen Infektion wurden die Tiere simultan mit ppd-Tuberkulin für Säugetiere in den Dosen von 10.000, 5.000 und 2.500 ME sowie mit KAM (Komplexallergen aus atypischen Mykobakterien) entsprechend der Weisung von 1978 getestet. Parallel dazu wurden 12 Proben von Futter, Fäkalien, Abstrichen von Fütterungs- und Ausmistungsgängen sowie von Gegenständen zur Tierpflege auf die Anwesenheit von säureresistenten Mykobakterien untersucht. In Blutproben wurden folgende Parameter der unspezifischen Resistenz und immunologischen Reaktion untersucht: Anlockung (Attraktion), Attraktions-Index, Phagozytose-Prozentsatz, Phagozytose-Index, Index der vollständigen Phagozytose, Schädigung der Neutrophilen, Leukozytenagglomeration, Lysozymaktivität im Serum, Komplementaktivität. Folgende biochemische Parameter gelangten zur Untersuchung: Gesamteiweiß, Serumglobuline, Fibrinogen-Menge, Proteinase-Inhibitoren (Makroglobulin  $\alpha^1$ ,  $\alpha_2$ ), Peroxydase-Aktivität und Lipidaktivität. Fibrinogen-Menge und Inhibitoren-Aktivität der Proteasen wurden hierbei beim Rind erstmalig untersucht. Die Versuchsgruppe von 21 Tieren (jede zweite Kuh diente als Aktivkontrolle) erhielt oral eine zwei bis drei Wochen alte Kultur von *M. intracellulare* (Referenzstamm) als Bolus in der Menge von 2 mg/kg KM dreimal in 5-Tages-Intervallen verabreicht.

Die nichtinfizierten Tiere dieser Gruppe dienten als aktive, die 5 einzeln gehaltenen Kühe als passive Kontrolle. Im Abstand von 5, 20, 50 und 80 Tagen nach der 3. Applikation des Erregers wurde den infizierten und den Aktiv-Kontroll-Tieren Blut entnommen und auf die Faktoren der unspezifischen Immunität untersucht. Außerdem wurde ein Simultantest mit heterologem ppd-Säuger-tuberkulin und mit homologen Allergenen (KAM) durchgeführt. Ebenso gelangten Proben von Nasenschleim, Fäkalien, Milch und Abstrichen der Umgebung der 45 Versuchstiere (insgesamt 180 Proben) zur Untersuchung. Nach dem Experiment wurden Blutproben der 5 Tiere der Passiv-Kontrolle auf Faktoren der unspezifischen Resistenz getestet sowie ein Tuberkulin-Test durchgeführt.

1 Monat nach der letzten Erreger-Applikation wurden je drei Tiere der Versuchs- und Kontrollgruppe der diagnostischen Schlachtung zugeführt und bakteriologisch untersucht.

Nach Versuchsabschluß wurden sämtliche Tiere geschlachtet. Das biologische Material wurde auf die Anwesenheit von *M. intracellulare* untersucht und die Erreger wurden nach der Methodik des Forschungsinstituts für experimentelle Veterinärmedizin der Ukraine typisiert. Die Resultate wurden statistisch mit einer Varianzanalyse bearbeitet.

## Ergebnisse und Auswertung

Alle Tiere der Experimentalgruppe (50 Tiere) und des Gesamtbestandes zeigten bei der Simultanprobe mit Säugertuberkulin und KAM eine negative Reaktion.

Bakteriologische Untersuchungen der Proben aus der Umwelt der Versuchstiere zeigten keine säurefesten Mykobakterien, was durch die Resultate des Tuberkulin-Tests bei den Tieren selbst bestätigt wurde.

**Tabelle 1.** Dynamik der immunologischen Parameter.

Parameter	Tiergruppe	Ausgangswert vor dem Versuch (beide Gruppen)	Kontrolluntersuchungen nach Erregerapplikation			
			1.	2.	3.	4.
Anlockung (Attraktion)	Versuchsgruppe	21,7 ± 3,3	18,08 ± 1,8	6,3 ± 1,9	15,5 ± 2,4	13,3 ± 2,4
	Aktiv-Kontrolle		17,2 ± 2,2	9,2 ± 2,3	16,1 ± 2,3	18,5 ± 2,8
Anlockungs-Index	Versuchsgruppe	6,9 ± 0,8	5,3 ± 1,3	6,0 ± 1,6	14,8 ± 3,4	28,8 ± 7,8
	Aktiv-Kontrolle		8,3 ± 1,4	9,7 ± 2,5	19,7 ± 3,1	28,2 ± 5,7
Prozentsatz der Phagozytose	Versuchsgruppe	19,5 ± 3,2	37,6 ± 3,8	21,4 ± 3,8	22,3 ± 2,6	23,3 ± 2,9
	Aktiv-Kontrolle		16,4 ± 2,0	18,0 ± 2,1	22,5 ± 1,9	22,4 ± 2,5
Index der Phagozytose	Versuchsgruppe	5,8 ± 0,9	11,5 ± 1,6	15,1 ± 1,8	17,0 ± 1,9	19,1 ± 2,7
	Aktiv-Kontrolle		7,0 ± 0,7	10,0 ± 1,6	15,3 ± 2,3	12,5 ± 1,9
Index der vollständigen Phagozytose	Versuchsgruppe	2,6 ± 0,4	8,7 ± 2,5	7,2 ± 1,8	8,7 ± 1,4	6,4 ± 1,1
	Aktiv-Kontrolle		4,3 ± 0,7	6,2 ± 1,6	7,0 ± 1,9	4,7 ± 0,9
Schädigung der Neutrophilen	Versuchsgruppe	0,02 ± 0,01	0,08 ± 0,001	0,10 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01
	Aktiv-Kontrolle		0,06 ± 0,001	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Agglomeration der Leukozyten	Versuchsgruppe	5,8 ± 3,3	13,1 ± 1,5	15,8 ± 1,7	14,0 ± 1,8	13,3 ± 1,9
	Aktiv-Kontrolle		10,1 ± 1,0	14,0 ± 1,5	11,7 ± 1,5	13,7 ± 2,1
Lysozym-Aktivität (ng/ml)	Versuchsgruppe	1,5 ± 0,3	2,6 ± 0,06	2,7 ± 0,08	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,1
	Aktiv-Kontrolle		2,5 ± 0,05	2,9 ± 0,08	2,4 ± 0,5	1,6 ± 0,2
Komplement-Aktivität	Versuchsgruppe	2,12 ± 0,2	0,09 ± 0,05	0,05 ± 0,005	2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,1
	Aktiv-Kontrolle		0,04 ± 0,002	0,06 ± 0,005	2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,08

**Tabelle 2.** Dynamik der immunologischen Parameter.

Parameter	Tiergruppe	Kontrolluntersuchungen				
		Ausgangswert nach Erregerapplikation vor dem Versuch (beide Gruppen)				
		1.	2.	3.	4.	
Gesamteiweiß	Versuchsgruppe	75,2 ± 3,2	70,4 ± 2,8	72,0 ± 2,9	66,5 ± 6,0	76,9 ± 1,2
	Aktiv-Kontrolle		64,5 ± 3,7	65,5 ± 3,4	68,2 ± 5,4	71,8 ± 0,9
Eiweiß- a1 fraktionell (%) oc2	Versuchsgruppe	4,7 ± 0,8	27,0 ± 3,2	18,3 ± 1,1	6,5 ± 1,0	6,4 ± 0,9
	Aktiv-Kontrolle		24,6 ± 1,6	20,2 ± 0,8	8,8 ± 1,3	7,1 ± 0,8
β	Versuchsgruppe	9,1 ± 0,8	8,3 ± 0,6	7,5 ± 0,7	4,2 ± 0,3	18,2 ± 1,1
	Aktiv-Kontrolle		9,3 ± 0,9	8,9 ± 1,7	6,2 ± 0,8	18,0 ± 2,1
γ	Versuchsgruppe	35,3 ± 1,6	7,3 ± 1,7	8,9 ± 2,3	21,4 ± 0,8	7,7 ± 1,3
	Aktiv-Kontrolle		5,9 ± 0,5	8,7 ± 1,5	24,4 ± 1,8	6,3 ± 0,6
Proteolyse-Inhibitoren oe1 (jmol/l)	Versuchsgruppe	18,7 ± 1,6	36,9 ± 1,7	31,0 ± 1,8	29,7 ± 2,2	29,4 ± 1,9
	Aktiv-Kontrolle		35,4 ± 1,2	35,4 ± 2,0	26,9 ± 1,5	30,1 ± 1,4
oc2 (g/l)	Versuchsgruppe	25,2 ± 3,1	23,1 ± 5,0	19,6 ± 4,4	171,8 ± 2,2	166,4 ± 3,1
	Aktiv-Kontrolle		22,1 ± 1,9	19,4 ± 3,9	146,2 ± 3,4	166,5 ± 2,5
Fibrinogen-Menge (g/l)	Versuchsgruppe	6,7 ± 0,8	2,9 ± 0,1	7,5 ± 0,9	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1
	Aktiv-Kontrolle		2,5 ± 1,5	8,9 ± 1,7	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,2
Peroxydase-Aktivität	Versuchsgruppe	7,8 ± 0,7	5,0 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,3 ± 0,3	3,9 ± 0,2
	Aktiv-Kontrolle		4,7 ± 0,2	4,7 ± 0,1	3,5 ± 0,3	4,0 ± 0,2
Lipid-Aktivität	Versuchsgruppe	0,2 ± 0,08	0,81 ± 0,15	0,73 ± 0,10	1,8 ± 0,20	1,9 ± 0,20
	Aktiv-Kontrolle		1,00 ± 0,10	0,77 ± 0,10	1,8 ± 0,20	2,1 ± 0,30
Lipid-Aktivität	Versuchsgruppe	1,4 ± 0,1	2,30 ± 0,30	2,16 ± 0,08	2,7 ± 0,20	2,9 ± 0,10
	Aktiv-Kontrolle		1,38 ± 0,04	1,95 ± 0,15	3,1 ± 0,30	2,9 ± 0,10

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen der einzelnen Blutfraktionen auf die Faktoren der unspezifischen Immunität sind in den Tabellen 1 und 2 (Zeile 3) dargestellt. Die in der Tabelle 1 anhand der Ergebnisse erkennbare Dynamik zeigt deutlich die erheblichen Antwortreaktionen des tierischen Organismus, die sich in Form gesteigerter neutrophiler und komplementärer Aktivität darstellen ( $p < 0,001$ ). Der Koeffizient der Schädigung der Neutrophilen erhöhte sich in der Gruppe der Versuchstiere bei der ersten Untersuchung um das Vierfache, die komplementäre Aktivität dagegen war um das 30fache gefallen. Der erste Wert blieb während der folgenden 3 Kontrolluntersuchungen praktisch auf gleich hohem Niveau, während die Komplementaktivität nach dem erheblichen Abfall in der letzten Kontrolluntersuchung zur Norm zurückkehrte. Etwas weniger bedeutsam, jedoch auch ausgeprägt, war die Antwortreaktion des Makroorganismus im phagozytären System. Anhand der Analyse der Dynamik von 5 seiner Koeffizienten kann eine Aussage über die Gesetzmäßigkeit der Veränderungen bei der Wechselwirkung von Mikro- und Makroorganismus getroffen werden. Die Bindungsfähigkeit der Mikroorganismen blieb im Verlauf der 4 Untersuchungen nach der Erreger-Applikation nahezu konstant, während sich der Anlockungs-Index im gleichen Zeitabschnitt dynamisch erhöhte, was für einen immunologischen Umbau des phagozytären Systems spricht ( $g = 0,1$ ). Das weist auf einen allmählichen Abfall der Menge

der lysierten Mikrobenzellen hin, während gleichzeitig sich ihre absolute Zahl vergrößert. Der Index der vollständigen Phagozytose erhöhte sich im Verlauf dererstdrei Untersuchungen erheblich ( $g = -0,8$ ). In einer längeren Periode der Wechselwirkung zwischen atypischen Mykobakterien und Organismus der Versuchstiere blieb er als Ausdruck der immunologischen Antwort, hervorgerufen durch das Eindringen des Erregers, auf diesem höheren Niveau bestehen. In der letzten Kontrolluntersuchung war ein Fallen dieses Index um nur das 1,3fache nachweisbar. Auch bei den anderen untersuchten Parametern war ebenfalls eine Aktivierung der Resistenzfaktoren mit einer hohen statistischen Signifikanz ( $p < 0,01 - 0,001$ ) nachweisbar.

Die Gesamtanalyse der durchgeführten Untersuchungen zeigte eine parallele Entwicklung in den Prozessen der Immunantwort sowohl bei den infizierten Tieren, wie auch bei den Aktiv-Kontroll-Tieren, bei letzteren jedoch in etwas verminderter Ausprägung.

Die in Tabelle 2 niedergelegten Werte dokumentierten die erheblichen Veränderungen bei den Eiweißbestandteilen des Blutes. Der Gesamteiweißgehalt wies quantitative Veränderungen ( $p > 0,05$ ) auf. In der ersten Kontrolluntersuchung nach der Erregerapplikation war ein Abfallen der Bluteiweißkonzentration zu verzeichnen. Bereits nach Ablauf von 3 Monaten - bei der 4. Kontrolluntersuchung - hatte sich dieser Wert wieder der Ausgangshöhe angeglichen.

Erhebliche Veränderungen waren bei den  $\alpha_1$ ,  $\gamma$  und  $\beta$ -Globulinfraktionen - hierbei insbesondere bei der  $\alpha_1$ -Fraktion zu verzeichnen. Bei der ersten Kontrolle war der  $\alpha_1$ -Wert um das 4,5fache erhöht. Der  $\beta$ -Globulinwert fiel hingegen bei der ersten Kontrolluntersuchung um mehr als das 4fache und blieb bis zum Versuchsende auf diesem niedrigen Niveau. Die Veränderungen der  $\gamma$ -Globulinfraktion verliefen wesentlich weniger auffällig ( $p < 0,001$ ) - es erfolgte nur ein geringfügiger Abfall der Werte. In der 3. und 4. Kontrolle wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Innerhalb der Bluteiweißfraktion unterlagen die  $\alpha_1$ -Globuline und  $\beta$ -Globuline den deutlichsten Veränderungen, ihre Entwicklung verlief umgekehrt proportional ( $g = -0,55$ ).

Bei den Proteolyse-Inhibitoren  $a_1$  und  $a_2$  waren in der 3. und 4. Kontrolluntersuchung nach Erregerapplikationen in der Fraktion  $a_1$  deutliche Abweichungen zu erkennen. Im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöhte sich dieser Proteolyse-Inhibitor um das 8,5fache;  $a_2$  war in der 4. Kontrolle um das 1,7fache abgefallen ( $g = -0,9$ ;  $p < 0,001$ ). Die Analyse ergab eine enge Wechselwirkung unter umgekehrten Vorzeichen für die  $\alpha_1$ -Globulinfraktion und den  $\alpha_1$ -Proteolyse-Inhibitor ( $g = -0,9$ ). *Weniger ausgeprägt*, jedoch auch umgekehrt proportional waren die Veränderungen in der  $a_2$ -Globulinfraktion und bei dem  $a_2$ -Proteolyse-Inhibitor.

Die Fibrinogenkonzentration lag bei allen Kontrollen nach der Erregerapplikation um das 1,5fache unter dem Ausgangswert. Bei Lipiden und Peroxidasen wurde eine Erhöhung beobachtet. Das Maximum konnte in der 3. Kontrolluntersuchung festgestellt werden: Lipide 3fach höher und Peroxidasen 10fach höher als der jeweilige Ausgangswert ( $g = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ). Diese Veränderungen wurden gleichermaßen bei den infizierten, wie auch bei den Aktiv-Kontroll-Tieren - bei letzteren etwas geringer ausgeprägt festgestellt. Die Resultate der Analysen unterstreichen die Gesetzmäßigkeit der immunologischen und biochemischen Reaktionen, die untrennbar miteinander verbunden, ablaufen.

Bekanntermaßen verläuft die Antikörperbildung bei den Tieren bei einigen Infektionskrankheiten, so auch der Tuberkulose, nicht spezifisch. Die Antwort des Makroorganismus auf das Eindringen des Mykobakterien-Agens ist jedoch charakteristisch. In der Dynamik der wechselseitigen Reaktionen von Mikro- und Makroorganismus ist der Abfall der Gesamteiweißkonzentration und des Komplements spezifisch. Die einzelnen Komponenten der Eiweißfraktion zirkulieren als Vorstufen in der Blutbahn und stehen nicht mit den freien Mikroben und Antikörpern in Verbindung. Während des Aktivierungsprozesses spalten sich viele der Komponenten in Untereinheiten auf, die eine große biologische Aktivität besitzen - z. B. das Komplement.

Unter bestimmten Bedingungen wandelt sich das komplementäre System in einen aktiven proteolytischen Komplex mit vielfältigen physiologischen Eigenschaften - wie z. B. der Eliminierung eingedrungener Mikroben, Aktivierung der Phagozytose, Bildung von biologisch aktiven Substanzen. Bestandteile des Komplementsystems sind hochmolekulare Eiweiße, die in die  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ - und  $\gamma$ -Globuline eingebaut sind. Deshalb erhöhten sich parallel zum rapiden Abbau des Komplements die Anteile an den  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - und  $\gamma$ -Globulinen.

Ein Vergleich der Aktivität der Proteolyse-Inhibitoren und der Menge der Fibrinogens gibt Auskunft über die Wechselbeziehung dieser beiden Parameter. Das proteolytische System des Blutplasmas ist eines der wichtigsten Systeme bei der Regulation dieser Prozesse. Die Proteinasen des fibrinolytischen Systems wirken bei entzündlichen, allergischen Vorgängen. Regulatoren der Proteolyse sind der  $\alpha_1$ -Protein-Inhibitor und das  $a_2$ -Makroglobulin; sie kontrollieren die Aktivität von Profermenten (Plasminogen) und Fermenten (Plasmin).

Ebenso steuern sie die Unterdrückung anderer Fermente - so z. B. die der Mikroproteinasen. Der Abfall des Fibrinogens während der 1. Kontrolluntersuchung war eine Reaktion des Makroorganismus auf die Kupierung des entzündlichen Prozesses an den Orten der Erregerlokalisation. Die erhöhten Anteile an  $\alpha_1$ -Inhibitor waren eine umgekehrt proportionale Reaktion, die auf die Fermentregulierung (Plasmin) gerichtet war, welche das Fibrin lysiert, entzündliche Herde kupiert und wahrscheinlich die Enzyme der Mykobakterien neutralisiert, welche durch Abbau von Körpergewebe Substanzen für die Synthese von Bakterieneiweiß bereitstellen.

Kurzzeitig bemerkbare starke Veränderungen im Bluteiweißsystem sind Ausdruck der phagozytären Aktivität. Sich langsamer entwickelnde Änderungen basieren auf der langsamen Entwicklung spezifischer Abwehrzellen, die durch die sensibilisierenden Eigenschaften von Fremdeiweißen (Mykobakterien) angeregt wird.

Auch andere Autoren weisen auf eine Aktivitätssteigerung von Neutrophilen, Peroxydase, Lysozym und Lipiden hin, die von der Virulenz des Erregers abhängig ist.

Die Gesamtanalyse der Untersuchungsergebnisse über den immunologischen und biochemischen Status der Tiere spricht dafür, daß sich der Makroorganismus vor der schädigenden Wirkung der atypischen Mykobakterien dadurch schützt, daß vermehrt Eiweiße gebildet werden, die die Freisetzung biologisch aktiver Substanzen unterbinden oder deren Wirkung blockieren.

Bei dem Simultantest (intrakutan) mit Säugertuberkulin und KAM in der Versuchsherde konnte

schon 21 Tage nach der ersten Erregerapplikation bei 24,9 % der untersuchten Tiere eine allergische Reaktion auf das KAM festgestellt werden (Tabelle 3). Das ppd-Säugertuberkulin führte nicht zu allergischen Reaktionen. In der infizierten Tiergruppe wurden im Vergleich zu den Kontrolltieren doppelt so viele Reagenten beobachtet.

Bei der zweiten Kontrolluntersuchung 15Tagenach der letzten Infektion waren außer den allergischen Reaktionen auf KAM auch Reaktionen auf das ppd-Säugertuberkulin in der Dosierung von 10.000 ME zu verzeichnen. Die Analyse der Ergebnisse ergab,

daß der Anteil der auf Säugertuberkulin reagierenden Tiere bei der 3. Kontrolluntersuchung am höchsten war, der Anteil der auf KAM reagierenden bei der 2. Kontrolle. Alle Tiere, die auf Tuberkulin reagierten, hatten auch eine positive Reaktion auf KAM. Tests mit ppd-Säugertuberkulin in der Menge von 5.000 bis 2.500 ME wiesen negative Resultate auf. Zugleich konnte eine bestimmte Gesetzmäßigkeit im Verlauf des Simultantests beobachtet werden. Von den 21 infizierten Tieren zeigten 9,5 % eine positive Reaktion auf Säugertuberkulin, während 61,9 % - das ist das 6,5fache - auf atypische Mykobakterien

**Tabelle 3.** Ergebnisse des Simultantests mit ppd-Säugertuberkulin und Komplexallergen für atypische Mykobakterien (KAM).

Tiergruppe	Positive Reaktionen (%) ppd- Säugertuberkulin (ME)													
	1.000				5.000				2.500		KAM			
	Kontrolluntersuchungen													
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
Versuchsgruppe Aktiv-Kontrolle	-	4,76	10,52	5,0					-		33,33	33,33	23,80	16,66
Kontrolle gesamt	-	8,33	9,5	5,55					-		16,66	50,0	36,8	20,0
Passiv-Kontrolle	-	6,54	10,01	5,27	-				-		24,99	41,66	30,3	18,33
	-	-	-	-	-				-		-	-	-	-

**Tabelle 4.** Resultate der bakteriologischen Untersuchung von Objekten aus der Umgebung der Tiere.

Material	Tiergruppe	Kontrolluntersuchungen								Ergebnis gesamt	
		12		3		4		Anzahl	% positive	Anzahl	% positive
		Anzahl	% positive	Anzahl	% positive	Anzahl	% positive				
Milch	Versuchsgruppe	4	·	2	·	3	·	3	66,6	12	16,66
	Aktiv-Kontrolle	4	·	12	·	7	14,28	10	20,0	33	9,09
	Tuberkulin-Reagenten gesamt	4	·	12	-	7	14,28	10	20,0	33	9,09
Fäkalien	Versuchsgruppe	4	75,0	2	50,0	3	56,66	3	100	12	75,0
	Aktiv-Kontrolle	4	100,0	12	41,6	7	71,42	10	90,0	33	69,7
	Tuberkulin-Reagenten gesamt	4	100,0	12	41,6	7	71,42	10	90,0	33	69,7
Nasen schleim	Versuchsgruppe	4	·	2	50,0	3	·	3	33,3	12	16,66
	Aktiv-Kontrolle	4	25,0	12	16,66	7	14,28	10	20,0	33	18,18
	Tuberkulin-Reagenten gesamt	4	25,0	12	16,66	7	14,28	10	20,0	33	18,18
Abstriche aus der Umgebung	Versuchsgruppe	4	75,0	2	·	3	33,33	3	·	12	33,33
	Aktiv-Kontrolle	4	25,0	12	33,33	7	57,14	10	60,0	33	45,45
	Tuberkulin-Reagenten gesamt	4	25,0	12	33,33	7	57,14	10	60,0	33	45,45
		8	50,0	14	28,57	10	50,0	3	46,15	45	42,22

(KAM) positiv reagierten. Von den 24 Tieren der Aktiv-Kontroll-Gruppe waren es entsprechend 12,5 % (Säugertuberkulin) und 50,0 % (KAM) - das ist das 4fache. Diese Resultate sprechen für frühzeitige Veränderungen in der Reaktivität des Organismus insgesamt. Die Intensivität der intrakutanen Reaktionen lag bei Tuberkulin bei  $3,12 \pm 0,08$  mm, beim KAM bei  $4,65 \pm 0,7$  mm ( $p > 0,05$ ). Dabei fiel eine gesetzmäßige Entwicklung der Intensität der Reaktionen auf KAM auf: Bei der ersten Kontrolle waren nur Reaktionen auf KAM zu beobachten ( $3,5 \pm 0,3$  mm), bei den weiteren Kontrollen war erst ein Anstieg der Intensität, dann ein Abfall zu verzeichnen ( $4,8 \pm 0,4$  mm,  $6,6 \pm 0,9$  mm,  $3,7 \pm 0,3$  mm) ( $p < 0,001$ ). Beim Test mit Tuberkulin waren in der 1. Kontrolle nur negative Reaktionen festzustellen. Die in den folgenden Kontrollen sich einstellenden positiven Reaktionen blieben auf dem gleichen Niveau ( $3,0 \pm 0,01$  mm,  $3,3 \pm 0,3$  mm und  $3,0 \pm 0,8$  mm;  $p > 0,05$ ). Die Reaktionen auf KAM im gleichen Zeitraum waren deutlicher ausgeprägt. Von 10 Tieren, die in der ersten Untersuchung auf KAM reagierten, waren es in der 2. Kontrolle noch 8 Tiere (80 %), in der 3. und 4. Kontrolle noch je 2 Tiere (26,8 %). Von den 8 Tieren, die erst in der 2. Kontrolle erstmals auf KAM reagierten, blieb die Reaktion bei 5 Tieren (62,5) vier Wochen lang, bei einem Tier weitere 4 Wochen bestehen.

Versuchstiere, welche gleichzeitig eine Reaktion auf Tuberkulin zeigten, behielten diese erhöhte Sensibilität in der Hälfte der Fälle (42,8 %) über längere Zeit ebenso wie die Sensibilität auf KAM.

Diese Ergebnisse zeigen, daß im Simultantest die Reaktion auf ppd-Säugertuberkulin etwas später und etwas seltener auftrat, als die Reaktion auf KAM. Das homologe Diagnostikum KAM erwies sich in den Untersuchungen als wesentlich empfindlicher, um die veränderte Organismusreaktivität gegenüber atypischen Mykobakterien insgesamt und der Haut im besonderen nachzuweisen. Damit erklärte sich auch das Fehlen allergischer Reaktionen auf das ppd-Säugertuberkulin in niedrigen Dosen (2.500 und 5.000 ME) sowie auch bei einem Teil der infizierten und bei den intakten Versuchstieren, die mit ppd-Säugertuberkulin in der Dosis von 10.000 ME getestet wurden.

Die Untersuchungsergebnisse bestätigten, wie auch in der Literatur beschrieben, daß mit atypischen Mykobakterien infizierte Tiere nur selten auf ppd-Säugertuberkulin reagieren.

Ergebnisse der Untersuchungen von Milchproben, Fäkalien, Nasenschleim und Abstrichen aus der Umgebung der Tiere sind aus der Tabelle 4 zu entnehmen. In Untersuchungen von Milchproben der Tiere aus der Aktiv-Kontroll-Gruppe (u. a. auch reagierenden Tieren), konnten atypische Mykobakterien der Ausgangskulturen erst in der 3. und 4.

Kontrolle - also frühestens nach 2 Monaten nach der Erregerapplikation - isoliert werden. In 14,3 % der Fälle konnten in den Milchproben dieser Tiere atypische Mykobakterien festgestellt werden, bereits in der 3. Kontrolle waren jedoch bei den infizierten Kühen keine atypischen Mykobakterien mehr feststellbar. Erst in der 4. Kontrolluntersuchung waren in der Milch der infizierten Kühe 3,5mal so viele atypische Mykobakterien nachweisbar, wie in der Milch der Aktiv-Kontroll-Tiere.

Bei der bakteriologischen Untersuchung der Fäkalien konnten die Mykobakterien der Ausgangskulturen bei allen 4 Kontrollen nachgewiesen werden. (42,8 - 92,3 %) -, wobei keine Unterschiede zwischen den genannten Tiergruppen beobachtet wurden ( $p > 0,05$ ). Die Untersuchung des Nasenschleimes der infizierten und der Aktiv-Kontrolltiere ergab ein Abfallen der Isolate der Erreger bei 25 % bzw. 20,8 % in den ersten beiden Kontrollen auf 16,7 % und 17,1 % in den beiden letzten Kontrollen ( $p > 0,05$ ).

Die Proben aus der Umgebung der Tiere wiesen in den ersten beiden Kontrollen eine geringere Menge an atypischen Mykobakterien (39,3 %) auf, als bei der 3. und 4. Untersuchung (48,0 %) ( $p > 0,05$ ). Dabei wurden bei den infizierten Tieren in den ersten beiden Untersuchungen 1,3mal so viele Mykobakterienkulturen isoliert wie bei den Aktiv-Kontroll-Tieren. In der 3. und 4. Kontrolle war das Verhältnis umgekehrt: 16,7 % der Kulturen bei den infizierten, 58,8 % bei den Kontroll-Tieren. Im Verlaufe der Versuchsreihe hat sich insgesamt die Häufigkeit des kulturellen Nachweises von atypischen Mykobakterien um das 1,2fache erhöht.

Hieraus konnte eine Gesetzmäßigkeit abgelesen werden: Ein Ansteigen der Isolierungen von 35,5 % in den ersten beiden Kontrollen auf 40,3 % in den letzten beiden Kontrollen - um das 1,3fache. Die meisten Kulturen wurden aus den Fäkalien (71,1 %) isoliert, aus der Stallumgebung 42,2 %, aus dem Nasenschleim 17,2 % und aus der Milch 11,1 %. Ähnliche Resultate werden auch von anderen Autoren berichtet.

Die Analyse der Proben aus der Umgebung der Tiere wiesen eine bestimmte Abhängigkeit auf. Wie die Isolierungen aus Milchproben zeigten, die erst längere Zeit nach der Infektion auftraten, verbreitete und vermehrte sich der Erreger nur langsam in den Geweben und wurde langsam aus dem Körper ausgeschieden - was als Folge der Mobilisierung der unspezifischen Immunität zu verstehen ist. Die Eliminierung der atypischen Mykobakterien aus dem Körper geschieht unregelmäßig - das wird durch die intensive Persistenz des Erregers beim Rind bestätigt und deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Methode der Infizierung und der Ausscheidung der atypischen Mykobakterien hin.

28 und 60 Tage nach der 3. Erregerapplikation wurden 4 Kühe aus dem Experiment herausgenommen: 2 Tiere aus der infizierten Gruppe und 2 aus der Aktiv-Kontroll-Gruppe. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung nach der Schlachtung konnten keine, für Tuberkulose typischen Veränderungen festgestellt werden.

Weiterhin wurden nach einem Monat 2 Tiere aus der Aktiv-Kontroll-Gruppe geschlachtet, die eine Reaktion auf KAM zeigten sowie eine Kuh aus der infizierten Gruppe mit Reaktionen auf KAM und Säugertuberkulin. Weitere 38 Tiere wurden dann zum Versuchsende - ebenso auch die 5 Tiere der Passiv-Kontrolle - der Schlachtung zugeführt. Die Untersuchungen ergaben keine Tuberkulose-typischen Veränderungen. Bei 19 Tieren der infizierten Gruppe und bei 22 Tieren der Aktiv-Kontrolle wurden Hyperämien, Petechien und Hyperplasien der Rachen- und Mesenteriallymphknoten festgestellt. Bei den 5 Tieren der Passiv-Kontrolle waren keine Veränderungen sichtbar.

Bakteriologische Untersuchungen des Materials der nach 30 d geschlachteten Kühe verliefen negativ. Bei den nach Versuchsende geschlachteten Tieren (2 nichtinfizierte, nichtreagierende Tiere, 9 infizierte reagierende Tiere, 9 nichtinfizierte, reagierende Tiere und 5 nichtinfizierte nichtreagierende Tiere) wurden die Ausgangskulturen von atypischen Mykobakterien isoliert entsprechend der o. g. Gruppen in den Größenordnungen von 50,0 %; 22,2 %; 11,1 %; 20,0 % der Fälle - bzw. in 20 % der Tiere bezogen auf die Gesamtzahl. In 60 % der Fälle isolierte man atypische Mykobakterien aus dem biologischen Material der Bronchial- und Mediastinallymphknoten, in 40 % aus den Mesenteriallymphknoten. Die häufigsten Funde gelangen aus Lymphknoten mit unspezifischen entzündlichen Veränderungen (60 %). Das Fehlen von makroskopischen, für die Tuberkulose typischen Veränderungen wird durch eine Reihe anderer experimenteller und epizootologischer Ergebnisse bestätigt. Die unspezifischen Veränderungen an den Lymphknoten (Hyperämie, Petechien, Hyperplasie) sind eine Folge der Einwirkungen der atypischen Mykobakterien, die die Umbauprozesse im immunologischen und biochemischen Status des Makroorganismus dokumentieren und auf die Reaktionslage des Organismus hinweisen.

Die Ergebnisse des Versuches geben Auskunft über die Adaptation, Vermehrung und Verbreitung der atypischen Mykobakterien im tierischen Organismus. Der geringe Prozentsatz der aus dem biologischen Material isolierten Kulturen von atypischen Mykobakterien läßt sich nur durch die Unvollkommenheit der bakteriologischen Untersuchungsmethoden erklären.

Die intensive Eliminierung des Erregers durch den

gung des allergischen Zustandes sprechen dafür, daß die atypischen Mykobakterien nur kurzfristig im Makroorganismus persistieren.

Die Isolierung von atypischen Mykobakterien aus Tieren der Aktiv-Kontroll-Gruppe zeigt, daß die infizierten Versuchstiere als Quelle der Erregerverbreitung anzusehen sind.

So erklärt sich die ständige Zirkulation von atypischen Mykobakterien in zahlreichen Rinderbeständen durch ihre zeitweilige Persistenz im tierischen Organismus, durch ihre Eliminierung aus diesem und durch ihre Anreicherung in den Objekten der Umgebung. Die typischen Glieder einer epizootologischen Kette sind somit gegeben: Infektionsquelle, Übertragungsmechanismus,

## Schlußwort

Die Reaktion des Rindes auf das Eindringen von atypischen Mykobakterien (*M. intracellulare*) ist charakterisiert durch die Aktivierung nicht nur von Makrophagen und einfachen Blutenzymen, sondern auch von hochmolekularen Proenzymen und Enzymen (Plasminogen, Plasmin) und Protease-Inhibitoren sowie auch durch eine Eliminierung des Erregers aus dem Organismus. Diese Vorgänge erweisen sich als klassische Form der Dynamik des Infektionsprozesses.

Der Verlauf des Simultan-Tuberkulin-Tests mit homologem und heterologem Allergen als Ausdruck immunologischer und biochemischer Reaktionen bei den Versuchstieren weist auf die hohe Sensivität dieser allergischen Reaktion und die Empfindlichkeitsschwelle gegenüber des Erregers hin.

Die Isolierung von atypischer Mykobakterien aus den Umgebungsobjekten, aus dem biologischen Material (Lymphknoten) von infizierten und Tieren der Aktiv-Kontroll-Gruppe sowie nahezu gleich verlaufende allergische (Tuberkulin-Test), immunologische und proteolytische Reaktionen dokumentieren die dynamischen Wechselbeziehungen des infektiösen und epizootologischen Prozesses.

Da bei einem Teil der an atypischen Mykobakteriose erkrankten Tiere eine Sensibilisierung gegenüber Tuberkulin auftritt, kann ein Nachweis von Tuberkulose durch Allergen-Reaktion nicht geführt werden. So kann es bei der Ausscheidung von entsprechenden Erregern zu einem kontinuierlichen, zeitlich unbestimmten und wahrscheinlich zyklischen Verlauf des mykobakteriösen epizootischen Prozesses in den Rinderbeständen kommen.

Angenommen am 15. April 1994.

Literatur kann bei den Verfassern angefordert werden.

Verfasser: Prof. Dr. M. W. Schewitz, Schuchewitscha-Str. 6, Whg. 16, 266016 Rovno, Ukraine.