

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz[#]

A. Rieger¹, M. Meylan², C. Hauser¹, G. Knubben-Schweizer¹

¹Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung, Ludwig-Maximilians-Universität München,

²Wiederkäuerklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern

Zusammenfassung

Die Paratuberkulose der Wiederkäuer verursacht vor allem in Regionen mit intensiver Rinderhaltung erhebliche wirtschaftliche Verluste z. B. durch den Verlust kranker Tiere, Verminderung der Schlachterlöse, Reduktion der Milchleistung und eingeschränkte Reproduktion. Obwohl die Bezifferung der tatsächlichen wirtschaftlichen Verluste komplex ist, wird in der vorliegenden Studie versucht, mittels Meta-Analysen die in der Schweiz durch Paratuberkulose in Milchviehbetrieben entstehenden Verluste zu beziffern. Zu diesem Zweck wurden in einem aufwändigen Selektionsprozess schlussendlich Daten aus 12 Studien zur Milchleistung und aus drei Studien zur Gützeit für die weitere Berechnung herangezogen. Darüber hinaus wurden Daten aus je acht Studien zu Milchfettkonzentration und zu Milchproteinkonzentration ausgewertet. Für die Meta-Analysen wurden nur Studien berücksichtigt, die mittels Serum-ELISA Untersuchung zwischen «krank» (positiv) und «gesund» (negativ) auf Einzeltierebene unterschieden.

Bei einer Paratuberkulose Prävalenz von 5,99% bei Rindern in der Schweiz, errechnet sich bei einer Population von 559 900 Milchkühen ein Gesamtverlust von 12 034 329,96 CHF (95%-KI [8 625 406,02 CHF; 16 409 276,30 CHF]) pro Jahr. Der Hauptteil der Verluste entsteht durch Einbussen infolge verlängerter Gützeit: «Kranke» Tiere brauchen durchschnittlich 14,93 Tage länger (95%-KI [1,73; 28,13]) von der Kalbung bis zur erfolgreichen Besamung als «gesunde» Tiere. Daraus resultieren Gesamtkosten für die durch Paratuberkulose verlängerte Gützeit von 7 365 591,21 CHF pro Jahr (95%-KI [900 394,95 CHF; 14 838 087,61 CHF]). Durch Milchleistungseinbuße ergibt sich bei einer Laktationsdauer von 305 Tagen pro Jahr ein wirtschaftlicher Verlust von 4 668 738,75 CHF pro Jahr (95%-KI [1 571 188,69 CHF; 7 725 011,07 CHF]). Milchfett- und Milcheiweißverluste erwiesen sich als nicht signifikant verändert.

Meta-analysis to estimate the economic losses caused by reduced milk yield and reproductive performance associated with bovine paratuberculosis in Switzerland

Especially in regions with intensive cattle farming, paratuberculosis in ruminants can cause considerable economic losses for example through loss of sick animals, reduced milk yield and decreased reproduction performance. Although quantifying the actual economic losses is complex, this study attempts to quantify the losses caused by paratuberculosis in infected dairy farms in Switzerland by means of meta-analyses. For this purpose, in an elaborate selection process, data from 12 studies on milk yield and from three studies on the calving to conception interval were finally selected for further calculations. In addition, data from eight studies each on milk fat concentration and milk protein concentration were evaluated. For the meta-analyses, only studies in which «sick» (seropositive) and «healthy» (seronegative) animals based on the results of serum ELISA tests were compared at the individual animal level were considered.

With a paratuberculosis prevalence of 5,99% in cattle in Switzerland, a total loss of CHF 12 034 329,96 (95% CI [CHF 8 625 406,02; CHF 16 409 276,30]; 11 095 652,20 € [7 952 624,35 €; 15 129 352,70 €]) per year was calculated for a population of 559 900 dairy cows. The main part of the losses is caused by an extended calving to conception interval: Seropositive animals need an average of 14,93 days longer (95% CI [1,73; 28,13]) from calving to successful insemination as seronegative animals. This results in total costs for the extended calving to conception interval due to paratuberculosis of CHF 7 365 591,21 per year (95% CI [CHF 900 394,95; CHF 14 838 087,61]; 6 791 075,10 € [830 164,14 €; 13 680 716,80 €]). Milk yield reduction based on a lactation period of 305 days results in an economic loss of CHF 4 668 738,75 per year (95% CI [CHF 1 571 188,69; CHF 7 725 011,07]; 4 304 577,13 €

<https://doi.org/10.17236/sat00324>

Eingereicht: 29.06.2021
Angenommen: 27.09.2021

[#]Prof. Dr. Dr. h.c. med.
vet. Ueli Braun zum
70. Geburtstag gewidmet

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Trotz einer hohen Anzahl an Studien in der Screening-Phase gelang es nicht, alle Arten von Verlusten zu berechnen, weil eine sinnvolle Vergleichbarkeit unter den Studien, die essentiell für die Durchführung einer Meta-Analyse ist, nicht gegeben war. Dennoch ist es gelungen, vier verschiedene Meta-Analysen durchzuführen deren Ergebnisse einen Eindruck von der wirtschaftlichen Bedeutung der Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz geben.

Schlüsselwörter: Gützeit; MAP; Milchleistung; *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*; Milchvieh

[1 448 635,97 €; 7 122 460,21 €]). Milk fat and milk protein content were not found to be significantly changed.

Despite a large number of studies in the screening phase, it was not possible to calculate all types of losses attributable to paratuberculosis due to lack of comparability between the studies, which is essential for meta-analyses. Nevertheless, it was possible to carry out four different meta-analyses, the results of which give a first impression of the economic importance of paratuberculosis in dairy cows in Switzerland.

Keywords: Calving to conception interval, MAP, milk yield, *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*, dairy cattle

Einleitung

Die Paratuberkulose der Wiederkäuer ist eine infektiöse, unheilbare, chronische Durchfallerkrankung mit langer Inkubationszeit. Sie wird durch *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (MAP) ausgelöst. Betroffen sind vor allem Rinder, Schafe, Ziegen und Wildwiederkäuer.¹⁵ Die Infektion kommt weltweit vor, insbesondere in Regionen mit intensiver Rinderhaltung. In verschiedenen europäischen Ländern konnten in diversen Untersuchungen bei Milchkühen Einzeltierprävalenzen zwischen 1,16 % und 4,24 % gefunden werden (mittels Serum ELISA).¹⁵ Im Vergleich dazu fanden Meylan et al. (1995)³³ und Künzler et al. (2014)²⁸ mit 5,99 % bzw. 6,0 % leicht höhere Einzeltierprävalenzen in Schweizer Milchkuhbetrieben.

Durchfall und Abmagerung, die typischen klinischen Symptome, treten erst im Endstadium der Erkrankung auf. Während der präklinischen Phase der Erkrankung erscheinen die Tiere gesund, können aber den Erreger intermittierend ausscheiden und auch in ihrer Wirtschaftlichkeit beeinträchtigt sein.³⁹ Insgesamt entstehen wirtschaftliche Einbussen durch den Verlust kranker Tiere, Verminderung der Schlachterlöse, Reduktion der Milchleistung, tierärztliche Behandlungskosten, Diagnostik sowie Ersatz von Tieren.⁵³ Pillars et al. (2009)³⁷ zeigten, dass der grösste Anteil der Verluste (49 – 90 %) infolge Einbussen in der Milchleistung entsteht. Bereits während der präklinischen Phase der Infektion sind die Tiere in der Milchleistung und der Reproduktion eingeschränkt.¹⁴

Die Bezifferung der tatsächlichen wirtschaftlichen Verluste ist komplex, da die wirtschaftlichen Schäden, die bereits während der Inkubationszeit entstehen, schwierig zu quantifizieren sind.^{15,19} So fanden Pillars et al. (2009)³⁷ in einer Untersuchung in sechs betroffenen Milchviehherden in Michigan, USA, einen durchschnittlichen Verlust von 79,31 USD (entspricht ca.

73 CHF^a) pro Kuh im Bestand pro Jahr. Für einen mittleren kanadischen Milchviehbestand mit 12,7 % Prävalenz wird der Verlust auf 2992 CAD (entspricht ca. 2167 CHF) pro Jahr oder 49 CAD (entspricht ca. 35 CHF) pro Kuh und Jahr geschätzt.⁴⁹ Den Verlusten stehen die Kosten für ein Bekämpfungsprogramm gegenüber, welche bis zu 30,33 USD (entspricht ca. 28 CHF) pro Kuh und Jahr betragen können.³⁷

^aAlle Währungsumrechnungen: www.themoneyconverter.com, September 2021

Da die Paratuberkulose auch in der Schweiz vorkommt, obwohl es keine Daten zur aktuellen Herdenprävalenz gibt, war es das Ziel der vorliegenden Studie, die in der Schweiz durch Paratuberkulose in Milchviehbetrieben entstehenden Verluste mittels Meta-Analysen zu beziffern.

Material und Methoden

Identifikation der Primärstudien

Es wurden Studien, die im Zeitraum von 1981 bis 2017 publiziert worden waren, mit Hilfe elektronischer Literaturrecherche nach Themenkreis der folgenden Schlüsselwörter «Paratuberkulose», «Tier», «Durchfall», «Verluste», «Milch», «Fruchtbarkeit» sowie «Mortalität» gesucht. Zusätzlich zur elektronischen Literaturrecherche wurden die Register mittels Handsuche an der Fakultätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und der Fakultätsbibliothek des Universitätszentrums FAI (Fakultäten von Itapiranga, Brasilien) analog nach den oben genannten Stichworten durchsucht.

Für die elektronische Literaturrecherche wurde über das Datenbank-Infosystem der Universitätsbibliothek der LMU München, die Fakultätsbibliothek des Universitätszentrums FAI, die Animal Production Database (<https://www.cabi.org/publishing-products/animal-production-database/>), das CAB

Abstracts Archiv (<https://www.cabi.org/publishing-products/cab-abstracts-archive/>), Agris (<https://agris.fao.org/agris-search/index.do>), Science Direct/Elsevier Journal Backfiles (<https://www.sciencedirect.com>), Medline/Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science (<https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/>) sowie die Virtuelle Fachbibliothek Veterinärmedizin (<http://viewer.tiho-hannover.de/viewer/>) durchsucht.

Auswahl der relevanten Datenbanken, Formulierung von geeigneten Suchbegriffen und Beschaffung der identifizierten Literatur sind Kriterien, welche für die Erstellung der Literaturliste erforderlich sind.²⁷ Die ausgewählten Schlüsselwörter (Tabelle 1) wurden mit Hilfe der Operatoren OR und AND verwendet. Der Operator NOT wurde nicht genutzt.

Für die Studie wurden Publikationen in deutscher, englischer, portugiesischer, spanischer und italienischer Sprache berücksichtigt. Für die selektierten Studien wurden keine Übersetzungen benötigt.

Studienauswahl

Für diese Phase wurden alle potentiellen Studien aus der Literaturliste ausgewählt, die geeignet für die Meta-Analyse erschienen. Es wurde auch versucht, mittels E-mails an den Autor/die Autorin unveröffentlichte Studien auffindig zu machen. Bevor die Liste mit den potentiell relevanten Studien ganz abgeschlossen wurde, folgte eine neue Recherche. Danach wurden Literaturübersicht, Material und Methoden, Ergebnisse und Literaturangaben der selektierten Studien überprüft. Diese Studien wurden nach folgenden vordefinierten Kriterien ausgewählt: Anzahl der Tiere pro Gruppe, Vollständigkeit der Ergebnisdokumentation, Aktualität der Literatur und Diagnostik-Methode.

Datenaufbereitung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die wirtschaftlichen Verluste zu schätzen, die durch Paratuberkulose bei Milch-

kühen in der Schweiz verursacht werden. Dazu wurden Meta-Analysen zu Fruchtbarkeitseinbußen und verminderter Reproduktionsleistung (verlängerter Günstzeit) sowie verminderter Milchleistung (Masse, Fettkonzentration, Proteinkonzentration) durchgeführt, um die Ergebnisse der verschiedenen Studien zusammenzufassen und so möglichst validere Ergebnisse zu erhalten als aus einzelnen Publikationen.⁷ Des Weiteren wurden ursprünglich Daten zu *somatic cell count score* (SCCS), Schlachtmasse sowie -erlös der Tiere, *removal rate*, *time to culling*, *risk of culling*, *calving interval* und *productive life* gesammelt. Jedoch konnte aufgrund fehlender Vergleichbarkeit (u. a. aufgrund unterschiedlicher Diagnostikmethoden) keine Meta-Analysen zu diesen Parametern durchgeführt werden.

Bei der initialen Suche nach Studien für die Meta-Analysen wurden Studien, welche «kranke» (Tiere, die serologisch, bakteriologisch oder mittels PCR positiv getestet worden waren) mit «gesunden» (Tiere, die serologisch, bakteriologisch oder mittels PCR negativ getestet worden waren) Tieren verglichen haben, in Betracht gezogen. Dabei wurden Studien berücksichtigt, die Einzeltiere sowohl innerhalb derselben Herde als auch zwischen Herden verglichen. Ausgeschlossen wurden Publikationen, deren Ergebnisse auf Herdenebene dargestellt wurden. Zunächst wurden sämtliche vergleichende Daten der einzelnen Studien je Reproduktions- und Milchleistungsparameter in eine Excel-Datentabelle aufgenommen (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, 2007).

Mathematische Datenaufbereitung

Waren Mittelwerte für «kranke» und «gesunde» Tiere dokumentiert, so wurden diese durch Subtraktion der Mittelwerte der «gesunden» Tiere von den Mittelwerten der «kranken» Tiere in eine *mean difference* (MD) umgerechnet. Waren die Ergebnisse einer linearen Regression angegeben, so wurde der jeweilige Effekt (Regressionskoeffizient) der Einflussgröße «Erkrankung» verwendet. Die Tierzahl der «erkrankten» und der «gesunden» Grup-

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Tabelle 1: Verwendete Schlüsselwörter in der Literaturrecherche

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

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

pe wurde ebenso erfasst wie die jeweiligen Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) oder Standardfehler (*standard error*, SE) der erhobenen Regressionsergebnisse. Die Daten wurden zunächst gegebenenfalls in Strata wie z. B. Laktationsnummer oder ELISA-Ergebnis (z. B. negativ, fraglich, positiv) eingetragen.

Die Meta-Analyse wurde mit der MD und dem zugehörigen SE durchgeführt.

Falls nur eine SD angegeben war, wurde sie für beide Gruppen («krank» und «gesund») angenommen. Wurde in einer Studie nur der Standardfehler des Mittelwertes (*standard error of the mean*, SEM) angegeben, wurde dieser mittels $SD = SEM \cdot \sqrt{n}$ in eine SD umgerechnet. Falls weder SEM noch SD angegeben waren, wurde der p-Wert bzw. das Konfidenzintervall gemäss Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Kapitel 7.7.2)²¹ in eine SE umgerechnet. Falls zwei Mittelwerte mit zugehörigen SDs angegeben waren, wurde der SE der MD mithilfe einer modifizierten Formel aus dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Kapitel 7.7.3.3) berechnet (Formel 1).²¹ Es wurde dabei auf die grössere der beiden SDs (gegebenenfalls nach Umrechnung der SEMs) zurückgegriffen, um eine Unterschätzung des SEs der MD zu vermeiden. Die MD und der SE der MD gingen dann jeweils als «treatment effect» und «SE of treatment effect» in die eigentliche Berechnung der Meta-Analyse ein.

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

Formel 1. Berechnung des Standardfehlers (SE) der mean difference (MD) aus zwei Standardabweichungen (SD)

In mehreren Studien waren die interessierenden Parameter in verschiedenen Stratifizierungen publiziert.^{17,29,45,52} Die Mittelwerte und die Regressionskoeffizienten wurden als gewichteter Mittelwert errechnet mit der Anzahl der Tiere in den jeweiligen Unterkategorien als Gewichte. Die Standardabweichung wurde über einen sum of squares-Ansatz (SS-Ansatz) berechnet (Formel 2⁵⁰):

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

$$\sum_j \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 = \sum_j \sum_{i=1}^{n_j} (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2$$

$$\frac{1}{N} \sum_j \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 = \frac{1}{N} \left[\sum_j n_j (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2 \right]$$

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

Formel 2. Berechnung des Standardfehlers (SE) aus einem 95%-Konfidenzintervall mit \bar{y}_{ij} = i-te Beobachtung in j-ter Kategorie, \bar{y}_j = gewichteter Mittelwert über alle Kategorien, \bar{y} = Mittelwert in der j-ten Kategorie, \bar{s}_j = SD in der j-ten Kategorie, n_j = Anzahl kranker Tiere in der j-ten Kategorie, N = Gesamtzahl kranker Tiere

Der Term mit der Wurzel auf der rechten Seite von Formel 2 entspricht der SD mit Bezug auf den gewichteten Mittelwert. Teilt man diesen Term durch N, erhält man den gesuchten gewichteten SE.

Vereinheitlichung der Daten

Milchleistung (Masse, Fettkonzentration, Proteinkonzentration)
Sämtliche Werte wurden einheitlich in Kilogramm (kg) pro Kuh und Tag eingesetzt. Falls die Werte in Pfund (lb) angegeben wurden, wurde der Wert mit 0,45359237 multipliziert, um kg zu erhalten. Falls die Werte in Litern (L) angegeben wurden, wurden sie mit 1,02 multipliziert, um kg zu erhalten (1 L = 1,02 kg, Schweizer Bauernverband). Falls eine 305-Tage-Leistung angegeben war, wurde der entsprechende kg-Wert durch 305 geteilt, um eine Tagesleistung zu erhalten. Falls Fett- oder Proteinkonzentration in Prozent angegeben waren, wurde diese Zahl mit der durchschnittlichen Milchleistung in kg in der entsprechenden Tiergruppe («krank» bzw. «gesund») multipliziert, um die Fett- bzw. Proteinmasse in kg zu erhalten. War ein Regressionskoeffizient angegeben, wurde dieser ebenfalls mit der durchschnittlichen Milchleistung multipliziert. Gegebenenfalls wurde auch diese Zahl durch 305 geteilt, um eine Tagesleistung zu erhalten. Sämtliche Transformationen wurden analog für die angegebenen SD- bzw. SE-Werte durchgeführt.

Güstzeit

Sämtliche Werte wurden als Differenz der Anzahl Tage pro Kuh zwischen den Gruppen (Regressionskoeffizi-

Tabelle 2: Übersicht zur Rinderpopulation, Milchpreis, Haltungs- und Futterkosten und Prävalenz der Paratuberkulose in der Schweiz

Kategorie	Wert	Quelle
Anzahl Milchkühe	559900	Schweizer Bauernverband (Jahr 2017)
Prävalenz Paratuberkulose (%)	5,99	Meylan et al., 1995
Tagesmilchpreis pro kg (CHF/€)	0,64/0,59	Schweizer Bauernverband (Tagespreis Dezember 2017)
Kosten pro Kuh und Tag (CHF/€)	15,7/14,5	Schweizer Bauernverband (Jahr 2017)

ent) oder als mittlere Tageszahl in der «gesunden» und der «kranken» Tiergruppe dokumentiert und wie oben beschrieben zu einer MD verwertet.

Weitere Zahlen zur Kostenberechnung

Daten zur Prävalenz der Paratuberkulose, der Rinderpopulation und Milchproduktion in der Schweiz sind in Tabelle 2 angegeben. Die Prävalenz der Krankheit in der gesamten Schweizer Milchviehpopulation (5,99%) wurde aus Meylan et al. (1995)³³ entnommen. Der Rin-

derbestand, der Milchpreis und die mittleren Kosten für jeden Tag einer verlängerten Güstzeit wurden vom Schweizer Bauernverband zur Verfügung gestellt.

Statistische Auswertung

Die Durchführung und Auswertung der Meta-Analysen erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms «R» (Version 3.4.0; R Core Team, 2017). Die Meta-Analyse wurde mit der Funktion «metagen» des Zusatzpaketes «meta» (Version 4,8–2) durchgeführt.

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Tabelle 3: Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste in der Milchproduktion durch Paratuberkulose

Autor*innen	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik*	Proben**
JURKOVICH et al. (2016) ²⁴	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	1686	131	ELISA	3
SORGE et al. (2011) ⁴⁶	35591	1131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015) ³⁶	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012) ⁴³	4694	164	ELISA	1
VILLARINO et al. (2011) ⁵²	2808	253	ELISA	1
BEAUDEAU et al. (2007) ⁴	15490	230	ELISA	1
GONDA et al. (2007) ¹⁶	4375	295	ELISA	1
TIWARI et al. (2007) ⁴⁸	9834	888	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	72	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005) ²⁹	5763	271	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	56	ELISA	1
GOODELL et al. (2000) ¹⁷	1556	413	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996) ³⁴	1653	147	ELISA	1
ALY et al. (2010) ²	5926	220	ELISA	1
DONAT et al. (2014) ¹¹	4627	1382	FC	2
RAIZMAN et al. (2009) ⁴⁰	655	21	FC	2
BEAUDEAU et al. (2007) ⁴	15490	142	FC	2
GONDA et al. (2007) ¹⁶	3647	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	130	FC	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	68	FC	2
ABBAS et al. (1983) ¹	78	26	FC	2
ALY et al. (2010) ²	5926	590	FC	2
ANSARI-LARI et al. (2012) ³	252	8	PCR	1
BEAUDEAU et al. (2007) ⁴	15490	4	PCR	1
BEAUDEAU et al. (2007) ⁴	15490	179	Ziehl	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	107	ELISA oder FC	1, 2
SMITH et al. (2016) ⁴⁵	1662	130	ELISA oder FC	1, 2
RICHARDSON und MORE (2009) ⁴¹	178	89	ELISA oder FC	1, 2
SPANGLER et al. (1992) ⁴⁷	224	84	FC oder ELISA oder AGID	2, 1, 1
BUERGELT und DUNCAN (1978) ⁸	29	15	Schlachtung/FC oder Histopathologie	2, 4

*Diagnostik: PCR = Polymerase Chain Reaktion; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; FC = Fecal Culture; Ziehl = Ziehl-Neelsen-Färbung; AGID = Agar Gel Immunodiffusion

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

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen wurden in Form eines Forest-Plots dargestellt. Diese Grafik-Art enthält die Effekte der Einzelstudien sowie den Gesamteffekt der Studie. Dieser wird zweifach dargestellt: als Ergebnis eines so genannten *random effects models* und eines *fixed effects models*. Ausserdem wird das Ergebnis eines Heterogenitätstests gezeigt. Das *fixed effects model* wird bei ähnlichen zugrundeliegenden Studien herangezogen. Wird die Nullhypothese des Heterogenitätstests abgelehnt, so wird das *random effects model* herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, d.h. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant erachtet.

Ergebnisse

Studienauswahl

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

Die Referenzlisten dieser Studien wurden durchsucht und dabei weitere 23 Studien hinzugefügt. Von den verbliebenen 107 zugelassenen Volltexten wurden nach einer detaillierten Bewertung der Artikel vier in kroatischer Sprache und 14 Übersichtsartikel ausgeschlossen. Weitere 24 benutzten die Produktionsdaten von anderen Studien und waren damit nicht geeignet für die Meta-Analyse. Neunzehn Studien wurden auf Herdenebene durchgeführt und deshalb auch ausgeschlossen. Weitere

13 Studien wurden ausgeschlossen, weil sie Mängel in der Datendokumentation hatten (unklare Angaben der gesunden Tiere und unklare Verluste pro Diagnostik-Methode). Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Diagnostik-Methoden untereinander wurden für die Meta-Analysen ausschliesslich die Studien herangezogen, die Serum-ELISA als Diagnostik-Methode nutzten, da sich so die höchste Anzahl brauchbarer Studien für die Meta-Analyse ergab.

Verluste durch Einbußen der Milchleistung

Nach der ersten Screening Phase sind 33 relevante Studien für Milchleistung (Masse Milch in Kilogramm) im systematischen Review weiter begutachtet worden (Tabelle 3).

Fünf Publikationen wurden ausgeschlossen, weil die Tiere uneinheitlich entweder anhand ELISA oder mittels Kotkultur als «krank» oder «gesund» eingestuft wurden, und zwei weitere Studien gaben nur die fett-korrigierte Milch (Fat-corrected milk) an. Weitere 14 Publikationen wurden ausgeschlossen, weil die Diagnostik nicht mittels Serum-ELISA durchgeführt worden war. Die restlichen 12 Publikationen erfüllten alle erforderlichen Kriterien und wurden somit in die Meta-Analyse Milchleistung aufgenommen (Abbildung 1).

Laut dem Test auf Heterogenität muss Heterogenität angenommen werden ($p < 0,01$). Nach dem *random effects model* wurde ein durchschnittlicher Milch-Verlust von 0,71 (95%-Konfidenzintervall (KI) [0,24; 1,18]) kg pro Kuh und Tag berechnet. Das entspricht einem Verlust von 0,46 CHF

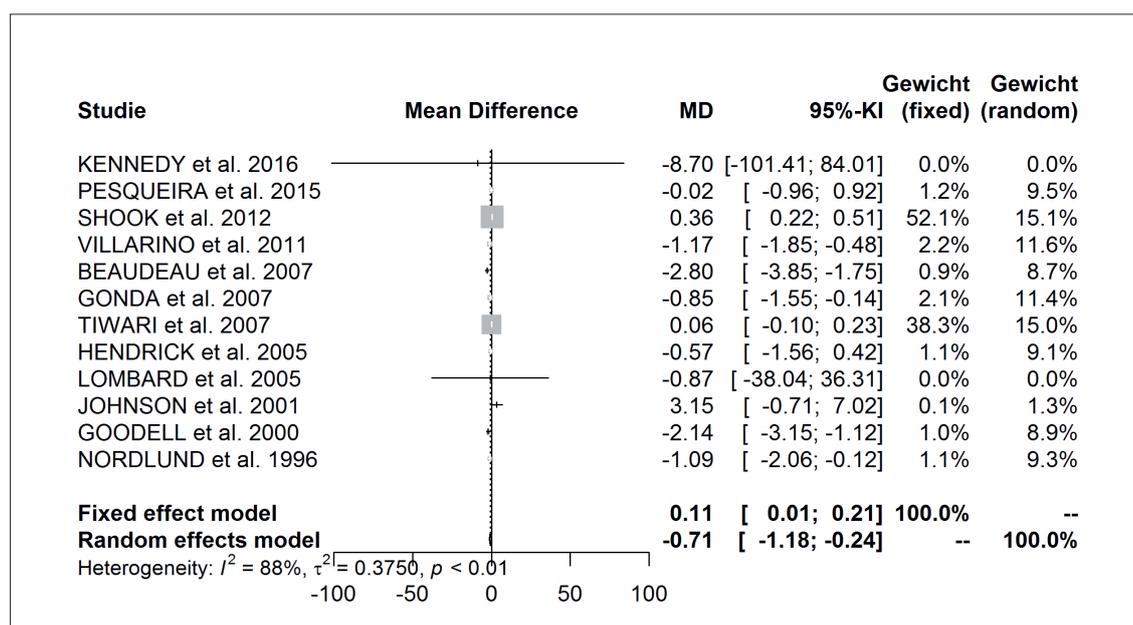


Abbildung 1: Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse Milchleistung (ELISA Serum) in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall)

pro Tier und Tag (95%-KI [0,15 CHF; 0,76 CHF]; 0,42 € [0,14 €; 0,70 €]). Bei einer Paratuberkulose Prävalenz von 5,99% bei Rindern in der Schweiz (Tabelle 2), errechnet sich bei einer Population von 559900 Milchkühen (Tabelle 2) ein Gesamtverlust von 15307,34CHF pro Tag (95%-KI [5151,44CHF; 25327,91 CHF]; 14113,37€ [4749,63€; 23352,33€]). Bei einer Laktationsdauer von 305 Tagen pro Jahr ergibt sich damit ein Gesamtverlust für die Schweiz von 4668738,75CHF pro Jahr (95%-KI [1571188,69 CHF; 7725011,07 CHF]; 4304577,13€ [1448635,97€; 7122460,21€]).

Verluste durch Einbussen der Milchqualität

Milchfett

Für die Begutachtung der Literatur für Fettkonzentration der Milch sind 16 relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen worden (Tabelle 4). Für die Meta-Analyse Fett-Verlust wurden nach Begutachtung acht Studien mit der Diagnose mittels Serum ELISA aufgenommen, die alle erforderlichen Kriterien erfüllten (Abbildung 2).

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Tabelle 4: Verwendete Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste von Paratuberkulose aus Milchfettproduktion

Autor*innen	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik*	Proben**
JURKOVICH et al. (2016) ²⁴	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	1686	131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015) ³⁶	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012) ⁴³	4694	164	ELISA	1
GONDA et al. (2007) ¹⁶	4277	295	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	130	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005) ²⁹	5763	271	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	56	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996) ³⁴	1653	147	ELISA	1
DONAT et al. (2014) ¹¹	4627	1382	FC	2
GONDA et al. (2007) ¹⁶	3370	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	72	FC	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	68	FC	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	107	ELISA oder FC	1, 2

*Diagnostik: PCR = Polymerase Chain Reaktion; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; FC = Fecal Culture

**Proben: Blut=1; Kot=2; Milch=3

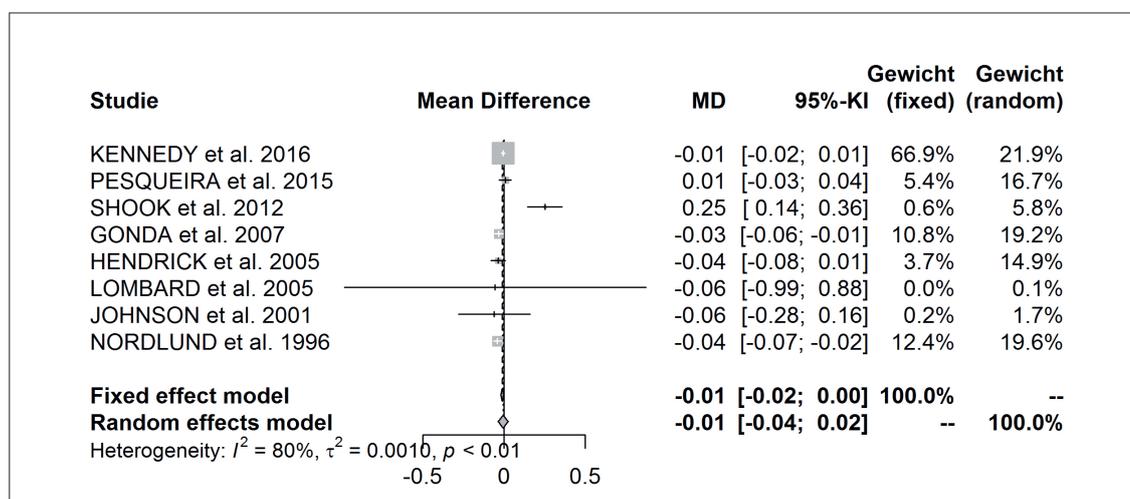


Abbildung 2: Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchfettproduktion, in Form eines Forest Plots (MD = mean difference, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall)

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Der Heterogenitätstest ist signifikant ($p < 0,01$). Daher betrachtet man das *random effects model*. Nach diesem Modell wurde ein durchschnittlicher Fett-Verlust von $-0,01$ (95%-KI $[-0,04; 0,02]$) kg pro Kuh und Tag gefunden, der sich allerdings als nicht signifikant herausstellte, da die Null im 95 %-KI enthalten ist (Abbildung 2). Von einer weiteren Berechnung wurde daher abgesehen.

Milchprotein

Für die Begutachtung der Publikationen für Milchpro-

tein sind 16 relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen worden (Tabelle 5). Acht Studien erfüllten alle erforderlichen Kriterien (Abbildung 3) für die Meta-Analyse Eiweisskonzentration.

Auch hier wird die Nullhypothese des Heterogenitätstests abgelehnt ($p < 0,01$). Nach dem *random effects model* wurde durchschnittlich eine erhöhte Proteinproduktion von $0,0047$ (95%-KI $[-0,03; 0,04]$) kg pro Tier und Tag beobachtet. Die Werte zeigen sich allerdings als nicht signifi-

Tabelle 5: Übersicht über die verwendeten Daten aus Studien zur Untersuchung der Verluste bei der Milchproteinproduktion

Autor*innen	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik*	Proben**
JURKOVICH et al. (2016) ²⁴	30	20	PCR	2
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	1686	131	ELISA	3
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	77	ELISA	3
KENNEDY et al. (2016) ²⁵	3528	261	ELISA	1
PESQUEIRA et al. (2015) ³⁶	579	193	ELISA	1
SHOOK et al. (2012) ⁴³	4694	164	ELISA	1
GONDA et al. (2007) ¹⁶	4199	295	ELISA	1
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	130	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005) ²⁹	5763	423	ELISA	1
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	56	ELISA	1
NORDLUND et al. (1996) ³⁴	1653	147	ELISA	1
DONAT et al. (2014) ¹¹	4627	1382	FC	2
GONDA et al. (2007) ¹⁶	3303	115	FC	2
HENDRICK et al. (2005) ²⁰	689	72	FC	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	68	FC	2
JOHNSON et al. (2001) ²²	166	107	ELISA oder FC	1, 2

*Diagnostik: PCR = Polymerase Chain Reaktion; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; FC = Fecal Culture

**Proben: Blut=1; Kot=2; Milch=3

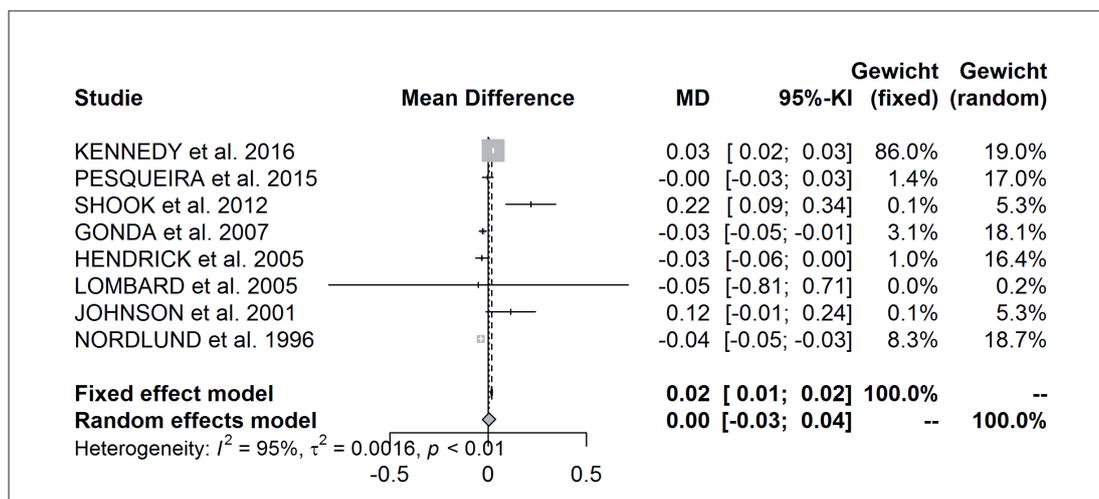


Abbildung 3: Auswirkungen von Paratuberkulose auf die Milchproteinproduktion (ELISA Serum), (MD = mean difference, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall)

kant, da die Null im 95%-KI enthalten ist (Abbildung 3). Von einer weiteren Berechnung wurde daher abgesehen.

Verluste durch verlängerte Güstzeit

Für die Güstzeit wurden nach der ersten Screening-Phase fünf relevante Studien in den systematischen Review eingeschlossen (Tabelle 6).

Für die Meta-Analyse Güstzeit erfüllten drei Studien alle erforderlichen Kriterien (Abbildung 4).

Bei dieser Meta-Analyse kann Heterogenität nicht abgelehnt werden ($p = 0,37$). Nach dem *fixed effects model* haben seropositive Tiere durchschnittlich 14,93 (95%-KI [1,73; 28,13]) Tage länger gebraucht von der Kalbung bis zur erfolgreichen Besamung als seronegative Tiere (Abbildung 4). Das ergibt zusätzliche Kosten von 234,72 CHF (216,41 €) pro Tier und Kalbeintervall. Bricht man diese Zahl auf ein Jahr herunter, ergeben sich bei einer durchschnittlichen Länge des Kalbeintervalls von 390 Tagen Kosten von 219,67 CHF pro Tier (95%-KI [27,16 CHF; 441,64 CHF]; 202,53 € [25,04 €; 407,19 €]).

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Daten zur Untersuchung des Verlustes infolge Reproduktion (Güstzeit) durch Paratuberkulose

Autor*innen	Tierzahl	Davon positive Tiere	Diagnostik*	Proben**
PESQUEIRA et al. (2015) ³⁶	579	193	ELISA	1
LOMBARD et al. (2005) ²⁹	5763	271	ELISA	1
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000) ²³	102	34	ELISA	1
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000) ²³	124	52	FC	2
JOHNSON-IFEARULUNDU et al. (2000) ²²	116	75	ELISA oder FC	1, 2

*Diagnostik: PCR = Polymerase Chain Reaktion; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; FC = Fecal Culture
 **Proben: Blut=1; Kot=2

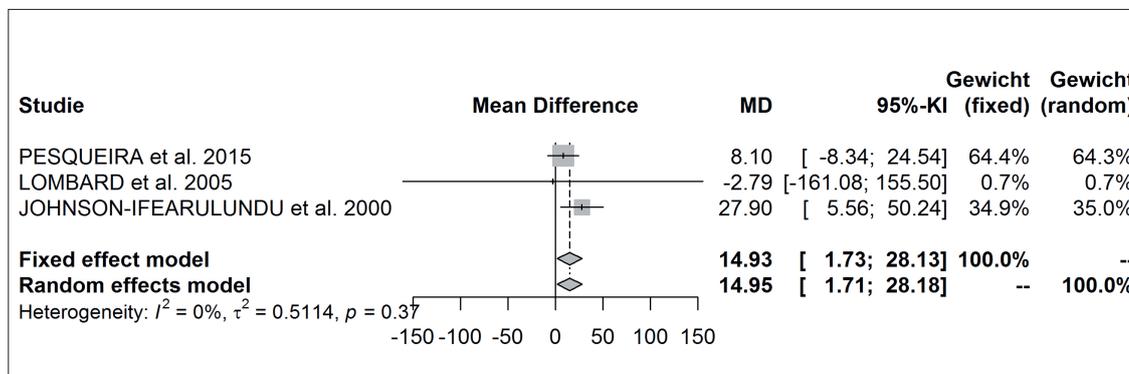


Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse mit der Auswirkung von Paratuberkulose auf die Güstzeit (MD = mean difference, 95%-KI = 95%- Konfidenzintervall)

Tabelle 7: Übersicht über die gesamten durch Paratuberkulose entstehenden jährlichen wirtschaftlichen Verluste bei Milchkühen in der Schweiz, berechnet mittels Meta-Analysen

Effekt	pro Tier	Kosten pro Einheit in CHF/€	Gesamtverlust in CHF/€ (95%-Konfidenzintervall)
Milchverlust in kg pro Tag	-0,71	0,64/0,59	-4668738,75 (-7725011,07; -1571188,69)/ -4304577,13 (-7122460,21; -1448635,97)
Verlängerte Güstzeit in Tagen	14,95	15,70/14,5	-7365591,21 (-14838087,61; -900394,95)/ -6791075,10 (-13680716,80; -830164,14)
Gesamtverlust Schweiz			-12034329,96 (-16409276,30; -8625406,02)/ -11095652,20 (-15129353,70; -7952624,35)
Verlust pro betroffenem Tier			-358,83 (-489,27; -257,18)/ -331,92 (-451,11; -237,12)

*Diagnostik: PCR = Polymerase Chain Reaktion; ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; FC = Fecal Culture
 **Proben: Blut=1; Kot=2

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Die Gesamtkosten für die durch Paratuberkulose verlängerte Güstzeit liegen bei 7365 591,21 CHF pro Jahr für die Schweizer Landwirtschaft (95%-KI [900 394,95 CHF; 14838 087,61 CHF]; 6 791 075,10 € [830 164,14 €; 13 680 716,80 €]).

Gesamtverluste durch MAP Infektion

Die Summe aller durch Paratuberkulose verursachten Verluste bei Milchkühen in der Schweiz sind in Tabelle 7 dargestellt.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die durch Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz verursachten Verluste aufzuzeigen. Eine grosse Schwierigkeit bei der Schätzung der durch Paratuberkulose verursachten wirtschaftlichen Verluste ist die Diagnostik. Zum einen ist die Sensitivität aller Untersuchungsmethoden, insbesondere während der präklinischen Phase der Erkrankung, schlecht bis mässig.²⁶ Dies führt zu falsch negativen Resultaten bei der Diagnostik und einer potentiell fehlerhaften Kategorisierung von Tieren. Ausserdem sind die Methoden untereinander nur schwer vergleichbar, was in der vorliegenden Studie dazu führte, dass Studien, die direkte Erregernachweise nutzten von den Meta-Analysen ausgeschlossen wurden. Die Aufbereitung der Daten und ihre Umrechnung waren wichtige Bausteine für die Meta-Analysen und zeigten sich sehr aufwendig. Grundlage für die Studien-Darstellung war eine einheitliche und damit vergleichbare Diagnostik-Methode zwischen den Studien. Deshalb wurden nur Studien gewählt, die als Diagnostik-Methode Serum-ELISA nutzten, obwohl bei einer ähnlichen Meta-Analyse Studien mit verschiedenen Diagnostik-Methoden berücksichtigt worden waren.³¹ Zu bedenken ist, dass auch die verschiedenen ELISA-Produkte sich bezüglich Aussagekraft unterscheiden und selbst auf dieser Ebene die Vergleichbarkeit nicht vollständig gegeben ist. Dies zeigt weiter auf, dass die Diagnostik bei der Paratuberkulose wie bei kaum einer anderen Krankheit eine grosse Einschränkung bezüglich jeglicher wissenschaftlicher Auswertungen und klinischer sowie politischer Entscheidungen (z. B. über Bekämpfungsprogramme) darstellt. Dies ist aber die grosse Problematik aller Studien zum Thema.

Trotz der hohen Anzahl der Studien in der Screening-Phase gelang es nicht, alle Arten von Verlusten zu berechnen, weil eine sinnvolle Vergleichbarkeit unter den Studien u. a. durch unterschiedliche Diagnostik-Methoden nicht gegeben war. Dennoch ist es gelungen, vier verschiedene Meta-Analysen durchzuführen. Die mangelnde Vergleichbarkeit von Studien wurde auch bei der Erstellung anderer Meta-Analysen festgestellt. So flossen in ein Modell zu Risikofaktoren für Lahmheit von 3608 Artikeln nach der Screening-Phase (bzw. 1941 Studien nach der

Deduplikation) noch 53 Studien in das den Meta-Analysen zugrundeliegende systematische Review ein.³⁵

Die durchgeführte Meta-Analyse bezüglich der Milchleistung bestätigt, dass positive Tiere eine im Vergleich zu negativen Tieren reduzierte Milchproduktion haben. Zu diesem Ergebnis kommt die Mehrheit der publizierten Studien.^{2,3,8,11,24,40,41,45,46} Die Ergebnisse der Studie von Raizman et al. (2007)³⁹ mit 1052 untersuchten Rindern sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Benedictus et al. (2008)⁵ mit 474 untersuchten Kühen. Raizman et al. (2007)³⁹ fanden ebenfalls eine signifikant niedrigere Milchproduktion bei bakteriologisch positiven Kühen verglichen mit bakteriologisch negativen Kühen: Die positiv getesteten Tiere gaben etwa 1000 kg weniger Milch/Laktation (3 kg/Tag) als die negativ getesteten Kühe. Es wurden Verluste von bis zu 276 USD (entspricht ca. 255 CHF) bei positiven Kühen berechnet. Dufour et al. (2004)¹³ konzentrierten ihre Studie auf die Verringerung der Milchproduktion bei infizierten Tieren mit klinischen und präklinischen Formen von Paratuberkulose. Sie fanden heraus, dass die Milchverluste umso grösser waren, je früher in der Laktation die klinischen Symptome auftraten. Rad et al. (2010)³⁸ zeigten eine drastische Reduktion von bis zu 1943 kg (Median) der Milchproduktion in der letzten Laktation bei den infizierten im Vergleich zu nicht infizierten Kühen. Kühe, die mit MAP infiziert sind, können aufgrund der Läsionen an der Wand des Dünndarms eine reduzierte Nährstoffabsorption entwickeln und damit in eine negative Energiebilanz kommen.^{9,12} In der Folge kommt es zu einer Reduktion der Milchproduktion.

Es gibt jedoch auch gegenteilige Studienergebnisse. So ermittelten McNab et al. (1991)³² eine höhere Milchleistung bei seropositiven Tieren als bei seronegativen Tieren. Dies bestätigten auch Beaudeau et al. (2007)⁴ mittels PCR-positiven und -negativen Tieren und Johnson et al. (2001)²² mittels Kotkultur positiv und negativ getesteten Tieren. Womöglich gab es bei den zitierten Studien verschiedene Faktoren wie z. B. unterschiedliche Fütterung und frühe Entfernung der Tiere, welche die Ergebnisse beeinflussen haben könnten. Eine erhöhte Milchproduktion bei latent infizierten und gering ausscheidenden Tieren wurde auch von Smith et al. (2009)⁴⁴ gefunden. Tiere, die sich in der präklinischen Phase befanden, haben + 2,30 kg Milch pro Tag produziert, Tiere die als «low-shedding» (< 30 KBE/g Kot) gekennzeichnet waren, haben + 0,20 kg Milch mehr pro Tag produziert im Vergleich zu den negativen Tieren. Bei den Tieren, mit hoher Ausscheidung (≥ 30 KBE/g Kot) war die Milchleistung verglichen mit den negativen Tieren jedoch deutlich niedriger (-3,70 kg).

Eine mögliche Erklärung ist, dass genetisch zu hoher Milchleistung veranlagte Kühe gegenüber MAP empfänglicher sein können.¹⁵ Auch denkbar ist, dass hoch-

leistende Tiere früher im Leben in die klinische Phase der Krankheit kommen als Tiere mit niedrigerer Milchleistung. Die vorliegende Meta-Analyse gibt allerdings Hinweise darauf, dass bei infizierten Tieren eher von einem Milchverlust auszugehen ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von McAloon et al. (2016),³¹ welche eine Einbusse von 1,87 kg pro Kuh und Tag bei Kühen mit direktem Erregernachweis im Kot (bakteriologische Untersuchung oder PCR) errechneten.

Die Meta-Analyse zum Einfluss der Paratuberkulose auf die Fettkonzentration der Milch deutet zwar auf eine mögliche Reduktion hin, das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant. Nichtsdestotrotz konnten auch in anderen Studien Hinweise dafür gefunden werden, dass MAP-positive Kühe eine reduzierte Fettproduktion haben.^{6,11,31,44} Der Zusammenhang zwischen Paratuberkulose und der Fettproduktion ist bisher fraglich.²⁴

Die negative Energiebilanz durch die Darmläsionen, die in der Folge zu einer Reduktion der Milchleistung führen kann, könnte auch zu vermehrter Lipomobilisation und erst einer Erhöhung der Milchfettkonzentration²⁴ und bei fortschreitender Erkrankung zu Erschöpfung der Körperreserven mit Absinken der Milchfettkonzentration führen.

Bezüglich der Milchproteinkonzentration war das Ergebnis der Meta-Analyse ebenfalls nicht signifikant. Da die Mehrheit der Studien eine reduzierte Milchproteinproduktion infolge MAP-Infektion feststellten,^{11,24,31} überrascht dies zwar ein wenig, allerdings muss auch dieses Ergebnis wieder vor dem Hintergrund der schlechten Vergleichbarkeit der Diagnostik-Methoden interpretiert werden. In der vorliegenden Studie wurden ausschliesslich seropositive mit seronegativen Tieren verglichen, während andere Studien auch Erregernachweis als Einschlusskriterium nutzten.³¹

Nur wenige Studien haben die Auswirkungen der subklinischen Paratuberkulose auf die Reproduktionsleistung von Milchkühen bewertet. Durch die Unterschiede der Untersuchungsmethoden sind die Ergebnisse auch schwierig zu vergleichen.²³ Für Hasonova und Pavlik (2006)¹⁹ gibt es keinen Beweis, dass eine verminderte Fruchtbarkeit und Paratuberkulose in Zusammenhang stehen.

Ansari-Lari et al. (2012)³ stellten hingegen ein durchschnittliches Zwischenkalbeintervall von 469 Tagen bei positiven Kühen fest, 35 Tage länger als bei negativen Tieren. In einer Untersuchung von Riemann und Abbas (1983)⁴² betrug das durchschnittliche Zwischenkalbeintervall 1,73 Monate länger bei positiven als bei negativen Tieren. Allerdings fanden McNab et al. (1991)³² in ihrer Studie keine Auswirkung des MAP Infektionsstatus auf das Zwischenkalbeintervall.

Jurkovich et al. (2016)²⁴ und Rad et al. (2010)³⁸ fanden eine verminderte Konzeptionsrate bei MAP-positiven Tieren sowie eine höhere Anzahl von Besamungen als bei negativen Tieren. In der Studie von Jurkovich et al. (2016)²⁴ wurden durchschnittlich eine Anzahl von 2,8 Besamungen für positive Tiere und 1,4 Besamungen für die Kontrollgruppe benötigt. Auch andere Studien fanden eine signifikante Verbindung zwischen MAP-Status und einer Verlängerung der Serviceperiode.^{24,36,39} Ein signifikanter Unterschied wurde bei der Rastzeit beobachtet, bei den negativen Tieren waren es 86,9 Tage und 100,1 Tage für die positiven Tiere.³⁶ Doch auch hier ist die Studienlage nicht klar: Lombard et al. (2005)²⁹ fanden sogar bessere Ergebnisse bezüglich der Serviceperiode bei seropositiven verglichen mit seronegativen Kühen. Für stark positive Tiere betrug die Serviceperiode 161 Tage und 196 Tage für die negativen Tiere.

Obwohl sie aufgrund von nur drei Studien durchgeführt werden konnte, zeigt die durchgeführte Meta-Analyse eine Verlängerung der Serviceperiode um 14,95 Tage bei MAP-positiven Tieren verglichen mit MAP-negativen Tieren. Dies kann wieder auf die negative Energiebilanz und in der Folge einer Verzögerung der ersten Ovulation zurückgeführt werden.¹⁰ Laut Lucy et al. (1992)³⁰ produzieren die präovulatorischen Follikel, die sich entwickeln, während das Tier in einer negativen Energiebilanz ist, weniger Östradiol. Ausserdem ist die Konzentration des Luteinisierenden Hormons (LH), das für das Endwachstum der Follikel und den Eisprung verantwortlich ist, ebenfalls niedriger, sodass die Kühe keinen Östrus haben oder keinen Östrus zeigen und damit verlängert sich die Serviceperiode.

Ebenfalls durch die bereits erwähnte mögliche negative Energiebilanz infolge der Darmschädigung, kann es zu reduziertem Wachstum und verminderter Entwicklung der Gelbkörper und somit zu einer verringerten Progesteronproduktion kommen.⁵¹ Eine weitere mögliche Folge ist eine Verzögerung der ersten Ovulation und eine reduzierte Anzahl an Follikeln.¹⁰

Die vier im Rahmen unserer Studie durchgeführten Meta-Analysen zeigen, dass der grösste Anteil der Verluste von Paratuberkulose infolge Einbussen in der Milchleistung und Verlängerung der Günstzeit entstehen. Verluste durch Änderung der Produktion von Milchfett und Milchprotein zeigten sich als nicht signifikant. Insgesamt entstehen pro infiziertem Tier 358,83 CHF (95 %-KI [257,18 CHF; 489,27 CHF]; 331,92 €; [237,12 €; 451,11 €]) Verluste pro Jahr. Aufsummiert auf die ganze Schweiz entstehen durch die Paratuberkulose jährliche Verluste von 12 034 329,96 CHF (95 %-KI [8 625 406,02 CHF; 16 409 276,30 CHF]; 11 095 652,20 € [7 952 624,35 €; 15 129 352,70 €]). Zum Vergleich wurden die durch das bovine Virusdiarrhoe Virus (BVDV) verursachten Kosten für das Jahr 2008 (Beginn der Bekämp-

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbussen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

fung in der Schweiz) auf 16 040 000 CHF (90% central range, CR: 14 710 000 – 17 390 000 CHF; 14 788 880 € [13 562 620 – 16 033 580 €])¹⁸ geschätzt.

Als Basis für die Berechnung der durch Paratuberkulose entstehenden Verluste in der Schweiz wurde die Einzeltierprävalenz von 5,99% aus der Studie von Meylan et al. (1995)³³ entnommen. Eine aktuellere Studie von Künzler et al. (2014)²⁸ kam zu einer Einzeltierprävalenz von 6,0% in betroffenen Milchviehbetrieben. Die beiden Studien können jedoch nicht miteinander vergli-

chen werden, da sie sich sowohl in der Fragestellung, als auch in der Betriebsauswahl, als auch in der Diagnostikmethode (Serologie³³ vs. Kotkultur²⁸) unterscheiden. Die in der vorgestellten Studie berechneten Verluste geben einen Eindruck der potentiellen wirtschaftlichen Bedeutung der Paratuberkulose bei Milchkühen in der Schweiz. Für eine bessere Einschätzung an die tatsächlichen Verluste, müssten aktuelle und repräsentative Prävalenzdaten in einem nächsten Schritt erhoben werden um eine Grundlage in der Entscheidungsfindung für Strategien zur Krankheitskontrolle zu schaffen.

Méta-analyse pour l'estimation des pertes économiques dues à une production laitière et une performance reproductive diminuées en raison de la paratuberculose bovine en Suisse

La paratuberculose des ruminants cause, particulièrement dans les régions ayant une industrie laitière intensive, des pertes économiques considérables, par exemple par la perte d'animaux malades, la réduction de la production laitière et une reproduction diminuée. Malgré la complexité de la quantification des pertes économiques effectives, on a essayé dans l'étude présentée ici de calculer les pertes causées par la paratuberculose dans les exploitations laitières en Suisse au moyen de méta-analyses. Dans ce but, des données extraites par un processus de sélection compliqué de 12 études sur la production laitière et de trois études sur la période de tarissement ont été utilisées pour calculer les pertes dues à la paratuberculose. De plus, huit études chacune sur la concentration de graisse et des protéines du lait ont été prises en compte. Seules des études où les animaux étaient classifiés comme «sains» (séronégatifs) et «malades» (séropositifs) sur la base d'un test ELISA sérique ont été prises en considération pour les méta-analyses.

Pour une prévalence de la paratuberculose de 5,99% chez les bovins en Suisse, on a pu calculer pour une population de 559 900 vaches laitières une perte totale de 12 034 329,96 CHF (IC 95% [8 625 406,02 CHF; 16 409 276,30 CHF]; 11 095 652,20 € [7 952 624,35 €; 15 129 352,70 €]) par année. La plus grande partie de ces pertes sont dues à une période de tarissement prolongée: les vaches séropositifs ont besoin en moyenne de 14,93 jours de plus (IC 95% [1,73; 28,13]) du vêlage à une insémination menant à une gestation que les animaux séronégatifs. Il en résulte des coûts dus à la paratuberculose en raison d'une période de tarissement prolongée de 7 365 591,21 CHF par année (IC 95% [900 394,95 CHF; 14 838 087,61 CHF]; 6 791 075,10 € [830 164,14 €; 13 680 716,80 €]). La diminution de la production laitière cause pour une durée de lactation de 305 jours une perte

Meta-analisi per la stima delle perdite economiche dovute alla riduzione della produzione di latte e della performance riproduttiva a causa della paratuberculosis bovina in Svizzera

La paratuberculosis dei ruminanti causa, soprattutto nelle regioni con una produzione lattiera intensiva, dei considerevoli danni economici, come ad esempio la perdita degli animali malati, la riduzione della produzione lattiera e della prestazione riproduttiva. Malgrado la difficoltà nel quantificare le perdite economiche effettive, attraverso questo studio abbiamo cercato di calcolare le perdite causate dalla paratuberculosis nelle aziende lattiere svizzere per mezzo di una meta-analisi. A questo scopo, i dati ottenuti attraverso la selezione da 12 studi sulla produzione di latte e tre studi sul periodo di asciutta sono stati utilizzati per calcolare le perdite dovute alla paratuberculosis. Sono stati inoltre considerati otto studi riguardanti la concentrazione dei grassi e delle proteine nel latte. Per le meta-analisi sono stati considerati solo gli studi in cui gli animali sono stati classificati come «sani» (sieronegativi) e «malati» (sieropositivi) sulla base di un ELISA condotto sul siero del sangue.

Per una popolazione di 559 900 vacche da latte, con una prevalenza della paratuberculosis pari al 5,99% nel bestiame svizzero, è stata calcolata una perdita annua totale di 12 034 329,96 CHF (95% CI [8 625 406,02 CHF; 16 409 276,30 CHF]; 11 095 652,20 € [7 952 624,35 €; 15 129 352,70 €]). La maggior parte di questa perdita è dovuta ad un prolungato periodo di asciutta: le vacche sieropositivi necessitano in media di 14,93 giorni in più (95% CI [1,73; 28,13]) dal parto all'inseminazione, che porta all'effettiva gravidanza, rispetto agli animali sieronegativi. Ne risultano costi dovuti alla malattia a causa di un prolungato periodo di asciutta pari a 7 365 591,21 CHF annui (95% CI [900 394,95 CHF; 14 838 087,61 CHF]; 6 791 075,10 € [830 164,14 €; 13 680 716,80 €]). Per un periodo di lattazione di 305 giorni, la riduzione della produzione di latte causa una perdita economica di 4 668 738,75 CHF all'anno (95%

économique de 4668738,75 CHF par année (IC 95% [1571188,69 CHF; 7725011,07 CHF]; 4304577,13 € [1448635,97 €; 7122460,21 €]). Les pertes en valeurs de graisse et de protéines du lait n'étaient pas significatives.

Malgré le nombre élevé d'études prises en compte dans la phase de recherche de publications pertinentes, il n'a pas été possible de calculer tous les types de pertes, car les études n'étaient pas suffisamment comparables entre elles, ce qui est une condition essentielle pour une méta-analyse. Il a cependant été possible de procéder à quatre méta-analyses différentes, dont les résultats donnent une idée de l'importance économique des pertes liées à la paratuberculose chez les vaches laitières en Suisse.

Mots clés: Temps de tarissement, MAP, production laitière, *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*, bétail laitier

CI [1571188,69 CHF; 7725011,07 CHF]; 4304577,13 € [1448635,97 €; 7122460,21 €]). Le perdite nei valori di grasso e proteine del latte non sono risultate significative.

Nonostante l'ampio numero di studi considerati durante la ricerca di pubblicazioni rilevanti su questo tema, non è stato possibile calcolare tutti i tipi di perdite economiche causate dalla paratuberculosis bovina, poiché gli studi non erano sufficientemente comparabili tra loro, requisito essenziale per una meta-analisi. È stato tuttavia possibile effettuare quattro diverse meta-analisi, i cui risultati offrono un'idea dell'importanza economica della paratuberculosis nelle vacche da latte in Svizzera.

Parole chiave: Periodo di asciutta, MAP, produzione lattiera, *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*, bestiame da latte

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Literaturnachweis

- ¹ Abbas B, Riemann HP, Hird DW: Diagnosis of Johne's disease (paratuberculosis) in northern California cattle and a note on its economic significance. *California Vet* 1983; 8: 20–24.
- ² Aly SS, Anderson RJ, Adaska JM, Jiang J, Gardner IA: Association between *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection and milk production in two California dairies. *J Dairy Sci* 2010; 93(3): 1030–1040.
- ³ Ansari-Lari M, Haghkhah M, Mahmoodi F: Associations of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection with milk production and calving interval in Iranian Holsteins. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44(5): 1111–1116.
- ⁴ Beaudeau F, Belliard M, Joly A, Seegers H: Reduction in milk yield associated with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (Map) infection in dairy cows. *Vet Res* 2007; 38(4): 625–634.
- ⁵ Benedictus A, Mitchell RM, Linde-Widmann M, Sweeney R, Fyock T, Schukken YH, et al.: Transmission parameters of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infections in a dairy herd going through a control program. *Prev Vet Med* 2008; 83(3): 215–227.
- ⁶ Benedictus G, Verhoeff J, Schukken YH, Hesselink JW: Dutch paratuberculosis programme history, principles and development. *Vet Microbiol* 2000; 77(3): 399–413.
- ⁷ Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR: *Introduction to meta-analysis*, West Sussex, UK. 2011.
- ⁸ Buergelt CD, Duncan JR: Age and milk production data of cattle from a dairy herd with paratuberculosis. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 173(5): 478–480.
- ⁹ Büttner M, Gerbermann H, Naumann L, Neuendorf E, Rinder H, Wildner M, et al.: Paratuberculose beim Rind-Morbus Crohn beim Menschen: ein ursächlicher Zusammenhang? Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; 2005: 1–114.
- ¹⁰ Diskin MG: Regulation of post-partum interval in cattle. *Irish Vet J* 1997; 50(4): 238.
- ¹¹ Donat K, Soschinka A, Erhardt G, Brandt HR: Paratuberculosis: decrease in milk production of German Holstein dairy cows shedding *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* depends on within-herd prevalence. *Animal* 2014; 8(5): 852–858.
- ¹² Driemeier D, Cruz CEF, Gomes MJP, Corbellini LG, Loretto AP, Colodel EM: Aspectos clínicos e patológicos da paratuberculose em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 1999; 19(3–4): 109–115.
- ¹³ Dufour B, Pouillot R, Durand B: A cost/benefit study of paratuberculosis certification in French cattle herds. *Vet Res* 2004; 35(1): 69–81.
- ¹⁴ Fecteau M-E: Paratuberculosis in Cattle. *Vet Clin Food Anim* 2018; 34: 209–222.
- ¹⁵ Garcia AB, Shalloo L: Invited review: The economic impact and control of paratuberculosis in cattle. *J Dairy Sci* 2015; 98: 5019–5039.
- ¹⁶ Gonda MG, Chang YM, Shook GE, Collins MT, Kirkpatrick BW: Effect of *Mycobacterium paratuberculosis* infection on production, reproduction, and health traits in US Holsteins. *Prev Vet Med* 2007; 80(2): 103–119.

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

- ¹⁷ Goodell GM, Hirst H, Garry F, Dinsmore P: Comparison Of Cull Rates And Milk Production Of Clinically Normal Dairy Cows Grouped By Elisa *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* Serum Antibody Results *Proceedings of the 9th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*; Breckenridge, USA; 2000: 897–899.
- ¹⁸ Häsler B, Howe KS, Presi P, Stärk KDC: An economic model to evaluate the mitigation programme for bovine viral diarrhoea in Switzerland. *Prev Vet Med* 2012; 106(2): 162–173.
- ¹⁹ Hasonova L, Pavlik I: Economic impact of paratuberculosis in dairy cattle herds: a review. *Vet Med-Czech* 2006; 51(5): 193–211.
- ²⁰ Hendrick SH, Kelton DF, Leslie KE, Lissemore KD, Archambault M, Duffield TF: Effect of paratuberculosis on culling, milk production, and milk quality in dairy herds. *J Am Vet Med Ass* 2005; 227(8): 1302–1308.
- ²¹ Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
- ²² Johnson-Ifearulundu YJ, Kaneene JB, Gardiner JC, Lloyd JW, Sprecher DJ, Coe PH: The effect of subclinical *Mycobacterium paratuberculosis* infection on milk production in Michigan dairy cows. *J Dairy Sci* 2001; 84(10): 2188–2194.
- ²³ Johnson-Ifearulundu YJ, Kaneene JB, Sprecher DJ, Gardiner JC, Lloyd JW: The effect of subclinical *Mycobacterium paratuberculosis* infection on days open in Michigan, USA, dairy cows. *Prev Vet Med* 2000; 46(3): 171–181.
- ²⁴ Jurkovich V, Bognár B, Balogh K, Kóvacs-Weber M, Fornyo K, Szabó RT, et al.: Effects of subclinical *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection on some physiological parameters, health status and production in dairy cows. *Acta Vet Hung* 2016; 64(3): 301–312.
- ²⁵ Kennedy AE, Byrne N, Garcia AB, O'Mahony J, Sayers RG: Analysis of Johne's disease ELISA status and associated performance parameters in Irish dairy cows. *BMC Vet Res* 2016; 12(1): 43.
- ²⁶ Knubben-Schweizer G: Paratuberkulose-Diagnostik: Eine Übersicht. *Prakt Tierarzt* 2014; 95(3): 261–263.
- ²⁷ Kunz R: *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen: Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen*. Huber. 2009.
- ²⁸ Künzler R, Torgerson P, Keller S, Wittenbrink M, Stephan R, Knubben-Schweizer G, et al.: Observed management practices in relation to the risk of infection with paratuberculosis and to the spread of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Swiss dairy and beef herds. *BMC Vet Res* 2014; 10(1): 132.
- ²⁹ Lombard JE, Garry FB, McCluskey BJ, Wagner BA: Risk of removal and effects on milk production associated with paratuberculosis status in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227(12): 1975–1981.
- ³⁰ Lucy MC, Staples CR, Thatcher WW, Erickson PS, Cleale RM, Firkins JL, et al.: Influence of diet composition, dry matter intake, milk production, and energy balance, on time of postpartum ovulation and fertility in dairy cows. *Anim Sci* 1992; 54(3): 323–331.
- ³¹ McAloon CG, Whyte P, More SJ, Green MJ, O'Grady L, Garcia A, et al.: The effect of paratuberculosis on milk yield - A systematic review and meta-analysis. *J Dairy Sci* 2016; 99(2): 1449–1460.
- ³² McNab WB, Meek AH, Martin SW, Duncan JR: Associations between dairy production indices and lipoarabinomannan enzyme-immunoassay results for paratuberculosis. *Can J Vet Res* 1991; 55(4): 356.
- ³³ Meylan M, Nicolet J, Busato A, Burnens A, Martig J: Etude de prévalence de la paratuberculose dans la région du Plateau de Diesse. *Schweiz Arch Tierheilk* 1995; 137(1): 22–25.
- ³⁴ Nordlund KV, Goodger WJ, Pelletier J, Collins MT: Associations between subclinical paratuberculosis and milk production, milk components, and somatic cell counts in dairy herds. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208(11): 1872–1876.
- ³⁵ Oehm AW, Knubben-Schweizer G, Rieger A, Stoll A, Hartnack S: A systematic review and meta-analyses of risk factors associated with lameness in dairy cows. *BMC Vet Res* 2019; 15: 346.
- ³⁶ Pesqueira MN, Factor C, Mato I, Sanjuán ML, Macias L, Eiras C, et al.: Associations between *Mycobacterium paratuberculosis* sero-status, milk quality parameters, and reproduction in dairy cows. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 2015; 128(9/10): 370–375.
- ³⁷ Pillars RB, Grooms DL, Wolf CA, Kaneene JB: Economic evaluation of Johne's disease control programs implemented on six Michigan dairy farms. *Prev Vet Med* 2009; 90(3): 223–232.
- ³⁸ Rad AHF, Bassami MR, Mirzapoor A: Prevalence of MAP in a large dairy herd and its effect on reproductive and production indices. *J Anim Vet Adv* 2010; 9(1): 149–154.
- ³⁹ Raizman EA, Fetrow J, Wells SJ, Godden SM, Oakes MJ, Vazquez G: The association between *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* fecal shedding or clinical Johne's disease and lactation performance on two Minnesota, USA dairy farms. *Prev Vet Med* 2007; 78(3–4): 179–195.
- ⁴⁰ Raizman EA, Fetrow JP, Wells SJ: Loss of income from cows shedding *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* prior to calving compared with cows not shedding the organism on two Minnesota dairy farms. *J Dairy Sci* 2009; 92(10): 4929–4936.

- ⁴¹ Richardson EKB, More SJ: Direct and indirect effects of Johne's disease on farm and animal productivity in a Irish dairy herd. *Irish Vet J* 2009; 62(8): 526–532.
- ⁴² Riemann HP, Abbas B: Diagnosis and control of bovine paratuberculosis (Johne's disease). *Adv Vet Sci Comparat Med* 1983; 27: 481–506.
- ⁴³ Shook GE, Chaffer M, Wu XL, Ezra E: Genetic parameters for paratuberculosis infection and effect of infection on production traits in Israeli Holsteins. *Anim Genet* 2012; 43(1): 56–64.
- ⁴⁴ Smith RL, Grohn YT, Pradhan AK, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, et al.: A longitudinal study on the impact of Johne's disease status on milk production in individual cows. *J Dairy Sci* 2009; 92(6): 2653–2661.
- ⁴⁵ Smith RL, Gröhn YT, Pradhan AK, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, et al.: The effects of progressing and non-progressing *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection on milk production in dairy cows. *J Dairy Sci* 2016; 99(2): 1383–1390.
- ⁴⁶ Sorge US, Lissemore K, Godkin A, Hendrick S, Wells S, Kelton D: Associations between paratuberculosis milk ELISA result, milk production, and breed in Canadian dairy cows. *J Dairy Sci* 2011; 94(2): 754–761.
- ⁴⁷ Spangler E, Bech-Nielsen S, Heider LE: Diagnostic performance of two serologic tests and fecal culture for subclinical paratuberculosis, and associations with production. *Prev Vet Med* 1992; 13(3): 185–195.
- ⁴⁸ Tiwari A, VanLeeuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Hadad JP, Tremblay R, et al.: Production Effects of Pathogens Causing Bovine Leukosis, Bovine Viral Diarrhea, Paratuberculosis, and Neosporosis. *J Dairy Sci* 2007; 90(2): 659–669.
- ⁴⁹ Tiwari A, VanLeeuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Weersink A: Estimate of the direct production losses in Canadian dairy herds with subclinical *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection. *Can Vet J* 2008; 49(6): 569.
- ⁵⁰ Toutenburg H: *Lineare Modelle: Theorie und Anwendungen*. Physica-Verlag, Heidelberg, 2003.
- ⁵¹ Vandehaar MJ, Sharma BK, Fogwell RL: Effect of dietary energy restriction on the expression of insulin-like growth factor-I in liver and corpus luteum of heifers. *J Dairy Sci* 1995; 78(4): 832–841.
- ⁵² Villarino MA, Scott HM, Jordan ER: Influence of parity at time of detection of serologic antibodies to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* on reduction in daily and lifetime milk production in Holstein cows. *J Anim Sci* 2011; 89(1): 267–276.
- ⁵³ Windsor PA, Whittington RJ: Evidence for age susceptibility of cattle to Johne's disease. *Vet J* 2009; 184(1): 37–44.

Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz

A. Rieger et al.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer
Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität München
Sonnenstrasse 16
D-85764 Oberschleissheim
Tel.: +49 89 2180 78 850
E-mail: g.knubben@lmu.de