

Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Tuberkulose

Die Tuberkulose ist eine Infektionserkrankung, die von Erregern der Gattung *Mycobacterium* verursacht wird. Sie tritt sowohl beim Menschen als auch beim Tier auf und gehört deshalb zum Formenkreis der Zoonosen.

Mykobakterien

Bedeutung der Mykobakterien als Krankheitserreger

Aufgaben des Referenzlabors

Aktuelle Arbeitsschwerpunkte

Ansprechpartner

Mykobakterien

Bakterien der Gattung *Mycobacterium* stellen mikromorphologisch unbewegliche Kurzstäbchen z.T. in Fäden oder Ketten gelagert dar, auch kokkoide Formen mit Neigung zur Aggregatbildung können auftreten. Sie sind unbeweglich und lassen sich nach Gram anfärben. Mykobakterien weisen eine hohe Stabilität gegenüber Säuren auf und lassen sich durch eine sogenannte säurefeste Färbung z.B. nach Ziehl-Neelsen darstellen und von anderen Bakterienspezies unterscheiden.

Mykobakterien wachsen unter aeroben Bedingungen, sie stellen hohe Ansprüche an die Nährmedien und benötigen im Vergleich zu anderen Bakterienarten eine lange Zeit zur Ausbildung von Kolonien (sogenannte schnellwachsende Mykobakterien 3 – 5 Tage und die langsamwachsenden 4 – 6 Wochen, *M. avium* ssp. *paratuberculosis* sogar bis zu 3 Monaten). Die Gattung *Mycobacterium* umfasst gegenwärtig mehr als 60 Arten von denen zahlreiche Spezies für Mensch und Tier pathogene Eigenschaften aufweisen.

Bedeutung der Mykobakterien als Krankheitserreger

Mycobacterium tuberculosis hat heute noch die gleiche Bedeutung als Erreger der Tuberkulose des Menschen und einigen Tierarten wie zur Zeit der Erstbeschreibung durch Robert Koch vor nahezu 100 Jahren. Trotz intensiver Bemühung, die Tuberkulose des Menschen zurückzudrängen, muss heute festgestellt werden, dass dies für die entwickelten Industrieländer gelungen ist, ein Voranschreiten der Tuberkulose in den Entwicklungsländern jedoch nicht verhindert werden konnte.

Nach Angaben der WHO treten in den mittel- und nordeuropäischen Ländern, im Vereinigten Königreich von Großbritannien, in Irland, Italien und Griechenland unter 20 Erkrankungen je 100.000 Einwohner und Jahr auf. In Estland, Polen, der Tschechoslowakei, Ungarn, Rumänien, Bulgarien, Spanien und der Türkei sind es 20-49 und in den Staaten der GUS und Portugal über 50, in afrikanischen Ländern 250-300 und in Südostasien 180-280.

M. tuberculosis ist für Tiere pathogen, aber Infektionen landwirtschaftlicher Nutztiere mit diesem Erreger sind selten. Ansteckungen kleiner Heimtiere mit *M. tuberculosis* werden häufiger beschrieben und erklären sich durch den engen Kontakt mit an Tuberkulose erkrankten Menschen.

M. bovis als wichtigster Erreger der Rindertuberkulose ist auf Grund intensiver und staatlicher Bekämpfungsverfahren in den meisten europäischen Ländern unter Kontrolle. Seit dem 1. Januar 1997 gilt Deutschland als frei von Rindertuberkulose. Nach der Definition der Europäischen Gemeinschaft bedeutet dies, dass 99,9% der Rinderbestände seit 10 Jahren amtlich anerkannt frei von Tuberkulose sind und jährlich nur 0,1% infizierte Bestände vorkommen dürfen. Dieser Status ermöglichte es, auch die flächendeckenden turnusmäßigen Intrakutantestungen der Rinder auf Vorhandensein einer *M.-bovis*-Infektion einzustellen. Die Diagnose der Rindertuberkulose stützt sich gegenwärtig ausschließlich auf die Schlachttierkörperuntersuchungen und die Sektionen verendeter Tiere an Untersuchungsämtern und an den pathologisch-anatomischen Instituten der Veterinärmedizinischen Fakultäten. Diese Untersuchungen sind gegenwärtig die einzigen und damit sehr bedeutsamen diagnostischen Möglichkeiten zur Überwachung der Rindertuberkulose in Deutschland. Beim Nachweis von Lymphknoten- oder Organveränderungen, die für Tuberkulose charakteristisch sind, müssen gezielte Untersuchungen zur Abklärung des Infektionsverdachts eingeleitet werden. Auf Grund der Kennzeichnungspflicht der Rinder wird der Herkunftsbestand festgestellt und in diesem, einschließlich der Kontaktbestände, werden Intrakutantestungen aller Rinder ausgeführt. Gleichzeitig sollten die veränderten Lymphknoten und Organe auf Mykobakterien bakteriologisch untersucht werden.

M. bovis spielt auch als Erreger der Tuberkulose bzw. tuberkulösen Veränderungen bei Schaf, Ziege, Pferd, Hund und Katze und verschiedenen Zootierarten eine Rolle. Bei diesen Tierarten ist die Diagnose „*M.-bovis*-Infektion“ nur durch die Anzüchtung und Differenzierung von Mykobakterien möglich.

M. africanum ist vorwiegend ein Erreger der Tuberkulose hauptsächlich in afrikanischen Ländern, wurde aber auch bei Rindern in Deutschland isoliert und charakterisiert und als Ursache tuberkulöser Veränderungen beschrieben.

M. microti, eine weitere Spezies des *M.-tuberculosis*-Komplexes, verursacht bei Mensch und Zootieren tuberkulöse Veränderungen.

Mykobakterienarten des sogenannten MOTT-Komplexes (Mycobacteria other than tuberculosis) haben in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Sie kommen im Boden und Wasser vor, umfassen eine Vielzahl von Spezies und sind weit verbreitet. Als Krankheitserreger haben sie große Bedeutung beim Menschen im Zusammenhang mit Schädigungen des Immunsystems (z. B. HIV-Infektionen und

Tumorbehandlung) erlangt. Bei Tieren rufen sie in der Regel keine Erkrankungen vor. Ausnahmen bilden Mastitiden des Rindes und bei Schweinen Lymphknotenveränderungen (Vergrößerungen, Blutungen, Granulombildung, Einschmelzungen), die makroskopisch und histologisch nicht von durch *M. bovis* verursachten Veränderungen unterschieden werden können. Eine bakteriologische Untersuchung mit Speziestypisierung ist für eine exakte Diagnose erforderlich.

Lymphknotenveränderungen beim Schwein (Vergrößerung, Granulombildung) treten regional verstärkt auf und werden mit Sägespäneestreu, Torf- und Torfproduktverarbeitungen in Zusammenhang gebracht. Als Ursache dieser bei der Schlachtkörperuntersuchung festgestellten Veränderungen werden Spezies des *M.-avium- M.-intracellulare*-Komplexes angesehen. Bei Vorliegen derartiger Lymphknotenveränderungen, betroffen sind in der Regel die Mandibular-, Retropharyngeal- und Darmlymphknoten, werden die veränderten Lymphknoten sowie die zugehörigen Organe verworfen. Der übrige Tierkörper wird tauglich beurteilt, obwohl bekannt ist, dass bei Tieren mit derartigen Veränderungen *M. avium* auch in der Muskulatur nachgewiesen werden kann. Dieses Fleisch stellt nach rohem Verzehr eine Infektionsgefahr für Kinder im Alter von 1 bis 4 Jahren, im Immunsystem geschwächte Menschen (AIDS-Patienten, Patienten mit Transplantationen und Geschwulsterkrankungen) dar. Die oben aufgeführten Schlachtkörperbeurteilungen sind zu überdenken.

Aufgaben des Referenzlabors

Die Richtlinie 92/117/EWG des Rates vom 17. Dezember 1992 über Maßnahmen zum Schutz gegen bestimmte Zoonosen bzw. ihre Erreger bei Tieren und Erzeugnissen tierischen Ursprungs zur Verhütung lebensmittelbedingter Infektionen und Vergiftungen sieht die Einrichtung und Beauftragung von Referenzlaboratorien in den Mitgliedsländern der EU vor, u. a. auch zur Tuberkulose, verursacht durch *Mycobacterium bovis*. Mit Bekanntmachung der nationalen Referenzlaboratorien für Zoonosen vom 13. Juni 1996 durch das Bundesministerium für Gesundheit wurde im Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen das Nationale Veterinärmedizinische Referenzlabor für Tuberkulose begründet. Die Aufgaben dieses Referenzlabors konzentrieren sich auf folgende Schwerpunkte:

- Erfassung und Zusammenstellung aller angezeigten Tuberkuloseausbrüche bei Rindern in Deutschland
- Ausarbeitung und Aktualisierung von methodischen Empfehlungen zur Labordiagnose der Tuberkulose
- Methodische Verbesserungen der Isolierung und Differenzierung
- Arbeiten zur Ermittlung von Infektionsquellen
- Aufklärung von Infektionsketten mit modernen molekularbiologischen Methoden wie:
 - Polymerasekettenreaktion mit verschiedenen Primern
 - Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus (RFLP) auf Grundlage des Insertionssegments IS6110 und Verfahren des Spoligotyping zur Differenzierung von *M. tuberculosis* und *M. bovis*
- Anwendung konventioneller Verfahren zur Differenzierung von Mykobakterien wie
- Bestimmung langkettiger Fettsäuren als Methylester mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie
- Trennung der Mykolsäuremethylester durch Dünnschichtchromatographie.

Arbeitsschwerpunkte

- Anzüchtung von Mykobakterien aus Untersuchungsmaterial
- Methodenbeurteilung und -ausarbeitung sowie Aktualisierung methodischer Empfehlungen zur Isolierung und Differenzierung von Mykobakterien in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik (AVID) der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft
- Genotypisierung mit RFLP, Spoligotyping und PFGE
- Aufklärung von Infektionsquellen für *M. bovis* und Untersuchungen zu Infektionsketten.

Ansprechpartner

Professor Schimmel
e-mail: D.Schimmel@bgvv.de
Professor Erler
e-mail: W.Erler@bgvv.de
Dr. Martin
e-mail: G.Martin@bgvv.de

Weitere Informationen zur Tuberkulose

<http://www.medicine-worldwide.de/krankheiten/atemwegerkrankungen/tuberkulose.html>
<http://www.rki.de/INFEKT/RATGEBER/RAT13.HTM>
<http://www.who.int/inf-fs/en/fact104.html>