

# AfT

## **Frühjahrssymposium**

**„Moderne Impfstrategien und  
Immunmodulation in der Nutztiermedizin“**

**19./20.02.2015**

Tagungsort  
Akademie Deutscher Genossenschaften,  
Schloss Montabaur, Raum 904

Tagungsleitung  
Prof. Dr. Lothar H. Wieler

# Programm

**Ort der Veranstaltung:** Akademie Deutscher Genossenschaften,  
Schloss Montabaur

**Zeitpunkt:** 19./20.02.2015

## ***„Moderne Impfstrategien und Immunmodulation in der Nutztiermedizin“***

### **Donnerstag, 19. Februar 2015**

Beginn: 14.00

*Begrüßung und Einleitung* Lothar H. Wieler, Berlin

### ***Nutztier-spezifische Aspekte von Impfungen I - Schwein***

*Moderation:* Karl-Heinz Waldmann, Hannover

#### **Lydia Tedin, Berlin**

Das neonatale Immunsystem des Schweins

#### **Armin Saalmüller, Wien**

T-Zellen des Schweins und deren Beitrag zu einer effizienten Immunantwort nach  
Vakzination

#### **Artur Summerfield, Mittelhäusern**

Dendritische Zellen als Schlüssel für wirksame Impfstoffe

15.45 *Kaffeepause*

### ***Nutztier-spezifische Aspekte von Impfungen II - Schwein***

#### **Rolf Bauerfeind, Gießen**

Ein rekombinanter Toxoidimpfstoff – Teil der neuen Impfstrategie gegen Colienterotoxämie

#### **Susanne Hartmann, Berlin**

Nematoden und deren Moleküle als Immunmodulatoren bei Darmentzündungen

### ***Nutztier-spezifische Aspekte von Impfungen – Huhn***

**Bernd Kaspers, München**

Impfstoffe und Impfstoffwirkung beim Huhn – aktueller Wissensstand und die Herausforderungen für die Zukunft

**Benedikt Kaufer, Berlin**

Marek's Disease Virus: Von der Grundlagenforschung zur nächsten Impfstoffgeneration

### ***Nutztier-spezifische Aspekte von Impfungen - Rind***

**Christian Menge, Jena**

Anti-bakterielle Impfstoffe für Wiederkäuer – Funktionen und Optionen

*19.00 Gemeinsames Abendessen*

### ***Nach dem Abendessen:***

**Markus Lehmkuhl, Berlin**

Aufklären, aber wie? Einblicke in die Zumutungen einer verständigungsorientierten Wissenschaftskommunikation

### **Freitag, 20. Februar 2015**

*Moderation: Thomas Mettenleiter, Insel Riems*

Beginn: 08:00

### ***Neue Entwicklungen und moderne Strategien***

**Christina Strube / Arwid Dauschies, Hannover / Leipzig**

Impfschutz gegen Parasitosen: Wunsch und Wirklichkeit

**Birgit Makoschey, Boxmeer**

Applikationsrouten im Vergleich

**Volker Gerds, Saskatoon**

Einsatz von Adjuvantien zur Steigerung der Impfstoffwirksamkeit

**Gerd Sutter, München**

Rekombinante Viren als Vektorimpfstoffe am Beispiel des modifizierten Vaccinavirus

**Martin Beer, Insel Riems**

Hochdurchsatz-Sequenzierung: Neue Möglichkeiten für die Analyse und Qualitätssicherung von Impfstoffen

*10.30 Kaffeepause*

**Timm Harder, Greifswald**

Hase und Igel – Wettlauf um die Wirksamkeit von Influenzavakzinen

***Legislative und ökonomische Aspekte beim Einsatz von Impfstoffen***

*Moderation: Hans-Joachim Bätza, Bonn*

**Veronika von Messling, Langen**

Regulatorische Perspektive der Impfstoffentwicklung im Veterinärbereich

**Hans Thulke, Leipzig**

Einsatz von Impfstoffen auf Populationsebene

**Jörn Gethmann, Carolina Probst, Franz J. Conraths, Greifswald**

Ökonomische Auswirkungen von Tierseuchen am Beispiel der Blauzungenkrankheit und der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)

**Thomas Mettenleiter, Hans-Joachim Bätza, Insel Riems, Bonn**

Die Ständige Impfkommision

*Schlusswort Lothar H. Wieler*

*Gemeinsames Mittagessen*

Ende der Veranstaltung

# Das neonatale Immunsystem des Ferkels

**Lydia Scharek-Tedin**

Institut für Tierernährung, Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 49, 14195 Berlin

e-mail: Lydia.Tedin@fu-berlin.de

## Zusammenfassung

Die spezifischen immunologischen Fähigkeiten des Ferkels, schädliche von unschädlichen Antigenen (Nahrungsantigenen und kommensale Bakterien) zu unterscheiden, sind zum Zeitpunkt der Geburt nicht ausgereift. Um die ersten Wochen außerhalb des Mutterleibs zu überleben, stehen dem Ferkel grundsätzlich zwei „immunologische Strategien“ zur Verfügung:

- 1) Nutzung der spezifischen Immunabwehr der Mutter über die Aufnahme maternalen Antikörper und Immunzellen
- 2) Nutzung der angeborenen Immunität. Die angeborene Immunität im engeren Sinne ist unspezifisch.

Beide Strategien sind eng mit der intestinalen Immunabwehr verbunden. Denn der Darm stellt die größte Kontaktfläche des Ferkels mit der Außenwelt dar und wird binnen kürzester Zeit postpartum stärker als jedes andere Organ des Körpers bakteriell besiedelt. Über die Darmschleimhaut dringen die meisten Pathogene in den Körper ein. Krankheitsbedingte Tierverluste in der Säugeperiode gehen in erster Linie auf intestinale Infektionen zurück. Infolgedessen wird vom Immunsystem des Darms die größte Anpassungsleistung an die abrupt veränderten Umweltbedingungen verlangt. Auch die maternalen Antikörper, Immunzellen und immunologisch wirksame Substanzen in der Milch werden über den Darm aufgenommen oder sind im Darm aktiv. In dieser Hinsicht ist das neonatale Immunsystem des Schweins weitgehend ein intestinales Thema.

Die Entwicklung des Darmimmunsystems ist wiederum eng mit der systemischen Abwehr verknüpft. Eine Schlüsselbeobachtung in diesem Bereich wurde von Michael Wannemühler schon 1982 gemacht. Im Vergleich zu Tieren, die eine komplexe intestinale Mikrobiota aufweisen, sind keimfrei aufgezogene Tiere schlechter in der Lage, orale Toleranzen gegenüber Nahrungsmittelantigenen zu entwickeln und aufrecht zu erhalten. Der

Darmbesiedelung und der damit einhergehenden Entwicklung des mukosalen Immunsystems wird deswegen heute eine steuernde Funktion zugeschrieben, die weitreichenden Einfluss auf die systemische Immunität hat. Sie durch den Einsatz von Probiotika zu beeinflussen, war Bestrebung zahlreicher Tierversuche.

Die früheste Möglichkeit, per Vakzinierung Einfluss auf das Immunsystem des Ferkels zu nehmen, besteht in der Immunisierung der Muttersau und die nachgeburtliche Übertragung von maternalen Antikörpern und Immunzellen auf das Ferkel. Bei der aktiven Immunisierung von Neugeborenen wurde in der Vergangenheit davon ausgegangen, dass ein hoher Titer von maternalen Antikörpern dem Impferfolg abträglich sei. Neuere Untersuchungen widersprechen dieser Hypothese. Vermutlich ist in erster Linie der Entwicklungszustand des Ferkels für den Impferfolg entscheidend. Es ist jedoch auch nicht auszuschließen, dass andere Stoffe, die mit der Muttermilch übertragen werden, Einfluss auf die Darmbesiedelung und/oder die Entwicklung des Ferkel-Immunsystems haben.

# T Zellen des Schweines und deren Beitrag zu einer effizienten Immunantwort nach Vakzination und Infektion

**Armin Saalmüller**

Institut für Immunologie, Department für Pathobiologie, Veterinärmedizinische Universität Wien, Wien, Österreich, e-mail: armin.saalmueller@vetmeduni.ac.at

## Zusammenfassung

Infektions-assoziierte Reaktionen des Immunsystems sowie der Erfolg von Impfungen werden in der Regel über den Nachweis von spezifischen Antikörpern detektiert. Antikörper zeigen aber generell nur eine Seite des Immunsystems und oftmals gibt es keine direkte Korrelation des Antikörpertiters mit einem möglichen Schutz vor Infektion.

Die andere Seite stellen die T-Zellen dar. Die Aktivierung von T-Zellen erfolgt durch die Präsentation von Peptidantigenen durch Moleküle, die im Haupthistokompatibilitätskomplex (Major histocompatibility complex, MHC) kodiert sind. Die MHC-präsentierten Antigene werden durch spezifische Rezeptoren der T-Zellen, den T-Zellrezeptoren (T-cell receptors, TcR) erkannt. Durch die Bindung der selektiven TcR an die MHC-Moleküle erfahren die T-Zellen ein erstes Aktivierungssignal. Eine Interaktion der ko-stimulatorischen Moleküle CD28 und CD80/CD86 vermittelt ein zweites Signal (Überlebenssignal), ein drittes Signal wird durch das sogenannte Zytokinmilieu vermittelt und spielt bei der Polarisierung und weiteren Differenzierung der T-Zellen in Effektorzellen sowie langlebige Gedächtniszellen eine Rolle.

Für die Analyse der Reaktivität der T-Zellen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die abgesehen von der Verwendung von Tetrameren – mit Peptiden beladene fluorochrom-markierte rekombinante MHC-Moleküle - in der Regel eine *in vitro*-Kultivierung der T-Zellen zusammen mit dem Pathogen/Impfantigen erfordern. Dies stellt eine antigen-spezifische Restimulation dar. Die Detektion der Reaktion von antigen-spezifischen T-Zellen erfolgt dann entweder mittels Messung der *in vitro*-Proliferation oder der Produktion von entsprechenden Zytokinen. Die Zytokinmessung gibt zudem die Information über die weitere Differenzierung, speziell der CD4-positiven T-Zellen u.a. in regulatorische T-Zellen, T<sub>H</sub>2-Zellen und T<sub>H</sub>1-Zellen. Der Nachweis der produzierten Zytokine (bei T<sub>H</sub>1-Zellen normalerweise Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) basiert auf spezifischen ELISA oder ELISPOT assays.

Als weitere Analysemöglichkeit wird zunehmend eine intrazelluläre Detektion von Zytokinen mittels Mehrfarbenfluoreszenzanalyse im Durchflusszytometer verwendet. Dieser Ansatz ermöglicht u.a. den Nachweis von multifunktionellen T-Zellen, die simultan neben dem IFN- $\gamma$  z.B. Interleukin-2 und Tumor-Nekrosis-Faktor- $\alpha$  produzieren und als "correlates of protection" diskutiert werden. Deren spezifischer Nachweis wird auch in der Veterinärmedizin einen weiteren wichtigen Meilenstein zur Analyse der Immunantwort nach Infektion oder Impfung darstellen.

# **Dendritische Zellen als Schlüssel für wirksame Impfstoffe**

**Artur Summerfield**

Institut für Virologie und Immunologie, Universität Bern, Länggassstrasse 122, 3001 Bern, Schweiz; e-mail: artur.summerfield@vetsuisse.unibe.ch

## **Zusammenfassung**

Mit der starken Zunahmen an immunologischen Grundlagenwissen in den letzten zwanzig Jahren ist auch das Verständnis für die immunologischen Grundlagen effizienter Impfstoffe enorm gewachsen. Dendritische Zellen sind entscheidend beteiligt an der initialen Phase der Aktivierung des angeborenen Immunsystems, der Aufnahme und Präsentation von Antigenen zur Stimulierung von naiven T-Zellen, sowie an der Ausrichtung der Immunantwort. In der modernen Impfstoffentwicklung versucht man daher gezielt diese Erkenntnisse umzusetzen. So wird bei der Formulierung des Antigens auf eine effiziente Aufnahme durch dendritische Zellen geachtet. Durch die gezielte Zugabe von Immunstimulanzien, die dendritische Zellen aktivieren wird die Immunogenität verstärkt, so wie die Art der Immunantwort gesteuert. Zu diesem Zweck eignen sich vor allem Toll-like Rezeptor-Liganden. Auf diese Art und Weise können Impfstoffe entwickelt werden, die zum Beispiel gezielt Effektormechanismen der zellulären Immunität wie CD8 zytolytische T-Zellen induzieren. Durch gezielte Aktivierung von T-helfer Zellen kann zudem auch die humorale Immunität verstärkt werden. Unabhängig von diesen durch dendritische Zellen gesteuerte Prozesse muss natürlich auch die direkte Stimulierung des B-Zell-Rezeptors durch natives nicht prozessiertes Antigen sichergestellt werden. Eine repetitive Präsentation der B-Zellepitope ist dafür entscheidend und muss in der Formulierung berücksichtigt werden. Durch intradermale Impfstoffapplikationen wird generell eine erhöhte Immunogenität erzielt. Dies ist unter anderem durch die relative hohe Anzahl von dendritischen Zellen in der Dermis erklärbar. Um diese immunologische Prinzipien auch in der Veterinärmedizin nutzbar zu machen wurde in den letzten Jahren die dendritische Zellen einiger landwirtschaftlicher Nutztieren charakterisiert und Ansätze entwickelt wie man Impfstoffe mit Hilfe dieses immunologischen Wissens verbessern kann.

# Ein rekombinanter Toxoidimpfstoff — Teil der neuen Impfstrategie gegen die Coli-enterotoxämie

**Rolf Bauerfeind**

Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus-Liebig-Universität Gießen, Frankfurter Str. 85–89, 35392 Gießen, e-mail: rolf.bauerfeind@vetmed.uni-giessen.de

## Zusammenfassung

Die Coli-enterotoxämie (Syn. *E. coli*-Enterotoxämie, Ödemkrankheit) gehört neben Durchfallerkrankungen zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten der Ferkel in der kritischen Lebensphase nach dem Absetzen von der Sau. Die Coli-enterotoxämie manifestiert sich als akut bis perakut und häufig tödlich verlaufende Allgemeinerkrankung, die klinisch mit zentralnervösen Störungen sowie Ödemen in Subkutis und Submukosa auffällt. Ursächlich ist eine Darminfektion mit bestimmten *Escherichia coli*-Bakterien, welche man als „edema disease E. coli“ (EDEC) bezeichnet. EDEC sind durch die Bildung von F18-Fimbrien und Shigatoxin vom Subtyp Stx2e gekennzeichnet. F18-Fimbrien vermitteln die spezifische Anheftung der damit ausgestatteten Bakterienzellen an die Epithelzell-Glykokalyx und ermöglichen dadurch die bakterielle Ansiedelung auf der Dünndarmschleimhaut. Das Stx2e ist ein hochmolekulares Exotoxin, das von den EDEC im Darmlumen gebildet und von den Ferkeln über die Schleimhaut resorbiert wird. Mit dem Blut gelangt Stx2e dann zu seinen Zielzellen, den Endothelzellen kleiner Arterien und Arteriolen. Stx2e wirkt auf diese zytotoxisch und ist verantwortlich für die systemische Mikroangiopathie, welche der Coli-enterotoxämie zugrunde liegt.

Die Entdeckung, dass den F18-Fimbrien und dem Stx2e in der Pathogenese der Coli-enterotoxämie Schlüsselfunktionen zukommen, stimulierte zahlreiche Versuche, diese Faktoren als Antigene zur Schutzimpfung zu benutzen. Der bis heute erfolgreichste Ansatz beruht darauf, Saugferkeln bereits in den ersten beiden Lebenswochen einen Stx2e-Toxoidimpfstoff parenteral zu verabreichen. Dies provoziert eine humoral-systemische, antitoxische Immunantwort, welche die Ferkel vor dem Ausbruch der Coli-enterotoxämie zu schützen vermag, wenn sie nach dem Absetzen größere Mengen an Stx2e aus dem Darm resorbieren.

Einer Impfstoffproduktion im industriellen Maßstab standen zunächst die geringen Stx2e-Antigenmengen bei allen verfügbaren EDEC-Feldisolaten entgegen. Durch die Entwicklung eines innovativen gentechnischen Produktionsverfahrens, mit dem sich bei gleichem Aufwand die mehr als 800-fache Menge an Stx2e in rekombinanter Form (rStx2e) erzeugen lässt, konnte dieses Hindernis überwunden werden. Zudem setzte die gezielte gentechnische Modifikation des rStx2e-Moleküls seine toxische Aktivität um mind. den Faktor 10.000 herab und machte die ansonsten erforderliche chemische Toxoidierung des Impfantigens überflüssig.

In einem standardisierten und kontrollierten Colienterotoxämie-Modell an Absetzferkeln war ein Großteil der mit rStx2e-Toxoidimpfstoff geimpften Ferkel vor der in mind. 70 % der Fälle tödlichen *i.v.*-Stx2e-Belastung geschützt. In drei kontrollierten Feldversuchen erwies sich der rStx2e-Toxoidimpfstoff außerdem als gut verträglich und induzierte bei einmaliger Verabreichung am 4. Lebenstag die Bildung von Stx2e-neutralisierenden Antikörpern, die bei mindestens 87 % der Impflinge auch noch am 53. Lebenstag nachweisbar waren. In den beiden Ferkelerzeugerbetrieben, in denen Colienterotoxämie während der Versuche ausbrach, waren die Impflinge gegenüber den Kontrolltieren im Vorteil: sie erkrankten seltener an Colienterotoxämie, die Symptome waren milder, es gab keine Todesfälle und die durchschnittlichen Gewichtszunahmen im Flatdeck waren signifikant größer ( $p < 0,05$ ).

Der neu entwickelte Stx2e-Toxoidimpfstoff ist demnach gut verträglich und erzeugt einen belastbaren Impfschutz gegen die Colienterotoxämie. Seit April 2013 ist der Impfstoff von der European Medicines Agency, London, zur Anwendung an Schweinen in der Europäischen Union zugelassen. Er wird von der IDT Biologika, GmbH, Roßlau, hergestellt und unter der Bezeichnung ECOPORC SHIGA angeboten.

# Therapeutischer Nutzen der Nematoden-induzierten Immunmodulation

**Susanne Hartmann**

Institut für Immunologie, Zentrum für Infektionsmedizin, Freie Universität Berlin,  
e-mail: susanne.hartmann@fu-berlin.de

## Zusammenfassung

Chronische Infektionen mit Nematoden modulieren die Wirtsimmunantwort ihrer Wirte um eine anti-entzündliche Umgebung zu schaffen, die es den Pathogenen erlaubt lange zu persistieren und sich zu reproduzieren. Die Eigenschaft parasitischer Nematoden regulatorische Immunantworten hervorzurufen hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass Potential dieser effektiven Immunmodulation als eine neue Möglichkeit der Behandlung unerwünschter überschießender Immunantworten zu nutzen. Wir und andere konnten zeigen, dass Infektionen mit intestinalen Nematoden überschießende Immunantworten in mukosalen Geweben unterdrücken. So führt eine Infektion mit einem Dünndarmnematoden dazu, dass überschießende Immunantworten bei allergischer Hyperreaktivität der Lunge sowie chronischer Darmentzündung supprimiert werden. In nicht mukosalen Kompartimenten wie z.B. der Haut sind die regulatorischen Immunantworten der intestinalen Nematoden nicht effektiv. Ein besonderer Fokus unserer Arbeiten liegt auf der Charakterisierung exkretorisch-sekretorischer Komponenten der Nematoden, welche mögliche neuartige Therapeutika zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen darstellen. Nematoden und ihre sekretierten Produkte induzieren regulatorische Zellpopulationen wie regulatorische T Zellen, T Hybridzellen oder regulatorische Makrophagen. Über die regulatorischen Zellen stimulieren Nematoden u.a. die Produktion signifikanter Mengen des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10. Es stellt sich die Frage, wie Nematoden oder ihre Produkte zur Modulation unerwünschter überschießender Immunreaktionen eingesetzt werden können? Wir konnten zeigen, dass die sekretierten Produkte des Schweinepeitschenwurms *Trichuris suis* sowie einzelne, charakterisierte und rekombinant hergestellte Nematodenproteine zur Immunregulation bei Asthma und Kolitis verwendet werden können. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Applikation der durch die Nematodenprodukte adressierten regulatorischen Zielzellen. So führt eine einmalige Applikation regulatorischer Makrophagen, welche durch Nematodenprodukte induziert

werden zur Suppression überschießender Immunantworten. Die krankheitsspezifischen Parameter wie z.B. die allergen-spezifische IgE Produktion oder die Einwanderung eosinophiler Granulozyten in die Lunge bei der allergischen Hyperreaktivität sind durch die Verabreichung der Nematodenimmunmodulatoren oder durch den adoptiven Transfer Nematoden-induzierter regulatorischer Zellen unterdrückt. Ebenso werden durch die Applikation der Nematodenproteine oder des Transfers der durch sie induzierten regulatorischen Zellen verschiedene Parameter einer entzündlichen Darmerkrankung drastisch reduziert. Supprimierte Parameter sind z.B. der histologische Score des entzündeten Darms oder die Einwanderung entzündlicher Makrophagen in den Darm oder in die regionalen Lymphknoten.

Als einen neuartigen Applikationsansatz immunregulatorischer Komponenten entwickelten wir ein transgenes probiotisches Bakterium das einen Nematodenimmunmodulator sekretiert. Die Nutzung eines probiotischen Bakteriums als Träger ermöglicht eine spezifische und gezielte Freisetzung des Immunmodulators im Darm über einen längeren Zeitraum. Das transgene Probiotikum wurde in entzündlichen Darmerkrankungen der Maus und des Schweins getestet. Die Applikation des transgenen Probiotikums führt zu einer signifikanten Reduktion der intestinalen Entzündung. Dieser Effekt ist u.a. assoziiert mit einer geringeren Expression entzündungsfördernder Chemokine und Zytokine im Darm und einer signifikant erniedrigten Einwanderung entzündlicher Zellen in das Darmgewebe.

Zusammenfassend zeigen chronische Nematodeninfektionen und ihre sekretierten Produkte massiv immunregulatorische Eigenschaften. Die immunmodulatorischen Komponenten dieser Pathogenen oder der durch sie veränderten regulatorischen Zellen repräsentieren neue Wirkstoffe und Mechanismen die über Millionen von Jahre evolviert sind. Diese ausgesprochen effektiven Immunmodulatoren sollen zur Behandlung überschießender unerwünschter entzündlicher Erkrankungen von Mensch und Tier ausgenutzt werden.

# Impfstoffe und Impfstoffwirkung beim Huhn – aktueller Wissensstand und die Herausforderungen für die Zukunft

**Bernd Kaspers**

**Veterinärwissenschaftliches Department,** Institut für Tierphysiologie,  
Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstr. 13, 80539 München,  
e-mail: kaspers@mu.de

## Zusammenfassung

Impfungen zählen weltweit zu den wichtigsten Maßnahmen zur Gesunderhaltung der Wirtschaftsgeflügelbestände. So erhalten Hennen in Deutschland bis zum Beginn der Legereife 16 und mehr Impfungen. Dabei erfolgt häufig die Gabe von mehreren Impfstoffen am gleichen Tag. Diese Impfprogramme beginnen bereits am Tag des Schlupfes und werden nachfolgend im wöchentlichen Abstand fortgesetzt. In der Broilerindustrie in den USA und Asien hat sich zudem die *in ovo* Impfung gegen die Marek'sche Krankheit am 18. Embryonaltag als Standard durchgesetzt. Hintergrund der Verlagerung der Impfungen in die Brüterei sind die dabei erzielten Kosteneinsparungen. Insbesondere die Impfung gegen die Marek'sche Krankheit basiert auch heute noch auf Vakzinen, die parenteral appliziert werden müssen. Durch die automatisierte Impfung *in ovo* oder die manuelle Impfung am Tag des Schlupfes müssen die Tiere nicht erneut eingefangen und behandelt werden. Nachfolgende Impfungen werden dann entweder über das Trinkwasser oder als Sprayvakzinierung appliziert. Hierfür hat die Industrie eine ganze Reihe von technischen Hilfsmitteln entwickelt, wie *in ovo* Injektoren, die bis zu 50.000 Embryonen pro Stunde impfen und eine Serie von Sprühapplikatoren für Eintagsküken, Broiler- und Legehennenbestände.

Die Immunisierung des Wirtschaftsgeflügels erfolgt somit überwiegend über die Schleimhäute des Respirations- und Gastrointestinaltrakts und basiert auf der Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen oder Vektorvakzinen. Inaktivat- und Subunitimpfstoffe und DNA-Vakzinen werden dagegen selten verwendet. Ihre Applikation muss wiederum parenteral am Einzeltier erfolgen, darüber hinaus sind sie vielfach zu teuer. Entsprechend wenig Energie wurde daher in die Entwicklung moderner Adjuvantien investiert, Mineralöl

basierte Emulsionen sind bis heute der Standard. Die Entwicklung neuer Impfstoffe muss den genannten Bedingungen der Geflügelproduktion Rechnung tragen. Die Impfstoffe müssen billig sein und über das Trinkwasser, als Aerosol oder *in ovo* zu verimpfen sein. Hier liegend die größten Unterschiede zu den Impfstoffen bei unseren Haussäugetieren.

Neben den industrietypischen Besonderheiten der Vakzinierung, finden sich beim Geflügel auch eine ganze Reihe von Besonderheiten im Aufbau und der Funktion des Immunsystems. So besitzen Vögel keine Lymphknoten, wie wir sie von den Mammaliern kennen. Ihnen fehlt damit der primäre Ort der Aktivierung des adaptiven Immunsystems nach einer Impfung. Wo dieser Prozess beim Vogel abläuft ist weitgehend ungeklärt. Ebenso wie die Säuger besitzen Vögel dendritische Zellen (DC) als professionelle antigenpräsentierende Zellen. Allerdings sind diese Zellen kaum charakterisiert, so ist auch unbekannt, wo die Interaktion von DCs und Lymphozyten beim Vogel erfolgt. Wahrscheinlich spielen die mit den mukosalen Oberflächen assoziierten lymphatischen Strukturen eine wichtige Rolle, was auch den Erfolg der mukosalen Vakzinierungen beim Geflügel erklären würde. Es darf aber als sicher abgenommen werden, dass Impfungen beim Vogel ähnliche Effektormechanismen wie beim Säuger induzieren. Die Bildung von spezifischen Antikörpern wurde in der Vergangenheit gut untersucht. Hier zeigte sich allerdings, dass eine ausgeprägte Steigerung der Antikörpertiter und der Affinität durch wiederholte Impfungen zumindest bei Hühnern nicht beobachtet werden kann. Ebenso wie beim Säuger kommt es aber zum Immunglobulinklassenwechsel von IgM (primäre Antwort) zu IgY bzw. IgA (sekundäre Antwort) und zur Bildung eines immunologischen Gedächtnisses. Auch klassische T-Zellreaktionen, wie die Bildung zytotoxischer T-Zellen (CD8<sup>+</sup>) oder T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup>) sowie die Differenzierung von CD4<sup>+</sup> T-Zellsubpopulationen (Th1- und Th2-Zellen) wurde beschrieben. Geeignete Testsysteme für den Nachweis der Induktion von T-Zellreaktionen sind aber nur in sehr begrenzten Umfang vorhanden. Daher ist die Bedeutung der T-Zell basierten Immunantwort im Zusammenhang mit den meisten Impfstoffen unklar, auch wenn für viele virale Impfstoffe die Induktion einer zytotoxischen T-Zellreaktion als wichtige Wirkung vermutet werden darf.

Die Impfstoffforschung beim Wirtschaftsgeflügel steht somit vor erheblichen Herausforderungen. Die Entwicklung effizienterer und sicherer Impfstoffe setzt die Etablierung geeigneter *in vitro* und *in vivo* Systeme für den Nachweis von Impfstoffwirkungen voraus. Sie muss sich zudem mit der Frage beschäftigen, wie und wo die Antigenpräsentation und -prozessierung beim Vogel erfolgt.

# **Marek's Disease Virus: Von der Grundlagenforschung zur nächsten Impfstoffgeneration**

**Benedikt B. Kaufer**

Institut für Virologie, Zentrum für Infektionsmedizin, Freie Universität Berlin, 14163 Berlin;  
e-mail: b.kaufer@FU-Berlin.de

## **Zusammenfassung**

Das Marek's Disease Virus (MDV) ist ein onkogenes Alphaherpesvirus, das hohe wirtschaftliche Schäden in der Geflügelproduktion anrichtet. MDV verursacht die Marek'sche Krankheit, die sich durch Polyneuritis, viszerale Lymphome und Immunsuppression auszeichnet. MDV Impfstoffe schützen zwar gegen die klinischen Symptome, bieten jedoch keine sterile Immunität. Virulente MDV Stämme infizieren häufig geimpfte Tiere, was eine kontinuierliche Evolution hin zu einer höheren Virulenz ermöglicht und die Entwicklung neuer Impfstoffe notwendig macht. Zudem verursachen die MDV Impfstoffe auch Immunsuppression, was toleriert wird, da die Impfung essentiell für den Schutz der Bestände ist. In den letzten Jahren wurden einige MDV Virulenzfaktoren entdeckt, die in der Pathogenese und Tumorigenese involviert sind. Diese Erkenntnisse bieten neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Impfstoffen der nächsten Generation.

Einer dieser Faktoren ist vTR, ein Homolog der zellulären Telomerase RNA (TR), welche ein Teil des Telomerase Komplexes ist und die Matrizensequenz für die Verlängerung der zellulären Telomere beinhaltet. Wir konnten zeigen, dass die Expression von vTR mit einer Mutation in der Matrizensequenz zur Apoptose in Tumorzellen führt. Wir führten diese Mutation in das MDV Genom ein und konnten demonstrieren, dass die Sequenz die lytische Replikation in infizierten Tieren stark reduziert und die Tumorentstehung verhindert. Trotz reduzierter Replikation bot dieses apathogene rekombinante Virus einen kompletten Schutz vor sehr virulenten MDV Stämmen.

Des Weiteren integriert MDV genetische Information in die Telomere latent infizierter Zellen, was die Erhaltung des viralen Genoms sicherstellt. MDV und einige weitere Herpesviren beinhalten repetitive Sequenzen (TTAGGG)<sub>n</sub> an den Enden des linearen Genoms, die identisch mit Telomerasequenzen der zellulären DNA sind. Wir haben vor

kurzem gezeigt, dass die Telomersequenzen von MDV essentiell für die Integration des viralen Genoms in die Telomere der Zielzellen sind und dass die Integration entscheidend für die Lymphomagenese und die Reaktivierung des Virus aus latent infizierten Zellen ist. Diese Erkenntnisse bieten dabei die Grundlage für die Entwicklung von Impfstoffen die nicht in die Telomere der Wirtszelle integrieren können und damit ein geringeres onkogenes potential und eine ineffizientere Etablierung der Latenz aufweisen.

Ein weiterer Faktor, der in der MDV Pathogenese und Tumorigenese involviert ist, ist das CXC Chemokin vIL-8, das während der lytischen Replikation und Latenz exprimiert ist. Wir konnten zeigen, dass vIL-8 effizient an B Zellen, welche hauptsächlich die Zielzelle für die lytische Replikation sind, bindet und deren Chemotaxis induziert. Des Weiteren interagiert vIL-8 mit CD4+CD25+ T Zellen, die mögliche Zielzellen für die MDV Transformation sind.

Das Ausschalten dieses Mechanismus in neuen Impfstoffen würde dazu beitragen, dass weniger B und T Zellen durch die Infektion absterben, was die damit verbundene Immunsuppression verringern würde.

# Anti-bakterielle Impfstoffe für Wiederkäuer – Funktionen und Optionen

**Christian Menge**

Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für molekulare Pathogenese, Naumburger Straße 96a,  
07743 Jena; e-mail christian.menge@fli.bund.de

## Zusammenfassung

Seit Entdeckung des Phänomens der Attenuierung durch Louis Pasteur 1879 weiß man um die Möglichkeit Tiere vor Erkrankungen durch bakterielle Infektionen mit Hilfe von Impfungen zu schützen. Pasteur machte seine bahnbrechende Entdeckung bei Arbeiten zur Hühnercholera, entwickelte mit einem Milzbrand-Impfstoff zum Schutz von Schafen aber den ersten anwendungsbereiten Impfstoff für Wiederkäuer. Nach diesen Anfängen war die Geschichte der Vakzinologie in den letzten 100 Jahren vor allem durch die Entwicklung und die Erfolge anti-viraler Impfstoffe für Tier (und Mensch) geprägt. Unter den 60 derzeit in Deutschland zur aktiven Immunisierung von Wiederkäuern zugelassenen Impfstoffen finden sich nur 21 Präparate die ausschließlich oder zusätzlich zu einer viralen Komponente bakterielle Antigene enthalten. Dabei handelt es sich überwiegend um Inaktivat-Vakzinen, deren Applikation vor allem eine Antikörper-getragene Immunität induziert. Antikörper sind geeignet systemisch auftretende bakterielle Toxine zu neutralisieren, wie sie z.B. bei Clostridien-Infektionen auftreten. Da IgA von Epithelzellen aktiv auf die Oberfläche der Schleimhäute transportiert wird, können Antikörper ihre anti-toxische Aktivität bereits bei der Resorption der Toxine entfalten. Mukosale Antikörper sind darüber hinaus in der Lage, z.B. durch Bindung an Adhäsine enterotoxischer *E. coli*, bereits die bakterielle Kolonisation der Schleimhäute zu verhindern und damit der Erkrankung vorzubeugen. T-Helfer-Zellen des Typs 2 ( $T_H2$ ) unterstützen nicht nur B-Zellen bei der Reifung und Proliferation sondern geben auch den Stimulus zur Umschaltung von der Bildung von IgM-Molekülen zur Produktion anderer Immunglobulin-Klassen wie IgG und IgA. Darüber hinaus verbessern B-Zellen unter dem Einfluss der  $T_H2$ -Zellen die Affinität der Antigen-Bindungsstelle der Antikörper. Die Abwehr von Infektionen mit fakultativ intrazellulären Mykobakterien erfordert dagegen die Aktivierung von  $T_H1$ -Zellen, deren Interferon-gamma Makrophagen zur Abtötung der Erreger ertüchtigt. Eine weitere Population von T-Zellen, zytotoxische T-Zellen, deren Bedeutung vor allem in der Abtötung virus-infizierter Körperzellen liegt, kommt vermutlich auch eine

entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen mit obligat intrazellulären Bakterien wie Chlamydien und Coxiellen zu. Dadurch dass die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen von einem eigenen Antigen-Präsentationsweg abhängt, erfordert ihre Aktivierung den Einsatz von (attenuierten) Lebendimpfstoffen, die 136 Jahre nach Pasteurs Entdeckung kaum (zugelassen) zur Verfügung stehen.

Betrachtet man die nach deutschem Recht, gemäß OIE bzw. RL 2003/99/EG anzeige-, melde- oder überwachungspflichtigen bakteriellen Tierseuchen und Zoonosen beim Wiederkäuer wird deutlich, dass für die Bekämpfung nur wenige Impfstoffe zur Verfügung stehen. Viele dieser Erreger stellen zwar (fakultative) Pathogene beim Tier dar, die größten Schwierigkeiten ihrer Bekämpfung beruhen aber darauf, dass sie zur Etablierung persistenter Infektionen oder chronischer Infektionskrankheiten prädestiniert sind. Während klinisch (und serologisch) inapparenter Infektionsphasen scheiden die Trägertiere bereits in hoher Zahl Erreger aus. Für effektive anti-bakterielle Vakzinen sollte demnach weniger als bisher die Verhinderung von Krankheit und Tod des Impflings Ziel der Entwicklung sein als vielmehr die Verdrängung des Erregers und die Sicherung der Erregerfreiheit auf Ebene des Individuums, des Bestandes oder der gesamten Population. Die Impfstoffentwicklung muss sich dabei einer Reihe von Problemen stellen. In vielen Fällen etablieren sich Infektionen und initiieren eine (inadäquate oder insuffiziente) Wirtsantwort bereits in den ersten Wochen nach der Geburt. Impfschemata müssen entsprechend (1) die maternale Immunität, z.B. in Form von Muttertierimpfungen, für den Aufbau einer ausreichenden Herdenimmunität einbeziehen aber auch (2) alters-abhängige und individuelle Unterschiede z.B. in der Ausprägung des  $T_H1/T_H2$ -Verhältnisses der Impfantwort berücksichtigen. Bei natürlichen Infektionen versuchen bakterielle Erreger durch (3) mangelnde Aktivierung des angeborenen Immunsystems des Wirtes, durch (4) kurzfristige Anpassung des bakteriellen Metabolismus an intrazelluläre Nischen in Form von persistenten oder dormanten Stadien des Vermehrungszyklus oder (5) die aktive Suppression der Wirtsantwort die Immunantwort zu unterlaufen. Aktuelle Forschungsarbeiten zu bakteriellen Tierseuchen und Zoonosen in Infektionsmodellen mit Rindern, Schafen oder Ziegen verbessern zunehmend unser Verständnis der Interaktion zwischen natürlichem Wirt und Erreger auf molekularer Ebene, gerade in Stadien in denen klinische Symptome fehlen, und schaffen damit die wissenschaftliche Grundlage für die gezielte Entwicklung neuer Impfstoff-Generationen.

# **Aufklären, aber wie? Einblicke in die Zumutungen einer verständigungsorientierten Wissenschaftskommunikation**

**Markus Lehmkuhl**

Freie Universität, Institut für Publizistik und Kommunikationswissenschaft, Garystraße 55,  
14195 Berlin

e-mail: markus.lehmkuhl@fu-berlin.de

## **Zusammenfassung**

Die Wissenschaft, dieser Eindruck ist unabweislich, sucht die Öffentlichkeit, jedenfalls in vielen Ländern Westeuropas und den USA. Man geht nicht fehl zu sagen, dass sie sich selbst „zu popularisieren“ versucht. Dieser Begriff steht historisch in der Tradition des politischen Popularitätsbegriffes und bezeichnete im 19. Jahrhundert ein „Herablassen zum Volk“ oder den Versuch, sich „beim Volke beliebt zu machen“. Das Spektrum gegenwärtiger Popularisierungsbemühungen, also Anstrengungen, die auf ein nicht näher spezifiziertes Publikum zielen, reicht von Veranstaltungen wie den „Langen Nächten der Wissenschaft“, über eigene Fernsehangebote wie etwa das DFG Science TV bis hin zu News-Plattformen von Universitätsverbänden wie der Plattform Futurity, deren News in Foren sowie Blogs diskutiert, und über RSS Akkumulatoren wie der Plattform Allport und über Twitter verbreitet werden.

Die gegenwärtigen Anstrengungen der professionalisierten Wissenschaftskommunikation sind klar auf die Sicherung von Akzeptanz gerichtet, sie dienen dem Ziel, die Wissenschaft als eine von fremden Ressourcen abhängige Institution gesellschaftlich zu legitimieren. Im Vortrag wird die Kernthese vertreten, dass die auf die Akzeptanz einer breiten Öffentlichkeit gerichteten Anstrengungen der Wissenschaftskommunikation in ihrer derzeitigen Form geeignet sind, die bislang noch weitreichende gesellschaftliche Akzeptanz der Wissenschaft zu beschädigen. Die Wissenschaft, so die These, schwächt ihre eigene Rolle, solange Wissenschaftsorganisationen Wissenschaftskommunikation sich verstehen als eine Werbeveranstaltung, die ihren je eigenen Interessen zu dienen hat. Sie diskreditiert sich selbst als eine gesellschaftliche Institution, die der Wahrheitsfindung dient.

# Impfschutz gegen Parasitosen: Wunsch und Wirklichkeit

Christina Strube<sup>1</sup>, Arwid Dauschies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Parasitologie, Tierärztliche Hochschule Hannover, e-mail: christina.strube@tiho-hannover.de

<sup>2</sup>Institut für Parasitologie, Universität Leipzig, e-mail: dauschies@vmf.uni-leipzig.de

## Zusammenfassung

Eine sinnvolle Bekämpfung von Parasitosen bei Nutztieren hat grundsätzlich einen präventiven Charakter. Gegenwärtig sind vor allem eine Verbesserung der Haltungsbedingungen und der strategisch geplante Einsatz von Antiparasitika probate Wege, um Schäden durch Erkrankung oder verminderte Leistung der Tiere zu verhindern. Auch wenn es auf dieser Basis erprobte und geeignete Konzepte zur Parasitenkontrolle gibt, stoßen eigentlich notwendige Verbesserungen des Betriebsmanagements oftmals auf Grenzen der Umsetzbarkeit und der pro- oder metaphylaktische Einsatz von Antiparasitika ist durchaus nicht unumstritten. Eine steigende Sensibilität der Öffentlichkeit gegenüber häufig als überflüssig oder sogar gefährlich empfundenem Einsatz von Tierarzneimitteln kann nicht ignoriert werden. Zudem kann der breite und über längere Zeit erfolgende Einsatz von Antiparasitika Resistenz begünstigen. Antiparasitäre Vakzinen stellen vor diesem Hintergrund eine höchst willkommene Alternative dar. Weltweit gibt es seit Jahrzehnten Bemühungen solche Vakzine zur Marktreife zu entwickeln. Erfolge wurden besonders im Bereich der Hühnerkokzidiosen erzielt. Durch die kontrollierte Infektion von Hühnern mit einem Cocktail aus sporulierten Oozysten verschiedener *Eimeria*-Arten kann eine hinreichend stabile Immunität ausgelöst werden, allerdings erfordert der Umgang mit voll virulenten Erregern erhöhte Sorgfalt und birgt die Gefahr ungewollter Krankheitsausbrüche. Später wurden durch Selektion auf Frühreife attenuierte Impfstämme isoliert, die eine verminderte Reproduktionsrate und damit auch reduzierte Virulenz aufweisen. Auf dieser Basis sind hinreichend Immunität-induzierende kommerzielle Vakzinen von akzeptabler Virulenz entwickelt worden, die breiten Einsatz in der Geflügelproduktion, vor allem in Elternherden oder der Legehennenaufzucht, finden und in Deutschland die einzigen am Markt verfügbaren antiparasitären Vakzinen beim Nutztier darstellen. In anderen Ländern sind Vakzinen gegen Toxoplasmose beim Schaf oder Lungenwürmer beim Rind verfügbar. Letzteres basiert auf der Applikation röntgenattenuierter vitaler L3 von *D. viviparus*, mit

denen eine natürliche perorale Infektion simuliert wird. Bei rechtzeitiger Gabe vor Weideaustrieb können so erstsömmrige Rinder effizient vor Erkrankung, nicht aber zwingend vor Infektion, geschützt werden. In Deutschland ist diese Vakzine seit längerem nicht mehr im Handel verfügbar. Verschiedene Versuche mit aufgereinigtem nativen Parasitenantigen von gastrointestinalen Schaf- und Rindernematoden erbrachten in verschiedenen Studien eine deutliche protektive Wirkung: Wurmbürde und Eiausscheidung waren um bis zu 70 % bzw. 90 % reduziert. Wurden die entsprechenden Antigene aber rekombinant mittels Gentechnik produziert, ergaben sich bislang eher ernüchternde Ergebnisse. Ganz anders verhält es sich hingegen bei gentechnisch hergestellten Vakzinen gegen verschiedene Bandwürmer, hier wird beim Zwischenwirt „Nutztier“ eine Protektion von bis zu 100 % erreicht. Bezüglich der Entwicklung eines Impfstoffs gegen den adulten Bandwurm im Endwirt gibt es aber noch keine vielversprechenden Ergebnisse zu vermelden. Die Bemühungen, einen Proteinimpfstoff gegen den Leberegel *Fasciola hepatica* zu entwickeln, resultierten in einer Schutzwirkung von bis zu 90 %. Allerdings kann auch hier auf absehbare Zeit nicht mit kommerziellen Vakzinen gerechnet werden, da sich die Protektion zwischen verschiedenen Versuchen sehr variabel zeigt. Ein Hindernis für die Impfstoffentwicklung stellen nicht zuletzt die sehr komplexen Erreger-Wirt-Beziehungen im Verlauf von Parasitosen dar, die immer noch nicht vollständig verstanden sind. So verändern sich Parasiten während ihrer Entwicklung im Wirtsorganismus (Stadienkonversion, Antigenmuster), wechseln teils auch die Lokalisation (somatische Wanderung, stadienabhängige Gewebepreferenzen) oder verstecken sich in immunologisch inkompetenten Nischen (intrazelluläre Lage, Zystenbildung, Abkapselung), was die Immunantwort des Wirtes vor erhebliche Probleme stellt. Zudem sind insbesondere gut an ihren Wirt angepasste Parasiten durchaus in der Lage aktiv und zum eigenen Nutzen modulierend auf die Immunreaktion Einfluss zu nehmen (Antigen-Shedding, Mediatoren). Häufig induzieren selbst natürliche Infektionen mit Endoparasiten keine vollständige sondern nur eine partielle Immunität, die durch Reinfektionen fortlaufend stimuliert werden muss (Infektionsimmunität, Präimmunität). Mit lebenden Erregern lässt sich eine entsprechende Immunprotektion erreichen, inaktivierte oder gentechnisch erzeugte Vakzine stoßen, auch wenn sie durch geeignete Adjuvantien in ihrer Wirkung optimiert werden können, aber häufig in der Effizienz der Immunstimulation an Grenzen, da sie die komplexen Interaktionen zwischen Erreger und Immunsystem nur in Teilen reproduzieren können.

## **Applikationsarten im Vergleich**

### **Birgit Makoschey**

Global Ruminant Bios R&D, MSD Animal Health, Boxmeer, The Netherlands,  
e-mail: birgit.makoschey@merck.com

### **Zusammenfassung**

In der Nutztiermedizin werden eine Vielzahl von verschiedenen Impftechniken angewendet. Die *in ovo* Vakzinierung von Geflügelimpfstoffen nimmt dabei eine Sonderstellung ein und wird in einem anderen Zusammenhang diskutiert. Die übrigen Impftechniken können global in zwei Kategorien eingeteilt werden in mukosale und parenterale Applikationswege. Bei der mukosalen Immunisierung wird der Impfstoff auf Schleimhautoberflächen am Kopf des Tieres, aufgebracht.

Die intramuskuläre, subkutane und intradermale Impfstoffinjektion sind parenterale Applikationsarten die für verschiedene attenuierte und inaktivierte Impfstoffe angewendet werden. Die Vaccine wird dabei mittels Nadel oder durch Druck entsprechend tief in das Gewebe eingebracht. Die Wirksamkeit eines Impfstoffes nach parenteraler Applikation beruht auf einer systemischen Immunantwort.

Im Vergleich zwischen der intramuskulären und der subkutanen Route spielen oft praktische Aspekte und die zu erwartende Gewebeschädigung eine Rolle. Bei eigenen Untersuchungen mit einem attenuierten Impfstoff für Schafe zeigte sich eine bessere Wirksamkeit bei intramuskulärer Applikation.

Nach intradermaler Applikation wird der Impfstoff von dendritischen Zellen, einem besonderen Zelltyp des Immunsystems, aufgenommen prozessiert und zu den lokalen Lymphknoten transportiert. Dort erfolgt eine optimale Stimulierung des Immunsystems. Aus diesem Grund wird bei vielen jedoch nicht bei allen Impfstoffen im Vergleich mit der intramuskulären Applikation bei einer geringeren Antigenmenge dieselbe Wirksamkeit erreicht. Die Gewebeverträglichkeit nach intradermaler Applikation ist bei den für diesen Applikationsweg zugelassenen Impfstoffen als sehr gut zu bewerten. Es gilt jedoch zu beachten, dass bestimmte Adjuvantien nicht intradermal appliziert werden sollten. Die

nadellose intradermale Applikation hat den Vorteil, dass Krankheitserreger nicht durch das Impfbestock von Tier zu Tier übertragen werden.

Je nach Applikationsmethode kann eine mukosale Immunisierung intraokulär, intranasal und / oder oral verabreicht werden. Damit folgt die Impfung im Allgemeinen der natürlichen Infektionsroute des entsprechenden Erregers. Attenuierte Vaccinen replizieren in mehr oder weniger grossem Umfang in den primären Zielorganen. Bei der mukosalen Applikation von verschiedenen Lebendvaccinen gilt daher zu berücksichtigen, dass die Impflinge nach intranasaler Impfung ausscheiden, jedoch nicht nach intramuskulärer Applikation. Auch im Hinblick auf die Immunantwort gibt es Unterschiede zwischen der mukosalen und der parenteralen Applikation. Erstere induziert neben der systemischen Immunantwort auch eine lokale Immunantwort, die häufig schnell einsetzt. Auf der anderen Seite werden nach mukosaler Impfung häufig niedrigere Antikörpertiter gemessen, was jedoch nicht mit einer geringeren Wirksamkeit korrelieren muss.

In der Geflügelhaltung werden mukosale Immunisierung über das Trinkwasser oder mittels Spray zur Impfung großer Tierzahlen eingesetzt. Die Möglichkeiten zur mukosalen Applikation von inaktivierten Vakzinen wird derzeit untersucht.

Bei Säugetieren gibt es aus der Bekämpfung von Tollwut und Schweinepest bei Wildtieren gute Erfahrungen mit der oralen Immunisierung. In Kombination mit rekombinanten Pflanzen könnten sich hier in Zukunft auch neue Möglichkeiten für die Impfung von Nutztieren bieten.

Die vorgestellten Beispiele zeigen, dass die Applikationsart und die Impfmethode einen grossen Einfluss auf die Wirksamkeit und Unschädlichkeit eines Impfstoffes haben.

## **Einsatz von Adjuvantien zur Steigerung der Impfstoffwirksamkeit**

### **Volker Gerdts**

Associate Director-Research, Vaccine and Infectious Disease Organization-InterVac  
120 Veterinary Rd., S7N5E3 Saskatoon, Canada [www.vido.org](http://www.vido.org)  
e-mail: [volker.gerdts@usask.ca](mailto:volker.gerdts@usask.ca)

### **Zusammenfassung**

Moderne Impfstoffe beinhalten Adjuvantien zur Steigerung der Wirksamkeit, zur Modulation der Immunantwort und zur Beeinflussung der Immunkinetik. Dies führt zu einer verbesserten Immunantwort, wie zum Beispiel einer früheren Immunantwort, oder einer verlängerten Dauer des Immunschutzes. Als Adjuvantien werden derzeit eine Vielzahl von Molekülen und Salzverbindungen verwendet, von denen die meisten empirisch entwickelt wurden. Grundprinzip aller Adjuvantien ist die Stimulation der Immunantwort durch sogenannte "Danger-Associated Molecular Pattern", die zur Stimulation von angeborener und erworbener Immunität führt. Moderne Adjuvantien bestehen aus einer Kombination von Molekülen, die oftmals Liganden für Toll-like Rezeptoren enthalten. Im Rahmen eines internationalen Forschungsprojekts gefördert von der Bill and Melinda Gates Foundation haben wir ein neues Kombinationsadjuvant bestehend aus Polyphosphazenen, Host Defense Peptides, und PolyI:C zur Verwendung mit veterinär- und humanmedizinischen Impfstoffen entwickelt. Am Beispiel dieses neuartigen Kombinationsadjuvants geben wir in dem Vortrag eine Übersicht über Mechanismen und Potential von modernen Adjuvantien.

# **Rekombinante Viren als Vektorimpfstoffe am Beispiel des Modifizierten Vacciniavirus Ankara (MVA)**

**Gerd Sutter**

Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen, LMU Veterinärwissenschaftliches Department,  
Veterinärstr. 13, 80539 München, e-mail: gerd.sutter@lmu.de

## **Zusammenfassung**

Pockenviren zählen zu den vielversprechendsten Vektorimpfstoffen für neue Ansätze zur Immunisierung in Prophylaxe und Therapie. Im Rahmen dieses Beitrags wird beispielhaft aus der aktuellen Impfstoffforschung mit rekombinanten Modifizierten Vacciniaviren Ankara (MVA) berichtet. Das Impfvirus MVA entstand bereits vor Jahrzehnten durch Wachstumsadaptation auf Hühnerzellenkulturen. Durch die Anpassung an Vogelzellen hat das Virus die Vermehrungsfähigkeit und seine krankmachenden Eigenschaften in Säugetieren verloren. Das MVA kann dabei alle Wirtszellen infizieren und seinen gesamten molekularen Lebenszyklus (mit allen „Gefahrensignalen“) entfalten jedoch werden keine neuen infektionstüchtigen Viruspartikel zusammenbauen. Aufgrund der Unbedenklichkeit für die allgemeine Umwelt kann MVA unter Bedingungen der niedrigsten biologischen Sicherheitsstufe eingesetzt werden. Bei der klinischen Prüfung von MVA-Vektorimpfstoffen im Menschen kann auf bereits umfangreiche Erfahrungswerte zurückgegriffen werden und – nicht zu unterschätzen – moderne Verfahren zur großtechnischen Produktion von rekombinanten MVA Impfstoffen nach arzneimittelrechtlichen Bestimmungen sind bereits gut etabliert. Daher empfiehlt sich der Einsatz sicherer MVA-basierter Vektoren gerade auch für die Impfung von Nutztieren, die der Gewinnung von Lebensmitteln des Menschen dienen können.

# Hochdurchsatz-Sequenzierung: Neue Möglichkeiten für die Analyse und Qualitätssicherung von Impfstoffen

**Martin Beer, Dirk Höper**

Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Virusdiagnostik, Südufer 10, 17493 Greifswald,  
e-mail: martin.beer@fli.bund.de

## Zusammenfassung

Bisher haben klassische Methoden von der Virusanzucht über die Elektronenmikroskopie bis hin zur klassischen Sanger-Sequenzierung die Entwicklung und Qualitätssicherung von Vakzinen bestimmt.

Seit einigen Jahren stehen zur Erfassung von genetischen Informationen neue Methoden, die sogenannten Hochdurchsatz-Sequenz-Analysen, heute zumeist als *Next-Generation Sequencing* (NGS) bezeichnet, zur Verfügung. Durch ausgeklügelte Parallelsysteme können damit Milliarden Basenpaare in kurzer Zeit in verschiedensten Probenmaterialien erfasst werden. Die Verfahren und die Kapazitäten dieser neuen Technologie nehmen weiter zu und erschließen immer neue Anwendungsbereiche.

Dazu gehört auch die umfassende genetische Analyse von Impfstämmen, die Erfassung von Chargen-abhängigen Impfstamm-Variationen und die Untersuchung des Metagenoms einer Impfstoffpräparation zur Erkennung von möglichen Kontaminationen mit anderen Mikroorganismen. Bisher stehen solche Analysen erst am Anfang und werden zumeist in den einschlägigen Zulassungsverfahren noch unvollständig berücksichtigt.

Nach der Vorstellung der Methodik des *Next-Generation Sequencing* werden insbesondere ausgewählte Einsatzbereiche zur Analyse und Qualitätssicherung von Impfstoffen anhand von Beispielen im Detail vorgestellt und diskutiert.

## **Hase und Igel – Impfungen gegen Influenza**

**Timm Harder, Martin Beer**

Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Virusdiagnostik, Südufer 10, 17493 Greifswald,  
e-mail: timm.harder@fli.bund.de

### **Zusammenfassung**

Infektionen des Menschen mit Influenzaviren sind von großer gesundheitspolitischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Im Zuge der in Deutschland jährlich im Frühjahr auftretenden Influenzasaison wird ein erheblicher Teil der Bevölkerung infiziert. Impfungen werden seit langem als probates Mittel empfohlen sich gegen die klinischen Erscheinungen einer Influenzainfektion zu schützen.

Influenzavirusinfektionen verursachen auch bei Tieren wirtschaftlich bedeutsame Erkrankungen, wobei im Nutztiersektor Schweine, Geflügel und Pferde im Fokus stehen. Die bei Tieren vorkommenden Influenzaviren unterscheiden sich von denen, die in der menschlichen Population zirkulieren, und ein Übergang zwischen diesen Sphären ist den Viren nicht ohne weiteres möglich. Auch im Nutztiersektor gehört die Influenza zur Gruppe der impfpräventablen Infektionen. Insbesondere zur Prävention der Influenza beim Schwein werden seit langem Vakzinen verwendet, deren Einsatz jedoch im Wesentlichen auf den Zuchtbereich beschränkt war. Im Geflügelbereich muss differenziert werden zwischen der Impfung gegen niedrig pathogene Influenzaviren, die durchaus üblich ist, und der hochpathogenen Influenza (klassische Geflügelpest). Impfungen gegen hochpathogene Influenza sind hierzulande grundsätzlich verboten, sofern nicht explizite Ausnahme-genehmigungen durch die EU Kommission erteilt wurden.

Leider kann der Impferfolg gegen Influenza recht variabel ausfallen. Dies wird vor allem durch spezifische virale Phänomene verursacht, die als Antigendrift bzw. Antigen shift bezeichnet werden. Hierdurch verändert sich unter einem bestehenden immunologischen Selektionsdruck die Antigenität der immundominanten Oberflächenprotein der zirkulierenden Influenzaviren so, dass sie dem Zugriff einer Vakzine-induzierten Immunität entzogen werden und damit einen Replikationsvorteil erwerben. Die Situation ähnelt dem Märchen vom Wettlauf des Hasen mit dem Igel: Das Virus (der Igel) ist dem Hasen (der

Impfstoffentwicklung) immer eine Nasenlänge voraus. Die Impfstoffe müssen kontinuierlich den sich im Felde neu entwickelnden viralen Antigendriftvarianten angepasst werden. Dieser Vorgang belastet vor allem die Impfstoffproduktion für die humane Influenza, wird aber auch im Nutztiersektor spürbar, wenn Influenzaimpfstoffe dort breitflächig und über längere Zeiträume hinweg eingesetzt werden.

Die Mechanismen, Konsequenzen und mögliche Ausweichstrategien dieser Prozesse werden an Beispielen im Detail erläutert.

# **Regulatorische Perspektive der Impfstoffentwicklung im Veterinärbereich**

**Carmen Jungbäck, Esther Werner, Veronika von Messling**

Abteilung Veterinärmedizin, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen,

e-mail: veronika.vonmessling@pei.de

## **Zusammenfassung**

Impfstoffe sind von je her ein integraler Bestandteil des Tiergesundheitsmanagements. Neben der traditionellen Impfstoffentwicklung gegen neue oder sich verändernde Erreger finden zunehmend innovative Ansätze Eingang in diesen Bereich. Durch gezielte Attenuierung von Erregern und die Möglichkeit der Identifizierung geimpfter Tiere zeigen rekombinante Impfstoffe oft ein verbessertes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil. Zudem hat ein detaillierteres Verständnis des Immunsystems die Entwicklung von Immuntherapeutika ermöglicht, deren Anwendungsbereich inzwischen von der Kastration bis zur Tumorthherapie reicht. Auch zellbasierte Therapieansätze zur Behandlung von Knorpel- und Sehnenschäden werden inzwischen in der Veterinärmedizin eingesetzt. Dabei spielt die Veterinärmedizin zunehmend eine Vorreiterrolle für humanmedizinische Anwendungen dieser Ansätze. Die damit verbundenen regulatorischen Herausforderungen liegen einerseits in der Integration dieser neuartigen Ansätze in das bestehende nationale und EU Regelwerk, andererseits in der Entwicklung angemessener Kriterien zur Beurteilung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit. Dabei gilt es innovative Produkte zu fördern und gleichzeitig die Sicherheit für die Zieltierpopulation und unbeteiligte Kontaktspezies sowie im Fall einer Anwendung bei Nutztieren die Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten.

Die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der Nutztierhaltung hat zu einer stetigen Zunahme der Anwendung bestandsspezifischer Impfstoffe geführt. Obwohl diese Produkte fraglos einen wichtigen Beitrag zur Herdengesundheit leisten, ist die Ausweitung ihrer Anwendung nicht gänzlich unproblematisch. Hier sind insbesondere die fehlenden Wirksamkeitsnachweise und die Unkenntnis unerwünschter Neben- oder Wechselwirkungen hervorzuheben. Neben einer regulären Zulassung von Impfstoffen, für die ein großflächiger Bedarf besteht, stellt die Nutzung vereinfachter und dadurch auch verkürzter Zulassungsverfahren auf nationaler Ebene aus regulatorischer Sicht eine attraktive Alternative dar, von der zukünftig vermehrt Gebrauch gemacht werden sollte.

# **Ausgewählte Kenngrößen von Impfstoffen in ihrer Bedeutung für den Impferfolg auf Populationsebene**

**Hans-Hermann Thulke**

Department Ökologische Systemanalyse, Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Leipzig/Halle GmbH, e-mail: [hans.thulke@ufz.de](mailto:hans.thulke@ufz.de)

## **Zusammenfassung**

Bei der Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen gegen Tiererkrankungen informieren standardisierte Parameter über die Qualität der Vakzine. Einige dieser Kennzahlen erfassen die Funktionalität am einzelnen Tier, z.B. Zeit bis zum Schutz vor Symptomen oder Neuinfektion. Andere beschreiben sekundäre Eigenschaften, z.B. DIVA-Möglichkeit. Welche Auswirkungen haben diese individuen-orientierten Qualitätskriterien auf den Impferfolg einer Bekämpfungsmaßnahme in ganzen Populationen? Insbesondere bei Vakzinen für die bisher noch keine Daten aus der Feldanwendung vorliegenden, haben sich epidemiologische Populationsmodelle als hilfreich erwiesen, um von Impfstoffcharakteristika auf potentielle Anwendungserfolge in der Tierpopulation extrapolieren zu können. An ausgewählten Beispielen werden modell-basierte Extrapolationsaussagen in einen Wirkungsbezug zu den konkreten Impfstoffeigenschaften gestellt.

# **Ökonomische Auswirkungen von Tierseuchen am Beispiel der Blauzungenkrankheit und der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)**

**Jörn Gethmann, Carolina Probst, Franz J. Conraths**

Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Epidemiologie, Südufer 10, 17493 Greifswald - Insel Riems,

e-mail: joern.gethmann@fli.bund.de

e-mail: carolina.probst@fli.bund.de

e-mail: franz.conraths@fli.bund.de

## **Zusammenfassung**

Tierseuchen verursachen oft erhebliche finanzielle Verluste bei betroffenen Tierhaltern, aber auch für die öffentlichen Haushalte. Dabei kann man zwischen direkten und indirekten Kosten unterscheiden. Zu den direkten Kosten zählen solche, die unmittelbar durch die Krankheit verursacht werden, wie der Geldwert verendeter Tiere, aber auch Produktionsverluste (z.B. Milchleistungsrückgang) oder Behandlungskosten. Dem gegenüber stehen indirekte Kosten, die beispielweise durch Maßnahmen zur Bekämpfung der Tierseuche (z.B. Impfungen, Bestandssperren, Reinigung und Desinfektion) oder Handelsrestriktionen verursacht werden, administrative Kosten oder die Kosten für Monitoring und Surveillance.

Zur Ermittlung der direkten Kosten muss zunächst in betroffenen Betrieben anhand der Leistungen und der variablen Kosten der Deckungsbeitrag vor Ausbruch der Seuche ermittelt werden. Anschließend werden die Auswirkung der Erkrankung auf die Produktion (z.B. Reduktion der Milchleistung, verschlechterte Fruchtbarkeit, verringerte Gewichtszunahme) und eventuell gestiegene Tierarztkosten erfasst. Will man die Kosten auf Populationsebene berechnen, benötigt man zusätzlich die Anzahl der betroffenen Bestände sowie die Anzahl der infizierten, erkrankten und verendeten Tiere. Aus diesen Daten kann man die Höhe der Kosten auf Populationsebene abschätzen.

Für die indirekten Kosten muss jeder berücksichtigte Kostenfaktor einzeln erhoben oder – wenn keine Daten verfügbar sind – abgeschätzt oder durch Simulationen mit Hilfe von Verteilungsfunktionen veranschlagt werden.

Am Friedrich-Loeffler-Institut wurden bisher zwei Studien zu den ökonomischen Auswirkungen von Tierseuchen durchgeführt. In beiden Studien unterscheiden sich die einzelnen Kostenarten erheblich: Während bei der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie die indirekten Kosten (Verfütterungsverbot von tierischen Proteinen, BSE-Überwachung, Entfernung und Entsorgung von Risikomaterial) eine große Rolle spielten [1], standen bei der Blauzungenkrankheit in Abhängigkeit von den betrachteten Jahren die Handelsverluste (2006-2008), die direkten Kosten (2007) oder die Impfkosten (2008-2010) im Mittelpunkt.

#### Literatur

1. Probst C, Gethmann JM, Heuser R, Niemann H, Conraths FJ: **Direct Costs of Bovine Spongiform Encephalopathy Control Measures in Germany.** *Zoonoses and Public Health* 2013;n/a-n/a.

## **Die Ständige Impfkommission Veterinär (StIKoVet)**

**Thomas C. Mettenleiter<sup>1</sup> und Hans-Joachim Bätza<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems,

e-mail: thomasc.mettenleiter@fli.bund.de

<sup>2</sup>Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bonn

e-mail: hans-joachim.baetza@bmel.bund.de

### **Zusammenfassung**

Am 01. Mai 2014 trat das Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz – TierGesG) in Kraft. Nach § 27 Absatz 6 wird am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) eine Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKoVet) eingerichtet, die weisungsunabhängig Empfehlungen zur Durchführung von Impfungen abgeben soll. In Zusammensetzung und Aufgabenbereich lehnt sich die StIKoVet an die am Robert Koch-Institut etablierte Ständige Impfkommission im Bereich der Humanmedizin an. Die Mitglieder der StIKoVet werden vom FLI im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für die Dauer von drei Jahren berufen. Gegenwärtig befindet sich eine Durchführungsverordnung (Verordnung über die Ständige Impfkommission Veterinärmedizin) in der Erarbeitung, in der nähere Einzelheiten zu den Aufgaben der Kommission, der Berufung der Mitglieder, etc. geregelt werden. Die StIKoVet wird von einer am FLI zu etablierenden Geschäftsstelle organisatorisch betreut. In Gesprächen mit veterinärmedizinischen Organisationen (Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Bundestierärztekammer, Bundesverband der praktizierenden Tierärzte) wurden gemeinsam mit dem FLI und dem Bundesministerium grundsätzliche Fragen wie z.B. die Nominierung der Mitglieder der StIKoVet sowie die Hinzuziehung von Experten zu bestimmten Themenbereichen diskutiert. Die Anhörungen wurden abgeschlossen, mit einer Veröffentlichung der Verordnung ist im ersten Halbjahr 2015 zu rechnen. Es ist beabsichtigt, die StIKoVet im Laufe des Jahres 2016 arbeitsfähig zu etablieren.

## Referenten und Moderatoren

Prof. Dr. Hans-Joachim Bätza  
BMEL, Referat „Tiergesundheit“  
Postfach 14 02 70, 53107 Bonn  
Email: [hans-joachim.baetza@bmel.bund.de](mailto:hans-joachim.baetza@bmel.bund.de)

Prof. Dr. Rolf Bauerfeind  
Institut für Hygiene und  
Infektionskrankheiten der Tiere  
Frankfurter Str. 85-89, 35392 Gießen  
Email: [Rolf.Bauerfeind@vetmed.uni-giessen.de](mailto:Rolf.Bauerfeind@vetmed.uni-giessen.de)

Prof. Dr. Martin Beer  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Institut für Virusdiagnostik  
Boddenblick 5a, 17493 Greifswald-Insel Riems  
Email: [Martin.Beer@fli.bund.de](mailto:Martin.Beer@fli.bund.de)

Prof. Dr. Arwid Dauschies  
Universität Leipzig  
Institut für Parasitologie  
An den Tierkliniken 33, 04103 Leipzig  
Email: [dauschies@vetmed.uni-leipzig.de](mailto:dauschies@vetmed.uni-leipzig.de)

Prof. Dr. Volker Gerdts  
Impfstoffe und Infektionsorganisation VIDO  
University of Saskatchewan  
120 Veterinärstr. Saskatoon, S7N 5E3 Kanada  
Email: [volker.gerds@usask.ca](mailto:volker.gerds@usask.ca)

Dr. Jörn Gethmann  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Institut für Immunologie  
Südufer 10, 17493 Greifswald  
Email: [joern.gethmann@fli.bund.de](mailto:joern.gethmann@fli.bund.de)

PD Dr. Timm C. Harder, PhD  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Südufer 10, 17493 Greifswald  
Email: [tim.harder@fli.bund.de](mailto:tim.harder@fli.bund.de)

Prof. Dr. Susanne Hartmann  
Institut für Immunologie  
Robert-von-Ostertag-Haus  
Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin  
Email: [Susanne.Hartmann@fu-berlin.de](mailto:Susanne.Hartmann@fu-berlin.de)

Prof. Dr. Bernd Kaspers  
Institut für Tierphysiologie  
LMU München  
Veterinärstr. 13, 80539 München  
Email: [kaspers@tiph.vetmed.uni-muenchen.de](mailto:kaspers@tiph.vetmed.uni-muenchen.de)

Prof. Dr. Benedikt Kaufer  
Institut für Immunologie  
Robert-von-Ostertag-Haus  
Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin  
Email: [Benedikt.Kaufer@fu-berlin.de](mailto:Benedikt.Kaufer@fu-berlin.de)

Dr. Markus Lehmkuhl  
Institut für Medien-und Kommunikation  
FU Berlin  
Garystr. 55, 14195 Berlin  
Email: [kuhle@zedat.fu-berlin.de](mailto:kuhle@zedat.fu-berlin.de)

Dr. Birgit Makoschey  
Intervet International  
Wim de Körverstraat 35, NL-5831 Boxmeer  
Email: [birgit.makoschey@merck.com](mailto:birgit.makoschey@merck.com)

Prof. Dr. Christian Menge  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Naumburger Str. 96 a, 07743 Jena  
Email: [christian.menge@fli.bund.de](mailto:christian.menge@fli.bund.de)

Dr. Veronika von Messling  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen  
Email: [Veronika.vonMessling@pei.de](mailto:Veronika.vonMessling@pei.de)

Prof. Dr. Dr.h.c. Thomas Mettenleiter  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems  
Email: [ThomasC.Mettenleiter@fli.bund.de](mailto:ThomasC.Mettenleiter@fli.bund.de)

Prof. Dr. Armin Saalmüller  
Institut für Pathologie  
Universität für Veterinärmedizin Wien  
Veterinärstr. 1, A-1210 Wien  
Email: [Armin.Saalmueller@vetmeduni.ac.at](mailto:Armin.Saalmueller@vetmeduni.ac.at)

Prof. Dr. Christina Strube  
Institut für Parasitologie  
TiHo Hannover  
Bünteweg 17, 30559 Hannover  
Dr. Artur Summerfield  
Institut für Virologie und Immunologie (IVI)  
Sensemattstr. 293, CH-3147 Mittelhäusern  
Email: [artur.sommerfield@ivi.admin.ch](mailto:artur.sommerfield@ivi.admin.ch)

Prof. Dr. Gerd Sutter  
Lehrstuhl für Virologie  
LMU München  
Veterinärstr. 13, 80539 München  
Email: [gerd.sutter@lmu.de](mailto:gerd.sutter@lmu.de)

Dr. Lydia Tedin  
Institut für Tierernährung  
FU Berlin  
Königin-Luise-Str. 49, 14195 Berlin  
Email: [Lydia.Tedin@fu-berlin.de](mailto:Lydia.Tedin@fu-berlin.de)

Dr. Hans-Hermann Thulke  
Dep. Of Ecological Modelling  
Helmholtz Centre for Environmental Research  
Permoserstr. 15, 04318 Leipzig  
Email: [hans.thulke@ufz.de](mailto:hans.thulke@ufz.de)

Prof. Dr. Karl-Heinz Waldmann  
Klinik für Kleine Klauentiere  
TiHo Hannover  
Bischofsholer Damm 15  
30173 Hannover  
[Karl-heinz.waldmann@tiho-hannover.de](mailto:Karl-heinz.waldmann@tiho-hannover.de)

Prof. Dr. Lothar H. Wieler  
Zentrum für Infektionsmedizin  
Robert von Ostertag-Haus  
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Robert-von-Ostertag-Str. 7-13  
14163 Berlin  
[Lothar.wieler@fu-berlin.de](mailto:Lothar.wieler@fu-berlin.de)