

Transmissible spongiforme Enzephalopathien bei Schafen und Ziegen

D. Heim¹, E. Maurer², M.G. Doherr²

¹Bundesamt für Veterinärwesen, Bern-Liebefeld, ²NeuroCenter, TSE-Referenzlabor, Departement Klinische Veterinärmedizin der Universität Bern

Zusammenfassung

Die Traberkrankheit (Scrapie) bei Schaf und Ziege ist schon seit über 250 Jahren bekannt. Experimentell konnten Schafe und Ziegen oral mit BSE infiziert werden. Scrapie und BSE beim kleinen Wiederkäuer können nur durch aufwändige und langwierige Laborverfahren unterschieden werden. Es wird ein Überblick des derzeitigen Wissens über die Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) beim kleinen Wiederkäuer gegeben und die derzeit in der Schweiz praktizierte Überwachungs- und Bekämpfungsstrategie beschrieben.

Schlüsselwörter: TSE – BSE – Scrapie – Überwachung – neurologische Erkrankungen

Transmissible spongiform encephalopathies in sheep and goats

Scrapie has been known to occur in sheep and goats for over 250 years. Sheep and goats can be experimentally infected orally with BSE, however BSE infection can only be distinguished from scrapie using costly and extensive laboratory procedures. An overview of both the current state of knowledge on Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) in small ruminants as well as the TSE monitoring and control strategies in place in Switzerland is presented.

Key words: TSE – BSE – scrapie – monitoring – neurological diseases

Einleitung

Seit Jahren wird in der Schweiz mit einem intensiven Überwachungsprogramm nach Fällen von Boviner Spongiformer Enzephalopathie (BSE) beim Rind gesucht. Bis Ende Juni 2002 wurden insgesamt über 400 Fälle diagnostiziert, und die Auswertung der Fallzahlen lässt auf einen seit 1995 rückläufigen Trend schliessen. Die Sorge um ein mögliches Ansteckungsrisiko des Menschen hat den Rindfleischkonsum beeinträchtigt. Besteht nun auch eine gewisse Verunsicherung über ein mögliches von Schafen und Ziegen ausgehendes BSE-Risiko? Dieser Frage wird in diesem Beitrag nachgegangen, und der derzeitige Status der TSE-Überwachung und -bekämpfung beim Kleinwiederkäuer (Schaf und Ziege) in der Schweiz beschrieben.

Geschichte der Krankheit

Die Traberkrankheit, auch als Scrapie oder Tremblante bezeichnet, ist beim Schaf schon seit über 250 Jahren bekannt (Comber, 1772). Sie gilt als

Prototyp der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE), zu denen auch die BSE gehört. Bei der Ziege ist Scrapie seit 1942 beschrieben (Chelle, 1942). Die Anzahl infizierter Tiere in betroffenen Beständen variiert je nach Genotyp, Bestandesgrösse und Infektionsdruck. In Beständen mit endemischer Scrapie beträgt die TSE-bedingte Verlustrate zwischen 3 und 5% pro Jahr. In Extremfällen wurden aber schon Mortalitäten von bis zu 50% beschrieben (Detwiler, 2001).

Schafe und Ziegen wurden in den 90er Jahren experimentell mit dem BSE-Erreger inokuliert. Sie konnten durch die Verabreichung von nur 0.5 g Rinderhirn über das Futter mit BSE infiziert werden und erkrankten in der Folge an einer TSE, welche klinisch und von der Organverteilung der Infektiosität her nicht von Scrapie unterscheidbar war (Foster et al., 1993, 1996, 2001a, 2001b). Auf Grund der gängigen Fütterungspraxis ist nicht auszuschliessen, dass in England und der Schweiz sowie in anderen Ländern Kraftfutter mit Fleischknochenmehl (FKM), welches für die BSE-Übertragung beim Rind primär verantwortlich gemacht wird (Wilesmith et al., 1988), auch an Schafe und Ziegen verfüttert wurde. Auch eine Kreuzkonta-

mination der Futtermittel für kleine Wiederkäuer durch vorherige Produktion von FKM enthaltendem Mischfutter für Schweine und Hühner in Futtermühlen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese macht man für das Vorkommen der BAB-Fälle beim Rind verantwortlich (Hoinville et al., 1995). Die in England laufenden Untersuchungen einer grösseren Anzahl von Feldisolaten von Schaf-TSE haben aber noch keinen Hinweis auf das Vorkommen von BSE in der britischen Schafpopulation ergeben (Smith, 2002). Auch gibt es keine Hinweise, dass sich in England die Anzahl der diagnostizierten Schaf-TSE-Fälle als Folge der BSE-Epidemie beim Rind verändert hätte (Gravenor et al., 2000). Bisher wurden vorrangig in England über 100 Fälle der mit BSE in Zusammenhang stehenden neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) dokumentiert (Collinge et al., 1996; Will et al., 1996; Hill et al., 1997; Department of Health, 2002). Es ist anzunehmen, dass BSE über die Nahrung auf den Menschen übertragen werden kann. Bei Scrapie ist im Gegensatz zu BSE bisher kein Zusammenhang mit der menschlichen Erkrankung bekannt (Detwiler, 1992; SSC, 1998). Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass BSE nach Passagen im Kleinwiederkäuer für andere Spezies wie beispielsweise den Menschen gefährlich bleibt. Die Überwachung der Traberkrankheit ist weltweit noch sehr lückenhaft. Aus Fallbeschreibungen ist bekannt, dass die Krankheit eine fast weltweite Verbreitung hat; nur wenige Länder wie beispielsweise Neuseeland und Australien sind anerkanntermassen frei davon (Schreuder, 1993; Hoinville, 1996). Es stellt sich aber die Frage, ob es sich insbesondere in den Ländern mit BSE bei

den jeweils diagnostizierten Kleinwiederkäuer-TSE-Fällen auch wirklich um Scrapie gehandelt hat. Sind möglicherweise ein Teil dieser Fälle in Wirklichkeit BSE-Erkrankungen, welche im Gegensatz zu Scrapie ein nicht zu unterschätzendes Risiko für die KonsumentInnen darstellen könnten? Diese Frage kann noch nicht abschliessend beantwortet werden, da zu viele Faktoren unbekannt sind. Eine konsequente Weiterentwicklung der zur Verfügung stehenden Nachweisverfahren von Kleinwiederkäuer-TSE inklusive schnellerer und einfacherer Methoden zur Unterscheidung zwischen BSE und Scrapie bei Schafen und Ziegen, eine intensive Überwachung des neurologischen Gesundheitsstatus der Schaf- und Ziegenpopulation sowie Studien zur Pathogenese und Genetik von BSE in Kleinwiederkäuern in Kombination mit sinnvollen und gut kommunizierten Präventivmassnahmen sind der beste Weg, dieser Problematik zu begegnen.

Klinische Symptome

Klinisch ist eine abschliessende Diagnose von Kleinwiederkäuer-TSE (ob nun BSE oder Scrapie) nicht möglich, da die Symptome sehr vielfältig sind und je nach Alter, Rasse, PrP-Genotyp, Gesundheitszustand, Scrapie-Stamm und Stadium (Anfangs- oder Endphase) der Krankheit variieren können (Ulvund, 2001). Einen Überblick über die Häufigkeit der Symptome eines Scrapie-Ausbruches (iatrogen, durch einen Impfstoff gegen kontagiöse Agalaktie) in Italien zeigt Tabelle 1 (Capucchio et al., 2001). Die hier aufgeführten Symptome decken sich mit anderen Studien, die

Tabelle 1: Überblick über die Symptome eines Scrapie-Ausbruches in Italien (wegen der iatrogenen Ursache sind sehr viele Tiere gleichzeitig erkrankt, wodurch ihre Symptome verglichen werden konnten).

Häufigkeit der Symptome	Symptome beim Schaf (n = 550)	Symptome bei der Ziege (n = 500)
81–100%	Pruritus Schwierigkeiten beim Melken Ataxie	Pruritus Gewichtsverlust Schwierigkeiten beim Melken
61–80%	Ängstlichkeit Rückgang der Milchleistung Erblinden Hyperaesthesie	Ataxie Hyperaesthesie Ängstlichkeit Ataxie Agressivität Beissen
41–60%	Tremor Labiales Ödem	Rückgang der Milchleistung Erblinden
21–40%	Gewichtsverlust Regurgitieren	Tremor
1–20%	Salivation Gnubbern (Knabbern und die Lippen schlecken) Kollabieren	Gnubbern Salivation Labiales Ödem Kollabieren

Häufigkeiten sind jedoch verschieden (Clark und Moar, 1992; Wood et al., 1992; Andrews et al., 1992; Berthelin-Baker und Austin, 1999; Foster et al., 2001a; Ulvund, 2001). Ataxie, in Kombination mit Juckreiz, Hyperästhesie, Auszehrung und Ängstlichkeit oder Aggressivität (Ziege) sind häufig bei Scrapie beschriebene Symptome (Clark und Moar, 1992; Ulvund, 2001; Capucchio et al., 2001). Einige Tiere zeigen nur Verhaltensstörungen mit oder ohne Juckreiz, andere möglicherweise nur eine Ataxie. Es gibt rasch progressive Fälle oder auch langsame chronische Entwicklungen. Beschrieben sind zudem untypische Verlaufsformen wie die paralytische Scrapie-Form mit einer sich schnell entwickelnden Schwäche, Zusammenbrechen, Festliegen und Tod nach zwei Wochen. In Shetland und Japan wurde bei plötzlichen Todesfällen Scrapie diagnostiziert. Ausserdem zeigten einige ältere Tiere ein langsames Kümmeren mit starker Abmagerung und am Ende Festliegen (Ulvund, 2001). Auf der Internetseite des NeuroCenters, TSE-Referenzlabor der Universität Bern (<http://www.neurocenter-bern.ch/scrapie.shtml>) können kurze Filmsequenzen von einem klinischen Scrapie-Fall angesehen werden. Das dort gezeigte TSE-Schaf war schreckhaft, litt an Pruritus und Vliesverlust und zeigte nur geringgradige Ataxie.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass alle adulten Schafe und Ziegen mit den beschriebenen neurologischen Symptomen oder chronisch progressiver Abmagerung unklarer Genese gründlich klinisch untersucht und mit labordiagnostischen Methoden abgeklärt werden müssen.

Labordiagnostik

Die Routine-Diagnose einer TSE beim Kleinwiederkäuer erfolgt post mortem durch histologischen Nachweis der spezifischen Veränderungen im Zentralnervensystem (ZNS) sowie durch den Nachweis des protease-resistenten Prionenproteins (PrP^{Sc}) mit Hilfe von Schnelltests oder Immunhistochemie (siehe Artikel zur Diagnostik von TSE bei kleinen Wiederkäuern). Der Nickhauttest (O'Rourke et al., 1998) und der Tonsillentest (Schreuder et al., 1996) wurden als ante mortem-Tests entwickelt. Der Nickhauttest wird heute in den USA zur Herdenzertifizierung (Scrapiefreiheit) eingesetzt (USDA, 2001).

Unterscheidung der verschiedenen TSE Stämme

Scrapie und BSE beim Kleinwiederkäuer sind derzeit nur durch aufwändige und langwierige Bioassays zu unterscheiden. Dieses «strain typing»

erfolgt durch intrazerebrale Inokulation des Isolates in mehrere Mäusestämme, welche alle eine vom TSE-Erreger abhängige gut definierte, aber unterschiedliche Inkubationszeit und ein typisches Läsionsprofil (Vakuolen und PrP-Ansammlung) im ZNS aufweisen. Bei der Auswertung der Inkubationszeiten und der pathologischen Profile der verschiedenen Mäusestämme erhält man ein für die jeweiligen TSEs spezifisches Muster. Auf Grund der langen Inkubationszeiten bei den Mäusen (180–320 Tage je nach Mäuse- und TSE-Stamm) dauert ein solches Experiment beinahe zwei Jahre, und es sind pro Inokulat mehrere hundert Mäuse notwendig (Bruce, 1996). Erste Berichte, dass eine Unterscheidung der TSE-Stämme auch durch den Nachweis unterschiedlicher Glykosilierungsmuster (Anzahl Zuckerverbindungen) im Western Blot möglich sind (Collinge et al., 1996; Hill et al., 1997) wurde später widerlegt (Hill et al., 1998; Baron et al., 1999; Hope et al., 1999). Weitere Arbeiten dazu laufen zur Zeit an verschiedenen Instituten weltweit. Die neuste Arbeit beschreibt die Unterscheidung von einem Feld-Scrapie-Stamm, zwei im Schaf passagierten Scrapie-Stämmen, einem experimentell im Schaf inokulierten BSE-Stamm und einem Feld-BSE-Stamm vom Rind durch den Nachweis unterschiedlicher Glykosilierungsmuster im Western Blot mit Hilfe zweier verschiedener Antikörper (Stack et al., 2002). Diese Methode muss noch mit grösseren Probenzahlen validiert werden; sie könnte aber in Zukunft die Unterscheidung von Scrapie und BSE vereinfachen.

Genetik

Die TSE-Empfänglichkeit von kleinen Wiederkäuern und die Ausprägung von klinischen Symptomen ist bei Schafen unter anderem durch den Genotyp beeinflusst. Beim Schaf sind einige Genotypen resistent gegen TSE-Infektionen, andere besonders empfänglich (sie haben eine kurze Inkubationszeit) und eine dritte Gruppe liegt dazwischen. Studien haben gezeigt, dass für die Scrapie-Resistenz von Schafen primär 3 Codons (136, 154 und 171) im Schaf-PrP-Gen (PRNP) verantwortlich sind (Belt et al., 1995; Clouscard et al., 1995; Hunter et al., 1997). Diese Codons codieren verschiedene Aminosäuren, und je nach Kombination variiert das TSE-Risiko (eingeteilt in Risikokategorien 1–5) und damit gekoppelt die Inkubationszeit (Dawson et al., 1998). Schafe mit dem Genotyp ARR/ARR (homozygot für Alanin auf Codon 136 und Arginin auf Codons 154 und 171) scheinen resistent gegen Scrapie zu sein; weltweit existiert ein einziger nicht weiter bestätigter Be-

richt mit klinischem Scrapie-Vorkommen (Ikeda et al., 1995). Experimentelle Inokulation von Scrapie und BSE konnte bei keinem Tier dieses Genotyps eine klinische TSE induzieren. Tiere dieses Genotyps gehören daher der Risikokategorie 1 (R1, niedrigstes Risiko) an. Schafe, welche auf beiden Codon 171-Allelen Q (Glutamin) tragen, sind sowohl für Scrapie wie auch für BSE hoch empfänglich (R4 und R5). Alle anderen (meist heterozygoten) Kombinationen haben eine mittlere Empfänglichkeit (R2 und R3) (Dawson et al., 1998). Resistenzen gegen BSE-Infektionen scheinen primär an das Codon 171 gebunden zu sein, die Daten dazu sind allerdings noch unvollständig (Goldmann et al., 1994). Bei Ziegen liegen nur begrenzt Daten zum Einfluss des Genotyps auf die TSE-Empfänglichkeit vor.

Bei verschiedenen Schafrassen bestehen erhebliche Unterschiede in der Frequenz der einzelnen PRPN-Genotypen und somit der Resistenzen gegen TSE-Infektionen. In einigen EU-Ländern und in den USA werden diese Kenntnisse unterdessen genutzt, um in Zuchtprogrammen gezielt auf resistente Genotypen (R1, R2) zu selektieren. Damit ist es vermutlich möglich, flächendeckend klinische Erkrankungen durch die derzeit prominenten Schaf-TSE-Stämme mittelfristig zu verhindern. Ob dieses aber effektiv zur Ausrottung des Erregers in der Population führt, oder ob subklinische Infektionen auch in einer genetisch resistenten Population weiterhin existieren, ist derzeit nicht bekannt. Auch gibt es keine Erfahrungen darüber, ob die konsequente Selektion auf Scrapie-Resistenz mit dem Verlust anderer wertvoller Zuchtmerkmale («traits») verbunden ist.

Verteilung der Infektiosität

Das infektiöse Agens wird bei Kleinwiederkäuern bei genetisch empfänglichen Tieren im ganzen Körper gefunden, primär jedoch im Zentralnervensystem, den peripheren Organen wie Lymphknoten, Mandeln, Milz und auch in der Darmwand (SSC, 2000). Insbesondere das lymphatische Gewebe ist schon früh in der Inkubationszeit betroffen (Heggebo et al., 2002). Daten zu BSE stammen hier allerdings nur von wenigen empfänglichen Schafen (Foster et al., 2001a, 2001b). Eine frühzeitige (zwei Monate p.i.) Einbeziehung von lymphatischem Gewebe, hier der Peyer'schen Platten und der mesenterialen Lymphknoten, wurde auch bei natürlicherweise mit Scrapie infizierten Romney-Schafen des Genotyps VRQ/VRQ beschrieben (Andreolotti et al., 2000). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu BSE beim Rind, wo nach bisherigen

wissenschaftlichen Erkenntnissen die genetische Komposition auf dem PRNP-Gen keinen Einfluss auf die Empfänglichkeit hat (Hau und Curnow, 1996), und wo praktisch ausschliesslich im ZNS Infektiosität nachgewiesen werden kann (Wells et al., 1998). Dies entspricht eher dem Zustand der semi-resistenten Schafe, bei denen periphere Organe ebenfalls nicht betroffen sind, wohl aber das ZNS (SSC, 2001).

Übertragung

Über Plazenta und Fruchtwasser wird das infektiöse Agens von lammenden Auen in die Umwelt ausgeschieden. Über diesen Weg erfolgt eine «natürliche» Übertragung vom Muttertier möglicherweise auch schon intrauterin (vertikal) auf das eigene Lamm, mit Sicherheit aber horizontal über die Umwelt auf das eigene und andere Lämmer im gleichen Ablamm-Stall sowie auch auf andere empfängliche Schafe im selben Bestand (Hoinville, 1996). Für Schaf-BSE ist ein vergleichbarer Übertragungsweg noch nicht nachgewiesen. Es muss allerdings auf Grund der Verteilung der Infektiosität davon ausgegangen werden, dass auch hier eine Erregerausscheidung mit zumindest horizontaler Übertragung möglich ist. Dieser Übertragungsmodus spielt eine entscheidende Rolle für die Epidemiologie und Bekämpfung der Erkrankung auf Bestandes- und Populationsebene.

Gibt es natürlicherweise BSE im Schaf?

Es kann gemäss Risikoabschätzungen der EU und von Grossbritannien nicht pauschal ausgeschlossen werden, dass der BSE-Erreger Eingang in die Schafpopulation gefunden hat (SSC, 1998 und 2001). Ob dies tatsächlich geschehen ist, wird derzeit durch entsprechende Überwachungsprogramme und weitergehende Studien abgeklärt. Bisher wurde das «strain typing» in Grossbritannien an Gehirnen von 183 klinisch, histologisch und immunhistochemisch bestätigten Schaf-TSE-Fällen der Jahre 1996–2000 durchgeführt und kein «BSE-Stamm» gefunden. Nach Ferguson et al. (2002) dürften maximal 2% der mit Schaf-TSE diagnostizierten Kleinwiederkäuer in England BSE haben. In einer anderen britischen Studie wurde ein Homogenat von 2800 Gehirnen aus den frühen 90er-Jahren untersucht. Die ersten an Mäusen gewonnenen Resultate schienen auf die Anwesenheit des BSE-Erregers hinzuweisen. Eine nachträgliche Überprüfung hat allerdings eine Verunreinigung des Ausgangsmaterials mit Geweben von Rindern

nachgewiesen. Das Resultat war somit nicht aussagekräftig für die Fragestellung, ob in der fraglichen Zeit BSE in der englischen Schafpopulation zirkuliert hat (Butler, 2001).

Auf Grund der Daten über FKM-Konsum und notwendiger infektiöser Dosis, um Schafe oral mit dem BSE-Erreger zu infizieren, wurde eine Risikoanalyse durchgeführt (Kao et al., 2002). Eine Annahme war, dass zum Zeitpunkt der Exposition etwa 80% der britischen Schafpopulation empfänglich für BSE waren. Die Autoren kommen auf der Basis ihrer Berechnungen zum Schluss, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch maximal 20 BSE-infizierte Schafe «versteckt» zwischen etwa 10000 Scrapie-infizierten Schafen in der englischen Population (ca. 40 Millionen Schafe) vorkommen können. Um bei dieser Prävalenz mit 99%iger Sicherheit mindestens ein BSE-Isolat zu identifizieren, müssten mindestens 2000 der 10000 Scrapie-Schafe untersucht werden.

Überwachung von Kleinwiederkäuer-TSE

Bedingt durch den Umstand, dass kein epidemiologischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Scrapie und irgendwelchen Erkrankungen beim Menschen existiert, und auf Grund der langen Inkubationszeiten mit zumeist geringen Verlusten in betroffenen Beständen, fand die Kleinwiederkäuer-TSE in der Überwachung und Forschung lange Zeit wenig Beachtung. Der Link zwischen BSE und vCJD und die Tatsache, dass BSE zumindest experimentell recht einfach auf Schafe und Ziegen übertragbar ist, haben zu einer erheblichen Bewusstseinssteigerung für diese Problematik und zu einer von der EU vorgegebenen Intensivierung der Überwachung von TSE im Kleinwiederkäuer geführt.

Die weltweite Überwachung der TSE-Situation bei kleinen Wiederkäuern beruhte bis Ende 2001 mit wenigen Ausnahmen auf der Erkennung und Meldung klinisch verdächtiger Schafe und Ziegen (passive Überwachung). Mangelndes Krankheitsbewusstsein, Konsequenzen wie beispielsweise Bestandessperren bei Verdacht und Bestandeskeulungen bei Bestätigung sowie die generell niedrige jährliche Mortalität haben bei rein passiver Überwachung vielfach zu einer erheblichen Unterschätzung der wahren Scrapie-Inzidenz geführt. Auf der Basis von Besitzerbefragungen in England (1989 und 1998) und Holland (1992) wurde geschätzt, dass in diesen Ländern bis zu 87% der von den Besitzern als potentieller TSE-Verdachtsfall eingestuft Kleinwiederkäuer vom passiven Überwachungssystem nicht erfasst worden sind

(Morgan et al., 1990; Schreuder et al., 1993; Hoinville et al., 1999, 2000). Vergleichbare Zahlen aus anderen Ländern liegen noch nicht vor. In der EU wurde durch eine entsprechende Gesetzgebung eine aktive Kleinwiederkäuer-TSE-Überwachung implementiert, welche gezielt umgestandene Kleinwiederkäuer und adulte Schlachtschafe untersucht. An Hand der Ergebnisse dieser neuen Überwachungsprogramme wird sich die wahre Inzidenz in Zukunft besser abschätzen lassen.

Überwachung der Kleinwiederkäuer-TSE in der Schweiz

Die Traberkrankheit wurde 1981 in der Schweiz erstmals diagnostiziert (Fankhauser et al., 1982). Zwischen 1991 und Juli 2002 sind in der Schweiz sechs Fälle von Traberkrankheit bestätigt worden – fünf bei Schafen und einer bei einer Ziege (<http://www.bvet.admin.ch/tsmd/displaytimeinfovet.asp?disease=218>).

Der klinische Scrapie-Verdacht wurde in der Schweiz 1990 meldepflichtig. Alle Verdachtsfälle müssen seither erfasst und neuropathologisch untersucht werden. Verdacht auf Traberkrankheit liegt vor, wenn bei Schafen und Ziegen, die älter sind als zwölf Monate, chronischer Juckreiz, zentralnervöse Störungen oder andere für die Traberkrankheit typische Krankheitsmerkmale auftreten. Um einen besseren Überblick über die Häufigkeit neurologischer Erkrankungen in der adulten Kleinwiederkäuerpopulation in der Schweiz zu erhalten, wurden 1999 insgesamt 4711 Fragebogen an Schaf- und Ziegenhalter versandt (Rücklauf 36%). Ausserdem wurden 150 freiwillige Teilnehmer persönlich befragt. Die Resultate der Fragebogenumfrage und der Interviews zeigen eine grosse Übereinstimmung: 7.7% aller befragten Züchter beobachteten während der Jahre 1997 und 1998 durchschnittlich rund 1% ihrer Zuchtschafe und Zuchtziegen mit neurologischen Symptomen. Extrapoliert auf die Gesamtpopulation der adulten Zuchtschafe und Zuchtziegen der Schweiz ergibt das eine Anzahl von 1954 bis 2336 Tieren mit neurologischen Symptomen pro Jahr (Baumgarten et al., 2001).

Weitere Ziele der Studie waren, das Wissen über die Traberkrankheit und ihre Symptome zu fördern und einen Anreiz zu schaffen, kostenlos verdächtige Tiere einzusenden. Die Praxis zeigt, dass (von 1991 bis 2001) pro Jahr durchschnittlich nur etwa 50 neurologisch erkrankte Kleinwiederkäuer zur Abklärung eingesandt wurden (Tab. 2). Daraus muss geschlossen werden, dass viele neurologisch erkrankte Kleinwiederkäuer mit klinisch nicht von Scrapie unterscheidbaren Symptomen nicht als

Tabelle 2: Schweizerisches Überwachungsprogramm für Kleinwiederkäuer.

Jahr	Passive Überwachung: Neuropathologische Untersuchung bei Kleinwiederkäuern ¹	Positiv	Aktive Überwachung: Adulte umgestandene Tiere. Western Blot ² oder Histologie und Immunhistochemie ³	Positiv
1991	25	1	–	–
1992	8		–	–
1993	32	3	–	–
1994	40		–	–
1995	73	1	–	–
1996	93		–	–
1997	38		–	–
1998	68		77 ²	0
1999	62 ⁴	1	381 ²	0
2000	53 ⁴		407 ² + 71 ³	0
2001	66 ⁴		225 ³	0
2002, Juli	57 ⁴		39 ³	0
TOTAL	615	6	1200	0

¹ Institut für Veterinärpathologie, Universität Zürich und NeuroCenter, TSE-Referenzlabor, Dept. Klinische Veterinärmedizin, Universität Bern

² Diagnostiklabor, Prionics AG, Schlieren

³ NeuroCenter, TSE-Referenzlabor, Dept. Klinische Veterinärmedizin, Universität Bern

⁴ Von den zwischen 1999 und Juli 2002 untersuchten Tieren der passiven Überwachung waren 84% älter als 12 Monate, 11% jünger als 12 Monate und 5% unbekanntes Alters.

Scrapieverdächtig eingeschätzt, sondern als eine metabolische Störung, Listeriose-Infektion oder eine andere häufigere neurologische Erkrankung angesehen werden. Es wäre jedoch wichtig, alle diese Fälle neuropathologisch abzuklären, da klinisch keine endgültige Diagnose zu stellen ist. Seit 1998 wird daher zusätzlich aktiv nach TSE beim kleinen Wiederkäuer in der Population der umgestandenen Schafe und Ziegen gesucht (Tab. 2). Dabei wurde in keinem Fall TSE nachgewiesen. Ab 2001 wurde der Schnelltest, der nur eine Aussage über den TSE-Status zulässt, durch die aufwändigere histologische und immunhistochemische Diagnostik ersetzt. Dadurch kann auch die Häufigkeit anderer neurologischer Erkrankungen bei umgestandenen Kleinwiederkäuern bestimmt werden. Die Suche nach neurologisch erkrankten Kleinwiederkäuern (die meisten neurologischen Erkrankungen sind Differentialdiagnosen von TSE) wurde intensiviert: 2001 und 2002 wurden im Rahmen einer durch das NeuroCenter initiierten Studie kostenlose Betriebsbesuche und Abklärungen durchgeführt. Diese Studien sollen ermöglichen, die Qualität der TSE-Überwachung in der Schweiz zu evaluieren und zu verbessern. Ausserdem kann die durch die Fragebogenstudie von Baumgarten et al. (2001) gefundene Häufigkeit (pro Jahr rund 2000 neurologisch erkrankte Kleinwiederkäuern) mit den gefundenen Daten verglichen werden. Die Resultate werden Ende 2002 vorliegen.

Durchgeführte Massnahmen in der Schweiz

Schon die Meldung eines Verdachtsfalles führt zur einfachen Sperre (kein Tierverkehr vom und zum Hof), die Bestätigung zu einem zweijährigen Haltungsverbot nach der Ausmerzungen der Schafe und Ziegen. In den zwei darauffolgenden Jahren ist die Haltung von nicht trächtigen Tieren gestattet. Sie dürfen jedoch nur direkt zur Schlachtung abgegeben werden. Ein Züchter verliert also nicht nur seine Herde, sondern auch weitere vier Jahre, bis er wieder eine Zuchtherde aufbauen kann. Diese Regelung wurde getroffen, da auf Weiden, die drei Jahre nach einem Scrapiefall nicht benutzt wurden, wahrscheinlich immer noch geringe Mengen an Infektiosität vorhanden waren (Hoinville, 1996). In Norwegen wird die Wartezeit auf zwei Jahre durch Reinigung, Desinfektion, Anstreichen der Stallwände (innen und aussen), Erneuerung der Türen, Trennwände und Betonböden, Abtragen der Zufahrtswege, Umpflügen der Weiden, Verbrennen des Grases und Neuinstallation von Weidezäunen (Thorud und Hagen, 2001) verkürzt. Diese drastischen Massnahmen sind notwendig, um weitere Infektionen zu verhindern, wirken jedoch hemmend auf die Motivation, Fälle zu melden. Die theoretische Möglichkeit, dass der BSE-Stamm auch Kleinwiederkäuer infizieren könnte, ist in der Schweiz schon bei den ersten Massnahmen gegen BSE berücksichtigt worden. Das am 1.12.1990 verhängte Fütterungsverbot von Fleischknochen-

mehlen (FKM) gilt für alle Wiederkäuer, also auch für Schafe und Ziegen. Zudem müssen (in der Schweiz wie auch in der EU) die spezifischen Risikoorgane wie etwa Kopf und Rückenmark (von Tieren über 12 Monaten) und Milz von Ziegen und Schafen aus den menschlichen und tierischen Nahrungsketten entfernt und verbrannt werden. Und schliesslich stellt ein aktives und passives Überwachungssystem sicher, dass neuropathologische Erkrankungen bei Kleinwiederkäuern unter Beobachtung bleiben.

Gestützt auf die Ergebnisse aus diesem Überwachungssystem kann gefolgert werden, dass es unwahrscheinlich ist, dass bei den Kleinwiederkäuern in der Schweiz eine TSE verbreitet vorkommt. Dieses schliesst aber das vereinzelt Auftreten von TSE-Fällen nicht aus, und alle als erforderlich angesehenen Massnahmen zur Verhinderung der

Ausbreitung und Übertragung auf andere Spezies müssen konsequent umgesetzt werden. Hierzu gehört auch ein gut funktionierendes Überwachungsprogramm mit geeigneten diagnostischen Testverfahren.

Dank

Wir bedanken uns bei den Nutztierkliniken und pathologischen Instituten der Tierspitäler in Bern und Zürich, und bei Dr. C. Botteron und Dr. R. Fatzer vom NeuroCenter Bern, für die durchgeführten klinischen und pathologischen Untersuchungen; ausserdem beim Diagnostiklabor der Firma Prionics, für die Durchführung der Western Blots.

Literatur

- Andréoletti O., Berthon P., Marc D., Sarradin P., Grosclaude J., van Keulen L., Schelcher F., Elsen J.M., Lantier F.*: Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 2000, 12:3115–26
- Andrews A. H., Laven R., Matthews J. G.*: Clinical observations on four cases of scrapie in goats. *Vet. Rec.* 1992, 130:101.
- Baron T. G. M., Madec J.-Y., Calavas D.*: Similar Signature of the Prion protein in Natural Sheep Scrapie and Bovine Spongiform Encephalopathy-Linked Disease. *J. Clin. Mikrob.* 1999, 37:3701–3704.
- Baumgarten L., Heim D., Zurbriggen A., Doherr M. G.*: Vorkommen von Scrapie (Traberkrankheit) in der Schweiz: Eine anonyme Querschnittstudie. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2001, 143:539–547.
- Belt P. B., Muileman I. H., Schreuder B. E., Bos de Ruijter J., Gielkens A. L., Smits M. A.*: Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 1995, 76:509–517.
- Berthelin-Baker C.F., Austin A.R.*: Transmissible spongiform encephalopathies: clinical features. *Proc 17th ACVIM, Chicago*, 1999, 277–280.
- Bruce M.E.*: Strain typing studies of scrapie and BSE. *Methods in molecular medicine*. Eds. H.F. Baker, R.M. Ridley, Humana Press, Totowa, NJ. 1996, 223–236.
- Butler D.*: Brain mix-up leaves BSE research in turmoil. *Nature* 2001, 413:760.
- Capucchio M. T., Guarda F., Pozzato N., Coppolino S., Caracappa S., Di Marco V.*: Clinical signs and Diagnosis of Scrapie in Italy: A Comparative Study in Sheep and Goats. *J. Vet. Med.* 2001, 48:23–31.
- Chelle P.L.*: Un cas de tremblante chez la chèvre. *Bull. Acad. Vét. Fr.* 1942, 15:294–295.
- Clark A. M., Moar J.A.*: Scrapie: a clinical assessment. *Vet. Rec.* 1992, 130:377–378.
- Clouscard C., Beaudry P., Elsen J. M., Milan D., Dussaucy M., Bounneau C., Schelcher F., Chatelain J., Launay J. M., Laplanche J. L.*: Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 1995, 76:2097–2101.
- Collinge J., Sidle K. C., Meads J., Ironside J., Hill A. F.*: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996, 383:685–690.
- Comber T.*: Esq. and to Dr Hunter, Physician in New York, concerning the Rickets in sheep. *Letters to Reade Peacock. Nicoll, London, 1772* (Zitiert in Wooldridge et al., *Proceedings of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine, Edinburgh*, 1992, 78–89).
- Dawson M., Hoinville L. J., Hosie B. D., Hunter N.*: Guidance on the use of PrP genotyping as an aid to the control of clinical scrapie. *Scrapie Information Group. Vet. Rec.* 1998, 142:623–625.
- Department of health (DH), United Kingdom*: Monthly Creutzfeldt-Jakob Disease statistics. <http://www.doh.gov.uk/cjd/stats/jul02.htm>, 2002.
- Detwiler L.*: Portrait der Traberkrankheit bei Schaf und Ziege (Scrapie). *Prionen und Prionenkrankheiten*. Eds. B. Hörnlimann, D. Riesner, H. Kretzschmar; de Gruyter, 2001, 165–172.
- Detwiler L. A.*: Scrapie. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 1992, 11:491–537.
- Fankhauser R., Vandeveld M., Zwahlen R.*: Scrapie in der Schweiz? *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1982, 124:227–232.
- Ferguson N. M., Ghani A. C., Donnelly C.A., Hagenaars T.J., Anderson R. M.*: Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock. *Nature* 2002, 415:420–424.

- Foster J. D., Hope J., Fraser H.: Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.* 1993, 133:339–341.
- Foster J. D., Parnham D.W., Chong A., Goldmann W., Hunter N.: Clinical signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats. *Vet. Rec.* 2001a, 148:165–171.
- Foster J. D., Parnham D.W., Hunter N., Bruce M.: Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *J. Gen. Virol.* 2001b, 82:2319–2326.
- Foster J. D., Wilson M., Hunter N.: Immunolocalisation of the prion protein (PrP) in the brains of sheep with scrapie. *Vet. Rec.* 1996, 139:512–515.
- Goldmann W., Hunter N., Smith G., Foster J., Hope J.: PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J. Gen. Virol.* 1994, 75:989–995.
- Gravenor M. B., Cox D. R., Hoinville L. J., Hoek A., McLean A. R.: Scrapie in Britain during the BSE years. *Nature* 2000, 406:584–585.
- Hau C.M., Curnow R.N.: Separating the environmental and genetic factors that may be the cause of bovine spongiform encephalopathy. *Philos. Reans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1996, 351:913–920.
- Heggebo R., Press C. M., Gunnes G., Gonzalez L., Jeffrey M.: Distribution and accumulation of PrP in gut-associated and peripheral lymphoid tissue of scrapie-affected Suffolk sheep. *J. Gen. Virol.* 2002, 83:479–489.
- Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K.C., Gowland I., Collinge J., Doey L.J., Lantos P.: The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997, 389:448–450, 526.
- Hill A.F., Sidle K.C., Joiner S., Keyes P., Martin T.C., Dawson M., Collinge J.: Molecular screening of sheep for bovine spongiform encephalopathy. *Neurosci. Lett.* 1998, 23:159–162.
- Hoinville L.J.: A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 1996, 15:827–852.
- Hoinville L.J., Hoek A., Gravenor M. B., McLean A.R.: Descriptive epidemiology of scrapie in Great Britain: results of a postal survey. *Vet. Rec.* 2000, 146:455–461.
- Hoinville L.J., McLean A.R., Hoek A., Gravenor M.B., Wilesmith J.W.: Scrapie occurrence in Great Britain. *Vet. Rec.* 1999, 145:405–406.
- Hoinville L.J., Wilesmith J.W., Richards, M.S.: An investigation of risk factors for cases of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the 'feed ban'. *Vet. Rec.* 1995, 136:312–318.
- Hope J., Wood S.C.E.R., Birkett C.R., Chong A., Bruce M.E.R., Cairns D., Goldmann W., Hunter N., Bostock C.J.: Molecular analysis of ovine prion protein identifies similarities between BSE and an experimental isolate of natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 1999, 80:1–4.
- Hunter N., Goldmann W., Foster J.D., Cairns D., and Smith G.: Natural scrapie and PrP genotype: case-control studies in British sheep. *Vet. Rec.* 1997, 141:137–140.
- Ikedo T., Horiuchi M., Ishiguro N., Muramatsu Y., Kai-Uwe G. D., Shinagawa M.: Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *J. Gen. Virol.* 1995, 76:2577–2581.
- Kao R.R., Gravenor M.B., Baylis M., Bostock C.J., Chihota C.M., Evans J.C., Goldmann W., Smith A.J., McLean A.R.: The potential size and duration of an epidemic of bovine spongiform encephalopathy in British sheep. *Science* 2002, 295:332–335.
- Morgan K.L., Nicholas K., Glover M.J., Hall A.P.: A questionnaire survey of the prevalence of scrapie in sheep in Britain. *Vet. Rec.* 1990, 127:373–376.
- O'Rourke K.I., Baszler T.V., Parish S.M., Knowles D.P.: Preclinical detection of PrPsc in nictitating membrane lymphoid tissue of sheep. *Vet. Rec.* 1998, 142:489–491.
- Schreuder B.E.C., de Jong M.C.M., Pekelder J.J., Vellema P., Broker A.J.M., and Betcke H.: Prevalence and incidence of scrapie in the Netherlands: a questionnaire survey. *Vet. Rec.* 1993, 133:211–14.
- Schreuder B.E.C., van Keulen L.J.M., Vromans M.E.W., Langeveld J.P.M., and Smits M.A.: Preclinical test for prion diseases. *Nature.* 1996, 381:563.
- SSC – Scientific Steering Committee: Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions. Opinion of the European Scientific Steering Committee. 2001, 1–62.
- SSC – Scientific Steering Committee: Specified risk materials of small ruminants. Opinion of the European Scientific Steering Committee. 2000, 1–15.
- SSC – Scientific Steering Committee: The risk of infection of sheep and goats with Bovine Spongiform Encephalopathy agent. Opinion of the European Scientific Steering Committee. 1998; 1–23.
- Smith P.: BSE and sheep: current knowledge, risk assessment, SRM controls and options; 2002: <http://www.bsereview.org.uk/download/bse-sheep-seac.pdf>.
- Stack M.J., , Melanie Jane Chaplin M.J. Clark J.: Differentiation of prion protein glycoforms from naturally occurring sheep scrapie, sheep-passaged scrapie strains (CH1641 and SSBP1), bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases and Romney and Cheviot breed sheep experimentally inoculated with BSE using two monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol.* 2002, (online publication, 26 June 2002).
- Thorud K., Hagen G.: Die Scrapie-Bekämpfung auf nationaler Ebene. Prionen und Prionenkrankheiten. Eds. B. Hörnlimann, D. Riesner, H. Kretzschmar; de Gruyter, 2001, 506–509.
- Ulvund M.J.: Die Klinik der Scrapie. Prionen und Prionenkrankheiten. Eds. B. Hörnlimann, D. Riesner, H. Kretzschmar; de Gruyter, 2001, 284–289.
- USDA: Scrapie. Internetseite des United States Department of Agriculture, 2001; <http://www.aphis.usda.gov/oa/pubs/fscrapie.html>.
- Wells G.A., Hawkins S.A., Green R.B., Austin A.R., Dexter I., Spencer Y.I., Chaplin M.J., Stack M.J., Dawson M.: Preliminary observations on the pathogenesis

of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Vet. Rec.* 1998, 142:103–106.

Wilesmith J.W., Wells G.A., Cranwell M.P., Ryan J.B.: Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet. Rec.* 1988, 123:638–644.

Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens S.N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman

A., Smith P.G.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996, 347:921–925.

Wood J.N.L., Done S.H., Pritchard G.C., Wooldridge M.J.A.: Natural Scrapie in Goats: case histories and clinical signs. *Vet. Rec.* 1992, 131:66–68.

Korrespondenzadresse

Dr. D. Heim, Projekt TSE, Bundesamt für Veterinärwesen
Schwarzenburgstrasse 161, CH-3003 Bern, Fax: ++41 31 324 41 50, dagmar.heim@bvet.admin.ch

Manuskripteingang: 30. August 2002

In vorliegender Form angenommen: 20. September 2002