

Scrapie-Überwachung in der Schweiz.

I. Klinische Aspekte von neurologischen Erkrankungen bei Schaf und Ziege

E. Maurer¹, C. Botteron¹, F. Ehrensperger⁵, R. Fatzer¹, A. Jaggy², C. Kolly⁴, M. Meylan³, A. Zurbriggen¹, M. G. Doherr¹

¹ Abteilung Klinische Forschung, ² Abteilung Klinische Neurologie, ³ Wiederkäuerklinik und ⁴ Institut für Tierpathologie der Universität Bern, ⁵ Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich

Zusammenfassung

Die Traberkrankheit (Scrapie) der Kleinwiederkäuer manifestiert sich klinisch sehr uneinheitlich. Die Hauptsymptome Bewegungsstörungen, Sensibilitätsstörungen, Verhaltensstörungen und Auszehrung kommen selten gemeinsam vor. Es sind Scrapie-Fälle beschrieben, bei denen nur einer dieser Symptomkomplexe zu finden ist. Entsprechend problematisch ist die klare Definition eines klinischen Verdachtsfalles. Auch Tiere mit anderen das ZNS beeinflussenden Erkrankungen wie Listeriosis, Polioenzephalomazie, Zerebrospinale Nematidiasis und Enterotoxämie zeigen bei sorgfältiger klinisch-neurologischer Untersuchung Scrapie-Symptome und sind als Verdachtsfälle anzusehen. Eines von 22 in unserer Studie intensiv klinisch untersuchten Kleinwiederkäuern, eine Ziege mit Gliomatosis cerebri und Haarlingen, zeigte die meisten Scrapie-Symptome. Der Befund des einseitigen Kopfnervenausfalles könnte als quasi-Ausschlusskriterium dienen. Die Resultate zeigen die Bedeutung der postmortalen Untersuchungen des Gehirns von neurologisch erkrankten Tieren zum Ausschluss von Scrapie auf. Dieses Bewusstsein, dass die Abklärung aller neurologisch erkrankten Schafe und Ziegen einen wichtigen Beitrag zur nationalen Scrapie-Überwachung darstellen, soll dazu veranlassen, vermehrt Tiere zur neuropathologischen Untersuchung einzusenden.

Schlüsselwörter: Kleinwiederkäuer, Differentialdiagnose, Neurologie, transmissible spongiforme Enzephalopathie, Scrapie

Swiss scrapie surveillance. I. Clinical aspects of neurological diseases in sheep and goats

Small ruminants infected with scrapie show a large range of often unspecific clinical symptoms. The most-often described signs, locomotion, sensibility and behavioural disorders and emaciation, rarely occur together, and cases have been described in which only one of those signs was detectable. Thus, formulating a well-circumscribed definition of a clinical suspect case is difficult. Most animals with CNS-affecting diseases such as listeriosis, polioencephalomalacia, cerebrospinal nematodiasis and enterotoxemia will, in a thorough neurological examination, show at least some scrapie-like symptoms. Among the 22 neurological field cases examined in this study, a goat with cerebral gliomatosis and hair lice showed the closest similarity to clinical scrapie. The unilateral deficiency of the cerebral nerves has potential as an clinical exclusion criterion for scrapie. However, the laboratory confirmation – or exclusion – of scrapie remains important. It thus needs to be realized that a consistent and thorough examination of neurologically diseased small ruminants (including fallen stock) is the backbone of a good surveillance system for these diseases. This should be a motivation for submitting adult sheep and goats for neuropathological examination.

Keywords: small ruminants, differential diagnosis, neurology, transmissible spongiform encephalopathy, Scrapie

Einleitung

Die Traberkrankheit (Scrapie) der Schafe und Ziegen, eine transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE), ist weltweit verbreitet. Sie wurde in der

Schweiz erstmals 1981 diagnostiziert (Fankhauser et al., 1982). Der Verlauf ist chronisch-progressiv und endet nach meist mehrjähriger Inkubation und einer

klinischen Phase von zwischen einer Woche und 8.5 Monaten mit dem Tod (Sargison, 1995). Die jährliche Scrapie-bedingte Mortalität in Problembetrieben in anderen Ländern liegt bei 3–5 %, aber auch von 10–20% Verlusten wurde berichtet (Detwiler, 2001). In der Schweiz wurden zwischen 1991 und 2003 sechs Scrapie-Fälle diagnostiziert, in den betroffenen Herden fand man jeweils nur das eine erkrankte Tier (www.bvet.admin.ch). In einer 1998/99 durchgeführten Fragebogen-Studie wurde die beobachtete Scrapie-Häufigkeit von den Schafbesitzern als sehr niedrig angesehen (Baumgarten et al., 2001).

Die klinischen Befunde bei Scrapie werden in vier Gruppen eingeteilt: Verhaltensstörungen, Sensibilitätsstörungen, Bewegungsstörungen und allgemeine Symptome (Parrey, 1983).

In der Literatur werden über 50 verschiedene klinische Befunde mit Scrapie in Zusammenhang gebracht (Parrey, 1983; Clark und Moar, 1992; Sargison, 1995; Capucchio et al., 2001; Foster et al., 2001; Ulvund, 2001). Die Änderungen des Verhaltens wie Unruhe, Ängstlichkeit (in Distanz breitbeinig stehen bleiben, starrer Blick), Hyperästhesie (Überempfindlichkeit auf Berührung, Licht oder Lärm) und Stressanfälligkeit zeigen sich oft schon zu Beginn der klinischen Erkrankung. Auch Zähneknirschen und Speicheln werden beobachtet. Milder Juckreiz zeigt sich oft nur indirekt durch abgeriebenes Vlies oder Haar. Die Sensibilität kann durch Kratzen des Rückens getestet werden. Die Tiere mit Juckreiz reagieren darauf mit Zeichen des Wohlbefindens wie knabbernde Bewegungen mit Lippen und Zunge («Gnubbern») und Strecken des Halses. In fortgeschrittenem Stadium kratzen, scheuern und benagen sie sich. Die Bewegungsstörungen manifestieren sich als Tremor (des Kopfes oder des ganzen Körpers), als abnormales Aufstehen, als Gangveränderung wie Ataxie, Paraparese, manchmal auch Tetraparese, Hypermetrie, als spontanes Umfallen, Kollabieren oder als Festliegen. Der deutsche Name «Traberkrankheit» beruht auf einem Teil dieser Bewegungsstörungen. Störungen der Gehirnnervenfunktionen sind selten;

Blindheit oder ein beidseitig herabgesetzter oder aufgehobener Drohreflex, Opisthotonus oder eine Kopftiefhaltung werden gelegentlich beobachtet. Symptome, welche klinisch gegen Scrapie sprechen, sind einseitige neuromuskuläre Ausfälle (Parrey, 1983). Dazu zählen auch einseitige Kopfnervenausfälle; einzig Kreiswandern wird gelegentlich bei Scrapie beobachtet (Berthelin-Baker und Austin, 1999).

Häufig gefundene Allgemeinsymptome sind chronisch progressive Abmagerung und Schwäche. Foster et al. (2001) berichteten von plötzlichen Todesfällen ohne vorgängige Symptome als Verlaufsform von experimentell mit Scrapie oder BSE infizierten Schafen und bestätigten damit Clark und Moar (1992), welche dieses bei 16% der von ihnen untersuchten Scrapie-positiven Schafe beschrieben haben. Von letzteren Autoren wurden in nur 9% aller untersuchten Scrapie-Fälle die vier «klassischen» klinischen Scrapie-Symptome Juckreiz, Hyperästhesie, Auszehrung und Ataxie in Kombination beobachtet. Häufiger beschrieben sind Verlaufsformen mit Symptomen aus nur einer, zwei oder drei der von Parrey (1983) beschriebenen vier Gruppen (Clark und Moar, 1992; Ulvund, 2001). Durch die Vielfalt der möglichen Verlaufsformen ist auch die Anzahl der differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Erkrankungen sehr hoch.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die in der Literatur beschriebenen Symptome der Traberkrankheit mit den Befunden aus drei Gruppen von in der Schweiz untersuchten Kleinwiederkäuern zu vergleichen. Dabei sollten diese sich mit neurologischen Symptomen präsentierenden Tiere neuropathologisch weiter abgeklärt und auf ihre Eignung als Scrapie-Verdachtsfälle untersucht werden. Weiterhin sollten die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen unter den neurologischen Erkrankungen in der Schweizer Schaf- und Ziegenpopulation beschrieben werden. Die epidemiologischen Aspekte dieser Studie werden in einer anderen Arbeit behandelt (Maurer, 2004).

Untersuchungsgruppen	Anzahl Fälle	Zeitraumen
1. Eingesandte Kleinwiederkäuer	238	Januar 1999– Juli 2002
1.1. Klin. Studie: Klinisch & neuropath. untersucht	22	Oktober 2001–Juli 2002
1.2. Klin. Studie: Anamnese, neuropath. untersucht	55	Oktober 2001–Juli 2002
1.3. ZNS-Fälle, Archiv	161	Januar 1999–Oktober 2001
2. Verendete Kleinwiederkäuer, Tiermehlfabrik	335	Oktober 2000–Juli 2002
Total	573	Januar 1999–Juli 2002

Tabelle 1: Herkunft der insgesamt 573 histologisch und mit Hilfe der IHC PrPSc-Färbung auf Scrapie und andere neurologische Erkrankungen untersuchten Kleinwiederkäuer und Zeitraumen der Studien.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt die Daten von 573 Kleinwiederkäuern (436 Schafe, 137 Ziegen) im Zeitraum Januar 1999–Juli 2002 ausgewertet. Diese Tiere rekrutierten sich aus den Kategorien (1) eingesandte und (2) verendete (umgestandene) Kleinwiederkäuer (Tab. 1). Über 80% der eingesandten Tiere waren > 12 Monate (adult) und 11% waren zwischen 6 und 12 Monate alt (Heim et al., 2002). Unter den 335 verendeten Kleinwiederkäuern befanden sich ausschliesslich adulte Tiere.

Aktuelle klinische Fälle

In die Gruppe einbezogen wurden Tiere, die gemäss Schweizer Tierseuchenverordnung (TSV, Art. 176) als Scrapie-Verdachtsfall gelten. Dazu gehören adulte (möglichst >12 Monate alte) Schafe oder Ziegen mit einem Vorbericht von zentralnervösen Symptomen, Verhaltensstörungen, Bewegungsstörungen, Sensibilitätsstörungen, oder unspezifischen Scrapie-Symptomen wie chronische Auszehrung oder plötzliche Todesfälle. Die praktizierenden TierärztInnen, der BGK/SSPR und KantonstierärztInnen wurden im Herbst 2001 über das Projekt informiert. Zusätzlich wurden entsprechende Aufrufe in landwirtschaftlichen Zeitungen veröffentlicht. Die daraufhin gemeldeten Tiere wurden entweder im Rahmen eines Bestandsbesuches klinisch untersucht (Tab. 1, Kategorie 1.1) oder mit entsprechendem Vorbericht zur Sektion eingesandt (Tab. 1, Kategorie 1.2).

An 22 lebenden Tieren wurde systematisch eine neurologische und bei entsprechender Indikation eine dermatologische Untersuchung durchgeführt. Die Läsionen innerhalb des Nervensystems wurden nach Vandeveld et al. (2001) lokalisiert und die Tiere nach einem Punkteschema auf das Vorhandensein der am häufigsten beschriebenen klinischen Symptome der Traberkrankheit beurteilt. Bei günstiger Prognose wurden die Tiere dem hofeigenen Tierarzt zur Behandlung überwiesen und bei Genesung für diese Studie als Scrapie-unverdächtig (negativ) klassifiziert. Bei Verdacht auf metabolische Erkrankungen wie Hypokalzämie, Trächtigkeitstoxikose, Weidetetanie, Nieren- oder Leberschädigung oder Weisßmuskelerkrankung wurden Ca^{2+} , Mg^{2+} , CK, ASAT, GLDH, Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff bestimmt, und zusätzlich eine Urinanalyse mit Hilfe des Combur¹⁰ Tests[®] durchgeführt (Smith und Sherman, 1994a; Behrens et al., 2001b). Serologische Abklärungen wurden bei Verdacht auf Räude (Ochs et al., 2001), Borna Krankheit (Götzmann, 2001), *Caprine Arthritis Enzephalitis* (CAE) und *Maedi Visna* (Zanoni et al., 1994) durchgeführt. Bei Tieren mit chronischer

Abmagerung (meist in Kombination mit Schwäche) wurde eine parasitologische Kotuntersuchung und – im Falle der Euthanasie – eine Gesamtsektion durchgeführt. Auf Basis der Anamnese und der Sektionsbefunde wurden weiterführende Untersuchungen angeordnet. Bei Fällen mit histologischem Verdacht auf Visna oder CAE wurde ein RT-PCR zum Nachweis von viraler RNA durchgeführt (Mäschli, 2003). *Clostridium perfringens* und das Gen des Epsilon-Toxins wurden nach der von Miserez et al. (1998) beschriebenen Methode nachgewiesen. *Listeria monocytogenes* wurde bakteriologisch (Kultur) nachgewiesen (Johnson, 1995). Der Nachweis der Endo- und Ektoparasitosen wurde nach den von Rommel et al. (2000) beschriebenen Methoden durchgeführt.

Klinische Fälle aus dem Archiv

Die Fälle aus der klinischen Studie wurden durch 161 Archiv-Fälle, überwiegend Kleinwiederkäuer, die im Zeitraum Januar 1999–Oktober 2001 auf Grund von neurologischen Symptomen zur Abklärung an ein (neuro-) pathologisches Institut der Univeritäten Bern und Zürich eingesandt wurden, ergänzt (Tab. 1).

Verendete (umgestandene) Tiere

Aus dem Zeitraum Oktober 2000–Juli 2002 standen ZNS-Proben von 335 verendeten Kleinwiederkäuern aus der ganzen Schweiz (erhoben an der Tiermehlfabrik Bazenheim) zur Verfügung.

Neuropathologische Untersuchung aller Tiere

Die Diagnostik der neurologischen Erkrankungen erfolgte durch die histologische Beurteilung der mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Schnitte entweder der rechten oder der linken Hirnhälfte (Jubb et al., 1993; Summers et al., 1995; Koestner et al., 1999). Zur Untersuchung auf Scrapie wurden alle Fälle zusätzlich mit einer immunhistochemischen PrP^{Sc}-Färbung (IHC, OIE Manual, 2000) untersucht. Bei Vorhandensein von unfixiertem ZNS-Gewebe wurden TSE-Schnelltests zum Nachweis von PrP^{Sc} durchgeführt. Zur Bestätigung von *Listeria monocytogenes* (Jungi et al., 1997) und BornaVirus (Götzmann, 2001) dienten spezifische IHC-Färbungen. Verdacht auf Gliomatosis cerebri wurde jeweils durch eine *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) – Färbung bestätigt (Vandeveld et al., 1985).

Ergebnisse

Auswertung der klinischen Symptome

Die 22 systematisch auf Scrapie-Symptome untersuchten Kleinwiederkäuer zeigten durchschnittlich 6 (2–1) der gesuchten Symptome (Tab. 2.1 und 2.2).

Tabelle 2.1: Scrapie-Symptome der klinisch untersuchten Kleinwiederkäuer (Fälle 1–11)

Fallnummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Schaf (S), Ziege (Z)	Z	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Z
Abmagerung (BCS < 2)	•	•	•		•				•		
Abgeriebenes Vlies, Haar	•	•	•		•						
Juckreiz, sich kratzen											
Gnubbern (Reflex)	•	•	•		•						
Hyperästhesie						•	•				
Ängstlichkeit								•	•		
Zähneknirschen	•					•	•		•		•
Vermehrter Speichelfluss	•				•						
Tremor (Kopf / Körper)				•	•					•	•
Breitbeiniges Stehen, HE	•	•	•	•							
Kopftiefhaltung	•			•			•				•
Drohreflex bds. reduziert						•	•		•		
Blindheit						•	•		•		
Opisthotonus										•	
Abnormales Aufstehen	•	•	•	•		•	•	•			•
Ataxie	•		•	•	•	•		•			
Hypermetrie	•	•	•					•			
Parese, gestörte Proprio.	•		•	•	•	•	•	•			
Umfallen, Kollabieren	•	•	•		•			•	•	•	
Festliegen										•	•
Anzahl Scrapiesymptome	11	9	9	8	8	7	7	6	6	6	5
Klinisch Sc-verdächtig	•		•		•	•	•		•		
Diagnose	<i>Glomatositis cerebri, Haarlinge</i>	<i>Nicht-eitrige Enzephalitis, Salmonellose</i>	<i>Endoparasitose, Leberabszess</i>	<i>Listeriose</i>	<i>Hepatoenzephalopathie, Haarlinge</i>	<i>Polioenzephalomalazie</i>	<i>Nicht-eitrige Meningoenzephalitis</i>	<i>Visna</i>	<i>Borna Krankheit</i>	<i>Tetanus, Vaginaperforation</i>	<i>Listeriose</i>

Anhand der einseitig herabgesetzten Hirnnervenfunktionen konnte Scrapie klinisch bei 9 Fällen praktisch ausgeschlossen werden; darunter alle Listeriosefälle mit Ausnahme des Falles 18, einer *L. monocytogenes* – Meningoenzephalitis im Anschluss an einen Abort. Bei einem an Tetanus erkrankten Schaf (Fall 10) und bei dem abgemagerten Schaf mit einer Zahnfraktur (Fall 21) konnte aufgrund der jeweils typischen klinischen Symptomatik Scrapie ebenfalls praktisch ausgeschlossen werden. Am Scrapie-ähnlichsten waren die Symptome einer Ziege (Fall 1), welche dem Kantonstierarzt als Scrapie-Verdachtsfall gemeldet worden war. Das Tier war an *Glomatositis cerebri* erkrankt und litt zusätzlich an Haarlingen und Endoparasiten. Bei weiteren 10 Tieren wurde ein breites Spektrum von bei Scrapie vorkommenden Symptomen gefunden (Tab. 2.1 und 2.2).

Diese 11 Tiere müssen als reelle Scrapie-Verdachtsfälle angesehen werden.

Auswertung der Anamnesen

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen 22 klinisch untersuchten Tieren wurden die Anamnesen von 55 weiteren während der klinischen Studie neuropathologisch untersuchten Tieren analysiert (Tab. 1, Gruppe 1.2). Neurologische Symptome kamen bei 65 (84%) der insgesamt 77 Tiere vor, Bewegungsstörungen wurden bei 57 Tieren (74%) beschrieben. Verhaltensstörungen, Sensibilitätsstörungen, Auszehrung und plötzlicher Tod sowie spezifische Symptome wie Ataxie oder Festliegen wurden mit geringeren Frequenzen bei diversen Krankheiten gesehen (Tab. 3).

Tabelle 2.2: Scrapie-Symptome der klinisch untersuchten Kleinwiederkäuer (Fälle 12–22).

Fallnummer	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Schaf (S), Ziege (Z)	Z	Z	S	Z	S	Z	Z	S	Z	S	S
Abmagerung (BCS < 2)			•			•			•	•	
Abgeriebenes Vlies, Haar											
Juckreiz, sich kratzen											
Gnubbern (Reflex)											
Hyperästhesie			•	•		•	•				
Ängstlichkeit											
Zähneknirschen	•									•	•
Vermehrter Speichelfluss		•								•	•
Tremor (Kopf / Körper)	•		•	•				•			
Breitbeiniges Stehen, HE											
Kopftiefhaltung	•										
Drohreflex bds. reduziert		•		•	•						
Blindheit											•
Opisthotonus											
Abnormales Aufstehen	•	•			•						
Ataxie											
Hypermetrie											
Parese, gestörte Proprio.					•						
Umfallen, Kollabieren					•						
Festliegen	•	•	•	•		•	•	•	•		
Anzahl Scrapiesymptome	5	5	5	4	4	3	3	2	2	2	2
Klinisch Sc-verdächtig			•		•		•		•		•
Diagnose	<i>Listeriose</i>	<i>Listeriose</i>	<i>Endoparasitose</i>	<i>Listeriose</i>	<i>Mastitis und Hypokalzämie</i>	<i>Zerebrospinale Nematodiasis</i>	<i>Listeriose, Meningoenzephalitis</i>	<i>Listeriose</i>	<i>Zerebrospinale Nematodiasis</i>	<i>Zahnfraktur</i>	<i>C. perfringens Typ D</i>

Relative Häufigkeiten der zentralnervösen Erkrankungen

In insgesamt 187 (von 573) untersuchten Fällen konnten neuropathologische Diagnosen gestellt werden (Tab. 4); darunter war der Scrapiefall aus dem Jahr 1999. Die restlichen 386 untersuchten Gehirne zeigten minimale oder keine histopathologischen Veränderungen. Mit Ausnahme des Scrapie-Falles aus 1999 waren alle Gehirn-Proben PrP^{Sc}-negativ in der Immunhistochemie und in den eingesetzten Schnelltestverfahren. Unter den 238 eingesandten Fällen wurden trotz anamnestischer Hinweise auf eine zentralnervöse Erkrankung bei 106 Gehirnen (44.5%) keine histopathologischen Veränderungen gefunden. Die Ursachen für die klinischen Symptome dieser Fälle waren unterschiedlichster Art und deckten ein breites pathologisches Spektrum ab. Auch die für die Scrapie-Überwachung differentialdiagnostisch wichtigen

Erkrankungen Trächtigkeitstoxikose, Pansenazidose und Hypokalzämie befanden sich laut Anamnesen und Sektionsberichten darunter.

Diskussion

Ein breites Spektrum an Erkrankungen verursacht vergleichbare klinische Symptome wie die Traberkrankheit. Alle von uns klinisch untersuchten Schafe und Ziegen mit neurologischen Symptomen zeigten Scrapie-typische Symptome in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung. Für Scrapie wurde bisher keine umfassende Studie veröffentlicht, in der die klinischen Befunde bei neurologisch erkrankten Kleinwiederkäuern verschiedener Länder, Rassen und Genotypen systematisch verglichen wurden. Aufgrund der beschriebenen vielfältigen Manifestations-

Tabelle 3: Anamnestic beschriebene Symptome (absolut und in % von 77 Tieren) aus der klinischen Studie und die abschliessenden Diagnosen bei diesen Schafen und Ziegen. Mehrfachnennungen sind möglich.

Symptome	Tiere	Gestellte Diagnosen
Ataxie	19 (25%)	Listeriose, zerebrospinale Nematodiasis, CCN, Endoparasitose, Visna, Hepatoenzephalopathie, Gliomatosis cerebri, Tetanus, Leukoenzephalitis (Verdacht auf eine virale Ätiologie)
Festliegen	27 (35%)	Listeriose ² , CCN ² , zerebrospinale Nematodiasis ¹ , granulomatöse Enzephalitis, Hypokalzämie und Mastitis, Endoparasitose ² , Sepsis und Hämolyse, Tetanus ² , Enterotoxämie, Tympanie
Verhaltensstörungen (Ängstlichkeit oder Hyperästhesie)	26 (34%)	Borna Krankheit, Visna, CCN, Listeriose, metabolische Enzephalopathie, Endoparasitose, zerebrospinale Nematodiasis
Sensibilitätsstörungen (Juckreiz oder Vlies- / Haarverlust)	4 (5%)	Mallophagen (Haarlinge), Alopecia symptomatica (aufgrund einer chronisch zehrenden Endoparasitose, Fall 3, Tab. 2.1)
Auszehrung	10 (13%)	Endoparasitose, Zahnfraktur, Pseudotuberkulose, zerebrospinale Nematodiasis, Hepatoenzephalopathie, Gliomatosis cerebri (mit zusätzlicher Endoparasitose), metabolische Enzephalopathie
Plötzlicher Tod	13 (16%)	Enterotoxämie (C. perfringens Typ D), CCN, Listeriose, nekrotisierende Colitis, metabolische Enzephalopathie

¹ mit normalem Bewusstsein; ² mit tonischen / klonischen Krämpfen

möglichkeiten erscheint es uns aber unwahrscheinlich, dass vergleichbar einfache Regeln für die klinische Diagnose der Traberkrankheit aufgestellt werden können, wie sie für die bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) des Rindes beschrieben sind (Braun, 2002). Nimmt man aber die Liste der für Scrapie beschriebenen Differentialdiagnosen (Smith und Sherman, 1994b; Ulvund, 2001) als Basis, hätten 74% der 187 Fälle in unserer Studie mit histopathologischen ZNS-Veränderungen als klinisch Scrapie-ver-

dächtig eingestuft werden müssen. Einseitige Kopfnervenausfälle sind eher ein Hinweis auf Listeriose oder Visna als Ursache der neurologischen Symptome. Da diese zu den in der Schweiz meldepflichtigen Erkrankungen gehören, sollten auch sie zur weiteren Abklärung gelangen. Weitere neurologische Symptome wie Kopfpresen, Drangwandern, Blindheit, Nystagmus, Myoklonien oder Krämpfe werden ebenfalls nur selten bei Scrapie beschrieben (Sargison, 1995). Sie dürfen nicht zum klinischen Ausschluss der Traberkrankheit führen, machen Scrapie aber weniger wahrscheinlich.

Durch eine erfolgreiche Therapie oder das Überleben des Patienten für mindestens 1 Jahr nach Auftreten neurologischer Symptome kann Scrapie als Ursache praktisch ausgeschlossen werden. Das war in unserer Studie bei klinisch untersuchten Fällen mit Dermatitis, therapierbarer CCN, Ekto- und Endoparasitosen der Fall. Endet die Erkrankung fatal, dann sollte immer eine neuropathologische Untersuchung des Gehirnes zum Ausschluss der Traberkrankheit erfolgen. Im Praxis-Alltag erweisen sich weiterführende labordiagnostischen Abklärungen auf andere Krankheiten – vor allem bei Fällen mit schlechter Prognose – meist als zu aufwendig. Die Euthanasie und rasche Einsendung des Kopfes zur Untersuchung auf neuropathologische Erkrankungen inklusive Scrapie stellt hier einen sinnvollen Kompromiss dar. Die hämatologischen, blutchemischen und Liquorwerte sind bei an Scrapie erkrankten Tieren nicht spezifisch verändert (Ulvund, 2001).

Adulte Einzeltiere aus ansonsten gesunden Herden, welche ohne vorherige Symptome verenden, sollten auf Grund der Beschreibungen von Foster et al.

Tabelle 4: Histopathologische Diagnosen bei 187 Schafen und Ziegen mit histologischen ZNS-Veränderungen (aus Gruppe 2: Verendete Kleinwiederkäuer)

Gestellte Diagnosen	Anz.	%
Listeriose	44	23
Metabolisch-toxische Enzephalopathien unbekannter Ätiologie	31	17
Polioenzephalomalazie (CCN)	25	13
Zerebrospinale Nematodiasis	15	8
Fokale symmetrische Enzephalomalazie	14	7
Nicht eitrige Enzephalitis	13	7
Nicht eitrige Meningoenzephalitis	7	4
Hirnodem	7	4
Seltenere Diagnosen ¹	31	17

¹ Nicht eitrige Meningitis und/oder Chorioiditis, Eitrige Meningitis und/oder Chorioiditis, Vaskulopathie (je 4), Gliomatosis cerebri (3), Visna, Borna-Krankheit, Eitrige Otitis media-interna mit Hypophysenabszess/Meningitis (je 2), Scrapie, Eitrige Discospondylitis und Osteomyelitis, Eitrige Einschmelzungen im rostralen Grosshirncortex und Siebbein, Fokale granulomatöse Enzephalitis, Kleinhirnatrophie, Trauma, Kompression des Rückenmarks, Gliose, Fokale Malazie mit Sklerose, Subependymale bindegewebige Narbe (je 1)

(2001) und Clark und Moar (1992) ebenfalls als Scrapie-Verdachtsfälle angesehen und neuropathologisch abgeklärt werden. Dieses trifft auch auf Tiere zu, die nach chronischer Abmagerung unbekannter Ätiologie verenden. Auf den Shetland Inseln waren 26% aller tot aufgefundenen Schafe Scrapie-positiv (Clark und Moar, 1992). EU-weit betrug die Scrapie-Prävalenz in der Risiko-Population (>99% verendete Tiere) nur 0.1% (EU, 2003), und in der Schweiz wurde bisher kein verendeter Kleinwiederkäuer mit Scrapie diagnostiziert. Entsprechende Unterschiede zwischen Regionen sind vermutlich auf Differenzen in der Gesamt-Scrapie-Prävalenz, auf unterschiedliche Haltungssysteme und die genetische Scrapie-Empfänglichkeit der Schafe zurückzuführen.

Auf die Ätiologien der in der Studie gefundenen neuropathologischen Erkrankungen wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen, sondern auf die einschlägige Fachliteratur (Dahme und Schmahl, 1999; Behrens et al., 2001a; Behrens et al., 2001c; Pusterla et al., 2001) verwiesen.

Wenn eine Krankheit wie Scrapie selten vorkommt, rangiert sie tief auf der Liste der zu berücksichtigenden Differentialdiagnosen – ausser es manifestieren sich gleichzeitig mehrere der typischen Symptome. An der Tatsache, dass unter den verendeten und den als Verdachtsfälle eingesandten Kleinwiederkäuern ein vergleichbares Spektrum an Diagnosen gestellt werden kann, zeigt sich, dass eine klare Unterscheidung zwischen meldepflichtigen und nicht-meldepflichtigen Erkrankungen im Feld nicht stattfindet, oder dass ein Teil der als verdächtig angesehenen Tiere nicht gemeldet werden. Letzteres wird möglicherweise durch die Sorge der Tierhalter vor den Konsequenzen, sollte die Traberkrankheit in ihrer Herde diagnostiziert werden, gefördert. Die Schweizer Tierseuchenverordnung schrieb bisher eine Schlachtung der Herde, ein zweijähriges Halteverbot für Kleinwiederkäuer und ein vierjähriges Halteverbot für Auen vor (TSV, Art. 178). In der EU werden seit 2002 in von Scrapie betroffenen Herden meist nur die genetisch empfänglichen Tiere getötet. Zusätzlich hat ein europäisches Zuchtprogramm zum Ziel, innerhalb weniger Generationen über eine ge-

netisch Scrapie-resistente Population zu verfügen. Dieses Vorgehen könnte möglicherweise auch in der Schweiz zu einer grösseren Kooperationsbereitschaft der Schaf- und Ziegenhalter bei der Überwachung und Kontrolle von Scrapie führen, die entsprechenden Zuchtprogramme sind aber international nicht unumstritten. Weitere Massnahmen wie beispielsweise die Kostenübernahme der Einsendung der Köpfe neurologisch erkrankter Kleinwiederkäuer durch die kantonalen Veterinärämter und der Verzicht auf Konsequenzen (Massnahmen im Verdachtsfall) vor einer endgültigen Diagnose könnten möglicherweise die Abklärungsrate steigern.

Die grundlegende Forderung der TSV, alle adulten Kleinwiederkäuer mit therapieresistenten zentralnervösen Befunden, Juckreiz, chronischer Abmagerung oder plötzlichem Umstehen aus unbekanntem Grund als potentielle Scrapie-Verdachtsfälle anzusehen und entsprechend abzuklären, ist auf der Grundlage unserer und auch anderer Untersuchungen begründbar und stellt eine wichtige Komponente der nationalen Scrapie-Überwachung dar.

Dank

Wir danken den TierärztInnen in der Praxis und den beteiligten TierhalterInnen für die Überweisung der Fälle, Dagmar Heim, den KantonstierärztInnen, dem BGK und verschiedenen kantonalen Sektionen der GST für Ihre Unterstützung des Projektes, den KollegInnen der klinischen und paraklinischen Institute der Universitäten Bern und Zürich für Ihre Mitarbeit in der Diagnostik, insbesondere die Lentivirus-Gruppe. Besonderen Dank gebührt Lydia Baumgarten, Anne Muhle und Christine Berthelin-Baker für ihre praktische und kompetente Beratung zu Beginn der Studie und Dres. Müller für die Entnahme der Gehirne in Bazenheid. Die Studie wurde durch das Bundesamt für Veterinärwesen (BVET) und das Bundesamt für Bildung und Wissenschaft (BBW, 98.0211/EU-FAIR 97-6056 und BBW 98.0212/EU-FAIR 98-7021) finanziert.

Surveillance de la tremblante (Scrapie) en Suisse. I. Aspect clinique des affections neurologiques chez les moutons et chèvres

La tremblante (Scrapie) des petits ruminants se manifeste cliniquement de façon très variable. Les symptômes principaux, constitués par des troubles locomoteurs, de sensibilité et de comportement ainsi que par un affaiblissement, se présentent rarement ensemble. Des cas sont décrits dans lesquels un seul de ces symptômes est constaté. La définition claire d'un cas de suspicion clinique est donc problématique. Des animaux présentant d'autres affections affectant le CNS, comme la listériose, la polioencephalomalacie, les nématodiasés cerebrospinales et l'enterotoxémie, montrent, lors d'un examen neurologique approfondi, des symptômes de tremblantes et doivent être considérés comme des cas suspects. L'un des 22 petits ruminants examinés intensivement dans le cas de notre étude, une chèvre souffrant de gliomatose cérébrale et de poux, présentait la plupart des symptômes de la tremblante. La constatation d'une atteinte unilatérale des nerfs crâniens pourrait quasiment servir de critère d'exclusion. Les résultats mettent en évidence l'importance de l'examen post mortem du cerveau des animaux atteints de troubles neurologiques pour exclure la tremblante. La prise de conscience que le diagnostic exact de tous les cas d'affections neurologiques chez les chèvres et les moutons représente une contribution importante à la surveillance nationale de la tremblante devrait conduire à ce qu'un plus grand nombre d'animaux soient envoyés en vue d'examens neuropathologiques.

Sorveglianza della scrapie in Svizzera. I. aspetti clinici delle malattie neurologiche nelle pecore e capre.

La malattia del trotto (scrapie) dei piccoli ruminanti si manifesta clinicamente in maniera non uniforme. I sintomi principali quali disturbi del movimento, della sensibilità, del comportamento e tisi compaiono raramente insieme. Descritti troviamo casi di scrapie nei quali si trova solo uno di questi complessi sintomi. La chiara definizione di un caso clinico sospetto è difficile. Anche animali con altre malattie che influenzano il sistema nervoso centrale quali listeriosi, polioencefalomacia, nematodiasi encefalospinale e enterossemia mostrano sotto un esame scrupoloso clinico-neurologico sintomi di scrapie e sono da considerare come casi sospetti. Nel nostro studio uno dei 22 piccoli ruminanti presi in esame in modo clinico intensivo, una capra con gliomatosi cerebrale e pidocchi, mostrava la maggior parte dei sintomi di scrapie. La diagnosi di deficit parziale dei nervi della testa potrebbe servire quasi da criterio di esclusione. I risultati evidenziano il significato delle analisi post mortem del cervello di animali neurologicamente malati per escludere la scrapie. La consapevolezza che, un esame chiarificatore di tutte le pecore e le capre neurologicamente malate dà un importante contributo alla sorveglianza della scrapie in Svizzera, deve portare ad un aumento di animali inviati all'esame.

Literatur

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.

Behrens H., Ganter M., Hiepe T.: Lehrbuch der Schafkrankheiten. Parey Buchverlag, Berlin, 2001a, 148–151; 2001b, 457; 2001c, 273 sowie 2001d, 43.

Berthelin-Baker C.F., Austin A.R.: Transmissible spongiform encephalopathies: clinical features. Proc. 17th ACVIM, Chicago, 1999, 277–280.

Braun U.: Klinische Symptome und Diagnose von BSE. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2002, 144:645–651.

Capucchio M.T., Guarda E., Pozzato N., Coppolino S., Caraccappa S., Di Marco V.: Clinical signs and Diagnosis of Scrapie in Italy: A Comparative Study in Sheep and Goats. J. Vet. Med. A 2001, 48:23–31.

Clark A.M., Moar J.A.: Scrapie: a clinical assessment. Vet. Rec. 1992, 130:377–378.

Dahme E., Schmahl W.: Nervensystem. In: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Hrsg. E. Dahme und E. Weiss, Enke Verlag, Stuttgart, 1999, 359–423.

Detwiler L.A.: Portrait der Traberkrankheit bei Schaf und Ziege (Scrapie). In: Prionen und Prionenkrankheiten. Hrsg. B. Hörnlimann, D. Riesner, H. Kretzschmar, De Gruyter Verlag Berlin 2001, 165–172.

EU 2003: Results of the European Sheep testing program 2003.

http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/bse/tse_sheep_cumul_12-03_en.pdf

Fankhauser R., Vandeveld M., Zwahlen R. Scrapie in der Schweiz? Schweiz. Arch. Tierheilk. 1982, 124:227–232.

- Foster J.D., Parnham D., Chong A., Goldmann W., Hunter N. *Clinical: signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats.* J. Gen. Virol. 2001, 148:165–171.
- Götzmann R.: Untersuchungen zur Epidemiologie der Bornavirus-Infektion bei Schafen und Ziegen in der Schweiz und im Fürstentum Lichtenstein. Dissertation Universität Zürich, 2001.
- Heim D., Maurer E., Doherr, M.G.: Transmissible spongiforme Enzephalopathien bei Schafen und Ziegen. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2002, 144:675–683.
- Johnson G.C., Fales W.H., Maddox C.W., Ramos-Vara J.A.: Evaluation of laboratory tests for confirming the diagnosis of encephalitic listeriosis in ruminants. J. Vet. Diagn. Invest. 1995, 7: 223–8.
- Jubb K.V.E., Kennedy P.C., Palmer, N.: The Nervous System. In: Pathology of Domestic Animals. Academic Press Verlag, San Diego, 1993, 3:267–440.
- Jungi T.W., Pfister H., Sager H., Fatzer R., Vandeveld M., Zurbriggen A.: Comparison of inducible nitric oxide synthase expression in the brains of *Listeria monocytogenes*-infected cattle, sheep, and goats and in macrophages stimulated in vitro. J. Infect. Immun. 1997, 65:5279–5288.
- Koestner A., Bilzer T., Fatzer R., Schulman F.Y., Summers B.A., Van Winkle T.J.: Histological classification of tumors of the nervous system of domestic animals. Hrsg. The Armed Forces Institute of Pathology, World Health Organisation, Washington D.C., 1999.
- Mäschli A.: Molekularepidemiologische Feldstudie über Kleinwiederkäuer-Lentiviren. Dissertation 2003, Vetsuisse-Fakultät, Univ. Bern.
- Maurer E.: Neurologisch erkrankte Schafe und Ziegen: Klinische und epidemiologische Aspekte der Scrapie Überwachung. Dissertation, Universität Bern, 2004.
- Miserez R., Frey J., Buogo C., Capaul S., Tontis A., Burnens A., Nicolet J.: Detection of alpha- and epsilon-toxigenic *Clostridium perfringens* type D in sheep and goats using a DNA amplification technique (PCR). Lett. Appl. Microbiol. 1998, 26:382–6
- Ochs H., Lonneux J., Losson B.J., Deplazes P.: Diagnosis of psoroptic sheep scab with an improved enzyme-linked immunosorbent assay. Vet. Parasitol. 2001, 96:233–242.
- OIE Manual. Scrapie. OIE Manual. 2000; X.9.:873–880.
- Parrey H.B.: *Clinical Features of Natural Scrapie.* In: Scrapie Disease in Sheep. Academic Press. 1983; 60–71.
- Pusterla N., Caplazi P., Hertzberg H., Ehrensperger F., Braun U.: *Elaphostrongylus cervi* infection in a Swiss goat. Vet. Rec. 2001, 148:382–383.
- Rommel M., Eckert J., Kutzer E., Körting W., Schnieder T.: Veterinärmedizinische Parasitologie. Hrsg. J. Boch und R. Supperer, Parey Buch Verlag, Hamburg, 2000.
- Sargison N.: Scrapie in sheep and goats. In Practice 1995, 467–469.
- Smith M.C., Sherman D.M.: Goat Medicine. Lippincott Williams & Wilkins Verlag, Philadelphia, 1994a:66–68, 360–361 und 392; 1994b:133–135.
- Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta A.: Veterinary Neuropathology. Mosby Verlag, St. Louis, 1995.
- Ulvund M.J.: Die Klinik der Scrapie. In: Prionen und Prionenkrankheiten. Hrsg. B. Hörnlimann, D. Riesner, H. Kretzschmar, De Gruyter Verlag, Berlin, 2001, 284–289.
- Vandeveld M., Jaggy A., Lang J.: Lokalisation. In: Veterinärmedizinische Neurologie. Parey Buchverlag, Berlin, 2001, 50–56 und 241.
- Vandeveld M., Fankhauser R., Luginbühl H.: Immunocytochemical studies in canine neuroectodermal brain tumors. Acta Neuropathol. 1985, 66:111–116.
- Zanoni R.G., Vogt H.R., Pohl B., Botcher J., Bommeli W., Peterhans E.: An ELISA based on whole virus for the detection of antibodies to small-ruminant lentiviruses. Zentralbl. Veterinärmed. 1994, 41:662–669.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Marcus G. Doherr, Dept. Klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern
Bremgartenstrasse 109A, Postfach 8466, CH-3001 Bern
Tel.: +41 31 631 24 28, Fax: +41 31 631 25 38, E-Mail: marcus.doherr@itn.unibe.ch

Manuskripteingang: 20. September 2004
Angenommen: 18. Juni 2005