

Aktuelles zur Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)

Dr. Marcus G. Doherr, Dr. Rosemarie Fatzer, Prof. Andreas Zurbriggen, Prof. Marc Vandevelde (Bern, Schweiz)

Einleitung

Die seit Ende 2000 auch in Deutschland diagnostizierten BSE-Fälle haben zu einer erheblichen Verunsicherung in der Landwirtschaft, der Futtermittelindustrie und bei Konsumentinnen und Konsumenten geführt. Ziel dieses Beitrages ist es, interessierten Kreisen die wichtigsten Informationen zu BSE in verständlicher Form zu präsentieren.

Was sind spongiforme Enzephalopathien?

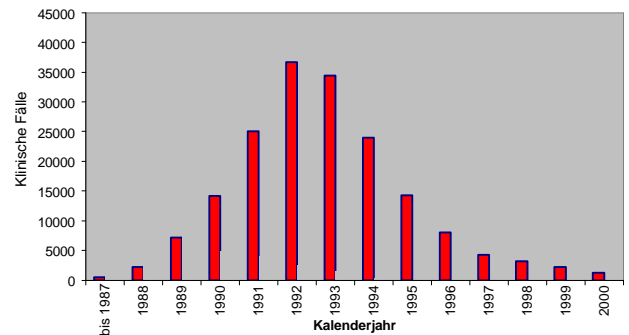
Der Rinderwahnsinn oder BSE gehört zu den spongiformen Enzephalopathien (SE). Diese sind übertragbare, tödlich verlaufende neurologische Krankheiten bei Menschen und Tieren mit langer Inkubationszeit (die Zeit zwischen Ansteckung und Ausbruch der Symptome) und schwammartige Veränderung des Gehirnes. Die genaue Natur des Erregers ist ungeklärt. Fest steht, dass das ansteckende Prinzip der SE mit einem Eiweiß, dem Prion-Protein (PrP), zusammenhängt. Dieses Protein wird im gesunden Organismus in normalen Zellen produziert. Man glaubt, dass es bei den SE strukturell verändert wird, sich dann wie ein infektiöser Erreger, das sogenannte Prion, verhält und fähig ist, Kopien seiner selbst zu generieren. Wie die damit einhergehende Anhäufung des krankhaften PrP im Gewebe zu dem in Folge beobachteten Zerfall der Nervenzellen führt, ist noch nicht bekannt. Einige spongiforme Enzephalopathien sind erblich, andere werden spontan durch Mutationen in der für das PrP kodierenden Gen-Region ausgelöst. Von Bedeutung ist, dass praktisch alle SE unter Laborbedingungen und einige natürlicherweise übertragbar sind.

SE-Infektiosität ist nur schwer dekontaminierbar; die bisher sicherste Methode ist ein Einlegen in Lauge (1M NaOH) mit nachfolgendem feuchten Autoklavieren. Bei trockener Hitze, wie beispielsweise Hitzefixation auf glatten Oberflächen, werden Temperaturen über 140 °C toleriert, gemäss einer Studie sogar bis 600 °C. Die Standard-Behandlung von Tiermehlen (133 bis 134 °C) reduziert BSE-Infektiosität um mindestens 98 %, aber nicht vollständig. Einmal in die Umwelt ausgeschieden, kann Infektiosität mehrere Jahre überleben, wie am Beispiel von Scrapie nachgewiesen wurde.

Bovine spongiforme Enzephalopathie

In England wurden 1985/86 erstmals Kühe mit klinisch-neurologischen Symptomen beobachtet. Eine Untersuchung des Gehirns dieser Tiere zeigte, dass die Tiere an einer spongiformen Enzephalopathie litten. Die Zahl der gemeldeten Krankheitsfälle nahm schnell zu und erreichte 1992 mit fast 40.000 klinischen BSE-Fällen in einem Jahr seinen Höhepunkt (Abb. 1). Insgesamt wurden in England bisher etwa 178.000 Rinder mit BSE diagnostiziert. Es wird angenommen, dass sich vorwiegend Kälber während des ersten Lebensjahres über Futter anstecken. Die Krankheit hat eine lange und recht variable Inkubationszeit; das durchschnittliche Alter der Tiere zum Zeitpunkt der klinischen Erkrankung liegt bei 65 Monaten (über 5 Jahre). In England wurden allerdings klinische BSE-Fälle im Alter von zwischen 22 Monaten und 18 Jahren registriert.

Abbildung 1: Verlauf der BSE-Epidemie in England



Die Graphik zeigt die Anzahl gemeldeter klinischer BSE-Fälle pro Kalenderjahr bis 31.12.2000

Klinisch zeigen betroffene Rinder Verhaltensänderungen, Sensibilitätsstörungen und Bewegungsstörungen in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination. Die klinische Krankheitsphase ist progressiv und kann wenige Wochen bis mehrere Monate andauern. BSE ist unheilbar und tödlich.

Mit BSE verwandte Krankheiten bei Tieren

Scrapie oder Traberkrankheit

Die älteste bekannte spongiforme Enzephalopathie überhaupt ist die Scrapie der Schafe und Ziegen; sie wird auch als Traber- oder Gnubberkrankheit bezeichnet. In England kennt man Scrapie seit mehr als 250 Jahren, und die Krankheit ist dort endemisch. Eine weltweite Verbreitung fand sie durch intensiven Handel mit englischen Schafen insbesondere nach dem Zweiten Weltkrieg. Auf die Ähnlichkeit des histologischen Bildes der Scrapie mit demjenigen von Kuru und der Creutzfeldt-Jakob Krankheit des Menschen machte der Veterinärpathologe W. Hadlow aufmerksam. Seither ist allgemein anerkannt, dass den tierischen und menschlichen TSE („transmissible“ SE) eine einheitliche Ätiologie zu Grunde liegt. Trotz dieser Ähnlichkeit konnte auch mit intensivster epidemiologischer Forschung noch nie ein Zusammenhang von Scrapie mit menschlichen Erkrankungen festgestellt werden.

Ob ein Schaf klinisch an Scrapie erkrankt, hängt stark von seinem PrP-Genotyp ab. Das PrP-Gen ist beim Schaf an mehreren Codonen polymorph, und abhängig von der exprimierten Aminosäuren-Sequenz ist ein Tier anfällig, bedingt anfällig oder vollständig resistent gegen klinische Scrapie. Da bei Scrapie auch extraneurale Organe wie die Lymphknoten, Plazenta und Fruchtwasser den Erreger enthalten, ist eine Erregerausscheidung und somit eine horizontale Übertragung auf andere Tiere und eine vertikale Übertragung von den Mutterschafen auf die Lämmer möglich.

Das oft vorherrschende Symptom, welches der Krankheit den Namen gab (Scrapie von to scrape = schaben, kratzen), ist ein ausgeprägter Juckreiz. Die Tiere reiben sich an allen möglichen Gegenständen wund, und das Vlies

ist dadurch flächenhaft abgeschabt. Später entwickeln sich Gehstörungen und Lähmungen. Der Verlauf der klinischen Krankheitsphase kann mehrere Monate dauern.

Chronic Wasting Disease (CWD)

Berichte über diese Krankheit amerikanischer Hirscharten stammen aus den amerikanischen Staaten Colorado und Wyoming und vereinzelt aus Hirschgehegen in Kanada, welche Tiere aus diesen Regionen importiert hatten. Bis vor kurzem waren nur Fälle bei in Gehege gehaltenen Hirscharten bekannt. Aufgrund einer verschärften Überwachung beginnen sich in neuester Zeit aber Fälle bei wildlebenden Hirscharten zu häufen, vor allem in einem umschriebenen Gebiet im Norden von Colorado (Larimer County) und im Süden von Wyoming, wo sowohl Gehirne von Jagdbeutetieren (ca. 8 %) wie auch von Verkehrsopfern (11 %) histologisch und/oder immunhistochemisch sowie mit einem Western blot-Verfahren positiv für CWD waren. Bisher sind diese Cerviden die einzigen in freier Wildbahn lebenden Tierarten mit einer spontanen TSE.

Über den Ursprung von CWD ist bisher nichts bekannt. Kontakt zu Schafen bestand, aber Scrapie kam bei diesen Schafen nicht vor und ist überhaupt selten in Colorado und Wyoming. Enger Kontakt zu Rindern war sehr gering. Es wird vermutet, dass das CWD-Agens durch klinisch gesunde Wildfänge in die Gehege eingeschleppt wurde und sich unter den Bedingungen der Gefangenschaft etablieren konnte. Aber auch neueste Untersuchungen konnten die Frage nicht klären, ob CWD ursprünglich in Wild- oder Gehegetieren entstanden ist.

Klinisch zeigt die Krankheit einen charakteristischen, schleichend progredienten Verlauf mit Konditionsverlust und verwahrlostem Haarkleid, Verhaltensstörungen Polydipsie und Polyurie, tief gesenktem Kopf und schlaffen Ohren. Die Futtermittelaufnahme ist reduziert, die Tiere magern stark ab und verenden innerhalb von einigen Monaten.

Transmissible Nerz-Enzephalopathie (TME)

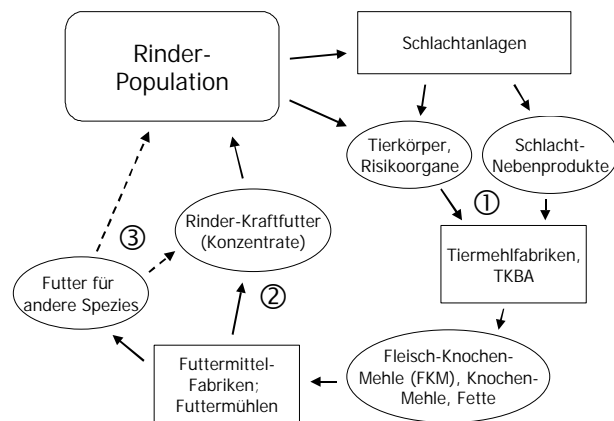
Die Krankheit ist bekannt unter der Abkürzung TME nach der englischen Bezeichnung „transmissible mink encephalopathy“. Zum ersten Mal beobachtet wurde TME 1947 auf einer Nerzfarm in Wisconsin, weitere Ausbrüche folgten in den 60er und 80er Jahren. Neben den USA melden auch Deutschland, Finnland und Russland vereinzelte Fälle. Betroffen sind vorwiegend erwachsene Tiere. Als Infektionsquelle wird kontaminiertes Futter angesehen. Einige Untersucher glauben, es handle sich bei TME um einen Scrapie-Erreger, der durch die Passage im Nerz verändert und somit für andere Nerze stark infektiös wurde. Ansteckung scheint beim Nerz auch durch Kannibalismus, d. h. Anfressen gestorbener Käfiggenossen und durch Beißereien zu erfolgen. Die Inkubationszeit beträgt sieben Monate und länger. Die klinischen Symptome beginnen mit Unruhe, Verlust der Sauberkeit sowie Vernachlässigung der Jungtiere und der eigenen Fellpflege. Etwas später kommen Kreiswandern, Inkoordination und ein hopsender Gang der Hinterbeine dazu. Charakteristisch sind der über den Rücken gebogene Schwanz („eichhörnchenähnlich“) und im Endstadium ein somnolenter Zustand mit bewegungslosem stundenlangem Pressen des Kopfes gegen das Käfiggitter. Automutilation kommt häufig vor. Die klinisch manifeste Krankheitsphase dauert wenige Tage bis 6 Wochen.

Übertragungsmechanismus der BSE

Tiermehlkreislauf

Das Ausmaß des BSE-Ausbruches in England und nun auch in anderen Ländern steht in direktem Zusammenhang mit drastischen ökologischen Veränderungen, auch in der Landwirtschaft, die unsere moderne Gesellschaft verursacht hat. Der zunehmende Produktionsdruck und die Industrialisierung der Tierhaltung haben dazu geführt, dass eine wirtschaftlich erfolgreiche Milch- und Zuchtleistung nur über die Zusatzfütterung von Proteinen möglich ist. Die hohe Tierproduktion führte gleichzeitig zu einem Überschuss an tierischem Eiweiß aus der Kadaver- und Schlachtabfallverwertung. BSE-Infektiosität wurde durch Hochleistungsfutter, welches in einigen europäischen Ländern bis zu 6 % an tierischen Proteinen enthalten konnte, übertragen (Abb. 2).

Abbildung 2: Tiermehl-Kreislauf



- ① Schlachtnebenprodukte, spezifische BSE-Risikoorgane wie Gehirn und Rückenmark sowie Tierkörper wurden in Tierkörperbeseitigungsanstalten und Tiermehlfabriken zu Fleischknochenmehl, Knochenmehl, Fett und anderen Produkten verarbeitet.
- ② Tiermehle sowie tierische Fette wurden unter anderem in der Rinder-Kraftfutterherstellung eingesetzt.
- ③ Rinderfutter wurde während der Herstellung, dem Transport und der Lagerung mit Futter für andere Spezies (insbesondere Schweine und Geflügel) verunreinigt, und Futtermittel für andere Spezies wurden versehentlich oder gezielt bei Rindern eingesetzt (- - - >)

Die große Schafpopulation in Großbritannien sowie der Umstand, dass die Traberkrankheit oder Scrapie in diesem Land weit verbreitet ist, führten dazu, dass auch an Traberkrankheit leidende Tiere in die Kadaververwertung gelangten und so das Agens der Traberkrankheit in diesen Proteinkonzentraten verarbeitet wurde. Die Modernisierung der Futtermittelherstellung mit niedrigeren Temperaturen als in den älteren Produktionsverfahren sowie das Unterlassen der Behandlung mit Lösungsmitteln zwecks Fettextraktion führten wahrscheinlich dazu, dass das Scrapie-Agens ungenügend inaktiviert und möglicherweise strukturell so verändert wurde, dass es für Rinder infektiös war. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass die BSE als Spontankrankheit im Rind entstand und dann via Tierfutter „rezykliert“ und verbreitet wurde.

Die „Rezyklierung“ hat zweifellos zu einer Anreicherung des Agens in Futtermehlen geführt, was zu der explosionsartigen Entwicklung der BSE-Epidemie in England führte. Während der kritischen Jahre (1985 bis 1990) wurden in größeren Mengen Lebendvieh wie auch Fleisch-Kno-

chenmehle (FKM) aus Großbritannien nach Europa exportiert. Zu den wichtigsten Abnehmern gehörten die Benelux-Länder, Frankreich und Deutschland. Die Krankheit verbreitete sich daraufhin in den letzten 10 Jahren auch in diesen Ländern (Tab. 1).

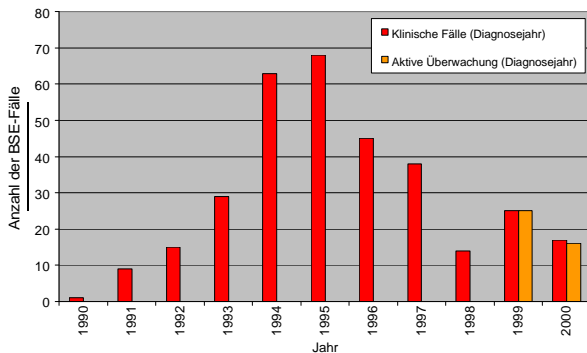
Tabelle 1: Jahr des ersten BSE-Falles, Anzahl BSE-Fälle insgesamt und Anzahl Fälle seit 1.1.2001 in diversen Europäischen Ländern

Land	Erster BSE-Fall ¹	Peak der Epidemie ²	Gesamtzahl BSE-Fälle	BSE-Fälle in 2001	Bemerkungen
England	1986	1992	~178.000	26	Stand 02.2.01
Irland	1989	?	600	17	Stand 24.1.01
Schweiz	1990	1995	367	2	Stand 26.2.01
Frankreich	1991	?	264	23	Stand 05.2.01
Portugal	1994	2000 ?	506	?	Nicht verfügbar
Benelux	1997	?	37	5	Daten 26.2.01
Spanien	2000	?	17	15	Daten 26.2.01
Deutschland	2000	?	35	28	Daten 22.2.01
Dänemark	2000	?	2	2	Daten 26.2.01
Italien	2001	?	1	2	Daten 26.2.01

¹ in einem im Land geborenen und aufgezogenen Rind
² Maximum in der Anzahl klinischer BSE-Fälle pro Jahr, danach rückläufige Tendenz

In der Schweiz ist die Zahl der diagnostizierten BSE-Fälle seit 1995 rückläufig (Abb. 3), in den anderen Ländern war diese Tendenz bis Ende 2000 noch nicht zu beobachten (Abb. 4).

Abbildung 3: Verlauf der BSE-Epidemie in der Schweiz

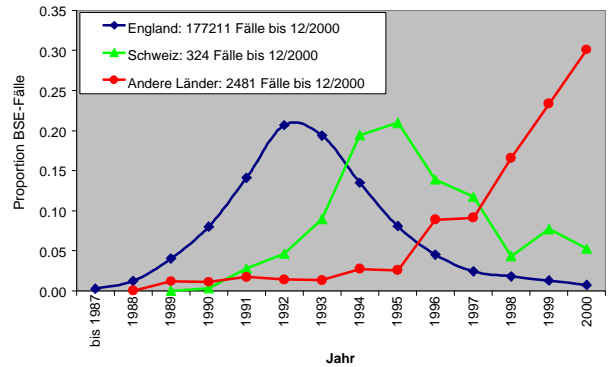


Die Graphik zeigt die Anzahl gemeldeter klinischer BSE-Fälle pro Kalenderjahr bis 31.12.2000 (dunkle Balken) und die Anzahl der seit Januar 1999 in der aktiven BSE-Überwachung (Stichproben-Untersuchungen) diagnostizierten Fälle (graue Balken).

Andere Übertragungswege?

Epidemiologische Studien und mathematische Modellrechnungen zeigen, dass die orale Aufnahme von verseuchten Tiermehlen der maßgebliche Ansteckungsweg ist. Gibt es aber noch andere Übertragungswege? Nur einzelne oder sehr wenige Tiere pro Betrieb sind befallen. In der Schweiz trat die BSE praktisch nur als Einzelfälle auf. Diese niedrige „within herd incidence“ zeigt, dass eine horizontale Übertragung von Tier zu Tier kaum oder überhaupt nicht vorkommt. Es wird spekuliert, dass eine maternale Übertragung vorliegen könnte. Epidemiologische Untersuchungen in Großbritannien zeigten, dass in

Abbildung 4: Vergleich des Verlaufes der BSE-Epidemien (gemeldete klinische BSE-Fälle) von England (Rechtecke), der Schweiz (Dreiecke) und den anderen Europäischen Ländern zusammengefasst (Kreise)



Die Y-Achse bezeichnet hier nicht die absolute Anzahl BSE-Fälle, sondern den Anteil (Proportion) der BSE-Fälle des jeweiligen Kalenderjahres, bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle im Verlauf der Epidemie.

den letzten sechs Monaten der Inkubationszeit des Muttertieres ein maternaler Effekt vorliegen könnte. Dieser ist aber nicht bedeutend genug, um den Verlauf des BSE-Seuchenzuges zu beeinflussen. Da Übertragungsversuche mit Lymphknoten, Plazenta, Milch und Blut bis jetzt negativ verliefen, ist es daher schwierig sich vorzustellen, wie eine maternale Ansteckung effektiv stattfinden könnte. In der Schweiz gibt es keinerlei Anzeichen dafür, dass die BSE je maternal übertragen wurde.

Erbfaktoren?

Eine erblich bedingte oder eine Rassenprädisposition scheinen nicht vorzuliegen, und im Gegensatz zu anderen Spezies gibt es beim Rind nur einen geringen Polymorphismus im PrP Gen. Diese Polymorphismen befinden sich in der Octa-repeat Region und haben offenbar keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit.

Warum hat es trotz Fütterungsverbot von tierischen Proteinen an Wiederkäuer noch so viele Fälle gegeben?

Die in Abbildung 2 unter Punkt 1 und 2 beschriebene Rezirkulierung von Rinder-Protein war sicher der Hauptübertragungsweg von BSE. Dieses wird durch den signifikanten Rückgang der Neuinfektionen in den Jahren unmittelbar nach Einführung des Verbotes der Verwendung von FKM im Rinderfutter (England Mitte 1988, Schweiz Ende 1990) bestätigt. Die Infektionen nach dem Fütterungsverbot (born after the feed ban; BAB) wurden nach neueren Erkenntnissen durch die Kreuzkontamination von Rinderfutter mit Futtermitteln für Schweine und Geflügel sowie durch die versehentliche oder bewusste Exposition von Rindern mit Futtermitteln für Schweine oder Geflügel (in diesen Futtermitteln wurden Fleischknochenmehle in hohen Konzentrationen eingesetzt) verursacht (REFS).

Wie erklärt sich die heutige Situation in Europa?

Die heutige BSE-Situation in Europa (siehe Tab. 1) ist die Folge einer Vielzahl von Faktoren wie dem Handel mit Tieren und tierischen Produkten, den in den einzelnen Ländern zu verschiedenen Zeiten getroffenen Maßnahmen gegen BSE und dem jeweils eingesetzten Überwa-

chungsprogramm für BSE. Vom Wissenschaftlichen Lenkungsausschuss der Europäischen Gemeinschaft (Scientific Steering Committee; SSC) wurde in 1999 eine Analyse des geographischen BSE-Risikos der Mitgliedsländer und einiger Drittländer durchgeführt. In dieser Risikoanalyse wurden die Wahrscheinlichkeit der Einschleppung des BSE-Erregers durch den Import von lebenden Rindern und Fleischknochenmehl, vorrangig aus England im Zeitraum 1987 bis 1990, und die Wahrscheinlichkeit der Rezirkulierung von Infektiosität innerhalb des FKM-Kreislaufes, und somit Neuinfektionen von Rindern mit BSE, über einen Zeitraum von ca. 1988 bis 2000 beurteilt. Diese Ergebnisse wurden Mitte 2000 im Internet publiziert. Dabei wurde für vier Mitgliedsländer (Dänemark, Deutschland, Italien und Spanien) die Wahrscheinlichkeit von klinischen BSE-Fällen in der Rinderpopulation als hoch angesehen, obwohl aus diesen Ländern bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Fälle gemeldet worden waren. Gleichzeitig wurde eine aktive BSE-Überwachung mit großflächiger Untersuchung von Risikopopulationen gefordert. Diese Aktivitäten haben dazu geführt, dass die Überwachungsprogramme für BSE europaweit verbessert und somit auch vermehrt BSE-Fälle in den Ländern diagnostiziert wurden. Daher ist, mit Ausnahme von England und der Schweiz, wo die BSE-Fallzahlen schon seit einigen Jahren rückläufig sind, derzeit noch keine Aussage über den Status der anderen von BSE betroffenen Länder (noch im ansteigenden Teil oder schon im abfallenden Teil der Epidemie) möglich. Auf Grund der in den letzten Jahren in Europa getroffenen Maßnahmen kann man aber hoffen, dass die Neuinfektionsraten für BSE pro Jahr unterdessen ihren Höhepunkt erreicht haben oder rückläufig sind. Die Anzahl der diagnostizierten klinischen Fälle kann dort noch weiter ansteigen (siehe Abb. 4).

Diagnose der BSE

Beim lebenden Tier

Die klinischen Symptome sind bei BSE recht charakteristisch. Es sind meist Milchkühe, die progressive Störungen (Veränderungen) des Verhaltens, der Motorik und der Sensibilität zeigen. Eines der ersten Zeichen ist häufig eine Unruhe und Ausschlagen beim Melken von bisher ruhigen, problemlosen Tieren. Im Verlauf kommen motorische Störungen wie Ataxien, Paresen und wiederholte Stürze bis zu Festliegen vor. Die Tiere sind ängstlich und schreckhaft und reagieren teilweise heftig auf Licht, Lärm und Berührung. Die klinische Diagnose von BSE ist nicht in jedem Fall eindeutig. Klinische Fehldiagnosen sind insbesondere beim Vorliegen von anderen ZNS-Erkrankungen nicht ungewöhnlich. Auf Grund der klinischen Erscheinungen kann daher nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, welche durch weitergehende labordiagnostische Untersuchungen abgeklärt werden muss. Dieses ist allerdings derzeit noch nicht am lebenden Tier möglich.

Tests am toten Tier

Die klassische Untersuchung ist die mikroskopische Betrachtung von Hirngewebeschnitten. Die Diagnose stützt sich auf eine Vakuolisierung des Neuropils und auf neuronalen Vakuolen in bestimmten Gebieten des Hirnstammes.

Die Diagnostik kann weiter durch Nachweis des Prionproteins im mikroskopischen Präparat mittels Antikörper oder durch Isolation und elektronenmikroskopischen Nachweis der sogenannten Scrapie Associated Fibrils (SAF) erhärtet werden.

Es gibt verschiedene neuere Testverfahren, die mittels Antikörper gegen Teile des Prion-Proteins imstande sind, BSE im Gehirnhomogenat also ohne die langwierige histologische oder elektronenmikroskopische Untersuchung innerhalb von einigen Stunden nachzuweisen. Im Moment sind drei solche Verfahren von der EU nach Validierung zugelassen, für fünf weitere Verfahren ist die EU-Zulassung nach Validierung beantragt. Es handelt sich entweder um Western blot-Verfahren, bei denen homogenisiertes Gehirngewebe elektrophoretisch aufgetrennt wird oder um ELISA-Methoden. Da alle Verfahren sich auf den Nachweis des Prion-Proteins mittels Antikörper stützen, ist ihre Empfindlichkeit etwa untereinander vergleichbar. Selbst mit diesen neueren zugelassenen Testverfahren können aber nur BSE-infizierte Rinder entdeckt werden, die sich in der Endphase der Inkubationszeit befinden, also wenige Monaten vor Ausbruch der Symptome oder in der klinischen Phase. Da das in der Praxis beobachtete durchschnittliche Alter beim Auftreten klinischer Symptome etwa 65 Monate beträgt, und im Tierexperiment frühestens 32 Monate nach Exposition das Prion-Protein im ZNS nachgewiesen werden konnte, ist der Einsatz dieser Testverfahren nur sinnvoll bei älteren Tieren, also solchen, die mindestens 30 Monate alt sind. Dieses wird bestätigt durch die Tatsache, dass sowohl in England wie auch in der Schweiz nur jeweils eines von 400 klinisch an BSE erkrankten Tieren (also 0,25 %) unter 36 Monate alt war.

BSE-Risiko für andere Arten

Experimentelle Übertragung auf Rinder und andere Spezies

Seit den Anfängen des BSE-Seuchenzuges wurde die Gefahr einer Ansteckung des Menschen mit dem BSE-Agens in Betracht gezogen. Aus der experimentellen Forschung weiß man, dass die orale Übertragung einer TSE von einer Spezies zwar häufig möglich, aber meist schwieriger als eine Übertragung innerhalb einer Spezies ist. Trotzdem sind bei einer Reihe von anderen Arten in England TSE-Fälle aufgetreten, die durch den BSE Erreger verursacht wurden.

Erwartungsgemäß kann die BSE auf eine ganze Reihe von Tieren übertragen werden wie z. B. auf die Maus und auf einige Affenarten, nicht aber auf den Hamster. Bei Makaken ruft BSE Veränderungen hervor, die denen der Variante der CJD des Menschen ähnlich sind. Es ist auch möglich, Schafe mit relativ kleinen Mengen Gehirn von klinisch BSE-kranken Rindern oral (über das Futter) anzustecken. Dieses gibt zu Beunruhigung Anlass, weil man nun plötzlich nicht mehr sicher sein kann, ob spontane Scrapie wirklich Scrapie ist oder, in den Ländern, in denen nachweislich auch BSE vorkommt, auf das Schaf übergesprungene BSE. Aufgrund einer kürzlich durchgeführten Risikofaktorenanalyse ist es nicht völlig auszuschließen, dass BSE unterdessen in der englischen Schafpopulation vorkommt.

Eine spontane spongiforme Enzephalopathie wurde bei Schweinen bisher noch nie beobachtet. Experimentell konnte BSE, durch hochdosierte gleichzeitig intrazerebrale, intravenöse und intraperitoneale Inokulation in 1 bis 2 Wochen alten Ferkeln, auf Schweine übertragen werden. Da dieser Infektionsmodus extrem unnatürlich war und orale Ansteckungsversuche misslangen, ist mit Feldfällen beim Schwein kaum zu rechnen. Unter experimentellen Bedingungen konnte allerdings gezeigt werden, dass Mäuse eine klinisch unauffällige Infektion mit Hamster-spezifischen Prionen entwickeln können, welche

dann bei intrazerebraler Rückübertragung auf Hamster und auf Mäuse bei beiden Spezies zu einer klinischen SE führte. Seither wird die Möglichkeit diskutiert, dass sich der BSE-Erreger auf Grund der FKM-Fütterung in der Schweinepopulation als „stille“ Infektion etabliert haben könnte und auf diesem Wege potenziell ein Risiko für andere Spezies darstellt.

Bei Hühnern verliefen sowohl orale als auch intrazerebrale Inokulationsversuche negativ. Die Versuche bei den beiden letztgenannten Spezies sind für den Konsumenten relevant, da diese Spezies bisher die Hauptverbraucher von FKM waren, und ihr Fleisch uneingeschränkt in die Nahrungskette gelangt ist. Für die Hypothese, dass bei Schwein und Geflügel ein verstecktes BSE-Reservoir vorhanden sei, gibt es aber bisher keine Anzeichen.

Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)

Nur wenige Jahre nach dem Ausbruch der BSE in Großbritannien erschienen erste Berichte über eine spontane spongiforme Enzephalopathie bei Hauskatzen. Ein Zusammenhang mit BSE wurde schon bald offensichtlich, insbesondere weil die bisher rund 90 Fälle von FSE sich mit wenigen Ausnahmen auf England beschränken. Nur zwei Fälle wurden vom Festland gemeldet, einer aus Norwegen und ein weiterer aus dem Fürstentum Liechtenstein (eigene Beobachtung, 1996). Ein dritter Fall außerhalb Englands stammte aus Nordirland. Man vermutet, dass mit BSE kontaminiertes kommerzielles Futter oder frische Schlachtabfälle die Quelle der Erkrankung von Katzen war. Problematisch ist, dass auch in Zoos gehaltene Feliden der Krankheit zum Opfer fielen (Pumas, Geparden, Ozelots, Tiger und Löwen). In Zoos außerhalb Großbritanniens verwendete Feliden stammten nachweislich aus England. Parallel mit der durch die Maßnahmen zur Ausmerzungen dieser Krankheit bedingte drastischen Abnahme der BSE-Inzidenz in Großbritannien geht auch die FSE-Inzidenz zurück, ein weiteres Indiz für die alimentäre Ansteckung. Bisher erkrankten nur erwachsene Katzen. Die Berichte über klinische Symptome sind sehr einheitlich. Die Katzen zeigen immer Bewegungsstörungen, vor allem in den Hintergliedmaßen, fallen um oder verfehlen im Sprung das Ziel, und sie haben oft einen kriechenden Gang. Häufig sind sie aggressiv gegen andere Tiere und gegen die Besitzer. Sie wollen nicht mehr gestreichelt werden und verkriechen sich. Das kann durch eine fast immer beobachtete Überempfindlichkeit auf Berührung und Lärm, aber auch durch eine krankheitsbedingte Angst verursacht sein. Auffallend ist ferner fast immer profuses Speicheln. Außer der Aggression sind die Tiere auch sonst im Verhalten schwer gestört, unruhig und verstört oder depressiv; das Fell ist ungepflegt. Die Symptome bei Zoo-Feliden weichen kaum von diesem Bild ab.

Spongiforme Enzephalopathie bei Zooungulaten

Zur gleichen Zeit wie BSE traten auch die ersten sporadischen Fälle von spongiformer Enzephalopathie bei Ruminanten in englischen Zoos auf. Bisher erfasste die Krankheit Nyala und Spießbock, Elenantilope, Großkudu und arabisches Oryx sowie zwei Bisons und eine Ankole Kuh. Die Autoren weisen auf die unterschiedliche Symptomatik bei diesen Tierarten hin, die sich auch von denen der klassischen Scrapie bei Schaf und Ziege sowie von denen der BSE unterscheidet. Auch die Dauer der klinischen Erkrankung ist kürzer, obschon man bei diesen wertvollen Zootieren höchstwahrscheinlich viel mehr zur Rettung investiert als bei Nutztieren und länger mit der Euthanasie wartet, wenn es der Zustand des Tieres erlaubt. Bei den meisten dieser Fälle in zoologischen Gärten wurde die

Verabreichung von Futter mit tierischen Proteinen nachgewiesen oder zumindest nicht ausgeschlossen.

Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJD) beim Menschen

Die Nachrichten aus England im März 1996 über die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (vCJD), die höchstwahrscheinlich mit BSE in Zusammenhang steht, lösten Beunruhigung oder sogar Panik in der Bevölkerung aus. Biochemischen Untersuchungen des Prion-Proteins und Tierversuche bei Mäusen erhärteten die Annahme, dass die vCJD tatsächlich durch den BSE-Erreger ausgelöst wird. Bis jetzt wurden 85 bestätigte Fälle in Großbritannien gemeldet und 3 in Frankreich. Es ist ungewiss, wie sich die vCJD entwickeln wird, da die lange Inkubationszeit von TSE eine Prognose erschwert. Die kommenden Jahre werden die Inzidenzentwicklung der vCJD zeigen.

Die Beobachtungen über BSE bei anderen omnivoren und vor allem karnivoren Arten zeigen, dass das Prinzip der Speziesbarriere auch bei der BSE wirksam ist: bis jetzt wurde beim Hund nie eine spongiforme Enzephalopathie festgestellt, die Zahl der befallenen Katzen in Großbritannien ist in Anbetracht der sicher massiven Exposition relativ niedrig. Untersuchungen über Sequenzhomologie zwischen humanem und bovinem PrP und BSE und Versuche mit transgenen Mäusen, die das humane PrP Gen exprimieren, lassen vermuten, dass die Empfindlichkeit von Menschen nicht sehr groß ist. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass alle bisher diagnostizierten vCJD-Fälle homozygot auf dem Codon 129 des PrP Gens sind. Es ist somit möglich, dass die bisherigen vCJD-Fälle dem empfänglichen Genotyp (mit vergleichsweise kurzer Inkubationszeit) angehören, und dass sich noch vCJD-infizierte Menschen mit dem heterozygoten Genotyp und somit einer längeren Inkubationszeit, in der Population befinden.

Maßnahmen zum Konsumentenschutz

BSE-Bekämpfung

Eine wichtige Komponente des Konsumentenschutzes ist die Bekämpfung der Tierseuche selber, also eine Kombination aus BSE-Überwachung (Monitoring) und Bekämpfung (Maßnahmen wie Vernichtung betroffener Tiere und Verhinderung von Neuinfektionen). Die größten Schwierigkeiten bei der Bekämpfung der BSE sind die enorm lange Inkubationszeit und das Fehlen einer Methode, entweder den Erreger oder eine spezifische Immunreaktion im lebenden Tier nachzuweisen. Träger oder Tiere in Inkubation können also nicht erfasst werden. BSE ist europaweit eine meldepflichtige Krankheit. Verdächtige Tiere werden getötet und müssen in einem anerkannten Labor untersucht werden. Selbstverständlich sind das strikte Befolgen der Meldepflicht und die großzügige Entschädigung des Tierbesitzers durch den Staat sehr wichtig bei der epidemiologischen Überwachung der Krankheit. Die wichtigsten Maßnahmen haben zum Ziel, die Infektionskette zu unterbrechen und eine Ansteckung anderer Rinder und weiterer Tierarten inklusive den Menschen zu verhindern.

Mit der Entdeckung der Zusammenhänge von BSE-Ausbruch und Futtermitteln, die tierische Eiweiße enthielten, konnten gezielte Maßnahmen ergriffen werden. In einem ersten Schritt wurde die Verwendung von aus Rinderprotein hergestelltem Fleischknochenmehl im Rinderkrafftut verboten (England 1988, Schweiz 1990, EU 1994). Wei-

terhin wurden die Herstellungsverfahren von Fleischknochenmehl verbessert, um eine Erhitzung auf 133 °C (3 bar) für 20 Minuten zu gewährleisten. Potenziell infizierte Schlachtkörperteile wie Gehirn, Rückenmark, Augen und Nerven sowie lymphatische Gewebe werden in England seit 1990 und in der Schweiz seit 1996 konfisziert und verboten; ihre Verarbeitung zu jeglichen Produkten ist verboten. Ende 2000 wurde ein EG-weites Verbot der Verfütterung von verarbeiteten tierischen Proteinen in allen Nutztier-Futtermitteln erlassen. Da die Inkubationszeit der BSE 4 bis 5 Jahre und mehr beträgt, dauert es jeweils etliche Jahre, bis sich ein Erfolg einer getroffenen Maßnahme in einem Rückgang der Anzahl klinischer BSE-Fälle dokumentiert. Seit 1993 ist ein drastischer Abfall der BSE-Inzidenz in England offensichtlich. Ein totales Verschwinden der Seuche bis Anfang 21. Jahrhundert scheint auch ohne große Schlachtprogramme zur Ausmerzungen infizierter Tiere gesichert, besonders da eine horizontale Übertragung nicht oder sehr selten vorkommt und die vertikale Übertragung sehr umstritten, jedoch kaum häufig ist. In der Schweiz ist seit 1995 ein Rückgang der klinischen BSE-Fälle zu beobachten (eigene Erhebungen). Totale oder partielle Ausmerzungen von Betrieben, in denen ein BSE Fall aufgetreten war, oder andere Tötungskampagnen haben wenig Einfluss auf den Verlauf der BSE-Epidemie.

Verhinderung der humanen Exposition

Im Gegensatz zu Schaf-Scrapie, wo auch viszerale (lymphatische) Organe den Erreger enthalten, sind es bei der spontanen BSE primär nur Gehirn, Rückenmark, Auge und die dorsalen Spinal-Ganglien. Lymphatische Organe sind, mit Ausnahme von einem Abschnitt der Dünndarmwand (anatomische Region der Peyersche Platten) bei experimentell oral exponierten Kälbern, nicht betroffen. Bei natürlicher Weise and BSE erkrankten Rindern konnte auch im Mäuseversuch im Dünndarm keine Infektiosität nachgewiesen werden, möglicherweise weil die Konzentration nicht hoch genug ist. Der Mäuseversuch ist allerdings um den Faktor 500 bis 1000 weniger empfindlich als eine Übertragung innerhalb derselben Spezies. Deshalb wird immer wieder die Frage aufgeworfen, wie sicher der Mäuseversuch zur Feststellung der Erregerfreiheit von Fleisch und Milch sei; in diesen Produkten ist bisher noch nie Infektiosität nachgewiesen worden. Bei Infektiositätsversuchen wird homogenisiertes Gewebe Mäusen direkt intrazerebral inokuliert. Dieser Inokulationsweg ist etwa 10.000 bis 100.000fach effizienter als eine orale Verabreichung. Intrazerebrale Übertragungsversuche innerhalb der Spezies (Rind-Rind) mit lymphatischen Organen von BSE-Tieren sind negativ verlaufen. Die Ansteckungsgefahr für den Konsumenten durch Milch und Muskelfleisch und ihre Produkte ist aufgrund dieser Untersuchungen wohl als vernachlässigbar gering einzuschätzen. Der Verzehr von erregerehaltigen Geweben wie Gehirn und Rückenmark dagegen muss zweifellos als Risiko angesehen werden.

Zum Schutze des Konsumenten beschlagnahmt die zuständige Behörde in Großbritannien seit 1989 die Organe von sämtlichen Schlachtrindern, welche den Erreger enthalten können (Gehirn, Rückenmark und lymphatische Organe). Diese Maßnahme wurde jedoch zu einem Zeitpunkt getroffen, als die Tierseuche sich schon erheblich ausgebreitet hatte. Dadurch gelangte vermutlich erregerehaltiges Gewebe von infizierten Tieren in größeren Mengen in die Nahrungskette. In der Schweiz wurde die Konfiskation dieser Gewebe im Dezember 1990 eingeführt, unmittelbar nach dem bekannt werden des ersten BSE Falles. Die Gefahr von humanen Neuansteckungen hat als Folge dieser Konfiskation von sogenannten „Specified

risk materials“ (SRM; also den potentiell erregerehaltigen Geweben des Schlachtkörpers) in den Ländern, in denen diese Maßnahme eingeführt wurde, stark abgenommen. Die Größenordnung der BSE-Epidemie in anderen Europäischen Länder ist im Vergleich mit GB vermutlich um den Faktor 100 bis 1000 kleiner und eine Exposition der Bevölkerung somit wesentlich niedriger. Ein europaweites SRM-Verbot wurde aber erst im Herbst 2000 erlassen, und man muss davon ausgehen, dass in den Ländern mit BSE-Fällen, in denen bis vor kurzem keinerlei Schutzmaßnahmen getroffen wurden, eine gewisse Exposition der Bevölkerung mit dem BSE-Erreger stattgefunden hat.

Wie groß ist die Ansteckungsgefahr nach Umsetzung der Maßnahmen?

Bei konsequenter Entfernung (und nachfolgender Vernichtung) der Risiko-Organen von Rindern bei der Schlachtung besteht nur noch ein sehr geringes, allerdings schwer quantifizierbares Restrisiko der Exposition des Menschen mit BSE-Infektiosität durch die potenziell mögliche unvollständige Entfernung der Risikoorgane oder die Schmierübertragung von BSE-Infektiosität während des Schlachtprozesses. Ob diese Exposition letztendlich ausreicht, um zu neuen vCJD-Fällen zu führen, ist nicht bekannt. Eine gute BSE-Überwachung mit Ausschluss aller klinisch BSE-verdächtigen Rinder sowie Rinder mit gestörtem Allgemeinbefinden von der Schlachtung (und somit dem Konsum) sowie konsequent umgesetzte Maßnahmen zur Verhinderung von BSE-Neuinfektionen senken dieses Restrisiko weiter.

Die Keulung ganzer Bestände, in denen ein BSE-infiziertes Rind gefunden wurde, ist weder aus Tierseuchenpolizeilicher noch aus Gründen des Verbraucherschutzes erforderlich. Der BSE-Erreger wird von Rindern nicht aktiv ausgeschieden und verbreitet sich somit auch nicht in der Herde. Nach Ausmerzungen des erkrankten Tieres haben nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen eventuell nur die sogenannten Futter- oder Geburtskohorten, also Rinder, die im Kälberalter mit dem selben Futter wie der spätere BSE-Fall gefüttert wurden, ein höheres Risiko, an BSE zu erkranken. Wenn eine Keulung überhaupt als notwendig angesehen wird, so kann sie auf diese Geburtskohorten (in der Schweiz ca. 30 % des Bestandes, vorwiegend Kühe im Alter zwischen 4 und 7 Jahren) beschränkt bleiben.

Das BSE-Risiko für den Menschen, aber auch für andere Rinder kann mit einigen gut umgesetzten und kontrollierten Maßnahmen minimiert werden. Ein Null-Risiko wird es aber erst dann geben, wenn der BSE-Erreger aus den Populationen aller empfänglichen Spezies verschwunden ist.

Danksagung

Diese Arbeit wurde unterstützt vom Bundesamt für Veterinärwesen, Schweiz.

Ausgewählte Literatur

- Anderson R. M., C. A. Donnelly, N. M. Ferguson, M. E. J. Woolhouse, C. J. Watt, H. J. Udy, S. MaWhinney, S. P. Dunstan, T. R. E. Southwood, J. W. Wilesmith, J. B. M. Ryan, L. J. Hoinville, J. E. Hillerton, A. R. Austin, G. A. H. Wells (1996): Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 382, 779-788
- Anon (1990): Encephalopathy found in pig; experimental study. *Vet. Rec.* 127, 318
- Braun, U., E. Schicker, B. Hörnlmann (1998): Diagnostic reliability of clinical signs in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 143(4), 101-105

- Burger, D., G. R. Hartsough (1965): Encephalopathy of mink. II. Experimental and natural transmission. *J. Inf. Diseases* 115, 393-399
- Collinge, J., K. C. L. Sidle, J. Maeds, J. Ironside, A. F. Hill (1996): Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of „new variant“ CJD. *Nature* 383, 685-690
- Doherr, M., D. Heim, M. Vandeveld, R. Fatzer (1999): Modelling the expected number of preclinical and clinical cases of bovine spongiform encephalopathy in Switzerland. *Vet. Rec.* 145, 155-160
- European Commission (2000a): Final Opinion of the Scientific Steering Committee on the Geographical Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy (GBR). Opinion of the Scientific Steering Committee of the European Commission (adopted 6. July 2000)
- Hadlow, W. J. (1959): Scrapie und Kuru. *Lancet* 2, 289-290
- Hartsough, G. R., D. Burger (1965): Encephalopathy of mink. I. Epizootiologic and clinical observations. *J. Inf. Diseases* 115, 387-392
- Hoinville, L. J. (1996): A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev. Sci. Tech. OIE* 15, 827-852
- Hunter, N., W. Goldmann, J. D. Foster, D. Cairns, G. Smith (1997): Natural scrapie and PrP genotype: case-control studies in British sheep. *Vet. Rec.* 141, 137-140
- Marsh, R. F., R. A. Bessen, S. Lehmann, G. R. Hartsough (1991): Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy. *J. Gen. Virol.* 72, 589-594
- Meyer, R. K., B. Oesch, R. Fatzer, A. Zurbriggen, M. Vandeveld (1999): Detection of Bovine Spongiform Encephalopathy-Specific PrP(Sc) by Treatment with Heat and Guanidine Thiocyanate. *J. Virol.* 73, 9386-9392
- Moynagh, J., H. Schimmel (1999): Tests for BSE evaluated. *Nature* 400(6740), 105
- Nathanson, N., J. W. Wilesmith, C. Griot (1997): Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic. *Am. J. Epidemiol.* 145(11), 959-969
- Prusiner, S. B. (1998): The prion diseases. *Brain Pathology* 8(3), 499-513
- Schaller, O., R. Fatzer, M. Stack, J. Clark, W. Cooley, K. Biffiger, S. Egli, M. G. Doherr, M. Vandeveld, D. Heim, B. Oesch, M. Moser (1999): Validation of a western immunoblotting procedure for bovine PrP(Sc) detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropathol. (Berl.)* 98(5), 437-443
- Schreuder, B. E. C., J. W. Wilesmith, J. B. M. Ryan, O. C. Straub (1997): Risk of BSE from import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Continent. *Vet. Rec.* 141, 187-190
- Taylor, D. M. (2000): Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: A review. *Vet. J.* 159(1), 10-17
- Wells, G. A. H., A. C. Scott, C. T. Johnson, R. F. Gunning, R. D. Hancock, M. Jeffrey M. Dawson, R. Bradley (1987): A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121, 419-420
- Wells, G. A. H., J. W. Wilesmith (1995): The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathology* 5, 91-103
- Wells, G. A. H., S. A. C. Hawkins, R. B. Green, A. R. Austin, I. Dexter, Y. I. Spencer, M. J. Chaplin, M. J. Stack, M. Dawson (1998): Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Vet. Rec.* 142, 103-106
- Wilesmith, J. W., J. B. M. Ryan, W. D. Hueston (1992): Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bonemeal inclusion in proprietary concentrates. *Res. Vet. Sci.* 52, 325-331
- Will R., G. (1993): Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br. Med. Bull.* 49(4), 960-970
- Will R., G., J. W. Ironside, M. Zeidler, S. N. Cousens, K. Estibeiro, A. Alperovitch, S. Poser, M. Pocchiari, A. Hofman, P. G. Smith (1996): A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347, 921-925
- Williams, E. S., S. Young (1992): Spongiform encephalopathies in Cervidae. *Rev. Sci. Tech. OIE* 11, 551-567
- Wyatt, J. M., G. R. Pearson, T. N. Smerdon, T. J. Gruffydd-Jones, G. A. H. Wells, J. W. Wilesmith (1991): Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Vet. Rec.* 129, 233-236

Anschrift der Autoren:

Nationales Referenzlabor
für spongiforme Enzephalopathien
Departement für Klinische Veterinärmedizin,
Universität Bern
Bremgartenstrasse 109a, CH - 3012 Bern

