

WISSENSCHAFTLICHE EINRICHTUNGEN VETERINARY PUBLIC HEALTH

Institut für Fleischhygiene und -technologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Schaffleisch als Lebensmittel in den Zeiten der Prionen –
Anwendung des Prinzips der Risikoanalyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WIEBKE BEGEMANN
Tierärztin aus Hamburg

Berlin 2009

Journal-Nr.: 3363

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Reinhard Fries
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Karl-Hans Zessin
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Goetz Hildebrandt

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

sheep, prions, prion diseases, spongiform encephalopathy, scrapie, food safety, public health, risk analysis

Tag der Promotion: 07.06.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-924-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2011

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methode	2
2.1	Literatursuche.....	2
2.2	Ablauf einer Risikoanalyse (Risk Analysis).....	2
2.2.1	Risiko-Bewertung (Risk Assessment).....	3
2.2.2	Risiko-Management (Risk Management).....	4
2.2.3	Risiko-Kommunikation (Risk Communication)/Diskussion.....	5
2.3	Zur eigenen Anwendung der Risikoanalyse.....	5
2.3.1	Risiko-Bewertung.....	5
2.3.2	Risiko-Management.....	6
2.3.3	Risiko-Kommunikation/Diskussion.....	6
2.4	Fragestellung und Zielsetzung.....	6
3	Risiko-Bewertung	7
3.1	Gefahren-Identifizierung.....	7
3.2	Gefahren-Charakterisierung.....	11
3.2.1	Prionkrankheiten.....	11
3.2.1.1	Traberkrankheit der Schafe und Ziegen (Scrapie).....	11
3.2.1.2	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen (CJD).....	13
3.2.1.3	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom des Menschen (GSS) ...	15
3.2.1.4	Transmissible Enzephalopathie der Nerze (TME).....	15
3.2.1.5	Kuru des Menschen.....	16
3.2.1.6	Chronisch zehrende Krankheit der Hirschartigen (CWD).....	16
3.2.1.7	Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE).....	17
3.2.1.8	Letale familiäre Schlaflosigkeit des Menschen (FFI).....	18
3.2.1.9	Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE).....	19
3.2.1.10	Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen (nvCJD).....	19
3.2.2	Anatomische Strukturen beim Schaf.....	21
3.2.2.1	Nervensystem.....	21
3.2.2.2	Lymphsystem.....	24
3.2.2.3	Organe.....	26
3.2.3	Epidemiologie/Charakterisierung von Prionen.....	27
3.2.3.1	Verbreitung und Häufigkeit von Scrapie.....	27
3.2.3.2	Verbreitung und Häufigkeit von BSE.....	32
3.2.3.3	Übertragungswege von Prionen.....	33
3.2.3.4	Risikofaktoren für die Prionen-Übertragung in einer Herde.....	36
3.2.3.5	Genotypen.....	36
3.2.3.6	Atypische Scrapie.....	39
3.2.3.7	Pathogenese.....	40
3.2.3.8	Zoonoseerreger/Spezies-Barriere.....	42
3.2.3.9	Testverfahren.....	43
3.2.3.10	Therapieansätze.....	45

3.2.4	Nachweis von Prionen in unterschiedlichen Geweben.....	47
3.2.4.1	Schaf.....	47
3.2.4.2	Ziege.....	71
3.2.4.3	Rind.....	74
3.2.4.4	Maus.....	74
3.2.4.5	Hamster.....	75
3.2.4.6	Andere Spezies.....	76
3.3	Kontakt des Konsumenten mit dem Agens.....	77
3.3.1	Tierbestand, Import und Export von Schafen.....	77
3.3.2	Schlachtzahlen.....	78
3.3.3	Ausschlachttechnik.....	82
3.3.4	Konsumentenverhalten.....	84
3.4	Risiko-Charakterisierung.....	86
4	Risiko-Management.....	88
4.1	EU-Rechtsvorschriften.....	88
4.1.1	Spezifische Vorschriften zu TSE.....	88
4.1.1.1	BSE-Status.....	88
4.1.1.2	TSE-Verhütung.....	88
4.1.1.3	Verfütterungsverbot.....	89
4.1.1.4	Spezifiziertes Risikomaterial (SRM).....	89
4.1.1.5	Separatorenfleisch.....	90
4.1.1.6	TSE-Kontrolle und TSE-Tilgung.....	90
4.1.1.7	Inverkehrbringen und Ausfuhr/Einfuhr.....	91
4.1.1.8	Referenzlabors, Probenahmen, Testmethoden und Kontrollen.....	92
4.1.2	Spezifische Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs.....	92
4.1.3	Besondere Verfahrensvorschriften für die amtliche Überwachung.....	92
4.1.4	Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte.....	95
4.1.5	Tierseuchenrechtliche Vorschriften.....	95
4.2	Nationale Rechtsvorschriften.....	95
4.2.1	Fleischhygiene-Verordnung (FIHV).....	96
4.2.2	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB).....	96
4.2.3	Tierische Nebenprodukte-Beseitigungsgesetz.....	97
4.2.4	Futtermittel-Verordnung (FuttMV).....	97
4.2.5	Zweite Futtermittel-Verwertungsverbotsverordnung (FuttMVerwVerbV 2).....	97
4.2.6	EG-Verfütterungsverbotsdurchführungsverordnung.....	97
4.2.7	Viehverkehrsverordnung.....	97
4.2.8	TSE-Vorsorgeverordnung.....	98
4.2.9	TSE-Resistenzuchtverordnung.....	98
4.2.10	TSE-Überwachungsverordnung.....	98
4.2.11	Tierschutz-Schlachtverordnung.....	98
4.2.12	Schutzmaßnahmen für Beschäftigte.....	99
5	Diskussion.....	100
5.1	Wo greifen die Maßnahmen?.....	100
5.2	Wo sind Lücken im System?.....	101
5.3	Fazit.....	104

6	Zusammenfassung	106
7	Summary.....	108
8	Verzeichnisse.....	110
8.1	Wissenschaftliche Quellen.....	110
8.2	Rechtsvorschriften.....	141
8.2.1	EU-Rechtsvorschriften.....	141
8.2.1.1	Aktualisierungen der VO (EG) 999/2001 (Stand: Mai 2008)	141
8.2.2	Nationale Rechtsvorschriften.....	143
8.3	Tabellen.....	145
8.4	Abbildungen	148
8.5	Abkürzungen	149
8.6	Glossar.....	151

1 Einleitung

In Großbritannien (GB) trat 1985 bei Rindern eine bis dahin unbekannte Krankheit mit zentralnervösen Störungen auf. In histologischen Schnitten stellte G. Wells 1986 eine schwammartige Degeneration des Gehirns der betroffenen Tiere fest, welches zu der Namensgebung „Bovine Spongiform Encephalopathy“ (BSE) führte (HÖRNLIMANN 2001c). Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE), zu denen die BSE gehört, sind auch von anderen Spezies bekannt, zum Beispiel „Scrapie“ des Schafs. Die derzeit wahrscheinlichste Theorie über das Agens der TSE ist die „Prionen-Hypothese“ von S. B. Prusiner, für die er 1997 den Nobelpreis erhielt. Aus der Prionen-Hypothese entwickelte sich der Begriff der „Prionkrankheiten“. BSE könnte sich aus Scrapie der Schafe entwickelt haben; es könnte aber auch ein Rind-spezifischer Erreger unerkannt existiert haben. Beide Theorien stimmen jedoch im weiteren Verlauf darin überein, dass über das Tiermehl im Tierfutter der Erreger von TSE von Rindern und anderen Tierarten aufgenommen wurde. Durch die Verarbeitung der verendeten Tiere zu Tiermehl kam es zur Anreicherung des Agens im Kreislauf, zum Übersprung auf andere Spezies und zur nachfolgenden BSE-Epidemie.

Bei der seit 1995 in Großbritannien diagnostizierten neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD) des Menschen wird von einer Übertragung der BSE durch den Verzehr von BSE-erregerhaltigem Gewebe auf den Menschen ausgegangen (BGVV 2001a).

Eine (Rück-)Übertragung des BSE-Erregers auf das Schaf ist nicht ausgeschlossen, da Schafe das gleiche Tiermehl erhielten wie Rinder (HEIM et al. 2002). In der klinischen Untersuchung sind BSE und Scrapie beim Schaf nicht zu unterscheiden und derzeit ist keine Aussage darüber möglich, ob das BSE-Agens in der Schafpopulation vorkommt. Bei einer Ziege konnte das BSE-Agens nachgewiesen werden. Daraus entsteht die Notwendigkeit einer weitergehenden Bewertung der Situation. Um eine mögliche Infektion des Menschen mit Prionen durch Schaffleisch auszuschließen, sind bereits Änderungen im Schlachtprozess und bei der Schlachttier- und Fleischuntersuchung beim Schaf vorgenommen worden. Ob die getroffenen Maßnahmen ausreichen, um das Risiko einer Übertragung einer Prionkrankheit durch Schaffleisch auf den Menschen auszuschließen, wird in der vorliegenden Studie untersucht. Zur Analyse des Risikos werden publizierte Forschungsergebnisse mit den aktuellen Rechtsvorschriften und Verordnungen (publiziert bis Mai 2008) abgeglichen.

Fachbegriffe sind im Glossar ab Seite 151 erklärt. Enthält der Begriff „Scrapie“ keinen Zusatz (klassisch oder atypisch), so ist von der klassischen Scrapie auszugehen. Da die Begriffe United Kingdom (UK) und Großbritannien (GB) geographisch nicht equivalent sind, wird jeweils der Begriff übernommen, der in der Quelle verwendet wird.

2 Material und Methode

2.1 Literatursuche

Für die Literatursuche wurde vor allem über PubMed recherchiert und folgende Schlagwörter in deutscher und englischer Schreibweise unterschiedlich miteinander verknüpft: Schaf, BSE, Prion, Scrapie, TSE, Risikoanalyse, Prionkrankheiten, Verteilung, PrP, Feldinfektion, Natural Scrapie, Genotyp, Nachweise, atypische Scrapie, Test. Veröffentlichte Artikel in folgenden Fachjournalen wurden ausgewertet:

Acta Neuropathology, American Journal of Pathology, American Journal of Veterinary Research, Analytical and Bioanalytical Chemistry, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Archives of Virology, Australian Veterinary Journal, British Medical Bulletin, British Medical Journal, British Veterinary Journal, Bundesgesundheitsblatt–Gesundheitsforschung–Gesundheitsschutz, Canadian Journal of Veterinary Research, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, Deutsches Tierärzteblatt, Emerging Infectious Diseases, Epidemiologisches Bulletin, Fleischwirtschaft, Forschungsreport, Genetics and Development, Haematologica, Immunology Today, International Journal of Dermatology, International Review of Cytology, Journal of American Veterinary Medicine Association, Journal of Animal Science, Journal of AOAC International, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Comparative Pathology, Journal of Food Protection, Journal of General Virology, Journal of Pathology, Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Journal of Veterinary Pharmacology, Journal of Virological Methods, Journal of Virology, Microbes and Infection, Microbiology and Immunology, Microscopy Research and Technique, Molecular Biotechnology, Nature, Natur Medicine, Neurobiology of Disease, Neurodegenerative Diseases, Neuron, Neuroscience Letters, New Food, Preventive Veterinary Medicine, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, Public Library of Science ONE, Public Library of Science Pathogens, Schlachten und Vermarkten, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, Science, The Journal of Biological Chemistry, The Journal of Clinical Investigation, The Journal of Immunology, The Journal of Infectious Diseases, The Lancet, Tierärztliche Umschau, Veterinary Immunology and Immunopathology, Veterinary Journal, Veterinary Microbiology, Veterinary Pathology, Veterinary Record, Veterinary Research und Virus Research.

Datenbanken des Internationalen Tierseuchenamtes (Office International des Epizooties (OIE)), der Europäischen Statistikbehörde (Eurostat), des Bundesamtes für Statistik (StBA) und der Zentralen Markt- und Preisberichtsstelle (ZMP) lieferten statistische Informationen.

Informationen von folgenden Webseiten wurden verarbeitet: www.biologie.de, www.bmelv.de, www.bvet.admin.ch, www.cjd.ed.ac.uk, www.destatis.de, www.defra.gov.uk, http://europa.eu, www.epp.eurostat.ec.europa.eu, www.oie.int, www.pharmazeutische-zeitung.de und www.zmp.de. Weiterhin wurden Informationen von Webseiten zu Kochrezepten und Nährwertangaben verwendet.

Zusätzlich wurden Informationen von Fach- und Arbeitstagungen und eine Dissertation ausgewertet.

Informationen aus Veröffentlichungen der FAO/WHO und der European Commission wurden herangezogen, ebenso wie Opinions und Reports des Scientific Steering Committee.

2.2 Ablauf einer Risikoanalyse (Risk Analysis)

Um ein einheitliches Bewertungssystem in der Lebensmittelsicherheit zu etablieren, wurde 1995 von der FAO/WHO das Prinzip der Risiko-Analyse (Risk Analysis) (Codex Alimentarius 1995) veröffentlicht (LAMMERDING 1997). Das System beruht auf einer systematischen und nacheinander durchzuführenden Aufarbeitung eines Sachverhalts. Dabei werden folgende Elemente unterschieden:

- Risiko-Bewertung (Risk Assessment)
- Risiko-Management (Risk Management)
- Risiko-Kommunikation (Risk Communication).

Bei diesem System ist vor allem die Trennung zwischen einer Ist-Analyse und den daraus gegebenenfalls zu ziehenden Konsequenzen hervorzuheben. Für die Sicherheitsüberprüfung von Lebensmitteln bedeutet dies eine Auflistung, Quantifizierung und Bewertung der Gefahren, die durch den Verzehr tierischer Lebensmittel für die Humangesundheit auftreten können (FRIES 1998 und 2001).

2.2.1 Risiko-Bewertung (Risk Assessment)

Die Risiko-Bewertung als primäres wissenschaftliches Element der Risikoanalyse ist die Grundlage zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit oder Häufigkeit einer Gefährdung des Konsumenten (HATHAWAY 1993; LAMMERDING 1997). Sie fällt kein Urteil, sondern beleuchtet ein mögliches Risiko (WILSON u. CROUCH 1987). Die Risiko-Bewertung resultiert aus der Exposition des Konsumenten gegenüber einem potentiell gefährlichen Agens (HATHAWAY 1993; LAMMERDING 1997).

Die Risiko-Bewertung stellt eine strukturierte Auflistung, Zusammenstellung und Auswertung relevanter Information dar (LAMMERDING 1997). Sie sollte objektiv, systematisch und übersichtlich erfolgen (LAMMERDING 1997).

Die Risiko-Bewertung gliedert sich weiterhin auf in

- Gefahren-Identifizierung (Hazard Identification)
- Gefahren-Charakterisierung (Hazard Characterization)
- Einschätzung der Gefährdung der Konsumenten (Exposure Assessment)
- Risiko-Charakterisierung (Risk Characterization)

(HATHAWAY et al. 1988; HATHAWAY u. RICHARDS 1993; LAMMERDING 1997; EUROPEAN COMMISSION 1998; FRIES 2001). Eine Modifikation der vier analytischen Schritte kann in geeigneter Weise vorgenommen werden (HATHAWAY 1993).

Gefahren-Identifizierung (Hazard Identification)

In der Gefahren-Identifizierung wird ein bekannter oder potentiell negativer Effekt, der von einem bestimmten Agens ausgeht, auf die Humangesundheit festgestellt (FAO/WHO zitiert nach European Commission 1998). Es handelt sich dabei um eine qualitative Methode mit dem Ziel, das auftretende Agens zu identifizieren und zu prüfen, ob es eine Gefährdung der Humangesundheit darstellt (European Commission 1998). Wissenschaftliche Literatur, sowie Datenbanken oder Statistiken können als Quellen für die notwendige Information dienen (European Commission 1998).

Alle in Geweben vorhandenen Gefährdungen, die durch organoleptische und laboranalytische Maßnahmen entdeckt werden können, müssen identifiziert werden (HATHAWAY u. RICHARDS 1993). „Gefährdungen“ in der Fleischhygiene schließen Gefährdungen für die Public Health, die Tiergesundheit und ästhetische Defekte, die für den Verbraucher unakzeptabel sind, mit ein (HATHAWAY 1993). Da sich Gefahren im Laufe der Zeit ändern, ist eine regelmäßige und wiederkehrende Einschätzung der mit der Gewinnung von Fleisch für den menschlichen Konsum verbundenen Gefahrenmomente notwendig (FRIES 2001).

Zum seinerzeitigen Zeitpunkt waren die Informationen über Gefährdungen nicht an speziellen Ergebnissen und Fragestellungen orientiert, sondern eher zufällig zusammengestellt (European Commission 1998). Neue medizinische, epidemiologische und laboranalytische Datenerhebungen könnten zukünftig angewendet werden, um auch die durch Lebensmittel übertragbaren Gefahren

zu identifizieren, die eher sporadisch als in massenhaften Ausbrüchen vorkommen (LAMMERDING 1997; European Commission 1998).

Gefahren-Charakterisierung (Hazard Characterization)

In der Gefahren-Charakterisierung wird eine qualitative und/oder quantitative Bewertung der Auswirkungen von biologisch, chemisch oder physikalisch wirksamen Agenzien, die im Lebensmittel vorkommen können, vorgenommen (LAMMERDING 1997; European Commission 1998).

Zur Aufstellung der qualitativen und/oder quantitativen Beurteilungen der möglichen Gefahren gehört die Charakterisierung der Erkrankung bezüglich der Häufigkeit, Schwere, Therapiemöglichkeit und der Folgen (CAST 1994 zitiert nach European Commission 1998). Die Aufarbeitung dieser Daten muss reproduziert werden können (FRIES 2001).

Eine Untersuchung der epidemiologischen, mikrobiologischen, klinischen und technischen Umstände ist dabei eine notwendige Voraussetzung für die ständige Aktualität der Kontrolle (FRIES 2001).

Wichtig ist hier die Feststellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Diese hängt jedoch von vielen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Empfänglichkeit des Wirtes oder den Virulenzfaktoren, welche eine hohe Variabilität aufweisen (European Commission 1998).

Einschätzung der Gefährdung der Konsumenten (Exposure Assessment)

Die Einschätzung der Gefährdung der Konsumenten ist eine qualitative und/oder quantitative Bewertung der Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme eines Agens durch den Konsumenten in gefährdender Menge (European Commission 1998). Dabei wird die Gesamtmenge des potentiell gefährlichen Agens, der der Konsument zum Zeitpunkt des Verzehrs ausgesetzt ist, bewertet (European Commission 1998). Sämtliche Möglichkeiten, einen Gefährdungsfaktor in das Lebensmittel einzubringen, müssen bewertet werden, ebenso wie die Faktoren, die bis zum Verzehr des Lebensmittels Einfluss auf das Agens haben (LAMMERDING 1997).

Notwendig dafür sind Informationen über Vermehrungs- und Verbreitungseigenschaften des Agens (European Commission 1998) und über das Konsumentenverhalten (etwa der regionale Warenkorb und die Verzehrsmenge, Zubereitungsangaben oder die Verzehrsgewohnheiten unterschiedlicher Kulturkreise). Auch in dem Zeitraum zwischen der Schlachttier- und Fleischuntersuchung (SFU) und dem Verzehr kann das Lebensmittel beeinflusst werden (HATHAWAY u. RICHARDS 1993). Über den Gehalt an Agenzien sind quantitative Angaben notwendig (FRIES 2001).

Risiko-Charakterisierung (Risk Characterization)

Die Risiko-Charakterisierung fasst die bisherigen Erkenntnisse zusammen. Sie beurteilt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Schwere einer bekannten oder potentiellen negativen gesundheitlichen Wirkung in einer gegebenen Population (LAMMERDING 1997). Sie stellt das Verbindungsglied zwischen der Risiko-Bewertung und dem Risiko-Management dar (European Commission 1998). Ihr Ergebnis dient als Basis für die Durchführung von Gegenmaßnahmen (FRIES 2001).

Der Schweregrad jeder Veränderung, die bei der Durchführung der SFU unerkannt bleiben könnte, ist zu beurteilen (HATHAWAY u. RICHARDS 1993). Dabei ist zu beachten, dass auch Gewebe, das nicht verzehrt wird, eine Indikatorfunktion für andere Gewebe haben kann (HATHAWAY 1993).

2.2.2 Risiko-Management (Risk Management)

Im Risiko-Management werden Gegenmaßnahmen betrachtet, die durchgeführt werden können, um das Risiko für den Konsumenten zu vermindern. Bei Krankheiten, die Auswirkungen auf die Human- und/oder Tiergesundheit haben könnten und bei denen keine makroskopischen

Veränderungen in der SFU festzustellen sind, sind andere Untersuchungen oder Kontrollmechanismen in die Routine der SFU aufzunehmen (HATHAWAY u. RICHARDS 1993). Ein „Null-Risiko“ ist dabei nicht zu erreichen, da auch hochintensive Routine-Untersuchungstechniken weder vollständig sensitiv noch hochspezifisch sind (HATHAWAY 1993). Auch ist es technisch nicht durchführbar oder kostenadäquat, alle möglichen Risiken, die ein Lebensmittel betreffen können, auszuschalten. Hochintensive Untersuchungstechniken zur Erkennung aller Veränderungen, auch der von geringer Wichtigkeit, sind nicht zu vertreten, solange Bereiche mit größerem Risiko bekannt sind. Die Entscheidung darüber, welches Risiko zu vertreten ist, treffen Risikomanager (HATHAWAY 1993). Im Fall rechtlich vorgeschriebener Untersuchungen liegt die Zuständigkeit in der Legislative bzw. den nachgeordneten Administrationen.

Die Überwachung des technischen Ablaufs der Lebensmittelsicherheit ist öffentlich organisiert, wobei sich die Überwachungsmaßnahmen idealerweise mit den vorher abgeleiteten Risiken decken sollten (FRIES 2001).

2.2.3 Risiko-Kommunikation (Risk Communication)/Diskussion

In der Risiko-Kommunikation wird erörtert, wie groß das Risiko ist, worin es liegt und welche Konsequenzen zur Verhinderung oder Verminderung des Risikos gezogen werden müssen. Lässt sich durch eine installierte Überwachung oder durch technische Vorgehensweisen die Gefahr nicht vermeiden oder zumindest verringern, muss der Konsument über das Risiko informiert werden (FRIES 2001).

2.3 Zur eigenen Anwendung der Risikoanalyse

Für die spezielle Aufarbeitung der hier vorliegenden Fragestellung wird die systematische Vorgehensweise der Risikoanalyse angewendet: die Risikobewertung mit den oben erläuterten vier Elementen, die Betrachtung der Maßnahmen im Risikomanagement und die Risiko-Kommunikation/Diskussion.

2.3.1 Risiko-Bewertung

Gefahren-Identifizierung

Nach der Identifizierung des Agens wird dessen Physiologie und Pathophysiologie dargestellt und damit überprüft, ob durch das Agens eine Gefährdung der Humangesundheit besteht.

Gefahren-Charakterisierung

Hier werden alle vorkommenden Prionkrankheiten mit den Schwerpunkten auf Scrapie und BSE vorgestellt. Anschließend wird das pathologische Agens nach seiner Verbreitung und Häufigkeit in Deutschland und weltweit, nach den Übertragungswegen, dem Einfluss der Genotypen, der Pathogenese und der Möglichkeit einer Zoonose charakterisiert. Die derzeitigen Nachweismethoden und Forschungen an einer möglichen Therapie werden erörtert.

Es folgt eine Beschreibung der anatomischen Strukturen des Schafes, vor allem der für die Verbreitung innerhalb des Tierkörpers wichtigen Organe, sowie des Nerven- und Lymphsystems. Bei der Verbreitung des Agens innerhalb des Tierkörpers bietet sich eine Unterteilung in Schafe und in andere Tierarten an. Beim Schaf wird zusätzlich zwischen Infektionen mit Scrapie und BSE unterschieden, um Unterschiede zwischen den Krankheitserregern und zwischen BSE beim Rind und beim Schaf deutlich darzustellen.

Einschätzung der Gefährdung der Konsumenten

Um die Gefahr für den Konsumenten einzuschätzen, muss die Frage der Nutzung geklärt werden. Dabei sind Regionalschwerpunkte, die Ausschlachttechniken und die Aussagekraft der Schlachttier- und Fleischuntersuchung bezüglich der Erkennung von TSE zu beachten.

Eine genaue Untersuchung des Konsumentenverhaltens ist notwendig; verschiedene Kulturkreise pflegen unterschiedliche Verzehrsgewohnheiten.

Risiko-Charakterisierung

In der Risikocharakterisierung wird auf alle vorher zusammengestellten Faktoren und Umstände eingegangen und diese zu einem Fazit miteinander verknüpft. Hier ist die Frage zu klären, ob ein mögliches Risiko durch Prionen im Schaffleisch für den Menschen besteht.

2.3.2 Risiko-Management

Wird die Frage nach dem möglichen Risiko nicht mit einem Nein beantwortet, müssen mögliche Änderungen im Ablauf der Fleischerzeugung von der Zucht bis zum Verbraucher überprüft werden.

Der Gesetz- und Verordnungsgeber hat die Aufgabe, Richtlinien und Bestimmungen für einen sicheren Ablauf zu erlassen und die Betreiber der entsprechenden Anlagen müssen diese im technischen Ablauf berücksichtigen. Die Überwachung für den technischen Ablauf und die Durchführung von Probennahmen liegt in öffentlicher Hand.

2.3.3 Risiko-Kommunikation/Diskussion

Die Diskussion der im Management gelisteten möglichen Optionen wird die Frage beantworten, ob das identifizierte Risiko nach Installation der unter 2.3.2 gelisteten und als wirksam erachteten Maßnahmen als tragbar gelten kann. Sollte dies nicht der Fall sein, muss die Kommunikation mit den Konsumenten gesucht werden.

2.4 Fragestellung und Zielsetzung

In Folge der BSE-Epidemie wurden zahlreiche neue Rechtsvorschriften für die Ausschlachttechnik, die Schlachtier- und Fleischuntersuchung, die Kontrollen und Probennahmen und die bei einem positiven Befund durchzuführenden Maßnahmen verkündet, um eine Infektion des Menschen mit Prionen über Lebensmittel zu verhindern. Dabei lag die Konzentration vor allem im Prozeß der Gewinnung von Rindfleisch.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob der Scrapie-Erreger ein Zoonose-Erreger ist und ob der BSE-Erreger beim Schaf vorkommen kann. Es wird geprüft, ob die derzeitigen Vorschriften und nicht recht-gebundenen Vorgehensweisen ausreichen, um eine Übertragung einer Prionkrankheit auf den Menschen durch Schaffleisch auszuschließen. Zuletzt wird der Frage nachgegangen, ob weitere Vorsorgemaßnahmen getroffen werden müssen.

3 Risiko-Bewertung

Die Risiko-Bewertung beleuchtet alle Charakteristika des verursachenden Agens in der Lebensmittelkette bis hin zum Endverbraucher.

3.1 Gefahren-Identifizierung

Lange Zeit wurde als Verursacher des Phänomens der TSE der von SIGURDSSON 1954 geprägte Begriff eines „slow virus“ angenommen (PRUSINER 1998). Eine andere Theorie ging von einem „Virino“ aus, einer infektiösen nackten Nukleinsäure, die sich wirtseigene Proteine zunutze macht (DICKINSON u. OUTRAM 1988). Griffith vermutete bereits 1967 reine Proteine als Ursache der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) (GROSCHUP u. METTENLEITER 1997). 1982 formulierte Prusiner daraus die Grundlagen der Prion-Theorie (GROSCHUP u. METTENLEITER 1997), für die ihm 1997 der Nobelpreis verliehen wurde (BARON 2001). Die Bezeichnung „Prion“ leitete Prusiner von **proteinaceous** und **infectious** ab. In seiner 1998 veröffentlichten Nobel Schrift definierte er das Agens als proteinöse infektiöse Partikel. Der Beweis der Prion-Theorie wurde jedoch erst 2004 durch LEGNAME et al. erbracht. Ein von *Escherichia coli* produziertes Fragment eines veränderten Prion-Proteins wurde in Mäuse intracerebral injiziert und führte zu neurologischen Störungen. LEGNAME et al. zogen aus ihren Ergebnissen folgende Schlüsse: Das Prion-Protein ist nicht nur notwendig, sondern auch ausreichend, um eine Infektion zu erzeugen. Posttranslationale Modifikationen und Variationen in der Glykosylierung sind nicht notwendig für eine Infektiosität. In jedem PrP^C-bildendem Organismus kann es zu einer spontanen Prion-Bildung kommen. EDSKES u. WICKNER (2004) sehen die Ergebnisse von LEGNAME et al. nicht als 100%igen Beweis an, da ihrer Meinung nach auch mit den Kontrollmäusen eine weitere Versuchsreihe hätte durchgeführt werden müssen. Sie schließen jedoch nicht aus, dass dies geschehen ist und es sich nur um eine fehlende Berichterstattung handelt.

Prionen unterscheiden sich in vielen Eigenschaften von allen bereits bekannten Krankheitserregern: Der entscheidende Unterschied ist in dem nicht-reproduktiven Charakter zu sehen, d.h. Prionen können sich nicht selbständig vermehren, sondern benötigen hierfür weitere Agentien. Über den genauen Ablauf der Vermehrung gibt es Theorien, die aber noch nicht bewiesen sind. Prionen lösen keine Immunreaktion aus, wodurch es nicht zu einer Antikörperbildung kommt (BORCHERS 2002). Prionen weisen eine hohe Resistenz gegen chemische und physikalische Verfahren zur Inaktivierung auf (BIRKMANN 2004). Nukleinsäure-zerstörende Substanzen, z.B. Nukleasen und UV-Strahlen, haben keinen Einfluss auf die Infektiosität; starke Laugen, Detergenzien, hohe Temperaturen und Proteasen bewirken nur eine Reduzierung der Infektiosität (BORCHERS 2002). Eine Inaktivierung ist nur durch eine vollständige Proteindenaturierung möglich (BIRKMANN 2004). Das Agens weist jedoch auch Eigenschaften auf, die konventionelle Erreger aufweisen: Übertragbarkeit, Titrierbarkeit, d.h. Ausverdünbarkeit der Infektiosität, stammspezifische Unterschiede wie die Inkubationszeit und eine Speziesbarriere (BORCHERS 2002).

Prion-Proteine können unterschieden werden in celluläre und damit natürlicherweise im Körper vorkommende Proteine (PrP^C) und in deren infektiöse Isoform, das Prion, auch als scrapie-assoziierte Proteine (PrP^{Sc}) bezeichnet (HÖRNLIMANN 2001). Dabei wird im Folgenden unter PrP^{Sc} nicht nur der Erreger von Scrapie, sondern die pathologische, TSE-verursachende Isoform verstanden, dies nach der Definition von PRUSINER (1998).

Celluläres Prion-Protein (PrP^C)

Celluläre Prion-Proteine sind auf einem chromosomalen Gen codiert und besitzen je nach Spezies 254 bis 273 Aminosäuren (GROSCHUP u. METTENLEITER 1997). Die relative

Molekularmasse beträgt 33 bis 35 x 10³ u, abhängig vom Grad der Glykosylierung (BORCHERS 2002; BIRKMANN 2004). PrP^C weist in seiner Struktur drei α -Helices, was einen Strukturanteil von ca. 40 % ausmacht, und zwei kurze β -Faltblätter auf (PRUSINER 1998; GLATZEL et al. 2002). Abbildung 3.1 zeigt die Struktur von PrP^C. Dabei sind die α -Helices als Rechtecke, die β -Faltblätter als Pfeile dargestellt. Celluläres Prion-Protein ist in Wasser löslich und liegt in monomerem Aggregationszustand vor; eine Behandlung mit dem Enzym Proteinase K bewirkt einen vollständigen Abbau des Proteins (BIRKMANN 2004).

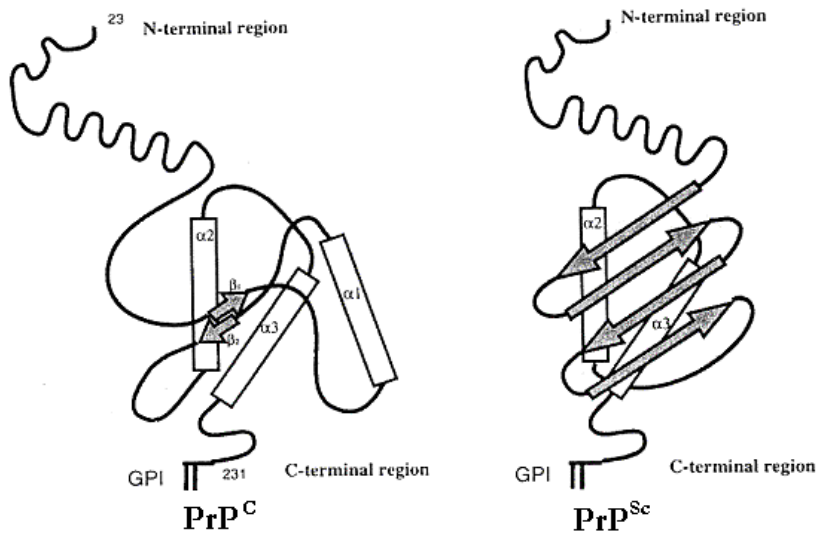


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Strukturen von PrP^C und PrP^{Sc} (FOURNIER 2001)

PrP^C entsteht durch Ablesen des PrP-Gens und Bildung einer mRNA im Nukleus einer Zelle. An den Ribosomen des Endoplasmatischen Retikulums wird anhand der mRNA das celluläre Prion-Protein gebildet, welches in Vesikeln zum Golgi-Apparat transportiert und dort glykosyliert wird. Durch sekretorische Vesikel wird es von dort zur Zellwand transportiert (FOURNIER 2001) und über das Phosphatidylinositol-Glykolipid (GPI-Anker) in diese integriert (VEY et al. 1996; PRUSINER 1998; GLATZEL u. AGUZZI 2000a; HOPE 2000; FOURNIER 2001; BIRKMANN 2004). Der Abbau erfolgt durch Endozytose und anschließende Zerlegung durch Lysosomen (FOURNIER 2001). In Abbildung 3.2 ist der beschriebene Ablauf dargestellt.

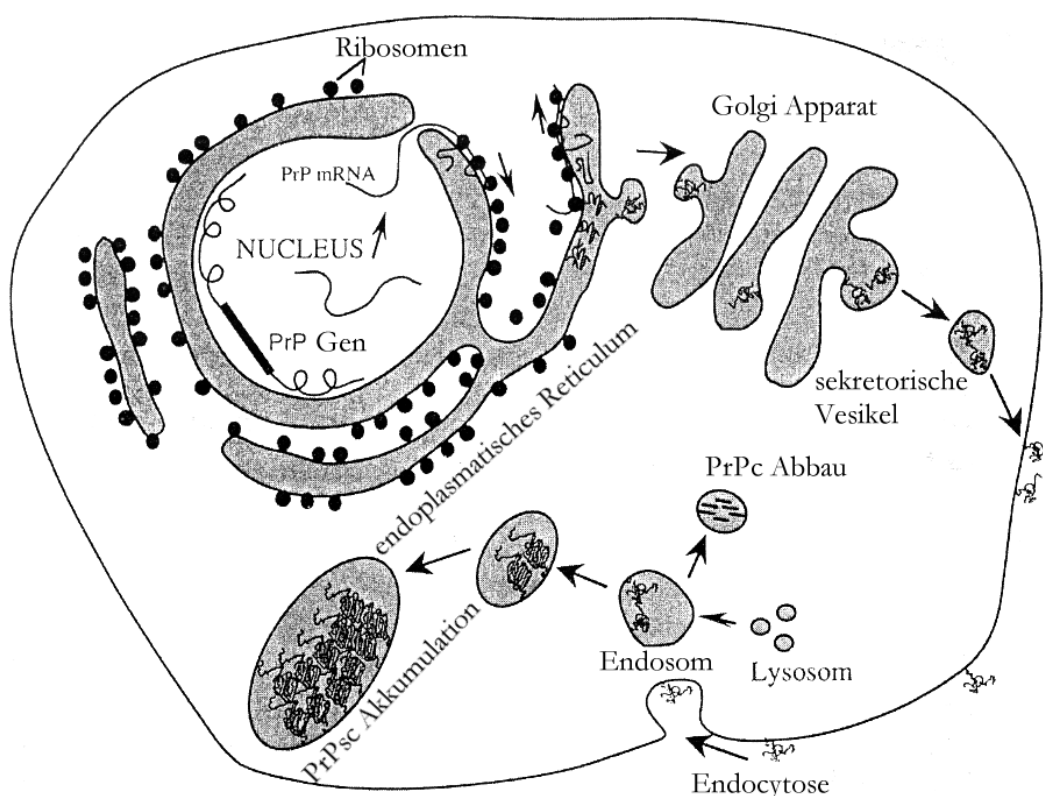


Abbildung 3.2: Bildung und Abbau bzw. Akkumulation von PrP^C und PrP^{Sc} (FOURNIER 2001)

Die Bildung von PrP^C erfolgt in Nerven- und Gliazellen, in den Endothelzellen der Gefäße und im Lymphoretikulären System von Milz, Lymphknoten, Thymus und den Peyerschen Platten des Darms. Die höchsten Konzentrationen im Blut finden sich auf den Blutplättchen und im Plasma. Erythrozyten und Granulozyten bilden kein PrP^C, jedoch Lymphozyten, Monozyten, T- und B-Zellen. Makrophagen bilden nicht nur im Blut, sondern auch in vielen Geweben, z.B. Gehirn, Haut und Muskel, zelluläres Prion-Protein. Die Bildung erfolgt auch in den Mucosa-Zellen des Magens und im Nervensystem des Darms, besonders im Plexus myentericus und Plexus submucosus. In der Haut wird PrP^C in den Keratinozyten der Epidermis gebildet, im Muskel in den motorischen Endplatten und den Muskelzellen. Außerdem werden sie in Leber, Lunge, Pankreas, Auge, Niere, Nebenniere, Herz, Speicheldrüse und Fortpflanzungsorganen gebildet (ANTOINE et al. 2000; BROWN, D. 2001; FOURNIER et al. 2000; FOURNIER 2001). In entzündetem Gewebe ist die Bildungsrate von zellulärem Prion-Protein deutlich erhöht (THACKRAY et al. 2003).

Die Funktion und damit die genaue Bedeutung des PrP^C ist noch unklar (BIRKMANN 2004). Durch die Integration in die Zellwand dient es der Bindung weiterer Proteine (GLATZEL u. AGUZZI 2000a). Außerdem binden Kupfer-Ionen (Cu²⁺) am N-terminalen Strang des PrP^C und induzieren Konformationsänderungen (QUAGLIO et al. 2001). Nach PRUSINER (1998) wird die α -Helix-Struktur durch die Cu²⁺-Bindung induziert. Cu²⁺-Ionen stimulieren die Endozytose von PrP^C aus der Zellwand (QUAGLIO et al. 2001). Auch die Superoxid-Dismutase-Aktivität des PrP^C wird durch Cu²⁺-Ionen aktiviert, wodurch das zelluläre Prion-Protein als Antioxidans zum Schutz gegen oxidativen Stress fungiert (BROWN, D. 2001; FOURNIER 2001; BIRKMANN 2004). Transgene Mäuse, die kein PrP^C bilden können, sind lebensfähig und zeigen nach BIRKMANN (2004) nur schwache Symptome, wie leichte Veränderungen im Schlafrhythmus und bei älteren Tieren Ataxie. Nach FOURNIER (2001) zeigen transgene Mäuse entweder keine Symptome oder neurologische Auffälligkeiten, Ataxie und Schlafstörungen. Der

Kupfer-Gehalt im Hirn ist bei diesen Mäusen signifikant geringer und die Aktionspotentiale der Neurone sind verzögert (BIRKMANN 2004). ANTOINE et al. (2000) vermuten, dass das zelluläre Prion-Protein eine Bedeutung hat für eine normale synaptische Funktion, die Lebensfähigkeit der Purkinje-Neurone und einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus.

Scrapie-assoziiertes Prion-Protein (PrP^{Sc})

Die infektiöse Isoform des Prion-Protein, das Prion, weist die gleiche Aminosäuresequenz und das gleiche Glykosylierungsmuster auf wie das zelluläre Prion-Protein, jedoch eine andere Sekundärstruktur (BORCHERS 2002). PrP^{Sc} hat ca. 30 % α -Helix-Strukturen und 45 % β -Faltblatt (PRUSINER 1998). Abbildung 3.1 zeigt eine schematische Darstellung der Struktur, wobei α -Helices als Rechtecke und β -Faltblätter als Pfeile dargestellt sind. Der hohe Anteil von β -Faltblatt-Strukturen ist verantwortlich für die unterschiedlichen Eigenschaften der Prion-Proteine. Prionen sind infektiös, unlöslich in Wasser und ein Teil ihrer Struktur ist resistent gegen Proteinase-K-Verdauung; ein 27 bis 30 x 10³ u großes infektiöses Fragment aus β -Faltblatt-Strukturen bleibt erhalten (BORCHERS 2002; BIRKMANN 2004) und bildet amyloide Strukturen aus, die sogenannten Prion-Rods (PRUSINER 1998). Des Weiteren bilden Prionen Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF) aus. Diese bestehen aus zwei oder vier Subfilamenten, die helikal umeinander geschlungen sind. Beide Strukturen, Prion-Rods und SAF, stellen Ablagerungen im Nervengewebe dar. Der Ort der Ansammlung von PrP^{Sc} hängt nicht vom Bildungsort des PrP^C ab. Er richtet sich nach den Transportwegen des PrP^{Sc} durch den Organismus (PRUSINER 1998).

3.2 Gefahren-Charakterisierung

Um die von Prionen ausgehenden Gefahren zu charakterisieren, sind Informationen zu den verschiedenen Prionkrankheiten, der Epidemiologie, eine Erläuterung der anatomischen Strukturen beim Schaf sowie Kenntnisse über die Verbreitung der Prionen im Tierkörper notwendig.

3.2.1 Prionkrankheiten

Die Reihenfolge der im folgenden erläuterten Prionkrankheiten erfolgt chronologisch nach ihrer Erstbeschreibung. Innerhalb der jeweiligen Unterkapitel werden die Historie, die Verbreitung und die Stämme oder Varianten beschrieben, soweit dies zum Verständnis für diese Krankheit relevant bzw. möglich ist. Dann erfolgt die Darstellung des klinischen Erscheinungsbildes, der Diagnostik und der Pathologie.

Spongiforme Enzephalopathien konnten bisher bei ca. 30 Tierarten nachgewiesen werden; häufig überwindet eine Krankheit dabei eine Spezies-Barriere (BARON 2001). Dargestellt werden die als eigenständige Krankheit geltenden Spongiformen Enzephalopathien.

3.2.1.1 Traberkrankheit der Schafe und Ziegen (Scrapie)

Da die Traberkrankheit der Schafe und Ziegen international meist mit dem Begriff „Scrapie“ bezeichnet wird, findet dieser Begriff auch hier Anwendung.

Scrapie ist eine übertragbare Krankheit mit ausgeprägter genetischer Komponente. Die erste gut dokumentierte Fallbeschreibung der Scrapie stammt aus dem Jahre 1732 (DETWILER 2001). 1759 wurde in Deutschland die Kontagiosität der Krankheit von Johann Georg Leopoldt festgestellt. Nachdem Mitte des 19. Jahrhunderts Hypothesen wie sexuelle Überaktivität oder Blitzschläge über die Ursache von Scrapie kursierten, wurden 1898 von R. Cassirer zum ersten Mal die pathologischen Veränderungen im Gehirn von an Scrapie erkrankten Schafen beschrieben. Die experimentelle Übertragbarkeit von Scrapie gelang 1936 dem Franzosen J. Cuillé (HÖRNLIMANN 2001a). Björn SIGURDSSON verwendete 1954 als erster den Begriff „slow virus“ als Krankheitsursache. Bereits 1959 beschrieb HADLOW die Ähnlichkeiten zwischen Scrapie und Kuru.

Scrapie war und ist noch immer vor allem in Großbritannien (GB) verbreitet. Mitte des 20. Jahrhunderts kam es in Schottland zu einem starken Anstieg von Scrapie, nachdem 18.000 Schafe mit einer Scrapie-kontaminierten Suspension aus Schafhirn und –milz gegen das louping-ill-virus geimpft wurden (PRUSINER 1982). Durch den Export von Schafen aus Großbritannien kam es vermutlich zur Einschleppung von Scrapie in andere Länder, so dass die Krankheit heute bis auf wenige Ausnahmen weltweit vorkommt. Eine international gültige Anerkennung für Scrapie-freie Länder gibt es bisher genauso wenig wie eine weltweit gültige Informationspflicht. In Deutschland besteht seit 1990 eine Anzeigepflicht für Scrapie (SCHÜTT-ABRAHAM 2003).

In der Europäischen Gemeinschaft und damit auch im UK wurde die Informationspflicht erst zum 1. Januar 1993 aufgrund des Zusammenhangs mit der BSE eingeführt. Da die Krankheit aber noch immer nicht zuverlässig erkannt wird, liegt die Prävalenz vermutlich höher als die gemeldeten Zahlen (DETWILER 2001) (aktuelle Zahlen in Kapitel 3.2.3.1).

Die verschiedenen Namen dieser Krankheit (Frankreich: la tremblante; Deutschland: Traberkrankheit; UK: Scrapie) implizierten schon früh, dass es mehrere Stämme, auch Isolate genannt, mit unterschiedlichen Ausprägungen gibt (PATTISON und MILLSON 1961a).

Als erstes wurde der Prion-Stamm SSBP/1 isoliert und zur Forschung verwendet. Er entstand aus dem Scrapie-subpassaged Brain Pool von drei verschiedenen an Scrapie erkrankten Schafen in Großbritannien. Durch zunächst sehr viele experimentelle Passagen in anderen Schafen wurden vermutlich weitere Stämme durch subklinisch erkrankte Schafe eingestreut. Er wurde dann experimentell durch Passagen in Mäusen, Hamstern und Ziegen, später auch in Ratten weiter verändert. Auf diese Weise entwickelte sich die SSBP/1-Familie mit verschiedenen

Isolaten in Schafen, Ziegen und Hamstern (Tabelle 3.1). In Ziegenpassagen entwickelte sich im Experiment eine sogenannte „scratching“-Linie und eine „drowsy“-Linie (GROSCHUP und KUCZIUS 2001).

Tabelle 3.1: Isolate der SSBP/1-Familie

Tierart	Isolat
Schaf	22A, 22C, 22F, 22H, 22L, 22M
Ziege	“scratching-line”: 22C, 80V “drowsy-line”: 79A, 79V, 139A
Hamster	263K, 302K

Seit den 70er Jahren wurden neue Isolate vor allem in Großbritannien aus Scrapie-erkrankten Schafen gewonnen und in Mauslinien passagiert und charakterisiert. In Großbritannien wiesen die meisten Stämme große Ähnlichkeiten zu dem Stamm ME7 auf. ME7 ging seinerseits vermutlich aus dem Stamm 87A hervor. Viele weitere Stämme weisen ebenfalls große Ähnlichkeiten zu 87A auf (Tabelle 2) (GROSCHUP und KUCZIUS 2001).

Ein weiterer isolierter Feldstamm ist das Isolat 139A, das auch nach seinem Entdecker „Chandler“ oder seinem ersten Vermehrungsort „RML“ (Rocky Mountain Laboratory) genannt wird. Als weitere eigenständige Stämme wurden 87V, 201V und 111A isoliert. Bei der Ziege isolierte man den Stamm 124A. In Island wurden zudem die Stämme 22A und 177A isoliert und in den USA die Reihe C600 bis C609 (Tabelle 3.2). Durch Passagen in verschiedenen Mauslinien entwickelten sich aus diesen Stämmen wiederum weitere Stämme, so dass bis heute weit über 20 Scrapie-Stämme unterschieden werden können (GROSCHUP und KUCZIUS 2001).

Tabelle 3.2: Isolierte Scrapie-Feldstämme

isolierter Feldstamm	Ergänzungen
22 A	Island
87 A	ähnliche Isolate: 31 A, 51 C, 125 A, 138 A, 153 A aus diesem Stamm hervorgegangen: ME 7 (ähnlich: 58 A, 201 C)
87 V	
111 A	
124 A	Ziegen-Isolat
139 A	weitere Namen: Chandler, RML
177 A	Island
201 V	
C 600 – C 609	USA
Nor98	Norwegen

Ein weiteres Isolat aus Scrapie-erkrankten Schafen wurde 1998 in Norwegen identifiziert und erhielt daher die Bezeichnung Nor98. Es weist besonders starke Unterschiede in seinen Eigenschaften zu allen bisher bekannten Isolaten auf (BENESTAD et al. 2003).

Nicht selten kommen in einem Schaf mehrere Stämme gleichzeitig vor (GROSCHUP und KUCZIUS 2001; BRUCE 2003). Vermutlich sind noch nicht alle natürlich vorkommenden Scrapie-Stämme identifiziert. GRETZSCHEL et al. (2005) fanden bei der Profilbestimmung von Scrapie-Fällen in Deutschland Unterschiede, was auf verschiedene Stämme auch in Deutschland schließen lässt.

Die Scrapie-Stämme werden nach ihrem Profil unterschieden, welches sich aus ihrer klinischen Symptomatik, Inkubationszeit, Übertragbarkeit, aus dem histopathologischen Läsionsprofil, dem Inaktivierungsverhalten, der Proteinase-K-Empfindlichkeit und der PrP^{Sc}-Glykosylierung ergibt (GROSCHUP und KUCZIUS 2001; BRUCE 2003). Das Läsionsprofil wird dabei nicht nur vom

Scrapie-Stamm bestimmt, sondern unterliegt auch dem Einfluss der Schafrasse und des Genotyps (BEGARA-McGORUM et al. 2002; LIGIOS et al. 2002). Eine Unterscheidung aller TSE-Stämme nur aufgrund des Glykosylierungsmusters ist nicht eindeutig möglich, eine ungefähre Einteilung jedoch schon, so dass es für eine Unterscheidung zwischen Scrapie und BSE ausreichen kann (SOMERVILLE et al. 1997; BRUCE 2003). Zur genauen Identifizierung eines Stammes muss dieser mehrere Maus-Passagen durchlaufen. Dabei stabilisierten sich die Inkubationszeit und das Läsionsprofil. Diese sind jedoch wiederum spezifisch für jeden Maus-Genotyp, bei denen drei Genotypen unterschieden werden können. Nachteil dieser Identifizierung ist die lange Dauer, der hohe finanzielle Aufwand und die schwierige Ausführung (BRUCE 2003).

Das Erkrankungsalter bei Scrapie liegt zwischen zwei und fünf, im Durchschnitt bei 3,5 Jahren (CLARK u. MOAR 1992; HOINVILLE 1996). Im Verlauf der Erkrankung in einer Herde sinkt meist das Erkrankungsalter, was vermutlich auf eine Erhöhung der Expositions-dosis zurückzuführen ist. Dabei sind beide Geschlechter gleich stark betroffen. Die Übertragung findet vor allem maternal (intra- oder extrauterin) statt. Daher entspricht das Erkrankungsalter der Inkubationszeit (DETWILER 2001).

Scrapie kommt auch subklinisch vor; GEORGSSON et al. (2008) fanden in zwei Herden mit einem bzw. zwei klinischen Fällen 58,3 % bzw. 42,5 % der Schafe mit subklinischer Erkrankung. RECKZEH et al. (2007) fanden in einer Herde 30,3 % subklinisch erkrankte Schafe.

Nach Aufnahme der Prionen erfolgt eine Ausbreitung der PrP^{Sc} im lymphoretikulären System (LRS), vor allem in lymphatische Darmzellen, Lymphknoten, Tonsillen und Milz. Später erfolgt eine Ausbreitung in das Gehirn und Rückenmark. Erst nach Beginn der klinischen Phase kommt es zur Ausbreitung in diverse weitere Organe und Gewebe, z.B. Hypophyse, Knochenmark, Pankreas, Schilddrüse, Leber, periphere Nerven, aber auch Plazenta und Amnion (DETWILER 2001).

Die Symptome bei Scrapie sind vielfältig und variieren je nach Rasse, Alter, PrP-Genotyp, Gesundheitszustand, Erreger-Stamm und Stadium der Krankheit (ULVUND 2001). Daher kommt es sowohl zu rasch progressiven als auch zu langsamen chronischen Fällen (HEIM et al. 2002), woraus sich eine Erkrankungsdauer zwischen zwei Wochen und sechs Monaten ergibt (DETWILER 2001). Ataxie, Juckreiz, Hyperästhesie, Auszehrung und Ängstlichkeit (Schaf) oder Aggressivität (Ziege) sind typische Symptome (CLARK u. MOAR 1992; HEIM et al. 2002). Auch „Sterngucken“, Festliegen und Zittern kommen vor, die Tiere sondern sich ab (DETWILER 2001). Auch untypische Verlaufsformen wie paralytische oder plötzliche Todesfälle sind beschrieben worden (HEIM et al. 2002). Nach KONOLD et al. (2007) tritt Pruritus in Irland nur bei 25 % der Fälle auf, während Italien und UK von 85 % bzw. 86 % berichten. Ataxie wurde aus UK in 100 % der Fälle berichtet; Irland berichtet von 79,5 % und Italien von 80 % der Fälle.

Die pathologischen Veränderungen betreffen vor allem die graue Substanz des Stammhirns, zum Teil aber auch das Rückenmark. Es tritt eine neuronale Vakuolisierung und Gliose auf, d.h. in den Nervenzellen bilden sich Hohlräume, was zu einem schwammartigen Aussehen führt. Das genaue Läsionsprofil ist vermutlich ebenfalls vom Erreger-Stamm und der Schafrasse abhängig. Die Ausprägung der neurologischen Symptome korreliert dabei nicht immer mit der Schwere der pathologischen ZNS-Veränderungen (DETWILER 2001).

3.2.1.2 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen (CJD)

Die Krankheit wurde erstmals 1921 von Alfons M. Jakob beschrieben und „Spastische Pseudosklerose“ genannt. Er bezog sich dabei auf einen ein Jahr zuvor von Hans G. Creutzfeldt beschriebenen Patienten. Erst später wurde die Krankheit nach ihren Entdeckern benannt (KNIGHT et al. 2004). 1968 gelang die Übertragung der sporadischen CJD auf Affen (GIBBS et al. 1968) und damit wurde ihre Infektiosität nachgewiesen.

Die höchsten Erkrankungsraten sind zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr zu verzeichnen. Ein Anstieg der gemeldeten Fälle ist auf eine verbesserte Diagnostik und Erfassung zurückzuführen, denn seit 1993 wird CJD im Rahmen eines EU-weiten Programms in Großbritannien, Frankreich, Italien, Deutschland, Niederlande und Slowakei über das sogenannte BIOMED 1-Programm erfasst (ZERR u. POSER 2001). 1997 wurde die Studie im Rahmen des BIOMED 2-Programms auch auf die Schweiz, Österreich, Spanien, Kanada und Australien ausgeweitet. Die Daten werden nach einem einheitlichen Protokoll gesammelt und gespeichert und zentral in Rotterdam ausgewertet (HÖRNLIMANN et al. 2001). In Deutschland auftretende Fälle werden von der Universität Göttingen untersucht und eingestuft und nicht nur nach Rotterdam, sondern auch dem Robert-Koch-Institut gemeldet (RKI 2001; ZERR et al. 2001).

Bei der CJD werden vier Varianten unterschieden:

- a) Idiopathische, sporadisch auftretende CJD (sCJD)
Dieser Variante sind 85 % aller CJD-Fälle zuzuschreiben (WHO 1997; STOLTENBURG-DIDINGER 2002). Sie kommt weltweit mit einer Inzidenz von 1:1 Million Einwohner pro Jahr vor (KNIGHT et al. 2004). Als vermutete Ursache werden somatische Mutationen des Prion-Protein Gens oder spontane Konfigurationsänderungen des PrP^C genannt (BUDKA 2001a; KNIGHT et al. 2004). Weiterhin werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert wie der Verzehr bestimmter Fleischsorten, Demenz in der Familie und andere Faktoren (ZERR u. POSER 2001). Viele Studien dazu sind jedoch unkontrolliert und damit nicht beweisend. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 4,5 Monate (STOLTENBURG-DIDINGER 2002).
- b) Familiäre CJD (fCJD)
Diese Variante wird autosomal-dominant vererbt und macht 5 – 15 % aller CJD-Fälle aus (STOLTENBURG-DIDINGER 2002). Ursache sind verschiedene Punktmutationen und Insertionsmutationen des Prion-Protein Gens (BUDKA 2001a).
- c) Iatrogen erworbene CJD (iCJD)
Von dieser Variante sind weltweit ungefähr 180 Fälle bekannt geworden. Die häufigste Ursache war eine Behandlung mit Hormonen (Wachstumshormone, Geschlechtshormone), die aus Leichenhypophysen gewonnen wurden (BUDKA 2001a). Die Infektiosität der Präparate mit Wachstumshormonen konnte experimentell im Tierversuch nachgewiesen werden (ZERR u. POSER 2001). Nach peripheren Wachstumshormonbehandlungen wurden sehr unterschiedliche Inkubationszeiten beobachtet (4,5 – 30 Jahre). Die zweithäufigste Ursache war ein Gewebettransfer der Dura mater oder der Cornea mit einer Inkubationszeit bei Dura mater-Transplantation von 1,3 – 16,1 Jahren (BUDKA 2001a). Des Weiteren konnte die Übertragung durch ein stereotaktisches EEG experimentell an Schimpansen belegt werden (ZERR u. POSER 2001); die Inkubationszeit betrug 16 – 20 Monate. Bei der Übertragung durch neurochirurgische Instrumente betrug die Inkubationszeit 15 – 28 Monate (BUDKA 2001a).
- d) Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD)
Diese Variante ist vermutlich infektiös-erworben durch die BSE (BUDKA 2001a). Bis Anfang 2008 waren insgesamt 208 Fälle weltweit gemeldet (DEPARTMENT OF HEALTH 2008). Eine genaue Inkubationszeit kann derzeit nicht angegeben werden; Schätzungen zufolge beträgt sie mindestens 4,5 Jahre und im Durchschnitt 10 Jahre (BUDKA 2001a). (Siehe hierzu auch Kapitel 3.2.1.10.)

Das Krankheitsbild der CJD zeichnet sich durch eine rasch fortschreitende Demenz und neurologische Symptome aus. Es kommt zu Myoklonien, pyramidaler und extrapyramidaler Symptomatik wie Spastik und Hyperreflexie bzw. Tremor und Rigor, Kleinhirnsymptomen (Ataxie) oder einem akinetischen Mutismus (Stummheit infolge Hemmung aller Sprechfunktionen). Die klinische Diagnostik basiert vor allem auf typischen Veränderungen im

EEG und im Liquor. Zusätzlich finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit zahlreiche andere klinische Veränderungen (WHO 1997; BUDKA 2001a).

Pathologisch zeigt sich eine meist generalisierte Atrophie des Gehirns mit spongiformen Veränderungen, Nervenzellverlusten und Gliose. Eine gesicherte Diagnose ist durch einen Bioassay, eine morphologische Hirnuntersuchung und den immunhistochemischen PrP^{Sc}-Nachweis möglich. Bei Verdacht auf fCJD kann eine molekulargenetische Untersuchung weiterhelfen (BUDKA 2001a).

3.2.1.3 Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom des Menschen (GSS)

Die GSS des Menschen ist eine hereditär-familiäre Erkrankung des ZNS, die autosomal-dominant vererbt wird. Sie wurde 1936 von Gerstmann, Sträussler und Scheinker beschrieben. Bereits 1962 erkannte Seitelberger klinische und neuropathologische Ähnlichkeiten mit Kuru. Experimentelle Übertragungen in vitro an separierten Zellen sind möglich, jedoch schwankt der Erfolg einer experimentellen Übertragung sogar innerhalb einer Familie. „Empfänglich“ ist, wer Träger einer prädisponierenden Mutation im PrP-Gen ist. Das Erkrankungsalter zeigt große Schwankungen, im Mittel liegt es bei 45 Jahren (BUDKA 2001b).

Es werden zwei Phänotypen der GSS unterschieden: der klassisch-ataktische Typ und der dementielle Typ.

Der Verlauf des klassisch-ataktischen Phänotyps zeichnet sich vor allem durch eine Erkrankung des Kleinhirns und des Rückenmarks aus, weshalb es zu einer sehr langsam progredienten spinal-ataktischen Symptomatik kommt. Im weiteren Verlauf kommt es zu Vergesslichkeit und einer verminderten intellektuellen Leistung, was sich bis zur schweren Demenz steigern kann. Die Dauer der Krankheit beträgt 2 – 17 Jahre.

Der Verlauf des dementiellen Phänotyps ist rascher, ähnlich der CJD, da er vor allem Veränderungen im Großhirn aufweist. Es sind nur wenige Fälle dieses Phänotyps bekannt, so dass für diesen Typ noch keine Erkrankungsdauer angegeben werden kann (BUDKA 2001b).

Bei der Diagnostik ist in der Magnetresonanztomographie (MRI) eine fortschreitende Hirnatrophie festzustellen und das EEG weist zum Teil Veränderungen auf wie bei der CJD (BUDKA 2001b).

Die Pathologie ähnelt sehr der Pathologie von fCJD. Es sind im Schweregrad schwankende spongiforme Veränderungen festzustellen und große, häufig multizentrische Plaques sowie weitere stammspezifische Veränderungen. Die Lokalisation der Veränderungen ist abhängig vom Phänotyp (BUDKA 2001b).

3.2.1.4 Transmissible Enzephalopathie der Nerze (TME)

TME wurde erstmals 1947 auf einer Nerzfarm in Wisconsin, USA, festgestellt. Seitdem wird sie in großen Abständen immer wieder festgestellt, vor allem in Wisconsin, aber auch in anderen Staaten der USA, in Kanada, Finnland, der damaligen DDR und Russland. Es waren aber ausschließlich auf Farmen gehaltene Nerze betroffen. Ein Zusammenhang mit dem Futter, das aus Getreide und rohem Fleisch bestand, konnte hergestellt werden. Die Neuropathologie zeigt sehr große Ähnlichkeiten mit Scrapie. In Experimenten konnte durch Verabreichung von TME-Erreger-haltigem Material bei Schafen und Ziegen eine der Scrapie nahezu identische Krankheit ausgelöst werden; ebenso konnte bei Nerzen durch einige amerikanische Scrapie-Feldstämme eine TME-identische Krankheit hervorgerufen werden (HADLOW 2001).

Alle in Nordamerika aufgetretenen Fälle waren klinisch und pathologisch einheitlich und wiesen eine hohe Inzidenz innerhalb der Gruppe auf. Die Inkubationszeit beträgt sieben bis zwölf Monate, weshalb die Krankheit nicht bei juvenilen Tieren auftritt. Der klinische Verlauf dauert zwei bis sieben Wochen und zeichnet sich aus durch Verhaltensänderungen wie Übererregbarkeit, Hyperästhesie und gesteigerte Aggressivität, ein gestörtes Sensorium, welches sich durch übermäßiges Reagieren auf taktile und akustische Reize bemerkbar macht, und eine progressive Schwäche und Inkoordination der Hintergliedmaßen. Später werden die Tiere somnolent. Zum Teil kommt es zu Tremor oder Kreisbewegungen; das Sehvermögen ist oft

gestört. Die Tiere beißen in alles inklusive sich selbst, wodurch es zu Selbstverstümmelungen kommt (HADLOW 2001).

Pathologisch zeigt vor allem die graue Hirnsubstanz spongiforme Veränderungen; es sind auch Degenerationen der Neurone und Astrozytosen (Sternzellvermehrungen) zu finden, jedoch keine Amyloid-Plaques (HADLOW 2001).

3.2.1.5 Kuru des Menschen

Kuru trat im östlichen Hochland von Papua Neuguinea (PNG) beim Volksstamm der Fore und vereinzelt auch bei Nachbarstämmen auf (MEAD et al. 2003). Übersetzt bedeutet das Wort Kuru „schüttelfrostartiges Zittern“. Synonyme für die Krankheit in der Sprache der Fore sind Uruna und Guzigli; weiterhin wird sie auch „der lachende Tod“ (the laughing death) genannt (HÖRNLIMANN 2001b).

Der Beginn der Epidemie wird retrospektiv auf den Beginn des 20. Jahrhunderts geschätzt und ging vermutlich von nur einer erkrankten Person aus. Eventuell war diese Person an sCJD erkrankt, denn die Inzidenz von sCJD ist bei den Einheimischen PNGs identisch mit dem Rest der Welt (MEAD et al. 2003). 1956 wurde die Krankheit das erste Mal schriftlich festgehalten von V. Zigas. Der Höhepunkt der Epidemie lag zwischen 1957 und 1960 mit über 200 Neuerkrankungen pro Jahr. Durch ein Verbot des Kannibalismus aus ethischen Gründen im Jahre 1954 sank die Zahl der Neuerkrankungen im Jahre 1960 erstmals wieder unter 200 (HÖRNLIMANN 2001b).

Kuru wurde 1966 erstmals auf Primaten übertragen (GAJDUSEK et al. 1966). Der bei den Fore praktizierte Endokannibalismus, d.h. der Verzehr der Stammesangehörigen nach deren Tod, wurde jedoch erst 1984 als Infektionsweg erkannt, wobei nicht nur der Verzehr, sondern auch die Zubereitung zur Infektion führen konnten. Prionen wurden zum einen enteral und zum anderen parenteral während der Zubereitung durch Kontakt von infiziertem Gewebe mit Hautläsionen und Augenschleimhäuten in den Körper aufgenommen. Eine vertikale Übertragung fand nicht statt und vermutlich auch keine direkte horizontale. Durch die zwei unterschiedlichen Infektionswege ergab sich eine Bimodalität in der Inkubationszeit, die zwischen zwei Jahren und mehreren Jahrzehnten lag. Das Alter der Erkrankten lag zwischen vier und 60 Jahren (HÖRNLIMANN 2001b). Die Zubereitung des Leichnams war Aufgabe der Frauen und Kinder, von denen Innereien und Gehirn verzehrt wurden. Der Verzehr von Muskelfleisch war den Männern vorbehalten. Dadurch erkrankten vor allem Frauen und Kinder an Kuru (HÖRNLIMANN u. ALPERS 2001). Die hohe Effizienz des parenteralen Weges könnte die Ursache für die Epidemie gewesen sein (HÖRNLIMANN 2001b).

Der Verlauf der Krankheit war sehr homogen, sie endete immer tödlich, im Durchschnitt zwölf Monate nach Beginn der klinischen Erkrankung, bei Kindern etwas früher. Die ersten Symptome waren Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen, gefolgt von Bewegungsstörungen und Gang- und Standunsicherheiten (lokomotorische Ataxie). Später kam es zum sogenannten Kuru-Tremor, einem Zittern des ganzen Körpers, zu Gelächter und echter Euphorie. Zum Teil zeigten die Erkrankten einen intermittierenden Strabismus (Schielen). Es folgten Symptome wie Dysmetrie (falsche Abmessung von Zielbewegungen), Dysarthrie (Sprechstörung) und Hypotonie der Muskulatur (herabgesetzter Ruhetonus) und im späteren Stadium sehr schwere Koordinationsstörungen. Es traten aber keine Sensibilitätsstörungen oder Myoklonien auf; auch elektromyographische Untersuchungen waren unauffällig. Nur sehr selten und nur im Terminalstadium kam es zu Demenz (HÖRNLIMANN 2001b).

In Hirnschnitten waren spongiforme Veränderungen und amyloide Ablagerungen (Kuru-Plaques) zu sehen. Die Veränderungen betrafen in Übereinstimmung mit der Symptomatik vor allem das Kleinhirn (HÖRNLIMANN 2001b).

3.2.1.6 Chronisch zehrende Krankheit der Hirschartigen (CWD)

Die CWD tritt nur bei nordamerikanischen Hirscharten auf, vor allem beim Maultierhirsch, Weißwedelhirsch und beim Wapiti. Ende der 60er Jahre wurde sie bei in Gefangenschaft

lebenden Hirschen festgestellt; 1978 wurde sie als TSE identifiziert. Zwischen 1981 und 1998 wurden ca. 200 Fälle in Gefangenschaft lebender Hirsche bekannt und ca. 100 Fälle wildlebender Hirsche. Seit dem Jahr 2000 steigt die Anzahl der Fälle in den USA, in Kanada seit 2001 (WILLIAMS 2001). In einigen Subpopulationen liegt die Prävalenz bei 15 % (SIGURDSON et al. 2001).

Die natürliche Inkubationszeit ist nicht genau bekannt; erste Symptome sind bei ein- bis zweijährigen Hirschen festzustellen. Daher rechnet man mit einer minimalen Inkubationsdauer von 1,5 Jahren, was auch experimentell bestätigt werden konnte. Aber auch ältere Tiere erkrankten. Die Dauer beträgt einige Wochen bis zu einem Jahr (WILLIAMS 2001). In Frage kommen eine fütterungsbedingte Infektion oder auch ein horizontaler Übertragungsweg (SIGURDSON et al. 1999).

Die betroffenen Tiere zeigen einen schlechten Allgemeinzustand und Verhaltensstörungen wie Stereotypie, Apathie-Phasen und eine gestörte Kommunikation mit Artgenossen und Pflegern. Später kommt es zu starker Abmagerung bei normaler Futteraufnahme, Polydipsie, Polyurie, Tremor, Ataxie, Überreizbarkeit, Zähneknirschen, zu einem erweiterten Ösophagus, zu abnormalen Zungenbewegungen, zu Speicheln und Schluckbeschwerden (WILLIAMS 2001).

Pathologisch zeigt sich ein einheitliches Läsionsprofil mit spongiformen Veränderungen im ZNS, vor allem im Hirnstamm. Außerdem sind eine leichte Nervenzelldegeneration, Sternzellvermehrung und Amyloid-Plaques festzustellen (WILLIAMS 2001).

3.2.1.7 Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)

Spongiforme Veränderungen in einem histologischen Hirnschnitt eines Rindes wurden erstmals im November 1986 von G. Wells festgestellt und beschrieben. Retrospektiv waren jedoch schon im Mai des Vorjahres klinisch manifeste Fälle von BSE beobachtet worden. Ursache der folgenden Epidemie war eine Vereinfachung des Verfahrens zur Herstellung von Tiermehl (TM) in den Tierkörperbeseitigungsanlagen (TBA) im UK zwischen 1971 und 1984 (HÖRNLIMANN 2001c). Um schneller und kostengünstiger zu produzieren, wurde die nötige Temperatur zum Erhitzen der Tierkörper auf 80 – 90 °C gesenkt und das Fettextraktionsverfahren weggelassen, wodurch keine zweite Erhitzung mehr nötig war und die Verweildauer verkürzt wurde. Aufgrund der hohen Stabilität von PrP^{Sc}, unter anderem der Hitzeunempfindlichkeit, wurden diese nicht mehr oder nicht mehr vollständig inaktiviert; über das Tiermehl gelangten die Prionen in den Tierkreislauf zurück. Dadurch kam es im Laufe der Zeit zu einer Anreicherung von Prionen im Tiermehl und im lebenden Tierbestand. Der gestiegene Infektionsdruck führte letztendlich zu der BSE-Epidemie (WILESMITH et al. 1991). Im Juni 1988 wurde die Meldepflicht („notification“) für BSE-Verdachtsfälle in Großbritannien eingeführt. Von diesem Zeitpunkt an bis zum Ende des Jahres 2002 wurden dort insgesamt 179.748 BSE-Fälle bestätigt (DAHMS 2003). Die subklinischen Fälle sind darin nicht erfasst, sie stellen vermutlich einen noch größeren Teil dar (HÖRNLIMANN 2001c). Ein Anteil von 0,92 % der Gesamtpopulation der erwachsenen Rinder in GB erkrankte 1992 an BSE, was vier bis fünf Jahre nach dem Verbot der Tiermehl-Fütterung an Wiederkäuer den Höhepunkt der Epidemie darstellte (DAHMS 2003).

Der Ursprung von BSE konnte bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden. Es gibt zwei Hypothesen: Die erste Hypothese schlägt den Scrapie-Erreger als Ursprung vor, der sich im Tiermehl anreichern und sich an Rinder adaptieren konnte. Gegen diese Theorie spricht, dass die biologischen Eigenschaften des BSE-Erregers von allen bisher bekannten Scrapie-Stämmen abweicht. Auch ist das Scrapie-Agens beim Rind deutlich vom BSE-Agens zu unterscheiden (CLARK et al. 1995; ROBINSON et al. 1995; KONOLD et al. 2006). Die zweite Hypothese geht von einem unbekanntem Erreger einer rinderspezifischen TSE aus, der sich im Tiermehl anreicherte. Gegen diese Theorie spricht, dass die Krankheit zuvor nicht auffiel und BSE auch in anderen Ländern, die ähnliche Verfahren in der Tiermehlproduktion wie UK hatten, hätte auftreten müssen (BGVV 2001a).

Im Gegensatz zu Scrapie war bei BSE lange Zeit nur ein Stamm bekannt (FRASER et al. 1992; HÖRNLIMANN 2001c). Auch in zoologischen Gärten erkrankte exotische Wiederkäuer weisen

diesen Stamm auf. Eine Rassendisposition ist nicht erkennbar (HÖRNLIMANN 2001c). CASALONE et al. (2004) berichten von einem zweiten Stamm aus Italien; aus Frankreich liegen zwei Berichte über atypische BSE vor. BÉRINGUE et al. (2006) berichten über die molekularen und biochemischen Merkmale, die den neuen Stamm deutlich vom bisher bekannten BSE-Stamm und auch von Scrapie-Stämmen unterscheiden. BIACABE et al. (2008) untersuchten alle BSE-Fälle in Frankreich zwischen Juli 2001 und Juli 2007 und fanden 13 atypische Fälle. Aufgrund der molekularen Masse des unglykosylierten PrP^{Sc} unterschieden sie sieben H-type (higher molecular masses) und sechs L-type (lower molecular masses) Isolate. Alle 13 Rinder waren älter als acht Jahre und zeigten keine klinischen Symptome.

Der Ursprung der Epidemie wird in den Jahren 1981/1982 vermutet, was eine Inkubationszeit von ungefähr vier Jahren bedeuten würde (WILESMITH et al. 1991). Dies stimmt mit der im Feld berechneten Inkubationszeit von durchschnittlich 4,5 Jahre überein. Im Experiment beträgt sie jedoch nur 36 Monate (HÖRNLIMANN 2001c). Auch reichte im Experiment bereits ein Gramm infektiösen Hirngewebes aus, um ein Kalb zu infizieren (BGVV 2001a). Der jüngste BSE-Fall war nur 20 Monate alt, der älteste fast 20 Jahre (DAHMS 2003). Das durchschnittliche Alter der erkrankten Rinder liegt bei vier bis sechs Jahren (BGVV 2001a).

Der Verlauf der klinischen Erkrankung liegt zwischen Wochen und Monaten. Es kommt zu Verhaltensänderungen wie Übererregbarkeit, Nervosität, Ängstlichkeit, selten Aggressivität. Ein gestörtes Sensorium zeigt sich in Überempfindlichkeit auf Lärm und Berührungen und progressiven Bewegungsstörungen in Form von Tremor und Ataxie. Zu beobachten ist auch ein Leistungsrückgang und Gewichtsverlust bei erhaltener Fresslust (HÖRNLIMANN 2001c).

In der Pathologie zeigt sich im ZNS ein konstantes Läsionsprofil mit charakteristischen spongiformen Veränderungen, vor allem im Hirnstamm und der Medulla oblongata (HÖRNLIMANN 2001c).

3.2.1.8 Letale familiäre Schlaflosigkeit des Menschen (FFI)

Die FFI ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Krankheit, die erstmals 1986 an fünf Mitgliedern einer italienischen Großfamilie beschrieben wurde. 1992 wurde ihre genetische Ursache erkannt (KNIGHT et al. 2004); 1995 konnte sie erstmals experimentell auf Tiere übertragen werden (BUDKA 2001c).

Die genetische Ursache der FFI liegt in einer Mutation des PrP-Gens, wodurch beim Bau des Proteins an der Position 129 die Aminosäure Methionin (Met) anstelle von Valin (Val) eingebaut wird. Diese Veränderung kann homozygot oder heterozygot auftreten. Allerdings führt eine derartige Mutation nicht immer zu einer klinischen Erkrankung der betroffenen Person (KNIGHT et al. 2004).

Liegt das Prion-Protein 129 Met/Met-homozygot vor, handelt es sich um einen schnellen Verlauf der Krankheit, bei einer heterozygoten Met/Val-Kombination kommt es zu einem langsamen Verlauf. Daher variiert nicht nur die Erkrankungsdauer, sondern auch der Verlauf der Krankheit sowie die klinischen Erscheinungen und die Neuropathologie (BUDKA 2001c). Das Erkrankungsalter liegt meist über 50 Jahre, reicht aber von 20 bis zu 63 Jahren (KNIGHT et al. 2004).

Die klinischen Symptome sind durch eine charakteristische Störung im Schlaf-Wach-Rhythmus, Dysautonomie und motorische Ausfälle geprägt. Der schnelle Verlauf dauert durchschnittlich 9,1 Monate und zeigt traumähnliche Episoden, Schlaflosigkeit und Dysautonomie. Der langsame Verlauf dauert durchschnittlich 30,8 Monate und zeigt Ataxie, Dysarthrie (Sprechstörung), Sphinkterdysfunktion und Grand-Mal-Anfälle (BUDKA 2001c).

Pathologisch weisen vor allem der Thalamus und die Medulla oblongata Nervenzellverluste und Gliose (Vermehrung oder Neubildung von Gliafasern als Narbengewebe) auf. Die Großhirnrinde weist zum Teil spongiforme Veränderungen auf. Es ist jedoch nur wenig oder kein PrP^{Sc} nachweisbar (BUDKA 2001c).

3.2.1.9 Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)

Seit im April 1990 der erste Fall bei einer britischen Hauskatze auftrat, wurden bis Anfang 2000 in UK 87 Fälle der Erkrankung bei Katzen bekannt und es gab jeweils einen Fall in Nordirland, Norwegen und Liechtenstein (HEWICKER-TRAUTWEIN 2001). Zwei weitere Fälle wurden aus der Schweiz in den Jahren 2001 und 2003 gemeldet (SCHWEIZER BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN 2006). Außerdem kommt die FSE bei in Zoologischen Gärten gehaltenen Wildkatzen vor, die jedoch alle in UK gezüchtet worden waren oder dort gehalten wurden (HEWICKER-TRAUTWEIN 2001). Der Erreger weist in beiden Fällen die gleichen Merkmale auf und ähnelt sehr stark dem der BSE (BRUCE et al. 1997).

Betroffene Hauskatzen waren zwischen zwei und zehn Jahre alt. Der klinische Verlauf dauert Wochen bis Monate und ist geprägt von Verhaltensänderungen wie Aggressivität und Ängstlichkeit, Hypersensibilität auf akustische und taktile Reize, Polyphagie, gestörtes Fellpflegeverhalten und Bewegungsstörungen wie Ataxie, Hypermetrie (überschießende Bewegung beim Abmessen von Zielbewegungen) und einem kriechenden Gang. Auch Hypersalivation und Polydipsie kommen vor.

Pathologisch sind spongiforme Veränderungen vor allem in der grauen Substanz zu finden; auch Gliosen kommen vor. Das Läsionsprofil ähnelt sehr dem der BSE (HEWICKER-TRAUTWEIN 2001).

Aufgrund von Stamm-Differenzierungen konnte ein Zusammenhang von FSE und BSE hergestellt werden; damit gilt BSE als Ursache der FSE (BRUCE 2003).

3.2.1.10 Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen (nvCJD)

Die nvCJD wurde erstmals 1995 in UK festgestellt (WILL 2001), wo bislang die weltweit meisten Fälle beschrieben wurden. Bis Dezember 2007 gab es dort 166 Diagnosen, wobei 163 Patienten bereits der Krankheit erlagen (ANDREWS 2008) (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Anzahl der nvCJD-Diagnosen und –Todesfälle in UK (ANDREWS 2008)

Jahr	Diagnosen	Todesfälle
1995	7	3
1996	8	10
1997	12	10
1998	17	18
1999	17	15
2000	27	28
2001	25	20
2002	16	17
2003	16	18
2004	8	9
2005	6	5
2006	6	5
2007	1	5
gesamt	166	163

Vereinzelte Fälle wurden auch aus anderen Ländern bekannt (DEPARTMENT OF HEALTH 2008) (Tabelle 3.4). In Deutschland ist bisher noch kein Fall von nvCJD bekannt geworden (RKI 2001; Anonym 2003).

Tabelle 3.4: Anzahl der nvCJD-Diagnosen weltweit (DEPARTMENT OF HEALTH 2008)

Land	Diagnosen
UK	166
Frankreich	25
Irland	4
Italien	1
USA	3
Kanada	1
Saudi Arabien	2
Japan	1
Niederlande	2
Portugal	3
Spanien	3
Welt gesamt	208

Mit großer Wahrscheinlichkeit infizierten sich die betroffenen Personen durch den Verzehr von BSE-erregerhaltigem Gewebe. Bei der Übertragung auf Mäuse ist die nvCJD biologisch und biochemisch nicht von BSE zu unterscheiden (SCOTT et al. 1999; BGVV 2001a). Die Inkubationszeit kann bis heute nur geschätzt werden. Da die Übertragung durch aufgenommene Nahrung stattfindet, wird die Inkubationszeit auf mindestens 4,5 Jahre geschätzt, was der minimalen Inkubationszeit bei peripher übertragener iCJD entspricht (STOLTENBURG-DIDINGER 2002). Aufgrund der Überwindung der Speziesgrenze wird sie vermutlich sogar etwas höher sein (WILL 2001).

Eine Übertragung des Agens durch eine Bluttransfusion wird für wahrscheinlich gehalten, da bei vier Personen nvCJD diagnostiziert wurde, die Blut von früheren nvCJD-Fällen erhalten hatten (ANDREWS 2008).

Die Pathogenese der nvCJD ist eine andere als die der sCJD. Bei der nvCJD sind Prionen in lymphatischem Gewebe nachzuweisen, z.B. in der Milz, den Tonsillen und Lymphknoten, bei anderen humanen Prionkrankheiten ist dies bisher nicht gelungen (HILL et al. 1999; LLEWELYN et al. 2004).

Der größte Unterschied zur sCJD liegt im Sterbealter, das bei nvCJD im Durchschnitt bei 28,5 Jahren liegt, während es bei der sCJD durchschnittlich bei 66 Jahren liegt (WILL 2001; RKI 2002; ANDREWS 2008). Die Erkrankungsdauer dagegen ist mit 14 Monaten deutlich länger als bei der sCJD mit 4,5 Monaten (STOLTENBURG-DIDINGER 2002). Die nvCJD weist immer eine sehr ähnliche Klinik und Pathologie auf, was auf nur eine Form hinweist (WILL 2001). Auffallend ist auch, dass bisher alle Erkrankten am Codon 129 des PRNP Methionin homozygot sind. Eine Erklärung dieses Sachverhaltes gibt es derzeit noch nicht (STOLTENBURG-DIDINGER 2002).

Die Prodromalphase wird von psychiatrischen Symptomen dominiert und ist – gegenüber der sCJD – verlängert. Es treten unwillkürliche Bewegungen auf, Chorea (pathologisch gesteigerte Motorik und Hypotonie der Muskulatur), Dystonie und Myoklonien, auch Ataxie; zum Teil kommt es zu schmerzhaften sensorischen Symptomen. Im weiteren Verlauf kommt es zu progressiver Demenz, die zu Hilflosigkeit und bis zu akinetischem Mutismus führen kann. Im EEG und im Liquor sind nicht immer Veränderungen zu finden; durch eine Magnetresonanzuntersuchung kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Eine definitive Diagnose ist nur durch eine histologische Untersuchung von Hirnmaterial möglich (WILL 2001). Pathologisch sind im Gehirn neben spongiformen Veränderungen, Nervenzellverlusten, Gliosen und den für CJD typischen Veränderungen vor allem Ablagerungen von floriden Plaques zu finden (WILL 2001).

3.2.2 Anatomische Strukturen beim Schaf

Die anatomischen Strukturen des Schafes sind für das Verständnis der Prionenwanderung von der Peripherie zum ZNS von zentraler Bedeutung.

3.2.2.1 Nervensystem

Das Nervensystem wird untergliedert in das Zentrale Nervensystem (ZNS), bestehend aus dem Gehirn und dem Rückenmark, und dem Peripheren Nervensystem (PNS), bestehend aus dem Nervengewebe außerhalb des ZNS. Das PNS beinhaltet auch das vegetative (auch autonome) Nervensystem, das die Eingeweide, Blutgefäße und Drüsen innerviert (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

3.2.2.1.1 Zentrales Nervensystem

Das Rückenmark besteht aus einer inneren grauen Substanz (Substantia grisea), die im Querschnitt H- oder schmetterlingsförmig erscheint. Umgeben ist sie von der weißen Substanz (Substantia alba), welche vor allem aus markhaltigen Nervenfasern besteht. Die Markscheiden werden dabei von Gliazellen gebildet (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Das Gehirn ist vereinfacht in Großhirn (Cerebrum), Kleinhirn (Cerebellum) und Hirnstamm (Truncus encephali) zu gliedern. Der Hirnstamm ist weiterhin in das verlängerte Mark (Medulla oblongata), die Brücke (Pons) und das Mittelhirn (Mesencephalon) zu unterteilen (SEIFERLE 1992; KÖNIG u. LIEBICH 2002). In der Medulla oblongata liegt die Obex-Region, das Kerngebiet des Nervus vagus (GROSCHUP u. KRAMER 2001). Die Hypophyse gehört zum Zwischenhirn (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Umgeben ist das ZNS vom Liquor cerebrospinalis, der auch die Binnenräume des Gehirns ausfüllt. Die cerebrospinale Flüssigkeit ersetzt die fehlende Lympflüssigkeit und stellt einen mechanischen Schutz dar (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

3.2.2.1.2 Peripheres Nervensystem

Alle peripheren Nerven und Ganglien stehen mit dem ZNS in Verbindung. Sie werden unterschieden in cerebrospinale Nerven und Ganglien, die das ZNS mit den Sinnesorganen und der quergestreiften Muskulatur verbinden, und in autonome Nerven und Ganglien, die das ZNS mit den Eingeweiden und dem Kreislaufsystem verbinden und die dem vegetativen Nervensystem zugehörig sind (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

a) Gehirnnerven

Die cerebrospinalen Nerven und Ganglien können unterteilt werden in Gehirnnerven (Nn. craniales) und Rückenmark- bzw. Spinalnerven (Nn. spinales). Die für das Verständnis wichtigen Gehirnnerven sind: Der N. trigeminus (V) mit seinen drei Ästen N. ophthalmicus (V₁), N. maxillaris (V₂) und N. mandibularis (V₃), der N. glossopharyngeus (IX) und der N. hypoglossus (XII) sowie der N. vagus (X), der als Truncus vagalis dorsalis und Truncus vagalis ventralis die Organe der Bauchhöhle innerviert. Dieser hat sein Kerngebiet in der Medulla oblongata und innerviert die Eingeweide. Vom Ganglion distale/nodosum kommende parasymphatische Äste des N. vagus innervieren große Teile des Kopfes (KÖNIG u. LIEBICH 2002). In Tabelle 3.5 sind die genannten Gehirnnerven mit ihren Innervationsgebieten dargestellt.

Tabelle 3.5: Gehirnnerven und ihre Innervation nach KÖNIG u. LIEBICH (2002)

Gehirnnerv (Nr.)	Aufteilung/Ursprung	Innervationsgebiet
N. trigeminus (V.)	V ₁ N. ophthalmicus	Bulbus oculi, Bindehaut und Haut der Augengegend
	V ₂ N. maxillaris	Gaumen, Schleimhaut der Nasenhöhle, Zähne des Oberkiefers
	V ₃ N. mandibularis	Zunge, Zähne des Unterkiefers, Backenschleimhaut
N. glossopharyngeus (IX.)	über Ramus pharyngeus mit N. vagus verbunden	Zunge, Pharynx
N. vagus (X.)	Kerngebiet in der Medulla oblongata; teilt sich in Truncus vagalis dorsalis und Truncus vagalis ventralis auf	Eingeweide, Kopf
N. hypoglossus (XII.)	entspringt in der Medulla oblongata	Zunge

b) Spinalnerven

Aus beiden Seiten des Rückenmarks treten dorsolateral (Radix dorsalis) und ventrolateral (Radix ventralis) Nervenwurzeln aus und vereinigen sich noch im Wirbelkanal zum Spinalnerven (N. spinalis). Die Spinalganglien befinden sich in den Dorsalwurzeln (KÖNIG u. LIEBICH 2002). Tabelle 3.6 stellt die Einteilung der Spinalnerven mit ihren für Prionkrankheiten wichtigen Aufteilungen dar.

Tabelle 3.6: Einteilung der Spinalnerven nach KÖNIG u. LIEBICH (2002)

Spinalnerven	Aufteilung	Innervation
Halsnerven (Nn. cervicales)	N. phrenicus	Diaphragma
Armgeflecht (Plexus brachialis)	N. axillaris	Schultergliedmaße
	N. radialis	
	N. medianus	
	N. ulnaris	
Lendennerven (Nn. lumbales)	N. saphenus	Beckengliedmaße
Lenden- und Kreuzgeflecht (Plexus lumbosacralis)	N. ischiadicus	Beckengliedmaße

c) Vegetatives Nervensystem

Das vegetative oder autonome Nervensystem (Systema nervosum autonomicum) ist über Gehirn- und Rückenmarksnerven mit dem ZNS verbunden und dient der autonomen Innervation der glatten Muskulatur in Organen und Gefäßen sowie der Steuerung exokriner und endokriner Drüsen (KÖNIG u. LIEBICH 2002). Autonome Nervenfasern innervieren auch die lymphatischen Organe (FELTEN et al. 1985 und 1988).

Das vegetative Nervensystem besitzt knotenartig verdickte Ganglien, in denen die präganglionären Nervenfasern mit Gliazellen umgeben und zu postganglionären Fasern umgeschaltet werden.

Im vegetativen Nervensystem unterscheidet man einen sympathischen und einen parasympathische Teil (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

- Sympathisches Nervensystem

Das sympathische Nervensystem weist als wichtigsten Teil den Grenzstrang (Truncus sympathicus) auf. Dieser geht aus dem Rückenmark des Brustbereichs hervor, ragt aber nach cranial und caudal über diesen hinaus.

Das Ganglion cervicale craniale ist das cranialste Ganglion; das caudalste Ganglion des Grenzstranges bildet das Ganglion mesentericum caudale. Der Grenzstrang verläuft ab den Brustwirbeln entlang der Wirbelkörper. Er ist paarig und besteht aus einer Kette von Vertebralganglien (Ganglia vertebralia). Im Kopf- und Halsteil (Pars cephalica et cervicalis) verläuft er gemeinsam mit dem N. vagus als Truncus vago-sympathicus (KÖNIG u. LIEBICH 2002). Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ganglien der verschiedenen Anteile des Grenzstranges.

Tabelle 3.7: Aufteilung des Truncus sympathicus nach KÖNIG u. LIEBICH (2002) und BUDRAS et al. (1996)

Region/Teil (Pars)	Ganglien	weiterer Verlauf/Innervation
Kopfteil (Pars cephalica)	Ganglion cervicale craniale	sympathische Innervation des gesamten Kopfbereiches, gibt postganglionäre Fasern an die letzten vier Gehirnnerven ab
Halsteil (Pars cervicale)	Ganglion cervicothoracicum (Ganglion stellatum)	verbindet sich cranioventral mit dem Ganglion cervicale medium
Brustteil (Pars thoracica)	Ganglia vertebralia thoracica	Anzahl entsprechend der Anzahl der Wirbelkörper
		Innervation von Trachea, Ösophagus und Herz
		gibt Äste an N. splanchnicus major ab, der durch das Zwerchfell in die Bauchhöhle eintritt (Eingeweidenerv)
		gibt Äste an N. splanchnicus minor ab
		N. splanchnicus major und N. splanchnicus minor verbinden sich zum Ganglion coeliacum und Ganglion mesentericum craniale, welche miteinander verschmolzen sein können
Bauchteil (Pars abdominalis)/Lendenteil	cranial: Sonnengeflecht (Plexus solaris)	Innervation aller Bauchhöhlenorgane
	caudal: Ganglion mesentericum caudale	Innervation aller Organe der Beckenhöhle
Kreuz- und Schwanzteil	Plexus pelvinus	Innervation aller Organe der Beckenhöhle

- Parasympathisches Nervensystem

Der parasympathische Teil hat seine Wurzelzellen nahe denen der Gehirnnerven und im Sakralteil des Rückenmarks. Aufgrund der Nähe zu den Gehirnnerven liegt häufig ein gemeinsamer Verlauf und zum Teil eine gemeinsame Innervation im Kopfbereich vor. Über den N. vagus innervieren parasympathische Fasern alle Organe der Brust- und Bauchhöhle (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

- Intramurales Nervensystem

Zum autonomen System gehört außerdem das Intramurale System. Es umfasst die Gesamtheit der in der Organwand gelegenen Nervennetze und Ganglien. In der Darmwand liegt es in Form von drei übereinanderliegenden Netzen vor, die horizontal und vertikal miteinander verbunden sind: Plexus nervorum suberosus, Plexus nervorum myentericus (Auerbach-Plexus) und Plexus nervorum submucosus (Meissner-Plexus) (KÖNIG u. LIEBICH 2002). Diese drei Plexus bilden zusammen das Enterische Nervensystem (ENS).

3.2.2.2 Lymphsystem

Im Lymphknoten (Lymphonodus = Ln.) fließt die Lymphe eines Gebietes zusammen und wird von dort gesammelt weitertransportiert. Lymphknoten können in kleinen Ansammlungen vorkommen; in diesen Fällen spricht man von Lymphzentren (Lymphocentrum = Lc.) (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

In Tabelle 3.8 sind die für das Verständnis der Prionkrankheiten notwendigen Lymphzentren aufgeführt sowie Informationen über wichtige Lymphknoten, aus denen die Zentren bestehen und ihre Einzugsgebiete. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf das Schaf. Meistens besteht ein Lymphknoten aus mehreren Knötchen; die genaue Anzahl weist starke individuelle Unterschiede auf. Der Abfluss der Lymphe von den Organen der Bauchhöhle erfolgt über Sammelgänge in die Lendenzisterne (Cisterna chyli) (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Die **Mandeln (Tonsillae)** bestehen aus sechs Haupttonsillen, die den „lymphatischen Rachenring“ bilden. Beim Schaf sind die Tonsilla palatina, pharyngea und paraepiglottica makroskopisch sichtbar und von einer Kapsel umgeben (COCQUYT et al. 2005). Die Tonsilla palatina ist retropharyngeal in Muskulatur und Bindegewebe der Seitenwand des Pharynx eingebettet, die Tonsilla pharyngea liegt am Dach des Pharynx und die Tonsilla paraepiglottica befindet sich an der Basis der Epiglottis (THOMÉ 1999).

Die Tonsilla tubaria und veli palatini sind nur nach Fixation in Essigsäure makroskopisch zu erkennen. Sie sind nicht klar abzugrenzen, da sie keine Kapsel aufweisen und aus zerstreuten Lymphknötchen und Lymphozyten-Ansammlungen sowie aus diffusem lymphatischem Gewebe bestehen (COCQUYT et al. 2005). Die Tonsilla tubaria liegt an der Innenfläche der Tubenöffnung und die Tonsilla veli palatini an der ventralen Fläche des Gaumensegels (THOMÉ 1999).

Die Tonsilla lingualis liegt in der Schleimhaut des Zungengrundes und besteht beim Schaf nur aus einer geringen Menge diffusen lymphoretikulären Gewebes (THOMÉ 1999; COCQUYT et al. 2005).

Die Funktion der Mandeln besteht aus einem frühestmöglichem Kontakt zu aufgenommenen Antigenen über die Nahrung oder die Atemluft. Das Epithel über den Tonsillen weist zum Teil eine schwammartige Form auf, um den Kontakt zwischen den Lymphozyten und den Antigenen zu verbessern (VOLLMERHAUS 1996).

Tabelle 3.8: Lymphzentren nach VOLLMERHAUS (1996) und KÖNIG u. LIEBICH (2002)

Region	Lymphzentrum	bestehend aus	Einzugsgebiet	Anmerkungen
Kopf/Hals	Lc. mandibulare	Lnn. mandibulares	Mundhöhle, Zahnfleisch des Unterkiefers, Zunge	
	Lc. retropharyngeum	Lnn. retropharyngei mediales und laterales	Mundhöhle, Nasenhöhle, Zahnfleisch, Zunge, Kaumuskeln, Zungenmuskeln, Larynx, Pharynx, Anfangsteil des Ösophagus und der Trachea; sammelt die Lymphe aller Kopf-Lymphknoten	
	Lc. cervicale superficiale, „Buglymphknoten“	L.n. cervicalis superficialis und beim Schaf L.n. cervicalis superficialis accessorius	oberflächliche Strukturen des Regio colli und des Thorax, proximale Teile der Schultergliedmaße	
	Lc. cervicale profundum	mehrere tiefe Halslymphknoten entlang der Trachea	Lc. cervicale superficiale, Thymus, Schilddrüse, Ösophagus, Trachea	
Brust	Lc. mediastinale	Lnn. mediastinales craniales, mediales, caudales	Organe des Mediastinum (Trachea, Ösophagus, Thymus, Herz), Lymphknoten der Brusthöhle, Zwerchfell, beim Schaf zusätzlich Milz	
	Lc. lumbale	Lnn. lumbales aortici Lnn. renales	Lendengegend, Nieren, Nebennieren, weibliche Geschlechtsorgane	
Bauch	Lc. coeliacum	Lnn. ruminales, Lnn. reticulares, Lnn. omasiales, Lnn. reticulo abomasiales, Lnn. abomasiales dorsales et ventrales, Lnn. coeliaci, Lnn. lienales, Lnn. pancreaticoduodenales, Lnn. hepatici/portales	Rumen, Reticulum, Omasum, Abomasum, Milz, Pankreas, Duodenum, Leber, Omentum majus	beim Schaf werden Lnn. coeliaci und Lnn. mesenterici craniales zusammengefasst
	Lc. mesentericum craniale	Lnn. mesenterici craniales, Lnn. jejunales, Lnn. ileocolici, Lnn. colici	Dünndarm, Dickdarm bis Colon transversum	
Becken	Lc. mesentericum caudale	Lnn. mesenterici caudales	Colon descendens	
	Lc. inguinale superficiale	L.n. subiliacus (Kniefaltenlymphknoten), Lnn. mammae	caudoventrale Bauchwand, Flanke, Milchdrüse	

Der **Thymus** ist ein übergeordnetes lymphoepitheliales Organ. Seine Funktion liegt vor allem in der Differenzierung der aus dem Knochenmark eingewanderten unreifen Thymozyten zu T-Lymphozyten (T-Zellen) (VOLLMERHAUS 1996; KÖNIG u. LIEBICH 2002). Der Thymus des Schaflamms wächst nach der Geburt mindestens bis zum Eintritt der Geschlechtsreife im sechsten bis achten Monat in Relation zum Körperwachstum (0,1 % des Körpergewichts) kontinuierlich weiter. Mit zwei Jahren ist die Involution bei Schafen abgeschlossen (VOLLMERHAUS 1996).

Der Lymphabfluss aus dem Thymus erfolgt in das Lc. mediastinale und das Lc. cervicale profundum (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Die **Milz** ist das größte zusammenhängende Immunorgan des Körpers (KÖNIG u. LIEBICH 2002). Sie hat große Bedeutung im Blutkreislauf aufgrund ihrer Speicherfunktion und der Möglichkeit zur Blutbildung. Mit ihren Milzknötchen ist die Milz an der Lymphopoese beteiligt. Auch Plasmazellen und Makrophagen können bei Infektionen gebildet werden (VOLLMERHAUS 1996).

Auch die **Darmwand** weist ein umfassendes lymphatisches System auf. Durch Anhäufungen von Lymphozyten, vor allem in der Lamina propria mucosae, entstehen Einzellymphknötchen (Lymphonoduli solitarii), die als kleine Höckerchen auf der Darmschleimhaut sichtbar sind. Liegen mehrere Einzellymphknötchen dicht beieinander, werden sie als Peyersche Platten (Lymphonoduli aggregati) bezeichnet (SCHUMMER u. WILKENS 1987).

Die Lymphfollikel der Peyerschen Platten bestehen überwiegend aus B-Lymphozyten, welche von follikular dendritischen Zellen (FDC), Retikularzellen und Makrophagen unterstützt werden. Umgeben sind diese Zellen wiederum von T-Lymphozyten und weiteren Makrophagen sowie dendritischen Zellen. Außerdem weisen die Peyerschen Platten ein Follikel-assoziiertes Epithel auf, das ein weites Spektrum an Makromolekülen und Partikeln aufnehmen kann (HEGGEBØ et al. 2000).

3.2.2.3 Organe

Die **Plazenta** wird von vegetativen Nervenfasern des Plexus pelvinus versorgt, der zum Kreuz- und Schwanzteil des Grenzstranges gehört. Die Lymphe wird über die Lnn. iliaci mediales in das Lc. iliosacrale abgeleitet sowie über die Lnn. lumbales aortici ins Lc. lumbale (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Die **Nebennieren (Glandulae adrenales)** sind paarig entwickelt und finden sich am kranialen Nierenpol. Das Nebennierenmark hat sich embryologisch aus dem sympathischen Nervensystem entwickelt und entspricht daher einem sympathischen Paraganglion (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Die **Leber (Hepar)** ist das größte Stoffwechselorgan des Körpers. Sie ist vegetativ innerviert. Dabei stammt der sympathische Teil aus dem Ganglion coeliacum und der parasymphatische Teil aus dem Truncus vagalis ventralis. Die Lymphe gelangt über die Lnn. portales ins Lc. coeliacum (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

Die **Bauchspeicheldrüse (Pancreas)** wird vegetativ innerviert, wobei die sympathischen Anteile vom Plexus solaris aus dem Bauchteil des Grenzstranges kommen und die parasymphatischen aus dem Truncus vagalis dorsalis. Die Lnn. pancreaticoduodenales gehören zum Lc. coeliacum (KÖNIG u. LIEBICH 2002).

3.2.3 Epidemiologie/Charakterisierung von Prionen

3.2.3.1 Verbreitung und Häufigkeit von Scrapie

Das Internationale Tierseuchenamt (Office International des Epizooties (OIE)) führt eine internationale Statistik unter anderem über die auftretenden Fälle von Scrapie seit 1996. Scrapie ist weltweit verbreitet; trotzdem gibt es Staaten, die Scrapie-frei sind. Eine international gültige Anerkennung und Auflistung der Scrapie-freien Staaten gibt es bisher aber genauso wenig wie eine international gültige Meldepflicht. Daher haben viele Staaten derzeit kein ausreichendes Meldesystem zur Erfassung der Krankheit, so dass diese Länder nicht oder nur unvollständig erfasst sind. Die Erfassung der OIE erstreckt sich sowohl auf die Anzahl der aufgetretenen Fälle (Individuen) als auch auf die Anzahl der Ausbrüche, d.h. die Anzahl der Herden, in denen Scrapie auftrat. Seit 2005 hat sich die Datenerfassung der OIE geändert; eine detailliertere Erfassung sollte dadurch erreicht werden. Den Daten ist ab 2005 jedoch nicht mehr zu entnehmen, ob es sich um die Anzahl der Fälle (Individuen) oder der Ausbrüche handelt. Die Veränderungen haben sich daher auch auf die Darstellung der Daten in Tabelle 3.9, Tabelle 3.10 und Tabelle 3.11 ausgewirkt. Daher ist ab 2005 keine Unterscheidung zwischen der Anzahl der Ausbrüche und der Anzahl der Individuen mehr dargestellt und das Jahr des letzten berichteten Ausbruchs ist nicht mehr angegeben; innerhalb des UK findet keine Unterteilung nach GB, Isle of Man und Nordirland mehr statt.

Scrapie in der Welt

Tabelle 3.9 enthält alle von der OIE seit 1996 in Bezug auf Scrapie erfassten Länder, die jemals einen positiven Befund gemeldet haben, auch wenn dieser vor 1996 lag. Dabei ist festzuhalten, dass viele Länder nicht regelmäßig berichten. In manchen Jahren konnte nur die Anzahl der Scrapie-Ausbrüche erfasst werden, nicht die gesamte Anzahl an erkrankten Tieren. Auch sind in einigen Fällen widersprüchliche Meldungen zu finden. Zunehmend ab 2005 wurde das Vorkommen der Krankheit, aber keine Zahlen übermittelt. Für das Jahr 2007 liegen dem OIE bisher nicht alle Berichte vor, so dass davon auszugehen ist, dass diese Zahlen noch ansteigen werden.

Tabelle 3.9: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle weltweit nach OIE (Stand 06.05.2008)

Staat/Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Äthiopien						+	+	+	+	0		
Australien	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	(1952)	0	0	0
Belgien	(1992)	5	5	11	(1999)	(1999)	5	2	11	1	3	3
Brasilien	(1985)	(1985)	(1985)	(1985)	3	2	(2001)	1	(2003)	+	2	
Dänemark	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3	
Deutschland	4*	1	2	2	(1999)	3	16*	23*	43*	27	24	15
Finnland	-	-	-	-	-	-	4	(2002)	1	3	2	1
Frankreich	+	52	45	56*	+	34*	275	128	63	45	146	
Gambia		26										
Griechenland	-	2	8	54	80	154	100	154	13	10	18	9
Irland	10	13	74	100	66	50	93	43	55	9	72	10
Island	+	+	+	10	2	9	10	5	14	+	+	4
Israel	5	(1996)	(1996)	(1996)	(1996)	(1996)	2	(2002)	(2002)	0	0	1
Italien	3	142	352	70	152	72	36*	34*	23	46	52	17
Japan	1	(1996)	(1996)	1	(1999)	1	(2001)	3	(2001)	1	0	0
Kanada	7	47	74	14*	11	12*	4*	12*	1*	4	2	
Neuseeland	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	0	0	0
Niederlande	+	11*	16	12	20	15	59	50	105	24	+	
Norwegen	40	8	3	3	5	1	10	15	16	+	2	+
Österreich	-	-	-	-	2	(2000)	(2000)	(2000)	(2000)	0	0	0
Portugal	-	-	-	-	-	-	-	1	28	0	0	
Rumänien	-	-	-	-	-	-	7	45	18	6	4	8
Russland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0
Schweden	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)**	(1986)**	0	0	0
Schweiz	(1995)	(1995)	(1995)	1	(1999)	(1999)	(1999)	(1999)	6	3	0	0
Slowakei	-	-	-	-	-	-	-	4	12	4	5	
Slowenien	-	-	-	-	-	-	-	-	9	18	34	
Spanien	-	-	-	-	5	9	42	138	48	38	52	20

Fortsetzung von Tabelle 3.9

Staat/Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Südafrika	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	(1972)	0	0	0
Tadschikistan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Tschechische Rep.	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	19	12	9	+	0	+
UK/GB	209	419	464	593	555	282	405	377	309			
UK/Isle of Man	+	(1996)	(1996)	(1996)		(1988)	(1988)	(1988)	(1988)	104	18	39
UK/Nordirland	8	1	1	1	6	6	+	2	2			
USA	36*	+	63	38	57	98	384	402	368	145	75	54
Weißrussland	(1994)	(1994)	(1994)		(1994)	(1994)	(1994)	(1994)	(1994)	0	0	0
Zypern	298	275	148	177	242	371	858	1287	1305	+	+	
Fälle gesamt	>621	>1002	>1255	>1143	>1206	>1119	>2329	>2738	>2459	>497	>517	>184

UK United Kingdom/Vereinigtes Königreich

USA United States of America/Vereinigte Staaten von Amerika

* Anzahl der Ausbrüche

- Krankheit wurde im Land nicht berichtet (Datum des letzten Ausbruchs unbekannt)

+ Datum des letzten berichteten Ausbruchs der Krankheit

Vorkommen berichtet

bei freien Feldern liegen keine Information vor

** Notiz: drei Fälle des Scrapie-Stammes Nor98 entdeckt; Proben wurden 2003 entnommen, zwei davon aber erst 2004 untersucht (OIE 2008)

Scrapie tritt vor allem in Europa und Nordamerika auf; vereinzelte positive Meldungen kommen aus Brasilien, Japan, Israel, Russland und Tadschikistan. Diese Verteilung kann jedoch zum Teil auch auf ein nicht funktionierendes Meldesystem zurückgeführt werden. Daher ist über die Verbreitung und Häufigkeit von Scrapie weltweit keine genauere Angabe möglich.

Tabelle 3.10 zeigt die kontinentale Verteilung von Scrapie. Dabei fällt der zeitweise starke Anstieg der gemeldeten Fälle in Europa und Nordamerika auf. Ob dieser Anstieg auf eine Zunahme der Krankheit oder auf ein verstärktes Bewusstsein für diese Krankheit zurückzuführen ist, muss offen bleiben.

Tabelle 3.10: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle weltweit unterteilt nach Kontinenten nach OIE (Stand 06.05.2008)

Staat/Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Europa	577	929	1118	1090	1188	1006	1943	2318	2088	343	438	128
Nordamerika	43	47	137	52	68	110	388	414	369	149	77	54
Südamerika	0	0	0	0	3	2	0	1	0	+	2	
Asien	1	0	0	1	0	1	0	3	0	4	0	0
Afrika	5	26	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Ozeanien, Australien, Neuseeland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Scrapie in der EU

Innerhalb der EU waren die Kontroll- und Meldesysteme bis zur Einführung der VO (EG) 999/2001 unterschiedlich. Daher sind auch hier teilweise nur Angaben über die Anzahl der Ausbrüche, nicht aber die der Fälle von Scrapie vorhanden. Tabelle 3.11 gibt die verfügbaren Daten wieder.

Die höchsten Zahlen jährlich weisen Zypern und UK auf. Italien, Griechenland, Frankreich, Spanien und Irland meldeten in manchen Jahren hohe Werte mit über 100 Fällen.

Tabelle 3.11: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle in der EU nach OIE (Stand 06.05.2008)

Staat/Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Belgien	(1992)	5	5	11	(1999)	(1999)	5	2	11	1	3	3
Dänemark	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3	
Deutschland	4*	1	2	2	(1999)	3	16*	23*	43*	27	24	15
Finnland	-	-	-	-	-	-	4	(2002)	1	3	2	1
Frankreich	+	52	45	56*	53*	34*	275	128	63	45	146	
Griechenland	-	2	8	54	80	154	100	154	13	10	18	9
Irland	10	13	74	100	66	50	93	43	55	10	72	10
Italien	3	142	352	70	152	72	36*	34*	23	46	52	17
Niederlande	+	11*	16	12	20	15	59	50	105	24	+	
Österreich	-	-	-	-	2	(2000)	(2000)	(2000)	(2000)	0	0	0
Portugal	-	-	-	-	-	-	-	1	28	0	0	
Rumänien	-	-	-	-	-	-	7	45	18	6	4	8
Schweden	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)	(1986)**	(1986)**	0	0	0
Slowakei	-	-	-	-	-	-	-	4	12	4	5	
Slowenien	-	-	-	-	-	-	-	-	9	18	34	
Spanien	-	-	-	-	5	9	42	138	48	38	52	20
Tschechische Rep.	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	19	12	9	+	0	+
U.K./GB	209	419	464	593	555	282	405	377	307			
U.K./Isle of Man	+	(1996)	(1996)	(1996)		(1988)	(1988)	(1988)	(1988)	104	18	39
U.K./Nordirland	8	1	1	1	6	6	2	2	2			
Zypern	298	275	148	177	242	371	858	1287	1305	+	+	

Symbole vergleiche Tabelle 3.9

Scrapie in Deutschland

In Deutschland ist seit 2002 eine Zunahme der Scrapie-Fälle zu verzeichnen. Dies beruht jedoch nicht auf einer zunehmenden Verbreitung von Scrapie, sondern auf verstärkten Probenahmen, geregelt durch die Verordnung (EC) 999/2001. Ein entsprechender Anstieg ist auch in anderen Ländern zu erkennen. Tabelle 3.12 gibt die Anzahl der Scrapie-Fälle in Deutschland an.

Tabelle 3.12: Anzahl der Scrapie-Fälle in Deutschland nach BMELV (2008a) (Stand: 07.05.2008)

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Ausbrüche	1	1	0	0	0	1	4	1	3

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ausbrüche	1	0	3	16	23	43	27	24	15

3.2.3.2 Verbreitung und Häufigkeit von BSE

Auch in Bezug auf BSE führt das Internationale Tierseuchenamt (OIE) seit 1989 eine internationale Statistik über die auftretenden Fälle. Auch bei dieser Krankheit ist eine lückenlose weltweite Erfassung nicht möglich aufgrund der unterschiedlichen Kontroll- und Meldesysteme in den einzelnen Ländern. Die verfügbaren Daten des OIE ab 1996 sind in Tabelle 3.13, Tabelle 3.14 und Tabelle 3.15 zu finden.

Bei Erfüllung vorgegebener Kriterien der OIE haben die Länder die Möglichkeit, von der OIE den offiziellen Status „BSE-frei“ zu bekommen. Erfüllt werden diese Kriterien derzeit von Australien, Argentinien, Neuseeland und Uruguay. Den Status „vorläufig BSE-frei“ führen die Länder Chile, Island, Paraguay und Singapur (OIE 2006).

BSE tritt fast ausschließlich in Europa auf. Nur wenige Fälle wurden aus Japan (21), Kanada (5, davon 1 Import) und Israel (1) gemeldet. Zusätzlich weisen Oman und Falkland Inseln nur importierte Fälle auf, wie Tabelle 3.15 darstellt.

Innerhalb von Europa liegt der Schwerpunkt im United Kingdom mit 185.272 Fällen seit Beginn der Erfassung 1985 bis zum 06.05.2008. Daher führt die OIE eine eigene Statistik über UK (Tabelle 3.14). Weiterhin sind vor allem jene Staaten betroffen, die im UK produziertes Tiermehl in größeren Mengen verfüttert haben. Eine große Anzahl an BSE-Fällen weisen Irland (1.427), Portugal (996) und Frankreich (971), aber auch Spanien (707), Deutschland (409), die Schweiz (278), Italien (139), Belgien (133), die Niederlande (82) und Polen (56) auf. Alle anderen Staaten verzeichneten bisher weniger (<34) oder sogar gar keine Fälle (siehe Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Anzahl der BSE-Fälle weltweit nach OIE (außer UK/Stand: 06.05.2008)

Staat/ Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Belgien	0	1	6	3	9	46	38	15	11	2	2	0
Dänemark	0	0	0	0	1	6	3	2	1	1	0	0
Deutschland	0	2*	0	0	7	125	106	54	63	32	16	4
Finnland	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Frankreich	12	6	18	31	161	274	239	137	54	31	8	
Griechenland	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Irland	73	80	83	91	149	246	333	183	126	69	41	25
Israel	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Italien	0	0	0	0	0	48	38	29	7	8	7	2
Japan	0	0	0	0	0	3	2	4	5	7	10	3
Kanada	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	5	3
Liechtenstein	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Luxemburg	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Niederlande	0	2	2	2	2	20	24	19	6	3	2	
Österreich	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	1
Polen	0	0	0	0	0	0	4	5	11	19	10	7
Portugal	31	30	127	159	149	110	86	133	92	46	33	
Schweden	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Schweiz	45	38	14	50	33	42	24	21	3	3	5	0
Slowakei	0	0	0	0	0	5	6	2	7	3	0	
Slowenien	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	1	1
Spanien	0	0	0	0	2	82	127	167	137	98	68	26
Tschech.Rep.	0	0	0	0	0	2	2	4	7	8	3	2
USA	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1	1	0

*importierte Fälle

Tabelle 3.14: Anzahl der BSE-Fälle in UK nach OIE (Stand: 06.05.2008)

< 1988	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
446	2.514	7.228	14.407	25.359	37.280	35.909	24.438	14.562	8.149

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
4.393	3.235	2.301	1.443	1.202	1.144	611	343	225	114	67

Tabelle 3.15: Länder mit ausschließlich importierten BSE-Fällen nach OIE (Stand: 09.01.2004)

Oman	1989	2 Fälle
Falkland Inseln	1989	1 Fall

3.2.3.3 Übertragungswege von Prionen

Der natürlich stattfindende Übertragungsweg der Scrapie-Prionen ist laut HUNTER (2003) nicht bekannt. Vermutet wird eine horizontale Übertragung, unterschieden in den peroralen und den parenteralen Weg. Der parenterale wird weiter in dentale und cutane Übertragung unterschieden. Diskutiert wird auch die vertikale bzw. maternale Übertragung, das hieße, die Infektion der Nachkommen erfolgt bereits intrauterin im Mutterleib. Tabelle 3.16 gibt einen Überblick über die vermuteten Infektionswege.

Tabelle 3.16: Mögliche natürliche Übertragungswege von Scrapie-Prionen

		Zusatzinformationen	Quellenangaben
horizontal	peroral	<ul style="list-style-type: none"> • infektiöse Plazenta • infektiöses Fruchtwasser • infektiöser Urin • infektiöse Partikel im Boden • Aufnahme durch andere Herdenmitglieder 	BROWN u. GAJDUSEK (1991); HUNTER (2003); WEISSMANN et al. (2002); HEIM et al. (2002); JOHNSON et al. (2006); KARIV-INBAL et al. (2006); SEIDEL et al. (2007)
	parenteral	• dental (beim Hamster)	INGROSSO et al. (1999); WEISSMANN et al. (2002)
		• cutan (Hautläsionen, Schleimhäute, Ektoparasiten)	HOINVILLE (1996); TAYLOR et al. (1996); POST et al. (1996); WEISSMANN et al. (2002); LUPI (2003); MOHAN et al. (2005); HAMIR et al. (2008a); HAMIR et al. (2008b)
vertikal	maternal/ intrauterin	umstritten, nicht bewiesen	RIDLEY u. BAKER (1996); HEIM et al. (2002); HUNTER (2003)

HUNTER (2003) sieht auch infektiöse Plazenta, die von Herdenmitgliedern verzehrt wird, als Weg für eine orale Scrapie-Infektion an. WEISSMANN et al. (2002) vermuten ebenfalls den oralen Infektionsweg bei der Übertragung von Scrapie und sehen infektiöse Plazenta als einen möglichen Agens-Träger. HEIM et al. (2002) sehen die horizontale Übertragung auf das eigene und auf andere Lämmer sowie andere empfängliche Schafe im gleichen Ablamm-Stall durch infektiöse Plazenta und Fruchtwasser als wichtigsten Übertragungsweg.

FRANSCINI et al. (2006) sehen eine mögliche Infektionsquelle in der Milch. Zwar konnte bisher keine Infektiosität nachgewiesen werden, aber die Milch enthält zelluläres Prion-Protein.

KARIV-INBAL et al. (2006) konnten die Infektiosität von Urin bei Hamstern nachweisen, so dass eine Übertragung durch Urin nicht ausgeschlossen werden kann.

In drei verschiedenen Studien konnte eine Bindung von Prionen an Boden-Partikel unter Erhaltung der Infektiosität über mehrere Jahre nachgewiesen werden (BROWN u. GAJDUSEK 1991; JOHNSON et al. 2006; SEIDEL et al. 2007).

Im Experiment war Scrapie von Schaf zu Schaf (HUNTER 2003) und von Ziege zu Ziege auf orale Weise übertragbar (PATTISON u. MILLSON 1961b), TME auf Hamster (BARTZ et al. 2003) und BSE auf Mäuse, Schafe, Kälber und nicht-humane Primaten (WEISSMANN et al. 2002).

Am Hamster wurde der dentale Infektionsweg mit einem Scrapie-Stamm erfolgreich durchgeführt (INGROSSO et al. 1999), ebenso die Scrapie-Infektion von Mäusen über Zahnfleisch-Wunden (CARP 1982). Auch die Injektion von TME-Prionen in die Zunge von Hamstern war erfolgreich (BARTZ et al. 2003). Mittels intralingualer Injektion übertragenes Scrapie-Agens führte bei Schafen zu einer klinischen Erkrankung (HAMIR et al. 2008a).

Auch WEISSMANN et al. (2002) machen auf die parenterale Übertragungsmöglichkeit von Prionen aufmerksam. Die Übertragung von Scrapie auf Mäuse durch Hautläsionen war sehr effizient. Hautläsionen könnten während der Geburt entstehen. Auch ein noch nicht abgeheilter Nabel nach der Geburt ist als Hautläsion und mögliche Eintrittspforte anzusehen (TAYLOR et al. 1996). Auch von Kuru ist ein parenteraler Infektionsweg bekannt; die Infektion über Hautläsionen oder Augenschleimhäute führte zu einer deutlich kürzeren Inkubationszeit als die orale Aufnahme des Agens (WEISSMANN et al. 2002). Auch MOHAN et al. (2005) sehen in Hautläsionen einen effektiven Infektionsweg. HAMIR et al. (2008b) gelang beim Schaf eine erfolgreiche Übertragung des Scrapie-Agens über den nasalen und konjunktivalen Weg.

Eine Übertragung durch Ektoparasiten ist ebenfalls möglich. Experimentell konnte auf diese Weise Scrapie auf Hamster übertragen werden. Dabei ist sowohl der parenterale (LUPI 2003) als auch der perorale Weg möglich (POST et al. 1999).

Da die Aufnahme von Plazentamaterial als eine natürliche Infektionsursache angesehen wird (HEIM et al. 2002), wurde auch die frühe Übertragung im Mutterleib untersucht (FOSTER et al. 1992). Der maternale Infektionsweg konnte für das BSE-Agens im Schaf jedoch nicht nachgewiesen werden (HEIM et al. 2002; Foster et al. 2004). Auch HUNTER (2003) gibt an, dass bei der Übertragung des BSE-Agens auf maternale Weise auf Schafe und Ziegen bisher keine positiven Ergebnisse verzeichnet werden konnten und zweifelt die vertikale, d.h. maternale Übertragung an. Das Scientific Steering Committee (SSC 2002d) hält dagegen eine maternale Übertragung des BSE-Agens bei Rindern für möglich.

Von der iCJD sind weitere Übertragungswege bekannt. Durch die Injektion von Hormonen, Transplantationen der Dura mater oder Cornea, über chirurgische Instrumente und EEG-Elektroden wurden Patienten mit CJD infiziert (WEISSMANN et al. 2002). Bisher gibt es keine epidemiologischen Hinweise darauf, dass iCJD über das Blut übertragen wurde. Da nvCJD jedoch eine andere Pathogenese aufweist als sCJD, kann auch der Übertragungsmodus von Mensch zu Mensch ein anderer sein (HUNTER et al. 2002). Nach der Bluttransfusion von einem mit nvCJD-infizierten Spender erkrankte 2003 der Empfänger (LLEWELYN et al. 2004; ANDREWS 2008). 2006 gab es zwei weitere Fälle von nvCJD aufgrund einer Bluttransfusion sowie einen Fall, bei dem es zur Infektion, aber nicht zu einer klinischen Erkrankung kam (der Empfänger verstarb aus anderen Gründen) (ANDREWS 2008). BSE und Scrapie sind durch Bluttransfusionen von Schaf zu Schaf im klinischen und im vorklinischen Stadium übertragbar. Die intracerebrale Übertragung mittels Schafblut auf Nager war dagegen bisher erfolglos, was vermutlich zum einen an der Speziesbarriere liegt, zum anderen an der bei intracerebraler Injektion bedingten sehr kleinen Menge (s.u.). JACKMAN et al. (2006) konnten Prionen im Blut von Scrapie-infizierten Schafen nachweisen.

Untersuchungen auf PrP^{Sc} im Blut von nvCJD-Patienten verliefen bisher negativ (HUNTER et al. 2002). Auch bei BSE-erkrankten Rindern konnte Infektiosität im Blut bislang nicht gefunden werden. Bei Scrapie-infizierten Hamstern wurde jedoch ein niedriger, aber reproduzierbarer Titer im Blut gefunden (WEISSMANN et al. 2002). BROWN (2000) gibt an, dass Blut von experimentell mit Scrapie oder CJD infizierten Tieren infektiös ist, wenn es intracerebral (i.c.) oder intraperitoneal (i.p.) auf die selbe Tierart übertragen wird. FISCHER et al. (2000) fanden heraus, dass Plasminogen und Fibrinogen im Blut von Mäusen und Menschen PrP^{Sc} bindet; Leukozyten vom Schaf dagegen binden kein PrP^{Sc} (HERRMANN et al. 2002). TSUKUI et al. (2007) fanden an Proteine gebundene Prionen in Hamster-Plasma. Weitere Nachweise des Scrapie-Agens im Blut von Hamstern liegen von CASTILLA et al. (2005), SAAÁ et al. (2006) und LASCH et al. (2007) vor. Dabei war der Nachweis bereits im subklinischen Stadium möglich.

Weiterhin wurden in Experimenten folgende Übertragungswege von Prionen geprüft: Am häufigsten findet die intracerebrale (i.c.) Injektion von infiziertem Gewebe Anwendung, da sie am effizientesten ist (HUNTER et al. 2002; WEISSMANN et al. 2002) und die kürzesten Inkubationszeiten aufweist. Jedoch ist das Volumen bei dieser Injektion sehr beschränkt, weshalb es zur Prüfung der Infektiosität mancher Gewebe nicht optimal ist (HUNTER et al. 2002). PATTISON und MILLSON konnten bereits 1961 (b) die Infektiosität von Scrapie durch i.c. Injektion von Gehirnmateriale an Ziegen zeigen. Bei intracerebraler Infektion mit dem Scrapie-Agens erkrankten auch Wühlmäuse, Hamster, Gerbille und Meerschweinchen an Scrapie (CHANDLER u. TURFREY 1972).

Auch die intraperitoneale (i.p.) Injektion wird häufig angewendet (WEISSMANN et al. 2002; BARTZ et al. 2003), um die Verteilung der Prionen in der Peripherie und ihre Wanderung zum Zentralen Nervensystem (ZNS) zu untersuchen. Des Weiteren finden subkutane (s.c.)

(WEISSMANN et al. 2002; HUNTER 2003), intravenöse (i.v.) (BARTZ et al. 2003; HUNTER 2003), intramuskuläre (i.m.), intranervale (i.n.) (BARTZ et al. 2003) und intraspinalen Injektionen (WEISSMANN et al. 2002) statt.

In einer statistischen Hochrechnung fanden KAO et al. (2002), dass das BSE-Agens in der Schafpopulation zu einer Epidemie führen würde, wenn es sich wie das Scrapie-Agens verhalten würde. Wäre eine horizontale Übertragung nicht möglich und es käme nur zu einer begrenzten vertikalen Übertragung des BSE-Agens, so würde es nur zu einzelnen BSE-Fällen in der Schafpopulation kommen.

3.2.3.4 Risikofaktoren für die Prionen-Übertragung in einer Herde

Nach einer Studie von HEALY et al. (2004) über die Risikofaktoren von Scrapie sind folgende Faktoren mit Scrapie assoziiert: eine große Herdengröße, Marktzukäufe, die Verteilung von Schaf-Mist auf den Weideflächen, die „Beseitigung“ der Plazenta in den Mist oder das Belassen der Plazenta im Ablamm-Stall. WEISSMANN et al. (2002) halten auch kontaminierten Kot als Überträger für eine Möglichkeit. Enthält das Futter Prion-kontaminiertes Tiermehl, so ist dies auf jeden Fall als Überträger anzusehen, ebenso kontaminierte Nahrungsmittel (WEISSMANN et al. 2002). HOINVILLE et al. (2000) sehen als größte Risikofaktoren eine große Herde, Zukäufe und das Management des Ablamm-Stalls.

3.2.3.5 Genotypen

Der Genotyp des Prion-Protein-Gens übt Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Expression einer TSE beim Schaf aus. Unterschiede in der Empfänglichkeit, der Inkubationszeit und der Verteilung in den unterschiedlichen Geweben konnten auf Unterschiede in der Aminosäuresequenz des Prion-Proteins zurückgeführt werden (GOLDMANN et al. 1994; BOSSERS et al. 1996; HUNTER 2003). Dabei sind die Codons 136 [Valin (V) oder Alanin (A)], 154 [Arginin (R) oder Histidin (H)] und 171 [Arginin (R), Glutamin (Q) oder Histidin (H)] des Prion-Protein-Gens von Bedeutung (BELT et al. 1995; O'ROURKE et al. 1997; FOSTER et al. 2001b; HUNTER 2003). In Tabelle 3.17 sind die möglichen Aminosäuren an den wichtigen Positionen 136, 154 und 171 des Prion-Proteins aufgeführt. Die daraus resultierenden, beim Schaf vorkommenden fünf verschiedenen Aminosäuren-Kombinationen sind in Tabelle 3.18 dargestellt.

Tabelle 3.17: An den Positionen 136/154/171 des Prion-Protein-Gens des Schafes mögliche Aminosäurekodierung

136	154	171
Alanin A	Arginin R	Arginin R
Valin V	Histidin H	Histidin H
		Glutamin Q

Tabelle 3.18: Mögliche Kombinationen der Aminosäuren des Prion-Proteins des Schafes

136	154	171	Kombination
Alanin A	Arginin R	Arginin R	ARR
Alanin A	Histidin H	Glutamin Q	AHQ
Alanin A	Arginin R	Histidin H	ARH
Alanin A	Arginin R	Glutamin Q	ARQ
Valin V	Arginin R	Glutamin Q	VRQ

Da ein Schaf von jedem Elternteil ein Allel erhält, besitzt das Schaf zwei der in Tabelle 3.18 genannten Aminosäuren-Kombinationen. Daraus ergeben sich weitere Kombinationsmöglichkeiten. Je nach Aminosäuren-Kombination resultiert daraus eine unterschiedliche Resistenz oder Empfänglichkeit gegenüber Scrapie.

Die Kurzdarstellung der Genotypen erfolgt durch Aufzählung der Kürzel der Aminosäuren in ihrer Reihenfolge der Positionen innerhalb des Proteins mit hochgestellten Positionsnummern. Die Aminosäuren Valin und Alanin an Position 136, zwei mal Arginin an Position 154 und zwei mal Glutamin an Position 171 würden sich daher auf folgende Weise darstellen: VA¹³⁶RR¹⁵⁴QQ¹⁷¹.

Als sehr empfänglich für Scrapie werden Valin an Position 136 und Glutamin an Position 171 angesehen, insbesondere bei homozygotem Vorkommen, d.h. wenn beide Elternteile diese Aminosäuren-Kombination vererbt haben. Als eher resistent gelten an Position 136 Alanin und an Position 171 Arginin, ebenso vor allem bei homozygotem Vorkommen (BELT et al. 1995; HUNTER et al. 1996; HUNTER et al. 1997a; HUNTER et al. 1997b). Der Genotyp AA¹³⁶RR¹⁵⁴RR¹⁷¹ gilt als nahezu resistent (HUNTER et al. 1997b).

Aufgrund der unterschiedlichen Empfänglichkeit bzw. Resistenz bezüglich Scrapie werden die Genotypen in fünf Gruppen eingeteilt. Tabelle 3.19 zeigt die Einteilung der verschiedenen Aminosäuren-Kombinationen in diese fünf Gruppen nach ihrer Resistenz bzw. Empfänglichkeit, wie sie im Anhang I der Kommissionsentscheidung 2002/1003/EG festgelegt wurde. Dabei gilt Gruppe fünf als sehr empfänglich und Gruppe eins als resistent. In Deutschland kommen vor allem die Genotyp-Gruppen eins bis drei vor (JUNGHANS et al. 1998; Tabelle 3.20).

Tabelle 3.19: Genotypen-Gruppen-Einteilung bei Schafen nach der damit verbundenen unterschiedlichen Resistenz gegenüber Scrapie

G 1	G 2	G 3	G 4	G 5
ARR/ARR	ARR/AHQ	AHQ/AHQ	ARR/VRQ	AHQ/VRQ
	ARR/ARH	AHQ/ARH		ARH/VRQ
	ARR/ARQ	AHQ/ARQ		ARQ/VRQ
		ARH/ARH		VRQ/VRQ
		ARH/ARQ		
		ARQ/ARQ		

Tabelle 3.20: Prozentuale Verteilung der Genotypen der häufigsten deutschen Schafrassen nach JUNGHANS et al. (1998)

Schafrasse	Anteil aller Schafe in Deutschland	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5
Merinoland	30%	5%	37%	57%		1%
Schwarzköpfiges Fleischschaf	17%	43%	45%	9%	2%	1%
Texel	9%	3%	46%	28%	9%	14%
Ostfriesisches Milchschaaf	4%		6%	94%		
Deutsches Suffolk	1%	48%	45%	6%	1%	

Die Erkrankungsexpression hängt jedoch nicht nur von der Aminosäuresequenz des Prion-Proteins ab, sondern zusätzlich vom Scrapie-Isolat. Verschiedene Scrapie-Stämme variieren in ihrer Affinität zu den Genotypen: In einer Studie an Cheviot Schafen wurde festgestellt, dass der Scrapie-Stamm CH1641 nur die Genotypen AA¹³⁶QQ¹⁷¹ infiziert, der Stamm SSBP/1 dagegen die Genotypen VA¹³⁶QQ¹⁷¹, VA¹³⁶QR¹⁷¹ und VV¹³⁶QQ¹⁷¹. Das BSE-Agens wiederum infizierte die Genotypen AA¹³⁶QQ¹⁷¹, VA¹³⁶QQ¹⁷¹ und VV¹³⁶QQ¹⁷¹ (GOLDMANN et al. 1994; HUNTER et al. 1996). FARQUHAR et al. (1994) infizierten Mäusen zweier unterschiedlicher Genotypen und

deren Kreuzung mit den Scrapie-Stämmen ME7 und 22A. Dabei kamen sie ebenfalls zu dem Schluss, dass die Pathogenese und die Inkubationszeit von dem Genotyp des Tieres und dem Scrapie-Isolat abhängen. Die beiden verwendeten Stämme wiesen zusätzlich unterschiedliche Gewebsverteilungen und Infektionsrouten auf.

Die unterschiedliche Genetik des PrP-Gens wurde zeitweilig als alleinige Ursache für Scrapie diskutiert (RIDLEY u. BAKER 1995). Dies konnte jedoch durch die Untersuchung von Schafen aus Scrapie-freien Ländern ausgeschlossen werden. In Australien und Neuseeland weisen die einzelnen Schafrassen eine ähnliche Verteilung der möglichen Genotypen auf wie im UK, zum Teil sogar einen höheren Anteil an empfänglichen Genotypen (HUNTER et al. 1997c; HUNTER u. CAIRNS 1998). Um zu beweisen, dass es sich nicht um eine ausschließlich genetische Krankheit, sondern um eine infektiöse handelt, wurden neuseeländische Schafe experimentell mit Scrapie infiziert. Alle Schafe mit empfänglichen Genotypen erkrankten mit typischer Klinik, Neurodegeneration und Histopathologie. Die Inkubationszeiten lagen dabei sogar unter denen der Schafe aus UK (HOUSTON et al. 2002). Es wurde gefolgert, dass Schafe aus Scrapie-freien Ländern nicht resistent sind, sondern dass das Agens in dem Scrapie-freien Land fehlt. Die Genetik stellt daher nur eine Prädisposition für die Erkrankung dar, d.h. sie sorgt für eine Empfänglichkeit für den Erreger (HUNTER et al. 1997c; HUNTER u. CAIRNS 1998). Eine wirkliche Resistenz von Genotypen gegenüber Scrapie existiert nicht. GROSCHUP et al. (2007) konnten zwei Fälle von klassischer Scrapie bei Schafen des Genotyps ARR/ARR nachweisen. Der Prionen-Stamm war aufgrund der biochemischen Charakterisierung eindeutig von BSE und atypischer Scrapie abzugrenzen und der klassischen Scrapie zuzuordnen.

Der Genotyp AHQ ist bei atypischer Scrapie in GB, in deutschen Merinolandschafen und bei dem Stamm Nor98 am häufigsten betroffen (BENESTAD et al. 2003; SAUNDERS et al. 2006; BENESTAD et al. 2008). Alle Schafe mit atypischer Scrapie hatten an Position 136 die Aminosäure Alanin; der Genotyp VRQ wurde dagegen noch nicht bei atypischer Scrapie festgestellt. Außerdem wurde sowohl bei klassischer als auch bei atypischer Scrapie ein sehr seltenes Auftreten des Genotyps VRQ/AHQ festgestellt (BENESTAD et al. 2008). Atypische Scrapie tritt auch bei dem Genotyp ARR/ARR auf; bekannt sind neun Fälle aus GB, drei Fälle aus Frankreich, zwei Fälle aus Deutschland und jeweils ein Fall aus Portugal und Belgien (BAYLIS u. MCINTYRE 2004; SAUNDERS et al. 2006; DE BOSSCHERE et al. 2007). In Fällen atypischer Scrapie fanden LÜHKEN et al. (2007) bei der Untersuchung der Genotypen-Verteilung zwischen Januar 2002 und Februar 2006 in Deutschland vor allem AHQ/ARQ (30,7 %) und ARQ/ARQ (25,0 %) sowie ARR kombiniert mit ARQ (13,7 %) und AHQ (11,4 %).

Die Übertragbarkeit der atypischen Scrapie-Fälle konnte im Mäuse-Versuch bewiesen werden; die erkrankten Mäuse wiesen das gleiche ungewöhnliche Läsionsprofil auf wie die Schafe. Die Infektion stellte sich dabei als unabhängig vom Genotyp heraus (LE DUR et al. 2005). Daher muss die Genotypisierung und die Züchtung „resistenter“ Genotypen in Frage gestellt werden (BUSCHMANN et al. 2004a; LE DUR et al. 2005). „Resistente“ Genotypen können also keinesfalls vom Risiko einer Erkrankung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus stellt sich auch die Frage, warum die Genotyp-Gruppe G 1 im Laufe der Evolution nicht ausgestorben ist, wenn grundsätzlich VRQ-Genotypen am empfänglichsten wären (BAYLIS u. MCINTYRE 2004).

HEGGEBØ et al. stellten 2000 nach oraler Infektion von Lämmern mit Scrapie-Prionen eine Veränderung in der Verteilung der PrP^C in den Peyerschen Platten, aber keine klinische Erkrankung fest. Die Autoren vermuteten, dass es sich bei diesen Genotypen um Überträger handelt, die selbst nicht erkranken. Laut WEISSMANN et al. (2002) akkumulieren „resistente“ Mäuse PrP^{Sc}; die Tiere würden bei einer längeren Lebenszeit eventuell auch erkranken. THACKRAY et al. (2003) stellten bei infizierten wild-type Mäusen Akkumulationen von PrP^{Sc} in großen Mengen fest, ohne dass diese klinisch erkrankten. Dabei war die Menge an PrP^{Sc} im Gehirn vergleichbar mit der Menge bei klinisch erkrankten Tieren. Die Autoren vermuten daher als Auslöser für das Terminal-Stadium eine schnelle Anflutung von PrP^{Sc} im Gehirn, was bei einer hohen Bildungsrate von PrP^C der Fall ist.

3.2.3.6 Atypische Scrapie

2005 veröffentlichte die EFSA (European Food Safety Authority) eine Klassifikation von TSE beim kleinen Wiederkäuer mit den drei diagnostischen Kategorien klassische Scrapie, BSE und atypische Scrapie inklusive Nor98 (BENESTAD et al. 2008).

Aufgrund der Einführung eines einheitlichen Kontroll- und Meldesystems für TSE bei kleinen Wiederkäuern in der EU [2002 durch die VO (EG) 999/2001] ist die Anzahl der diagnostizierten Fälle von atypischer Scrapie stark gestiegen. In Deutschland wurden zwischen Januar 2002 und Februar 2006 97 Fälle von atypischer Scrapie in 88 Herden registriert (LÜHKEN et al. 2007). Auch in Frankreich gibt es eine große Zahl atypischer Scrapie-Fälle; ARSAC et al. (2007) untersuchten 51 Schafe und 3 Ziegen mit atypischer Scrapie zwischen 2002 und 2004. In Schweden wurden 2003 vier Fälle von atypischer Scrapie bekannt, die dem Stamm Nor98 zugeordnet wurden (GAVIER-WIDÉN et al. 2004). Auch aus Belgien ist ein atypischer Scrapie-Fall bekannt (DE BOSSCHERE et al. 2007). In der Schweiz ist die Anzahl atypischer Scrapie-Fälle größer als die der klassischen Scrapie-Fälle (NENTWIG et al. 2007).

Untersuchungen in Frankreich ergaben, dass die dortigen atypischen Fälle dem Stamm Nor98 zuzuordnen sind; sie zeigen die gleichen biochemischen Eigenschaften und das gleiche biologische Profil bei der Übertragung auf transgene Mäuse (LE DUR et al. 2005; ARSAC et al. 2007). Die häufigsten betroffenen Genotypen waren in Frankreich AHQ und ARQ (MORENO et al. 2007).

Atypische Scrapie-Fälle bei Ziegen wurden aus Frankreich, Italien, Griechenland und der Schweiz berichtet (ARSAC et al. 2007; SEUBERLICH et al. 2007; BENESTAD et al. 2008; SOFIANIDIS et al. 2008).

Tabelle 3.21 enthält alle Fälle von atypischer Scrapie bei Schafen und Ziegen, über die bis Juni 2005 in der EU berichtet wurde.

Tabelle 3.21: Atypische Scrapie-Fälle von Schafen und Ziegen, die der Europäischen Kommission gemeldet wurden (EFSA 2005)

Staat	Anzahl atypischer Scrapie-Fälle
UK	87
Frankreich	69
Deutschland	64
Norwegen	45
Portugal	29
Spanien	17
Schweden	6
Irland	4
Belgien	2
Finnland	1
Niederlande	1

Bei atypischer Scrapie treten häufig keine klinischen Symptome auf. Kommt es zu einer klinischen Erkrankung, dann stehen Ataxie, Ängstlichkeit und Gewichtsverlust im Vordergrund (BENESTAD et al. 2003; KONOLD et al. 2007; BENESTAD et al. 2008). Abgesehen von einem positiven „Kratz-Test“ ist noch kein atypischer Scrapie-Fall mit Pruritus bekannt geworden (KONOLD et al. 2007; BENESTAD et al. 2008). Das durchschnittliche Alter beträgt bei atypischer Scrapie 6,5 Jahre, wie Daten aus neun Ländern ergaben (BENESTAD et al. 2008). In Deutschland waren 58,4 % der Fälle über 5 Jahre alt; über 26,7 % waren älter als 10 Jahre (LÜHKEN et al. 2007). Die Erkrankungsdauer beträgt mehrere Monate im Gegensatz zu Wochen bei der klassischen Form (BENESTAD et al. 2003).

Bei atypischer Scrapie sind Prionen im peripheren Lymphgewebe nicht nachgewiesen worden; auch von intraneuralen Ablagerungen wurde nichts berichtet. In manchen Fällen weist die Obex-Region keine Prionen auf; die Intensität von PrP^{Sc} in der Medulla oblongata ist bei atypischer Scrapie generell geringer als bei klassischer Scrapie. Eine starke Intensität weisen meistens die Groß- und Kleinhirnrinde auf (BENESTAD et al. 2003; BENESTAD et al. 2008; SOFIANIDIS et al. 2008).

Die Epidemiologie der atypischen Scrapie-Fälle ist nicht vollständig aufgeklärt und es ist unklar, ob eine Übertragung unter Feldbedingungen möglich ist. Die bisherigen Daten reichen nicht aus, um einen spontanen oder infektiösen Ursprung auszumachen (LÜHKEN et al. 2007; BENESTAD et al. 2008). Experimentell ist eine Übertragung auf normale Mäuse nicht möglich, auf Schafe und transgene Mäuse jedoch schon (LE DUR et al. 2005; SIMMONS et al. 2007). Bisher gibt es keine Berichte, dass klassische und atypische Scrapie innerhalb derselben Herde auftraten (BENESTAD et al. 2008). Nur selten wurde von zwei oder mehr Fällen atypischer Scrapie innerhalb einer Herde berichtet (BENESTAD et al. 2003; LÜHKEN et al. 2007). Eine Untersuchung in Deutschland dazu ergab, dass ein solcher Fall bisher nur bei einer Herdengröße ab 500 Tieren aufgetreten ist. In 92 % der atypischen Scrapie-Fälle in Deutschland erkrankte nur ein Schaf pro Herde (LÜHKEN et al. 2007). GREEN et al. (2007) fanden bei demographischen Untersuchungen heraus, dass Farmen mit atypischer Scrapie größere Herden hielten und ein größerer Schaf-Transfer stattfand. Während die atypischen Scrapie-Fälle in Deutschland, Norwegen und Portugal über das ganze Land verstreut vorkommen, sind die klassischen Scrapie-Fälle regional begrenzt (LÜHKEN et al. 2007).

Prionen atypischer Scrapie sind weniger resistent gegenüber Proteinase-K-Verdauung, wodurch Tests falsch negativ ausfallen können (BUSCHMANN et al. 2004b; EVEREST et al. 2006). Das Glykopprofil von Nor98 unterscheidet sich deutlich von dem anderer Scrapie-Stämme und vom BSE-Agens, ähnelt aber dem der GSS (BENESTAD et al. 2003). Während BENESTAD et al. (2008) die Fragmentgröße nach Proteinase-K-Verdauung und Western Blotting (WB) für klassische Scrapie zwischen 18 und 30 kDa und für atypische Scrapie mit 11 - 12 kDa und 7 - 8 kDa angibt, berichten EVEREST et al. (2006) je nach Autor von sehr unterschiedlichen Angaben der Fragmentgröße bei atypischer Scrapie.

In der Diagnostik atypischer Scrapie-Fälle sind die derzeitigen Testverfahren nicht sicher. BUSCHMANN et al. (2004b) fanden drei zugelassene Schnelltests, die eine große Zahl zuvor mit anderen Testverfahren als positiv getestete Fälle als negativ wiedergaben. Weiterhin wird ein Problem der Testverfahren in der Auswahl der Gewebe gesehen, da die atypische Scrapie eine andere Verteilung im Gehirn aufweist als die klassische Scrapie (GAVIER-WIDÉN et al. 2004; NENTWIG et al. 2007; SEUBERLICH et al. 2007; SOFIANIDIS et al. 2008). MADEC et al. (2004) konnten in klinisch unauffälligen Schafen mit „resistenten“ Genotypen Prionen im ELISA nachweisen, jedoch nicht durch Immunhistochemie (IHC) oder im Western blot. Sie sehen in den nicht erkannten, aber infizierten Überträgern eine mögliche Erklärung für die Persistenz der Krankheit in manchen Herden.

3.2.3.7 Pathogenese

3.2.3.7.1 Allgemeine Pathogenese von TSE-Erregern

Die Aufnahme von Prionen in den Wirtsorganismus erfolgt in der Peripherie, mit größter Wahrscheinlichkeit über den oralen Weg (GLATZEL et al. 2002; THACKRAY et al. 2003), obwohl dieser als der ineffizienteste angesehen wird (THACKRAY et al. 2003). Eine Aufnahme von Prionen ist nicht nur über den Magen-Darm-Trakt möglich, sondern auch eine dentale Aufnahme (INGROSSO et al. 1999), eine linguale (BARTZ et al. 2003) oder eine Aufnahme über die Maulschleimhaut (CARP 1982; BALDAUF et al. 1997).

Bei der oralen Aufnahme ist laut AGUZZI (2001) die Art und Weise der Passage durch die Darmschleimhaut noch nicht genau bekannt. Nach der Aufnahme in die Schleimhaut kommt es zur Lymphinvasion, d.h. zu einer Aufnahme der Prionen ins lymphoretikuläre System. Für den

Transport von der Basalmembran des Darms zu den Peyerschen Platten werden dendritische Zellen als Medium diskutiert; bewiesen ist dies noch nicht (AGUZZI 2001; MABBOTT u. BRUCE 2001; HUANG et al. 2002). Mit Hilfe von Komplementfaktoren und Komplementrezeptoren docken die Prionen an folliculäre dendritische Zellen (FDCs) an (AGUZZI 2001), in denen sie dann akkumulieren (BRANDNER et al. 2000; GLATZEL et al. 2002). FDCs sind besonders geeignet für eine Akkumulation und eventuelle Replikation, da sie eine lange Lebenszeit haben, hohe Titer an PrP^C produzieren und unspezifische Antigene aufnehmen (MABBOTT u. BRUCE 2001). Für die Lymphoinvasion sind außerdem B-Lymphozyten notwendig, da diese für eine Aktivierung der FDCs sorgen (FRIGG et al. 1999; BRANDNER et al. 2000; BRUCE et al. 2000; AGUZZI 2001; KAESER et al. 2001; MABBOTT u. BRUCE 2001). T-Lymphozyten haben dagegen keine Bedeutung in der Pathogenese der TSE (BERINGUE et al. 2000; MABBOTT u. BRUCE 2001). Makrophagen können die Menge an PrP^{Sc} nach Eintritt verringern und behindern den Anfang der Neusynthese von PrP^{Sc} in der Milz (BERINGUE et al. 2000). Lymphatische Zellen sind nicht an der Replikation von Prionen beteiligt (CARP et al. 1994).

Bei der Aufnahme von Prionen über Hautverletzungen oder Schleimhäute ist der Mechanismus des Transports zum Lymphgewebe unbekannt. Die früher vermuteten Langerhans'schen Zellen, die für den Antigentransport zum entsprechenden Lymphknoten zuständig sind, sind nach neuen Erkenntnissen nicht für den Transport von Prionen verantwortlich. Dagegen wird vermutet, dass sie das Potential besitzen, den Prionen-Gehalt in der Haut zu verringern (MOHAN et al. 2005).

Der Transport der Prionen vom Lymphgewebe zum peripheren Nervensystem ist unbekannt (AGUZZI 2001; GLATZEL et al. 2001). Auch hier werden dendritische Zellen als Transporter von den FDCs zu den sympathischen Nervenenden diskutiert (AGUZZI 2001, PRINZ et al. 2003). AGUZZI (2001) hält DCs für eine Neuroinvasion für notwendig, aber nicht ausreichend. Gleichzeitig äußert er Zweifel an der Spezifität der DCs, da i.v.-Injektionen anderer mononuklearer Zellen auch zu einer Erkrankung führten und damit Transporter der Prionen sein könnten. In einer Studie von PRINZ et al. (2002) erkrankten einige genveränderte Mäuse, obwohl diese keine aktiven FDCs besaßen. Die Milz wies bei den erkrankten Tieren jedoch keine Prionen auf. Mögliche Wege für die Weiterleitung der Prionen zum Gehirn führen über den N. vagus oder nach einer Replikation in der Milz über den N. splanchnicus zum Rückenmark und von dort zum Gehirn (BALDAUF et al. 1997; BEEKES u. McBRIDE 2000; GLATZEL u. AGUZZI 2000b; BROWN, P. 2001; MABBOTT u. BRUCE 2001). McBRIDE et al. (2001) konnten an Hamstern zeigen, dass die Prionen vom ENS retrograd entlang des autonomen PNS, d.h. entlang von sympathischen und parasympathischen Fasern des N. vagus und des N. splanchnicus zum ZNS gelangen und von dort über sensorische Fasern über das Ganglion nodosum bzw. die Spinalganglien zum Darm zurück gelangen. Eine centrifugale und centripetale Ausbreitung entlang von Nerven beschrieben bereits 1983 KIMBERLIN et al.. BEEKES et al. (1998) konnten beim Hamster eine Wanderung von Prionen über den N. vagus in die Medulla oblongata und von dort erst ins Rückenmark darstellen.

Je nach Eintrittsstelle der Prionen in den Körper werden andere entsprechende lymphatische oder nervale Strukturen für den Weitertransport zum ZNS genutzt. Die Wanderung der Prionen entlang von Nerven konnte bereits 1982 von FRASER nachgewiesen werden. Voraussetzung für einen effizienten Transport entlang peripherer Nerven ist die Expression von zellulärem Prion-Protein auf peripheren Nerven (BLÄTTLER et al. 1997; BROWN, P. 2001; GLATZEL et al. 2001; GLATZEL et al. 2002). Das PrP^C wird axonal anterograd im Nervensystem transportiert, d.h. entlang der Axons in Richtung des ZNS (BORCHELT et al. 1994). In entzündetem Gewebe konnte eine vermehrte Bildung von PrP^C nachgewiesen werden. Die vermehrte Bildung fördert wiederum die Bildung von PrP^{Sc}, wenn dieses in dem Gewebe vorhanden ist (THACKRAY et al. 2003). GLATZEL et al. (2001) konnten zeigen, dass eine sympathische Innervation der lymphoretikulären Organe ein bedeutender Faktor in der Neuroinvasion ist. Eine sympathische Denervation verzögert signifikant die Entwicklung von Scrapie; der Transport von Prionen von

lymphatischen Organen zum Rückenmark wird verhindert. Eine Hyperinnervation führt dagegen zu einer schnelleren Entwicklung von Symptomen.

Ebenso ist eine Wanderung der Prionen über das Blut nicht auszuschließen. Plasma-Proteine binden Prionen und eine Übertragung von Scrapie durch Bluttransfusion zwischen Schafen ist möglich (AGUZZI 2001; HUNTER et al. 2002).

3.2.3.7.2 Erreger-spezifische Unterschiede in der Pathogenese

Bei einigen Stämmen, z.B. ME7 und 263K, kann bei hoher Dosierung die Neuroinvasion der Prionen auch in Abwesenheit eines intakten lymphatischen Systems erfolgen (LASMÉZAS et al. 1996; RACE et al. 2000; MABBOTT u. BRUCE 2001; GLATZEL et al. 2002). Der Scrapie-Stamm Nor98 infiziert das Lymphsystem generell nicht (BENESTAD et al. 2003). Auch das BSE-Agens beim Rind und das Agens der sCJD sind in ihrer Pathogenese auf das Nervengewebe begrenzt (MABBOTT u. BRUCE 2001). Beim Schaf verbreitet sich das BSE-Agens jedoch im Gegensatz zum Rind auch im Lymphsystem (JEFFREY et al. 2001a; FOSTER et al. 2001a; BELLWORTHY et al. 2005a; THURING et al. 2005). Bei niedriger Dosierung oder weniger neuroinvasiven Stämmen muss zunächst eine Vermehrung der Erreger in den FDCs des Lymphgewebes erfolgen (RACE et al. 2000). Auch erleichtert eine Replikation der Prionen im LRS die Neuroinvasion (LASMÉZAS et al. 1996; BROWN, P. 2001). Ist ein intaktes LRS vorhanden, kommt es zunächst zur Aufnahme der Prionen in die Zellen des LRS, dann zur Replikation und anschließend erst zur Neuroinvasion (LASMÉZAS et al. 1996). Das BSE- und das Scrapie-Agens unterscheiden sich beim Schaf in der zellulären und neuroanatomischen Verteilung ihrer Fragmente aufgrund der Bevorzugung unterschiedliche Zellpopulationen (JEFFREY et al. 2001c).

Die Erregerstämme der TSE unterscheiden sich weiterhin in ihren biochemischen und molekularen Eigenschaften, der Inkubationszeit und dem klinischen Bild (GLATZEL et al. 2002). Auch die pathologischen Veränderungen im Gehirn weisen für jeden Stamm eine charakteristische Verteilung auf (GLATZEL et al. 2002; GONZÁLEZ et al. 2003) aufgrund unterschiedlicher Zelltropismen, ebenso unterscheidet sich der intra- und extrazelluläre Anteil der Gesamtmenge an PrP^{Sc} (GONZÁLEZ et al. 2003). Insbesondere die atypischen Scrapie-Fälle weisen eine andere Verteilung der PrP^{Sc}-Ansammlungen im Körper und im Gehirn auf als die typischen Scrapie-Fälle (BUSCHMANN et al. 2004a; ORGE et al. 2004) (siehe Kapitel 3.2.3.6).

3.2.3.7.3 Weitere Einflussfaktoren auf die Pathogenese

Eine Splenektomie hatte bei keinem Stamm Einfluss auf die Inkubationszeit (RACE et al. 2000; THACKRAY et al. 2003), ebenso wenig eine Thymektomie (LASMÉZAS et al. 1996). Die unterschiedlichen Genotypen des Wirtstieres haben ebenfalls keinen Einfluss auf das Profil eines Stammes (GONZÁLES et al. 2003). Die Menge der PrP^C-Produktion des Wirtes hat jedoch Einfluss auf den Verlauf der Krankheit bei oraler Infektion. Bei einer höheren PrP^C-Bildungsrate, wie dies zum Beispiel in entzündetem Gewebe der Fall ist, ist auch die Effizienz der Neuroinvasion erhöht (THACKRAY et al. 2003).

Es ist jedoch auch möglich, dass Tiere ausschließlich subklinisch erkranken. THACKRAY et al. (2002) stellten bei i.c.-Infektion in niedriger Dosierung bei genetisch veränderten Mäusen (Tga20-Mäuse) reversible klinische Symptome fest. Einige Mäuse zeigten keine oder nur leichte klinische Anzeichen, ohne das Terminalstadium zu erreichen. Die Menge an PrP^{Sc} im Gehirn war dabei genauso hoch wie bei Mäusen im Endstadium.

3.2.3.8 Zoonoseerreger/Spezies-Barriere

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Scrapie und CJD konnte bisher nicht gefunden werden (DETWILER 1992; HEIM et al. 2002; HEALY et al. 2004). SCHÜTT-ABRAHAM (2003) möchte dagegen einen Zusammenhang nicht völlig ausschließen, denn es gebe bisher zu wenig Daten. Auch die European Food Safety Authority (EFSA) schließt eine mögliche Übertragung von Scrapie auf den Menschen nicht aus; für einen Zusammenhang

zwischen Scrapie beim Schaf und TSE beim Menschen gebe es jedoch bisher keine Beweise. Epidemiologische Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der geografischen Verteilung und der Häufigkeit von tierischen TSE (außer BSE) und menschlichen TSE finden (EFSA 2007b). In einem Versuch mit Schimpansen konnte zwar CJD, nicht aber Scrapie erfolgreich übertragen werden (PRUSINER 1982). Im Reagenzglas war jedoch eine Umwandlung von humanem Prion-Protein in pathologisches PrP^{Sc} in geringem Maße sowohl durch Scrapie- als auch durch BSE-Prionen möglich (RAYMOND et al. 1997). HÖRNLIMANN (zitiert bei ANONYM 1996) sieht in den Schafen eine Gefahr für den Menschen nicht aufgrund von Scrapie, sondern darin, dass der BSE-Erreger in der Schafpopulation verbreitet sein könnte. An Schafe wurde Tiermehl-haltiges Futter verfüttert und das BSE-Agens ist oral auf Schafe übertragbar (BUDA u. BUDRAS 2002; HEIM et al. 2002).

Um eine Übertragung von BSE-Prionen auf den Menschen zu beweisen und damit einen Zusammenhang zwischen BSE und nvCJD herzustellen, haben SCOTT et al. (1999) Versuche an transgenen Mäusen durchgeführt, die bovines (Tg(Bo)-Mäuse) oder humanes (Tg(Hu)-Mäuse) PrP^C produzieren. Dabei stellte sich heraus, dass Tg(Hu)-Mäuse empfänglich für nvCJD-Prionen, nicht aber für BSE-Prionen waren. Tg(Bo)-Mäuse waren dagegen empfänglich für nvCJD-Prionen, BSE-Prionen und auch für Scrapie-Prionen. Dabei waren nvCJD und BSE nicht zu unterscheiden in der Inkubationszeit, der klinischen Symptomatik und der Neuropathologie. SCOTT et al. (1999) sehen darin einen ätiologischen Zusammenhang. Eine Möglichkeit der Adaptation von BSE-Prionen an den Menschen wird weiterhin dadurch unterstützt, dass sich die Inkubationszeit bei jeder weiteren Übertragung von nvCJD-Prionen von Tg(Hu)-Mäusen zu Tg(Hu)-Mäusen verkürzt hat; sCJD-Prionen wiesen dagegen im gleichen Versuchmodell eine konstante Inkubationszeit auf (SCOTT et al. 1999).

Eine Adaptation der TSE-Erreger wurde bereits 1987 von BRUCE und DICKINSON vermutet. Sie stellten damals drei unterschiedliche Eigenschaften bei der Übertragung von Scrapie-Stämmen auf Mäuse fest. In der ersten Gruppe blieb der Erreger in seinen Eigenschaften stabil, unabhängig vom Genotyp der Mäuse. Die zweite Gruppe wies Veränderungen des Erregers auf bei der Passage in einen anderen Maus-Genotyp; neue Eigenschaften stellten sich ein. Die Eigenschaften des Erregers waren also vom Genotyp abhängig. In der dritten Gruppe wies der Erreger in hoher Dosierung keine einheitlichen Eigenschaften mehr auf. Eine Erklärung für dieses Verhalten oder eine Folgerung hatten die Autoren nicht. Schon 1977 stellten KIMBERLIN und WALKER eine deutliche Reduzierung der Inkubationszeit durch mehrfache Passage des Maus-Scrapie-Stammes 139A in Hamstern fest.

RACE et al. gelang 2002 eine Adaptation eines Hamster-Scrapie-Stammes an Mäuse innerhalb von drei Passagen. Entscheidend dabei war eine sehr lange Inkubationszeit, besonders während der ersten Passage. Dabei waren die ersten infizierten Mäuse nicht klinisch erkrankt; sie zeigten keine Symptome, waren aber Überträger. Da die Anzahl der nvCJD-Fälle gering ist verglichen mit der Anzahl potentiell infizierter Personen, vermuten RACE et al. (2002), dass viele Personen subklinisch erkrankt sind. Daraus schlossen die Autoren, dass der Mensch sich in einem Überträger-Status befinden kann, ohne selbst zu erkranken, da zu diesem Zeitpunkt keine vollständige Adaptation des Erregers erreicht ist.

3.2.3.9 Testverfahren

3.2.3.9.1 Ante mortem-Tests

Die Probenentnahme für den offiziellen Nachweis einer TSE erfolgt post mortem. Jedoch sind bereits Möglichkeiten für eine ante mortem-Diagnose publiziert worden.

Eine Möglichkeit für einen Lebendtest beim Schaf wird in der Tonsillar-Biopsie gesehen, da die Tonsillen nachweislich im vorklinischen Stadium infektiös sind (SCHREUDER et al. 1996). Die Probenentnahme kann jedoch nur bei sehr jungen Tieren in wachem Zustand durchgeführt werden. Alle anderen müssen zunächst in Narkose gelegt werden, was den Aufwand und die Kosten erheblich steigert. THURING et al. (2005) konnten in einer Tonsillar-Biopsie zusätzlich

Unterschiede feststellen, die eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer Scrapie- und einer BSE-Infektion möglich machen: Das BSE-Agens war in Form von einzelnen Granula in den Tonsillen nachzuweisen; das Scrapie-Agens dagegen bildete Haufen von Granula.

Auch eine Nickhaut-Biopsie wird als ante-mortem-Test diskutiert, wobei die Ergebnisse von Untersuchungen dazu sehr unterschiedlich ausfallen. Während O'ROURKE et al. bereits 1998 und 2000 positive Ergebnisse veröffentlichten und 2002 einen standardisierten Lebendtest vorstellten, der eine Sensitivität von 85 – 90 % erreichte, konnten THURING et al. (2005) keine verwertbaren Ergebnisse erzielen. O'ROURKE et al. (2002) führen falsch-negative Ergebnisse darauf zurück, dass in manchen Fällen das Lymphsystem nicht infiziert sei oder die Tonsillen zwar infiziert seien, aber die Nickhaut nicht. Auch eine schlechte Probenentnahme könne die Ursache sein.

GONZÁLEZ et al. (2008 a und b) haben rektale Biopsien vom Schaf untersucht und als weitere Möglichkeit für einen subklinischen Nachweis von PrP^{Sc} befunden. Die Gewebsentnahme sei einfach und schnell und ohne Narkose durchzuführen. Das Testergebnis stieg von 95 % Sensitivität bei einmaliger Entnahme auf 100 % bei zwei- bis dreimaliger Probenentnahme im Abstand von vier Monaten. Bei Untersuchung mehrerer gleichzeitig genommener Proben stieg die Sensitivität von 82,1 % auf 99,4 %.

JACKMAN et al. (2006) entwickelten eine Testmethode, mit der sie Prionen im Blut von Scrapie-infizierten, aber noch nicht klinisch erkrankten Schafen nachweisen konnten. Sie ließen die Prionen mit einem fluoreszierenden Marker um spezifische Antikörper konkurrieren. In der Elektrophorese zeigte sich dann bei einem positiven Befund eine Abnahme des fluoreszierenden Immunkomplexes. HESKETH et al. (2007) fanden Mangan im Blut als diagnostischen Marker für Prionkrankheiten. Bereits subklinische Fälle von BSE beim Rind und Scrapie beim Schaf zeigten erhöhte Blut-Mangan-Werte. In Hamster-Blut konnten Scrapie-Prionen durch PMCA (protein misfolding cyclic amplification) mit einer Sensitivität von 89 % nachgewiesen werden (CASTILLA et al. 2005). Eine weitere Methode zum Nachweis von Prionen im subklinischen Stadium im Serum von Hamstern durch Infrarot-Spektroskopie liegt von LASCH et al. (2007) vor. Dabei konnte durch verschiedene charakteristische Spektren zwischen gesund, einem subklinischen Stadium und dem Endstadium der Krankheit unterschieden werden.

GROSCHUP u. KRAMER (2001) sehen eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung von Lebendtests in der Erkennung von infektionsbedingten Veränderungen im Körper. Dabei handelt es sich zum einen um eine PrP^C-Bildung auf bestimmten Blutleukozyten im Falle einer Erkrankung an BSE, zum anderen um die Detektierung einer Konzentrationserhöhung eines Proteins im Liquor cerebrospinalis, das beim Zerfall von Nervenzellen frei wird, wie dies bei Prionkrankheiten der Fall ist.

3.2.3.9.2 Post mortem-Tests

Nach der VO (EG) 999/2001 müssen seit 2002 in der EU nicht nur Rinder, sondern auch kleine Wiederkäuer auf TSE getestet werden. Seit 2005 muss in der EU jeder positive Befund nach Scrapie oder BSE unterschieden werden.

Für den Nachweis post mortem wird die Obex-Region des Stammhirns entnommen. Dies ist das Kerngebiet des Nervus vagus, in dem es bei klassischer Scrapie als erstes zu einer nachweisbaren Prionen-Ansammlung im Gehirn kommt. Entscheidend ist dabei die exakte Probenentnahme (GROSCHUP u. KRAMER 2001).

Alle entnommenen Proben werden zunächst mit sogenannten Schnelltests (rapid tests) untersucht. Die Nachweisverfahren basieren meist auf der Proteinase-K-Resistenz von Prionen und der Identifikation durch spezifische PrP-Antikörper; durchgeführt im ELISA, Western Blotting (WB) oder durch Immunhistochemie (IHC) (GROSCHUP u. KRAMER 2001; GAVIER-WIDÉN et al. 2005). Die Unterschiede in den Verfahren liegen in der Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials und in der Detektion der PrP^{Sc}-Antikörper-Komplexe (ANONYM 2001a). 2005 waren 19 Schnelltests zugelassen und weitere befinden sich in der Entwicklung. Die Sensitivität dieser Tests wird jedoch durch Faktoren wie die Protein-Konfiguration, die

Orientierung und Präsentation der Epitope und die Protease-Empfindlichkeit beeinflusst; je nach verwendeten Antikörpern sind IHC, WB oder ELISA unterschiedlich gut zum Nachweis geeignet (GAVIER-WIDÉN et al. 2005). Die Validierung der Schnelltests fand nach GAVIER-WIDÉN et al. (2005) bisher nur für Rinder statt.

Bei einem positiven oder fraglichen Befund in einem Schnelltest sowie bei klinischen Verdachtsfällen müssen sogenannte Bestätigungstests (confirmatory tests) durchgeführt werden. Diese Tests basieren auf histologischen Untersuchungen, IHC, WB und dem Nachweis von Scrapie-assoziierten Fibrillen (SAF) (OIE-Immunoblot); 2005 waren neun verschiedene Tests zugelassen (GAVIER-WIDÉN et al. 2005).

Die Unterscheidung der TSE-Stämme bei einem positiven Befund fand ursprünglich durch Erhalt eines konstanten Läsionsprofils und einer konstanten Inkubationszeit nach mehreren Maus-Passagen statt. Inzwischen sind mehr Daten zur Stamm-Unterscheidung vorhanden; molekulare Tests, IHC-Unterschiede auf Zellebene und Bioassays, in denen transgene Mäuse eingesetzt werden (GAVIER-WIDÉN et al. 2005).

(Erläuterungen zu den einzelnen Testverfahren sind im Glossar niedergelegt.)

OWEN et al. (2007) berichten, dass anstelle von Proteinase-K auch das Enzym Thermolysin im Nachweisverfahren für Prionen eingesetzt werden kann. LANGEVELD et al. (2006) haben im WB zum Nachweis von Prionen anhand des Einsatzes unterschiedlicher Antikörper bereits eine Differenzierung zwischen Scrapie und BSE vornehmen können.

Ein Nachweis ist jedoch nur bei sorgfältiger Entnahme und Versand möglich. Hirnproben, die bei der Entnahme zu kurz abgetrennt wurden oder bei der die Obexregion durch zu starke Manipulation bei der Entnahme zerstört wurde, können nicht mehr auf Prionkrankheiten untersucht werden. Ist die Zeitspanne zwischen der Probenentnahme und dem Versand an das Testlabor zu groß, so wird das Gewebe autolytisch und kann ebenfalls nicht mehr untersucht werden (BUDA 2003).

Weiterhin werden nur Tiere entdeckt, bei denen bereits eine Infektion der Obex-Region vorliegt. RECKZEH et al. (2007) zeigten anhand der Untersuchung einer Herde, dass 7,4% der infizierten Tiere mit einem Test der Obex-Region nicht entdeckt worden wären, da sie nur im peripheren Lymph- und Nervengewebe Prionen aufwiesen.

Ein möglicher Übertrag von potentiell infektiösem ZNS-Material auf den Schlachtkörper kann nachgewiesen werden durch ZNS-spezifische Proteine, Enolasen (Enzyme); Cholesterin und Fettsäuren können durch immunologische, enzymatische und chromatographische Methoden nachgewiesen werden (BURKHARDT u. HENTSCHKE 2002; FRIES 2003b).

3.2.3.10 Therapieansätze

Wichtige Kriterien für ein therapeutisches Mittel gegen Prionkrankheiten sind die Cytotoxizität, das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke und die Effektivität (KOSTER et al. 2003). Für eine mögliche Therapie sehen KOSTER et al. (2003) drei mögliche Ansätze:

- Blockierung der Bildung von PrP^C: aufgrund der physiologischen Funktion nicht sinnvoll.
- Stabilisierung von PrP^C: theoretisch möglich, aber praktisch gibt es noch keine derartigen therapeutischen Mittel.
- Störung der Bindung zwischen PrP^C und PrP^{Sc}: obwohl der Mechanismus der Bindung noch nicht genau bekannt ist, sind bereits viele therapeutische Mittel in Versuchen, z.B. Antibiotika, zyklische Tetrapyrrole und Farbstoffe wie Kongo Rot.

Es sind bereits eine Reihe Substanzen gefunden worden, die *in vitro* gegen Prionen wirksam sind. Diese stammen aus den Gruppen der Antibiotika, zyklischen Tetrapyrrolole, Farbstoffe und Gewürze, aber auch spezifische Antikörper wurden entwickelt. Eine Anwendung *in vivo* ist aber bisher nicht möglich, da diese Substanzen alle entweder zu toxisch oder nur partiell wirksam sind oder eine zu hohe Dosis nötig wäre (AGUZZI et al. 2004).

Gut toleriert wurden bei Versuchen mit Nagetieren bereits Zyklische Tetrapyrrole, die aufgrund ihrer Bindung von Metallen eine anti-TSE-Aktivität *in vitro* aufweisen (CAUGHEY et al. 2007). BROWN, P. (2001) sieht eine mögliche Therapie in der Blockade der an der Neuroinvasion beteiligten Zellen. Dies ist nicht nur theoretisch, sondern zum Teil auch bereits experimentell möglich. Da diese Art der Therapie bereits im vorklinischen Stadium angewendet werden müsste, ist ein Lebendtest, der vor Beginn der Symptome gemacht wird, notwendig, aber daher wiederum auch nicht praktikabel, denn er müsste prophylaktisch bei allen gefährdeten Personen durchgeführt werden. Sobald die ersten klinischen Krankheitsanzeichen auftreten, haben die Prionen bereits das Gehirn erreicht; damit wäre eine solche Therapie sinnlos. Die einzige effektive Therapie wäre, die Bildung von Amyloid im ZNS zu stoppen oder rückgängig zu machen; auch dazu gibt es bereits erste Versuche (P. BROWN 2001). Einen genetischen Ansatz liefern PFEIFER et al. (2006): Über die Bildung einer speziellen RNA soll die Bildung von PrP^C reduziert und die Akkumulation von PrP^{Sc} in Nervenzellen unterdrückt werden. Sie sehen darin ein Therapiepotential, das aber noch nicht hinreichend erforscht ist.

3.2.4 Nachweis von Prionen in unterschiedlichen Geweben

In diesem Kapitel werden die publizierten Nachweise von Prionen in Geweben dargestellt. Die Listung erfolgt tabellarisch, getrennt nach betroffenen Tierarten, dem Agens und den Geweben, in denen der Nachweis gelang.

3.2.4.1 Schaf

3.2.4.1.1 Das Scrapie-Agens

Untersuchungen zum Nachweis von Scrapie-Prionen in Geweben des Schafkörpers wurden überwiegend an Tieren vorgenommen, die auf natürliche Weise infiziert wurden. Experimentelle Infektionen wurden selten durchgeführt.

In der nachfolgenden Darstellung wird bereits – des Überblicks halber – eine Wanderung der Prionen unterstellt. Die Reihenfolge der Gewebe entspricht so weit wie möglich der angenommenen Wanderung der Prionen im Schafkörper. Daher werden zunächst die Daten aus dem Gastrointestinaltrakt zusammengestellt, dann das Lymphsystem und danach das Nervensystem, welches wiederum unterteilt ist in das periphere und anschließend das zentrale Nervensystem. Zum Schluss werden Daten zu Organen, Sekreten, Exkreten und Blut mitgeteilt. Innerhalb der jeweiligen Abschnitte findet eine Unterteilung in Genotypen statt.

Der Gastrointestinaltrakt (GIT)

In Tabelle 3.22 bis Tabelle 3.25 sind die Prionen-Nachweise in den verschiedenen Geweben und Abschnitten des Gastrointestinaltraktes des Schafes wiedergegeben. Die einzelnen Tabellen sind vertikal nach dem Alter der untersuchten Schafe sortiert; horizontal beginnen sie mit nicht exakt lokalisierten Angaben und folgen dann dem Verlauf des GIT von cranial nach caudal.

Die Spalten „Lymphgewebe des GIT“, „Plexus myentericus“ und „Plexus submucosus“ enthalten nur Einträge, wenn diese Angaben ohne genauere Lokalisation im Quellentext gemacht wurden. Wurde zu diesen Angaben der entsprechende Darmabschnitt genannt, so erfolgte der Eintrag dort.

Bei allen Angaben zum GIT handelt es sich um Ergebnisse aus Feldinfektionen.

Tabelle 3.22 enthält die Nachweise der Genotyp-Gruppe 5, welche am häufigsten untersucht wurde. Bei Tieren dieses Genotyps ist auch der früheste Prionen-Nachweis im Alter von 21 Tagen in den Peyerschen Platten des Ileums erfolgt. Im Alter von 64 Tagen waren in den Peyerschen Platten von Duodenum bis Caecum Prionen nachzuweisen (ANDRÉOLETTI et al. 2002). Das Enterische Nervensystem (ENS) konnte mit fünf bzw. zehn Monaten im Duodenum und Caecum erstmals positiv auf Scrapie-Prionen getestet werden (van KEULEN et al. 2000). Auch die Vormägen wurden in höherem Alter bei G 5-Schafen positiv getestet (van KEULEN et al. 1999; van KEULEN et al. 2000).

In Tabelle 3.23 sind die Prionen-Nachweise der Genotyp-Gruppe 3 aufgeführt. Die ersten positiven Befunden erbrachten RECKZEH et al. (2007) bei unter einem Jahr alten Schafen; die Peyerschen Platten des distalen Ileums, das Enterische Nervensystem des Ileums und Rectums, sowie die Lnn. ileocolici waren positiv. Im Alter von 20 bis 24 Monaten wurden bereits positive Funde vom Labmagen bis zum distalen Colon erbracht (HEGGEBØ et al. 2002). Die Befunde der Vormägen fallen schwächer im Vergleich zum Genotyp G 5 oder negativ aus.

In der Tabelle 3.24 sind die Ergebnisse der Genotypen G 1 und G 2 dargestellt. Über den Genotyp G 4 liegen bislang keine Untersuchungsergebnisse vor. Für die Genotypen G 1 und G 2 konnten im Alter von 20 bis 24 Monaten keine positiven Befunde erhoben werden (JEFFREY et al. 2001b; HEGGEBØ et al. 2002 und 2003). Beim Genotyp G 1 wurden auch nach 5 Jahren

kein positiver Befund erhoben (van KEULEN et al. 1999). Damit unterscheiden sich die Genotypen G 1 und G 2 deutlich von den Genotypen G 5 und G 3.

Tabelle 3.25 zeigt die Ergebnisse von Untersuchungen von HADLOW et al. (1982); sie sind keinem Genotypen zuzuordnen. (Eine Einteilung in Genotypen war 1982 noch unbekannt.) Die Autoren legen positive Funde für Ileum und proximales Colon ab einem Alter von 10 bis 14 Monaten vor; ab 34 Monaten liegen auch für das distale Colon positive Funde der Autoren vor.

Erläuterungen zu den folgenden Tabellen:

- + positiv auf PrP^{Sc} getestet
- negativ auf PrP^{Sc} getestet
- + / - positive und negative Testergebnisse
- (+) schwach positiv auf PrP^{Sc} getestet
- ENS Enterisches Nervensystem
- GIT Gastrointestinaltrakt
- PP Peyersche Platten
- leere Felder: liegen keine Informationen vor

Tabelle 3.22: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Lymphgewebe des GIT	Plexus myentericus	Plexus submucosus	Ösophagus	Pansen/Rumen	Netzmagen/Reticulum	Blättermagen/Omasum	Labmagen/Abomasum	Duodenum	Jejunum	Ileum	Caecum	prox. Colon	dist. Colon	Rectum
21 Tage	Andréoletti et al. 2002									-	-	PP +	-	-	-	
1	van Keulen et al. 2002	-								-	-	-	-			
2	Andréoletti et al. 2000									-	-	PP +	-			
2	van Keulen et al. 2002	+ / -									PP (+)	PP +	-			
64 Tage	Andréoletti et al. 2002									PP +	PP +	PP +	PP +	-	-	
2 bis 3	Ersdal et al. 2003											PP +				
3	van Keulen et al. 2002	+									PP +	PP +	PP +			
104 Tage	Andréoletti et al. 2002									PP +	PP +	PP +	PP +	-	-	
4	van Keulen et al. 2002	+									PP +	PP +	PP +			
144 Tage	Andréoletti et al. 2002	+							-							
5	van Keulen et al. 2002	+									PP +	PP +	PP +			
3 bis 6	Andréoletti et al. 2000	+								PP +	PP +	PP +	PP +			
9	Andréoletti et al. 2000	+	+							PP +	PP +	PP +	PP +			
5 bzw. 10	van Keulen et al. 2000	+			-	-	-	-	-	ENS +	-	ENS +	-	-	-	-
14	van Keulen et al. 2000	+			-	-	-	-	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +
17	van Keulen et al. 2000	+			-	-	-	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +
21	van Keulen et al. 2000	+			-	-	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +	ENS +
2 bis 5 Jahre	van Keulen et al. 1999		+	+	+ / -	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 bis 7 Jahre	Ersdal et al. 2003		+	+												
1 bis 7 Jahre	Caplazi et al. 2004										+	+		+	+	+

Tabelle 3.23: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 3 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Lymphgewebe des GIT	Plexus myentericus	Plexus submucosus	Ösophagus	Pansen/Rumen	Netzmagen/Reticulum	Blättermagen/Omasum	Labmagen/Abomasum	Duodenum	Jejunum	Ileum	Caecum	prox. Colon	dist. Colon	Rectum
<13	Reckzeh et al. 2007	++										PP + ENS+				ENS+
13 bis 24	Reckzeh et al. 2007	++										PP+ ENS+				ENS+
20 bis 24	Heggebø et al. 2002	+	+	+				+		+	+	PP +		+		
20 bis 24	Heggebø et al. 2003		+	+		ENS -	ENS -	ENS(+)	ENS(+)	ENS(+)	ENS+	ENS+	ENS+	ENS+	ENS+	
21 bis 32	Jeffrey et al. 2001b	+	+	+		(+)	(+)	+		(+)	PP +	PP +		PP +	PP +	
2 bis 3 Jahre	Reckzeh et al. 2007	++										PP+ ENS+				ENS-
2 bis 5 Jahre	van Keulen et al. 1999		+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 bis 7 Jahre	Caplazi et al. 2004										+	+		+	+	+

* Lnn. ileocolici

Tabelle 3.24: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 1 und G 2 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Genotyp	Lymphgewebe des GIT	Plexus myentericus	Plexus submucosus	Ösophagus	Pansen/Rumen	Netzmagen/Reticulum	Blättermagen/Omasum	Labmagen/Abomasum	Duodenum	Jejunum	Ileum	Caecum	prox. Colon	dist. Colon	Rectum
20 bis 24	Heggebø et al. 2002	G 1/G 2	-	-	-					-	-	-	-		-	-	
20 bis 24	Heggebø et al. 2003	G 1/G 2		-	-		ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	ENS -	
20	Jeffrey et al. 2001b	G 1/G 2	-	-	-					-	-	-	-		-	-	
5 Jahre	van Keulen et al. 1999	G 1		-	-					-	-	-	-		-	-	

Tabelle 3.25: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen ohne Angabe des Genotyps (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Genotyp	Ileum	prox. Colon	dist. Colon
10 bis 14	Hadlow et al. 1982	unbekannt	+	+	-
25	Hadlow et al. 1982	unbekannt	+	+	-
34 bis 57	Hadlow et al. 1982	unbekannt	+	+	+

Das Lymphgewebe

Vorhandene Angaben über die untersuchten lymphatischen Gewebe sind in Tabelle 3.26 bis Tabelle 3.29 zusammengefasst. Das lymphatische Gewebe des Darms wurde bereits unter „Der Gastrointestinaltrakt“ dargestellt. Auch diese Tabellen sind nach Genotypen unterteilt. Innerhalb der Tabellen findet die vertikale Einteilung nach dem Alter statt und die horizontale stellt von cranial nach caudal zunächst lymphatische Organe und anschließend Lymphzentren dar. Alle Ergebnisse stammen aus Untersuchungen von Feldinfektionen.

Tabelle 3.26 gibt die Ergebnisse der Untersuchungen von lymphatischem Gewebe beim Schaf auf Scrapie-Prionen beim Genotyp G 5 wieder. Von diesem Genotyp liegen auch hier die meisten Daten vor; hier wurden die meisten positiven Befunde erbracht. Die ersten positiven Funde gelangen im Alter von zwei Monaten an den Tonsillen, dem Lc. retropharyngeum und dem Lc. mesentericum craniale/caudale (ANDRÉOLETTI et al. 2000; van KEULEN et al. 2002). Im Alter von drei Monaten waren zum Teil zusätzlich die Nickhaut, die Milz, das Lc. cervicale superficiale, das Lc. mediastinale und das Lc. inguinale superficiale befallen (van KEULEN et al. 2002). Für den Thymus liegen keine positiven Ergebnissen für G 5-Schafe vor.

In Tabelle 3.27 sind die Ergebnisse der Untersuchungen der G 3-Schafe dargestellt. Es handelt sich um deutlich weniger Studien mit zum Teil nur sehr wenigen Geweben, so dass eine Einschätzung der Situation schwieriger ist als bei den G 5-Schafen. Der erste positive Befund konnte hier für die Tonsillen im Alter von acht Monaten erhoben werden (JEFFREY et al. 2001b). Für den Thymus liegen im Gegensatz zum Genotyp G 5 sowohl von JEFFREY et al. (2001b) als auch von HEGGEBØ et al. (2002) positive Resultate vor. Auch für die Nickhaut liegen positive Ergebnisse vor (JEFFREY et al. 2001b; HEGGEBØ et al. 2002; CAPLAZI et al. 2004; RECKZEH et al. 2007). Die Milz war bereits bei Tieren unter einem Jahr positiv, ebenso wie das Lc. retropharyngeum und das Lc. cervicale superficiale (RECKZEH et al. 2007).

Die Tabelle 3.28 zeigt die Ergebnisse der Studien für Schafe der Genotypen G 1, G 2 und G 4. Die Genotypen G 1, G 2 und G 4 wurden nur selten untersucht; alle Ergebnisse waren negativ.

Die Ergebnisse ohne Angabe des Genotyps sind in Tabelle 3.29 dargestellt und weisen positive Funde für Nickhaut, Tonsillen, Milz und mehrere Lymphzentren auf (HADLOW et al. 1982; van KEULEN et al. 1996; KIM et al. 2001); der Thymus und die Lnn. mammarii waren negativ (HADLOW et al. 1982).

Tabelle 3.27: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen des Genotyps G 3 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	3. Augenlid	Tonsillen	Thymus	Milz	Lc. mandibulare	Lc. retropharyngeum	Lc. cervicale superficiale	Lc. mediastinale	Lc. mesentericum cran./caud.	Lnn. mammarii
3	Jeffrey et al. 2001b		-								
8	Jeffrey et al. 2001b		+								
< 13	Reckzeh et al. 2007	-	+		+		+	+			
14	Jeffrey et al. 2001b		+							+	
13 bis 24	Reckzeh et al. 2007	+	+		+		+	+			
20 bis 24	Heggebo et al. 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
21 bis 32	Jeffrey et al. 2001b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2 bis 3 Jahre	Reckzeh et al. 2007	+	+	+	+		+	+			
> 4 Jahre	Reckzeh et al. 2007	-	+		+	+		+			
4 bis 6 Jahre	Benestad et al. 2003										
1 bis 7 Jahre	Caplazi et al. 2004	+	+		+		+				+

Tabelle 3.28: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen des Genotyps G 1, G 2 und G 4 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Genotyp	Nickhaut	Tonsillen	Thymus	Milz	Lc. mandibulare	Lc. retro-pharyngeum	Lc. cervicale superficiale	Lc. mediastinale	Lc. mesentericum cran./caud.
10	Schreuder et al. 1996	G 4		-							
24	Schreuder et al. 1998	G 4		-							
20	Jeffrey et al. 2001b	G 1 / G 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 bis 24	Heggebo et al. 2002	G 1 / G 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Jeffrey et al. 2001b	G 1 / G 2		-							

Tabelle 3.29: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen ohne Angaben des Genotyps (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Nickhaut	Tonsillen	Thymus	Milz	Lc. retro-pharyngeum	Lc. cervicale superficiale	Lc. mediastinale	Lc. mesentericum cran./caud.	Lc. inguinale superficiale	Lnn. mammarii
10 bis 14	Hadlow et al. 1982		+		+	+	+	-	+	+	
25	Hadlow et al. 1982		+	-	+	+	+	+	+	+	-
34 bis 57	Hadlow et al. 1982		+		+	+	+	+	+	+	
2 bis 5 Jahre	van Keulen et al. 1996		+		+	+	+	+	+	+	
4 Jahre	Kim et al. 2001	+	+		+						

Das Nervensystem

Die Angaben zum Nervensystem des Schafes sind unterteilt in das periphere und das zentrale Nervensystem. Die Bezeichnung der jeweiligen Anteile des Rückenmarks wird mit thorakal (T) bzw. lumbal (L) und einer Durchnummerierung von cranial nach caudal vorgenommen. In Tabelle 3.30 bis Tabelle 3.33 sind die Angaben zum periphere Nervensystem zusammengefasst bei gleichzeitiger Unterteilung in Genotypen.

Mit Tieren des Genotyps G 5 haben van KEULEN et al. (2000) Untersuchungen in verschiedenen Altersstufen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.30 dargestellt. Ein positiver Befund für die Spinalganglien bedeutet, dass alle Spinalganglien positiv waren; andernfalls ist das entsprechende Segment angegeben.

Bereits mit 10 Monaten war das Ganglion mesentericum positiv; das Ganglion nodosum erst mit 17 Monaten. Mit 21 Monaten wurden die ersten positiven Funde an den Spinalganglien an T 7 und T 12 festgestellt; mit 26 Monaten waren alle Spinalganglien positiv (van KEULEN et al. 2000).

Tabelle 3.30: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Spinalganglien	Ganglion nodosum	Ganglion mesentericum cran./caud.
10	van Keulen et al. 2000		-	+
14	van Keulen et al. 2000		-	+
17	van Keulen et al. 2000		+	+
21	van Keulen et al. 2000	T 7, T 12	+	+
26	van Keulen et al. 2000	+	+	+

Für Schafe des Genotyps G 3 liegen Daten aus zwei Feldinfektionen (JEFFREY et al. 2001b; RECKZEH et al. 2007) und aus einer experimentellen Infektion (GROSCHUP et al. 1999) vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.31 dargestellt. Bei der Feldinfektion von JEFFREY et al. (2001b) waren im Alter von 21 bis 32 Monaten die Spinalganglien und das Ganglion mesentericum positiv. RECKZEH et al. (2007) konnten positive Nachweise für den Ganglion-Komplex aus Ganglion coeliacum und Ganglion mesentericum erbringen. Als negativ erwiesen sich jedoch die Untersuchungen des Nervus vagus, des Ganglion stellatum und des Ganglion cervicale craniale. Die Ergebnisse waren dabei unabhängig vom Alter des Tieres. Bei der experimentellen Infektion handelt es sich um eine intraperitoneale Infektion. Die Untersuchungen ergaben positive Funde im N. trigeminus, den Spinalganglien und den Ganglia coeliacum und vertebralia thoracica. Außerdem waren die peripheren Nerven im Bereich der Ganglien positiv (GROSCHUP et al. 1999).

Tabelle 3.32 enthält die Daten über Prionen-Funde im peripheren Nervensystem von Schafen der Genotyp-Gruppen 1 und 2. Für diese Genotypen liegt nur eine Quelle vor, die im Alter von 20 Monaten keine Nachweise enthält.

Die Daten ohne Genotyp-Angabe sind in Tabelle 3.33 dargestellt; sie weisen positive Funde für Nerven an den Vorder- und Hintergliedmaßen auf. GROSCHUP et al. (1996) legen in ihrem Bericht positive Funde für den N. axillaris, N. medianus und N. ulnaris sowie den N. ischiadicus, N. tibialis und N. fibularis vor.

Tabelle 3.31: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 3

Alter	Quelle	N. vagus (X)	N. trigeminus (V)	Spinalganglien	Ganglia vertebralia thoracica	N. phrenicus	N. ischiadicus	Ganglion mesentericum cran./caud.	Ganglion coeliacum	Ganglion stellatum	Ganglion cervicale craniale	periphere Nerven im Bereich der Ganglien
< 13 Monate	Reckzeh et al. 2007* ¹	-						+	+	-	-	
13 bis 24 Monate	Reckzeh et al. 2007* ¹	-						+	+	-	-	
21 bis 32 Monate	Jeffrey et al. 2001b* ¹	-		+		-	-	+				
2 bis 3 Jahre	Reckzeh et al. 2007* ¹	-						+	+	-	-	
> 4 Jahre	Reckzeh et al. 2007* ¹	-						-	-	-	-	
4 bis 6 Jahre	Groschup et al. 1999* ²		+	+	+							+

*¹ Feldinfektion*² experimentelle Infektion, intraperitoneal

Tabelle 3.32: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 1 und G 2 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	20	Jeffrey et al. 2001b	G 1 / G 2							
Quelle										
Genotyp										
Spinalganglien				-						
Ganglion nodosum				-						
Ganglion mesentericum cran./caud.				-						
N. vagus (X)				-						
N. phrenicus				-						
N. ischiadicus				-						

Tabelle 3.33: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen ohne Angaben des Genotyps (Feldinfektionen)

Alter	34 bis 57 Monate	Hadlow et al. 1982	Genotyp							
	4 Jahre			Groschup et al. 1996	unbekannt	unbekannt	+	+	-	+
				N. axillaris						
				N. medianus						
				N. ulnaris						
				N. saphenus						
				N. ischiadicus	+					
				N. tibialis						
				N. fibularis						

Nachweise von Scrapie-Prionen im zentralen Nervensystem von Schafen des Genotyps G 5 finden sich in Tabelle 3.34. Bereits im Alter von neun Monaten waren Prionen in der Obex-Region der Medulla oblongata nachzuweisen (ANDRÉOLETTI et al. 2000). Eine Ausbreitung innerhalb des Rückenmarks konnte von van KEULEN et al. (2000) dargestellt werden. Im Alter von zehn Monaten waren die Segmente von T 8 bis T 10 positiv, mit 14 Monaten von T 8 bis T 12. Die positiven Befunde mit 17 Monaten reichen von T 5 bis L 1 und mit 21 Monaten von T 1 bis L 3. Im Alter von 26 Monaten war das Rückenmark vollständig positiv.

Tabelle 3.34: Nachweise von Scrapie-Prionen im zentralen Nervensystem von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Thalamus	Medulla oblongata/Obex	Rückenmark
9	Andréoletti et al. 2000		+	
10	van Keulen et al. 2000	-	+	T 8 – T 10
14	van Keulen et al. 2000	+	+	T 8 – T 12
17	van Keulen et al. 2000	+	+	T 5 – L 1
21	van Keulen et al. 2000	+	+	T 1 – L 3
26	van Keulen et al. 2000	+	+	+
1 bis 7 Jahre	Ersdal et al. 2003		+	
3 Jahre	Benestad et al. 2003		+	

In Tabelle 3.35 sind von oben nach unten die Prionenfunde im zentralen Nervensystem von Schafen mit dem Genotyp G 3, dann G 1/G 2 und abschließend die Daten ohne Angabe des Genotyps genannt. In horizontaler Richtung sind die Daten von cranial nach caudal geordnet.

Der Genotyp G 3 wurde positiv getestet in der Hypophyse und im Rückenmark (GROSCHUP et al. 1999; JEFFREY et al. 2001b); die Daten von GROSCHUP et al. (1999) stammen aus einer experimentellen Infektion. Die Medulla oblongata war bei einer Untersuchung von BENESTAD et al. (2003) negativ.

Für die Genotypen G 1 und 2 liegt nur eine Studie von JEFFREY et al. (2001b) vor, die negative Ergebnisse für die Hypophyse und das Rückenmark ergab.

Die Untersuchungen von HADLOW et al. (1982) ohne Angabe des Genotyps ergaben neben positiven Ergebnissen für Thalamus, Hypophyse, Medulla oblongata und Rückenmark auch ein positives Ergebnis für den Liquor cerebrospinalis.

Tabelle 3.35: Nachweise von Scrapie-Prionen im zentralen Nervensystem von Schafen des Genotyps G 1, G 2, G 3 und ohne Angaben (Feldinfektionen, Ausnahme *)

Alter in Monaten	Quelle	Genotyp	Thalamus	Hypophyse	Medulla oblongata/Obex	Rückenmark	Liquor cerebrospinalis
21 bis 32	Jeffrey et al. 2001b	G 3		+		+	
4 bis 6 Jahre	Groschup et al. 1999*	G 3				+	
4 bis 6 Jahre	Benestad et al. 2003	G 3			-		
20	Jeffrey et al. 2001b	G 1 / G 2		-		-	
10 bis 14	Hadlow et al. 1982	unbekannt			-		
34 bis 57	Hadlow et al. 1982	unbekannt	+	+	+	+	+

* experimentelle Infektion, intraperitoneal

Organe, Skelettmuskulatur, Sekrete, Exkrete und Blut

Vorhandene Daten über Organe mit Angabe des Genotyps sind in Tabelle 3.36 zusammengefasst. Die vertikale Reihenfolge erfolgt nach Genotyp.

Bei den Genotyp-Gruppen 3 und 5 waren die Plazenta, Retina und Nebennieren positiv (JEFFREY et al. 2001b; ANDRÉOLETTI et al. 2002), bei den Gruppen 1 und 2 waren diese Organe jedoch negativ (JEFFREY et al. 2001b).

CASALONE et al. (2005) legten positive Funde für die Zunge vor; dabei testeten sie sowohl das Epithel als auch die Muskulatur. RECKZEH et al. (2007) erbrachten ausschließlich negative Befunde bei der Untersuchung von Zungen von G 3-Schafen unterschiedlichen Alters. VASCELLARI et al. (2007) fanden Prionen in den Speicheldrüsen von Schafen sowohl bei Feldinfektionen als auch bei experimenteller Infektion.

THOMZIG et al. (2007) legten positive Funde für die Haut vor; die Infektion war begrenzt auf schmale Nervenfasern in der Dermis.

Untersuchungen von Leber, Uterus, Mamma und Knochenmark brachten bei keinem Genotyp ein positives Resultat (ANDRÉOLETTI et al. 2002; CAPLAZI et al. 2004).

Einen Nachweis der Infektiosität von Milch erbrachten KONOLD et al. (2008) an Lämmern des Genotyps G 5. Sie fütterten Scrapie-freie Lämmer mit Milch von Scrapie-infizierten Schafen und wiesen bereits nach 43 bzw. 44 Tagen PrP^{Sc} im Ileum von zwei Lämmern nach. Im Alter von sieben Monaten waren Proben der Rektum-Anal-Gegend bei allen Lämmern positiv.

Tabelle 3.36: Nachweise von Scrapie-Prionen in Organen von Schafen des Genotyps G 1, G 2, G 3 und G 5 (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Genotyp	Retina	Zunge	Speicheldrüsen* ²	Leber	Nebennieren	Plazenta	Uterus	Mamma	Knochenmark	Haut
144 Tage	Andréoletti et al. 2002	G 5				-						
< 13	Reckzeh et al. 2007	G 3		-								
15 bis 20	Andréoletti et al. 2002	G 5						+				
13 bis 24	Reckzeh et al. 2007	G 3		-								
1 bis 7 Jahre	Caplazi et al. 2004	G 5 / G 3						+	-	-	-	
21 bis 32	Jeffrey et al. 2001b	G 3	+				+	+				
20 bis 84	Casalone et al. 2005	G 3		+* ¹								
2 bis 3 Jahre	Reckzeh et al. 2007	G 3		-								
> 4 Jahre	Reckzeh et al. 2007	G 3		-								
> 4 Jahre	Thomzig et al. 2007	G 3										+
unbekannt	Vascellari et al. 2007 ⁺	G 3			+							
20	Jeffrey et al. 2001b	G 1 / G 2	-				-	-				

⁺ Feldinfektion und experimentelle Infektion (oral)

*¹ Epithel und Muskulatur

*² Glandulae parotis, mandibularis, buccalis, palatina und labialis

In Tabelle 3.37 sind Daten über Organe, Skelettmuskulatur, Sekrete, Exkrete und Blut von Schafen ohne Angabe des Genotyps aufgeführt. Positive Befunde für die Nasenschleimhaut und die Nebennieren erbrachten HADLOW et al. (1982). Die Plazenta wurde von PATTISON et al. (1974) und RACE et al. (1998) als positiv bezeichnet. HADLOW et al. (1982) gelang es nicht, Scrapie-Prionen in den Sekreten, Exkreten oder im Blut von Schafen nachzuweisen.

Tabelle 3.37: Nachweise von Scrapie-Prionen in Schafen ohne Angabe des Genotyps in Organen, Skelettmuskulatur, Sekretionen, Exkretionen und Blut (Feldinfektionen)

Alter in Monaten	Quelle	Nasenschleimhaut	Speicheldrüsen*	Speichel	Schilddrüse	Herz	Lunge	Nieren	Nebennieren	Plazenta	Uterus	Ovarien	Skelettmuskulatur	Faeces	Blut
10 bis 14	Hadlow et al. 1982													-	-
25	Hadlow et al. 1982	-	-												
34 bis 57	Hadlow et al. 1982	+	-	-	-	-	-	-	+		-	-	-		-
unbekannt	Pattison et al. 1974														
unbekannt	Race et al. 1998														

*Glandula parotis und Glandula mandibularis

3.2.4.1.2 Das BSE-Agens

Das BSE-Agens ist beim Schaf noch nicht natürlich vorkommend festgestellt worden, so dass alle folgenden Angaben auf experimentellen Infektionen beruhen. Das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion war unterschiedlich. Daher erscheint als Bezugsgröße die Angabe des Zeitraums zwischen der Infektion und der Probennahme (Zeit p.i.). Die Genotypen der Gruppe 3 sind für das BSE-Agens am empfänglichsten im Gegensatz zum Scrapie-Agens, bei dem Gruppe 5 bei Erkrankungen dominiert (HOUSTON et al. 2000). Bei einer experimentellen Infektion von Schafen des Genotyps G 1 waren bei LEZMI et al. (2006) und van KEULEN et al. (2008) auch nach 72 Monaten p.i. keine positiven Funde zu erheben. ANDRÉOLETTI et al. (2006) infizierten Schafe des Genotyps G 1 innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt und ein weiteres Mal nach 14 Tagen; ein Schaf wies nach zehn Monaten Prionen in der Milz auf. Daher liegt auch bei diesem Genotyp keine vollständige Resistenz vor.

Eine natürliche Übertragung von BSE zwischen Schafen ist möglich. In einer experimentell infizierten Schafherde erkrankten zwei Lämmer an BSE, deren Mütter mit dem BSE-Agens infiziert worden waren. Eine andere Infektionsquelle als Herdenmitglieder konnte ausgeschlossen werden (BELLWORTHY et al. 2005b).

Tabelle 3.38 zeigt die Inkubationszeiten von Schafen nach intrazerebraler Infektion mit dem BSE-Agens in Abhängigkeit vom Genotyp. Dabei wies die Genotyp-Gruppe 3 die kürzesten Inkubationszeiten auf; G 2 und G 4 hatten die längste Inkubationszeit (FOSTER et al. 2001b). Tiere der Genotyp-Gruppe 1 wurden nicht untersucht.

Tabelle 3.38: Inkubationszeit von Schafen nach intrazerebraler Infektion mit dem BSE-Agens

Quelle	Genotyp	Inkubationszeit
Foster et al. 2001b	G 3	440 und 487 Tage
Foster et al. 2001b	G 5	880 Tage
Foster et al. 2001b	G 2 und G 4	1874 - 2353 Tage

Der Gastrointestinaltrakt (GIT)

Die Verteilung des BSE-Agens im Gastrointestinaltrakt des Schafes zeigt Tabelle 3.39. Alle Schafe wurden oral infiziert. In vertikaler Richtung ist die Einteilung anhand des Genotyps und der verstrichenen Zeit post infectionem erfolgt. Die horizontale Einteilung verläuft in der Reihenfolge des Passierens des Gastrointestinaltraktes mit Ausnahme der Peyerschen Platten, die keinem konkreten Abschnitt zugeordnet werden konnten. Sie stehen am Anfang der Tabelle, da hier der früheste Nachweis erfolgte.

Bei G 3-Schafen erfolgte der erste Nachweis nach vier Monaten in den Peyerschen Platten (BELLWORTHY et al. 2005a). Van KEULEN et al. (2008) lieferten die ersten Nachweise im Ileum nach sechs Monaten; nach neun Monaten waren bereits vom Jejunum bis zum Caecum Prionen zu finden. Vom Jejunum bis zum Colon reichten die Nachweise zwölf bis 13 Monate p.i. und vom Omasum bis zum Colon nach 15 Monaten. Nach 19 bis 24 Monaten begannen die klinischen Symptome und positive Funde reichten vom Ösophagus bis zum Rektum (van KEULEN et al. 2008).

Bei JEFFREY et al. (2001a) wiesen die Schafe der Genotyp-Gruppe 3 nach 22 Monaten positive Proben vom Rumen bis zum Caecum auf.

Bei Schafen mit den Genotypen G 1 und G 2 waren dagegen auch nach 24 Monaten (JEFFREY et al. 2001a) bzw. 46 Monaten (BELLWORTHY et al. 2005a) noch alle untersuchten Proben negativ.

Tabelle 3.39: Nachweise von BSE-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen nach oraler Infektion

Quelle	Genotyp	Alter in Monaten [#]	verstrichene Zeit p.i.	PP	Ösophagus	Rumen	Reticulum	Omasum	Abomasum	Duodenum	Jejunum	Ileum	Caecum	Colon	Rectum
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	4 Monate	+		-		-	-	-					
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	6 Monate	+								+			
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	9 Monate	+							+	+	+		
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	10 Monate	-		-		-	-	-					
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	4 / 10 Monate	-		-		-	-	-			-		
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	12 – 13 Monate	+							+	+	+	+	
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	15 Monate	+				+	+	+	+	+	+	+	
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	16 Monate	+		-		-	+	-		+			
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	16 Monate	+		-		-		+	+	+	+		
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	19 – 24 Monate	+		+		+	+	+	+	+	+	+	+
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	22 Monate	+		+		+	+	+	+	+	+		
Foster et al. 2001a	G 3	7 bis 58	553 - 1215 Tage* ¹	+		-		-	-	+	+	+	+		
Lezmi et al. 2006* ²	G 3		2 / 4 Jahre						+	+	+	+	+	+	
Jeffrey et al. 2001a	G 1 / G 2	6	24 Monate	-		-		-	-	-	-	-	-		
Bellworthy et al. 2005a	G 1 / G 2	6	46 Monate	-		-		-	-	-	-	-	-		

[#]zum Zeitpunkt der Infektion

Zeit p.i. Zeit post infectionem

*¹ Inkubationszeit

*² intraperitoneal / intrasplenisch infiziert

Das Lymphgewebe

Nach intrazerebraler Infektion wiesen alle untersuchten Genotypen am Ende der Inkubationszeit Prionen in der Milz auf, jedoch mit großen Unterschieden in der Inkubationszeit (FOSTER et al. 2001b) (Tabelle 3.40).

Tabelle 3.40: Nachweise von BSE-Prionen in der Milz von Schafen nach intrazerebraler Infektion

Quelle	Genotyp	Inkubationszeit	Milz
Foster et al. 2001b	G 3	440 / 487 Tage	+
Foster et al. 2001b	G 5	880 Tage	+
Foster et al. 2001b	G 2 und G 4	1874 - 2353 Tage	+

Die Ergebnisse von Studien zur Verteilung des BSE-Agens im Lymphgewebe von oral infizierten Schafen sind in Tabelle 3.41 zusammengefasst. Die Tabelle ist in vertikaler Richtung nach Genotypen und Zeit post infectionem sortiert und horizontal von cranial nach caudal, wobei zunächst lymphatische Organe und anschließend Lymphzentren bzw. Lymphknoten aufgeführt sind.

Der erste Nachweis gelang beim Genotyp G 3 am Lc. retropharyngeum nach vier Monaten durch JEFFREY et al. (2001a) und BELLWORTHY et al. (2005a) nachgewiesen werden. Die Tonsillen waren nach sechs Monaten p.i. infektiös; nach neun Monaten waren zusätzlich die Milz und das Lc. retropharyngeum, Lc. mesentericum und der Ln. ileocaecus (originale Bezeichnung des Autors: ileocaecal lymph node) positiv (van KEULEN et al. 2008). BELLWORTHY et al. (2005a) wiesen das BSE-Agens nach zehn Monaten in der Milz nach.

FOSTER et al. (2001a) stellten bei oral infizierten G 3-Schafen eine Inkubationszeit von 553 bis 1215 Tagen fest. Alle untersuchten Lymphzentren und Lymphknoten wiesen Prionen auf, ebenso die Tonsillen. Das 3. Augenlid war nur bei einigen Schafen infektiös.

In den Untersuchungen von JEFFREY et al. (2001a) wiesen einige G 3- und alle G 2-Schafe auch nach ihrem natürlichen Tod nach 2155 bis 3191 Tagen kein BSE-Agens in der Milz auf.

Die Milz wies bei einem G 1-Schaf nach 10 Monaten Prionen auf (ANDRÉOLETTI et al. 2006). Alle weiteren infizierten G 1- und G 2-Schafe blieben auch nach 24 Monaten (JEFFREY et al. 2001a) bzw. 46 Monaten (BELLWORTHY et al. 2005a) negativ.

Tabelle 3.41: Nachweise von BSE-Prionen im Lymphgewebe von Schafen nach oraler Infektion

Quelle	Genotyp	Alter in Monaten [#]	verstrichene Zeit p.i.	3. Augenlid	Tonsillen	Thymus	Milz	Lc. retro-pharyngeum	Lc. mandibulare	Lc. cervicale superficiale	Lc. mediastinale	Lc.mesentericum cran./caud.	Ln. ileocaecus [§]	Lc. inguinale superficiale	Lnn. hepatici	Lnn. mammarii
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	4 Monate					+		-	-	-				
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	6 Monate		+											
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	4 / 10 Monate		-	-	-	+	-	-	-	-				
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	9 Monate		+		+	+				+	+			
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	10 Monate		-	-	+	+	-	-	-	-				
Thuring et al. 2005	G 3	4 bis 5	11 Monate	-	+											
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	16 Monate		+ / -	-	+	+	+	+	+	+				
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	16 Monate		+	+	+	+		+	+	+				
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	22 Monate		+	-	+	+	+	+	+	+				
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	22 Monate		+	+	+	+		+	+	+				
Foster et al. 2001a	G 3	7 - 58	553 - 1215 Tage*	+ / -	+			+	+	+	+	+		+	+	+
Foster et al. 2001b	G 3		734 Tage*				+									
Lezmi et al. 2006*	G 3		2 / 4 Jahre		+		+	+	+		+					
Foster et al. 2001b	G 4		1945 Tage*				+									
Foster et al. 2001b	G 2/G 3		2155 - 3191 Tage [†]				-									
Andréoletti et al. 2006	G 1	1/14 Tage	10 Monate				+									
Jeffrey et al. 2001a	G 1/G 2	6	24 Monate		-	-	-	-	-	-	-	-				
Bellworthy et al. 2005a	G 1/G 2	6	46 Monate		-	-	-	-	-	-	-	-				

* intraperitoneal / intrasplenic infiziert

† gestorben

§ originale Bezeichnung des Autors: ileocaecal lymph node

Das Nervensystem

Die Verteilung des BSE-Agens im Nervensystem von Schafen nach oraler Infektion ist in Tabelle 3.42 dargestellt. Die vertikale Einteilung erfolgt nach dem Genotyp und der verstrichenen Zeit post infectionem, die horizontale Einteilung von zentral nach peripher bzw. von cranial nach caudal.

Über erste positive Funde wird von van KEULEN et al. (2008) für G 3-Schafe neun Monate p.i. für das Ganglion mesentericum und für die Rückenmarksabschnitte T 7 bis L 1 berichtet. Auch die Obex-Region wies zu diesem Zeitpunkt Prionen auf. Nach zwölf bis 13 Monaten p.i. hatte sich die Infektion im Rückenmark auf die Segmente T 2 bis L 4 ausgedehnt. Vollständig infiziert war das Rückenmark nach 15 Monaten p.i.; die Spinalganglien waren fast vollständig infiziert (van KEULEN et al. 2008).

JEFFREY et al. (2001a) konnten bei G 3-Schafen nach 16 Monaten die ersten positiven Proben in der Medulla oblongata und dem Rückenmarksabschnitt T 6 bis T 12 verzeichnen. FOSTER et al. (2001a) stellten bei G 3-Schafen Inkubationszeiten von 553 bis 1215 Tagen fest und konnten Prionen neben dem Gehirn und Rückenmark zum Teil auch im Nervus vagus und den Spinalganglien nachweisen.

In Untersuchungen von JEFFREY et al. (2001a) wurden bei einigen G 3- und allen G 2-Schafe auch nach ihrem natürlichen Tod nach 2155 bis 3191 Tagen im Gehirn keine Prionen festgestellt. Bei G 1- und G 2-Schafen war auch nach 24 Monaten (JEFFREY et al. 2001a) bzw. 48 Monaten (BELLWORTHY et al. 2005a) kein positives Ergebnis zu verzeichnen.

Tabelle 3.42: Nachweise von BSE-Prionen im Nervengewebe von Schafen nach oraler Infektion

Quelle	Genotyp	Alter in Monaten [#]	verstrichene Zeit p.i.	Gehirn	Rückenmark	Spinalganglien	Plexus brachialis	N. vagus	N. phrenicus	N. radialis	N. ischiadicus	Ggl. coeliacum/ mesentericum cran.
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	4 / 10 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	9 Monate	Obex +	T 7 – L 1							+
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	12 – 13 Monate	Obex +	T 2 – L 4							
van Keulen et al. 2008	G 3	4 – 5	15 Monate	Med. obl. +	+	+						
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	16 Monate	Med. obl. +	T 6 – T 12	-		-	-	-	-	-
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	16 Monate	+	+					-	-	-
Jeffrey et al. 2001a	G 3	6	22 Monate	+	+	-		-	-	-	-	-
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	22 Monate	+	+					-	-	+
Foster et al. 2001a	G 3	7 bis 58	553 - 1215 Tage*	+	+	+		+	+			
Foster et al. 2001b	G 3		734 Tage*	+								
Lezmi et al. 2006*	G 3		2 / 4 Jahre	+	+			+	+		+	+
Foster et al. 2001b	G 4		1945 Tage*	+								
Foster et al. 2001b	G 2 / G 3		2155 - 3191 Tage [†]	-								
Jeffrey et al. 2001a	G 1 / G 2	6	24 Monate	-	-	-		-	-	-	-	-
Bellworthy et al. 2005a	G 1 / G 2	6	46 Monate	-	-	-		-	-	-	-	-

* intraperitoneal / intrasplenic infiziert

† gestorben

Organe, Skelettmuskulatur, Sekrete, Exkrete und Blut

Die Verbreitung des BSE-Agens in den Organen, der Skelettmuskulatur und dem Blut von oral infizierten Schafen ist in Tabelle 3.43 dargelegt. Die vertikale Reihenfolge erfolgt anhand des Genotyps und der Zeit post infectionem.

Über Sekrete und Exkrete sind keine Informationen verfügbar.

Das BSE-Agens konnte nur in der Leber von G 3-Schafen nachgewiesen werden (BELLWORTHY et al. 2005a). LEZMI et al. (2006) geben für den Genotyp G 3 positive Resultate für Nebennieren, Zunge, quergestreifte Muskulatur und Trachea an. Alle anderen untersuchten Organe waren negativ.

Ein oral infiziertes Schaf des Genotyps G 3 erkrankte nach 629 Tagen an BSE. Eine am 318. Tag p.i. durchgeführte Bluttransfusion zu einem anderen G 3-Schaf führte nach 610 Tagen zur Erkrankung des Akzeptorschafes. Daher muss von Infektiosität des Blutes ausgegangen werden (HOUSTON et al. 2000).

Bei G 1- und G 2-Schafen konnte in den Organen kein Nachweis geführt werden (BELLWORTHY et al. 2005a).

Tabelle 3.43: Nachweise von BSE-Prionen in Organen, Skelettmuskulatur und Blut von Schafen nach oraler Infektion

Quelle	Genotyp	Alter in Monaten [#]	verstrichene Zeit p.i.	Retina	Zunge	Trachea	Pancreas	Nebennieren	Nieren	Leber	Ovarien	Uterus	Muskulatur [§]	Knochenmark	Blut
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	4 / 10 Monate		-		-		-	-	-		-	-	-
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	16 Monate		-		-		-	+	-		-	-	-
Bellworthy et al. 2005a	G 3	6	22 Monate		-		-		-	+	-		-	-	-
Houston et al. 2000	G 3		629 Tage*												+
Foster et al. 2001a	G 3	7 bis 58	553 - 1215 Tage*				-					-			
Lezmi et al. 2006*	G 3		2 / 4 Jahre	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+		
Bellworthy et al. 2005a	G 1 / G 2	6	46 Monate		-		-		-	-	-		-	-	-

* intraperitoneal / intrasplenisch infiziert

§ M. semitendinosus und M. longissimus dorsi

3.2.4.2 Ziege

3.2.4.2.1 Das Scrapie-Agens

Nachweise von Scrapie-Infektionen in den Geweben von Ziegen sind in Tabelle 3.44 bis Tabelle 3.47 dargestellt.

VALDEZ et al. (2003) untersuchten eine mit drei Jahren an Scrapie erkrankte Ziege. Im Gastrointestinaltrakt wiesen nur das Jejunum und Ileum Prionen auf. Weitere positive Funde wurden verzeichnet im Lymphgewebe für die Tonsillen, das Lc. retropharyngeum und den Ln. parotidus sowie im Nervensystem für Gehirn, Rückenmark, Dorsalwurzeln der Spinalganglien und den N. opticus; der N. vagus war negativ. Weiterhin wies die Retina Prionen auf; alle untersuchten Organe, inklusive der Milz, waren negativ.

In gleich drei Untersuchungen war der Liquor cerebrospinalis positiv (PATTISON et al. 1959; PATTISON u. MILLSON 1962; HADLOW et al. 1980). Positive Befunde wiesen auch der Thymus, die Lnn. mammarii, die Nasenschleimhaut und die Lunge auf (HADLOW et al. 1980). Die Nebennieren waren in zwei Untersuchungen positiv und in einer negativ; Speicheldrüsen waren ebenfalls sowohl positiv als auch negativ (PATTISON u. MILLSON 1962; HADLOW et al. 1980; VALDEZ et al. 2003).

Einen positiven Befund für die Muskulatur teilen PATTISON u. MILLSON (1962) mit. Positiv war eine von 14 Proben. Ein Stück Muskulatur von einer intrazerebral-infizierten Ziege wurde i.c. auf eine andere Ziege übertragen, die anschließend erkrankte.

Tabelle 3.44: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Ziegen

Ileum	+
Jejunum	+
Abomasum	-
Omasum	-
Reticulum	-
Rumen	-
Ösophagus	-
Infektionsart	Feldinfektion
Quelle	Valdez et al. 2003

Tabelle 3.45: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Ziegen

Lnn. mammarii	+	
Ln. submandibularis		-
Lc. inguinale superficiale		-
Lc. cervicale superficiale		-
Lc. mesentericum cran./caud.		-
Ln. parotideus		+
Lc. retro-pharyngeum		+
Milz		-
Thymus	+	
Tonsillen	+	+
Nickhaut		-
Infektionsart	Feldinfektion	Feldinfektion
Quelle	Hadlow et al. 1980	Valdez et al. 2003

3.2.4.2.2 Das BSE-Agens

Ein erster natürlich vorkommender BSE-Fall bei einer Ziege liegt vor. ELOIT et al. (2005) ließen die Gehirn-Proben von vier unabhängigen Instituten mit allen zu dem Zeitpunkt bekannten Untersuchungsmethoden identifizieren. Alle Untersuchungsergebnisse dieser Feldinfektion waren nicht zu unterscheiden von den Ergebnissen an Ziegen, die experimentell mit dem BSE-Agens infiziert worden waren.

Ein weiterer Fall liegt für eine Ziege aus dem UK vor. Bei der Ziege wurde 1990 Scrapie diagnostiziert; die 2005 durchgeführte Immunhistochemie deutete jedoch eher auf BSE hin. Der anschließend durchgeführte Maus-Bioassay ergab ebenfalls BSE-Verdacht. Um ein definitives Ergebnis zu erhalten, sollen jedoch noch weitere Untersuchungen, insbesondere weitere Bioassays durchgeführt werden (DEFRA 2008).

3.2.4.3 Rind

3.2.4.3.1 Das BSE-Agens

In dieser Arbeit werden nicht alle Daten zu BSE beim Rind wiedergegeben, da dies nicht Thema dieser Arbeit ist und den Rahmen übertreffen würde. Im folgenden ist daher nur auf wenige wichtige Unterschiede im Vergleich zum Schaf eingegangen.

Die Pathogenese der BSE ist bei Rind und Schaf unterschiedlich (FOSTER et al. 1996). Bei Feldinfektionen wies nur das Nervengewebe Prionen auf, nicht das Lymphgewebe. FOSTER et al. (1996) waren erfolglos bei Übertragungsversuchen von BSE beim Rind durch nicht-nervales Gewebe und Milzgewebe. In anderen experimentellen Studien konnte jedoch auch beim Rind infektiöses lymphatisches Gewebe gefunden werden; nach THURING et al. (2005) war jedoch nur das Lymphgewebe des Darms betroffen; ESPINOSA et al. (2007) konnten Prionen in den Peyerschen Platten und den Tonsillen nachweisen.

3.2.4.3.2 Das Scrapie-Agens

Rinder wurden experimentell auch mit Scrapie infiziert. Dabei ging es jedoch weniger um die Frage der Verteilung der Scrapie-Prionen im Gewebe vom Rind, als um die Frage des Ursprungs von BSE. CLARK et al. (1995) stellten in klinischen und neurohistologischen Untersuchungen einen klaren Unterschied zu BSE fest. KONOLD et al. (2006) infizierten Rinder mit zwei verschiedenen Scrapie-Pools und erhielten zwei verschiedene Phenotypen der Erkrankung; keine davon ähnelte BSE.

3.2.4.4 Maus

3.2.4.4.1 Das Scrapie-Agens

Scrapie kommt bei Mäusen natürlicherweise nicht vor. Daher sind alle Ergebnisse auf experimentelle Infektionen zurückzuführen. Gelungene Nachweise von Scrapie-Prionen bei Mäusen sind in Tabelle 3.48 zusammengefasst.

Bei der Prionen-Verteilung in Mäusen sind besonders die Funde in der Muskulatur und im Blut zu beachten. BOSQUE et al. (2002) fanden, dass die Muskulatur nicht nur zelluläres Prion-Protein bildet, sondern auch Prionen aufnehmen und vermehren kann. Daher kommt es zur Akkumulation in der Muskulatur, die jedoch in den verschiedenen Muskelgruppen der Körperregionen unterschiedlich ist; am stärksten wurden Prionen in der Muskulatur der Hinterbeine akkumuliert. Die Akkumulation hing auch vom Scrapie-Stamm ab; der Stamm RML akkumulierte stark, während Sc237 nur schwach akkumuliert. Die Verfasser weisen aber auch darauf hin, dass die Mäuse intrazerebral infiziert wurden, welches einen viel effizienteren Weg als der orale darstellt.

KIMBERLIN und WALKER fanden 1979, dass das Blut von Mäusen fünf Minuten nach i.c., i.p.- und i.v.-Infektion infektiös wird. Das Level der Infektiosität sank aber innerhalb von sieben Stunden post infectionem wieder ab.

Positive Befunde liegen bei Mäusen im Gegensatz zum Schaf für Speicheldrüsen, Lunge, Leber, Niere, Uterus, Knochenmark und Pankreas vor. Der Thymus war bei Mäusen in zwei Studien positiv (EKLUND et al. 1966; MAIGNIEN et al. 1999). FRASER und DICKINSON (1978) konnten nach Thymektomie keinen Einfluss auf die Inkubationszeit feststellen.

Tabelle 3.48: Nachweise von Scrapie-Prionen bei Mäusen

Quelle	Infektionsart	Muskulatur	Blut	Thymus	Knochenmark	Tonsillen	Speicheldrüsen	Lunge	Leber	Niere	Uterus	Pankreas	Nebenniere
Eklund et al. 1966	s.c.		-	+	+		+	+	+	+	+		
Maignien et al. 1999	oral			+	-	-	+		-			+	-
Bosque et al. 2002	i.c.	+											
Kimberlin u. Walker 1979	i.c., i.p., i.v.		+										

KIMBERLIN und WALKER stellten nach Splenektomie eine Verlängerung der Inkubationszeit bei i.p.-Infektion fest (1989a); bei intragastraler Infektion hatte die Splenektomie keinen Einfluss auf die Inkubationszeit (1989b). Auch FRASER und DICKINSON (1970) stellten eine Verlängerung der Inkubationszeit bei i.p.-Infektion nach Splenektomie fest.

3.2.4.4.2 Das BSE-Agens

Bei der Maus ist die Pathogenese bei Scrapie und BSE unterschiedlich. Auffallend positive Funde des BSE-Agens in der Maus fanden sich in den Speicheldrüsen und dem Pankreas. Negativ dagegen waren der gesamte Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme der Peyerschen Platten sowie Thymus, Leber, Knochenmark, Nebenniere und Rachenring (MAIGNIEN et al. 1999).

SCOTT et al. (1999) zeigten an transgenen Mäusen mit bovinem Prion-Protein Empfänglichkeit gegenüber nvCJD, BSE und Scrapie. Dabei war zwischen der Infektion mit dem BSE-Agens und dem nvCJD-Agens kein Unterschied in Bezug auf die Inkubationszeit, das klinische Erscheinungsbild, die Neuropathologie und die regionale Verteilung der Prionen festzustellen.

3.2.4.5 Hamster

3.2.4.5.1 Das Scrapie-Agens

Auch beim Hamster kommt Scrapie natürlich nicht vor. Daher stammen auch hier alle Daten von experimentellen Infektionen.

THOMZIG et al. (2004) detektierten Prionen in der Muskulatur von Hamstern bereits vor Beginn der klinischen Symptome. Im Endstadium wiesen alle Hamster PrP^{Sc} in der Muskulatur und der Zunge auf. Der Herzmuskel war nur bei einigen Tieren schwach positiv, ansonsten negativ. Ebenso entdeckten THOMZIG et al. (2007) nach oraler Infektion Scrapie-Prionen in der Haut; geringe Mengen waren bereits im subklinischen Stadium vorhanden und stiegen im Verlauf der Erkrankung deutlich an.

HOLADA et al. (2002) zeigten, dass das Blut von infizierten Hamstern infektiös ist. Dabei sind unter anderem mononukleare Zellen die Infektionsträger; Blutplättchen dagegen sind kaum infektiös.

INGROSSO et al. (1999) fanden ein signifikantes Level an Infektiosität im Zahnfleisch und im Pulpa-Gewebe von Hamstern.

3.2.4.5.2 Das TME-Agens

Bei einer experimentellen Infektion der Zunge sind bereits nach zwei Wochen Prionen im Gehirn nachzuweisen, welche sich anschließend auf das Rückenmark ausbreiten. Ebenso liegen nach peripherer Infektion bei Beginn der klinischen Symptome Prionen in der Zunge vor (BARTZ et al. 2003; MULCAHY et al. 2004).

3.2.4.6 Andere Spezies

3.2.4.6.1 Das BSE-Agens bei nicht-humanen Primaten

BONS et al. (1996 und 1999) fanden bei Primaten (verschiedene Lemuren- und Makaken-Arten) aus Zoologischen Gärten in Frankreich eine starke Verbreitung des BSE-Agens. Zur Verteilung der Prionen in den Geweben untersuchten sie zusätzlich zwei experimentell infizierte Lemuren. Der Gastrointestinaltrakt wies Prionen in mehreren Schichten und Zellarten vom Ösophagus bis zum Colon auf sowie in allen Lymphknoten des Gastrointestinaltraktes. Weiterhin waren die Tonsillen und die Milz positiv sowie das Rückenmark inklusive der dorsalen und ventralen Nervenwurzeln und das Gehirn.

HERZOG et al. (2004) untersuchten die Effektivität und Verteilung von oraler und intravenöser Infektion von nicht-humanen Primaten (Makaken) mit dem BSE-Agens. Um der realen Situation der nvCJD beim Menschen möglichst nahe zu kommen, wurde nur eine Passage durchgeführt. Dabei stellten sich beide Infektionswege als gleich effizient heraus. Auch die Verteilung und die Titer waren sehr ähnlich. Prionen wurden in Milz, Tonsillen, N. ischiadicus, dem autonomen Nervensystem, den Peyerschen Platten und im Gastrointestinaltrakt vom Duodenum bis zum Rektum nachgewiesen.

3.2.4.6.2 CJD beim Menschen

PEDEN et al. (2006) berichten von positiven Skelettmuskelproben bei Menschen mit nvCJD, sCJD und iCJD. Die Verteilung innerhalb des Muskels war unregelmäßig; Prionen waren vor allem in intramuskulären Nervenfasern zu finden. Der Herzmuskel wies keine Prionen auf.

ANDREWS (2008) berichtete von vier Fällen von nvCJD nach einer Bluttransfusion von infizierten Spendern, was nach Auffassung des Autors auf die Möglichkeit einer Übertragung durch das Blut hinweist.

3.3 Kontakt des Konsumenten mit dem Agens

Zur Einschätzung möglicher Konsequenzen für den Konsumenten muss nunmehr dargelegt werden, wie weit das beschriebene Szenario in die Ökosphäre des Menschen eintreten kann und wie weit ein derartiger Eintritt humanrelevant werden kann. Dazu sind die Import- und Schlachtzahlen von Schafen und die Technik des Ausschlachtens darzulegen; auch muss das Konsumentenverhalten bekannt sein.

3.3.1 Tierbestand, Import und Export von Schafen

Daten zum Schaf- und Ziegenbestand in Deutschland finden sich in Tabelle 3.49.

Festzustellen ist eine langsame, aber stetige Abnahme des Schafbestandes in Deutschland seit 1997. Die Zahlen sanken von 2.301.900 Schafe im Jahr 1997 auf 1.925.700 Schafe im Jahr 2007.

Der Ziegenbestand in Deutschland weist eine stetige Zunahme auf; wurden 1997 noch 115.000 Tiere gezählt, waren es 2007 bereits 180.000 Tiere.

Tabelle 3.49: Schaf- und Ziegenbestand in Deutschland (EUROSTAT 2008)

	Anzahl Schafe	Anzahl Ziegen
1997	2.301.900	115.000
1998	2.280.000	125.000
1999	2.170.000	135.000
2000	2.165.000	140.000
2001	2.185.000	160.000
2002	2.145.000	160.000
2003	2.125.000	160.000
2004	2.138.000	170.000
2005	2.036.000	170.000
2006	2.017.000	180.000
2007	1.925.700	180.000

Die in Deutschland am häufigsten vorkommenden Schafrassen und ihre jeweilige Genotyp-Verteilung sind in Tabelle 3.50 dargestellt.

Tabelle 3.50: Die häufigsten Schafrassen in Deutschland und ihre Genotypen (JUNGHANS et al. 1998)

Schafrasse	Anteil aller Schafe in Deutschland	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5
Merinoland	30%	5%	37%	57%		1%
Schwarzköpfiges Fleischschaf	17%	43%	45%	9%	2%	1%
Texel	9%	3%	46%	28%	9%	14%
Ostfriesisches Milchschaaf	4%		6%	94%		
Deutsches Suffolk	1%	48%	45%	6%	1%	

Einen Überblick über die Anzahl der nach Deutschland importierten Schafe und von Deutschland exportierten Schafe gibt Tabelle 3.51.

Die Zahlen weisen für Deutschland große Schwankungen auf; eine generelle Zu- oder Abnahme ist seit 1997 nicht zu erkennen. Auffällig ist das Jahr 2003 mit sowohl sehr hohen Import- als auch Exportzahlen und das Jahr 2005 mit den niedrigsten Importzahlen seit 1997.

Tabelle 3.51: Import und Export lebender Schafe nach/von Deutschland (EUROSTAT 2008)

	In Tonnen		Anzahl Tiere	
	Import	Export	Import	Export
1997	900	1883	46.470	101.033
1998	1.285	1.377	67.288	81.046
1999	1.257	1.454	74.381	89.358
2000	1.187	1.609	74.222	103.722
2001	1.887	1.450	127.509	93.174
2002	1.542	1.577	98.933	114.364
2003	1.857	1.719	120.051	121.092
2004	1.170	2.039	71.535	126.811
2005	575	2.144	27.230	117.498
2006	1.402	1.189	67.639	66.479
2007	1.454	932	74.188	47.958

Tabelle 3.52 enthält Zahlen über die Bruttoeigenerzeugung, die Ein- und Ausfuhr lebender Tiere und die daraus resultierende Nettoerzeugung für Schaf- und Ziegenfleisch in Deutschland. Frühere Daten waren nicht verfügbar.

Tabelle 3.52: Bruttoeigenerzeugung und Nettoerzeugung von Schaf- und Ziegenfleisch in Deutschland in Tonnen Schlachtgewicht (BMELV 2008b)

	Bruttoeigen- erzeugung	Einfuhr lebende Tiere	Ausfuhr lebende Tiere	Nettoerzeugung
2006	43.400	1.700	1.600	43.500
2007	43.400	1.500	900	43.900

3.3.2 Schlachtzahlen

Die Weltfleischerzeugung hat sich seit 1990 von 179,6 Mio. Tonnen auf 272,9 Mio. Tonnen im Jahr 2006 gesteigert. Auch die Erzeugung von Schaf- und Ziegenfleisch steigerte sich weltweit von 9,7 Mio. Tonnen im Jahr 1990 auf 13,6 Mio. Tonnen 2006 (Tabelle 3.53).

Tabelle 3.53: Weltfleischerzeugung (Nettoerzeugung), in Mio. Tonnen (ZMP 2008)

	Alle Fleischarten	Schaf- und Ziegenfleisch
1990	179,6	9,7
2000	234,9	11,3
2004	260,0	12,6
2005	267,8	13,1
2006	272,9	13,6

Die Schlachtzahlen von Schafen sind in Tabelle 3.54 und Tabelle 3.55 dargestellt. Dabei sind große Unterschiede zwischen den Daten des Statistischen Bundesamtes Deutschland und denjenigen der Europäischen Statistikbehörde (Eurostat) festzustellen. Die Daten der Eurostat für Deutschland sind in manchen Jahren doppelt so hoch wie die des Statistischen Bundesamtes. Während Eurostat einen leichten Höhepunkt der Schlachtzahlen in Tonnen für das Jahr 2005 angibt, liegt der Höhepunkt beim Statistischen Bundesamt im Jahr 2007. Bei Eurostat ist eine Tendenz seit 1997 nicht erkennbar, während beim Statistischen Bundesamt seit 2004 eine leichte Zunahme zu verzeichnen ist.

Tabelle 3.54: Schlachtzahlen von Schafen in der Europäischen Union (15 Länder) und Deutschland (EUROSTAT 2008)

	In Tonnen		Anzahl Schafe	
	Europäische Union	Deutschland	Europäische Union	Deutschland
1997	1.006.925	42.891	67.864.350	2.178.398
1998	1.049.858	44.126	70.163.109	2.144.968
1999	1.043.354	43.858	69.853.153	2.172.189
2000	1.048.230	44.255	69.741.653	2.157.523
2001	945.014	46.506	64.068.022	2.203.973
2002	961.384	43.780	64.756.703	2.048.250
2003	946.308	45.678	64.041.438	2.111.723
2004	974.978	48.410	64.173.882	2.212.775
2005	977.135	49.201	64.125.978	2.241.325
2006	961.320	43.423	64.268.827	2.187.785
2007	936.393	43.908	62.026.801	2.063.909

Tabelle 3.55: Schlachtzahlen von Schafen aus dem In- und Ausland in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2008)

	In Tonnen	Anzahl Schafe
2000	21.415	1.045.831
2001	23.772	1.130.597
2002	21.180	996.445
2003	21.081	981.178
2004	22.165	1.017.812
2005	24.207	1.106.688
2006	23.773	1.199.099
2007*	25.397	1.194.863

* vorläufiges Ergebnis

Die Schlachtzahlen von Ziegen sind in Tabelle 3.56 dargestellt; sie stammen von Eurostat. Für die Europäische Union ist seit 1997 eine Abnahme der Schlachtzahlen zu erkennen. Während 1997 noch 8.225.170 Ziegen geschlachtet bzw. 78.753 Tonnen produziert wurden, waren es 2007 nur noch 6.762.605 Ziegen bzw. 60.663 Tonnen. In Deutschland hingegen haben die Schlachtzahlen für Ziegen zugenommen von 15.343 Ziegen bzw. 276 Tonnen im Jahr 1997 auf 25.393 Ziegen bzw. 456 Tonnen im Jahr 2007 (Eurostat 2008). Nicht geklärt werden konnte die Frage, ob die Angabe in Tonnen das Fleisch mit Nebenprodukten oder das Schlachtgewicht der Tiere meint.

Tabelle 3.56: Schlachtzahlen von Ziegen in der Europäischen Union (15 Länder) und Deutschland (Eurostat 2008)

	In Tonnen		Anzahl Tiere	
	Europäische Union	Deutschland	Europäische Union	Deutschland
1997	78.753	276	8.225.170	15.343
1998	77.688	261	8.353.571	14.484
1999	76.898	311	8.034.169	15.377
2000	76.635	312	7.992.114	17.315
2001	74.108	366	7.663.029	20.342
2002	73.921	326	8.093.184	18.148
2003	68.543	359	7.540.743	19.980
2004	68.899	387	7.418.476	21.578
2005	67.262	381	7.291.860	21.124
2006	63.092	431	6.991.495	23.961
2007	60.663	456	6.762.605	25.393

Das Statistische Bundesamt Deutschland erfasst neben den gewerblichen Schlachtungen von Schafen und Ziegen in- und ausländischer Herkunft auch die Hausschlachtungen in Deutschland (Tabelle 3.57 und Tabelle 3.58).

Bei den Schafen inländischer Herkunft sind die Zahlen der gewerblichen Schlachtungen von 1993 bis 2007 insgesamt steigend, jedoch liegt zwischen 2001 und 2005 eine Stagnation und ein kurzzeitiger Rückgang vor. Die Anzahl Schafe mit ausländischer Herkunft verzeichnete einen deutlichen Einbruch in den Jahren 1994 und 1996. In den folgenden Jahren gab es Schwankungen ohne erkennbare Tendenz. Einen kleinen Aufschwung gab es 2006. Insgesamt ist bei den gewerblichen Schlachtungen eine Zunahme seit 1993 von 15.889 Tonnen auf 23.874 Tonnen zu erkennen. Die Anzahl der Hausschlachtungen in Deutschland ist rückläufig. 1993 waren es noch 237.463 Schafe, 2007 nur noch 81.131 Schafe.

Tabelle 3.57: Schlachtungen von Schafen in- und ausländischer Herkunft und Schlachtungsart in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009)

	gewerbliche Schlachtungen			Hausschlachtungen	
	inländ. Herkunft	ausländ. Herkunft	gesamt	Anzahl Tiere	in Tonnen
	Anzahl Tiere	Anzahl Tiere	in Tonnen		
1993	673.353	189.730	15.889	237.463	4.468
1994	712.305	110.872	15.603	221.502	4.188
1995	621.087	100.182	14.536	210.071	4.146
1996	720.436	46.407	15.308	209.339	4.102
1997	725.966	23.470	14.791	198.132	3.897
1998	708.424	67.539	15.999	185.225	3.727
1999	800.369	59.484	17.475	150.333	2.990
2000	850.112	53.801	18.609	141.918	2.805
2001	941.091	47.056	20.916	142.450	2.854
2002	816.612	57.908	18.814	121.925	2.366
2003	815.287	56.619	18.960	109.272	2.121
2004	869.752	44.486	20.122	103.574	2.043
2005	964.247	45.111	22.244	97.330	1.962
2006	1010.523	94.424	21.926	94.152	1.847
2007	1049.156	66.697	23.874	81.131	1.732

Bei den Ziegen zeichnet sich eine deutliche Zunahme der gewerblichen Schlachtungen von Tieren inländischer Herkunft seit 1993 ab; die Anzahl der geschlachteten Tiere stieg von 4.251 im Jahr 1993 auf 19.672 im Jahr 2007. Ziegen ausländischer Herkunft gibt es meistens nicht. Die Anzahl der Hausschlachtungen von Ziegen weist einige Schwankungen mit einer leichten Abnahme-Tendenz auf. Die Anzahl der Tiere sank von 7.245 im Jahr 1993 auf 5.715 im Jahr 2007.

Tabelle 3.58: Schlachtungen von Ziegen in- und ausländischer Herkunft und Schlachtungsart in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009)

	gewerbliche Schlachtungen			Hausschlachtungen	
	inländ. Herkunft	ausländ. Herkunft	gesamt	Anzahl Tiere	in Tonnen
	Anzahl Tiere	Anzahl Tiere	in Tonnen		
1993	4.251	0	77	7.245	130
1994	4.546	0	82	7.345	132
1995	4.735	0	85	7.018	126
1996	4.727	0	85	6.912	124
1997	7.479	2	135	7.862	142
1998	6.635	0	119	7.849	141
1999	8.501	0	153	6.876	124
2000	10.585	0	191	6.730	121
2001	12.434	0	224	7.908	142
2002	11.640	0	210	6.527	117
2003	13.372	0	241	6.608	119
2004	14.835	0	267	6.743	121
2005	15.174	0	273	5.950	107
2006	17.755	0	320	6.178	111
2007	19.672	0	354	5.715	103

Die Zentrale Markt- und Preisberichtsstelle (ZMP) rechnet zu den Zahlen des Statistischen Bundesamtes Deutschland eine sogenannte „Zuschätzung“ hinzu. Dabei handelt es sich um Schlachtungen, die nicht angemeldet werden. Sie werden der Anzahl der Hausschlachtungen zugerechnet. Diese Zuschätzung wird jährlich von der ZMP in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) ermittelt (Tabelle 3.59) (BACHARI 2003).

Tabelle 3.59: Gewerbliche Schlachtungen und Hausschlachtungen in Deutschland nach ZMP

Jahr	Gewerbliche Schlachtungen	Hausschlachtungen	Gesamtschlachtungen
1990	1 035 300	1 827 900	2 863 200
1991	1 086 100	1 928 100	3 014 200
1992	884 100	1 451 600	2 335 700
1993	862 200	1 305 300	2 167 500
1994	825 100	1 203 100	2 028 200
1995	721 300	1 273 200	1 994 500
1996	766 600	1 427 700	2 194 300
1997	749 500	1 434 000	2 183 500
1998	776 000	1 358 400	2 134 400
1999	857 800	1 314 400	2 172 200
2000	902 800	1 261 200	2 164 000
2001	987 900	1 209 600	2 197 500

BUSCHULTE et al. (2005) verglichen die tatsächliche Zahl der Lämmergeburten pro Jahr in Deutschland und die errechnete Anzahl anhand der Schlachtstatistik, Bestandsgrößen, Ein- und Ausfuhr sowie Reproduktionsrate und erhielten ein nicht gezähltes „Defizit“ von 340.000 bis 440.000 Lämmern, deren Verbleib damit ungeklärt ist.

Über den Grad der Selbstversorgung ist nur eine gemeinsame Statistik für Schafe und Ziegen verfügbar (Tabelle 3.60). Während die Daten für die EU keine Tendenz erkennen lassen, ist in Deutschland eine Zunahme der Selbstversorgung von 2001 bis 2004 festzustellen, die jedoch 2005 und 2006 bereits wieder abnimmt.

Tabelle 3.60: Grad der Selbstversorgung mit Schafen und Ziegen in Prozent in der Europäischen Union (15 Länder, 25 Länder ab 2004) und Deutschland (Eurostat 2008; DG Agriculture 2009)

	Europäische Union	Deutschland
1997	81,7	47,8
1998	82,3	44,8
1999	82,6	47,4
2000	80,6	47,3
2001	78,9	50,1
2002	80,7	51,4
2003	77,5	55,6
2004	79,3	58,6
2005	79,1	56,8
2006	78,2	52,4

3.3.3 Ausschlachttechnik

Der Vorgang des Schlachtens besteht aus dem Betäuben und dem Entbluten. Dann erfolgt die Fleischgewinnung mit Enthäuten, Ausweiden und ggf. Spalten der Tierkörper. Nach der anschließenden Fleischuntersuchung erfolgt die Zerlegung der Tierkörper.

Beim Schaf sind folgende Betäubungsmethoden zugelassen (§ 13 Abs. 6 Anl. 3 Teil 1 Tierschutzschlachtverordnung):

- Bolzenschuss
- Elektrische Durchströmung
- Kugelschuss (nur zur Nottötung)
- Kopfschlag (nur bei Tieren mit einem Körpergewicht bis zu 30 Kilogramm, die nicht in einem Schlachtbetrieb geschlachtet oder getötet werden).

Untersuchungen zur Streuung von ZNS-Material durch die Betäubung beim Schaf ergaben, dass es beim penetrierenden Bolzenschuss zur Bildung von ZNS-Emboli kommt. Bei 23 % (Patronen-aktiviert) bzw. 14 % (pneumatisch aktiviert) der durch penetrierenden Bolzenschuss betäubten Schafe konnten im Blut ZNS-Emboli nachgewiesen werden (COORE et al. 2004a).

Der Kugelschuss ist nach Auffassung der European Food Safety Authority (EFSA) bezüglich des Risikos der Streuung von ZNS-Material mit dem Bolzenschuss gleichzusetzen, da es zu vergleichbaren ZNS-Verletzungen kommt (EFSA 2004).

Beim Rind konnte auch für den nicht-penetrierenden Bolzenschuss eine Streuung von ZNS-Gewebe ins venöse Blut nachgewiesen werden (COORE et al. 2005). FINNIE et al. (2000) fanden bei Lämmern vergleichbare strukturelle Schädigungen des Gehirns bei penetrierendem und nicht-penetrierendem Bolzenschuss vor.

Bezüglich der Freisetzung von ZNS-Emboli bei der Elektrischen Durchströmung konnten keine Publikationen gefunden werden. Auch die EFSA konnte keinen Hinweis auf ZNS-Emboli bei elektrischer Durchströmung finden und stuft das Public Health-Risiko für diese Methode vorerst als nicht existent ein (EFSA 2004).

Rituelle Schlachtungen ohne Betäubung dürfen nur nach einer behördlichen Ausnahmegenehmigung (§ 4 Tierschutzgesetz) durchgeführt werden. Das Risiko von ZNS-Emboli wird dabei von der EFSA als offensichtlich nicht vorhanden benannt, da der Kopf zügig vom Tierkörper entfernt wird (EFSA 2004).

Als alternative Betäubungsmethoden, die jedoch nicht routinemäßig Anwendung finden, nennt die EFSA modifizierte mechanische Betäubungsmethoden, die auf ähnlichen Prinzipien wie der Bolzenschuss beruhen, Hoch-Spannungsanlagen zur elektrischen Durchströmung, magnetische Stimulation und Gas-basierende Methoden. Daten über Effektivität, routinemäßige Durchführbarkeit und das Risiko von ZNS-Emboli sind jedoch noch nicht ausreichend vorhanden (EFSA 2004).

Dass es zu einer Verteilung des herausgesprengten ZNS-Gewebes im Körper kommen kann, wurde experimentell durch die intravenöse Injektion von ZNS-Emboli, die durch einen Bolzenschuss aus dem Gewebeverband gelöst wurden und ihre anschließende Detektion in Blutproben aus der Aorta nachgewiesen (COORE et al. 2004b). BUNCIC et al. (2002) konnten Marker-Organismen aus dem Gehirn, die durch einen Bolzenschuss gelöst wurden, im gesamten Organismus wiederfinden. Diese Ergebnisse lassen auf eine Verteilung von aus dem Verband gelösten ZNS-Gewebepartikeln im gesamten Schlachtkörper schließen.

Schlachthöfe und Zerlegebetriebe müssen nach VO (EG) 853/2004 so angelegt sein, dass Berührungen, Kontaminationen und Verunreinigungen der Schlachtkörper vermieden werden (Anhang III, Abschnitt 1, Kapitel II, Satz 2).

Die VO (EG) 854/2004 enthält keine Vorgaben zur Längsspaltung der Wirbelsäule bei Schafen. Schlachtkörper dürfen nach VO (EG) 853/2004 in Schlachthöfen in Hälften oder Viertel zerlegt werden (Anhang II, Abschnitt 1, Kap. V, Satz 1).

Bei der Längsspaltung der Tierkörper erfolgt auch eine Längsspaltung des Rückenmarks. Dabei kommt es zu einer Verteilung von Rückenmark auf der Schnittfläche, was eine Kontamination mit potentiell infektiösem Gewebe bedeutet. Eine Entfernung des ZNS-Materials ist auch durch Waschen oder Dampf reinigen nicht möglich (HELPS et al. 2002).

Bei Untersuchungen im UK von HELPS et al. (2004) wurden zwischen sechs und 101 g Gewebe der Tierkörper an der Säge gefunden. Die Werte waren abhängig von der jeweiligen Reinigungsart und der Anzahl der Tierkörper, die nacheinander ohne Zwischenreinigung zerteilt wurden. Experimentell wurde nach fünf bis acht Tierkörpern eine Gewebemenge zwischen 23

und 135 g an der Säge gefunden, davon stammten zehn bis 15 % vom ersten Tierkörper mit einem ZNS-Gehalt von sieben bis 61 mg (HELPS et al. 2004).

Um die Verteilung des ZNS-Materials zu vermeiden, wird in einigen Betrieben das Rückenmark vor der Längsteilung abgesaugt. Allerdings kommt es auch bei dieser Methode zur Kontamination, denn eine vollständige Entfernung des potentiell infektiösen Gewebes ist nicht möglich (FORSTER et al. 2002; SCHWÄGELE et al. 2002). Daher gibt es mehrere Ansätze, um die Wirbelsäule ungespalten aus dem Tierkörper zu entfernen und die Verbreitung von infektiösem Material bei der Spaltung des Tierkörpers zu verhindern. Beschrieben sind die sogenannte Sattelmethode, die Lateralmethode, die Keil- oder V-Schnitt-Methode, die Parallelschnitt-Methode und die Kreisschnitt-Methode (ANONYM 2001b). HELPS et al. (2002) weisen auf eine deutlich geringere Kontamination des Tierkörpers mit ZNS-Material bei Entfernung der Wirbelsäule mit einer ovalen Säge vor der Längsspaltung des Tierkörpers hin.

Die Köpfe von Schafen müssen nach VO (EG) 853/2004 nur enthäutet werden, wenn sie zur Weiterverarbeitung bestimmt sind (Anhang II, Abschnitt 1, Kap. IV, Satz 8 und 18.c). Werden die Köpfe nicht enthäutet, müssen sie so behandelt werden, dass jede Kontamination anderen Fleisches vermieden wird (Anhang II, Abschnitt 1, Kap. IV, Satz 8). Nach VO (EG) 854/2004 sind die Köpfe zu enthäuten, um eine Besichtigung durchzuführen. Wenn die Behörde gewährleisten kann, dass der Kopf vom Verzehr ausgeschlossen wird, kann auf die Besichtigung und damit auf die Enthäutung verzichtet werden (Anhang I, Abschnitt IV, Kap. II, Satz 1).

Für Untauglichkeiten gibt es in den Verordnungen (EG) 853/2004 und (EG) 854/2004 keine spezifischen Angaben für das Schaf.

Schlachtkörperhälften dürfen in Schlachthöfen maximal in drei großmarktübliche Teile zerlegt werden. Das weitere Zerlegen muss in einem Zerlegungsbetrieb stattfinden (VO (EG) 853/2004 Anhang II, Abschnitt 1, Kap. V, Satz 1)

3.3.4 Konsumentenverhalten

Der Verzehr von Schaffleisch ist in ganz Europa und besonders bei Muslimen verbreitet. Anhand zweier Studien aus Italien und GB und den Daten von Eurostat hat die EFSA eine Aufnahme von Schaffleisch oder Schaffleischprodukten von 8,4 bis 9,3 g pro Person pro Tag in Europa geschätzt. Dabei müssen aber die großen individuellen Unterschiede der Konsumenten berücksichtigt werden (EFSA 2007).

In der europäischen Kultur wird der Dünndarm des Schafes, der sogenannte Saitling, als Wursthülle für Wiener Würstchen, Frankfurter Würstchen, Hähnchenwiener, Putenwiener, verschiedene schmale Bratwürste und andere Würste verwendet. Auch Schafkotelett ist in der Verkaufsauslage zu finden. An diesem befinden sich häufig Vertebralganglien (HILDEBRANDT et al. 2001).

Der Verkauf auch von Milz und Köpfen inklusive des Gehirns und zum Teil der Augen kann nicht ausgeschlossen werden. In Untersuchungen von BACHARI (2003) wurden entsprechende Funde angeführt.

Rezepturen zur Zubereitung von Mahlzeiten unter Verwendung von potentiell TSE-Erregerhaltigem Gewebe vom Schaf sind über Foren und Rezeptsammlungen im Internet frei zugänglich. Beispiele für Rezepte mit Milz sind Milzschnitten, Bayrische Milzsuppe, Milzwurst und Wiener Bruckfleisch (www.chefkoch.de; www.kirchenweb.at/kochrezepte/). Das spanische Rezept „Frito Mallorquino“ gibt ausdrücklich Leber, Lunge, Herz und Milz vom Lamm vor (www.webkoch.de). Unter den Rezepten mit Hirn finden sich neben vielen ohne Angabe der Tierart auch einige, die Hirn vom Lamm oder Hammel vorgeben: gebackenes Hirn, Hirnklößchen oder türkischer Hirnsalat (Beyin Salatasi) (www.rezepte-guru.de; www.daskochrezept.de; www.kochmix.de).

Weiterhin finden sich Nährwert-Angaben von Milz, Magen, Lunge, Bries, Leber, Niere, Zunge und Gehirn vom Schaf in gegarter und frischer Form auf Internetseiten für Ernährungsplanung bzw. für Dialyse-Patienten (www.foodplaner.de; www.dialyse.de). Hinweise bezüglich einer

möglichen Übertragung von Prionen wurden weder bei den Rezepten noch bei den Nährwert-Angaben gemacht. Einziger Hinweis auf eine Verbindung zu TSE fand sich bei allgemeinen Informationen über Innereien: „Seit BSE dürfen nur noch untersuchte und freigegebene Innereien von Rind, Kalb, Lamm und Ziege in den Handel kommen.“ (www.daskochrezept.de/zutat/innereien/).

3.4 Risiko-Charakterisierung

Das verursachende Agens ist das sogenannte Prion, eine pathologische Form des zellulären Prion-Proteins, das nur schwer vollständig inaktiviert werden kann. Es ist für mehrere Krankheiten beim Mensch und bei Tieren verantwortlich.

DETWILER (1992), HEIM et al. (2002) und HEALY et al. (2004) konnten bisher keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Scrapie und CJD finden und schließen daher Scrapie als Zoonose aus. SCHÜTT-ABRAHAM (2003) möchte dagegen aufgrund mangelnder Daten einen Zusammenhang nicht völlig ausschließen (siehe Kapitel 3.2.3.8).

Eine Übertragung der BSE vom Rind auf Menschen wird für möglich gehalten (siehe Kapitel 3.2.1.10). Eine natürliche Infektion mit dem BSE-Agens ist bei Schafen bisher nicht festgestellt worden, jedoch jeweils bei einer Ziege in Frankreich (ELOIT et al. 2005) und im UK (DEFRA 2008). Ein Vorkommen kann aber noch nicht definitiv ausgeschlossen werden, da auch Schafen Tiermehl-haltiges Futter verfüttert wurde und das BSE-Agens oral auf Schafe übertragbar ist (BUDA u. BUDRAS 2002; HEIM et al. 2002). Auch ist eine Übertragung des BSE-Agens von Schaf zu Schaf möglich (BELLWORTHY et al. 2005b).

Die Europäische Kommission forderte nach drei ungewöhnlichen TSE-Fällen bei Schafen weitere Untersuchungen und forderte die EFSA auf, die derzeitige Bewertung der Risiken durch bestimmte Arten von Schafgeweben zu beschleunigen. Sie sah zu dem Zeitpunkt aber ausdrücklich keine Gefahr für den Verbraucher (European Commission 2006).

Nachweise von Prionen beim Schaf liegen für viele Gewebe vor, die verzehrt werden oder die zur Kontamination von verzehrfähigen Geweben führen können. Nachweise aus dem Darm inklusive des dazugehörigen Nerven- und Lymphsystems beim Schaf liegen sowohl für das Scrapie-Agens als auch für das BSE-Agens vor. Positive Resultate für beide Agentien erbrachte auch das periphere Lymph- und Nervengewebe, Milz, Zunge und Nebennieren. Nachweise des Scrapie-Agens gelangen auch bei Speicheldrüsen, Haut und Milch. Das BSE-Agens wurde zusätzlich in Leber, Blut und Muskulatur nachgewiesen (siehe Kapitel 3.2.4.1 und Tabelle 3.61). Dies zeigt, dass die Verbreitung des BSE-Agens im Schafskörper eine andere ist als die des Scrapie-Agens; auch unterscheidet sie sich deutlich von der Verteilung beim Rind.

Tabelle 3.61: Verteilung des Scrapie- und BSE-Agens in verschiedenen Geweben beim Schaf

Gewebe	Scrapie-Agens	BSE-Agens
Darm, inkl. Nerven- und Lymphgewebe	+	+
Peripheres Lymphgewebe	+	+
Peripheres Nervengewebe	+	+
Milz	+	+
Zunge	+	+
Nebennieren	+	+
Speicheldrüsen	+	
Haut	+	
Milch	+	
Leber		+
Blut		+
Muskulatur		+

Bei einer Längsspaltung des Tierkörpers kommt es zur Verteilung von Rückenmark auf der Schnittfläche, auch wenn dies zuvor abgesaugt wurde (FORSTER et al. 2002; SCHWÄGELE et

al. 2002). Bezüglich der Spaltung der Wirbelsäule im Ablauf des Schlachtprozesses gibt es keine rechtlichen Vorgaben.

Bei der Einschätzung des BSE-Risikos durch das autonome Nervensystem und seiner Ganglien empfiehlt das BGVV eine weitestgehende Entfernung dieser Gewebe und erklärt es für technisch durchführbar, in Anbetracht finanzieller und personeller Überwachungskapazitäten jedoch für eher nicht möglich (BGVV 2002).

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer BSE-Erkrankung beim Schaf sieht das BGVV keine Gefahr in der Verwendung des Darms, obwohl es selbst angibt, dass es bei der Verarbeitung des Saitlings nicht zu einer vollständigen Entfernung des lymphatischen Gewebes kommt, ebenso wenig würde eine Inaktivierung von möglicherweise vorhandenen Prionen bei der Zubereitung stattfinden (BGVV 1998 und 2001c).

Nach einer Schätzung der EFSA beträgt die Aufnahme von Schaffleisch oder Schaffleischprodukten 8,4 bis 9,3 g pro Person pro Tag in Europa. Dabei sind jedoch große individuelle Unterschiede zu berücksichtigen (EFSA 2007). Die Verzehrsgewohnheiten der Konsumenten schließen dabei auch potentiell Erreger-haltiges Material nicht aus und es ist nicht davon auszugehen, dass der Handel die Weitergabe von SRM völlig ausschließen kann (BACHARI 2003). Außerdem wird der Saitling weiterhin als traditionelle Wursthülle verwendet und verzehrt.

Bei der Bund-Länder-Klausur zur BSE 2006 im Friedrich-Löffler-Institut ging es darum, die Schutzmaßnahmen an den wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Eine mögliche Gefahr für den Konsumenten durch den Verzehr von Gewebe vom Schaf wurde dabei nicht erwähnt (BMELV 2006).

Das BGVV empfiehlt die Erhebung aller Verwendungszwecke und Vertriebswege allen Wiederkäuermaterials, da sonst eine quantitative Abschätzung des Gesundheitsrisikos für den Verbraucher nicht möglich ist (BGVV 2001b). Auch die EFSA hält die derzeitige Datenlage für nicht ausreichend, um eine quantitative Risiko-Analyse durchführen zu können (EFSA 2007a).

Das BMELV weist den Verbraucher auf seiner Homepage nicht auf ein mögliches Risiko durch den Verzehr von Schaffleisch hin. Einziger Hinweis ist der Link zu dem „Informationsblatt über Schutzmaßnahmen für den Verbraucher gegen BSE bei der Schlachtung und dem Handel mit Fleisch von Schaf und Ziege“ des Instituts für Fleischhygiene und –technologie der FU Berlin, welches bei den Veterinärämtern in den Sprachen deutsch, türkisch und arabisch erhältlich ist (BMELV 2005). Dies ist aber nicht an den Konsumenten gerichtet.

Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) sieht Scrapie nicht als übertragbar auf den Menschen an (BGVV 2001c). Eine Gefahr sieht das BGVV darin, dass das BSE-Agens beim Schaf auftreten könnte. Bei einem konkretem Hinweis bzw. dem Nachweis des BSE-Agens beim Schaf sollen weitere Maßnahmen ergriffen werden (BGVV 2001b und 2001c). Bis zu diesem Nachweis wird das Risiko für den Verbraucher jedoch als niedrig eingeschätzt (BGVV 2001c). Die European Food Safety Authority (EFSA) sieht keine Gefahr für den Konsumenten, da die Wahrscheinlichkeit für BSE beim Schaf gering sei (EFSA 2006). Eine Spezies-Barriere gebe es jedoch nicht, wodurch ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden könne (EFSA 2007a). BELLWORTHY et al. (2005b) halten ein Vorkommen des BSE-Erregers in der Schafpopulation für möglich.

Diese Bewertungen der verantwortlichen Stellen zeigen, dass das Risiko für den Verbraucher als niedrig eingeschätzt wird. Trotzdem weisen das BGVV, die EFSA und die Europäische Kommission auf Schwachstellen hin und fordern weitere Untersuchungen und Maßnahmen, um das Risiko für den Konsumenten zu verringern bzw. eine quantitative Einschätzung vornehmen zu können.

4 Risiko-Management

Rechtsvorschriften zur Organisation der Untersuchung sind dem Risiko-Management zuzuordnen.

Zu TSE wurden im Jahr 2001 spezifische Vorschriften erlassen, geregelt durch die Verordnung (EG) 999/2001 und ihre Folgevorschriften.

Mit der Einführung des Lebensmittelhygienepakets am 01.01.2006 wurden neue einheitliche EU-Regeln eingeführt. Das Paket besteht aus den Verordnungen (EG) 852/2004, (EG) 853/2004 und (EG) 854/2004. Die Verordnungen sind unmittelbar anzuwendendes Recht und lösen die nationalen Produktvorschriften in diesem Bereich ab (BMELV 2007). Unterstützt wurden sie durch die **Richtlinie 2004/41/EG** zur Aufhebung bestimmter Richtlinien über Lebensmittelhygiene und Hygienevorschriften für die Herstellung und das Inverkehrbringen von bestimmten, zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs sowie zur Änderung der Richtlinien 89/662/EWG und 92/118/EWG des Rates und der Entscheidung 95/408/EG des Rates.

4.1 EU-Rechtsvorschriften

4.1.1 Spezifische Vorschriften zu TSE

geregelt durch die **Verordnung (EG) 999/2001** mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien; in der Fassung vom 22.5.2001, zuletzt geändert am 22. April 2008 (Eine Liste der Folge-Verordnungen und Änderungen befindet sich im Kapitel 7.2.1.1.).

4.1.1.1 BSE-Status

Die Verordnung (EG) 999/2001 sieht eine Feststellung des BSE-Status der Staaten und eine entsprechende Klassifizierung vor (Kapitel II, Artikel 5). Der BSE-Status eines Landes wird anhand folgender Kriterien festgestellt (Anhang II, Kapitel A):

- den Ergebnissen einer Risikoanalyse,
- dem Vorliegen eines kontinuierlichen Programms zur Bewusstseinschärfung von Tierärzten, Tierzüchtern und allen, die beruflich mit dem Transport, dem Handel und dem Schlachten von Rindern zu tun haben,
- der Pflicht zur Meldung und Untersuchung aller Rinder mit klinischen BSE-Symptomen,
- einem System zur ständigen Überwachung und Kontrolle der BSE,
- der Untersuchung von Gehirnproben.

Die Vorgaben zur Durchführung der geforderten Risikoanalyse sind in Kapitel B des Anhang II genannt.

Die Klassifizierung der Länder oder Gebiete erfolgt in folgende drei Statusklassen (Anhang II, Kapitel C):

- I. Länder oder Gebiete mit vernachlässigbarem BSE-Risiko
- II. Länder oder Gebiete mit kontrolliertem BSE-Risiko
- III. Länder oder Gebiete mit unbestimmtem BSE-Risiko

Es sind Mindestanforderungen an die Überwachung vorgegeben (Anhang II, Kapitel D).

4.1.1.2 TSE-Verhütung

Maßnahmen zur TSE-Verhütung enthält das Kapitel III der VO (EG) 999/2001. Diese Maßnahmen sehen ein TSE-Überwachungssystem vor (Artikel 6), das jeder Mitgliedstaat durch

aktive und passive Überwachung gemäß Anhang III durchzuführen hat. Dabei ist mittels Schnelltests ein Screening-Verfahren durchzuführen. Jährlich ist der Kommission ein Bericht darüber vorzulegen.

Der dazugehörige Anhang III legt in Kapitel A die Anzahl der zu untersuchenden Schafe und Ziegen in Abhängigkeit vom Gesamtbestand fest, sowie Vorgaben über die Auswahl der Stichproben. Auch die Art der Überwachung infizierter Herden durch Probennahmen und eine Mindestzahl an Stichproben zur Genotypisierung ist vorgegeben.

Artikel 6a beinhaltet die Möglichkeit von Züchtungsprogrammen in den Mitgliedstaaten zur Selektion bestimmter Genotypen in der Schafpopulation auf TSE-Resistenz. Um die Züchtungsprogramme wissenschaftlich evaluieren zu können, müssen der Kommission regelmäßig Berichte vorgelegt werden.

4.1.1.3 Verfütterungsverbot

Die Vorgaben zum Verfütterungsverbot sind in Kapitel III, Artikel 7 festgelegt und wurden zuletzt geändert durch die VO (EG) 1923/2006. Weitere Angaben zu diesem Artikel enthält der Anhang IV der VO (EG) 999/2001.

In allen Mitgliedstaaten ist die Verfütterung von tierischen Proteinen an Wiederkäuer verboten (Kapitel III, Artikel 7, Absatz 1). In Ländern mit hoher BSE-Inzidenz wurde das Verbot ausgedehnt. Dort ist die Verfütterung von aus Säugetieren gewonnenen Proteinen an alle Säugetiere mit Ausnahme von Hunden und Katzen verboten, ebenso die Verfütterung von ausgelassenem Wiederkäuerfett an Wiederkäuer (Kapitel III, Artikel 7, Absatz 2 bzw. Anhang IV, Satz 1).

Einschränkungen wurden auch für die Lagerung und Ausfuhr von Tierfutter erlassen (Kapitel III, Artikel 7, Absatz 4).

Eine geringe Kontamination des Tierfutters mit tierischen Proteinen wurde jedoch als unvermeidbar angesehen und daher zugelassen (Kapitel III, Artikel 7, Absatz 4 a).

4.1.1.4 Spezifiziertes Risikomaterial (SRM)

Die Vorgaben über spezifiziertes Risikomaterialien sind in der VO (EG) 999/2001 in Kapitel III, Artikel 8 und Anhang V zu finden. Danach sind „spezifizierte Risikomaterialien [...] gemäß Anhang V [...] und der Verordnung (EG) 1774/2002 zu entfernen und zu beseitigen. [...] Ihre Einfuhr in die Gemeinschaft ist untersagt“ (Kapitel III, Artikel 8, Absatz 1). Dies gilt jedoch nicht für Gewebe von Tieren, die mit einem alternativen Test untersucht und als TSE-negativ bewertet wurden. Der alternative Test muss zu diesem besonderen Zweck zugelassen sein (Kapitel III, Artikel 8, Absatz 2).

Um eine Streuung von spezifiziertem Risikomaterial zu verhindern, ist die Zerstörung von zentralem Nervengewebe nach der Betäubung durch Einführung eines konischen Stahlstabs in die Schädelhöhle verboten (Kapitel III, Artikel 8, Absatz 3).

Der zu Artikel 8 gehörende Anhang V enthält nähere Angaben zu den Geweben und dem Umgang mit spezifiziertem Risikomaterial.

Die in Tabelle 4.1 genannten Gewebe werden nach Absatz 1 b des Anhang V für Schafe und Ziegen als spezifiziertes Risikomaterialien bezeichnet.

Tabelle 4.1: SRM bei Schafen und Ziegen nach VO (EG) 999/2001, zuletzt aktualisiert durch VO (EG) 722/2007, Anhang V, Absatz 1 b

Gewebe	Alter
Schädel, einschließlich Gehirn und Augen	>12 Monate
Tonsillen	>12 Monate
Rückenmark	>12 Monate
Milz	alle Altersklassen
Ileum	alle Altersklassen

Die spezifizierten Risikomaterialien müssen gemäß der Verordnung (EG) 1774/2002 gekennzeichnet und unschädlich entsorgt werden (Anhang V, Absatz 3).

Absatz 10 des Anhang V der VO (EG) 999/2001 enthält Handels- und Ausfuhrvorschriften für spezifizierte Risikomaterialien. Spezifiziertes Risikomaterial darf nur ohne vorherige Zustimmung des empfangenden Mitgliedstaates eingeführt werden, wenn es sich um Schlachtkörper oder Schlachtkörperteile handelt, die die Wirbelsäule einschließlich der Spinalganglien, aber kein anderes spezifiziertes Risikomaterial enthalten (Anhang V, Absatz 10.2.).

Die Kontrollen zur Einhaltung der Vorschriften bezüglich des spezifiziertem Risikomaterials sind in Absatz 11 des Anhang V geregelt. Dabei werden „häufige amtliche Kontrollen“ zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Anwendung der Verordnungen vorgeschrieben. Sie sollen sicherstellen, dass jegliche Kontaminierung vermieden wird (Anhang V, Absatz 11.1.). „Die Mitgliedstaaten führen insbesondere ein System ein, mit dem gewährleistet und überprüft wird, dass spezifizierte Risikomaterialien gemäß den Verordnungen (EG) 999/2001 und (EG) 1774/2002 gehandhabt und entsorgt werden.“ (Anhang V, Absatz 11.2.)

4.1.1.5 Separatorenfleisch

Nach Kapitel III, Artikel 9, Absatz 2 darf Separatorenfleisch in Ländern mit kontrolliertem oder unbestimmtem BSE-Risiko nicht aus Knochen des Kopfes und aus Wirbelsäulen von Rindern, Schafen und Ziegen hergestellt werden.

4.1.1.6 TSE-Kontrolle und TSE-Tilgung

Maßnahmen zur TSE-Kontrolle und zur TSE-Tilgung finden sich in Kapitel IV der VO (EG) 999/2001.

TSE-verdächtige Tiere müssen den zuständigen Behörden unverzüglich gemeldet werden und die zuständige Behörde muss „unverzüglich die Maßnahmen gemäß Artikel 12 sowie alle anderen erforderlichen Maßnahmen“ treffen. Die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission sind regelmäßig über gemeldete BSE-Fälle zu unterrichten (Kapitel IV, Artikel 11). Alle anderen TSE-Fälle werden jährlich an die Kommission gemeldet.

Zu unterscheiden ist zwischen einem TSE-Verdacht und einer TSE-Feststellung. Bei einem TSE-Verdacht unterliegen die verdächtigen Tiere bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Untersuchungen einer Verbringungssperre oder werden zum Zwecke der Laboruntersuchung getötet. Besteht bei einem Schaf oder einer Ziege BSE-Verdacht, so sind alle Schafe und Ziegen dieses Betriebs von der Verbringungssperre betroffen, bis die Untersuchungsergebnisse vorliegen. Kann die zuständige Behörde eine TSE-Infektion nicht ausschließen, so wird das Tier getötet und in einem amtlich zugelassenen Labor untersucht (Kapitel IV, Artikel 12).

Wurde ein TSE-Fall amtlich bestätigt, so sind unverzüglich alle Körperteile des Tieres gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1774/2002 zu beseitigt. Weiterhin müssen Ermittlungen zur Identifizierung aller anderen gefährdeten Tiere durchgeführt und diese getötet und ebenfalls gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1774/2002 beseitigt werden (Kapitel IV, Artikel 13, Absatz 1).

„Bis die Maßnahmen [...] durchgeführt sind, steht der Betrieb [...] unter amtlicher Überwachung und jede Verbringung von TSE-empfindlichen Tieren und daraus hergestellten tierischen Erzeugnissen aus dem bzw. in den Betrieb bedarf der Genehmigung der zuständigen Behörde [...]“ (Kapitel IV, Artikel 13, Absatz 2). Die Maßnahmen können sich je nach vermutetem Ort der Infektion auf den Haltungs- und/oder Herkunftsbetrieb beziehen.

Genauere Maßnahmen bei einem bestätigten TSE-Fall bei Schafen und Ziegen sind im Anhang VII, Kapitel A genannt.

Zunächst müssen identifiziert werden (Anhang VII, Kapitel A, Absatz 1 b):

- alle Wiederkäuer in dem Betrieb,
- Elterntiere, im Fall von weiblichen Tieren Embryonen, Eizellen und Nachkommen,
- andere Betriebe, die im Austausch mit dem betroffenen Betrieb stehen und
- mögliche Infektionsquellen, insbesondere potenziell verunreinigtes Futter.

Die zu ergreifenden Maßnahmen unterscheiden sich je nach Art der TSE. Kann BSE nicht ausgeschlossen werden, so sind alle Schafe und Ziegen des Betriebes zu töten und unschädlich zu beseitigen (Anhang VII, Kapitel A, Absatz 2.3.a). Liegt ein bestätigter TSE-Befund vor und BSE kann ausgeschlossen werden, so kann von einer Tötung und unschädlichen Beseitigung sämtlicher Schafe und Ziegen abgesehen werden, wenn eine Differenzierung der Tiere anhand ihres Genotyps stattfindet. Es erfolgt dann eine selektive Tötung und unschädliche Beseitigung der empfänglichen Genotypen und anschließend der Aufbau eines Zuchtprogramms zur Züchtung der resistenten Genotypen.

Bei einem atypischen Fall von Scrapie können alle Schafe und Ziegen des Betriebes getötet und unschädlich beseitigt werden oder der Betrieb unterliegt einer verstärkten Überwachung für zwei Jahre, die beinhaltet, dass alle über 18 Monate alten Schafe und Ziegen nach ihrem Tod auf TSE zu untersuchen sind. Außerdem wird ein Verbringungsverbot für lebende Schafe und Ziegen, Embryonen und Eizellen in andere Länder ausgesprochen (Anhang VII, Kapitel A, Absatz 5).

Zur Tilgung transmissibler spongiformer Enzephalopathien wurden Mindestanforderungen an ein Zuchtprogramm gemäß Artikel 6a der VO (EG) 999/2001 festgelegt. Diese finden sich in Anhang VII, Kapitel B. Ziel dieses Programms ist es, die Häufigkeit des ARR-Allels in der Herde zu erhöhen und die der TSE-anfälligen Allele zu verringern. Dafür soll eine Datenbank mit Identität, Rasse und Anzahl der Tiere der Herden und die Ergebnisse der Genotypisierungstests eingerichtet werden. Die Züchtungsprogramme sind auf jede Rasse individuell abzustimmen, um Inzucht oder genetische Drift zu vermeiden. Daher sind Ausnahmen zum Schutz von Rassen möglich. Stufen der Anerkennung des Züchtungserfolgs sind vorgesehen. In Stichproben soll eine Überprüfung des Genotyps vorgenommen werden.

4.1.1.7 Inverkehrbringen und Ausfuhr/Einfuhr

Das Kapitel V der VO (EG) 999/2001 enthält besondere Vorgaben über das Inverkehrbringen und die Ausfuhr bzw. Einfuhr von Rindern, Schafen und Ziegen sowie Sperma, Eizellen und Embryonen dieser Tiere. Einige Bedingungen gelten unabhängig von der Statusklasse des Landes, andere Anforderungen richten sich dabei nach dem BSE-Status des Landes. Detaillierte Angaben dazu enthalten die Anhänge VIII und IX der obigen Verordnung.

Unabhängig vom BSE-Status eines Landes gelten für den Handel folgende Bedingungen (Anhang VIII, Kapitel A):

- Schafe und Ziegen müssen gekennzeichnet sein,
- der Herkunftsbetrieb muss regelmäßig von einem amtlichen Tierarzt kontrolliert werden,
- der Herkunftsbetrieb muss seit mindestens drei Jahre frei von Scrapie sein und
- bei zur Schlachtung bestimmten Tieren werden Stichprobenuntersuchungen durchgeführt.

Tiere, die innerhalb von zwei Jahren vor oder nach dem Auftreten klinischer Krankheitszeichen der Muttertiere geboren worden sind, dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden (Anhang VIII, Kapitel B).

Die Einfuhr tierischer Erzeugnisse von Rindern, Schafen oder Ziegen ist nur mit vorgelegter Tiergesundheitsbescheinigung erlaubt. Die in der Tiergesundheitsbescheinigung benötigten Angaben richten sich nach der BSE-Statusklasse des Herkunftslandes und sollen die gleichen Gesundheitsgarantien bieten wie die in der Gemeinschaft gültigen (Anhang IX, Kapitel C und D).

Ebenso müssen für die Einfuhr von Schafen und Ziegen in die Gemeinschaft die gleichen Gesundheitsgarantien geboten werden wie die in der Gemeinschaft gültigen (Anhang IX, Kapitel E).

4.1.1.8 Referenzlabors, Probenahmen, Testmethoden und Kontrollen

In Kapitel VI und im Anhang X der VO (EG) 999/2001 finden sich Angaben zu den zugelassenen Referenzlabors, der Probenahmen und der Analysemethoden sowie zu den Kontrollen.

Die Entnahme, Kennzeichnung und Untersuchung der Proben hat entsprechend den vorgegebenen Methoden und Protokollen der Verordnung zu erfolgen. Positive oder nicht eindeutige Ergebnisse müssen unverzüglich an ein amtliches Labor weitergeleitet werden. Ist der Bestätigungstest des amtlichen Labors negativ oder nicht eindeutig, wird ein weiterer Test durchgeführt. Liegt ein positiver Bestätigungstest vor, gilt das Tier als positiver Scrapie-Fall. Eine Untersuchung bezüglich der Art des TSE-Stammes ist durchzuführen.

Das Verzeichnis der zugelassenen Schnelltests findet sich in Kapitel C, Nummer 4 und wurde zuletzt durch VO (EG) 253/2006 geändert. Für die BSE-Überwachung bei Rindern sind demnach derzeit zwölf, zur TSE-Überwachung bei Schafen und Ziegen acht Schnelltests zugelassen.

4.1.2 Spezifische Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs

geregelt durch die **Verordnung (EG) 853/2004** mit spezifischen Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs.

Die Vorschriften dieser Verordnung gelten nicht für den privaten häuslichen Gebrauch, sondern für Lebensmittelunternehmer (Kapitel 1, Artikel 1). Die Verordnung enthält spezifische Vorschriften für Schlacht- und Zerlegebetriebe zur Vermeidung einer Kontamination des Fleisches und schreibt die Identitätskennzeichnung sämtlicher Waren vor (Anhang II, Abschnitt I).

4.1.3 Besondere Verfahrensvorschriften für die amtliche Überwachung

geregelt durch die **Verordnung (EG) 854/2004** mit besonderen Verfahrensvorschriften für die amtliche Überwachung von zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs.

Diese Verordnung enthält die Überwachungs-, Überprüfungs- und Inspektionsaufgaben sowie Vorgaben zur Entscheidung für den amtlichen Tierarzt und findet Anwendung in Schlachthöfen und Zerlegungsbetrieben. Diese Verordnung gilt nicht für den privaten häuslichen Gebrauch, die häusliche Verarbeitung, Handhabung oder Lagerung von Lebensmitteln zum häuslichen privaten Verbrauch und die direkte Abgabe kleiner Mengen von Primärerzeugnissen durch den Erzeuger an den Endverbraucher oder an lokale Einzelhandelsgeschäfte, die die Erzeugnisse unmittelbar an den Endverbraucher abgeben.

Der amtliche Tierarzt führt seine Aufgaben vor allem in Bezug auf Folgendes durch (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel II und Anhang I, Abschnitt IV):

- Informationen zur Lebensmittelkette;
- Schlachttieruntersuchung;
- Wohlbefinden der Tiere;
- Fleischuntersuchung;
- spezifiziertes Risikomaterial und andere tierische Nebenprodukte;
- Labortests.

Vor der Schlachtung müssen alle Tiere von einem amtlichen Tierarzt einer Schlachttieruntersuchung unterzogen werden. Bei der Schlachttieruntersuchung ist festzustellen, ob das Tier sich in einem Zustand befindet, der die Gesundheit von Mensch oder Tier beeinträchtigen kann. Besonders ist auf Krankheiten der Liste des Internationalen Tierseuchenamtes (Office International des Epizooties, OIE) zu achten (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel II, Teil B). Weiterhin muss überprüft werden, dass alle zum menschlichen Verzehr

geschlachteten Tiere eindeutig gekennzeichnet und zu identifizieren sind. Tiere, die nicht eindeutig gekennzeichnet sind oder eine Krankheit oder Anzeichen einer systemischen Erkrankung aufweisen, sind getrennt zu töten und für genussuntauglich zu erklären (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel III).

Die allgemeinen Vorschriften für die Fleischuntersuchung geben eine unverzügliche Untersuchung der Schlachtkörper und der dazugehörigen Nebenprodukte der Schlachtung vor. Wiederum ist besonders auf die Krankheiten der Liste des OIE zu achten. Wenn es für erforderlich erachtet wird, dürfen Schlachtkörperteile und Nebenprodukte neben der Adspektion auch der Palpation und Incision sowie Labortests unterzogen werden. Während der Untersuchung muss das Risiko einer Kontamination so gering wie möglich gehalten werden (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel II, Teil D).

Spezielle Vorgaben für die Fleischuntersuchung von Hausschafen und Hausziegen enthält Kapitel II von Anhang I, Abschnitt IV. Die Fleischuntersuchung beruht überwiegend auf der Adspektion. Eine Palpation findet nur bei Lunge und Leber einschließlich der entsprechenden Lymphknoten und bei der Nabelgegend und den Gelenken bei jungen Tieren statt. Eine Incision findet nur an der Magenfläche der Leber statt. Eine Besichtigung des Kopfes ist nicht vorzunehmen, wenn die zuständige Behörde gewährleisten kann, dass der Kopf einschließlich Zunge und Gehirn vom Verzehr ausgeschlossen werden.

Im Verdachtsfall sind am Kopf auch Rachen, Maul, Zunge, Schlundkopf- und Ohrspeicheldrüsenlymphknoten zu untersuchen sowie die Gelenkflüssigkeit. Weiterhin ist im Verdachtsfall die Milz zu palpieren und eine Incision an Trachea, Ösophagus, Lunge und Nieren mit entsprechenden Lymphknoten, Herzbeutel und Herz sowie die Nabelgegend und Gelenke bei jungen Tieren vorzunehmen. Diese Vorgaben sind auch in den nachfolgenden Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tabelle 4.2: Durchführung der Fleischuntersuchung nach VO (EG) 854/2004 Anhang I, Abschnitt IV, Kap. II, wenn kein Verdachtsfall vorliegt

Adspektion	Kopf („Besichtigung“ nach Abziehen der Haut)
	Lunge, Trachea und Ösophagus
	Herzbeutel und Herz
	Zwerchfell
	Leber und Lnn. Hepatici
	Lnn. pancreaticoduodenales (Lymphknoten der Bauchspeicheldrüse)
	Gastrointestinaltrakt, Mesenterium und Lnn. gastrici, mesenterici craniales et caudales
	Milz
	Nieren
	Brust- und Bauchfell
	Genitalien (excl. Penis, wenn bereits entfernt worden)
	Euter mit Lnn. mammarii
	Nabelgegend und Gelenke bei jungen Tieren
Palpation	Lunge mit Lnn. bifurcationes, eparteriales und mediastinales
	Leber und Lnn. hepatici
	Nabelgegend und Gelenke bei jungen Tieren
Incision	Magenfläche der Leber (Gallengänge)

Tabelle 4.3: zusätzliche Durchführungen der Fleischuntersuchung im Verdachtsfall nach VO (EG) 854/2004 Anhang I, Abschnitt IV, Kap. II

„Untersuchung“	Kopf: Untersuchung von Rachen, Maul, Zunge, Retropharyngeal- und Parotis-Lymphknoten; nicht nötig, wenn Kopf incl. Zunge und Gehirn vom menschlichen Verzehr ausgeschlossen bleibt
	Gelenkflüssigkeit
Palpation	Milz
Incision	Trachea, Ösophagus
	Lunge mit Lnn. bifurcationes, eparteriales und mediastinales
	Herzbeutel und Herz
	Nieren und Lnn. renales
	Nabelgegend und Gelenke bei jungen Tieren

Der amtliche Tierarzt hat die Entfernung, das Getrennthalten und gegebenenfalls Kennzeichen von spezifiziertem Risikomaterial und anderen tierischen Nebenprodukten zu überprüfen. Er hat dafür zu sorgen, dass der Lebensmittelunternehmer alle nötigen Maßnahmen trifft, um bei der Schlachtung (einschließlich der Betäubung) oder der Entfernung des spezifizierten Risikomaterials eine Kontaminierung des Fleisches mit spezifiziertem Risikomaterial zu verhindern (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel II, Teil E). Fleisch, das spezifiziertes Risikomaterial enthält, ist für genussuntauglich zu erklären (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel V).

Der amtliche Tierarzt hat für die Durchführung der Probenahmen unter anderem für spezifische Laboruntersuchungen zur Diagnose auf TSE gemäß der VO (EG) 999/2001, die

ordnungsgemäße Identifizierung der Proben und den Versand in das zuständige Labor Sorge zu tragen (Anhang I, Abschnitt I, Kapitel II, Teil F).

Kapitel IX (Anhang I, Abschnitt IV) enthält spezielle Vorgaben zu spezifischen Gefahren. Im Teil A ist bezüglich Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien vorgegeben, dass „die amtliche Überwachung in Bezug auf TSE [...] unter Berücksichtigung der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 sowie sonstiger relevanter Gemeinschaftsvorschriften durchzuführen“ ist.

4.1.4 Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte

geregelt durch die **Verordnung (EG) 1774/2002** mit Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte.

Diese Verordnung enthält tierseuchen- und hygienerechtliche Vorschriften für die Abholung und Sammlung, Beförderung, Lagerung, Behandlung, Verarbeitung und Verwendung oder Beseitigung tierischer Nebenprodukte, um zu verhindern, dass diese Erzeugnisse die Gesundheit von Mensch oder Tier gefährden. Außerdem beinhaltet sie Vorschriften für das Inverkehrbringen, die Ausfuhr und die Durchfuhr von tierischen Nebenprodukten und daraus hergestellten Erzeugnissen (Kapitel I, Artikel 1).

Kapitel II enthält eine Einteilung in drei Kategorien, sowie Bestimmungen über die Abholung/Sammlung, Beförderung, Beseitigung, Verarbeitung, Verwendung und Zwischenlagerung tierischer Nebenprodukte. Material der Kategorie 1 enthält unter anderem alle Körperteile TSE-verdächtiger Tiere oder Tiere, bei denen TSE amtlich bestätigt wurde sowie Tiere, die im Rahmen eines TSE-Tilgungsprogramms getötet wurden, Spezifiziertes Risikomaterial und Tierkörper, die spezifiziertes Risikomaterial aufgrund nicht zeitgemäßer Entfernung enthalten. Material der Kategorie 1 ist unverzüglich abzuholen, abzutransportieren, zu kennzeichnen und durch Verbrennen in einer zugelassenen Anlage zu beseitigen (Kapitel II, Artikel 4).

Ein Versand ist nur mit Genehmigung des Bestimmungslandes zulässig; Aufzeichnungen über jeden Versand sind zu führen. Alle Zwischenbehandlungsbetriebe, Lagerbetriebe, Verbrennungsanlagen und Verarbeitungsbetriebe müssen speziellen Anforderungen genügen, um eine Zulassung für Material der Kategorie 1 zu erhalten (Kapitel II, Artikel 8 und 9).

Kapitel III enthält Bestimmungen über die Zulassung von Betrieben, die Materialien der Kategorien 1 und 2 verarbeiten, vertreiben oder vernichten. Dabei sind je nach Art des Betriebes die Bedingungen gemäß Anhang III bis VI zu erfüllen.

4.1.5 Tierseuchenrechtliche Vorschriften

geregelt durch die **Richtlinie 2002/99/EG** zur Festlegung von tierseuchenrechtlichen Vorschriften für das Herstellen, die Verarbeitung, den Vertrieb und die Einfuhr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs.

In dieser Richtlinie sind für alle Produktions-, Verarbeitungs- und Vertriebsstufen die allgemeinen tierseuchenrechtlichen Vorschriften innerhalb der Gemeinschaft sowie für die Einfuhr von Erzeugnissen tierischen Ursprungs aus Drittländern und die daraus gewonnenen Lebensmittel enthalten (Artikel 1).

4.2 Nationale Rechtsvorschriften

Zum „Hygienepaket“ der EU wurden nationale Durchführungsvorschriften erlassen. Diese stellen kein geschlossenes nationales Regelwerk mehr dar, sondern sind nur eine Ergänzung des EU-Lebensmittelhygienerechts (BMELV 2009).

Im einzelnen sind dies die folgenden Verordnungen:

- Verordnung zur Durchführung von Vorschriften des gemeinschaftlichen Lebensmittelhygienerechts vom 08.08.2007 (BGBl. I S. 1816)
- Lebensmittelhygiene-Verordnung vom 08.08.2007 (BGBl. I S. 1816, 1817)
- Tierische Lebensmittelhygiene-Verordnung vom 08.08.2007 (BGBl. I S. 1816, 1828)
- Tierische Lebensmittel-Überwachungsverordnung vom 08.08.2007 (BGBl. I S. 1816, 1864)
- Lebensmitteleinfuhr-Verordnung vom 08.08.2007 (BGBl. I S. 1816, 1871).

In Bezug auf Transmissible Spongiforme Enzephalopathien finden sich in diesen Verordnungen keine Ergänzungen des EU-Rechts.

Dagegen enthalten die folgenden nationalen Rechtsvorschriften für das Risiko-Management relevante Inhalte.

4.2.1 Fleischhygiene-Verordnung (FIHV)

Die Schlachtieruntersuchung ist nach Anlage 1, Kapitel I durchzuführen (§ 5 Absatz 1). Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die Schlachterlaubnis zu versagen ist, wenn Tatsachen vorliegen, die darauf schließen lassen, dass auf Grund der Verabreichung eines Futtermittels, das nach der Verfütterungsverbots-Verordnung oder der VO (EG) 999/2001 verboten ist, das Fleisch für den Verzehr durch den Konsumenten bedenklich ist (Anlage 1, Kapitel I, Nummer 5.7). Die Schlachterlaubnis kann auch versagt werden, wenn bei dem untersuchten Tier eine auf den Menschen übertragbare Krankheit festgestellt worden ist oder der Verdacht auf eine solche Krankheit vorliegt (Anlage 1, Kapitel I, Nummer 5a).

Die Fleischuntersuchung ist nach Anlage 1 Kapitel II durchzuführen (§ 5 Absatz 2). Dabei ist zu beachten, dass Untersuchungsschnitte nur im vorgeschriebenen Umfang, und soweit zur Erreichung des Untersuchungsziels erforderlich, ausgeführt werden dürfen. Werden beim Besichtigen oder Durchtasten Veränderungen festgestellt, die zu Kontaminationen oder Infektionen führen können, so dürfen Untersuchungsschnitte nur unter Vorsichtsmaßnahmen und nur in dem für die Feststellung der Erkrankung unverzichtbaren Umfang angelegt werden (Anlage 1, Kapitel II, Nummer 3). Die Durchführung der Fleischuntersuchung entspricht den Vorgaben der VO (EG) 854/2004. Zusätzlich ist nach Fleischhygiene-Verordnung ein Durchtasten des Ösophagus nach dessen Lösen von der Trachea notwendig und eine Besichtigung der Gallenblase (Anlage 1, Kapitel II, Nummer 5.5). Im Verdachtsfall sind die Halslymphknoten (Lnn. cervicales superficiales profundi und costocervicales), Achsellymphknoten (Lnn. axillares proprii und/oder primae costae), Brustbeinlymphknoten (Lnn. sternales craniales/caudales), Kniekehlymphknoten (Lnn. poplitei), Kniefaltenlymphknoten (Lnn. subiliaci), Sitzbeinlymphknoten (Lnn. ischiadici), die mittleren und seitlichen Darmbeinlymphknoten (Lnn. iliaci mediales und laterales), Lendenlymphknoten (Lnn. lumbales aortici) und die oberflächlichen Leistenlymphknoten (Lnn. inguinales superficiales) mehrfach anzuschneiden und zu besichtigen (Anlage 1, Kapitel II, Nummer 5.7). Im Verdachtsfall kann die Untersuchung auch auf andere Körperteile ausgedehnt werden (Anlage 1, Kapitel II, Nummer 6).

Das geschlachtete Tier ist als untauglich zu beurteilen, wenn Erkrankungen, deren Erreger durch Fleisch auf den Menschen übertragen werden können, sowie das Vorkommen dieser Erreger in Muskelfleisch, Körperlymphknoten oder Organe festgestellt worden sind (Anlage 1, Kapitel IV, Nummer 7).

4.2.2 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)

Das LFGB verbietet es, Futtermittel derart herzustellen, dass bei sachgerechter Verfütterung an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, das später aus diesen Tieren gewonnene Lebensmittel die menschliche Gesundheit beeinträchtigen könnte (Abschnitt 3, § 17, Absatz 1).

Das Verfüttern von Fetten aus Gewebe warmblütiger Landtiere und von Fischen sowie von Mischfuttermitteln, die diese Einzelfuttermittel enthalten, an Nutztiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist verboten. (Das Verbot gilt nicht für Milch und Milcherzeugnisse). Fette aus Gewebe von Fischen dürfen an andere Tiere als Wiederkäuer verfüttert werden (Abschnitt 3, § 18, Absatz 1).

Die Verfütterungsverbote der VO (EG) 999/2001 bleiben unberührt (Abschnitt 3, § 18, Absatz 1).

4.2.3 Tierische Nebenprodukte-Beseitigungsgesetz

Das Tierische Nebenprodukte-Beseitigungsgesetz dient der Durchführung der VO (EG) 1774/2002 mit Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte. Es regelt die Zuständigkeiten und Pflichten bezüglich tierischer Nebenprodukte sowie die Überwachung der Einhaltung jener Pflichten.

4.2.4 Futtermittel-Verordnung (FuttMV)

Einzelfuttermittel aus proteinhaltigen Erzeugnissen, die aus Säugetiergewebe gewonnen worden sind, müssen zusätzlich mit dem folgenden Satz gekennzeichnet sein: „Dieses Einzelfuttermittel besteht aus proteinhaltigen Erzeugnissen aus Säugetiergewebe, die nicht an Wiederkäuer verfüttert werden dürfen.“ (Abschnitt 2, § 5, Absatz 5, Nummer 2). Mischfuttermittel dürfen solche Einzelfuttermittel nur enthalten, wenn sie nicht für Wiederkäuer bestimmt sind (Abschnitt 2, § 9, Absatz 2) und müssen gleichartig gekennzeichnet sein wie das Einzelfuttermittel (Abschnitt 2, § 11, Absatz 1, Nummer 6b).

Die Kennzeichnungsvorschriften der VO (EG) 999/2001 bleiben unberührt (Abschnitt 2, § 11, Absatz 5).

4.2.5 Zweite Futtermittel-Verwertungsverbotverordnung (FuttMVerwVerbV 2)

Tierkörper und Teile von Tierkörpern verendeter oder nicht zum Zwecke der Gewinnung von Lebensmitteln getöteter Tiere dürfen nicht zur Herstellung von Futtermitteln für Tiere, die zur Gewinnung von Lebensmitteln bestimmt sind, verwendet werden (§ 1).

4.2.6 EG-Verfütterungsverbotsdurchführungsverordnung

Die EG-Verfütterungsverbotsdurchführungsverordnung sieht eine Ausnahme vom Verfütterungsverbot, wenn in einem Futtermittel Knochenfragmente nachgewiesen worden sind. Diese dürfen an Nutztiere verfüttert werden, wenn eine von der zuständigen Behörde vorgenommene Risikobewertung ergeben hat, dass keine Bedenken im Hinblick auf die Übertragung von TSE bestehen (§ 1).

4.2.7 Viehverkehrsverordnung

Die Viehverkehrsverordnung enthält konkrete Vorgaben über die Art der Kennzeichnung und Registrierung von Schafen und Ziegen.

Die Haltung von Schafen oder Ziegen muss bei der zuständigen Behörde angezeigt werden und eine jährliche Angabe des Bestandes sortiert nach Altersgruppen erfolgen (Abschnitt 9, § 26). Die Art und der Zeitpunkt der Kennzeichnung eines Tieres und die Meldefrist bei der zuständigen Behörde sind vorgegeben (Abschnitt 11, § 34). Eine Bestandsveränderung muss innerhalb von sieben Tagen nach Abgabe/Übernahme der Tiere mit Angabe der beteiligten Betriebe, der Anzahl der Tiere und des Datums des Verbringens angezeigt (Abschnitt 11, §35) und im Bestandsbuch vermerkt werden (Abschnitt 11, § 37). Für das Verbringen der Tiere sind Begleitpapiere auszustellen (Abschnitt 11, §36). Nur nach den Vorgaben gekennzeichnete Tiere dürfen übernommen werden (Abschnitt 11, § 38).

4.2.8 TSE-Vorsorgeverordnung

Die zuständige Behörde kann im Falle der amtlichen Feststellung von TSE bei einem Schaf oder einer Ziege Ausnahmen im Hinblick auf die Tötung der Schafe und Ziegen eines Bestandes genehmigen, wenn der Anteil der Tiere des Bestandes oder innerhalb einer Rasse, die Träger eines ARR-Allels sind, weniger als 25 vom Hundert beträgt oder eine Ausnahme zur Vermeidung von Inzucht erforderlich ist und sichergestellt ist, dass die Tiere spätestens fünf Jahre nach der amtlichen Feststellung der TSE unschädlich beseitigt werden. Eine Ausnahmegenehmigung darf jedoch nur erteilt werden, soweit Belange der Vorsorge für die menschliche oder tierische Gesundheit nicht entgegenstehen (§ 2, Absatz 1).

Auch für das Verbringen von Schafen in einen Bestand mit amtlich festgestellter TSE gibt es Ausnahmegenehmigungen, wenn die verbrachten Schafe kein VRQ-Allel aufweisen. Ist der Genotyp unbekannt, dürfen die Schafe nicht trächtig sein (§ 2, Absatz 3).

4.2.9 TSE-Resistenzzuchtverordnung

Diese Verordnung dient der Festlegung von Mindestanforderungen an die Züchtung auf Resistenz gegen TSE in Schafbeständen mit hohem genetischem Wert, um den Anteil der Tiere, die Träger eines ARR-Allels sind, zu erhöhen und dabei gleichzeitig den Anteil derjenigen Tiere zu verringern, die nachweislich Träger eines Allels sind, das zur TSE-Anfälligkeit beiträgt (§ 1, Absatz 1).

Als Schafbestand mit hohem genetischem Wert gilt ein Bestand, in dem alle Schafe

- Zuchttiere im Sinne des Tierzuchtgesetzes sind,
- einer Rasse angehören, die in Anlage 1 aufgeführt ist und
- von einem Mitglied einer tierzuchtrechtlich anerkannten Zuchtorganisation gehalten werden (§ 1, Absatz 2).

Die Verordnung gibt neben Zuchtvorgaben hinsichtlich der Genotypisierung auch eine Kennzeichnungs- und Mitteilungspflicht an die zuständige Behörde vor (§ 3 und 4). Auf Antrag kann ein Schafbestand als TSE-resistent anerkannt werden, wenn alle Schafe des Bestandes dem Genotyp ARR/ARR angehören (Bestand der Stufe I) oder die Nachkommenschaft ausschließlich von Schafböcken mit dem Genotyp ARR/ARR abstammen (Bestand der Stufe II) (§ 6, Absatz 1). Auch nach der Anerkennung sind Untersuchungen nach VO (EG) 999/2001 und Genotypisierungen vorzunehmen (§ 7).

4.2.10 TSE-Überwachungsverordnung

Die TSE-Überwachungsverordnung räumt den zuständigen Behörden zusätzlich zum Überwachungsprogramm nach der VO (EG) 999/2001 Untersuchungsprogramme für Rinder, Schafe und Ziegen ein, wenn

- diese aus Staaten stammen, in denen TSE festgestellt worden ist,
- anzunehmen ist, dass sie mit Futtermitteln gefüttert worden sind, deren Verfütterung nach dem Verfütterungsverbotsgesetz, nach der Verfütterungsverbotsverordnung oder nach der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 unzulässig ist, oder
- diese von einem TSE-infizierten Muttertier abstammen (§ 1, Absatz 1).

4.2.11 Tierschutz-Schlachtverordnung

Die Tierschutz-Schlachtverordnung enthält Vorgaben über das Ruhigstellen, Betäuben, Schlachten und Töten von Tieren, sowie deren Betreuung in Schlachtstätten. Neben Vorgaben für die Sachkunde sind auch die Anforderungen an die Ausstattung geregelt. Zulässige Betäubungs- und Tötungsverfahren für Schafe sind der Bolzenschuss, die elektrische Durchströmung und die Verabreichung eines Stoffes mit Betäubungseffekt. Der Kugelschuss ist nur bei Nottötungen zugelassen. Der Kopfschlag ist nur zulässig zur Betäubung von Tieren mit einem Körpergewicht bis zu 30 Kilogramm, die nicht in einem Schlachtbetrieb geschlachtet oder

getötet werden und bei denen das Betäuben und Entbluten durch dieselbe Person vorgenommen wird (Anlage 3, Teil 1). Genaue Vorgaben zur Ausführung der Betäubungs- und Tötungsverfahren finden sich in Anlage 3, Teil 2 der Verordnung.

4.2.12 Schutzmaßnahmen für Beschäftigte

Die allgemeinen Schutzmaßnahmen für Beschäftigte sind durch das Arbeitsschutzgesetz, die Biostoffverordnung und die Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe (TRBA) geregelt. Zusätzlich hat der Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS) den Beschluss Nummer 602 mit speziellen Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch BSE/TSE-Erreger erlassen. An allen Arbeitsplätzen, an denen Kontaktmöglichkeit mit Risikomaterial besteht, müssen zusätzlich zu der üblichen persönlichen Schutzausrüstung flüssigkeitsdichte und feuchtigkeitabweisende Schutzhandschuhe getragen werden. Besteht die Möglichkeit, dass Spritzer von Risikomaterialien auftreten, ist ein geeigneter Gesichtsschutz (Visier oder alternativ Schutzbrille sowie Mund- und Nasenschutz) vorgeschrieben. Bei Reinigungsarbeiten mit Hochdruckreinigungsgeräten, die mit einer TSE-Gefährdung verbunden sind, ist ein Aerosolschutz zu gewährleisten.

5 Diskussion

5.1 Wo greifen die Maßnahmen?

Kennzeichnung

Mit der Kennzeichnung von Schafen und Ziegen und dem Führen eines Bestandsbuchs sowie der Anzeige von Bestandsveränderungen ist eine notwendige Voraussetzung geschaffen worden, um eine Einschätzung und Kontrolle der Situation vornehmen zu können und einen unkontrollierten Handel mit Schafen und Ziegen zu unterbinden. Differenzen im Bestandsbuch müssen erklärt werden, wodurch Todesfälle unklarer Ursache und nicht gemeldete Hausschlachtungen nicht mehr verschwiegen werden können.

Zuchtprogramm

Mit dem erlassenen Zuchtprogramm soll Scrapie über die genetische Komponente begrenzt werden.

Tiermehl

Das Verfütterungsverbot von tierischen Proteinen an Wiederkäuer soll die Zahl der Neuinfektionen durch Tiermehl verhindern.

Import/Export

Eine Verschleppung von TSE über die Landesgrenzen wird durch Begrenzungen und erweiterte Anforderungen für die Ein- und Ausfuhr von Schafen und Ziegen weitestgehend vermieden. In diesem Zusammenhang kommt auch der Feststellung des BSE-Status eines Landes große Bedeutung zu. Mit der Einteilung in verschiedene BSE-Status-Klassen sind Mindestanforderungen an die Überwachung von BSE vorgegeben und die Auflagen bezüglich Import/Export werden anhand dieses Status festgelegt.

Schlacht tieruntersuchung/Fleischuntersuchung

Mit der Schlacht tieruntersuchung sollen verdächtige Tiere bereits vor der Schlachtung aussortiert und getrennt geschlachtet werden, um eine mögliche Kontamination anderer Schlacht tieriere zu vermeiden. Eine mögliche Kontamination soll auch bei der Fleischuntersuchung vermieden werden, weshalb vor allem die Adspektion und wenig Palpation oder Incision des Schlacht körpers und der Organe stattfindet.

Spezifiziertes Risikomaterial

Mit der Einführung des Spezifizierten Risikomaterials, das gekennzeichnet und unschädlich entsorgt werden muss, soll verhindert werden, dass potentiell erregerehaltiges Material zum Konsumenten gelangt. Als weiterer Schutz des Konsumenten wurde das Verbot zur Herstellung von Separatorenfleisch aus Knochen von Köpfen und Wirbelsäulen von Rindern, Schafen und Ziegen erlassen.

TSE-Tests

Bei den durch das TSE-Überwachungssystem eingeführten routinemäßig durchzuführenden TSE-Tests bei der Schlachtung von Schafen und Ziegen muss immer auch eine Untersuchung bezüglich des TSE-Stamms erfolgen. Aufgrund dieser Maßnahme ist die Zahl der Scrapie-Fälle in Deutschland in den letzten Jahren angestiegen. Es konnten viele klinisch unauffällige, aber infizierte Tiere aus dem Verkehr gezogen werden. Nur durch die Differenzierung der TSE-Stämme ist eine mögliche BSE-Infektion bei einem Schaf oder einer Ziege von einer Scrapie-Infektion zu unterscheiden. Weiterhin gibt sie Aufschluss darüber, welche Stämme in einem Land vorherrschen.

Maßnahmen bei TSE-Verdacht/-Feststellung

Liegt ein TSE-Verdacht oder eine TSE-Feststellung vor, so werden weitreichende Maßnahmen vorgenommen, um die Verbreitung des Erregers und weitere Infektionen zu verhindern. Dazu gehören die Verbringungssperre für den betroffenen Betrieb, die Genotypisierung, die selektive Tötung der Tiere sowie ein anschließendes Zuchtprogramm und verstärkte Kontrollen. Es sollen damit alle möglichen Erreger-Träger in diesem Betrieb eliminiert und unter kontrollierten Bedingungen eine TSE-freie Nachzucht aufgebaut werden. Mit dieser Einführung des Gedankens der Lebensmittelkette in der Überwachung wird so auch die Vorgeschichte der Tiere aufgegriffen.

5.2 Wo sind Lücken im System?

Zuchtprogramm

Das Zuchtprogramm für Schafe und Ziegen beruht auf der Annahme einer erhöhten Empfänglichkeit bestimmter Genotypen und der Resistenz anderer Genotypen. Dies wird jedoch zunehmend in Frage gestellt, insbesondere seit der Feststellung atypischer Scrapie-Fälle bei wenig empfänglichen und resistenten Genotypen. Die als nicht besonders empfänglich geltende Genotyp-Gruppe 3 wurde von dem Scrapie-Stamm Nor98 ausschließlich befallen; dabei war jeweils nur ein einzelnes Tier in der Herde erkrankt. Zwischen den Herden konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (BENESTAD et al. 2003).

Das BSE-Agens weist beim Schaf die kürzesten Inkubationszeiten bei Genotypen der Gruppe 3 auf (HOUSTON et al. 2000). GROSCHUP et al. (2007) konnten zwei Fälle von klassischer Scrapie bei Schafen des Genotyps ARR/ARR nachweisen. Daher gibt es keine wirkliche Resistenz durch bestimmte Genotypen.

Weiterhin wird diskutiert, ob manche Genotypen Überträger von Prionen sind, ohne selbst klinisch zu erkranken (HEGGEBØ et al. 2000; THACKRAY et al. 2003).

Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Genotypisierung und die Züchtung „resistenter“ Genotypen alleine nicht helfen, sie wird sogar in Frage gestellt (BUSCHMANN et al. 2004a; LE DUR et al. 2005).

Die ausschließliche Züchtung von Genotypen der Gruppe 1 und 2 könnte zu einem Anstieg von atypischer Scrapie führen, die aufgrund ihres Verlaufs häufig unerkannt bleiben würde. Der Anteil infizierter, aber unerkannter Schafe würde dadurch nicht nur in der Schafpopulation, sondern auch bei den geschlachteten Tieren ansteigen.

Tiermehl

Die Verfütterung von tierischen Proteinen an Wiederkäuer ist zwar verboten, eine geringe Kontamination des Tierfutters mit tierischen Proteinen wird jedoch als unvermeidbar angesehen und ist daher zugelassen (VO (EG) 999/2001, Kapitel III, Artikel 7, Absatz 4 a). Solange die Herstellung von Tiermehl nicht generell verboten ist, besteht die Möglichkeit, tierisches Protein unerlaubt an Wiederkäuer zu verfüttern, wie zu Beginn des Verfütterungsverbots bereits festgestellt werden konnte (SCHÜTT-ABRAHAM 2002).

Als nicht risikolos ist auch die Verwendung von Tiermehl in Düngemitteln und als Geruchsbinder für Gülle zu beurteilen. Prionen sind in Böden mehrere Jahre überlebensfähig, so dass es durch die Beweidung einer mit Tiermehl gedüngten Wiese zur Übertragung kommen kann (BROWN u. GAJDUSEK 1991; JOHNSON et al. 2006; SEIDEL et al. 2007). Eine Infektion von Schafen mit Prionen über die Weide ist möglich.

Import/Export

Die für die Ein- und Ausfuhr benötigten Tiergesundheitsbescheinigungen sollen eine Verschleppung des Agens verhindern und den gleichen Standard wie in dem Verbringungsland garantieren. Aufgrund des Schengener Abkommens werden an den Grenzen innerhalb Europas nur vereinzelt Kontrollen vorgenommen. Es ist somit unklar, ob und wie weit die Bescheinigungen kontrolliert und die Angaben überprüft werden.

Ausschlachttechnik

Der Bolzenschuss ist weiterhin als Möglichkeit zur Betäubung von Schafen zugelassen. Dabei kann es zur Streuung von Gehirngewebe über die Blutbahn in den Tierkörper kommen (COORE et al. 2004a). Beim Absetzen des Kopfes kommt es zu einer Durchtrennung des Rückenmarks. Dabei wird Gewebe des Rückenmarks auf der Schnittfläche verteilt. In größerem Stil geschieht die Streuung von potentiell infektiösem Gewebe des Rückenmarks bei der Längsspaltung der Wirbelsäule, die nicht vorgeschrieben, aber erlaubt ist. Dabei ist es unerheblich, ob das Rückenmark zuvor abgesaugt wurde oder nicht (FORSTER et al. 2002).

Fleischuntersuchung

Bei der amtlichen Fleischuntersuchung, geregelt durch die VO (EG) 854/2004 und die Fleischhygiene-Verordnung, ist die Palpation der Lungenlymphknoten vorgeschrieben. Da die Lymphknoten des Lc. mediastinale Prionen aufweisen können (ANDRÉOLETTI et al. 2000; van KEULEN et al. 2000; ANDRÉOLETTI et al. 2002; van KEULEN et al. 2002) und damit potentiell infektiöses Gewebe sind, ist die Palpation mit einem Risiko behaftet. Im Verdachtsfall ist sogar eine Incision der Lymphknoten vorgesehen. Die Palpation und Incision der Leber kann im Fall einer Infektion mit dem BSE-Agens ein Risiko bedeuten, da das BSE-Agens auch in der Leber nachgewiesen werden konnte (BELLWORTHY et al. 2005a). Die Palpation der Nabelgegend kann bei offenen Prozessen zu einer Verbreitung von Prionen führen, da der Nabel als ein möglicher Primär-Infektionsort angesehen wird (TAYLOR et al. 1996). Im Verdachtsfall ist auch hier eine Incision der Nabelgegend durchzuführen.

Die im Verdachtsfall vorgeschriebene „Untersuchung“ des Kopfes ist nicht näher definiert und kann daher nach eigenem Ermessen des Untersuchenden ausgeführt werden. Darin kann auch eine Incision enthalten sein (FRIES et al. 2004). Der Kopf weist eine ganze Reihe potentiell infektiöser Gewebe auf, durch die es bei der Untersuchung zu einer Streuung von Prionen kommen kann. Die Zunge wird als möglicher Primär-Infektionsort angesehen (WEISSMANN et al. 2002; BARTZ et al. 2003) und sowohl das Scrapie- als auch das BSE-Agens wurde in der Zunge beim Schaf nachgewiesen (CASALONE et al. 2005; LEZMI et al. 2006). Die Zahntaschen und die Maul- und Nasenschleimhaut kommen ebenfalls als Primär-Infektionsort in Frage und können daher Prionen enthalten (TAYLOR et al. 1996; INGROSSO et al. 1999; WEISSMANN et al. 2002; MOHAN et al. 2005). Auch die Lymphknoten am Kopf müssen dem potentiell infektiösen Gewebe zugerechnet werden. Nachweise liegen für die Lcc. mandibulare und retropharyngeum vor (ANDRÉOLETTI et al. 2000; van KEULEN et al. 2000; JEFFREY et al. 2001b; HEGGEBØ et al. 2002; van KEULEN et al. 2002; BENESTAD et al. 2003; CAPLAZI et al. 2004).

Weiterhin muss im Verdachtsfall eine Incision der Trachea und des Ösophagus durchgeführt werden. In diesen wurde bei experimenteller Infektion der BSE-Erreger nachgewiesen (LEZMI et al. 2006; van KEULEN et al. 2008).

Die Palpation der Milz im Verdachtsfall ist als kritisch anzusehen, da es bei Verletzung der Kapsel zu einer Verbreitung von potentiell infektiösem Material kommen kann.

Zusätzliche Untersuchungen wie Palpation und Incision dürfen durchgeführt werden, wenn dies für erforderlich erachtet wird. Durch jede Palpation oder Incision eines potentiell infektiösen Materials kann es zu einer Streuung der Prionen kommen.

Zerlegung

Bei der Zerlegung des Tieres kommt es zu einer Durchtrennung der Wirbelsäule und damit auch des Rückenmarks, wenn das Tier nicht älter als 12 Monate ist und das Rückenmark nicht zuvor entfernt wurde. Bei der Zerlegung der Wirbelsäule quer zu ihrem Verlauf können auch die Spinal- und Vertebralganglien angeschnitten werden, die Scrapie-Prionen enthalten können (GROSCHUP et al. 1999; van KEULEN et al. 2000; JEFFREY et al. 2001b).

Der gesamte Gastrointestinaltrakt ist nachweislich potentiell infektiöses Gewebe (van KEULEN et al. 1999), so dass jede weitere Behandlung und Verwendung als Risiko anzusehen ist. Bei der Weiterverarbeitung des GIT kann es außerdem zu Anschnitten lokaler Lymphknoten kommen. Prionen-Nachweise in den Lymphknoten des Gastrointestinaltraktes sind von ANDRÉOLETTI et al. (2000), JEFFREY et al. (2001b), ANDRÉOLETTI et al. (2002), HEGGEBØ et al. (2002) und van KEULEN et al. (2002) erbracht worden. Auch können Ganglien im Bereich des Mesenteriums angeschnitten werden. Prionen-Funde auch für diese Ganglien liegen vor (GROSCHUP et al. 1999; van KEULEN et al. 2000; JEFFREY et al. 2001b).

Bei der Zerlegung können weitere Lymphknoten, Ganglien und Nervenbahnen angeschnitten werden. Nachweise von Scrapie-Prionen wurden unter anderem für die Lnn. mammarii (CAPLAZI et al. 2004), das Ganglion nodosum (van KEULEN et al. 2000) und mehrere periphere Nerven (GROSCHUP et al. 1996) erbracht.

Eine Infektiosität des Blutes konnte bei einer Infektion eines Schafes mit dem BSE-Agens nachgewiesen werden (HOUSTON et al. 2000). Dieser Befund stellt die Verwendung von Schafs-Blut in Frage, solange nicht bewiesen wurde, dass das BSE-Agens nicht in der Schafpopulation vorkommt.

Spezifiziertes Risikomaterial

Die als Spezifiziertes Risikomaterial bezeichneten Gewebe umfassen nicht alle potentiell Erregerhaltigen Gewebe. Der Gastrointestinaltrakt (GIT) kann vom Ösophagus bis zum Rectum Prionen aufweisen (van KEULEN et al. 1999). Als SRM ist vom Gastrointestinaltrakt nur das Ileum eingestuft. Alle anderen Gewebe des GIT sind für den Verzehr zugelassen. Verwendung für den menschlichen Konsum findet dabei vor allem der Dünndarm als Wursthülle (Saitling). Bei der Verarbeitung zum Saitling findet jedoch weder eine Entfernung noch eine Inaktivierung von Prionen statt (BGVV 1998 und 2001a). Dabei wurden im Duodenum und im Jejunum bereits im Alter von 64 Tagen Prionen nachgewiesen (ANDRÉOLETTI et al. 2002).

Die Tonsillen sind erst bei Schafen älter als zwölf Monate als SRM zu entfernen. Prionen sind in den Tonsillen jedoch bereits ab einem Alter von zwei Monaten nachzuweisen (van KEULEN et al. 2002). Daher können auch potentiell infizierte Tonsillen in den Handel gelangen. Der Thymus kann Prionen enthalten (JEFFREY et al. 2001b; HEGGEBØ et al. 2002) und ist daher als potentiell infektiöses Gewebe anzusehen; als SRM ist er nicht eingestuft. Lymphknoten wurden nicht in die Liste des SRM aufgenommen, obwohl viele von ihnen nachweislich infektiös sind (ANDRÉOLETTI et al. 2000; JEFFREY et al. 2001b; ANDRÉOLETTI et al. 2002; HEGGEBØ et al. 2002; van KEULEN et al. 2002).

Das Gehirn und das Rückenmark sind bei Schafen älter als zwölf Monate als SRM zu kennzeichnen und zu vernichten. Bereits mit neun Monaten konnten Prionen in der Obex-Region der Medulla oblongata nachgewiesen werden (ANDRÉOLETTI et al. 2000) und mit zehn Monaten im Rückenmark (van KEULEN et al. 2000).

Wo das dritte Augenlid während des Ausschlachtens verbleibt, ist nicht bekannt (FRIES et al. 2004). Eine Infektiosität konnte jedoch bereits im Alter von vier Monaten nachgewiesen werden (van Keulen et al. 2002).

Weiterhin wurden Prionen in den Vertebral- und Spinalganglien nachgewiesen, aber auch in peripheren Ganglien und Nerven (GROSCHUP et al. 1996; GROSCHUP et al. 1999; van KEULEN et al. 2000; JEFFREY et al. 2001b). Diese Gewebe sind nicht als SRM eingestuft. Sie gelangen beim Rind nachweislich in den Lebensmittelverkehr (EGGERS et al. 2003). Untersuchungen über diesen Sachverhalt liegen für das Schaf nicht vor.

Prionen wurden auch in der Plazenta und den Nebennieren nachgewiesen (RACE et al. 1998; JEFFREY et al. 2001b; ANDRÉOLETTI et al. 2002; CAPLAZI et al. 2004).

Das BSE-Agens wurde bei experimentellen Infektionen von Schafen zusätzlich in der Leber nachgewiesen (BELLWORTHY et al. 2005a). Bezüglich des BSE-Agens konnte auch für das Blut eine Infektiosität festgestellt werden (HOUSTON et al. 2000). Für diese Daten findet sich kein Bezug in der Regelung des SRM.

Nach der vorschriftsmäßigen Entfernung des SRM verbleibt daher weiterhin potentiell infektiöses Gewebe am Tierkörper und gelangt in die Nahrungskette.

Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Gewebe, die als SRM deklariert sind, in Verkaufsstätten erhältlich sind (BACHARI 2003).

TSE-Tests

Die zugelassenen Schnelltests können nicht zuverlässig alle TSE-Stämme detektieren. Insbesondere bei den atypischen Scrapie-Fällen kommt es zu falsch negativen Test-Ergebnissen aufgrund einer anderen Prionen-Verteilung im Gehirn als bei klassischer Scrapie (GAVIER-WIDÉN et al. 2004; LE DUR et al. 2005; BENESTAD et al. 2008; SOFIANIDIS et al. 2008). Die Gewebeproben und das Testverfahren müssen nach BENESTAD et al. (2008) zusammenpassen. Die Überprüfung eines Schnelltests wird jedoch nur bei nicht eindeutigen oder positiven Ergebnissen durchgeführt. Als Test-Material wird ausschließlich die Obex-Region des Gehirns verwendet. Das Gehirn weist erst sehr spät in der Pathogenese der Prionkrankheiten Prionen auf, so dass ein Tier bereits infiziert sein kann, aber der Test der Obex-Region negativ ist (RECKZEH et al. 2007). In den atypischen Fällen von Scrapie ist die Verteilung der Prionen im Körper und im Gehirn anders als bei klassischer Scrapie (BUSCHMANN et al. 2004a; ORGE et al. 2004). In manchen Fällen von atypischer Scrapie wies die Obex-Region kein Agens auf (BENESTAD et al. 2003; BENESTAD et al. 2008; SOFIANIDIS et al. 2008). Insofern muss eine diagnostische Lücke zur Kenntnis genommen werden, innerhalb derer der Nachweis nicht möglich ist.

Des Weiteren können Hirnproben, die bei der Entnahme zu kurz abgetrennt wurden, bei der die Obexregion durch zu starke Manipulation bei der Entnahme zerstört wurde oder bei denen das Gewebe aufgrund einer zu großen Zeitspanne zwischen Probenentnahme und Versand an das Testlabor autolytisch wurde, nicht mehr auf Prionkrankheiten untersucht werden (BUDA 2003).

Maßnahmen bei TSE-Verdacht/-Feststellung

Die Maßnahmen bei einem TSE-Fall beruhen vor allem auf der Genotypisierung, berücksichtigen jedoch nicht eine mögliche Reinfektion über die Weide.

Da eine wirkliche „Resistenz“ der Genotyp-Gruppen 1 und 2 nicht gegeben ist (GROSCHUP et al. 2007) und Prionen lange Zeit außerhalb des Körpers infektiös bleiben, können Schafe sich auf Weiden infizieren, auf denen bis zu drei Jahre vorher infizierte Schafe geweidet haben (KÜMPER 1996).

Umsetzung weiterer Maßnahmen

Die Kontrollen zur Einhaltung der Vorschriften in Bezug auf die unschädliche Beseitigung des spezifizierten Risikomaterials reichen nicht aus, um auszuschließen, dass auch als SRM deklarierte Gewebe in Verkaufsstätten erhältlich sind (BACHARI 2003).

Ein Informationsblatt über die möglichen TSE-Gefahren durch Fleisch von Schafen und Ziegen wurde sogar in türkisch und arabisch verfasst, allerdings nur für den Handel. Der Konsument wird nicht über das mögliche Risiko informiert.

5.3 Fazit

Scrapie-Prionen sind vermutlich nicht auf den Menschen übertragbar und stellen daher keine Gefahr für den Menschen dar. Jedoch kann ein Vorkommen des BSE-Agens, welches humanpathogen ist, in der Schafpopulation nicht ausgeschlossen werden. Sollte das BSE-Agens beim Schaf auftreten, reichen die derzeitigen Maßnahmen aus den folgenden Gründen nicht aus, um ein Risiko durch Schaffleisch für den Konsumenten auszuschließen:

Risiko-Management existiert teilweise bereits in allen betroffenen Bereich; die Maßnahmen gehen jedoch nicht weit genug, um jegliches Risiko durch Prionen für den Konsumenten durch den Verzehr von Schaffleisch auszuschließen. Im Management wurde nicht berücksichtigt, dass Prionen über das Tiermehl im Dünger auf die Weiden gelangen können und so zu einer Infektion

führen können. Die Grundlage des Zuchtprogramms, die Genotypisierung und die damit verbundene Feststellung der Empfänglichkeit bzw. Resistenz von Schafen, kann den Druck senken, eine vollständige Stimmigkeit liegt jedoch nicht vor, da eine echte Resistenz nirgends gegeben ist (GROSCHUP et al. 2007).

Insbesondere die Vorschriften zur Fleischuntersuchung scheinen derzeit noch nicht wirklich auf die potentiellen Gefahren durch TSE eingestellt zu sein. Die derzeitige Ausschlacht- und Zerlegetechnik und die Bestimmungen zur Durchführung der Fleischuntersuchung lassen die Möglichkeit einer Streuung von potentiell infektiösem Material durch Anschneiden zu. Die Festlegung von Geweben als SRM erfasst nicht alle potentiell infektiösen Gewebe; die vorgegebene Altersangabe ist aufgrund der bereits im Alter von wenigen Monaten erfolgten Nachweise nicht nachzuvollziehen.

Die zugelassenen TSE-Schnelltests weisen Lücken im Nachweis von atypischer Scrapie auf. Die Obex-Region als alleiniges Probenmaterial zu verwenden, erscheint aufgrund der Pathogenese von Prionkrankheiten und der Verbreitung der Prionen bei atypischer Scrapie problematisch.

Nicht ausreichende Kontrollen zur Einhaltung der Vorschriften zeigen sich darin, dass Gewebe vom Schaf im Einzelhandel erhältlich waren, die es nicht hätten sein dürfen (BACHARI 2003).

6 Zusammenfassung

Während sich bisher alle Aufmerksamkeit auf die mögliche Übertragung des BSE-Agens vom Rind auf den Menschen richtete, wurde in dieser Arbeit das Schaf als möglicher Überträger einer TSE auf den Menschen in den Vordergrund gestellt. Um die Gefahr einer Infektion mit einer Prionkrankheit durch Schaffleisch für den Menschen einzuschätzen, wurde die verfügbare Literatur nach den Vorgaben der Risikoanalyse nach dem von der FAO/WHO 1995 vorgestellten Prinzip aufgearbeitet.

Die **Risikoanalyse** ist unterteilt in die Abschnitte Risiko-Bewertung, Risiko-Management und Risiko-Kommunikation.

In der **Risiko-Bewertung** wurde als verursachendes Agens der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien das Prion identifiziert. Das Prion (PrP^{Sc}) ist eine strukturell veränderte und dadurch pathologische Form des cellulären Prion-Proteins (PrP^{C}), das natürlicherweise im Körper vorkommt. Prionen können nur schwer vollständig inaktiviert werden, da sie eine sehr hohe Tenazität besitzen.

Die Gefahr ist charakterisiert durch eine steigende Anzahl Scrapie-Fälle weltweit und innerhalb Deutschlands, wie Auswertungen der Statistiken des Internationalen Tierseuchenamtes (OIE) ergaben.

Die Übertragung von Prionen findet vor allem durch orale Aufnahme statt, wobei sich Verletzungen und Entzündungen der Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes als begünstigend für die Aufnahme von Prionen in das Gewebe des Darms herausstellten.

Ferner zeigt sich die Gefahr darin, dass die ursprünglich als resistent oder nahezu resistent angenommenen Genotypen nachweislich auch an Scrapie erkranken können.

Eine weitere Gefahr stellt die nicht vergleichbare Pathogenese der BSE beim Rind mit Scrapie oder BSE beim Schaf dar, da es beim Schaf auch zu einer Ausbreitung der Prionen ins Lymphsystem und in einige Organe kommt. Sowohl bei Scrapie als auch bei BSE finden sich Prionen im Gastrointestinaltrakt, dem Lymph- und Nervensystem, in Milz, Tonsillen, 3. Augenlid, Thymus, Retina, Zunge, Nebennieren und Plazenta. Das BSE-Agens konnte zusätzlich in Leber, Blut und Muskulatur nachgewiesen werden.

Das Scrapie-Agens ist vermutlich nicht humanpathogen. Jedoch kann das Vorkommen des BSE-Agens in der Schafpopulation nicht ausgeschlossen werden und da dieses Agens für Menschen pathogen ist, stellt es eine Gefahr dar.

Für Prionkrankheiten gibt es zum Zeitpunkt 2008 weder für Menschen noch für Tiere eine Therapie.

Der Konsument kann durch den Verzehr potentiell infizierten Gewebes mit dem Agens in Kontakt kommen. Entsprechende Gewebe und Rezepte für deren Zubereitung sind verfügbar. Die Auswertung von Daten verschiedener Quellen zeigt einen unverminderten Konsum von Schaffleisch.

Publizierter Beiträge von öffentlichen Einrichtungen zeigten in der Risiko-Charakterisierung, dass das Risiko für den Konsumenten als niedrig eingeschätzt oder nicht diskutiert wurde.

Im **Risiko-Management** stand die Verordnung (EG) 999/2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien im Vordergrund. Sie führte unter anderem das Spezifizierte Risikomaterial (SRM), regelmäßige Probennahmen, standardisierte Testverfahren, die Genotypisierung und das Verfütterungsverbot für Tiermehl ein. In Zusammenhang mit dieser Verordnung steht auch die Verordnung (EG) 854/2004 des EU-Lebensmittelhygienepakets mit aktuellen Vorschriften zur Schlachtier- und Fleischuntersuchung.

Die Bewertung des Risiko-Managements führte zu dem Ergebnis, dass die durchgeführten Maßnahmen nicht ausreichen, um jegliches Risiko durch Prionen für den Konsumenten durch den Verzehr von Schaffleisch auszuschließen, obwohl das Risiko-Management bereits in allen betroffenen Bereich eingeleitet wurde. Vor allem im Bereich der Ausschlacht- und Zerlegetechnik und bei den Bestimmungen zur Durchführung der Fleischuntersuchung sind übertragungstechnisch Mängel festgestellt worden. Die Bestimmungen des SRM erfassen nicht alle potentiell infektiösen Gewebe. Im Nachweis von Scrapie sind Lücken vorhanden, die auf den Testverfahren und dem Testmaterial beruhen. Der Nachweis einer Prionkrankheit erfolgt in der Obex-Region der Medulla oblongata, welche erst spät in der Pathogenese Prionen aufweist. Die Grundlage des Zuchtprogramms, die Genotypisierung, führt nicht zu einer Herausstellung vollständig resistenter Individuen. Eine weitere Schwachstelle im Management ist die nicht auszuschließende Möglichkeit, dass auch Risikogewebe vom Schaf inklusive des SRM im Einzelhandel zu beziehen sind.

Wenn ein humanpathogenes TSE-Agens in der Schafpopulation vorkommt, dann reichen die derzeitigen Maßnahmen aus den oben genannten Gründen nicht aus, um ein Risiko durch Schaffleisch für den Konsumenten auszuschließen.

7 Summary

Sheep meat as food in times of prions - exercising the guidelines of risk analysis

While so far all attention was directed toward the possible transmission of the BSE cattle agent to humans, this work puts the sheep into the foreground as a possible carrier of a TSE to humans. In order to assess the danger of an infection of humans with a prion disease by sheep meat, the available literature was reviewed according to the guidelines of risk analysis by the FAO/WHO 1995.

The **risk analysis** is divided into the sections risk evaluation, risk management and risk communication.

The **risk evaluation** identifies the prion as causing agent of the transmissible spongiforme encephalopathy. The prion (PrP^{Sc}) is defined as the structurally changed and thus pathological form of the cellular prion protein (PrP^C), which naturally can be found in the body. Prions can completely be inactivated only with difficulties, due to their very high tenacity.

A rising number of scrapie cases worldwide as well as within Germany characterizes the danger, as stated by evaluations of statistics published by the International Office of Epizootics (OIE).

The transmission of prions mainly takes place by oral admission, whereby injuries and inflammations of the mucous membranes of the gastrointestinal tract do promote the admission of prions into the tissue of the intestine.

Furthermore, danger is illustrated by the fact that genotypes originally assumed resistant or almost resistant, demonstrably are able to become sick with scrapie.

Another danger is represented by the different pathogenesis of BSE in cattle and of scrapie or BSE in sheep. The reason for this is that prions in sheep also spread into the lymphatic system and into some organs. In both diseases, scrapie and BSE, prions are located in the gastrointestinal tract, the lymphatic and nervous system, in spleen, tonsillar, third eyelid, thymus, retina, tongue, adrenal gland and placenta. The BSE agent additionally can be found in liver, blood and musculature.

The scrapie agent is probably not human-pathogenic. However, the occurrence of the BSE agent in the sheep population cannot be excluded and, as this agent is pathogenic for humans, it represents a danger.

At the time of 2008, no therapy for prion diseases neither for humans nor for animals was available.

By consumption of potentially infected tissue the consumer can get into contact with the agent. Infected tissue is available on the marketplace and fitting cooking recipes are easy to find. The evaluation of data from different resources shows an undiminished consumption of sheep meat.

In risk characterisation, published contributions from public institutions showed that the risk for the consumer was assessed as low or was not discussed.

In **risk management** the main focus is on EC regulation 999/2001, laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies. It introduced, among other things, the specified risk material (SRM), regular sample-taking, standardised test procedures, genotyping and the feed prohibition for meat-and-bone meal. Also in context with this regulation is regulation (EC) 854/2004 of the EU food-hygiene-package with current regulations for the battle animal and meat investigation.

The assessment of risk management led to the result that the accomplished measures are not sufficient to exclude any risk for the consumer caused by prions generated by the consumption of sheep meat, although risk management was already introduced from all relevant ranges. Transmissions of prions is particularly possible during the process of slaughter and carcass dressing and procedures of meat investigation offer further possibilities due to technical

deficiencies. The regulations of the SRM do not seize all potentially infectious tissues. There exists a lack in scrapie testing, based on specific test procedures and test material. Prion disease detection is done in the obex region of the medulla oblongata, which does possess prions only in the advanced pathogenesis state. The core of the breeding program and genotyping, do not lead to complete resistant individuals. A further weak point in the management is the still possible market availability of risk tissues of sheep, including SRM.

To exclude or limit the appearance of a human-pathogenic TSE agent in the sheep population, the present measures are not sufficient to exclude any risk of infection of consumers from sheep meat.

8 Verzeichnisse

8.1 Wissenschaftliche Quellen

Aguzzi, A. (2001):

Peripheral prion pursuit.

Journal of Clinical Investigation 108, 661-662

Aguzzi, A., Heikenwalder, M., Miele, G. (2004):

Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases.

Journal of Clinical Investigation 114, 153-160

Andréoletti, O., Berhton, P., Marc, D., Sarradin, P., Grosclaude, J., van Keulen, L., Schelcher, F., Elsen, J.-M., Lantier, F. (2000):

Early accumulation of PrP^{Sc} in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie.

Journal of General Virology 81, 3115-3126

Andréoletti, O., Lacroux, C., Chabert, A., Monnereau, L., Tabouret, G., Lantier, F., Berthon, P., Eychenne, F., Lafond-Benestad, S., Elsen, J.-M., Schelcher, F. (2002):

PrP^{Sc} accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission.

Journal of General Virology 83, 2607-2616

Andréoletti, O., Morel, N., Lacroux, C., Rouillon, V., Barc, C., Tabouret, G., Sarradin, P., Berthon, P., Bernardet, P., Mathey, J., Lugan, S., Costes, P., Corbière, F., Espinosa, J.-C., Torres, J. M., Grassi, J., Schelcher, F., Lantier, F. (2006):

Bovine spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep.

Journal of General Virology 87, 1043-1046

Andrews, N. J. (2008):

Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK, January 1994 – December 2007.

<http://www.cjd.ed.ac.uk/cjdq56.pdf> 06.05.2008

Anonym (1996):

38. Internationale Bodenseetagung.

Tierärztliche Umschau 6, 389-390

Anonym (2001a):

BSE-Konferenz.

Deutsches Tierärzteblatt 3, 246-257

Anonym (2001b):

Ringförmige Säge bietet Alternative.

Fleischwirtschaft 81/6, 23

Anonym (2002):

Eine Alternative zum Bolzenschuß.

Fleischwirtschaft 82/5, 32-33

- Antoine, N., Cesbron, J.-Y., Coumans, B., Jolois, O., Zorzi, W., Heinen, E. (2000):
Differential expression of cellular prion protein on human blood and tonsil lymphocytes.
Haematologica 85, 475-480
- Arsac, J.-N., Andreoletti, O., Bilheude, J.-M., Lacroux, C., Benestad, S. L., Baron, T. (2007):
Similar Biochemical Signatures and Prion Protein Genotypes in Atypical Scrapie and Nor98 Cases,
France and Norway.
Emerging Infectious Diseases 13, 58-65
- Bachari, M. (2003):
Transmissible Spongiforme Enzephalopathie beim Schaf - Daten zum Schaf und zum
Schaffleischverzehr als notwendiger Hintergrund zur Einschätzung des Schafes als Risikofaktor.
Vet.-Diss. der FU Berlin, J.-Nr. 2740
- Baldauf, E., Beekes, M., Diringer, H. (1997):
Evidence for an alternative direct route of access for the scrapie agent to the brain bypassing the
spinal cord.
Journal of General Virology 78, 1187-1197
- Bandick, N. (2003):
Fleischgewinnung unter dem Gesichtspunkt der BSE.
Fleischwirtschaft 83/7, 107-108
- Bandick, N., Walter, C., Buda, S., Piske, K., Fries, R. (2005a):
Zahnaltersbestimmung beim Schaf - Grundlagen für die Zuordnung und praktische Anwendung.
5. Fachtagung Fleisch- und Geflügelfleischhygiene für Angehörige der Veterinärverwaltung, Berlin,
2./3. März 2005, S. 64-69
- Bandick, N., Brandes, N., Buda, S. (2005b):
Zahnaltersbestimmung beim Schaf - praktische Demonstration an Präparaten, Selbsttestung und
Ergebnisse.
5. Fachtagung Fleisch- und Geflügelfleischhygiene für Angehörige der Veterinärverwaltung; Berlin,
2./3. März 2005, S. 72-78
- Baron, Diethard (2001):
Fakten und Fragen zu BSE.
www.pharmazeutische-zeitung.de 30.06.2003
- Bartz, J.E., Kincaid, A.E., Bessen, R.A. (2002):
Retrograde Transport of Transmissible Mink Encephalopathy within Descending Motor Tracts.
Journal of Virology 76, 5759-5768
- Bartz, J.C., Kincaid, A.E., Bessen, R.A. (2003):
Rapid Prion Neuroinvasion following Tongue Infection.
Journal of Virology 77, 583-591
- Baylis, M., McIntyre, K. M. (2004):
Scrapie control under new strain.
Nature 432, 810-811

- Beekes, M., McBride, P. A., Baldauf, E. (1998):
Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie.
Journal of General Virology 79, 601-607
- Beekes, M., McBride, P.A. (2000):
Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie.
Neuroscience Letters 278, 181-184
- Begara-McGorum, I., González, L., Simmons, M., Hunter, N., Houston, F., Jeffrey, M. (2002):
Vacuolar Lesion Profile in Sheep Scrapie: Factors Influencing its Variation and Relationship to Disease-specific PrP Accumulation.
Journal of Comparative Pathology 127, 59-68
- Bellworthy, S. J., Hawkins, S. A. C., Green, R. B., Blamire, I., Dexter, G., Dexter, I., Lockey, R., Jeffrey, M., Ryder, S., Berthelin-Baker, C., Simmons, M. M. (2005a):
Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy infectivity in Romney sheep up to the onset of clinical disease after oral challenge.
The Veterinary Record 156, 197-202
- Bellworthy, S. J., Dexter, G., Stack, M., Chaplin, M., Hawkins, S. A. C., Simmons, M. M., Jeffrey, M., Martin, S., Gonzalez, L., Hill, P. (2005b):
Natural transmission of BSE between sheep within an experimental flock.
The Veterinary Record 157, 206
- Belt, P. B. G. M., Muileman, O. H., Schreuder, B. E. C., Bos-de Ruijter, J., Gielkens, A. L. J., Smits, M. A. (1995):
Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie.
Journal of General Virology 76, 509-517
- Benestad, L. S., Sarradin, P., Thu, B., Schönheit, J., Tranulis, M. A., Bratberg, B. (2003):
Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98.
The Veterinary Record 153, 202-208
- Benestad, S. L., Arzac, J.-N., Goldmann, W., Nöremark, M. (2008):
Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics and epidemiology.
Veterinary Research 39:19
- Beringue, V., Demoy, M., Lasmézas, C. I., Gouritin, B., Weingarten, C., Deslys, J.-P., Andreux, J.-P., Couvreur, P., Dormont, D. (2000):
Role of spleen macrophages in the clearance of scrapie agent early in pathogenesis.
Journal of Pathology 190, 495-502
- Béringue, V., Bencsik, A., Le Dur, A., Reine, F., Lan Lai, T., Chenais, N., Tilly, G., Biacabe, A.-G., Baron, T., Vilotte, J.-L., Laude, H. (2006):
Isolation from Cattle of a Prion Strain Distinct from That Causing Bovine Spongiform Encephalopathy.
Public Library of Science Pathogens 2, 956-963

- Biacabe, A.-G., Morignat, E., Vulin, J., Calavas, D., Baron, T. G. M. (2008):
Atypical Bovine Spongiform Encephalopathies, France, 2001-2007.
Emerging Infectious Diseases 14, 298-300
- Birkmann (2004):
Das Prion-Protein.
www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/prion_protein.html 28.01.2004
- Blättler, T., Brandner, S., Raeber, R. J., Klein, M. A., Voigtländer, T., Weissmann, C., Aguzzi, A. (1997):
PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain.
Nature 389, 69-73
- Bons, N., Mestre-Francés, N., Charnay, Y., Tagliavini, F. (1996):
Spontaneous spongiform encephalopathy in a young adult rhesus monkey.
The Lancet 348, 55
- Bons, N., Mestre-Frances, N., Belli, P., Cathala, F., Gajdusek, D. C., Brown, P. (1999):
Natural and experimental oral infection of nonhuman primates by bovine spongiform encephalopathy agents.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96, 4046-4051
- Borchelt, D. R., Koliatsos, V. E., Guarnieri, M., Pardo, C. A., Sisodia, S. S., Price, D. L. (1994):
Rapid Anterograde Axonal Transport of the Cellular Prion Glycoprotein in the Peripheral and Central Nervous Systems.
Journal of Biological Chemistry 269, 14711-14714
- Borchers, K. (2002):
Transmissible spongiforme Encephalopathien (TSE).
Fleischwirtschaft 82/7, 110-112
- Bosque, P. J., Ryou, C., Telling, G., Peretz, D., Legname, G., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B. (2002):
Prions in skeletal muscle.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99, 3812-3817
- Bossers, A., Schreuder, B. E. C., Muileman, I. H., Belt, P. B. G. M., Smits, M. A. (1996):
PrP genotype contributes to determining survival times of sheep with natural scrapie.
Journal of General Virology 77, 2669-2673
- Brandner, S., Klein, M.A., Aguzzi, A. (2000):
Mechanismen der Neuroinvasion von Prionen: molekulare Grundlagen und aktueller Stand der Forschung.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 130, 435-442
- Brown, D.R. (2001):
Microglia and Prion Disease.
Microscopy Research and Technique 54, 71-80
- Brown, P., Gajdusek, D. C. (1991):
Survival of scrapie virus after 3 years' interment.
Lancet 337, 269-270

- Brown, P. (2000):
BSE and transmission through blood.
The Lancet 356, 955-956
- Brown, P. (2001):
The pathogenesis of transmissible spongiform encephalopathy: routes to the brain and the erection of therapeutic barricades.
Cellular and Molecular Life Science 58 (2), 259-265
- Bruce, M. E., Dickinson, A. G. (1987):
Biological Evidence that Scrapie Agent has an Independent Genome.
Journal of General Virology 68, 79-89
- Bruce, M.E., Will, R.G., Ironside, J.W., McConnell, I., Drummond, D., Suttie, A., McCardle, L., Chree, A., Hope, J., Birkett, C., Cousens, S., Fraser, H., Bostock, C. J. (1997):
Transmission to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent.
Nature 389, 498-501
- Bruce, M. E., Brown, K. L., Mabbott, N. A., Farquhar, C. F., Jeffrey, M. (2000):
Follicular dendritic cells in TSE pathogenesis.
Immunology Today 21, 442-446
- Bruce, M. E. (2003):
TSE strain variation.
British Medical Bulletin 66, 99-108
- Buda, S., Budras, K-D. (2002):
Anatomische Grundlagen des Nervengewebes.
Fleischwirtschaft 82/9, 135-136
- Buda, S. (2003):
BSE-Probenentnahme von Gehirnmateriail.
Fleischwirtschaft 83/6, 109-111
- Budka, H. (2001a):
Portrait der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter, S. 147-151
- Budka, H. (2001b):
Portrait des Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms (GSS)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter, S. 158-161
- Budka, H. (2001c):
Portrait der letalen familiären Schlaflosigkeit (FFI)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter, S. 162-164
- Budras, K.-D., Fricke, W., Richter, R. (1996):
Atlas der Anatomie des Hundes.
Schlütersche Verlagsanstalt, S. 48, 102, 148

- Buncic, S., McKinstry, J., Reid, C.-A., Anil, M. H. (2002):
Spread of microbial contamination associated with penetrative captive bolt stunning of food animals.
Food Control 13, 425-430
- Bundesamt für Veterinärwesen der Schweiz (2005):
Feline Spongiforme Enzephalopathie.
www.bvet.admin.ch 18.10.2006
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) (1998):
BSE-Risikomaterialien.
Stellungnahme vom 12. Februar 1998.
www.bfr.bund.de
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) (2001a):
Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) des Rindes und deren Übertragbarkeit auf den Menschen.
Gemeinsame Information des Robert Koch-Institutes (RKI), des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV), des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 5. März 2001).
www.bfr.bund.de
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) (2001b):
BSE beim Schaf.
Stellungnahme vom 12. Oktober 2001.
www.bfr.bund.de
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) (2001c):
Beurteilung des britischen Notfallplans für den Fall, daß BSE beim Schaf festgestellt wird.
Stellungnahme vom 10. Oktober 2001.
www.bfr.bund.de
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) (2002):
BSE-Risiko des autonomen Nervensystems und seiner Ganglien.
Stellungnahme vom 17. Januar 2002.
www.bfr.bund.de
- Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2005):
Informationsblatt über Schutzmaßnahmen für den Verbraucher gegen BSE bei der Schlachtung und dem Handel mit Fleisch von Schaf und Ziege.
Stand: Juli 2005
www.bmelv.de 11.06.2008
- Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) (2006):
Bund-Länder-Klausur zu BSE im Friedrich-Loeffler-Institut.
Schutzmaßnahmen an wissenschaftlichen Kenntnisstand anpassen.
Gemeinsame Pressemitteilung des BMELV und des FLI vom 09.02.2006.
www.bmelv.de 11.06.2008

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2007):
Neue einheitliche EU-Regeln: Das Lebensmittelhygienepaket.
www.bmelv.de 16.07.2007

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2008a):
Anzahl der bestätigten TSE (Scrapie)-Fälle in Deutschland seit 1990.
www.bmelv.de 07.05.2008

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) (2008b):
Schlachtungen von Tieren in- und ausländischer Herkunft.
www.bmelv.de 08.06.2008

Burkhardt, S., Hentschke, J. (2002):
BSE-Nachweis post mortem.
Fleischwirtschaft 82/8, 102-105

Buschmann, A., Lühken, G., Schultz, J., Erhardt, G., Groschup, M. H. (2004a):
Neuronal Accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype
(PrP^{ARR/ARR}).
Journal of General Virology 85, 2727-2733

Buschmann, A., Biacabe, A. G., Ziegler, U., Becsik, A., Madec, J. Y., Erhardt, G., Lühken, G.,
Baron, T., Groschup, M. H. (2004b):
Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE
rapid tests.
Journal of Virological Methods 117, 27-36

Buschulte, A., Bachari, M., Fries, R. (2005):
Das Schaf: Der schwer überwachbare Markt.
Fleischwirtschaft 85/7, 97-101

Caplazi, P., O'Rourke, K., Wolf, C., Shaw, D., Baszler, T. V. (2004):
Biology of PrP^{Sc} accumulation in two natural scrapie-infected sheep flocks.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 16, 489-496

Carp, R. I. (1982):
Transmission of scrapie by the oral route: effect of gingival scarification.
The Lancet 8264, 170-171

Carp, R. I., Callahan, S. M., Patrick, B. A., Mehta, P. D. (1994):
Interaction of scrapie agent and cells of the lymphoreticular system.
Archives of Virology 136, 255-268

Casalone, C., Zanusso, G., Acutis, P., Ferrari, L., Tagliavini, F., Monaco, S., Caramelli, M. (2004):
Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities
with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
Proceedings of the National Academie of Science of the USA 101, 3065-3070

Casalone, C., Corona, C., Crescio, M. I., Martucci, F., Mazza, M., Ru, G., Bozzetta, E., Acutis, P.
L., Caramelli, M. (2005):
Pathological Prion Protein in the Tongue of Sheep Infected with Naturally Occurring Scrapie.
Journal of Virology 79, 5847-5849

- Castilla, J., Saá, P., Soto, C. (2005):
Detection of prions in blood.
Nature Medicine 11, 982-985
- Caughey, W. S., Priola, S. A., Kocisko, D. A., Raymond, L. D., Ward, A., Caughey, B. (2007):
Cyclic Tetrapyrrole Sulfonation, Metals, and Oligomerization in Antiprion Activity.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 51, 3887-3894
- Chandler, R.L., Turfrey, B.A. (1972):
Inoculation of Voles, Chinese Hamsters, Gerbils and Guinea-pigs with Scrapie Brain Material.
Research in Veterinary Science 13, 219-224
- Clark, A. M., Moar, J. A. E. (1992):
Scrapie: a clinical assessment.
The Veterinary Record 130, 377-378
- Clark, W. W., Hourrigan, J. L., Hadlow, W. J. (1995):
Encephalopathy in cattle experimentally infected with the scrapie agent.
American Journal of Veterinary Research 56, 606-612
- Cocquyt, G., Baten, T., Simoens, P., van den Broeck, W. (2005):
Anatomical localisation and histology of the ovine tonsils.
Veterinary Immunology and Immunopathology 107, 79-86
- Codex Alimentarius (1995):
Guidelines on the Application of the Principles of Risk Assessment and Risk Management to Food Hygiene including Strategies for their Application.
FAO/WHO, Rome, CX/FH 95/8, September 1995
Agenda Item 9
- Coore, R.R., Love, S., Helps, C. R., Anil, M. H. (2004a):
Frequency of Brain Tissue Embolism Associated with Captive Bolt Gun Stunning of Sheep.
Foodborne Pathogens and Disease 1 (4), 291-294
- Coore, R.R., Love, S., McKinstry, J. L., Weaver, H. R., Phillips, A., Hillman, T., Hiles, M. J., Shand, A., Helps, C. R., Anil, M. H. (2004b):
Dissemination of brain emboli following captive bolt stunning of sheep: capacity for entry into the systemic arterial circulation.
Journal of Food Protection 67 (5), 1050-1052
- Coore, R.R., Love, S., McKinstry, J. L., Weaver, H. R., Phillips, A., Hillman, T., Hiles, M., Helps, C. R., Anil, M. H. (2005):
Brain tissue fragments in jugular vein blood of cattle stunned by use of penetrating or nonpenetrating captive bolt guns.
Journal of Food Protection 68 (4), 882-884
- Dahms, S. (2003):
BSE: Inzidenzen - regional, zeitlich, Prognosemodelle.
Fleischwirtschaft 83/7, 111-114

- De Bosschere, H., Roels, S., Dechamps, P., Vanopdenbosch, E. (2007):
TSE detected in a Belgian ARR-homozygous sheep via active surveillance.
Veterinary Journal 173, 449-451
- Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) (2008):
Summary Report of the TSE Community Reference Laboratory Expert Group on Strains of 30
April 2008.
www.defra.gov.uk/vla/science/docs/sci_tse_rl_steg.pdf 11.03.2009
- Department of Health (2008):
Variant Creutzfeldt-Jakob Disease, Current Data (April 2008).
www.cjd.ed.ac.uk/vcjdworld.htm 06.05.2008
- Detwiler, L. A. (1992):
Scrapie.
Revue Scientifique et Technique (O.I.E.) 11, 491-537
- Detwiler, L. (2001):
Portrait der Traberkrankheit bei Schaf und Ziege (Scrapie)
In Hörnlmann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 165-172
- Dickinson, A. G., Outram, G. W. (1988):
Genetic aspects of unconventional virus infections: the basis of the virino hypothesis.
Ciba Foundation Symposium 135, 63-83
- Directorate-General Agriculture (2009):
Agriculture in the European Union – Statistic and economic information 2007.
<http://ec.europa.eu/agriculture/> 21.08.2009
- Donnelly, C. (2002):
BSE in Sheep: Is it there and what might it mean?
New Food 3, 44-49
- Duden - Die deutsche Rechtschreibung, Band 1. (1991):
Drosdowski, Müller, Scholze-Stubenrecht, Wermke (Hrsg.); Dudenverlag
- Edskes, H. K., Wickner, R. B. (2004):
Prion proof in progress.
Nature 430, 977-979
- Eggers, T., Piske, K., Fries, R. (2003):
BSE-Risikogewebe und die Zerlegung.
Fleischwirtschaft 83/7, 109-111
- Eklund, C.M., Kennedy, R.C., Hadlow, W.J. (1966):
Pathogenesis of Scrapie Virus Infection in the Mouse.
The Journal of Infectious Diseases 117, 15-22

Eloit, M., Adjou, K., Couplier, M., Fontaine, J. J., Hamel, R., Lilin, T., Messiaen, S., Andreoletti, O., Baron, T., Bencsik, A., Biacabe, A. G., Beringue, V., Laude, H., Le Dur, A., Vilotte, J. L., Comoy, E., Deslys, J. P., Grassi, J., Simon, S., Lantier, F., Sarradin, P. (2005):
BSE agent signatures in a goat.
The Veterinary Record 156, 523-524

Ersdal, C., Ulvund, M. J., Benestad, S. L., Tranulis, M. A. (2003):
Accumulation of Pathogenic Prion Protein (PrP^{Sc}) in Nervous and Lymphoid Tissues of Sheep with Subclinical Scrapie.
Veterinary Pathology 40, 164-174

Espinosa, J. C., Morales, M., Castilla, J., Rogers, M., Torres, J. M. (2007):
Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge.
Journal of General Virology 88, 1379-1383

Europäische Statistikbehörde (Eurostat) (2008):
Fleischerzeugung und Außenhandel (jährliche Daten). 13.05.2008
Schafbestand (jährliche Daten). 13.05.2008
Ziegenbestand (jährliche Daten). 08.06.2008
Fleischbilanz (Kalenderjahr). 07.06.2008
Grad der Selbstversorgung (in %). 15.05.2008
www.epp.eurostat.ec.europa.eu

European Commission (1998):
Microbiological Criteria. Collation of Scientific and Methodological Information with a View to the Assessment of Microbiological Risk for Certain Foodstuffs.
Report EUR 17638, Direktorat-General Industry, Brussels

European Commission (2006):
Kommission fordert weitere Untersuchungen zu drei ungewöhnlichen TSE-Fällen bei Schafen.
IP/06/288, Brüssel 09.03.2006
<http://europa.eu/rapid/pressReleases> 11.06.2008

European Food Safety Authority (EFSA) (2004):
Opinion on BSE risk from dissemination of brain particles in blood and carcass following stunning.
The EFSA Journal 123, 1-4

European Food Safety Authority (EFSA) (2005):
Opinion on classification of atypical Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) cases in Small Ruminants.
The EFSA Journal 276, 1-30

European Food Safety Authority (EFSA) (2006):
Opinion on the Breeding programme for TSE resistance in sheep.
The EFSA Journal 382, 1-46

European Food Safety Authority (EFSA) (2007a):
Opinion on the quantitative risk assessment on the residual BSE risk in sheep meat and meat products.
The EFSA Journal 442, 1-44

European Food Safety Authority (EFSA) (2007b):

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on certain aspects related to the risk of Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) in ovine and caprine animals.

The EFSA Journal 466, 1-10

Everst, S. J., Thorne, L., Barnicle, D. A., Edwards, J. C., Elliot, H., Jackman, R., Hope, J. (2006): Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *Journal of General Virology* 87, 471-477

Farquhar, Ch.F., Dornan, J., Somerville, R.A., Tunstall, A.M., Hope, J. (1994): Effect of Sinc genotype, agent isolate and route of infection on the accumulation of protease-resistant PrP in non-central nervous system tissues during the development of murine scrapie. *Journal of General Virology* 75, 495-504

Felten, D. L., Felten, S. Y., Carlson, S. L., Olschowka, J. A., Livnat, S. (1985): Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *The Journal of Immunology* 135, 755-765

Felten, S.Y., Felten, D.L., Bellinger, D.L., Carlson, S.L., Ackerman, K.D., Madden, K.S., Olschowka, J. A., Livnat, S. (1988): Noradrenergic Sympathetic Innervation of Lymphoid Organs. *Prog Allergy* 43, 14-36

Ferguson, N. M., Ghani, A. C., Donnelly, C. A., Hagensars, T. J., Anderson, R. M. (2002): Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock. *Nature* 415, 420-424

Finnie, J. W., Blumbergs, P. C., Manavis, J., Summersides, G. E., Davies, R. A. (2000): Evaluation of brain damage resulting from penetrating and non-penetrating captive bolt stunning using lambs. *Australian Veterinary Journal* 78 (11), 775-778

Fischer, M. B., Roeckl, C., Parizek, P., Schwarz, H. P., Aguzzi, A. (2000): Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 408, 479-483

Forster, S., Stolle, A., Maierl, J., Liebich, H-G. (2002): Anatomie setzt natürliche Grenzen. *Fleischwirtschaft* 82/1, 17-21

Foster, J. D., McKelvey, W. A. C., Mylne, M. J. A., Williams, A., Hunter, N., Hope, J., Fraser, H. (1992): Studies on maternal transmission of scrapie in sheep by embryo transfer. *The Veterinary Record* 130, 341-343

Foster, J.D., Hope, J., Fraser, H. (1993): Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *The Veterinary Record* 133, 339-341

Foster, J. D., Bruce, M., McConnell, I., Chree, A., Fraser, H. (1996): Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *The Veterinary Record* 138, 546-548

- Foster, J.D., Parnham, D.W., Hunter, N., Bruce, M. (2001a):
Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission.
Journal of General Virology 82, 2319-2326
- Foster, J. D., Parnham, D., Chong, A., Goldmann, W., Hunter, N. (2001b):
Clinical signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats.
The Veterinary Record 148, 165-171
- Foster, J. D., Goldmann, W., McKenzie, C., Smith, A., Parnham, D. W., Hunter, N. (2004):
Maternal transmission studies of BSE in sheep.
Journal of General Virology 85, 3159-3163
- Fournier, J.-G., Escaig-Haye, F., Grigoriev, V. (2000):
Ultrastructural Localization of Prion Proteins: Physiological and Pathological Implications.
Microscopy Research and Technique 50, 76-88
- Fournier, J.-G. (2001):
Nonneuronal Cellular Prion Protein.
International Review of Cytology 208, 121-160
- Franscini, N., El Gedaily, A., Matthey, U., Franitza, S., Sy, M. S., Bürkle, A., Groschup, M., Braun, U., Zahn, R. (2006):
Prion protein in milk.
Public Library of Science ONE 1, 1-5
- Fraser, H., Dickinson, A.G. (1970):
Pathogenesis of Scrapie in the Mouse: the Role of the Spleen.
Nature 226, 462-463
- Fraser, H., Dickinson, A.G. (1978):
Studies of the lymphoreticular system in the pathogenesis of scrapie: the role of spleen and thymus.
Journal of Comparative Pathology 88, 563-573
- Fraser, H. (1982):
Neuronal spread of scrapie agent and targeting of lesions within the retino-tectal pathway.
Nature 295, 149-150
- Fraser, H., Bruce, M.E., Chree, A., McConnell, I., Wells, G.A.H. (1992):
Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice.
Journal of General Virology 73, 1891-1897
- Fries, R. (1998):
Risikoabschätzung in der Fleischhygiene.
39. Arbeitstagung des Arbeitsgebietes „Lebensmittelhygiene“ in Garmisch-Partenkirchen, 22.-25.09.1998, Proc. DVG, Gießen, S. 103-108
- Fries, R. (2001):
Sichere Überwachung Lebensmittel liefernder Tiere: Versuch einer Ableitung.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 114, 438-445

- Fries, R. (2002a):
BSE im Vereinigten Königreich und in der EU.
Fleischwirtschaft 82/7, 104-106
- Fries, R. (2002b):
Epidemiologische Aspekte der BSE.
Fleischwirtschaft 82/8, 98-101
- Fries, R. (2003a):
TSE - das Phänomen und die Folgen.
Fleischwirtschaft 83/6, 104-105
- Fries, R. (2003b):
Nachweis von Gehirn und Rückenmark im Hinblick auf TSE.
Fleischwirtschaft 83/8, 108-110
- Fries, R., Begemann, W., Piske, K., Buda, S., Budras, K.-D. (2004):
TSE beim Schaf: Durchführung der Fleischuntersuchung und der Ausschachtung nach der Fleischhygieneverordnung.
45. Arbeitstagung des Arbeitsgebietes Lebensmittel der DVG, Garmisch-Partenkirchen, 28.09.-01.10.2004, Gießen: DVG S. 284-289
- Frigg, R., Klein, M.A., Hegyi, I., Zinkernagel, R.M., Aguzzi, A. (1999):
Scrapie Pathogenesis in Subclinically Infected B-Cell-Deficient Mice.
Journal of Virology 73, 9584-9588
- Gavier-Widén, D., Nöremark, M., Benestad, S., Simmons, M., Renström, L., Bratberg, B., Elvander, M., Hård af Segerstad, C. (2004):
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 16, 562-567
- Gavier-Widén, D., Stack, M. J., Baron, T., Balachandran, A., Simmons, M. (2005):
Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 17, 509-527
- Georgsson, G., Adolfsdottir, J. A., Palsdottir, A., Jorundsson, E., Sigurdarson, S., Thorgeirsdottir, S. (2008):
High incidence of subclinical infection of lymphoid tissues in scrapie-affected sheep flocks.
Archives of Virology 153, 637-644
- Gibbs, C., Gajdusek, D., Asher, D., Alpers, M., Beck, E., Daniels, P., Matthews, B. (1968):
Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee.
Science 161, 388-389
- Glatzel, M., Aguzzi, A. (2000a):
Peripheral pathogenesis of prion diseases.
Microbes and Infection 2, 613-619
- Glatzel, M., Aguzzi, A. (2000b):
PrP^C expression in the peripheral nervous system is a determinant of prion neuroinvasion.
Journal of General Virology 81, 2813-2821

- Glatzel, M., Heppner, F.L., Albers, K.M., Aguzzi, A. (2001):
Sympathetic Innervation of Lymphoreticular Organs Is Rate Limiting for Prion Neuroinvasion.
Neuron 31, 25-34
- Glatzel, M., Gottwein, J., Aguzzi, A. (2002):
Prionen als Motor der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 144, 12, 633-638
- Goldmann, W., Hunter, N., Smith, G., Foster, J., Hope, J. (1994):
PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie.
Journal of General Virology 75, 989-995
- González, L., Martin, S., Jeffrey, M. (2003):
Distinct profiles of PrP^d immunoreactivity in the brain of scrapie- and BSE-infected sheep: implications for differential cell targeting and PrP processing.
Journal of General Virology 84, 1339-1350
- González, L., Horton, R., Ramsay, D., Toomik, R., Leathers, V., Tonelli, Q., Dagleish, M. P., Jeffrey, M., Terry, L. (2008a):
Adaptation and evaluation of a rapid test for the diagnosis of sheep scrapie in samples of rectal mucosa.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 20, 203-208
- González, L., Dagleish, M. P., Martin, S., Dexter, G., Steele, P., Finlayson, J., Jeffrey, M. (2008b):
Diagnosis of preclinical scrapie in live sheep by the immunohistochemical examination of rectal biopsies.
Veterinary Record 162, 397-403
- Gravenor, M. B., Ryder, S. J., Gubbins, S., Hunter, N., Baylis, M., Kao, R. R. (2003):
Searching for BSE in sheep: interpreting the results so far.
The Veterinary Record 152, 298-299
- Green, D. M., Del Rio Vilas, V. J., Birch, C. P., Johnson, J., Kiss, I. Z., McCarthy, N. D., Kao, R. R. (2007):
Demographic risk factors for classical and atypical scrapie in Great Britain.
Journal of General Virology 88, 3486-3492
- Gretzschel, A., Buschmann, A., Eiden, M., Ziegler, U., Lühken, G., Erhardt, G., Groschup, M. H. (2005):
Strain Typing of German Transmissible Spongiform Encephalopathies Field Cases in Small Ruminants by Biochemical Methods.
Journal of Veterinary Medicine B. 52, 55-63
- Groschup, M. H., Weiland, F., Straub, O. Ch., Pfaff, E. (1996):
Detection of Scrapie Agent in the Peripheral Nervous System of a Diseased Sheep.
Neurobiology of Disease 3, 191-195
- Groschup, M. H., Mettenleiter, T. C. (1997):
Prionen - Proteine auf Abwegen?
Forschungsreport 1, 20-23

Groschup, M. H., Beekes, M., McBride, P. A., Hardt, M., Hainfellner, J. A., Budka, H. (1999):
Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in
experimental scrapie.

Acta Neuropathologica 98, 453-457

Groschup, M. H., Kramer, M. (2001):
Epidemiologie und Diagnostik der BSE in Deutschland.
Deutsches Tierärzteblatt 5, 510-517

Groschup, M. H., Kuczius, T. (2001):
Die TSE-Erregerstämme
In Hörnlmann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 117-131

Groschup, M. H., Lacroux, C., Buschmann, A., Lühken, G., Mathey, J., Eiden, M., Lugan, S.,
Hoffmann, C., Espinosa, J. C., Baron, T., Torres, J. M., Erhardt, G., Andreoletti, O. (2007):
Classic Scrapie in Sheep with the ARR/ARR Prion Genotyp in Germany and France.
Emerging Infectious Diseases 13, 1201-1207

Groves, C. (1999):
Primaten.
In Gould, McKay (Hrsg.): Enzyklopädie der Säugetiere; Bechtermünz Verlag, S. 109-118

Hadlow, W.J. (1959):
Scrapie and Kuru.
The Lancet 5, 289-290

Hadlow, W. J., Kennedy, R. C., Race, R. E., Eklund, C. M. (1980):
Virologic and Neurohistologic Findings in Dairy Goats Affected with Natural Scrapie.
Veterinary Pathology 17, 187-199

Hadlow, W. J., Kennedy, R. C., Race, R. E. (1982):
Natural Infection of Suffolk Sheep with Scrapie Virus.
The Journal of Infectious Diseases 146, 657-664

Hadlow, W. J. (2001):
Portrait der übertragbaren spongiformen Hirndegeneration der Nerze (TME)
In Hörnlmann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 191-196

Hamir, A. N., Kunkle, R. A., Bulgin, M. S., Rohwer, R. G., Gregori, L., Richt, J. A. (2008a):
Experimental transmission of scrapie agent to susceptible sheep by intralingual or intracerebral
inoculation.
Canadian Journal of Veterinary Research 72, 63-67

Hamir, A. N., Kunkle, R. A., Richt, J. A., Miller, J. M., Greenlee, J. J. (2008b):
Experimental transmission of US scrapie agent by nasal, peritoneal, and conjunctival routes to
genetically susceptible sheep.
Veterinary Pathology 45, 7-11

- Hathaway, S. C., Pullen, M. M., McKenzie, A. I. (1988):
A model for risk assessment of organoleptic postmortem inspection procedures for meat and poultry.
Journal of American Veterinary Medicine Association 192, 960-966
- Hathaway, S. C. (1993):
Risk analysis and meat hygiene.
Revue Scientifique et Technique (OIE) 12/4, 1265-1290
- Hathaway, S. C., Richards, M. S. (1993):
Determination of the performance attributes of post-mortem meat inspection procedures.
Preventive Veterinary Medicine 16, 119-131
- Healy, A. M., Hannon, D., Morgan, K. L., Weavers, E., Collins, J. D., Doherty, M. L. (2004):
A paired case-control study of risk factors in Irish sheep flocks.
Preventive Veterinary Medicine 64, 73-83
- Heggebø, R., Press, C. McL., Gunnes, G., Lie, K. I., Tranulis, M. A., Ulvund, M., Groschup, M. H., Landsverk, T. (2000):
Distribution of prion protein in the ileal Peyer's patch of scrapie-free lambs and lambs naturally and experimentally exposed to the scrapie agent.
Journal of General Virology 81, 2327-2337
- Heggebø, R., Press, C. McL., Gunnes, G., González, L., Jeffrey, M. (2002):
Distribution and accumulation of PrP in gut-associated and peripheral lymphoid tissue of scrapie-affected Suffolk sheep.
Journal of General Virology 83, 479-489
- Heggebø, R., González, L., Press, C. McL., Gunnes, G., Espenes, A., Jeffrey, M. (2003):
Disease-associated PrP in the enteric nervous system of scrapie-affected Suffolk sheep.
Journal of General Virology 84, 1327-1338
- Heim, D., Maurer, E., Doherr, M. G. (2002):
Transmissible spongiforme Enzephalopathien bei Schafen und Ziegen.
Schweizer Archiv für Tierheilkunde 144, 675-683
- Helps, C. R., Hindell, P., Hillman, T. J., Fisher, A. V., Anil, H., Knight, A. C., Whyte, R. T., O'Neill, D. H., Knowles, T. G., Harbour, D. A. (2002):
Contamination of beef carcasses by spinal cord tissue during splitting.
Food control 13, 417-423
- Helps, C. R., Fisher, A. V., Harbour, D. A., O'Neill, D. H., Knight, A. C. (2004):
Transfer of spinal cord material to subsequent bovine carcasses at splitting.
Journal of Food Protection 67 (9), 1921-1926
- Herrmann, L. M., Baszler, T. V., Knowles, D. P., Cheevers, W. P. (2002):
PrP(Sc) is not detected in peripheral blood leukocytes of scrapie-infected sheep: determining the limit of sensitivity by immunohistochemistry.
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 9, 499-502

- Herzog, C., Salès, N., Etchegaray, N., Charbonnier, A., Freire, S., Dormont, D., Deslys, J.-P., Lasmézas, C. I. (2004):
Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection.
The Lancet 363, 422-428
- Hesketh, S., Sassoon, J., Knight, R., Hopkins, J., Brown, D. R. (2007):
Elevated manganese levels in blood and central nervous system occur before onset of clinical signs in scrapie and bovine spongiform encephalopathy.
Journal of Animal Science 85, 1596-1609
- Hewicker-Trautwein, M. (2001):
Portrait der übertragbaren spongiformen Hirndegeneration der Katzen (FSE)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter, S. 197-199
- Hildebrandt, G., Lücker, E., Rauscher, K. (2001):
BSE-Risiko der Lebensmittel Fleisch und Milch.
Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 44, 437-449
- Hildebrandt, G., Rauscher, K. (2002):
Eradikations- und Präventivmaßnahmen inklusive Rechtsverfahren.
Fleischwirtschaft 82/9, 137-140
- Hill, A.F., Butterworth, R.J., Joiner, S., Jackson, G., Rossor, M.N., Thomas, D.J., Frosh, A., Tolley, N., Bell, J. E., Spencer, M., King, A., Al-Sarraj, S., Ironside, J. W., Lantos, P. L., Collinge, J. (1999):
Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples.
The Lancet 353, 183-189
- Hoinville, L. J. (1996):
A review of the epidemiology of scrapie in sheep.
Revue Scientifique et Technique (OIE) 15, 827-852
- Hoinville, L. J., Hoek, A., Gravenor, M. B., McLean, A. R. (2000):
Descriptive epidemiology of scrapie in Great Britain: results of a postal survey.
The Veterinary Record 146, 455-461
- Holada, K., Vostal, J.G., Theisen, P.W., MacAuley, C., Gregori, L., Rohwer, R.G. (2002):
Scrapie Infectivity in Hamster Blood is not associated with Platelets.
Journal of Virology 76, 4649-4650
- Hope, J. (2000):
Prions and neurodegenerative diseases.
Genetics and Development 10, 568-574
- Hörnlimann, B. (2001a):
Historische Einführung: Prionen und Prionkrankheiten
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter, S. 3-20

- Hörnlimann, B. (2001b):
Portrait der Kuru
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 141-146
- Hörnlimann, B. (2001c):
Portrait der BSE beim Rind
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 173-180
- Hörnlimann, B., Alpers, M. (2001):
Die Epidemiologie der Kuru
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 312-319
- Hörnlimann, B., Kretzschmar, H., Windl, O., Aguzzi, A. (2001):
Die Überwachung der Prionkrankheiten des Menschen
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 239-246
- Houston, F., Foster, J. D., Chong, A., Hunter, N., Bostock, C. J. (2000):
Transmission of BSE by blood transfusion in sheep.
The Lancet 356, 999
- Houston, E. F., Halliday, S. I., Jeffrey, M., Goldmann, W., Hunter, N. (2002):
New Zealand sheep with scrapie-susceptible PrP genotypes succumb to experimental challenge
with a sheep-passaged scrapie isolate (SSBP/1).
Journal of General Virology 83, 1247-1250
- Huang, F.-P., Farquhar, Ch. F., Mabbott, N. A., Bruce, M. E., MacPherson, G. G. (2002):
Migrating intestinal dendritic cells transport PRP^{Sc} from the gut.
Journal of General Virology 83, 267-271
- Hunter, N., Foster, J. D., Goldmann, W., Stear, M. J., Hope, J., Bostock, C. (1996):
Natural scrapie in a closed flock of Cheviot sheep occurs only in specific PrP genotypes.
Archives of Virology 141, 809-824
- Hunter, N., Moore, L., Hosie, B. D., Dingwall, W. S., Greig, A. (1997a):
Association between natural scrapie and PrP genotype in a flock of Suffolk sheep in Scotland.
The Veterinary Record 140, 59-63
- Hunter, N., Goldmann, W., Foster, J. D., Cairns, D., Smith, G. (1997b):
Natural scrapie and PrP genotype: case-control studies in British sheep.
The Veterinary Record 141, 137-140
- Hunter, N., Cairns, D., Foster, J. D., Smith, G., Goldmann, W., Donnelly, K. (1997c):
Is scrapie solely a genetic disease?
Nature 386, 137

- Hunter, N., Cairns, D. (1998):
Scrapie-free Merino and Poll Dorset sheep from Australia and New Zealand have normal frequencies of scrapie-susceptible PrP genotypes.
Journal of General Virology 79, 2079-2082
- Hunter, N., Foster, J., Chong, A., McCutcheon, S., Parnham, D., Eaton, S., MacKenzie, C., Houston, F. (2002):
Transmission of prion diseases by blood transfusion.
Journal of General Virology 83, 2897-2905
- Hunter, N. (2003):
Scrapie and experimentell BSE in sheep.
British Medical Bulletin 66, 171-183
- Ingrosso, L., Pisani, F., Pocchiari, F. (1999):
Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route.
Journal of General Virology 80, 3043-3047
- Jackman, R., Everest, D. J., Schmerr, M. J., Khawaja, M., Keep, P., Docherty, J. (2006):
Evaluation of a preclinical blood test for scrapie in sheep using immunocapillary electrophoresis.
Journal of AOAC International 89, 720-727
- Jeffrey, M., Ryder, S., Martin, S., Hawkins, S.A.C., Terry, L., Berthelin-Baker, C., Bellworthy, S. J. (2001a):
Oral Inoculation of Sheep with the Agent of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). 1. Onset and Distribution of Disease-specific PrP Accumulation in Brain and Viscera.
Journal of Comparative Pathology 124, 280-289
- Jeffrey, M., Martin, S., Thomson, J. R., Dingwall, W. S., Begara-McGorum, I., González, L. (2001b):
Onset and Distribution of Tissue PrP Accumulation in Scrapie-affected Suffolk Sheep as Demonstrated by Sequential Necropsies and Tonsillar Biopsies.
Journal of Comparative Pathology 125, 48-57
- Jeffrey, M., Martin, S., González, L., Ryder, S. J., Bellworthy, S. J., Jackman, R. (2001c):
Differential Diagnosis of Infections with the Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)
Journal of Comparative Pathology 125, 271-284
- Johnson, C. J., Phillips, K. E., Schramm, P. T., McKenzie, D., Aiken, J. M., Pedersen, J. A. (2006):
Prions Adhere to Soil Minerals and Remain Infectious.
Public Library of Science Pathogens 2, 296-302
- Junghans, F., Teufel, B., Buschmann, A., Steng, G., Groschup, M. H. (1998):
Genotyping of German sheep with respect to scrapie susceptibility.
The Veterinary Record 143, 340-341
- Kaesler, P. S., Klein, M. A., Schwarz, P., Aguzzi, A. (2001):
Efficient Lymphoreticular Prion Propagation Requires PrPC in Stromal and Hematopoietic Cells.
Journal of Virology 75, 7097-7106

- Kao, R. R., Gravenor, M. B., Baylis, M., Bostock, C. J., Chihota, C. M., Evans, J. C., Goldmann, W., Smith, A. J. A., McLean, A. R. (2002):
The Potential Size and Duration of an Epidemic of Bovine Spongiform Encephalopathy in British sheep.
Science 295, 332-335
- Kariv-Inbal, Z., Ben-Hur, T., Grigoriadis, N. C., Engelstein, R., Gabizon, R. (2006):
Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity.
Neurodegenerative Diseases 3, 123-128
- Kim, H., O'Rourke, K. I., Walter, M., Purchase, H. G., Enck, J., Shin, T.K. (2001):
Immunohistochemical detection of scrapie prion proteins in clinically normal sheep in Pennsylvania.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 13, 89-91
- Kimberlin, R. H., Walker, C. A. (1977):
Characteristics of a Short Incubation Model of Scrapie in the Golden Hamster.
Journal of General Virology 34, 295-304
- Kimberlin, R. H., Walker, C. A. (1979):
Pathogenesis of Mouse Scrapie: Dynamics of agent replication in spleen, spinal cord and brain after infection by different routes.
Journal of Comparative Pathology 89, 551-563
- Kimberlin, R. H., Field, H.J., Walker, C. A. (1983):
Pathogenesis of mouse scrapie: evidence for spread of infection from central to peripheral nervous system.
Journal of General Virology 64, 713-716
- Kimberlin, R. H., Walker, C. A. (1989a):
The role of the spleen in the neuroinvasion of scrapie in mice.
Virus Research 12, 201-212
- Kimberlin, R. H., Walker, C. A. (1989b):
Pathogenesis of Scrapie in Mice after intragastric infection.
Virus Research 12, 213-220
- Knight, R., Brazier, M., Collins, S. J. (2004):
Human Prion Diseases: Cause, Clinical and Diagnostic Aspects.
In Rabenau, Cinatl, Doerr (Hrsg.): *Prions*; Verlag Karger, S. 72-97
- König, H. E., Liebich, H.-G. (2002):
Immunsystem und lymphatische Organe (Organa lymphopoetica)
In König, Liebich (Hrsg.): *Anatomie der Haussäugetiere*; Verlag Schattauer, S. 189-202
- König, H. E., Liebich, H.-G., Cervený, C. (2002):
Nervensystem (Systema nervosum)
in König, Liebich (Hrsg.): *Anatomie der Haussäugetiere*; Verlag Schattauer, S. 203-276

Konold, T., Hee Lee, Y., Stack, M. J., Horrocks, C., Green, R. B., Chaplin, M., Simmons, M. M., Hawkins, S. A. C., Lockey, R., Spiropoulos, J., Wilesmith, J. W., Wells, G. A. H. (2006):
Different prion disease phenotypes result from inoculation of cattle with two temporally separated sources of sheep scrapie from Great Britain.
BMC Veterinary Research 2:31

Konold, T., Davis, A., Bone, G., Bracegirdle, J., Everitt, S., Chaplin, M., Saunders, G. C., Cawthraw, S., Simmons, M. M. (2007):
Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report.
BMC Veterinary Research 3:2

Konold, T., Moore, S. J., Bellworthy, S. J., Simmons, H. A. (2008):
Evidence of scrapie transmission via milk.
BMC Veterinary Research 4:14

Koster, T., Singh, K., Zimmermann, M., Gruys, E. (2003):
Emerging therapeutic agents for transmissible spongiform encephalopathies: a review.
Journal of Veterinary Pharmacology 26, 315-326

Lammerding, A. M. (1997):
An Overview of Microbial Food Safety Risk Assessment.
Journal of Food Protection 60, 1420-1425

Langeveld, J. P. M., Jacobs, J. G., Erkens, J. H. F., Bossers, A., van Zijderveld, F. G., van Keulen, L. J. M. (2006):
Rapid and discriminatory diagnosis of scrapie and BSE in retro-pharyngeal lymph nodes of sheep.
BMC Veterinary Research 2:19

Lasch, P., Beekes, M., Schmitt, J., Naumann, D. (2007):
Detection of preclinical scrapie from serum by infrared spectroscopy and chemometrics.
Analytical and Bioanalytical Chemistry 387, 1791-1800

Lasmézas, C. I., Cesbron, J.-Y., Deslys, J.-P., Demaimay, R., Adjou, K. T., Rioux, R., Lemaire, C., Locht, C., Dormont, D. (1996):
Immune System-Dependent and -Independent Replication of the Scrapie Agent.
Journal of Virology 70, 1292-1295

Le Dur, A., Béringue, V., Andréoletti, O., Reine, F., Lan Lai, T., Baron, T., Bratberg, B., Vilotte, J.-L., Sarradin, P., Benestad, S. L., Laude, H. (2005):
A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 102, 44, 16031-16036

Legname, G., Baskakov, I. V., Nguyen, H.-O. B., Riesner, D., Cohen, F. E., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B. (2004):
Synthetic Mammalian Prions.
Science 305, 673-676

Lezmi, S., Martin, S., Simon, S., Comoy, E., Bencsik, A., Deslys, J.-P., Grassi, J., Jeffrey, M., Baron, T. (2004):

Comparative Molecular Analysis of the Abnormal Prion Protein in Field Scrapie Cases and Experimental Bovine Spongiforme Encephalopathy in Sheep by Use of Western Blotting and Immunohistochemical Methods.

Journal of Virology 78, 3654-3662

Lezmi, S., Ronzon, F., Bencsik, A., Bedin, A., Calavas, D., Richard, Y., Simon, S., Grassi, J., Baron, T. (2006):

PrP^d accumulation in organs of ARQ/ARQ sheep experimentally infected with BSE by peripheral routes.

Acta Biochimica Polonica 53, 399-405

Ligos, C., Jeffrey, M., Ryder, S. J., Bellworthy, S. J., Simmons, M. M. (2002):

Distinction of Scrapie Phenotypes in Sheep by Lesion Profiling.

Journal of Comparative Pathology 127, 45-57

Llewelyn, C. A., Hewitt, P. E., Knight, R. S. G., Amar, K., Cousens, S., Mackenzie, J., Will, R. G. (2004):

Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob by blood transfusion.

Lancet 363, 417-421

Lühken, G., Buschmann, A., Brandt, H., Eiden, M., Groschup, M. H., Erhardt, G. (2007):

Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases.

Veterinary Research 38, 65-80

Lupi, O. (2003):

Could ectoparasites act as vectors for prion diseases?

International Journal of Dermatology 42, 425-429

Mabbott, N. A., Bruce, M. E. (2001):

The immunobiology of TSE diseases.

Journal of General Virology 82, 2307-2318

Madec, J.-Y., Simon, S., Lezmi, S., Bencsik, A., Grassi, J., Baron, T. (2004):

Abnormal prion protein in genetically resistant sheep from a scrapie-infected flock.

Journal of General Virology 85, 3483-3486

Maignien, T., Lasmézas, C. I., Beringue, V., Dormont, D., Deslys, J.-P. (1999):

Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents.

Journal of General Virology 80, 3035-3042

McBride, P.A., Schulz-Schaeffer, W.J., Donaldson, M., Bruce, M., Diring, H., Kretschmar, H. A., Beekes, M. (2001):

Early Spread of Scrapie from the Gastrointestinal Tract to the Central Nervous System Involves Autonomic Fibers of the Splanchnic and Vagus Nerves.

Journal of Virology 75, 9320-9327

Mead, S., Stumpf, M.P.H., Whitfield, J., Beck, J.A., Poulter, M., Campbell, T., Uphill, J.B., Goldstein, D., Alpers, M., Fisher, E. M. C., Collinge, J. (2003):
Balancing Selection at the Prion Protein Gene Consistent with Prehistoric Kurulike Epidemics.
Science 300, 640-643

Mohan, J., Bruce, M. E., Mabbott, N. A. (2005):
Neuroinvasion by Scrapie following Inoculation via the Skin Is Independent of Migratory Langerhans Cells.
Journal of Virology 79, 1888-1897

Moreno, C. R., Moazami-Goudarzi, K., Laurent, P., Cazeau, G., Andreoletti, O., Chadi, S., Elsen, J. M., Calavas, D. (2007):
Which PrP haplotypes in a French sheep population are the most susceptible to atypical scrapie?
Archives of Virology 152, 1229-1232

Mulcahy, E. R., Bartz, J. C., Kincaid, A. E., Bessen, R. A. (2004):
Prion Infection of Skeletal Muscle Cells and Papillae in the Tongue.
Journal of Virology 78, 6792-6798

Nentwig, A., Oevermann, A., Heim, D., Botteron, C., Zellweger, K., Drögemüller, C., Zurbriggen, A., Seuberlich, T. (2007):
Diversity in Neuroanatomical Distribution of Abnormal Prion Protein in Atypical Scrapie.
Public Library of Science Pathogens 3, 743-751

Office International des Epizooties (OIE) (2006):
HANDISTATUS II Annual animal disease status. WORLD 1996-2004 Scrapie/BSE.
www.oie.int 08.03.2005

Office International des Epizooties (OIE) (2008):
World animal health situation.
www.oie.int 06.05.2008

Orge, L., Galo, A., Machado, C., Lima, C., Ochoa, C., Silva, J., Ramos, M., Simas, J. P. (2004):
Identification of putative atypical scrapie in sheep in Portugal.
Journal of General Virology 85, 3487-3491

O'Rourke, K. I., Holyoak, G. R., Clark, W. W., Mickelson, J. R., Wang, S., Melco, R. P., Besser, T. E., Foote, W. C. (1997):
PrP genotypes and experimental scrapie in orally inoculated Suffolk sheep in the United States.
Journal of General Virology 78, 975-978

O'Rourke, K. I., Baszler, T. V., Parish, S. M., Knowles, D. P. (1998):
Preclinical detection of PrP^{Sc} in nictitating membrane lymphoid tissue of sheep.
The Veterinary Record 142, 489-491

O'Rourke, K. I., Baszler, T. V., Besser, T. E., Miller, J. M., Cutlip, R. C., Wells, G. A. H., Ryder, S. J., Parish, S. M., Hamir, A. N., Cockett, N. E., Jenny, A., Knowles, D. P. (2000):
Preclinical Diagnosis of Scrapie by Immunohistochemistry of Third Eyelid Lymphoid Tissue.
Journal of Clinical Microbiology 38, 3254-3259

- O'Rourke, K. I., Duncan, J. V., Logan, J. R., Anderson, A. K., Norden, D. K., Williams, E. S., Combs B. A., Stobart, R. H., Moss, G. E., Sutton, D. L. (2002):
Active surveillance for scrapie by third eyelid biopsy and genetic susceptibility testing of flocks of sheep in Wyoming.
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 9, 966-971
- Owen, J. P., Maddison, B. C., Whitlam, G. C., Gough, K. C. (2007):
Use of thermolysin in the diagnosis of prion diseases.
Molecular Biotechnology 35, 161-170
- Pattison, I. H., Gordon, W. S., Millson, G. C. (1959):
Experimental Production of Scrapie in Goats.
Journal of Comparative Pathology 69, 300-313
- Pattison, I. H., Millson, G. C. (1961a):
Scrapie produced experimentally in goats with special reference to the clinical syndrom.
Journal of Comparative Pathology 71, 101-109
- Pattison, I. H., Millson, G. C. (1961b):
Experimental transmission of scrapie to goats and sheep by oral route.
Journal of Comparative Pathology 71, 171-176
- Pattison, I. H., Millson, G. C. (1962):
Distribution of the scrapie agent in the tissues of experimentally inoculated goats.
Journal of Comparative Pathology 72, 233-244
- Pattison, I. H., Hoare, M. N., Jebbett, J. N., Watson, W. A. (1972):
Spread of Scrapie to Sheep and Goats by Oral Dosing with Foetal Membranes from Scrapie-affected Sheep.
The Veterinary Record 90, 465-468
- Pattison, I. H., Hoare, M. N., Jebbett, J. N., Watson, W. A. (1974):
Further observations on the production of Scrapie in sheep by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep.
British Veterinary Journal 130, 65-67
- Peden, A. H., Ritchie, D. L., Head, M. W., Ironside, J. W. (2006):
Detection and Localization of PrP^{Sc} in the Skeletal Muscle of Patients with Variant, Iatrogenic, and Sporadic Forms of Creutzfeldt-Jakob Disease.
American Journal of Pathology 168, 927-935
- Pfeifer, A., Eigenbrod, S., Al-Khadra, S., Hofmann, A., Mitteregger, G., Moser, M., Bertsch, U., Kretzschmar, H. (2006):
Lentivector-mediated RNAi efficiently suppresses prion protein and prolongs survival of scrapie-infected mice.
Journal of Clinical Investigation 116, 3204-3210
- Post, K., Riesner, D., Walldorf, V., Mehlhorn, H. (1999):
Fly larvae and pupae as vectors for scrapie.
Lancet 354, 1969-1970

Prinz, M., Montrasio, F., Klein, M. A., Schwarz, P., Priller, J., Odermatt, B., Pfeffer, K., Aguzzi, A. (2002):

Lymph nodal prion replication and neuroinvasion in mice devoid of follicular dendritic cells.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99, 919-924

Prinz, M., Heikenwalder, M., Junt, T., Schwarz, P., Glatzel, M., Heppner, F. L., Fu, Y.-X., Lipp, M., Aguzzi, A. (2003):

Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion.
Nature 425, 957-962

Prusiner, S. B. (1982):

Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie.
Science 216, 136-144

Prusiner, S. B. (1998):

Prions.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95, 13363-13383

Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. (1998)

Hildebrandt, H. (Hrsg.); Verlag Walter de Gruyter

Quaglio, E., Chiesa, R., Harris, D. A. (2001):

Copper converts the Cellular Prion Protein into a protease-resistant Species that is distinct from the Scrapie Isoform.

The Journal of Biological Chemistry 276, 14, 11432-11438

Race, R., Jenny, A., Sutton, D. (1998):

Scrapie Infectivity and Proteinase K-Resistant Prion Protein in Sheep Placenta, Brain, Spleen, and Lymph Node: Implications for Transmission and Antemortem Diagnosis.

The Journal of Infectious Diseases 178, 949-953

Race, R., Oldstone, M., Chesebro, B. (2000):

Entry versus Blockade of Brain Infection following Oral or Intraperitoneal Scrapie Administration: Role of Prion Protein Expression in Peripheral Nerves and Spleen.

Journal of Virology 74, 828-833

Race, R., Meade-White, K., Raines, A., Raymond, G.J., Caughey, B., Chesebro, B. (2002):

Subclinical Scrapie Infection in a Resistant Species: Persistence, Replication, and Adaptation of Infectivity during Four Passages.

The Journal of Infectious Diseases 186, 166-170

Raymond, G. J., Hope, J., Kocisko, D. A., Priola, S. A., Raymond, L. D., Bossers, A., Ironside, J., Will, R. G., Chen, S. G., Petersen, R. B., Gambetti, P., Rubenstein, R., Smits, M. A., Lansbury Jr., P. T., Caughey, B. (1997):

Molecular Assessment of the Potential Transmissibilities of BSE and Scrapie to Humans.

Nature 388, 285-288

Reckzeh, C., Hoffmann, C., Buschmann, A., Buda, S., Budras, K. D., Reckling, K. F., Bellmann, S., Knobloch, H., Erhardt, G., Fries, R., Groschup, M. H. (2007):

Rapid testing leads to the underestimation of the scrapie prevalence in an affected sheep and goat flock.

Veterinary Microbiology 123, 320-327

- Ridley, R. M., Baker, H. F. (1995):
The myth of maternal transmission of spongiform encephalopathy.
British Medical Journal 311, 1071-1075
- Ridley, R. M., Baker, H. F. (1996):
No maternal transmission?
Nature 384, 17
- Robert-Koch-Institut (2002):
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in Deutschland im Jahr 2001.
Epidemiologisches Bulletin 41, 343-345
- Robert-Koch-Institut (2003):
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Jahr 2002.
Epidemiologisches Bulletin 45, 366-368
- Robinson, M. M., Hadlow, W. J., Knowles, D. P., Huff, T. P., Lacy, P. A., Marsh, R. F., Gorham, J. R. (1995):
Experimental Infection of Cattle with the Agents of Transmissible Mink Encephalopathy
Journal of Comparative Pathology 113, 241-251
- Saá, P., Castilla, J., Soto, C. (2006):
Presymptomatic detection of prions in blood.
Science 313, 92-94
- Saunders, G. C., Cawthraw, S., Mountjoy, S. J., Hope, J., Windl, O. (2006):
PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain.
Journal of General Virology 87, 3141-3149
- Schreuder, B. E. C., van Keulen, L. J. M., Vromans, M. E. W., Langeveld, J. P. M., Smits, M. A. (1996):
Preclinical test for prion diseases.
Nature 381, 563
- Schreuder, B. E. C., van Keulen, L. J. M., Vromans, M. E. W., Langeveld, J. P. M., Smits, M. A. (1998):
Tonsillar biopsy and PrP^{Sc} detection in the preclinical diagnosis of scrapie.
The Veterinary Record 142, 564-568
- Schummer, A., Wilkens, H. (1987):
Rumpfdarm
In Nickel, Schummer, Seiferle (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II; Verlag Paul Parey, S. 100-212
- Schütt-Abraham, I. (2002):
BSE-Prävention im Lebendbereich.
Fleischwirtschaft 82/8, 105-108
- Schütt-Abraham, I. (2003):
TSE im Schaf / BSE im Schaf?
Fleischwirtschaft 83/6, 106-109

Schwägele, F., Müller, E., Fischer, K., Kolb, R., Moje, M., Troeger, K. (2002):
Nachweis von Gewebe des ZNS auf Rinderschlachtierkörpern nach Absaugen des Rückenmarks.
Fleischwirtschaft 82/6, 118-120

Scientific Steering Committee (2001):
Opinion on: Adipose tissue associated with the digestive tract of cattle, sheep and goats: an
appreciation of possible TSE risks.
Adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 28-29 June

Scientific Steering Committee (2002a):
Opinion on: TSE infectivity distribution in ruminant tissues.
Adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 10-11 January

Scientific Steering Committee (2002b):
Update of the opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues.
Initially adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 10-11 January 2002 and
amended at its Meeting of 7-8 November

Scientific Steering Committee (2002c):
Strategy to investigate the possible presence of BSE in sheep.
Report of the TSE/BSE ad hoc group.

Scientific Steering Committee (2002d):
The safety of bovine Embryos.
Amendment to the SSC Opinion of 18-19 March 1999 on the possible vertical transmission of
Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).
Adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 16 May

Scott, M. R., Will, R., Ironside, J., Nguyen, H.-O. B., Tremblay, P., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B.
(1999):
Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96, 15137-15142

Seidel, B., Thomzig, A., Buschmann, A., Groschup, M. H., Peters, R., Beekes, M., Terytze, K.
(2007):
Scrapie Agent (Strain 263K) Can Transmit Disease via the Oral Route after Persistence in Soil over
Years.
Public Library of Science Pathogens 5, 1-8

Seiferle, E. (1992):
Nervensystem
In Nickel, Schummer, Seiferle (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Verlag Paul Parey, S.
249-251

Seuberlich, T., Botteron, C., Benestad, S. L., Brünisholz, H., Wyss, R., Kihm, U., Schwermer, H.,
Friess, M., Nicolier, A., Heim, D., Zurbriggen, A. (2007):
Atypical scrapie in a Swiss goat and implications for transmissible spongiform encephalopathy
surveillance.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 19, 2-8

Sigurdson, C. J., Williams, E. S., Miller, M. W., Spraker, T. R., O'Rourke, K. I., Hoover, E. A. (1999):

Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PrP^{res} in mule deer fawns (*Odocoileus hemionus*).

Journal of General Virology 80, 2757-2764

Sigurdson, C. J., Spraker, T. R., Miller, M. W., Oesch, B., Hoover, E. A. (2001):

PrP^{CWD} in the myenteric plexus, vagosympathetic trunk and endocrine glands of deer with chronic wasting disease.

Journal of General Virology 82, 2327-2334

Sigurdsson, B. (1954):

RIDA, a chronic encephalitis of sheep.

With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics.

British Veterinary Journal 110, 341-354

Simmons, M. M., Konold, T., Simmons, H. A., Spencer, Y. I., Lockey, R., Spiropoulos, J., Everitt, S., Clifford, D. (2007):

Experimental transmission of atypical scrapie to sheep.

BMC Veterinary Research 3:20

Sofianidis, G., Psychas, V., Billinis, C., Spyrou, V., Argyroudis, S., Vlemmas, I. (2008):

Atypical PrP(sc) Distribution in Goats Naturally Affected with Scrapie.

Journal of Comparative Pathology 138, 90-101

Somerville, R. A., Chong, A., Mulqueen, O. U., Birkett, C. R., Wood, S. C. E. R., Hope, J. (1997):

Biochemical typing of scrapie strains.

Nature 386, 564

Statistisches Bundesamt Deutschland (destatis) (2008):

Erzeugung und Verbrauch von Nahrungsmitteln. 15.05.2008

Tierische Erzeugung. 13.05.2008

www.destatis.de

Statistisches Bundesamt Deutschland (destatis) (2009):

Tierische Erzeugung. 20.08.2009

www.destatis.de

Stoltenburg-Didinger, G. (2002):

Durch Prione verursachte Krankheiten.

Fleischwirtschaft 82/7, 107-110

Taylor, D. M., McConnell, I., Fraser, H. (1996):

Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice.

Journal of General Virology 77, 1595-1599

Thackray, A. M., Klein, M. A., Aguzzi, A., Bujdoso, R. (2002):

Chronic subclinical prion disease induced by low-dose inoculum.

Journal of Virology 76, 2510-2517

Thackray, A. M., Klein, M. A., Bujdoso, R. (2003):
Subclinical Prion Disease Induced by Oral Inoculation.
Journal of Virology 77, 7991-7998

Thomé, H. (1999):
Mundhöhle und Schlundkopf
in Nickel, Schummer, Seiferle (Hrsg.): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*; Verlag Paul Parey, S.
89-102

Thomzig, A., Schulz-Schaeffer, W., Kratzel, C., Mai, J., Beekes, M. (2004):
Preclinical deposition of pathological prion protein PrP^{Sc} in muscles of hamsters orally exposed to
scrapie.
The Journal of Clinical Investigation 113, 1465-1472

Thomzig, A., Schulz-Schaeffer, W., Wrede, A., Wemheuer, W., Brenig, B., Kratzel, C., Lemmer,
K., Beekes, M. (2007):
Accumulation of Pathological Prion Protein PrP^{Sc} in the Skin of Animals with Experimental and
Natural Scrapie.
Public Library of Science Pathogens 3, 659-667

Thuring, C. M. A., van Keulen, L. J. M., Langeveld, J. P. M., Vromans, M. E. W., van Zijderveld, F.
G., Sweeney, T. (2005):
Immunohistochemical Distinction between Preclinical Bovine Spongiform Encephalopathy and
Scrapie Infection in Sheep.
Journal of Comparative Pathology 132, 59-69

Tsukui, K., Takata, M., Tadokoro, K. (2007):
A potential blood test for transmissible spongiform encephalopathies by detecting carbohydrate-
dependent aggregates of PrPres-like proteins in scrapie-infected hamster plasma.
Microbiology and Immunology 51, 1221-1231

Ulvund, M. J. (2001):
Die Klinik der Scrapie
In Hörnlmann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): *Prionen und Prionkrankheiten*; Verlag de Gruyter,
S. 284-289

Valdez, R. A., Rock, M. J., Anderson, A. K., O'Rourke, K. I. (2003):
Immunohistochemical detection and distribution of prion protein in a goat with natural scrapie.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 15, 157-162

van Keulen, L. J. M., Schreuder, B. E. C., Meloen, R. H., Mooij-Harkes, G., Vromans, M. E. W.,
Langeveld, J. P. M. (1996):
Immunohistochemical Detection of Prion Protein in Lymphoid Tissues of Sheep with Natural
Scrapie.
Journal of Clinical Microbiology 34, 1228-1231

van Keulen, L. J. M., Schreuder, B. E. C., Vromans, M. E. W., Langeveld, J. P. M., Smits, M. A.
(1999):
Scrapie-associated Prion Protein in the Gastrointestinal Tract of Sheep with Natural Scrapie.
Journal of Comparative Pathology 121, 55-63

- van Keulen, L. J. M., Schreuder, B. E. C., Vromans, M. E. W., Langeveld, J. P. M., Smits, M. A. (2000):
Pathogenesis of natural scrapie in sheep.
Archives of Virology 16, 57-71
- van Keulen, L. J. M., Vromans, M. E. W., van Zijderveld, F. G. (2002):
Early and late pathogenesis of natural scrapie infection in sheep.
Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica 110, 23-32
- van Keulen, L. J. M., Vromans, M. E. W., Dolstra, C. H., Bossers, A., van Zijderveld, F. G. (2008):
Pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in sheep.
Archives of Virology 153, 445-453
- Vascellari, M., Nonno, R., Mutinelli, F., Bigolaro, M., Di Bari, M. A., Melchiotti, E., Marcon, S., D'Agostino, C., Vaccari, G., Conte, M., De Grossi, L., Rosone, F., Giordani, F., Agrimi, U. (2007):
PrP^{Sc} in Salivary Glands of Scrapie-Affected Sheep.
Journal of Virology 81, 4872-4876
- Vey, M., Pilkuhn, S., Wille, H., Nixon, R., DeArmond, S. J., Smart, E. J., Anderson, R. G. W., Taraboulos, A., Prusiner, S. B. (1996):
Subcellular colocalization of the cellular and scrapie prion proteins in caveolae-like membranous domains.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93, 14945-14949
- Vollmerhaus, B. (1996):
Lymphatische Organe
In Nickel, Schummer, Seiferle (Hrsg.): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*; Verlag Paul Parey, S. 277-301
- Weissmann, C., Enari, M., Klöhn, P.-C., Rossi, D., Flechsig, E. (2002):
Transmission of Prions.
The Journal of Infectious Diseases 186, 157-165
- WHO (1997):
Report of a WHO Consultation on Medicinal and other Products in Relation to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies.
WHO-Report, 24-26 March, Geneva, Switzerland
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B. M., Atkinson, M. J. (1991):
Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin.
The Veterinary Record 128, 199-203
- Will, R. G. (2001):
Portrait der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): *Prionen und Prionkrankheiten*; Verlag de Gruyter, S. 152-157
- Williams, E. S. (2001):
Portrait der chronisch zehrenden Krankheit der Hirschartigen (CWD)
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): *Prionen und Prionkrankheiten*; Verlag de Gruyter, S. 186-190

Wilson, R., Crouch, E. A. C. (1987):
Risk Assessment and Comparisons: An Introduction.
Science 236, 267-270

www.chefkoch.de, 20.08.2009

www.dialyse.de, 20.08.2009

www.daskochrezept.de, 20.08.2009

www.foodplaner.de, 20.08.2009

www.kirchenweb.at/kochrezepte/, 20.08.2009

www.kochmix.de, 20.08.2009

www.rezepte-guru.de, 20.08.2009

www.webkoch.de, 20.08.2009

Zentrale Markt- und Preisberichtsstelle (zmp) (2008):
Agrarmärkte 2007/Vieh und Fleisch.
www.zmp.de 13.05.2008

Zerr, I., Poser, S. (2001):
Die Epidemiologie und Risikofaktoren der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 299-305

Zerr, I., Gefeller, O., Kretzschmar, H., Poser, S. (2001):
Die epidemiologische Erfassung der Prionkrankheiten des Menschen
In Hörnlimann, Riesner, Kretzschmar (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten; Verlag de Gruyter,
S. 306-311

8.2 Rechtsvorschriften

8.2.1 EU-Rechtsvorschriften

VO (EG) 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien. Abl. der EG L147 vom 22. Mai 2001.

Verordnung (EG) 852/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29.04.2004 über Lebensmittelhygiene. Abl. der EG L139/1 vom 30.04.2004.

VO (EG) 853/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29.04.2004 mit spezifischen Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs. Abl. der EG L139/55 vom 30.04.2004.

VO (EG) 854/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29.04.2004 mit besonderen Verfahrensvorschriften für die amtliche Überwachung von zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs. Abl. der EG L139/206 vom 30.04.2004.

VO (EG) 1774/2002 des europäischen Parlaments und des Rates vom 03.10.2002 mit Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte. Abl. der EG L273/1 vom 03.10.2002.

Richtlinie 2002/99/EG des Rates vom 16.12.2002 zur Festlegung von tiereseuchenrechtlichen Vorschriften für das Herstellen, die Verarbeitung, den Vertrieb und die Einfuhr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs, Abl. der EG L18/11 vom 23.01.2003.

VO (EG) 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28.01.2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit, Abl. der EG L31/1 vom 01.02.2002.

Richtlinie 2004/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21.04.2004 zur Aufhebung bestimmter Richtlinien über Lebensmittelhygiene und Hygienevorschriften für die Herstellung und das Inverkehrbringen von bestimmten, zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs sowie zur Änderung der Richtlinien 89/662/EWG des Rates und der Entscheidung 95/408/EG des Rates, Abl. der EG L157/33 vom 30.04.2004.

8.2.1.1 Aktualisierungen der VO (EG) 999/2001 (Stand: Mai 2008)

Geändert durch folgende Verordnungen:

- VO (EG) Nr. 1248/2001 der Kommission vom 22.6.2001, Abl. L 173 S. 12, 27.6.2001
- VO (EG) Nr. 1326/2001 der Kommission vom 29.6.2001, Abl. L 177 S. 60, 30.6.2001
- VO (EG) Nr. 270/2002 der Kommission vom 14.2.2002, Abl. L 45 S. 4, 15.2.2002
- VO (EG) Nr. 1494/2002 der Kommission vom 21.8.2002, Abl. L 225 S. 3, 22.8.2002
- VO (EG) Nr. 260/2003 der Kommission vom 12.2.2003, Abl. L 37 S. 7, 13.2.2003
- VO (EG) Nr. 650/2003 der Kommission vom 10.4.2003, Abl. L 95 S. 15, 11.4.2003
- VO (EG) Nr. 1053/2003 der Kommission vom 19.6.2003, Abl. L 152 S. 8, 20.6.2003
- VO (EG) Nr. 1128/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.6.2003, Abl. L 160 S. 1, 28.6.2003
- VO (EG) Nr. 1139/2003 der Kommission vom 27.6.2003, Abl. L 160 S. 22, 28.6.2003

- VO (EG) Nr. 1234/2003 der Kommission vom 10.7.2003, ABl. L 173 S. 6, 11.7.2003
- VO (EG) Nr. 1809/2003 der Kommission vom 15.10.2003, ABl. L 265 S. 10, 16.10.2003
- VO (EG) Nr. 1915/2003 der Kommission vom 30.10.2003, ABl. L 283 S. 29, 31.10.2003
- VO (EG) Nr. 2245/2003 der Kommission vom 19.12.2003, ABl. L 333 S. 28, 20.12.2003
- VO (EG) Nr. 876/2004 der Kommission vom 29.4.2004, ABl. L 162 S. 52, 30.4.2004
- VO (EG) Nr. 1471/2004 der Kommission vom 18.8.2004, ABl. L 271 S. 24, 19.8.2004
- VO (EG) Nr. 1492/2004 der Kommission vom 23.8.2004, ABl. L 274 S. 3, 24.8.2004
- VO (EG) Nr. 1993/2004 der Kommission vom 19.11.2004, ABl. L 344 S. 12, 20.11.2004
- VO (EG) Nr. 36/2005 der Kommission vom 12.1.2005, ABl. L 10 S. 9, 13.1.2005
- VO (EG) Nr. 214/2005 der Kommission vom 9.2.2005, ABl. L 37 S. 9, 10.2.2005
- VO (EG) Nr. 260/2005 der Kommission vom 16.2.2005, ABl. L 46 S. 31, 17.2.2005
- VO (EG) Nr. 932/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8.6.2005, ABl. L 163 S. 1, 23.6.2005
- VO (EG) Nr. 1292/2005 der Kommission vom 5.8.2005, ABl. L 205 S. 3, 6.8.2005
- VO (EG) Nr. 1974/2005 der Kommission vom 2.12.2005, ABl. L 317 S. 4, 3.12.2005
- VO (EG) Nr. 253/2006 der Kommission vom 14.2.2006, ABl. L 44 S. 9, 15.2.2006
- VO (EG) Nr. 339/2006 der Kommission vom 24.2.2006, ABl. L 55 S. 5, 25.2.2006
- VO (EG) Nr. 657/2006 der Kommission vom 10.4.2006, ABl. L 116 S. 9, 29.4.2006
- VO (EG) Nr. 688/2006 der Kommission vom 4.5.2006, ABl. L 120 S. 10, 5.5.2006
- VO (EG) Nr. 1041/2006 der Kommission vom 7.7.2006, ABl. L 187 S. 10, 8.7.2006
- VO (EG) Nr. 1791/2006 des Rates vom 20.11.2006, ABl. L 363 S. 1, 20.12.2006
- VO (EG) Nr. 1923/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18.12.2006, ABl. L 404 S. 1, 30.12.2006
- VO (EG) Nr. 722/2007 vom 25.6.2007, ABl. L 164 S. 7, 26.06.2007
- VO (EG) Nr. 727/2007 vom 26.6.2007, ABl. L 165 S. 8, 27.06.2007
- VO (EG) Nr. 1275/2007 vom 29.10.2007, ABl. L 284 S. 8, 30.10.2007
- VO (EG) Nr. 1428/2007 vom 04.12.2007, ABl. L 317 S. 61, 05.12.2007
- VO (EG) Nr. 357/2008 vom 22.4.2008, ABl. L 111 S. 3, 23.04.2008.

Geändert durch:

- Akte über die Bedingungen des Beitritts der Tschechischen Republik, der Republik Estland, der Republik Zypern, der Republik Lettland, der Republik Litauen, der Republik Ungarn, der Republik Malta, der Republik Polen, der Republik Slowenien und der Slowakischen Republik und die Anpassungen der die Europäische Union begründenden Verträge, ABl. L 236 S. 33, 23.9.2003

Berichtigt durch:

- Berichtigung, ABl. L 325 vom 8.12.2001, S. 35 (1326/2001)
- Berichtigung, ABl. L 43 vom 14.2.2002, S. 27 (1326/2001)
- Berichtigung, ABl. L 214 vom 26.8.2003, S. 80 (1139/2003)
- Berichtigung, ABl. L 214 vom 26.8.2003, S. 80 (1234/2003)
- Berichtigung, ABl. L 323 vom 10.12.2003, S. 14 (1234/2003)
- Berichtigung, ABl. L 283 vom 14.10.2006, S. 62 (1292/2005)
- Berichtigung, ABl. L 283 vom 14.10.2006, S. 62 (253/2006)
- Berichtigung, ABl. L 283 vom 14.10.2006, S. 63 (657/2006)

8.2.2 Nationale Rechtsvorschriften

Fleischhygiene-Verordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 29.6.2001, BGBl. I S. 1366, zuletzt geändert durch Artikel 16 der Verordnung vom 8.8.2007, BGBl. I S. 1816.

Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 26.4.2006, BGBl. I S. 945, zuletzt geändert durch Artikel 12 des Gesetzes vom 26.2.2008, BGBl. I S. 215.

Futtermittelverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 24.5.2007, BGBl. I S. 770, zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 20.2.2009, BGBl. I S. 400.

Zweite Futtermittel-Verwertungsverbotsverordnung vom 16.7.2001, BGBl. I S. 1656, zuletzt geändert durch Artikel 2 § 3 Abs. 27 des Gesetzes vom 1.9.2005, BGBl. I S. 2618.

VO zum Schutz gegen die Verschleppung von Tierseuchen im Viehverkehr (Viehverkehrsverordnung – ViehVerkV) vom 6. Juli 2007, BGBl. I S. 1274.

Verordnung zur Überwachung transmissibler spongiformer Enzephalopathien (TSE-Überwachungsverordnung) vom 13.12.2001, BGBl. I S. 3631, zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 11.12.2008, BGBl. I S. 2461.

TSE-Resistenzuchtverordnung vom 17.10.2005, BGBl. I S. 3028, geändert durch Artikel 415 der Verordnung vom 31.10.2006, BGBl. I S. 2407.

EG-Verfütterungsverbotsdurchführungsverordnung vom 31.08.2005, BGBl. I S. 2614, geändert durch Artikel 3 der Verordnung vom 22.12.2005, BGBl. I S. 3707.

TSE-Vorsorgeverordnung vom 20.12.2005, BGBl. I S. 3618.

Tierische Nebenprodukte-Beseitigungsgesetz vom 25.1.2004, BGBl. I S. 82, zuletzt geändert durch Artikel 16b des Gesetzes vom 13.4.2006, BGBl. I S. 855.

Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz – ArbSchG) vom 07.08.1996, BGBl. I S. 527, zuletzt geändert am 02.05.2002, BGBl. I S. 1246.

Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (BioStoffV) vom 27.01.1999, BGBl. I S. 50, zuletzt geändert 18.10.1999, BGBl. I S. 2059.

TRBA 500 – Allgemeine Hygienemaßnahmen: Mindestanforderungen. BArbBl. Heft 6/1999, S. 81-82.

Beschluss des Ausschusses für biologische Arbeitsstoffe (ABAS) Nummer 602: „Spezielle Massnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch BSE/TSE-Erreger.“ BArbBl. Heft 8/2001, S. 75-77, 4. Aktualisierung, Oktober 2003.

Verordnung zur Durchführung von Vorschriften des gemeinschaftlichen Lebensmittelhygienerechts vom 08.08.2007, BGBl. I S. 1816.

Lebensmittelhygiene-Verordnung vom 08.08.2007, BGBl. I S. 1816, 1817.

Tierische Lebensmittelhygiene-Verordnung vom 08.08.2007, BGBl. I S. 1816, 1828.

Tierische Lebensmittel-Überwachungsverordnung vom 08.08.2007, BGBl. I S. 1816, 1864.

Lebensmitteleinfuhr-Verordnung vom 08.08.2007, BGBl. I S. 1816, 1871.

Tierschutz-Schlachtverordnung vom 3.3.1997, BGBl. I S. 405, geändert durch Artikel 19 des Gesetzes vom 13.04.2006, BGBl. I S. 855.

Tierschutzgesetz (TierSchG) i.d.F. vom 25.05.1998, BGBl. I S.1105, geändert durch Artikel 2 des Gesetzes BGBl. I S. 530 vom 12.04.2001.

8.3 Tabellen

Tabelle 3.1: Isolate der SSBP/1-Familie	12
Tabelle 3.2: Isolierte Scrapie-Feldstämme	12
Tabelle 3.3: Anzahl der nvCJD-Diagnosen und –Todesfälle in UK (ANDREWS 2008).....	19
Tabelle 3.4: Anzahl der nvCJD-Diagnosen weltweit (DEPARTMENT OF HEALTH 2008)	20
Tabelle 3.5: Gehirnnerven und ihre Innervation nach KÖNIG u. LIEBICH (2002)	22
Tabelle 3.6: Einteilung der Spinalnerven nach KÖNIG u. LIEBICH (2002)	22
Tabelle 3.7: Aufteilung des Truncus sympathicus nach KÖNIG u. LIEBICH (2002) und BUDRAS et al. (1996)	23
Tabelle 3.8: Lymphzentren nach VOLLMERHAUS (1996) und KÖNIG u. LIEBICH (2002).....	25
Tabelle 3.9: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle weltweit nach OIE (Stand 06.05.2008)	28
Tabelle 3.10: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle weltweit unterteilt nach Kontinenten nach OIE (Stand 06.05.2008)	30
Tabelle 3.11: Anzahl und Verteilung der Scrapie-Fälle in der EU nach OIE (Stand 06.05.2008) ...	31
Tabelle 3.12: Anzahl der Scrapie-Fälle in Deutschland nach BMELV (2008a) (Stand: 07.05.2008)	32
Tabelle 3.13: Anzahl der BSE-Fälle weltweit nach OIE (außer UK/Stand: 06.05.2008).....	33
Tabelle 3.14: Anzahl der BSE-Fälle in UK nach OIE (Stand: 06.05.2008)	33
Tabelle 3.15: Länder mit ausschließlich importierten BSE-Fällen nach OIE (Stand: 09.01.2004) ..	33
Tabelle 3.16: Mögliche natürliche Übertragungswege von Scrapie-Prionen	34
Tabelle 3.17: An den Positionen 136/154/171 des Prion-Protein-Gens des Schafes mögliche Aminosäurenkodierung.....	36
Tabelle 3.18: Mögliche Kombinationen der Aminosäuren des Prion-Proteins des Schafes.....	36
Tabelle 3.19: Genotypen-Gruppen-Einteilung bei Schafen nach der damit verbundenen unterschiedlichen Resistenz gegenüber Scrapie.....	37
Tabelle 3.20: Prozentuale Verteilung der Genotypen der häufigsten deutschen Schafrassen nach JUNGHANS et al. (1998).....	37
Tabelle 3.21: Atypische Scrapie-Fälle von Schafen und Ziegen, die der Europäischen Kommission gemeldet wurden (EFSA 2005)	39
Tabelle 3.22: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen).....	49
Tabelle 3.23: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 3 (Feldinfektionen).....	50
Tabelle 3.24: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen des Genotyps G 1 und G 2 (Feldinfektionen).....	50
Tabelle 3.25: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen ohne Angabe des Genotyps (Feldinfektionen)	51
Tabelle 3.26: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafe des Genotyps G 5 (Feldinfektionen).....	53

Tabelle 3.27: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen des Genotyps G 3 (Feldinfektionen).....	54
Tabelle 3.28: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen des Genotyps G 1, G 2 und G 4 (Feldinfektionen).....	55
Tabelle 3.29: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Schafen ohne Angaben des Genotyps (Feldinfektionen).....	55
Tabelle 3.30: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen).....	56
Tabelle 3.31: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 3.....	57
Tabelle 3.32: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen des Genotyps G 1 und G 2 (Feldinfektionen).....	58
Tabelle 3.33: Nachweise von Scrapie-Prionen im peripheren Nervensystem von Schafen ohne Angaben des Genotyps (Feldinfektionen).....	58
Tabelle 3.34: Nachweise von Scrapie-Prionen im zentralen Nervensystem von Schafen des Genotyps G 5 (Feldinfektionen).....	59
Tabelle 3.35: Nachweise von Scrapie-Prionen im zentralen Nervensystem von Schafen des Genotyps G 1, G 2, G 3 und ohne Angaben (Feldinfektionen, Ausnahme *).....	60
Tabelle 3.36: Nachweise von Scrapie-Prionen in Organen von Schafen des Genotyps G 1, G 2, G 3 und G 5 (Feldinfektionen).....	61
Tabelle 3.37: Nachweise von Scrapie-Prionen in Schafen ohne Angabe des Genotyps in Organen, Skelettmuskulatur, Sekretionen, Exkretionen und Blut (Feldinfektionen)....	62
Tabelle 3.38: Inkubationszeit von Schafen nach intrazerebraler Infektion mit dem BSE-Agens....	63
Tabelle 3.39: Nachweise von BSE-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Schafen nach oraler Infektion.....	64
Tabelle 3.40: Nachweise von BSE-Prionen in der Milz von Schafen nach intrazerebraler Infektion.....	65
Tabelle 3.41: Nachweise von BSE-Prionen im Lymphgewebe von Schafen nach oraler Infektion	66
Tabelle 3.42: Nachweise von BSE-Prionen im Nervengewebe von Schafen nach oraler Infektion	68
Tabelle 3.43: Nachweise von BSE-Prionen in Organen, Skelettmuskulatur und Blut von Schafen nach oraler Infektion.....	70
Tabelle 3.44: Nachweise von Scrapie-Prionen im Gastrointestinaltrakt von Ziegen.....	72
Tabelle 3.45: Nachweise von Scrapie-Prionen im Lymphgewebe von Ziegen.....	72
Tabelle 3.46: Nachweise von Scrapie-Prionen im Nervensystem von Ziegen.....	73
Tabelle 3.47: Nachweise von Scrapie-Prionen in Organen, Skelettmuskulatur, Sekreten, Exkreten und Blut von Ziegen.....	73
Tabelle 3.48: Nachweise von Scrapie-Prionen bei Mäusen.....	75
Tabelle 3.49: Schaf- und Ziegenbestand in Deutschland (EUROSTAT 2008).....	77
Tabelle 3.50: Die häufigsten Schafrassen in Deutschland und ihre Genotypen (JUNGHANS et al. 1998).....	77
Tabelle 3.51: Import und Export lebender Schafe nach/von Deutschland (EUROSTAT 2008)...	78

Tabelle 3.52: Bruttoeigenerzeugung und Nettoerzeugung von Schaf- und Ziegenfleisch in Deutschland in Tonnen Schlachtgewicht (BMELV 2008b).....	78
Tabelle 3.53: Weltfleischerzeugung (Nettoerzeugung), in Mio. Tonnen (ZMP 2008).....	78
Tabelle 3.54: Schlachtzahlen von Schafen in der Europäischen Union (15 Länder) und Deutschland (EUROSTAT 2008)	79
Tabelle 3.55: Schlachtzahlen von Schafen aus dem In- und Ausland in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2008)	79
Tabelle 3.56: Schlachtzahlen von Ziegen in der Europäischen Union (15 Länder) und Deutschland (Eurostat 2008)	80
Tabelle 3.57: Schlachtungen von Schafen in- und ausländischer Herkunft und Schlachtungsart in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009)	80
Tabelle 3.58: Schlachtungen von Ziegen in- und ausländischer Herkunft und Schlachtungsart in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009)	81
Tabelle 3.59: Gewerbliche Schlachtungen und Hausschlachtungen in Deutschland nach ZMP.....	82
Tabelle 3.60: Grad der Selbstversorgung mit Schafen und Ziegen in Prozent in der Europäischen Union (15 Länder, 25 Länder ab 2004) und Deutschland (Eurostat 2008; DG Agriculture 2009).....	82
Tabelle 3.61: Verteilung des Scrapie- und BSE-Agens in verschiedenen Geweben beim Schaf.....	86
Tabelle 4.1: SRM bei Schafen und Ziegen nach VO (EG) 999/2001, zuletzt aktualisiert durch VO (EG) 722/2007, Anhang V, Absatz 1 b.....	89
Tabelle 4.2: Durchführung der Fleischuntersuchung nach VO (EG) 854/2004 Anhang I, Abschnitt IV, Kap. II, wenn kein Verdachtsfall vorliegt	94
Tabelle 4.3: zusätzliche Durchführungen der Fleischuntersuchung im Verdachtsfall nach VO (EG) 854/2004 Anhang I, Abschnitt IV, Kap. II.....	94
Tabelle 4: Glossar.....	151

8.4 Abbildungen

Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Strukturen von PrP ^C und PrP ^{Sc} (FOURNIER 2001)	8
Abbildung 3.2: Bildung und Abbau bzw. Akkumulation von PrP ^C und PrP ^{Sc} (FOURNIER 2001) .	9

8.5 Abkürzungen

ArbSchG	Arbeitsschutz-Gesetz
BGVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
BioStoffV	Verordnung zum Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe
BMELV	Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft
BSE	Bovine Spongiforme Encephalopathy, schwammartige Enzephalopathie der Rinder
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Disease, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
fCJD	familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
iCJD	iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
sCJD	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
nvCJD	neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
CWD	Chronic Wasting Disease, chronisch zehrende Krankheit der Hirschartigen
DC	dendritic cell, dendritische Zelle
Dfv	Deutsche Fachverlags GmbH
EC	European Commission, Europäische Kommission
EFSA	European Food Safety Authority
EG	Europäische Gemeinschaft
ENS	Enterisches Nervensystem
FDC	follicular-dendritic cell, follikular-dendritische Zelle
FFI	Fatal Familiar Insomnia, letale familiäre Schlaflosigkeit
FlHG	Fleischhygiene-Gesetz
FlHV	Fleischhygiene-Verordnung
FLI	Friedrich Loeffler-Institut
FSE	Feline Spongiforme Encephalopathy, schwammartige Enzephalopathie der Katzenartigen
GB	Great Britain, Großbritannien
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPI	Glykolipid-Phosphatidylinositol
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
i.c.	intracerebral
IHC	Immunhistochemie
i.m.	intramuskulär
i.n.	intranerval
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
Lc.	Lymphocentrum, Lymphzentrum
Ln.	Lymphonodus, Lymphknoten; Plural: Lymphonodi, Lnn.
LRS	Lymphoreticuläres System
Met	Methionin, Aminosäure
N.	Nervus
OIE	Office International des Epizooties, Internationales Tierseuchenamt, World Organisation for Animal Health
p.i.	post infectionem
PNG	Papua Neuguinea
PNS	peripheres Nervensystem
PP	Peyersche Platten
Prion	„Proteinaceous infectious particle“ mit Buchstabendreher zur einfacheren Aussprache

PRNP	Prion-Protein-Gen
PrP ^C	zelluläre Isoform des Prion-Proteins; apathogen
PrP ^C -II	am N-terminalen Ende verkürztes PrP ^C
PrP ^{Sc}	infektiöse Isoform des Prion-Proteins; als Superfix wird unabhängig von Spezies und Krankheit immer „Sc“ verwendet
RKI	Robert-Koch-Institut
SAF	Scrapie-assoziierte Fibrillen
s.c.	subcutan
SRM	spezifiziertes Risikomaterial
SSC	Scientific Steering Committee
StBA	Bundesamt für Statistik
TBA	Tierkörperbeseitigungsanstalt
TierSchG	Tierschutzgesetz
TierSchV	Tierschutz-Schlacht-Verordnung
TM	Tiermehl
TME	Transmissible Mink Encephalopathy, übertragbare Enzephalopathie der Nerze
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathien
u	unit, Einheit für die relative Molekularmasse
UK	United Kingdom, vereintes Königreich
Val	Valin, Aminosäure
VerfVerbG	Verfütterungs-Verbots-Gesetz
VerfVerbV	Verfütterungs-Verbots-Verordnung
VO	Verordnung
WB	Western Blotting
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheits-Organisation
ZMP	Zentrale Markt- und Preisberichtsstelle
ZNS	zentrales Nervensystem

8.6 Glossar

Die Angaben des Glossars sind folgenden Quellen entnommen: PSCHYREMBEL, DUDEN, BUDRAS et al. (1996), GROVES (1999).

Tabelle 4: Glossar

Fachbegriff	Erklärung
akinetischer Mutismus	Stummheit infolge Hemmung aller Sprechfunktionen
α -Helix	Sekundärstruktur von Peptiden und Proteinen; Anordnung von Aminosäuren, die durch Wasserstoff- und Disulfidbrücken fixiert wird; schraubenförmige Anordnung
Akkumulation	Häufung, Ansammlung
Amyloid	sich extrazellulär ablagernder Glykoproteinkomplex
anterograd	nach vorne läufig
Astrozytose	Sternzellvermehrung
autonomes Nervensystem	syn. vegetatives Nervensystem; enthält Teile des ZNS und des PNS; wird in Sympathicus, Parasympathicus und intramurales System unterteilt; regelt die Vitalfunktionen; nicht willkürlich zu beeinflussen
axonal	zum Neuriten (Axon) der Nervenzelle gerichtet
β -Faltblatt	Sekundärstruktur von Peptiden und Proteinen; Anordnung von Aminosäuren, die durch Wasserstoff- und Disulfidbrücken fixiert wird; Anordnung in Form einer Zickzack-Linie bzw. eines gefalteten Blattes
Bioassay	Kurzform von „biological assay“; experimentelle Infektion von Tieren; bevorzugt in homologer Spezies; zunehmend in transgenen Mäusen; qualitative Messungen (z.B. Krankheitssymptome) oder quantitative Messungen (z.B. Konzentration in best. Geweben) möglich
Chorea	extrapyramidales Syndrom mit Hyperkinesen und allg. Hypotonie der Muskulatur; Symptome: regellose, plötzlich einschließende unwillkürliche und häufig asymmetrische Bewegungen
Codon	Reihenfolge von drei Basen bzw. ihrer Nukleotide in der DNA bzw. als Kopie in der Messenger-RNA.
dendritische Zelle	Nervenzelle mit kurzen Fortsätzen (Dendriten)
Denervation	Durchtrennung nervaler Verbindungen
Domäne	hier: besonderes Gebiet eines Gens
„Drowsy“-Linie	Scrapie-Stämme, die als Hauptsymptom Schläfrigkeit/Apathie haben
Dysarthrie	Sprechstörung infolge Störung der an der Sprechmotorik beteiligten neuromuskulären Strukturen
Dysautonomie	Störung des vegetativen Nervensystems; Symptome: fehlende Tränensekretion, Schluckstörungen, Kreislaufunfähigkeit, fleckförmige Erytheme, Hyperhidrosis, anfallsweises Erbrechen, Verminderung der Schmerz- und Temperaturempfindung
Dysmetrie	falsche Abmessung von Zielbewegungen
Dystonie	fehlerhafter Spannungszustand von Muskeln, Gefäßen oder vegetativem Nervensystem

Fachbegriff	Erklärung
ELISA	Abk. für enzyme-linked immuno sorbent assay; sog. heterogener Enzym-Immunoassay, bei dem die gegen das zu bestimmende Antigen gerichteten spezif. Antikörper (bzw. bei Antikörperbestimmung homologes Testantigen) an eine Trägersubstanz gebunden vorliegen. An die nach Inkubation mit der Probe gebildeten Immunkomplexe lagern sich in einem nachfolgenden Schritt zugefügt, mit einem Enzym markierte Antikörper an. Durch Zugabe eines chromogenen Substrats zum Reaktionsansatz können die Immunkomplex-gebundenen Enzym-Substrat-Komplexe sichtbar gemacht werden.
Endocytose	Aufnahme von Makromolekülen und Partikeln durch aktiven Transport in die Zelle
Endothel	einschichtige zellige Auskleidung der Gefäße und serösen Höhlen
enterisches Nervensystem	syn. intramurales Nervensystem; Nervenfasern und Ganglien in der Wand von Hohlorganen; weisen in ihrer Funktion eine gewisse Selbständigkeit auf
Epiglottis	Kehldeckel
extrazellulär	außerhalb der Zelle
GPI-Anker	Glykolipid-Phosphatidylinositol dient als Verankerung des Prion-Proteins in der Zellmembran
Fatal	verhängnisvoll, unangenehm
Follikulär-Dendritische Zelle (FDC)	schlauch- oder beutelförmige dendritische Zelle
Ganglion	(anat.) Nervenknotten; in den Verlauf peripherer Nerven eingeschaltete Anhäufung von Ganglienzellen, die zu einer Verdickung des Nerven führt; von einer Bindegewebekapsel umgeben
Ganglion nodosum	syn. Ganglion distale; gibt parasympathische Äste an den N. vagus zur Innervation des Kopfes
Gastrointestinaltrakt des Wiederkäuers	beginnt mit den Vormägen Pansen (Zottenmagen, Rumen), Haube (Netzmagen, Reticulum) und Psalter (Blättermagen, Omasum); der eigentliche Magen ist der Labmagen (Drüsenmagen, Abomasum); der Darm ist in Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum) und Dickdarm (Caecum, Colon, Rectum) gegliedert
Genotyp	genetische Variante mit spezifischen Eigenschaften
Gerbil	eine Unterfamilie der Rennmäuse
Glia-Zellen	Neuroglia; Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems; vermehrungsfähig
Gliose	Vermehrung oder Neubildung von Gliafasern als Narbengewebe
Glykosylierung	Verbindung von Molekülen unter Wasserabspaltung
Grand-Mal-Anfall	generalisierter Anfall mit tonisch-klonischen Krämpfen
Großbritannien	größte Insel des UK mit den Ländern England, Wales und Schottland
heterozygot	mischerbig; auf den homologen Chromosomen ist derselbe Genort durch zwei verschiedene Allele besetzt
homozygot	reinerbig, gleichanlagig; die Allele eines Genpaares sind für ein Erbmerkmal vollkommen gleichartig
Hyperästhesie	Überempfindlichkeit für Schmerz-, Temperatur und Berührungsreize
Hypermetrie	Form der Dysmetrie; überschießende Zielbewegung
Hyperreflexie	gesteigerte Reflexe durch Ausfall hemmender Einflüsse
Hypotonie	Druck-, Spannungs- bzw. Tonuserniedrigung

Fachbegriff	Erklärung
Immunhistochemie (IHC)	histol. Darstellung immunologisch reaktiver Strukturen auf od. in Zellen bzw. Geweben nach Anwendung immunchem. Verfahren, die z.B. durch Bindung von Antikörper-Farbkomplexen zu einer Anfärbbarkeit der entspr. antigenträgenden Strukturen im histol. Präparat führen
Insertionsmutation	Veränderung des genetischen Materials durch Einfügen einzelner Basen oder Basensequenzen
intrazellulär	innerhalb der Zelle
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums
Isolat	hier: ein abgesonderter Stamm eines Krankheitserregers
Komplementfaktoren	Sammelbezeichnung für im Serum und auf Zelloberflächen vorkommende Proteine, die als funktionelles System in den Organismus eingedrungene Fremdstoffe inaktivieren können
Kontagiosität	Ansteckungsfähigkeit; die Ansteckungskraft eines Erregers
Langerhans'sche Zelle	dendritische Zelle mesenchymaler Herkunft mit phagozytotischen Fähigkeiten; liegt im tiefen Stratum spinosum der Epidermis; gehört dem Monozyten-Makrophagen-System an und vermittelt u.a. die Antigenpräsentation bei epikutaner Sensibilisierung
Larynx	Kehlkopf
Läsionsprofil, histopathologisches	bestimmte Verteilung von histologisch erkennbaren Schädigungen
Lemuren	Halbaffen; Primaten; Vorkommen auf Madagaskar
Letal	tödlich
Lymphoinvasion	Aufnahme der Prionen ins lymphoretikuläre System
lymphoretikuläres System	Gewebe der Lymphknoten; Lymphknotenparenchym; besteht aus Retikulumzellen, -fasern und Lymphozyten
Lysosom	Hydrolasen (Enzyme) enthaltende Zellorganelle; Fkt.: intrazellulärer Abbau von organischen Substanzen, die von der Zelle aufgenommen wurden
Magnetresonanzuntersuchung	Analyse von Körpergeweben durch Messung der elektromagnetischen Wellen der Protonen des Körpers in einem äußeren Magnetfeld
Makaken	Halbaffen; Primaten; Vorkommen in Asien und Nordafrika
monomer	syn. monogen; gr. Teil; als Grundbaustein vorliegend
Mononukleare Zellen	Zellen mit nur einem Kern, z.B. Monozyten
Mutante	Individuum, in dessen Genom mind. ein Gen infolge Mutation verändert wurde
Mutation	Veränderung des genetischen Materials
Myoklonien	kurze ruckartige Zuckungen einzelner Muskeln ohne oder mit nur geringem Bewegungseffekt
Neuroinvasion	Prozess der Wanderung der Prionen von der Eintrittsstelle zum ZNS
nicht-humane Primaten	alle Primaten ausgenommen der Mensch; ca. 200 Arten umfassend; höchstentwickelte Säugetiere
Ozeanien	alle Pazifikinseln zwischen Amerika, Philippinen und Australien
Paraganglion	zu den endokrinen Drüsen zählende Nebenorgane des peripheren Nervensystems

Fachbegriff	Erklärung
Parasympathicus	Teil des autonomen Nervensystems; keine morphologische Einheit; Ursprungszentren befinden sich im Mittelhirn, Hirnstamm, verlängertem Mark und Sakralbereich des Rückenmarks; Erregung des P. führt zu Bradykardie, Bronchokonstriktion, Anregung der Peristaltik und Drüsentätigkeit
parenteral	unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts
Pathogenese	Entstehung und Entwicklung von Krankheiten
peroral	durch den Mund bzw. das Maul
Peyersche Platte	Gruppe dicht zusammenliegender Einzellymphknötchen; besteht vorwiegend aus B-Lymphozyten
Pharynx	Rachen, Schlund
PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification; biochemische Technik zur Vervielfältigung von falsch gefalteten Proteinen (durch Inkubation falsch gefalteter Proteine mit richtig gefalteten Proteine und Umwandlung dieser in ebenfalls falsch gefaltete Proteine)
Polydipsie	gesteigertes Durstempfinden und vermehrte Flüssigkeitsaufnahme
Polyphagie	path. Esssucht; Vielgefäßigkeit
Polyurämie	Ausscheidung eines pathologisch erhöhten Harnvolumens
postganglionär	Bezeichnung für efferente Nervenfasern nach synaptischer Umschaltung in einem peripheren Ganglion
posttranslationale Modifikation	nach der Übersetzung der genetischen Information der DNA in die Aminosäuresequenz des Genprodukts (Protein) vorgenommene Änderungen
präganglionär	Bezeichnung für efferente Nervenfasern vor synaptischer Umschaltung in einem peripheren Ganglion
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung bzw. Häufigkeit eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt oder innerhalb einer bestimmten Zeitperiode
Prion	pathologische Form des Prion-Proteins; Begriff wurde von Prusiner aus proteinaceous und infectious abgeleitet
Prodromalphase	Vorläuferstadium, Frühsymptomphase
Profil eines Prion-Stammes	Besteht aus der klinischen Symptomatik, der Inkubationszeit, der Übertragbarkeit, dem histopathologischen Läsionsprofil, dem Inaktivierungsverhalten, der Proteinase-K-Empfindlichkeit und des PrP ^{Sc} -Glykosylierungsmusters
progressiv	fortschreitend
Proteinase	auch Proteasen; Enzyme, die den Abbau von Protein und Peptiden durch Hydrolyse der Peptidbindung (Proteolyse) katalysieren
Punktmutation	Veränderung des genetischen Materials an nur einem Punkt
retrograd	rückläufig, von hinten her
Rigor	Steifigkeit der Muskulatur infolge Erhöhung des Muskeltonus
sakral	zum Kreuzbein gehörend
Scrapie-assoziierte Fibrillen, Nachweis	Die Scrapie-assoziierten Fibrillen werden durch Ultrazentrifugation und Proteinase-K-Verdauung aus Gehirngeweben selektiert. Die Extrakte werden anschließend elektrophoretisch aufgetrennt, d.h. die Proteine verteilen sich ihrem Molekulargewicht entsprechend. Mittels monoklonaler Antikörper können dann die PrP ^{Sc} nachgewiesen werden.
„Scratching“-Linie	Scrapie-Stämme, die als Hauptsymptom Juckreiz/Kratzen haben

Fachbegriff	Erklärung
sensorische Fasern	afferente Nervenfasern; leiten Erregungen von den Sinneszellen über Dendriten zu ihren Nervenzellkörpern
Somnolenz	Form der Bewusstseinsstörung; schläfriger Zustand, aus dem der Patient durch äußere Reize weckbar ist
Spastik	krampfartig erhöhter Muskeltonus
Spezies	(biol.) Art
Spinalganglien	liegen auf der Dorsalwurzel der Spinalnerven im Rückenmarkskanal
Spinalnerven	sog. Rückenmarksnerven; entspringen auf ganzer Länge aus dem Rückenmark; die dorsolaterale und die ventrolaterale Wurzel vereinigen sich noch im Wirbelkanal zum S.
Splenektomie	operative Entfernung der Milz
Stereotypien	Bewegungen, Handlungen oder verbale Äußerungen, die oft über lange Zeit und immer in der gleichen Weise wiederholt bzw. beibehalten werden, ohne eine der Situation angemessene Sinnhaftigkeit aufzuweisen
Sternzellen	Makrophagen, die sich in den Lymphknotenkeimzentren entwickeln
Strabismus	Schielen
Superoxid-Dismutase	Enzym der Erythrozyten, das die Umsetzung der bei der Autoxidation von Hämoglobin zu Methämoglobin entstehenden Peroxidradikale katalysiert
Sympathicus	Teil des autonomen Nervensystems; besteht aus dem Grenzstrang mit den zugehörigen sympath. Nerven, Geflechten und peripheren (prävertebralen) Ganglien; Erregung des S. führt u.a. zu Blutdruckanstieg, Tachykardie, Tachypnoe und Herabsetzung der Motilität des Magen-Darm-Trakts und der Sekretion innerer Drüsen
Tetrapyrrol	Tetrapyrrol ist eine chemische Verbindung, die in Form zyklischer Tetrapyrrole als Grundstrukturmotiv aller Chlorophylle sowie des Häms, ein Bestandteil des Hämoglobins, des Cytochroms oder des Myoglobins, gilt. Lineare Tetrapyrrole finden sich in den Gallenfarbstoffen.
Tenazität	Widerstandsfähigkeit bzw. Haftvermögen von Mikroorganismen
Terminalstadium	Endstadium einer Krankheit
Tg(Bo)-Mäuse	transgene Mäuse, die bovines PrP ^C produzieren
Tg(Hu)-Mäuse	transgene Mäuse, die humanes PrP ^C produzieren
Tga20-Mäuse	transgene Mäuse, die 20 mal mehr PrP ^C als normale Mäuse produzieren
Thymektomie	operative Entfernung des Thymus
transgene Mäuse	auf ein bestimmtes Merkmal hin genetisch veränderte Mäuse
Tremor	Zittern; unwillkürlich auftretende, weitgehend rhythmisch aufeinanderfolgende Kontraktionen antagonistisch wirkender Muskeln
u	atomare Masseneinheit (von engl. unit); 1 u ist gleich 1/12 der Masse eines Atoms des Nuklids ¹² C; 1 u = 1,6606 x 10 ⁻²⁴ g; neue Einheit anstelle von Dalton, 1 kD = 10 ³ u
United Kingdom	Vereinigtes Königreich; bestehend aus Großbritannien, Nordirland und den Inseln Wight, Anglesey und Scilly, den Hebriden, den Orkney- und Shetland-Inseln; die Kanalinseln und die Insel Man gehören staatsrechtlich nicht dazu, sondern unterstehen direkt der Krone

Fachbegriff	Erklärung
vegetatives Nervensystem	syn. autonomes Nervensystem; enthält Teile des ZNS und des PNS; wird in Sympathicus, Parasympathicus und intramurales System unterteilt; regelt die Vitalfunktionen; nicht willkürlich zu beeinflussen
Virulenz	sog. Giftigkeit; Grad der Aggressivität von Mikroorganismen im Makroorganismus
Western-Blotting	Verfahren zum differentiellen Nachweis von Proteinen nach elektrophoretischer Auftrennung, Transfer auf Membranen und spezifischer Antigen-Antikörper-Reaktion
Zelltropismus	Beeinflussung der Wachstumsrichtung auf einen Reiz hin

Publikationsverzeichnis

Fries, R., Begemann, W., Piske, K., Buda, S., Budras, K.-D. (2004):

TSE beim Schaf: Durchführung der Fleischuntersuchung und der Ausschlachtung nach der Fleischhygieneverordnung.

45. Arbeitstagung des Arbeitsgebietes Lebensmittel der DVG, Garmisch-Partenkirchen, 28.09.-01.10.2004, Gießen: DVG S. 284-289

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Reinhard Fries für die Überlassung des Themas, seine große fachliche Hilfe und die auf mich übertragene Begeisterung für das vorliegende Thema.

Mein weiterer Dank gilt meiner Kollegin Kerstin Piske, die mich in die Literaturrecherche erfolgreich eingeführt und auch später darin konstruktive Hilfe geleistet hat.

Den Mitarbeitern der Fachbereichsbibliothek in Düppel danke ich für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für die finanzielle und vor allem emotionale Unterstützung während meines Studiums, wodurch sie diese Arbeit erst ermöglichten.

Großer Dank gilt auch meinem Lebensgefährten Rainer Reichel, der mir in allen Software- und Layout-Fragen, sowie emotional zur Seite stand.

Selbständigkeitserklärung

Ich bestätige, dass ich die vorliegende Arbeit „Schaffleisch als Lebensmittel in den Zeiten der Prionen – Anwendung des Prinzips der Risikoanalyse“ selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 12.11.2009

Wiebke Begemann