

VIII – 4.2.2

Die Scrapie (Traberkrankheit) bei kleinen Wiederkäuern

Von M. BEEKES, Berlin

Die Scrapie (Traberkrankheit) ist eine transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE → *Kapitel VIII – 4.0*) bei Schafen und Ziegen [1, 2]. Ursächlich ist ein unkonventionelles übertragbares Agens, das der Erregerklasse der Prionen zugerechnet wird. Fälle von Scrapie treten zahlenmäßig weit häufiger bei Schafen als bei Ziegen auf, und bei Schafen ist die Krankheit bisher auch deutlich intensiver erforscht als bei Ziegen. In der folgenden Darstellung steht daher die Scrapie beim Schaf im Mittelpunkt.

1. Erreger

Nach dem aktuellen Stand der Forschung handelt es sich bei Prionen um infektiöse Eiweißpartikel, die hauptsächlich – wenn nicht ausschließlich – aus einer fehlgefalteten und pathologisch aggregierten Isoform des wirts-eigenen Prionproteins (PrP) bestehen [3, 4] (→ *Kapitel VIII – 4.2.3*). Das zelläre Prionprotein wird als PrP^C, und seine krankheits-assoziierte Isoform als PrP^{Sc} [4] oder PrP^{TSE} [5] bezeichnet.

Charakteristika und Differenzierung von Scrapiestämmen

Stammspezifische Eigenschaften von Prion- bzw. Scrapie-Stämmen sind nach der Prion-Hypothese mutmaßlich in der Faltungs- und Aggregationstruktur sowie möglicherweise auch der Glykosylierung des pathologischen Prionproteins verschlüsselt [4, 6]. Bei der Passagierung innerhalb einer Spezies und auch

über Speziesgrenzen hinweg können Prionstämme ihre Eigenschaften verändern („mutieren“) sowie untereinander interferieren [7–9]. Zur Differenzierung von Scrapie-Stämmen in natürlichen oder experimentellen Wirtstieren werden verschiedene Kriterien herangezogen, wie z.B.:

- Klinische Symptomatik
- Inkubationszeit
- Übertragbarkeit
- histopathologisches Läsionsprofil
- Inaktivierungsverhalten
- Resistenz und Spaltpattern von PrP^{TSE} bei proteolytischer Behandlung mit dem Enzym Proteinase K (PK)
- PrP^{TSE}-Glykosylierung

Native Isolate und experimentelle Agenzien der klassischen Scrapie

Über Scrapie-Erregerstämme liegen vor allem aus Großbritannien umfangreiche Daten vor. Für die Erregerotypisierung wurde Probenmaterial dabei üblicherweise intrazerebral in bestimmte Mauslinien mit unterschiedlichem PrP-Genotyp verimpft. Anschließend wurden die resultierenden Inkubationszeiten und Läsionsprofile (d.h. Vakuolisierungsmuster) im Gehirn bestimmt [7, 9]. Als erregerhaltiges Ausgangsmaterial diente in diesen Studien häufig ein als SSBP/1 bezeichneter Pool von Hirnhomogenaten, der ursprünglich aus drei an Scrapie erkrankten Schafen hergestellt worden war. Nach Passagierungen dieses Materials in Schafen oder Ziegen und der Verimpfung in Mäuse konnten aus dem SSBP/1-Pool schließlich acht verschiedene Maus-

Scrapie-Stämme isoliert werden. Es wird vermutet, dass diese Stammvielfalt auf einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren beruht.

- So war bereits der ursprüngliche SSBP/1-Pool heterogen zusammengesetzt, und bei den nachfolgenden Passagen in kleinen Wiederkäuern wurde er unbemerkt möglicherweise noch um zusätzliche Erregerstämme aus den zur Passagierung verwendeten Schafen oder Ziegen erweitert.
- Durch Adaptation und „Mutation“ bei den sequenziellen Erregerübertragungen könnten sich zusätzlich die ursprünglichen Eigenschaften der Erreger verändert und auf diese Weise neue Stämme in der Wirtsspezies Maus gebildet haben.

Im Hinblick auf die Stabilität ihrer biologischen Eigenschaften lassen sich drei Klassen von Stämmen der Mausscrapie voneinander unterscheiden. Stämme der Klasse I behalten selbst bei Passagen in Mauslinien unterschiedlicher PrP-Genotypen ihre stammspezifischen Merkmale. Dagegen sind Stämme der Klasse II zwar in den murinen PrP-Genotypen stabil, in denen sie isoliert wurden, sie verändern aber ihre Charakteristika bei Passagen in Mauslinien mit einem anderen PrP-Genotyp. Stämme der Klasse III schließlich zeigen auch in den Mauslinien, in denen sie isoliert wurden, keine nachhaltige Stabilität, sondern bei der Passagierung spontane Veränderungen ihrer Eigenschaften. Vor diesem Hintergrund erscheint es heute weniger überraschend, dass über die Identifizierung von 20 verschiedenen Scrapiestämmen in experimentellen Mausmodellen berichtet wurde [10].

Bei Passagierungsstudien in Schafen wurde 1988 in Großbritannien ein Isolat oviner Scrapie identifiziert, CH1641 [11], das sich klar vom SSBP/1-Material abgrenzen ließ. Anlässlich der weitergehenden Analyse dieses Isolates wurden Scrapie-Agenzien aus Schafen von Hope et al. [12] anhand des Molekulargewichtes, das für das jeweils kleinste im Western Blot nachgewiesene PK-resistente PrP-Fragment gefunden wurde, in drei Kategorien eingeteilt:

- A) Natürliche Scrapie und SSBP/1,
- B) natürliche Scrapie (verschieden von SSBP/1) und
- C) experimentelle ovine Scrapie CH1641.

Alle diese Agenzien, einschließlich der Isolate SSBP/1 und CH1641, werden als Erreger „klassischer“ Formen der Scrapie angesehen [13].

Atypische Scrapie-Formen und ihre Erreger

1998 wurde in Norwegen über eine zuvor unbekannte Form von Scrapie bei Schafen berichtet [14]. Diese Krankheitsform, Nor98 genannt, wird offenbar von einem Scrapieagens verursacht, das sich von Erregern der oben genannten Kategorien A, B und C unterscheidet. PK-behandeltes PrP^{TSE} von Nor98-Fällen zeigt im Western Blot ein ungewöhnliches elektrophoretisches Muster und fällt durch ein PrP-Fragment im Molekulargewichtsbereich von ungefähr 12 kDa auf. In Abgrenzung zu „klassischen“ Scrapie-Formen wird Nor98 auch als „atypische“ Scrapie bezeichnet [15]. Im Rahmen verstärkter Bemühungen zur aktiven Krankheitsüberwachung fanden sich inzwischen auch zunehmend Fälle ungewöhnlicher, ebenfalls als „atypisch“ bezeichneter Scrapie mit einem auffälligen PrP-Profil (*Abb. 1*) in anderen europäischen Ländern, vor allem in Frankreich, Deutschland und Großbritannien [15]. Ob alle diese Fälle der Scrapie-Form Nor98 entsprechen und vom selben Agens verursacht wurden, ist bisher unklar. Aber bei der Übertragung von „atypischen“ Scrapie-Isolaten aus Norwegen und Frankreich in transgene Mäuse, die einen bestimmten Typ des ovinen PrP exprimierten, fanden sich auffallende Übereinstimmungen hinsichtlich

- klinischer Symptomatik,
- Inkubationszeiten,
- zerebralen Vakuolisierungsprofilen und
- biochemischer Charakteristika des pathologischen Prionoproteins [16].

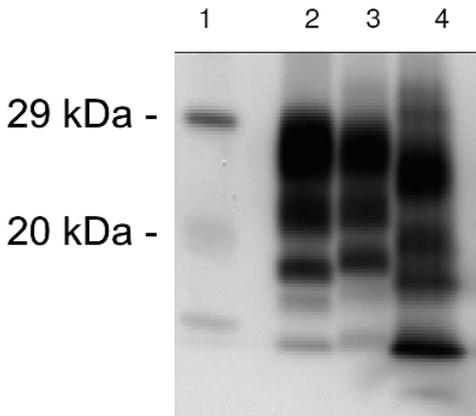


Abb. 1: Western Blot zum Nachweis von PrP^{TSE} aus Gehirngewebe von Schafen
 Spur 1: Molekulargewichtsmarker; Spuren 2–4: Proben aus je einem Schaf mit experimentell übertragener BSE (2), klassischer Scrapie (3) und atypischer Scrapie (4). Die atypische Scrapie fällt durch ein prominentes PrP-Fragment im Molekulargewichtsbereich von ≤ 15 kDa auf. (Quelle: [22]).

2. Einstufung des Erregers nach der Biostoffverordnung

Gemäß Biostoffverordnung sind Scrapie-assoziierte Erreger entsprechend der TRBA 462 in die Risikogruppe 3** eingestuft.

Grundsätzlich sind für gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3** die Vorgaben der TRBA 105 maßgebend. Eine Ausnahme bilden Laboratorien mit einem identifizierten Agens der Scrapie, für das gemäß TRBA 462, Richtlinie 2000/54/EG und Beschluss 603 des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe Schutzstufe 2 ausreichend ist.

Biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppe 3 sind Stoffe, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Beschäftigte darstellen können; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung kann bestehen, doch ist normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung möglich. Bei den Erregern mit der Einstufung 3** ist das In-

fektionsrisiko allerdings begrenzt, da eine Infektion über den Luftweg normalerweise nicht erfolgen kann.

Beschäftigten dürfen gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3 nur übertragen werden, wenn sie ausreichend fachkundig und eingewiesen sind. Dies gilt entsprechend für nicht gezielte Tätigkeiten mit vergleichbarer Gefährdung. Der Arbeitgeber hat sich vor Übertragung der Tätigkeiten über die erforderlichen Schutzmaßnahmen fachkundig beraten zu lassen, soweit er nicht selbst über entsprechende Kenntnisse verfügt.

3. Vektor

In Heu- und Grasmilben, die auf isländischen Farmen gesammelt wurden, bei denen zuvor Scrapie-Fälle aufgetreten waren, konnten durch Verimpfung in Mäuse Scrapie-Erreger nachgewiesen werden [17]. Ferner wurde darüber berichtet, dass Scrapie durch intragastrische Verabreichung von Larven und Puppen fleischfressender Fliegen (*Sarcophaga carnaria*), die mit Hirnhomogenat aus Scrapie-infizierten Hamstern gefüttert worden waren, auf Hamster zurückübertragen werden konnte [18]. Die Bedeutung dieser Befunde für die natürliche Übertragung von Scrapie im Feld ist unklar. Bisher haben sich keine weiteren Anhaltspunkte dafür ergeben, dass die genannten Ektoparasiten oder andere tierische Vektoren als Krankheitsüberträger bei der Weiterverbreitung von Scrapie eine Rolle spielen.

4. Epidemiologie

Klassische Scrapie tritt endemisch in großen Teilen Europas, vor allem Westeuropas, auf und kommt daneben auch in anderen Teilen der Welt vor, so etwa in Nordamerika (USA, Kanada), Südamerika (Brasilien), Afrika (Äthiopien), und Asien (Japan) [2, 19]. *Abbildung 2* gibt einen Überblick über die Länder, in denen Scrapie zwischen 1996 und 2004 beobachtet wurde. Anfang der 1950er Jahre wurde über Scrapie auch in Australien und Neusee-

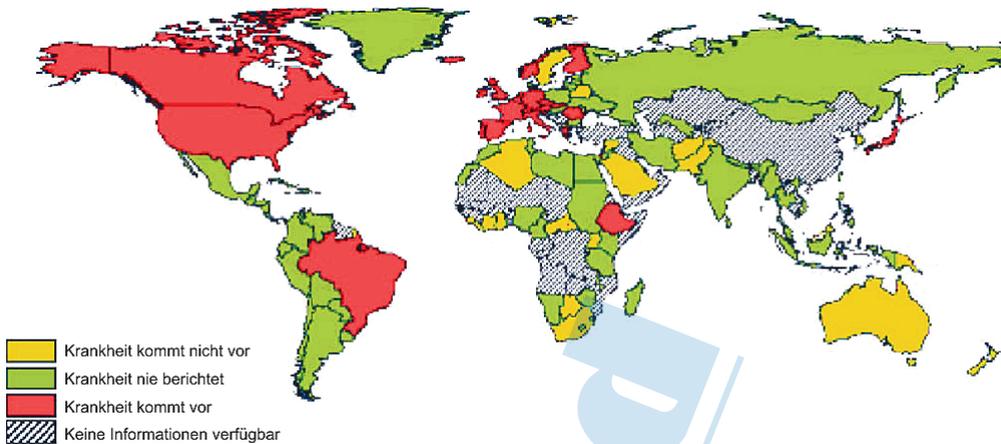


Abb. 2: Weltweites Vorkommen der Scrapie zwischen 1996 und 2004 (Darstellung nach [19])

land berichtet. In der Folge wurden in diesen beiden Ländern große Anstrengungen zur Eradikation der Krankheit unternommen, und heute gelten sie als frei von Scrapie. Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zum Vorkommen von Scrapie ist anzumerken, dass die Überwachung der Krankheit in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich gehandhabt wird, teilweise auch gar nicht erfolgt. Seit 1998 wurde, vor allem im Rahmen aktiver Überwachungsprogramme, eine zunehmende Zahl atypischer Scrapiefälle in verschiedenen europäischen Ländern gefunden [15, 19]. Seit 2007 wurden auch Fälle von Nor98 in den USA diagnostiziert [20].

In Deutschland wurden seit dem Jahr 2000 insgesamt 168 Scrapie-Fälle bestätigt (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz; <http://www.bmelv.de>; Stand 28.10.2009). In Großbritannien wurden im Zeitraum von 2002 bis 2008 im Rahmen der passiven Überwachung 1 374 Fälle klassischer und acht Fälle atypischer Schafscrapie identifiziert. Bei aktiven Überwachungsmaßnahmen fanden sich von 2005 bis 2008 in Großbritannien weitere 202 Fälle klassischer und 20 Fälle atypischer Scrapie im Schaf. Die Prävalenz der klassischen Scrapie in Schafen wurde für Großbritannien im Jahr 2005 auf ca. 0,5 % und in den darauf-

folgenden Jahren bis 2008 jeweils auf ca. 0,1 % geschätzt (Veterinary Laboratories Agency. Sheep Scrapie Surveillance 2008 Joint Descriptive Report for Great Britain. http://www.defra.gov.uk/vla/science/docs/sci_tse_stats_scrapie.pdf). Für die USA ergaben Überwachungsmaßnahmen bei der Schlachtung von Schafen eine mutmaßliche Scrapie-Prävalenz von 0,1 % bis 0,3 % [21], wobei die meisten Fälle in schwarzgesichtigen Schafsrassen (vor allem Suffolk-Schafen [1]) gefunden wurden. Die Prävalenz atypischer Scrapie soll in Europa unabhängig vom jeweiligen Vorkommen klassischer Scrapie ca. 0,01 % betragen [13]. Kürzlich wurde atypische Scrapie auch in Schafen nachgewiesen, die von Neuseeland nach Großbritannien exportiert worden waren [22], sowie bei der Untersuchung eines aus Neuseeland nach Europa exportierten Schafhirns (<http://www.maf.govt.nz/mafnet/press/2009/281009-atypical-scrapie-detection.htm>).

Genetischen Untersuchungen zufolge übt das Prionprotein-Gen einen erheblichen Einfluss auf den Scrapie-Status aus. Bei Schafen beeinflussen vor allem Polymorphismen an den Positionen 136, 154 und 171 des Prionprotein-Gens die Suszeptibilität für Scrapie [19, 23, 24]. Das Allel ARQ, welches Alanin (A) an der Position 136, Arginin (R) an der Positi-

on 154 und Glutamin (Q) an der Position 171 trägt, wird als Wildtyp angesehen. Der bestimmte Austausch von Aminosäure an diesen Positionen, insbesondere das Auftreten von Valin (V) anstelle von Alanin an der Position 136 (A136V), von Histidin anstelle von Arginin an der Position 154 (R154H), und von Arginin oder Histidin anstelle von Glutamin an der Position 171 (Q171R, Q171H) führt zur Bildung von Allelen bzw. Allelkombinationen, die die Empfänglichkeit für Scrapie verringern oder steigern können. In Übereinstimmung mit dem britischen „National Scrapie Plan“ (NSP) hat die Europäische Kommission die PrP-Genotypen von Schafen in fünf Klassen mit zunehmendem Risiko für die Ausprägung klassischer Scrapie eingeteilt [25]:

- NSP1: Genotyp mit der höchsten Resistenz (ARR/ARR)
- NSP2: Genotypen mit hoher Resistenz (ARR/ARQ, ARR/ARH und ARR/AHQ)
- NSP3: Genotypen mit geringer Resistenz (ARQ/ARQ, AHQ/AHQ, ARH/ARH, ARH/ARQ, AHQ/ARH und AHQ/ARQ)
- NSP4: Genetisch suszeptibler Genotyp (ARR/VRQ)
- NSP5: Genotypen mit hoher Suszeptibilität (ARQ/VRQ, ARH/VRQ, AHQ/VRQ und VRQ/VRQ)

Außer durch das Prionprotein-Gen wird die genetisch bedingte Suszeptibilität für klassische Scrapie mutmaßlich noch durch weitere Gene beeinflusst, die die Inkubationszeit in infizierten Schafen modulieren [26].

Daneben hängt die genetische Suszeptibilität für Scrapie-Infektionen auch vom jeweiligen Erregerstamm ab. So wurde beispielsweise darüber berichtet, dass Cheviot-Schafe mit dem Genotyp ARQ/ARQ gegen eine experimentelle Infektion mit SSBP/1-Erregern resistent waren, aber mit CH11641-Erregern infiziert werden konnten [19]. Zum anderen wurden Nor98 und sonstige Fälle atypischer Scrapie auffallend häufig in PrP-Genotypen gefunden, die mit einer erhöhten oder hohen

Resistenz gegenüber klassischen Scrapieformen assoziiert sind [19, 27].

Scrapie ist unter natürlichen Bedingungen bis heute nur bei kleinen Wiederkäuern, nicht aber in anderen Tierarten beobachtet worden [28]. Durch experimentelle Übertragung konnten allerdings zum Beispiel Mäuse, Hamster, Ratten oder Affen mit klassischer Scrapie infiziert werden [28, 29]. Auch atypische Formen der Scrapie sind auf Mäuse übertragbar [16]. Obwohl diese Befunde zeigen, dass klassische und atypische Scrapie-Erreger potenziell Speziesbarrieren überwinden können, wurden bis heute keine Fälle menschlicher transmissibler spongiformer Enzephalopathien schlüssig mit Scrapie in Verbindung gebracht [23].

5. Übertragungsmodus

Die klassische Scrapie stellt eine kontagiöse Krankheit mit ausgeprägter genetischer Komponente dar, deren natürliche Übertragungswege noch nicht abschließend aufgeklärt sind [13, 19, 21]. Seit langem ist bekannt, dass Scrapie von infizierten Mutterschafen auf deren Lämmer übertragen werden kann. Die maternale Erregerübertragung erfolgt bei Schafen mutmaßlich extrauterin während oder nach der Geburt, bei der Erreger über

- das Amnion,
- das Fruchtwasser oder
- die Plazenta

ausgeschieden werden können [2]. Verschiedene Autoren haben in der Plazenta von Scrapie-infizierten Schafen Infektiosität bzw. PrP^{TSE} nachgewiesen [13]. Ob PrP^{TSE} und Prioninfektiosität in der Plazenta von Schafen vorkommt, hängt zusätzlich zum Infektionsstatus des Muttertieres auch vom PrP-Genotyp des Fötus ab. PrP^{TSE} akkumuliert in der Plazenta nur, wenn die Föten infizierter Muttertiere einen Scrapie-suszeptiblen Genotyp aufweisen [30]. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung vom infizierten Muttertier auf

ein genotypisch suszeptibles Lamm wird u.a. auch von Stadium der Infektion und dem Grad ihrer systemischen Ausbreitung beeinflusst.

Zahlreiche Befunde sprechen dafür, dass sowohl die maternale Übertragung der Scrapie als auch ihre natürliche horizontale Ausbreitung innerhalb von und zwischen Herden durch eine Erregeraufnahme über den Verdauungstrakt, möglicherweise auch über Bindegewebe und Hautläsionen, erfolgt [2, 13, 19, 21]. Grundsätzlich kann die Erregerübertragung dabei durch direkten Kontakt zwischen Tieren oder auch indirekt über Umweltkontaminationen stattfinden. Experimentellen Studien in Hamstern zufolge können TSE-Erreger jahrelang im Boden persistieren und anschließend Tiere infizieren, wenn diese kontaminierten Boden mit der Nahrung aufnehmen [31]. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Infektiosität von Prionen durch ihre Bindung an bestimmte Mineralbestandteile im Boden erhöht wird [32]. Diese Befunde könnten unter anderem eine Erklärung dafür liefern, dass Weiden, auf denen einmal Scrapie-befallene Schafherden gehalten wurden, auch ohne Tierhaltung über lange Zeiträume kontaminiert und für neu aufgestallte Tiere infektiös bleiben [21].

Nach natürlicher oder experimentell-peroraler Ansteckung finden sich Scrapie-Erreger, bzw. ihr biochemischer Marker PrP^{TSE}, in der Regel bereits früh in lymphoiden Geweben insbesondere des alimentären Traktes (Tonsille, retropharyngealer Lymphknoten, Peyer'sche Plaques, ileozökaler Lymphknoten) [33]. Außerhalb des zentralen Nervensystems, das bei allen TSE am Ende der Krankheit den höchsten Erregertiter aufweist, wurden PrP^{TSE} oder Infektiosität unter anderem im peripheren Nervensystem, in der rektalen Mukosa, in der Niere, in der Zunge, in der Skelettmuskulatur sowie im Blut und jüngst auch in der Milch [13, 19, 33, 34] infizierter Schafe nachgewiesen. Als mögliche Quellen für die Kontamination der Umwelt mit Scrapie-Erregern kommen außer den bereits genannten Vehi-

keln Amnion, Fruchtwasser und Plazenta somit grundsätzlich auch Milch, Speichel, Fäzes, Urin oder zerfallende Kadaver von infizierten Tieren in Betracht. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Erregerverteilung im Organismus vom PrP-Genotyp des Wirtstieres beeinflusst wird, und beispielsweise für den VRQ/ARR-Genotyp von einer im Vergleich zu den Genotypen VRQ/VRQ oder ARQ/ARQ deutlich geringeren Ausbreitung im lymphatischen System berichtet wurde [33].

Entzündungen, Doppelinfektionen mit Parasiten oder Verletzungen können das Risiko sowohl für die Freisetzung von Prionen als auch für die Ansteckung mit diesen Erregern erhöhen [33] (→ Kapitel VIII – 4.2.3).

Anders als klassische Scrapie werden atypische Scrapieformen zwar auch als übertragbar, nicht jedoch als kontagiös angesehen [13]. Häufig sind atypische Formen der Scrapie wie Nor98 in Herden, die keinen Kontakt miteinander hatten, jeweils nur in einem Tier gefunden worden. In diesen Fällen wurde der Erreger der Krankheit anscheinend nicht durch einen direkten Kontakt zwischen Tieren übertragen. Ob hier andere Übertragungsmodi oder aber eine spontane *de novo* Entstehung der Krankheit (ähnlich der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, → Kapitel VIII – 4.1) ursächlich sind, ist bis heute unklar [21, 22].

6. Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit

Grundsätzlich hängt die Inkubationszeit bei Prioninfektionen von verschiedenen Faktoren wie

- dem Erregerstamm,
- der Erregerdosis,
- dem Weg der Erregeraufnahme,
- der Wirtsart und
- dem PrP-Genotyp ab.

Diese Faktoren können bei Infektionen mit klassischer Scrapie zum Teil erheblich variieren. Am häufigsten tritt die Krankheit bei Schafen in einem Alter von zwei bis fünf Jahren auf [1]. In vielen Fällen, wenn nicht gar in der Mehrzahl, erfolgt die Infektion mutmaßlich bereits im Zusammenhang mit der Geburt. Daher dürfte die Inkubationszeit häufig ungefähr mit dem Alter bei Beginn der klinischen Symptomatik übereinstimmen. In Schafen, die jünger als ein Jahr alt sind, wurde die klassische Scrapie nur sehr selten beobachtet. Ab wann aus Erregerreservoir im Körper befallener (Mutter-)Tiere Scrapie-Erreger in die Umwelt freigesetzt, bzw. auf andere Tiere übertragen werden können, ist mit Hilfe bisher verfügbarer Daten nicht abschließend zu beantworten. PrP^{TSE} und/oder Infektiosität wurden im lymphoretikulären System und Nervensystem sowie im Blut infizierter Schafe bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome gefunden [13, 33, 35]. Ferner ließ sich PrP^{TSE} in Plazentaprobe von natürlich mit Scrapie infizierten, aber offenbar noch nicht erkrankten Mutterschafen mit dem Genotyp ARQ/VRQ nachweisen [30]. Daneben wurden vor kurzem im Kolostrum und in der Milch von Mutterschafen Scrapie-Erreger detektiert [34], die natürlich mit Scrapie infiziert aber noch nicht erkrankt waren. Insofern erscheint eine Erregerübertragung unter bestimmten Voraussetzungen bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik vorstellbar.

Die Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit atypischer Formen der Scrapie sind bisher unklar.

7. Krankheitsbilder

Die Scrapie verläuft als degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems stets tödlich und geht mit Verhaltens-, Sensibilitäts- sowie Haltungs- und Bewegungsstörungen einher [1, 21, 23, 36]. Die Symptome der klassischen Scrapie können beim Schaf insbesondere zu Beginn der Krankheit stark variieren

und hängen unter anderem auch vom Erregerstamm sowie der Rasse und dem PrP-Genotyp des Wirtstiers ab. Üblicherweise beginnen typische Fälle klassischer Scrapie zunächst mit oft unauffälligen Verhaltensänderungen wie z.B.

- Absonderung von der Herde,
- Zurückbleiben beim Treiben oder
- häufigem Trinken.

Mit fortschreitendem Verlauf treten dann weitere Verhaltensauffälligkeiten wie

- Schreckhaftigkeit,
- Aggressivität oder
- Nervosität und ggf.
- ein starres Blicken mit nach oben gehaltenem Kopf („Sterngucken“)

auf. Bewegungsstörungen äußern sich in einem

- trabartigen Gang der Vordergliedmaßen (daher die Bezeichnung „Traberkrankheit“) und
- sprunghaft hoppelnden oder schwankenden Hintergliedmaßen sowie einer schließlich auftretenden
- Ataxie.

Scrapie-krankte Tiere zeigen ggf.

- ein Muskelzittern am Hals oder ganzen Körper,
- Scrapie-assoziierte Sensibilitätsstörungen äußern sich häufig als mehr oder weniger starker Juckreiz.

Dieser Juckreiz bewirkt, dass sich betroffene Tiere an Gegenständen reiben, scheuern/kratzen (engl. „to scrape“, daher die Bezeichnung „Scrapie“) oder beißen, wodurch sie sich Wollschäden und ggf. auch Hautwunden zufügen. In Spätstadien werden schließlich

- Abmagerung,
- plötzliches Stürzen und
- Festliegen

beobachtet, vereinzelt auch

- Schluckstörungen und

- Probleme beim Kauen oder Wiederkäuen sowie
- Erblindung.

Erkrankte Tiere mit klassischer Scrapie sterben in der Regel innerhalb von zwei Wochen bis sechs Monaten nach Auftreten der ersten Symptome. Krankheitsverläufe mit einer Dauer der klinischen Phase von mehr als einem Jahr sind sehr selten.

Bei Schafen mit atypischer Scrapie des Typs Nor98 scheinen Koordinationsstörungen und Ataxie Hauptsymptome darzustellen. Demgegenüber ist der Juckreiz als Sensibilitätsstörung hier weniger prominent.

Bei Ausprägung typischer Krankheitssymptome ist es mit hinreichender Erfahrung relativ einfach, eine Verdachtsdiagnose für Scrapie zu stellen. Deren sichere Bestätigung erfordert allerdings weitere labor diagnostische Untersuchungen, die in der Regel anhand von autoptisch oder bioptisch gewonnenen Gewebeproben erfolgt.

8. Differenzialdiagnosen

Bei klinischem Verdacht auf Scrapie ist ein breites Spektrum von Differenzialdiagnosen im Hinblick auf unterschiedliche Symptomgruppen in Betracht zu ziehen (Tab. 1) [36, 37]. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich Infektionen mit Erregern der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) in kleinen Wiederkäuern klinisch wie Scrapie manifestieren können. Der BSE-Erreger ist experimentell auf Schafe übertragbar [28] (zum Western Blot-Profil des BSE-assoziierten ovinen PrP^{TSE} s. Abb. 1), und in Frankreich wurde 2005 ein Fall einer mutmaßlich natürlich mit BSE infizierten Ziege gefunden [38].

Tabelle 1: Mögliche Differenzialdiagnosen bei klinischem Verdacht auf Scrapie (Quelle [37])

Symptomgruppe	Krankheit
Verhaltensstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Tollwut • Botulismus • Coenurusbefall • Borna'sche Krankheit
Haltungs- und Bewegungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Listeriose • Visna
Sensibilitätsstörungen und Juckreiz	<ul style="list-style-type: none"> • Psoroptesräude • Chorioptesmilben • Haarlings- und Läusebefall • Schaflausfliegenbefall • Sarcoptesräude • Dermatophilose • Photosensibilisierung • Aujeszkysche Krankheit
Diverse Symptomkombinationen	<ul style="list-style-type: none"> • Springkrankheit • Hypokalzämie • Hypomagnesämie • Hypoglykämie • Pansenazidose
Langsam fortschreitende Abmagerung	<ul style="list-style-type: none"> • Distomatose • Pseudotuberkulose • Paratuberkulose • Lungenadenomatose • Maedi

9. Labordiagnostik

Die Bestätigung einer klinischen Scrapie-Verdachtsdiagnose kann durch den mikroskopischen Nachweis spongiformer Veränderungen (häufig begleitet von einer Astrozyten-Hyperplasie und -Hypertrophie) im Gehirn und den Nachweis des krankheitsassoziierten Prionproteins PrP^{TSE} erfolgen [13, 36, 39]. Ein direkter Nachweis von Scrapie-Infektiosität ist relativ aufwändig, da hierfür erregerhaltige Proben in geeignete Bioassay-Tiere, z.B. in Mäuse, verimpft werden müssen. PrP^{TSE} hingegen lässt sich nach biochemischer Extraktion in Form „Scrapie-assoziiierter Fibrillen“ (auch als „prion rods“ bezeichnet) elektronenmikroskopisch darstellen sowie durch analyti-

sche Techniken wie ELISA, Western Blotting, Immunhistochemie oder den „Paraffin-embedded tissue“ (PET) Blot nachweisen [33]. ELISA-Tests sowie Western- und PET-Blot detektieren parziell Proteinase K-resistente Formen von PrP^{TSE}, während sich mittels immunhistochemischer Verfahren aggregierte Ablagerungen des pathologischen Prionoproteins im Gewebeschnitt anfärben lassen. Für den Nachweis von PrP^{TSE} in Gewebeprobe aus Scrapie-infizierten Schafen sind von mehreren Anbietern Schnelltests in unterschiedlichen Formaten erhältlich [39].

Neuronale Vakuolisierung und PrP^{TSE}-Ablagerungen finden sich bei der klassischen Scrapie typischerweise u.a. in der Obex-Region des Hirnstammes [39]. Bei der atypischen Scrapie ist dies deutlich weniger der Fall – hier sind spongiforme Veränderungen und PrP^{TSE} vor allem in der Klein- und Großhirnrinde nachweisbar. Daneben zeigt PrP^{TSE} von Nor98-Fällen im Western Blot ein ungewöhnliches elektrophoretisches Muster (mit einem PrP-Fragment im Molekulargewichtsbereich von ungefähr 12 kDa), das sich klar von den bekannten biochemischen Profilen des pathologischen Prionoproteins der klassischen Scrapie unterscheidet [15].

Zum sensitiven, auch frühen präklinischen Nachweis von PrP^{TSE} im Gehirn infizierter Schafe eignet sich im Rahmen der Post-mortem-Diagnostik für klassische Scrapie vor allem die Obexregion der Medulla oblongata [39]. Präklinisch konnte PrP^{TSE} außerhalb des zentralen Nervensystems u.a. in folgenden lymphoiden Probenmaterialien infizierter Schafe nachgewiesen werden:

- Milz,
- retropharyngealer und
- mesenterischer Lymphknoten,
- lymphoides Gewebe des dritten Augenlides,
- Tonsille und
- rektales Mukosa-assoziiertes lymphoides Gewebe [13, 33, 39].

Für einen routinemäßigen Lebendtest scheinen Biopsien von Tonsillengewebe jedoch nicht praktikabel. Biopsieproben des dritten Augenlides sind einfacher zu gewinnen, weisen aber bei erwachsenen Schafen in 40–60 % der Fälle keine hinreichende Zahl lymphoider Follikel für eine sichere Diagnose auf. Ob sich ggf. andere lymphatische Probenmaterialien (wie z.B. rektales Mukosa-assoziiertes lymphoides Gewebe) für eine routinefähige bioptische Scrapie-Diagnostik eignen, wird zum Teil noch geprüft. Bereits seit längerer Zeit wird zusätzlich an der Entwicklung von Lebendtests für Scrapie gearbeitet, die mit Hilfe der „Protein Misfolding Cyclic Amplification“ (PMCA) [40] kleinste Mengen von PrP^{TSE} etwa im Blut nachweisen sollen. Dies würde es erlauben, die Effizienz der Labordiagnostik zu steigern und somit auch die Scrapie-Surveillance weiter zu verbessern.

10. Behandlung

Eine kausale Therapie ist bisher nicht verfügbar.

11. Gesetzliche Regelungen

Soweit Regelungen seit ihrer Einführung überarbeitet worden sind, beziehen sich die Angaben auf die zur Zeit (11/2009) gültigen, ggf. konsolidierten Fassungen. EU-Regelungen gelten in Deutschland und Österreich grundsätzlich als Gemeinschaftsrecht oder wurden in nationale rechtliche Vorgaben umgesetzt.

EU: Entscheidung der Kommission vom 23. April 1998 über die epidemiologische Überwachung der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (98/272/EG), geändert durch die Entscheidung 2000/374/EG der Kommission.

D: Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen (Meldepflicht für Scrapie).

A: Tierseuchengesetz (Anzeige des Seuchenverdächtigen); Kundmachung vom 18. Februar 2003 zur Überwachung bestimmter transmissibler Spongiformer Enzephalopathien (GZ.: 39.605/85-IV/B/8/2003).

CH: Tierseuchenverordnung vom 27. Juni 1995 (Regelungen zur Meldepflicht).

EU: Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien (2001/999/EG). (Die Verordnung enthält u.a. Regelungen zur aktiven Überwachung der Scrapie, zur Aussonderung von spezifizierten Risikomaterialien bei geschlachteten Schafen und Ziegen sowie zum Verbot der Verfütterung von aus Säugetieren gewonnenen Futtermehlen an Wiederkäuer).

D: Gesetz zur Neuordnung des Lebensmittel- und Futtermittelrechtes vom 1. September 2005; Verordnung zur Durchführung des gemeinschaftlichen Verfütterungsverbotsrechts vom 31. August 2005.

A: Tierseuchengesetz; Verordnung über die Bekämpfung der Traberkrankheit bei Schafen und Ziegen (Scrapieverordnung, BGBl. Nr. 165/1995); Verordnung über die Bekämpfung aller Formen von Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) bei Tieren (BGBl. Nr. 72/1999).

CH: Tierseuchenverordnung vom 27. Juni 1995 (Bekämpfungsmaßnahmen gegen Scrapie als auszurottende Tierseuche).

EU: Entscheidung der Kommission vom 18. Dezember 2002 zur Festlegung von Mindestanforderungen an eine Erhebung der Prionprotein-Genotypen von Schafrassen (2002/1003/EG).

EU: Entscheidung der Kommission vom 13. Februar 2003 zur Festlegung von Mindestanforderungen an die Aufstellung von Programmen zur Züchtung von Schafen auf Resistenz gegen übertragbare spongiforme Enzephalopathien (2003/100/EG).

D: TSE-Resistenzzuchtverordnung vom 17. Oktober 2005.

12. Bedeutung als Berufskrankheit

Da bisher keine zoonotischen Übertragungen oder Fälle der Krankheit im Menschen beobachtet bzw. nachgewiesen wurden, hat die Scrapie zur Zeit keine Bedeutung als Berufskrankheit.

13. Schutzimpfung

Ein Schutzimpfung ist bisher nicht möglich.

14. Amtliche Impfempfehlungen

Keine (s. oben).

15. Weitere Prophylaxemaßnahmen

Da weder Schutzimpfungen noch Chemoprophylaxe gegen die Scrapie zur Verfügung stehen, orientieren sich prophylaktische Maßnahmen gegen die Krankheit an klassischen Prinzipien der Infektionskontrolle [2, 23, 41]. Da die klassische Scrapie eine kontagiöse Krankheit ist, können u.a. Quarantänemaßnahmen effektiv zu ihrer Kontrolle beitragen. Das Risiko einer Einbringung von Scrapie lässt sich auch dadurch reduzieren, dass Herden geschlossen gehalten oder Zukäufe zumindest minimiert und aus überwachten Beständen getätigt werden. Im Hinblick auf die Vermeidung klassischer Scrapie sollten neu eingebrachte Tiere möglichst resistente PrP-Genotypen aufweisen. In verschiedenen europäischen und außereuropäischen Ländern

werden Genotypisierungs- und Zuchtprogramme mit dem Ziel durchgeführt, die Zahl suszeptibler Schafe in der Population zu verringern und den Anteil von Tieren mit genetischer Resistenz gegen klassische Scrapie zu erhöhen. Durch die verstärkte Verwendung resistenter Böcke kann auch die Verbreitung bzw. Freisetzung von Prionen über fötale Membranen und Flüssigkeiten reduziert bzw. verhindert werden. Amnion und Plazenta sollten ferner nach der Geburt entfernt werden. Nach EU-Bestimmungen sind im Falle des Auftretens von Scrapie zwei alternative Vorgehensweisen vorgesehen:

1. Der gesamte betroffene Bestand wird gekeult oder
2. der betroffene Bestand wird genotypisiert um spezifisch Tiere mit einem nicht-resistenten PrP-Genotyp für die Keulung auszuwählen. Beim zweiten Verfahren dürfen resistente Tiere dann weiter gehalten werden. Im Hinblick auf Zucht- und Selektionsprogramme ist allerdings zu berücksichtigen, dass atypische Formen der Scrapie auch in Schafen mit gegen die klassische Scrapie resistenten Genotypen (einschließlich des hoch-resistenten Genotyps ARR/ARR) auftreten können (s.o.).

Besonderes Augenmerk ist bei Krankheitsausbrüchen auf eine sorgfältige Desinfektion von Gegenständen, Geräten, oder Gebäuden zu legen, die mit Scrapie-Infektiosität in Kontakt gekommen sind. Kontaminierte Weiden sollten abgezaunt und für längere Zeit (mehrere Jahre) nicht mehr zur Schafs- oder Ziegenhaltung genutzt werden. Unter anderem im Zusammenhang mit der BSE ergriffene Schutzmaßnahmen, wie z.B. die in der EU vorgeschriebene Aussonderung von spezifizierten Risikomaterialien bei geschlachteten Schafen und Ziegen, wirken ebenfalls grundsätzlich einer Übertragung von Scrapie-Erregern aus diesen Nutztieren entgegen.

Prophylaxemaßnahmen gegen Scrapie können die Krankheit zwar eindämmen, aber möglicherweise nicht eradizieren. Überwachungsmaßnahmen zur Erfassung der Verbreitung und Prävalenz von Scrapie wie sie u.a. in Europa durchgeführt werden, und zu denen verbesserte Testverfahren einen wichtigen Beitrag liefern können, sind daher ein zentraler Bestandteil der Krankheitskontrolle und -bekämpfung. Sie dienen nicht zuletzt auch der potenziellen Erkennung BSE-assoziiierter Prionkrankheiten in kleinen Wiederkäuern.

Fallberichte



Fall 1: Klassische Scrapie [42]

Bei einem drei Jahre alten weiblichen Texelschaf mit einem für Scrapie hochempfindlichen PrP-Genotyp fielen beim Scheren sehr trockene Wolle und Juckreiz am ganzen Körper auf. Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden folgende Auffälligkeiten beobachtet: Aufgezogenes Abdomen, Treten der Hinterextremitäten gegen den Unterbauch, minderguter Ernährungszustand, kontinuierliches Zähneknirschen, generalisierter Juckreiz (aufgrund dessen sich das Tier die Wolle in Fetzen vom Leib riss). Im weiteren Krankheitsverlauf war ein aggressives Verhalten auffällig (beständiges Aufstampfen mit den Vorderbeinen, wenn sich eine Person dem Tier näherte) sowie ein hypermetrisches Gangbild und hochgradiger generalisierter Juckreiz mit massiver Selbstbeschädigung des Fells.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigte Vakuolisierungen im Zytoplasma einzelner Neuronen sowie herdförmige spongiforme Veränderungen des Neuropils. Immunhistochemische Untersuchungen ergaben eine deutliche Astrogliose und den Nachweis von Ablagerungen des pathologischen Prionproteins PrP^{TSE} im Stamm- und Mittelhirn. Western-Blot-Untersuchungen von Gehirngewebe auf PrP^{TSE} bestätigten den Nachweis der Scrapie bei dem betroffenen Schaf.

Fall 2: Atypische Scrapie [43]

Ein fünf Jahre altes weibliches Welsh Mountain Schaf mit dem PrP-Genotyp AHQ/ARQ fiel dem Halter durch Gangabnormalitäten, Veränderung der Körperhaltung und Verschlechterung des körperlichen Allgemeinzustands auf. Bei der klinischen Untersuchung wurden ein feiner Tremor des Kopfes sowie eine Ataxie der Hintergliedmaßen jedoch kein Fellverlust beobachtet. Das Tier zeigte während einer 15-minütigen passiven Beobachtungsphase gelegentliches Wiederkäuen. Es erschien im Vergleich zu anderen Tieren matt bzw. dumpf (herunterhängender Kopf mit zeitweisem Ablegen des Kopfes auf dem Boden) und blieb auch bei Betreten des Geheges liegen.

Bei der histopathologischen Untersuchung des Gehirns zeigten sich keine Vakuolisierungen und spongiformen Veränderungen im Bereich des Obex. Immunhistochemisch ließen sich Ablagerungen von PrP^{TSE} im *Nucleus spinalis* des Trigeminierven, im Kern des *Tractus solitarius* sowie im Kleinhirn, nicht jedoch im dorsalen motorischen Kern des Vagusnerven (einem bei klassischer Scrapie typischerweise befallenen Hirnareal), nachweisen. Bei der Western-Blot-Untersuchung fand sich im kaudalen Hirnstamm ein positiver Befund für PrP^{TSE}. Das beobachtete elektrophoretische Profil des pathologischen Prionproteins ähnelte demjenigen von Nor98 und zeigte eine auffällige Bande mit einem Molekulargewicht von weniger als 15 kDa. Auf Grundlage der labordiagnostischen Ergebnisse wurde die Diagnose atypische Scrapie gestellt.

DIE SCRAPIE (TRABERKRANKHEIT) BEI KLEINEN WIEDERKÄUERN – ÜBERBLICK

1. **Erreger:** Prionen.
2. **Einstufung des Erregers nach der Bio-stoffverordnung:** 3** (Schutzstufe 2).
3. **Vektor:** Keiner nachgewiesen.
4. **Epidemiologie:** Scrapie ist eine transmissible spongiforme Enzephalopathie der Schafe und Ziegen. Als klassische Scrapie kommt die Krankheit in großen Teilen Europas und anderen Teilen der Welt vor, so in Nordamerika (USA, Kanada), Südamerika (Brasilien), Afrika (Äthiopien), und Asien (Japan). Australien und Neuseeland gelten als frei von Scrapie. Seit 1998 wurde in verschiedenen europäischen Ländern eine zunehmende Zahl atypischer Scrapiefälle gefunden; 2007 wurde der erste Fall atypischer Scrapie in den USA diagnostiziert.
5. **Übertragungsmodus:** Klassische Scrapie ist eine kontagiöse Krankheit mit ausgeprägter genetischer Komponente. Die Übertragung erfolgt von Muttertieren auf Lämmer aber auch horizontal. Infektionen können durch direkten Kontakt zwischen Tieren oder auch indirekt über Umweltkontaminationen erfolgen. Perorale Erregeraufnahme spielt bei der natürlichen Übertragung eine wichtige Rolle. Mögliche Vehikel der Erregerfreisetzung: Amnion, Fruchtwasser, Plazenta, Milch, Speichel, Fäzes, Urin oder zerfallende Kadaver.
6. **Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit:** Die Inkubationszeit der klassischen Scrapie beträgt mutmaßlich in den meisten Fällen 2–5 Jahre. Eine Erregerübertragung scheint unter bestimmten Voraussetzungen bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik möglich. Die Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit atypischer Formen der Scrapie sind bisher unklar.
7. **Krankheitsbilder:** Scrapie verläuft als degenerative Hirnerkrankung stets tödlich. Klassische Formen gehen mit Verhaltensstörungen (z.B. Schreckhaftigkeit, Aggressivität, Nervosität), Bewegungsstörungen (trabartiger Gang der Vordergliedmaßen, Ataxie), Muskelzittern, Juckreiz (mit resultierenden Wollschäden und Hautwunden) und/oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes (einschließlich Abmagerung) einher. Bei Schafen mit atypischer Scrapie scheinen häufig Koordinationsstörungen und Ataxie Hauptsymptome darzustellen.
8. **Differenzialdiagnosen:** Bei klinischem Verdacht auf Scrapie ist ein breites Spektrum von Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen, u.a. ein Befall mit Ektoparasiten, Listeriose, Tollwut, die Aujeszkysche Krankheit oder Vergiftungen. Ferner könnten sich Infektionen mit Erregern der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) in kleinen Wiederkäuern klinisch wie Scrapie manifestieren.
9. **Labordiagnostik:** Direkter Erreger-nachweis im Bioassay, mikroskopischer Nachweis spongiformer Veränderungen im Gehirn, biochemischer oder immunhistochemischer Nachweis des krankheitsassoziierten Prionoproteins PrP^{TSE}.
10. **Behandlung:** Nicht möglich.
11. **Gesetzliche Regelungen:** EU: Epidemiologische Überwachung der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (98/272/EG, geändert durch 2000/374/EG); Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien (2001/999/EG); Festle-

gung von Mindestanforderungen an eine Erhebung der Prionprotein-Genotypen bei Schafsrassen (2002/1003/EG); Festlegung von Mindestanforderungen an die Aufstellung von Programmen zur Züchtung von Schafen auf Resistenz gegen übertragbare spongiforme Enzephalopathien (2003/100/EG). D: Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen; Gesetz zur Neuordnung des Lebensmittel- und Futtermittelrechtes; TSE-Resistenzzuchtverordnung. A: Tierseuchengesetz (Anzeige des Seuchenverdacht); Kundmachung vom 18. Februar 2003 zur Überwachung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien (GZ.: 39.605/85-IV/B/8/2003). Verordnung über die Bekämpfung der Traberkrankheit bei Schafen und Ziegen (Scrapieverordnung, BGBl. Nr. 165 /1995); Verordnung über die Bekämpfung aller

Formen von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE) bei Tieren (BGBl. Nr. 72 /1999). CH: Tierseuchenverordnung vom 27. Juni 1995 (Regelungen zur Meldepflicht und Bekämpfungsmaßnahmen gegen Scrapie als auszurettende Tierseuche).

12. **Bedeutung als Berufskrankheit:** Keine.
13. **Schutzimpfung:** Nicht möglich.
14. **Amtliche Impfpfehlungen:** Keine.
15. **Weitere Prophylaxemaßnahmen:** Passive und aktive epidemiologische Überwachung der Krankheit. Vorbeugung der Ausbreitung klassischer Scrapie z.B. durch Quarantäne-, Hygiene- und Desinfektionsmaßnahmen, Keulung befälliger Tiere bzw. Herden und von Risikotieren, Import- und Transportbeschränkungen für lebende Tiere sowie Züchtung und bevorzugte Nutzung von Schafen mit resistenten PrP-Genotypen.

Praktische Hinweise

Weitere Auskünfte sind bei folgenden Stellen erhältlich:

Deutschland

Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, D-17493 Greifswald; Tel.: 38351 7-0; Ansprechpartner: Prof. Dr. Martin Groschup.

Bundesinstitut für Risikobewertung, Diedersdorfer Weg 1, D-12277 Berlin; Tel.: 30/84 12-0; Ansprechpartner: Dr. Wolfgang Miels

Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin; Tel.: 030/45 47-0; Ansprechpartner: PD Dr. Michael Beekes

Österreich

Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1097 Wien; Tel.: +431/40 400-5500; Ansprechpartner: Prof. Dr. Herbert Budka

Schweiz

Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich, Schmelzbergstr. 12, CH-8091 Zürich; Tel.: +4144/255 2107; Ansprechpartner: Prof. Dr. Adriano Aguzzi

Informationsquellen im Internet:

World Organization for Animal Health (OIE): <http://www.oie.int>

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV): <http://www.bmelv.de>

Bundesamt für Veterinärwesen: <http://www.bvet.admin.ch>

Department for Environment Food and Rural Affairs (DEFRA): <http://www.defra.gov.uk>

United States Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service (USDA APHIS): <http://www.aphis.usda.gov>

Literatur

- [1] Detwiler, L.: Portrait der Traberkrankheit bei Schaf und Ziege (Scrapie). In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten. De Gruyter, Berlin – New York 165–172 (2001)
- [2] Hörnlimann, B., van Keulen, L., Ulvund, M.J., Bradley, R.: Portrait of scrapie in sheep and goat. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (eds.): Prions in humans and animals. De Gruyter, Berlin – New York 222–232 (2006)
- [3] Prusiner, S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136–144 (1982)
- [4] Prusiner, S.B.: Prions. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95, 13363–13383 (1998)
- [5] Brown, P., Cervenakova, L.: A prion lexicon (out of control). *Lancet* 365, 122 (2005)
- [6] Thomzig, A., Spassov, S., Friedrich, M., Naumann, D., Beekes, M.: Discriminating scrapie and bovine spongiform encephalopathy isolates by infrared spectroscopy of pathological prion protein. *J. Biol.Chem.* 279, 33847–33854 (2004)
- [7] Bruce, M.E., Fraser, H.: Scrapie strain variation and its implications. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 172, 125–138 (1991)
- [8] Groschup, M.H., Kuczius, T.: Die TSE-Erregerstämme. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten. De Gruyter, Berlin – New York 117–131 (2001)
- [9] Groschup, M.H., Gretzschel, A., Kuczius, T.: Prion strains. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (eds.): Prions in animals and humans. De Gruyter, Berlin – New York 166–183 (2006)
- [10] Bruce, M.E., McConnell, I., Fraser, H., Dickinson, A.G.: The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis. *J.Gen.Virol.* 72, 595–603 (1991)
- [11] Foster, J.D., Dickinson, A.G.: The unusual properties of CH1641, a sheep-passaged isolate of scrapie. *Vet.Rec.* 123, 5–8 (1988)
- [12] Hope, J., Wood, S.C., Birkett, C.R., Chong, A., Bruce, M.E., Cairns, D., Goldmann, W., Hunter, N., Bostock, C.J.: Molecular analysis of ovine prion protein identifies similarities between BSE and an experimental isolate of natural scrapie, CH1641. *J.Gen.Virol.* 80, 1–4 (1999)
- [13] Jeffrey, M., Gonzales, L.: Classical sheep transmissible spongiform encephalopathies: pathogenesis, pathological phenotypes and clinical disease. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 33, 373–394 (2007)
- [14] Benestad, S.L., Sarradin, P., Thu, B., Schonheit, J., Tranulis, M.A., Bratberg, B.: Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet.Rec.* 153, 202–208 (2003)
- [15] Baron, T., Biacabe, A.G., Arzac, J.N., Benestad, S., Groschup, M.H.: Atypical transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in ruminants. *Vaccine* 25, 5625–5630 (2007)
- [16] Le Dur A., Beringue, V., Andreoletti, O., Reine, F., Lai, T.L., Baron, T., Bratberg, B., Vilotte, J.L., Sarradin, P., Benestad, S.L., Laude, H.: A newly identified type of scrapie agent can naturally infect

- sheep with resistant PrP genotypes. *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A* 102, 16031–16036 (2005)
- [17] Wisniewski, H.M., Sigurdarson, S., Rubenstein, R., Kascsak, R.J., Carp, R.I.: Mites as vectors for scrapie. *Lancet* 347, 1114 (1996)
- [18] Post, K., Riesner, D., Walldorf, V., Mehlhorn, H.: Fly larvae and pupae as vectors for scrapie. *Lancet* 354, 1969–1970 (1999)
- [19] Cosseddu, G.M., Agrimi, U., Pinto, J., Schudel, A.A.: Advances in scrapie research. *Rev.Sci.Tech.Off. Int.Epiz.* 26, 657–668 (2007)
- [20] Loiacono, C.M., Thomsen, B.V., Hall, S.M., Kiupel, M., Sutton, D., O'Rourke, K., Barr, B., Anthenill, L., Keane, D.: Nor98 scrapie identified in the United States. *J.Vet.Diagn.Invest.* 21, 454–463 (2009)
- [21] Bulgin, M.S., Sorensen Melson, S.: What veterinary practitioners should know about scrapie. *J.Am.Vet.Med.Ass.* 230, 1158–1164 (2007)
- [22] Simmons, H.A., Simmons, M.M., Spencer, Y.I., Chaplin, M.J., Povey, G., Davis, A., Ortiz-Pelaez, A., Hunter, N., Matthews, D., Wrathall, E.: Atypical scrapie in sheep from a UK research flock which is free from classical scrapie. *BMC.Vet.Res.* 5, 8 (2009)
- [23] Detwiler, L.A., Baylis, M.: The epidemiology of scrapie. *Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz.* 22, 121–143 (2003)
- [24] Goldmann, W.: PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Vet.Res.* 39, 30 (2008)
- [25] European Union: Commission decision 2003/100/EC laying down minimum requirements for the establishment of breeding programmes for resistance to transmissible spongiform encephalopathies in sheep. *Off.J.Eur.Communities* L41, 41–45 (2003)
- [26] Cosseddu, G.M., Oustry-Vaiman, A., Jegou, B., Moreno, C., Taourit, S., Cribiu, E.P., Elsen, J.M., Vaiman, D.: Sheep/human comparative map in a chromosome region involved in scrapie incubation time shows multiple breakpoints between human chromosomes 14 and 15 and sheep chromosomes 7 and 18. *Chromosome.Res.* 10, 369–378 (2002)
- [27] Buschmann, A., Luhken, G., Schultz, J., Erhardt, G., Groschup, M.H.: Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrPARR/ARR). *J.Gen.Virol.* 85, 2727–2733 (2004)
- [28] Groschup, M.H., Hörnlimann, B., Buschmann, A.: Iatrogenic and „natural“ transmissibility of prion diseases. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Eds.): *Prions in humans and animals*. De Gruyter, Berlin – New York 483–496 (2006)
- [29] Diringer, H., Beekes, M., Oberdieck, U.: The nature of the scrapie agent: the virus theory. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 724, 246–258 (1994)
- [30] Andreoletti, O., Lacroux, C., Chabert, A., Monnerieu, L., Tabouret, G., Lantier, F., Berthon, P., Eychenne, F., Lafond-Benestad, S., Elsen, J.M., Schelcher, F.: PrP(Sc) accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J.Gen.Virol.* 83, 2607–2616 (2002)
- [31] Seidel, B., Thomzig, A., Buschmann, A., Groschup, M.H., Peters, R., Beekes, M., Tertytze, K.: Scrapie agent (strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years. *PLoS One* 2, e435 (2007)
- [32] Johnson, C.J., Pedersen, J.A., Chappell, R.J., McKenzie, D., Aiken, J.M.: Oral transmissibility of prion disease is enhanced by binding to soil particles. *PLoS Pathog.* 3, e93 (2007)
- [33] Beekes, M., McBride, P.A.: The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J.* 264, 588–605 (2007)
- [34] Lacroux, C., Simon, S., Benestad, S.L., Mailet, S., Mathey, J., Lugan, S., Corbiere, F., Cassard, H., Costes, P., Bergonier, D., Weisbecker, J.-L., Moldal, T., Simmons, H., Lantier, F., Feraudet-Tarisse, C., Morel, N., Schelcher, F., Grassi, J., Andreoletti, O.: Prions in milk from ewes incubating natural scrapie. *PLoS Pathog.* 4, e1000238 (2008)
- [35] Hunter, N., Foster, J., Chong, A., McCutcheon, S., Parnham, D., Eaton, S., MacKenzie, C., Houston, F.: Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J.Gen.Virol.* 83, 2897–2905 (2002)
- [36] Ulvund, M.J.: Clinical findings in scrapie. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Eds.): *Prions in animals and humans*. De Gruyter, Berlin – New York 398–407 (2006)
- [37] Ulvund, M.J.: Die Klinik der Scrapie. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Eds.): *Prionen und Prionkrankheiten*. De Gruyter, Berlin – New York 284–289 (2001)
- [38] 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, D.A., Vilotte, J.L., Comoy, E., Deslys, J.P., Grassi, J., Simon, S., Lantier, F., Sarradin, P.:

- BSE agent signatures in a goat. *Vet.Rec.* 156, 523–524 (2005)
- [39] Gavier-Widen, D., Stack, M.J., Baron, T., Balachandran, A., Simmons, M.: Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. *J.Vet.Diagn.Invest* 17, 509–527 (2005)
- [40] Castilla, J., Saa, P., Morales, R., Abid, K., Maundrell, K., Soto, C.: Protein misfolding cyclic amplification for diagnosis and prion propagation studies. *Methods Enzymol.* 412, 3–21 (2006)
- [41] Doherr, M.G., Hunter, N.: Scrapie control – internationally recommended approaches. In: Hörnlmann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Eds.):
- Prions in animals and humans. De Gruyter, Berlin – New York 635–639 (2006)
- [42] Sipos, W., Winter, P., Schildorfer, H., Janda, P., Kraus, M., Höflechner, A., Schmidt, P., Baumgartner, W.: Erstmalige Beschreibung eines an Scrapie erkrankten Schafes in Österreich. *Wien.Tierärztl.Mschr.* 88, 201–207 (2001)
- [43] Konold, T., Davis, A., Bone, G., Bracegirdle, J., Everitt, S., Chaplin, M., Saunders, G.C., Cawthraw, S., Simmons, M.M.: Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *BMC.Vet.Res.* 3, 2 (2007)



eCOMed

MEDIZIN