

VIII – 4.2.3

Die chronisch auszehrende Krankheit (Chronic Wasting Disease) bei Hirschartigen

Von M. Beekes, Berlin

Die chronisch auszehrende Krankheit (engl. „Chronic Wasting Disease“, CWD [1, 2]) ist eine transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE) bei Hirschartigen (Cerviden). Ursächlich ist ein unkonventionelles übertragbares Agens, das der Erregerklasse der Prionen zugerechnet wird.

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]. Das zelläre Prionprotein wird als PrP^C, und seine krankheitsassoziierte Isoform als PrP^{Sc} [4] oder PrP^{TSE} [5] bezeichnet. Die Replikation von Prionen erfolgt mutmaßlich durch „keim-induzierte Polymerisation“ des Prionproteins (Abb. 1) [6]. Weder die exakte chemische Zusammensetzung von Prionen noch die strukturelle Konversion des Prionproteins sind auf molekularer Ebene abschließend aufgeklärt.

Die CWD wurde lange Zeit als Krankheit mit einem einheitlichen Erreger angesehen. Neuere Befunde weisen jedoch auf die Möglichkeit unterschiedlicher Stämme von CWD-Erregern hin [7].

2. Einstufung des Erregers nach der Biostoffverordnung

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

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 Weiterverbreitung in der Bevölkerung kann bestehen, doch ist normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung möglich.

3. Vektor

Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass Vektoren (etwa Ektoparasiten) als aktive Krankheitsüberträger bei der Weiterverbreitung von CWD eine Rolle spielen.

4. Epidemiologie

Die CWD tritt in Nordamerika (USA, Kanada) auf [1, 8]. Nach dem Import mutmaßlich CWD-infizierter Tiere aus Kanada wurden ab 2001 auch Fälle aus Südkorea berichtet [9]. Die Krankheit wurde als Syndrom unbekanntem Ursprungs erstmals 1967 in Colorado beobachtet. 1978 wurde erkannt, dass sie dem Formenkreis der TSE zuzurechnen ist. Ursprünglich wurde angenommen, dass CWD auf bestimmte Gebiete von Colorado und Wyoming

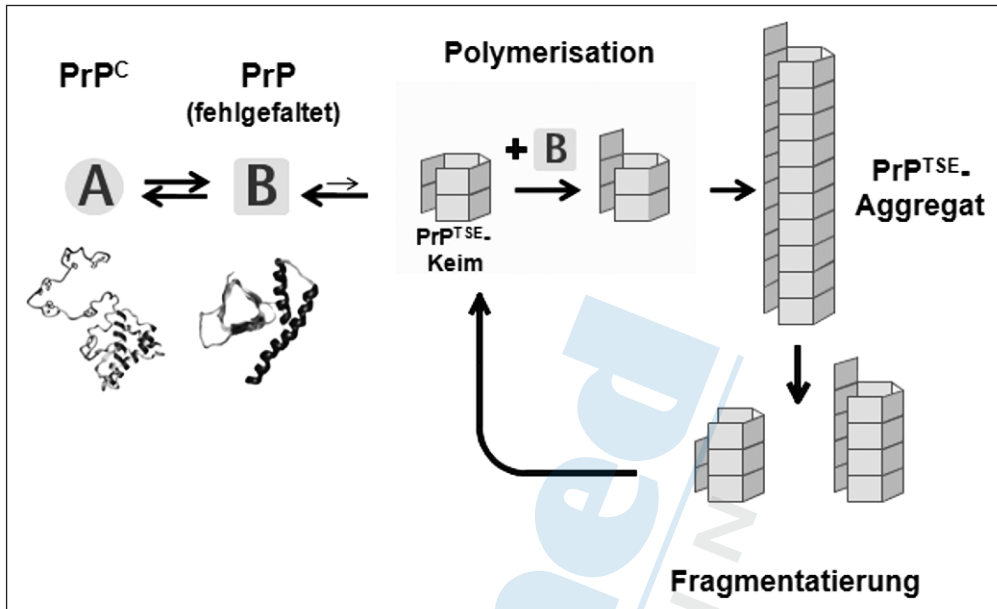


Abb. 1: Postulierter Mechanismus der Prion-Replikation durch keiminduzierte Polymerisation des Prionproteins.

Das Prionprotein (PrP) kann verschiedene Raumstrukturen einnehmen. Normales Prionprotein (PrP^{C}) hat einen relativ großen Anteil an α -Helix-Struktur, steht aber in einem Konversionsgleichgewicht mit PrP -Konformationen, die stark erhöhte Anteile von β -Faltblättern aufweisen [22]. β -Faltblattreiche PrP -Monomere können sich potenziell zu größeren intermolekularen β -Faltblattstrukturen zusammenlagern. Entstehen solche PrP -Aggregate spontan (wie z.B. mutmaßlich bei sporadischen Formen menschlicher TSE), erblich bedingt (etwa infolge von Mutationen im humanen Prionprotein-Gen) oder werden sie von außen in den Körper eingebracht (Infektion) wirken sie wie Keime für die weitere, nunmehr relativ schnell ablaufende Anlagerung von β -faltblattreichen PrP -Monomeren. Bei Erreichen einer kritischen Größe fragmentieren die „gewachsenen“ PrP -Aggregate und bilden neue Tochterkeime für die Polymerisation des Prionproteins. (Die Strukturen von PrP^{C} und fehlgefaltetem PrP wurden reproduziert aus: [22])

begrenzt wäre, jedoch traten zunehmend auch Fälle in anderen Teilen Nordamerikas auf. Inzwischen ist über CWD-Fälle in 15 Staaten der USA sowie zwei kanadischen Provinzen berichtet worden (Abb. 2). Die Krankheit kommt sowohl bei in Gefangenschaft gehaltenen wie auch in frei lebenden Tieren vor und wurde in folgenden Hirscharten beobachtet [7]:

- Weißwedelhirsch (engl.: White-tailed deer; lat.: *Odocoileus virginianus*),
- Maultierhirsch (engl.: Mule deer; lat.: *Odocoileus hemionus*),
- Wapitihirsch (engl.: Rocky Mountain elk; lat.: *Cervus elaphus nelsoni*) und

- Shiras Elch (engl.: Moose; lat.: *Alces alces shirasi*).

CWD ist die einzige TSE, die auch frei lebende Tiere befällt. Bei frei lebenden Hirschartigen tritt CWD sowohl in zusammenhängenden endemischen Gebieten als auch in isolierten Arealen auf, die nicht mit den endemischen Gebieten verbunden und zum Teil weit von diesen entfernt sind (Abb. 2). Die Prävalenz von CWD wurde für Maultierhirsche in endemischen Gebieten von Colorado und Wyoming mit 5 %, und für Weißwedelhirsche in einem endemischen Areal von Wisconsin mit 3 % angegeben [1]. Bei der Untersuchung von Proben, die Jäger im Verlauf der 1990er Jahre



Abb. 2: Verbreitung der Chronic Wasting Disease in Nordamerika
(Mit freundlicher Genehmigung der CWD Alliance [<http://www.cwd-info.org>])

in einem endemischen Gebiet im Norden Colorados und Südosten von Wyoming gesammelt hatten, fand sich eine moderate (> 2 %) bis hohe (> 15 %) Prävalenz [8]. Ferner wurde berichtet, dass die Prävalenz in dichten Populationen bei frei lebenden Tieren bis zu 30 %, und bei Farmtieren bis zu 100 % erreichen kann [10].

Genetische Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass das Prionprotein-Gen [*Prnp*] bei Cerviden vermutlich einen zum Teil erheblichen Einfluss auf den CWD-Status ausübt. *Prnp* weist artenspezifische Polymorphismen in der für PrP kodierenden Region auf, die mutmaßlich die Suszeptibilität für CWD-Infektionen sowie die Inkubationszeit bis zur klinischen Manifestation der Krankheit modulieren: im Wapitihirsch am Kodon 132 (Methionin [M] oder Leucin [L]), im Maultierhirsch am Kodon 20 (Aspartat [D] oder Glycin [G]) und Kodon 225 (Serin [S] oder Phenylalanin [F]), sowie im Weißwedelhirsch am Kodon 95 (Glutamin [Q] oder Histidin [H]), 96 (G oder S) und 116 (Alanin [A] oder G) [1]. Vergleichende Untersuchungen zur Häufigkeitsverteilung der betreffenden Allele in CWD-positiven und

CWD-negativen Tieren zeigten unter anderem, dass der homozygote Genotyp Serin/Serin am *Prnp*-Kodon 225 bei Maultierhirschen mit CWD 30fach gehäuft auftrat [11]. Demgegenüber waren Genotypen mit Histidin am *Prnp*-Kodon 95 und Serin am *Prnp*-Kodon 96 in Weißwedelhirschen mit CWD unterrepräsentiert [12].

Infolge der BSE-Krise wurden im Zeitraum von 2002–2005 in Deutschland 7 056 frei lebende sowie 248 in Gefangenschaft gehaltene Cerviden auf eine Infektionen mit TSE-Erregern getestet, wobei sich für alle Tiere ein negativer Befund ergab [13]. *Damit fanden sich keine Hinweise auf das Vorkommen von TSE-Infektionen in frei lebenden Cerviden in Deutschland.*

CWD ist unter natürlichen Bedingungen bis heute nur in Hirschartigen aber nicht in anderen Tierarten beobachtet worden. Durch intrazerebrale Inokulation konnten u.a. allerdings Rinder, Frettchen oder Rötelmäuse experimentell mit CWD infiziert werden [1, 7]. Dies gab insbesondere in Nordamerika Anlass zur Sorge, dass die Krankheit potenziell Speziesbarrieren überwinden und andere Tierarten sowie möglicherweise auch Menschen befallen könnte. Bisher wurden jedoch keine Fälle menschlicher transmissibler spongiformer Enzephalopathien mit CWD in Verbindung gebracht [7]. Die Suszeptibilität des Menschen für CWD ist allerdings nicht abschließend geklärt. Einerseits konnten non-humane Primaten (Totenkopffäffchen [*Saimiri sciureus*]) durch intrazerebrale Inokulation mit CWD infiziert werden [1]. Andererseits sprechen epidemiologische und sonstige experimentelle Befunde dafür, dass eine robuste Speziesbarriere der Übertragung von CWD auf Menschen entgegenwirkt [7].

5. Übertragungsmodus

CWD bei Hirschartigen ist eine kontagiöse Krankheit und von allen TSE mutmaßlich diejenige mit der effizientesten Übertragbarkeit

zwischen ihren natürlichen Wirten [1, 14, 15]. Sie wird horizontal, möglicherweise auch maternal übertragen.

Die horizontale Übertragung kann sowohl durch direkten Kontakt zwischen Tieren als auch indirekt über Erregerkontaminationen in der Umwelt erfolgen. Neueren experimentellen Studien in Hamstern zufolge können TSE-Erreger jahrelang im Boden persistieren und anschließend Tiere infizieren, wenn diese kontaminierten Boden mit der Nahrung aufnehmen [16]. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Infektiosität von Prionen durch ihre Bindung an bestimmte Mineralbestandteile im Boden erhöht wird [17]. Diese Befunde könnten eine Erklärung für die effektive indirekte umweltvermittelte CWD-Übertragung liefern, selbst wenn nur relativ geringe Erregermengen aus infizierten Tieren freigesetzt würden.

Verschiedene Befunde sprechen inzwischen stark dafür, dass die Ansteckung von Hirschartigen mit CWD vor allem durch orale Erregeraufnahme und anschließende Infektion des Organismus über den Magen-Darm-Trakt erfolgt [15, 18]. Anders als im Falle der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) (→ Kapitel VIII – 4.2.1) spielen dabei aber nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand vom Menschen verabreichte Futtermittel als Vehikel für die Erregerverbreitung keine Rolle [15].

Nach experimentell-oralen oder natürlicher Ansteckung finden sich die 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, ileochoekaler Lymphknoten) [18]. Außerhalb des zentralen Nervensystems, das bei allen TSE am Ende der Krankheit die höchste Erregerkonzentration aufweist, wurden PrP^{TSE} oder Infektiosität unter anderem auch im peripheren Nervensystem, in der Skelettmuskulatur [19] sowie in Blut und Speichel [20] klinisch erkrankter Tiere nachgewiesen. Als mögliche Quellen für die Kontamination der Umwelt mit CWD-Erregern kommen insofern

grundsätzlich vor allem Ausscheidungen (Fäzes, Urin), Gewebe (z.B. Plazenta) und Speichel oder auch zerfallende Kadaver von infizierten Tieren in Betracht.

Entzündungen, Ko-/Doppelinfectionen mit Parasiten oder Verletzungen können das Risiko sowohl für die Freisetzung von Prionen als auch für die Ansteckung mit diesen Erregern erhöhen. Entzündungen wirken zum einen als Faktor, durch den die Ausbreitung und Akkumulation von Infektiosität im befallenen Organismus verstärkt werden, und andererseits können Prioninfektionen an entzündeten oder von Parasiten perforierte Gewebereale (etwa im gastrointestinalen Trakt) mit gesteigerter Effizienz erfolgen [14, 18, 21].

Die genauen, möglicherweise multifaktoriellen Grundlagen der natürlichen Übertragung von CWD sind bis heute unklar. Dies gilt auch im Hinblick auf das Auftreten dieser Krankheit bei frei lebenden Tieren in nicht verbundenen und zum Teil weit voneinander entfernt liegenden Gebieten. Hier werden die weiträumige Wanderung oder der Transport infizierter Tiere, sowie eine sporadische *De-novo*-Entstehung und anschließende Übertragung der CWD als mögliche Ursachen diskutiert [15, 22].

6. Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit

Die Inkubationszeit bei der natürlichen Infektion von Cerviden mit CWD ist nicht genau bekannt. 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 CWD-Infektionen zum Teil erheblich variieren. CWD wurde in frei lebenden Weißwedel- und Wapitihirschen nachgewiesen, die jünger als zwei Jahre waren. Andererseits traten auch Fälle in bis zu 15 Jahre alten frei lebenden Tieren auf, wobei

der Zeitpunkt der Infektion allerdings unbekannt war [1]. Unter experimentellen Bedingungen wurden in Maultier- und Wapitihirschen Inkubationszeiten von 15–23 Monaten bzw. 12–34 Monaten beobachtet [23, 24], und bereits 42–53 Tage nach experimenteller peroraler Infektion konnte PrP^{TSE} in lymphoiden Geweben des alimentären Traktes von Maultierhirschen nachgewiesen werden [25]. Ab wann aus Erregerreservoirien im Körper befallener Tiere Prionen in die Umwelt freigesetzt, bzw. über direkten Kontakt auf andere Tiere übertragen werden können, ist zur Zeit noch unklar. Epidemiologische Modellrechnungen deuten aber darauf hin, dass dies bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik möglich ist [15].

7. Krankheitsbilder

Die CWD verläuft als degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems stets tödlich. Befallene Tiere zeigen in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Verhaltensstörungen. Insbesondere zu Beginn der Krankheit können die einzelnen Symptome aber variieren und nur in schwacher und undeutlicher Ausprägung auftreten [1]. Frühe Symptome der Krankheit sind

- Stereotypie,
- Apathie und ggf.

- gestörte Interaktion mit anderen Tieren in der Herde.

Trotz scheinbar normaler Futtaufnahme

- verlieren erkrankte Tiere an Gewicht und zeigen im Endstadium der klinischen Phase eine
- starke Abmagerung (Auszehrung; *Abb. 3*).

Für die klinischen Krankheitsphase wurde über Zeiträume von einigen Tagen bis zu einem Jahr berichtet [1, 15].

Grundsätzlich kann das Auftreten eines oder mehrerer der folgenden klinischen Erscheinungen auf CWD hindeuten [1, 15]: Verminderte Interaktion mit anderen Tieren/Absonderung von der Herde, Antriebslosigkeit/Apathie, Depression, aggressives oder gewalttätiges Verhalten, Überreizbarkeit, feiner Tremor des Kopfes, Ataxie, Lähmungserscheinungen, Propriozeptionsstörungen, Schluckbeschwerden, abnormale Zungenbewegungen, Zähneknirschen, Polydipsie, Polyurämie, übermäßiges Speicheln, Beibehaltung des Winterfells, Lungenentzündung (vor allem Aspirationspneumonie), und Gewichtsverlust. Das klinische Krankheitsbild erlaubt keine sichere Diagnosestellung für CWD. Dazu ist eine labor diagnostische Bestätigung erforderlich, die in der Regel anhand von autopsisch oder biopsisch gewonnenen Gewebeproben erfolgt.



Abb. 3: Cerviden mit klinischer CWD

a) An CWD erkrankter Maultierhirsch. Das Tier zeigt eine deutliche Abmagerung und einen schlechten Allgemeinzustand. b) An CWD erkrankter Wapitihirsch. Auffällig sind die deutliche Abmagerung und starkes Speicheln. (Quelle: [22])

8. Differenzialdiagnosen

Bei Gewichtsverlust, zentralnervöser Symptomatik und Verhaltensstörungen sind alternativ unter anderem ein Befall mit dem meningealen Parasiten *Paraelaphosstrongylos tenuis*, virale oder bakterielle Meningitiden oder Meningoenzephalitiden, sowie Vergiftungen oder Traumata in Betracht zu ziehen [1, 15]. Ferner müssen andere Erkrankungen, die bei Hirschartigen zu einem Gewichtsverlust führen können, differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. Dazu zählen Futtermangel, Fehlernährung, die Futtaufnahme beeinträchtigende Muskel- oder Skeletterkrankungen und Zahnabnutzungen, Paratuberkulose und chronische Bronchopneumonie.

9. Labordiagnostik

Die Bestätigung einer klinischen CWD-Verdachtsdiagnose kann durch den mikroskopischen Nachweis spongiformer Veränderungen (häufig begleitet von einer Astrozyten-Hyperplasie und -Hypertrophie) im Gehirn und den Nachweis des krankheitsassoziierten Prionoproteins PrP^{TSE} erfolgen [15, 26]. Ein direkter Nachweis von CWD-Infektiosität ist relativ aufwändig, da hierfür erregerehaltige Proben in geeignete Bioassay-Tiere, z.B. in transgene Mäuse, die das PrP von Cerviden exprimieren, 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 analytische Techniken wie Western Blotting, Immunhistochemie oder den „Paraffin-embedded tissue“ (PET) Blot nachweisen [18]. Western- und PET-Blot detektieren partiell 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 Gewebeproben aus CWD-infizierten Cervi-

den sind von mehreren Anbietern Schnelltests in unterschiedlichen Formaten erhältlich [26].

Zum sensitiven, auch frühen präklinischen Nachweis von PrP^{TSE} im Gehirn CWD-infizierter Tiere eignet sich bei Post-mortem-Untersuchungen vor allem die Obexregion der Medulla oblongata [15]. Bei Weißwedel- und Maultierhirschen kann PrP^{TSE} bereits auch im lebenden Tier anhand von bioptisch gewonnenen Tonsillenproben bzw. Proben des rektalen Mukosa-assoziierten lymphoiden Gewebes nachgewiesen werden [14, 15]. Für einen routinemäßigen Lebendtest eignet sich das rektale Mukosa-assoziierte lymphoide Gewebe möglicherweise besser als die Tonsille, da es auch im Wapitihirsch relativ konsistent PrP^{TSE} aufweist [14]. Bereits seit längerer Zeit wird zusätzlich an der Entwicklung von Lebendtests für CWD gearbeitet, die mit Hilfe der „Protein Misfolding Cyclic Amplification“ (PMCA) [27] kleinste Mengen von PrP^{TSE} etwa im Blut oder Urin nachweisen sollen. Dies würde es erlauben, die Effizienz der Labordiagnostik zu steigern und somit auch die CWD-Surveillance weiter zu verbessern.

10. Behandlung

Eine kausale Therapie ist bisher nicht verfügbar.

11. Gesetzliche Regelungen

EU: Entscheidung des Rates vom 21. Dezember 1976 zur Festlegung einer Liste von Drittländern bzw. Teilen von Drittländern sowie der Tiergesundheits- und Hygienebedingungen und der Veterinärbescheinigungen für die Einfuhr von bestimmten lebenden Tieren und von frischem Fleisch dieser Tiere in die Gemeinschaft (79/542/EWG) in der zur Zeit (07/2009) gültigen konsolidierten Fassung. (Nach dieser Regelung ist die Ausfuhr leben-

der Hirschartiger aus den USA und Kanada [sowie aus Süd-Korea] in die Europäische Gemeinschaft ausgeschlossen).

EU: Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 in Verbindung mit Verordnung (EG) Nr. 722/2007 der Kommission vom 25. Juni 2007 in der zur Zeit (07/2009) gültigen konsolidierten Fassung. (Regelung zur Einfuhr tierischer Erzeugnisse von als Zuchtwild gehaltenen und von frei lebenden Hirschartigen).

EU: Entscheidung der Kommission vom 19. März 2007 über eine Erhebung über Chronic Wasting Disease bei Hirschartigen (2007/182/EG).

D: Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen (Regelung zur Meldepflicht für alle Formen transmissibler spongiformer Enzephalopathien bei Tieren).

In Bundesstaaten der USA und kanadischen Provinzen bestehen verschiedene, zum Teil umfangreiche gesetzliche Regelungen (s. <http://www.cwd-info.org>).

12. Bedeutung als Berufskrankheit

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

13. Schutzimpfung

Ein Schutzimpfung steht bisher nicht möglich.

14. Amtliche Impfempfehlungen

Keine (s. oben).

15. Weitere Prophylaxemaßnahmen

Da keine Schutzimpfungen oder Chemoprophylaxemaßnahmen gegen die Krankheit zur Verfügung stehen, stützen sich die Maßnahmen zum CWD-Management [1, 8, 15] auf klassische Prinzipien der Infektionskontrolle. Dabei ist es ein wichtiges Ziel, zu verhindern, dass CWD sich in bisher nicht befallene Gebiete ausbreitet.

Bestandteil aller Management-Programme sind Überwachungsmaßnahmen zur Erfassung der Verbreitung und Prävalenz von CWD, wozu verbesserte Testverfahren einen wichtigen Beitrag liefern können. Neben der Überwachung ist die unspezifische Bejagung (ggf. mit nachfolgender Testung) suszeptibler Cervidenpopulationen ein zentraler Baustein der Krankheitskontrolle und -bekämpfung. Der Erfolg dieser Maßnahme scheint bisher allerdings nicht durchschlagend zu sein. In Gefangenschaft gehaltene Herden, bei denen CWD aufgetreten ist, werden in Quarantäne genommen und gekeult. Die getöteten Tiere werden anschließend auf CWD getestet (häufig erst ab einem Alter von 12 Monaten), und es wird nachverfolgt, wann welche Tiere in die betreffende Herde gekommen sind, bzw. diese verlassen haben.

Weitere Schutzmaßnahmen zielen auf die Vermeidung des Kontaktes zwischen in Farmen gehaltenen und frei lebenden Cerviden ab (etwa durch die Errichtung geeigneter Zaunanlagen). Import- und Transportbeschränkungen für lebende Cerviden sollen ebenfalls der Ausbreitung von CWD entgegen wirken. Verschiedene Staaten der USA bzw. Provinzen Kanadas haben ferner Verbo-

te von Futter- oder Köderstationen für Cerviden oder spezifische Vorschriften für den Umgang und Transport von Kadavern bzw. speziellen Kadaverbestandteilen erlassen. US-Bundesstaaten und kanadische Provinzen, in denen derartige Vorschriften gelten, verbieten häufig auch den Import von Hirn- oder Rückenmarksgewebe aus Hirschartigen.

In Bezug auf die Infektionskontrolle und das Management von CWD ergeben sich auch in Zukunft weiterhin große Herausforderungen – nicht zuletzt deshalb, weil es sehr schwierig, wenn nicht unmöglich sein dürfte, Umweltkontaminationen mit CWD-Erregern zuverlässig zu beseitigen.

Fallbericht



CWD bei einem aus Kanada stammenden Wapitihirsch [9]

Ein sieben Jahre alter männlicher Wapitihirsch starb nach dreiwöchiger Krankheitsdauer während der folgende Symptome aufgetreten waren: Gewichtsverlust und Auszehrung, exzessives Speicheln, Zähneknirschen, verminderte Nahrungsaufnahme, Fieber, Atemnot. Der Wapitihirsch wurde 1997 von Kanada nach Süd-Korea exportiert und in einer Farm gehalten, auf der sich insgesamt 40 Cerviden befanden (darunter 4 weitere, 1997 aus Kanada importierte Wapitihirsche). Der betreffende Wapitihirsch hatte keine Impfungen erhalten. Trotz einer durchgeführten Antibiotika- und Flüssigkeitstherapie war der Krankheitsfortschritt nicht aufzuhalten.

Die Post-mortem-Untersuchung des Tieres ergab zunächst eine diffuse fibrinöse Pneumonie. Bei der histopathologischen Untersuchung des Gehirns fielen dann spongiforme Veränderungen, insbesondere kleinere Vakuolen in der grauen Substanz verschiedener Kerne des Hirnstamms, sowie eine erhöhte Anzahl von Astrozyten auf. Immunohistochemisch ließen sich prominente Ablagerungen von PrP^{TSE} in der Medulla oblongata (unter anderem auch im Bereich des Obex) nachweisen. Im Western Blot zeigten Hirn- und Rückenmarkproben ebenfalls positive Befunde für PrP^{TSE}.

Auf Grundlage der labordiagnostischen Ergebnisse wurde die Diagnose CWD gestellt.

CHRONISCH AUSZEHRENDE KRANKHEIT (CHRONIC WASTING DISEASE) BEI HIRSCHARTIGEN – ÜBERBLICK

1. **Erreger:** Prionen.
2. **Einstufung des Erregers nach der Biostoffverordnung:** Risikogruppe 3**.
3. **Vektor:** Keiner.
4. **Epidemiologie:** Verbreitung vor allem in Nordamerika (in 15 Staaten der USA und 2 kanadischen Provinzen), ansonsten nur noch aus Süd-Korea berichtet. Betroffen sind sowohl in Gefangenschaft gehaltene als auch frei lebende Hirschartige (Weißwedelhirsch, Maultierhirsch, Wapitihirsch und Shiras Elch) in zusammenhängenden endemischen Gebieten wie auch in isolierten, nicht miteinander verbundenen Arealen.
5. **Übertragungsmodus:** CWD ist eine kontagiöse Krankheit. Die Übertragung erfolgt horizontal (und möglicherweise auch vertikal) sowohl durch direkten Kontakt zwischen Tieren, als auch indirekt über Erregerkontaminationen in der Umwelt. Perorale Erregeraufnahme spielt bei der natürlichen Übertragung eine wichtige Rolle. Mögliche Vehikel der Erregerfreisetzung aus infizierten Tieren: Ausscheidungen, Gewebe, Speichel oder zerfallende Kadaver.
6. **Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit:** Die Inkubationszeit bei natürlichen CWD-Infektionen ist nicht genau bekannt; CWD wurde aber schon in Tieren beobachtet, die jünger als 2 Jahre waren. Freisetzung bzw. Übertragung von Erregern aus befallenen Tieren ist mutmaßlich bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik möglich.
7. **Krankheitsbilder:** CWD verläuft als degenerative Hirnerkrankung stets tödlich und geht mit Verhaltensstörungen (z.B. Apathie), neurologischen Symptomen (z.B. Tremor, Ataxie, Schluckbeschwerden), einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Abmagerung (Auszehrung) einher.
8. **Differenzialdiagnosen:** U.a. meningeale Parasiten (*Paraelaphosstrongylos tenuis*), virale oder bakterielle Infektionen des zentralen Nervensystems, Vergiftungen, Traumata, gestörte Futteraufnahme (beispielsweise infolge von Muskel- oder Skeletterkrankungen).
9. **Labordiagnostik:** Direkter Erregernachweis 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: Ausschluss des Imports lebender Cerviden aus den USA oder Kanada (79/542/EWG in der konsolidierten Fassung), Regelung zur Einfuhr tierischer Erzeugnisse aus Cerviden (2001/999/EG in der konsolidierten Fassung), Regelung über eine Ehebung über Chronic Wasting Disease bei Hirschartigen (2007/182/EG); D: Regelung zur tierseuchenrechtlichen Meldepflicht (Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen); USA und Kanada: Einschlägige Regelungen in verschiedenen US-Bundesstaaten und kanadischen Provinzen (s. <http://www.cwd-info.org>).
12. **Bedeutung als Berufskrankheit:** Keine.
13. **Schutzimpfung:** Nicht möglich.
14. **Amtliche Impfpfehlungen:** Keine.

15. Weitere Prophylaxemaßnahmen: Epidemiologische Überwachung der Krankheit sowie verschiedene Maßnahmen, um der Ausbreitung von CWD entgegenzuwirken (z.B. unspezifische

Bejagung und Testung frei lebender Cerviden, Quarantäne, Keulung und Testung befallener Herden, Import- und Transportbeschränkungen für lebende Tiere).

Praktische Hinweise

Weitere Auskünfte sind bei folgenden Stellen erhältlich:

Deutschland

Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, D-17493 Greifswald; Tel.: 03835/17-0, Ansprechpartner: Prof. Dr. Martin Groschup

Bundesinstitut für Risikobewertung, Diederisdorfer Weg 1, D-12277 Berlin; Tel.: 030/8412-0, Ansprechpartner: Dr. Wolfgang Miels

Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin; Tel.: 030/4547-0, Ansprechpartner: PD Dr. Michael Beekes

Österreich

Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1097 Wien; Tel.: 0043/1/40400-5500, Ansprechpartner: Prof. Dr. Herbert Budka

Schweiz

Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich, Schmelzbergstr. 12, CH-8091 Zürich; Tel.: 0041/44/255-2107, Ansprechpartner: Prof. Dr. Adriano Aguzzi

Informationsquellen im Internet:

Chronic Wasting Disease Alliance (diese Seite enthält u.a. eine umfangreiche Liste von Verweisen auf weitere Informationsquellen):

<http://www.cwd-info.org>

USDA/APHIS/WS – National Wildlife Research Center: http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/cwd/research.shtml

Literatur

- [1] Williams, E.S., Miller, M.W.: Portrait of chronic wasting disease in deer species. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (Eds.): Prions in humans and animals. Berlin, New York: De Gruyter 257–264 (2007)
- [2] Williams, E.S.: Portrait der chronisch zehrenden Krankheit bei Hirschartigen. In: Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (eds.): Prionen und Prionkrankheiten. Berlin, New York: De Gruyter, 186–190 (2001)

- [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] Come, J.H., Fraser, P.E., Lansbury, P.T., Jr.: A kinetic model for amyloid formation in the prion diseases: importance of seeding. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A* 90, 5959–5963 (1993)
- [7] Sigurdson, C.J.: A prion disease of cervids: Chronic wasting disease. *Vet.Res.* 39, 41 (2008)
- [8] Conner, M.M., Ebinger, M.R., Blanchong, J.A., Cross, P.C.: Infectious diseases in cervids of North America. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1134, 146–172 (2008)
- [9] Sohn, H.J., Kim, J.H., Choi, K.S., Nah, J.J., Joo, Y.S., Jean, Y.H., Ahn, S.W., Kim, O.K., Kim, D.Y., Balachandran, A.: A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J.Vet.Med.Sci.* 64, 855–858 (2002)
- [10] Williams, E.S.: Chronic wasting disease. *Vet.Pathol.* 42, 530–549 (2005)
- [11] Jewell, J.E., Conner, M.M., Wolfe, L.L., Miller, M.W., Williams, E.S.: Low frequency of PrP genotype 225SF among free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*) with chronic wasting disease. *J.Gen.Virol.* 86, 2127–2134 (2005)
- [12] Johnson, C., Johnson, J., Vanderloo, J.P., Keane, D., Aiken, J.M., McKenzie, D.: Prion protein polymorphisms in white-tailed deer influence susceptibility to chronic wasting disease. *J.Gen.Virol.* 87, 2109–2114 (2006)
- [13] Schettler, E., Steinbach, F., Eschenbacher-Kaps, I., Gerst, K., Muessdoerffer, F., Risch, K., Streich, W.J., Frolich, K.: Surveillance for prion disease in cervids, Germany. *Emerg.Infect.Dis.* 12, 319–322 (2006)
- [14] Sigurdson, C.J., Aguzzi, A.: Chronic wasting disease. *Biochim.Biophys. Acta* 1772, 610–618 (2007)
- [15] Kahn, S., Dube, C., Bates, L., Balachandran, A.: Chronic wasting disease in Canada: Part 1. *Can.Vet.J.* 45, 397–404 (2004)
- [16] 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)
- [17] 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)
- [18] Beekes, M., McBride, P.A.: The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J.* 264, 588–605 (2007)
- [19] Angers, R.C., Browning, S.R., Seward, T.S., Sigurdson, C.J., Miller, M.W., Hoover, E.A., Telling, G.C.: Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science* 311, 1117 (2006)
- [20] Mathiason, C.K., Powers, J.G., Dahmes, S.J., Osborn, D.A., Miller, K.V., Warren, R.J., Mason, G.L., Hays, S.A., Hayes-Klug, J., Seelig, D.M., Wild, M.A., Spraker, T.R., Miller, M.W., Sigurdson, C.J., Telling, G.C., Hoover, E.A.: Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science* 314, 133–136 (2006)
- [21] Kratzel, C., Krüger, D., Beekes, M.: Relevance of the regional lymph node in scrapie pathogenesis after peripheral infection of hamsters. *BMC Vet.Res.* 3, 22 (2007)
- [22] Watts, J.C., Balachandran, A., Westaway, D.: The expanding universe of prion diseases. *PLoS.Pathog.* 2, e26 (2006)
- [23] Williams, E.S., Miller, M.W.: Chronic wasting disease in deer and elk in North America. *Rev.Sci.Tech.* 21, 305–316 (2002)
- [24] Williams, E.S., Miller, M.W., Kreeger, T.J., Kahn, R.H., Torne, E.T.: Chronic wasting disease of deer and elk: a review with recommendations for management. *J.Wildl.Manage.* 66, 551–563 (2002)
- [25] Sigurdson, C.J., Williams, E.S., Miller, M.W., Spraker, T.R., O'Rourke, K.I., Hoover, E.A.: Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PrPres in mule deer fawns (*Odocoileus hemionus*). *J.Gen.Virol.* 80 (Pt 10), 2757–2764 (1999)
- [26] 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)
- [27] 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)

eCOMed
MEDIZIN