

BSE-Risiko des autonomen Nervensystems und seiner Ganglien

Stellungnahme vom 17. Januar 2002

Zusammenfassende Einschätzung

Grundsätzlich muss nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass BSE-Erreger bei infizierten Rindern im peripheren Nervensystem, welches den Darm mit dem Zentralnervensystem verbindet, vorhanden sein und sich insbesondere in den darin eingeschlossenen Ganglien vermehren könnten. Wie hoch eine daraus möglicherweise resultierende Infektiosität dieser Nervengewebsstrukturen bei BSE-infizierten Rindern einzuschätzen ist, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht hinreichend beurteilt werden, da hierzu nur wenige Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Das BgVV empfiehlt daher, aus einer für eine Beurteilung hinreichenden Zahl klinisch an BSE erkrankter sowie nach der Schlachtung mit positivem Ergebnis auf BSE getesteter Kühe die von den Körperhöhlen aus zugänglichen Ganglien des peripheren Nervensystems gezielt zu entnehmen und auf das Vorhandensein von pathogenen Prionproteinen und Infektiosität zu untersuchen.

Bis zum Vorliegen dieser Untersuchungsergebnisse wird empfohlen, aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes (entsprechend den Einfuhrregelungen für britisches XEL-Rindfleisch) auf allen Stufen der Fleischgewinnung und -verarbeitung sichtbares Nerven- und Lymphgewebe von der Muskulatur und den Organen zu entfernen und (soweit möglich, zusammen mit den SRM) unschädlich zu beseitigen. Intensive Personalschulungen und das Erstellen detaillierter Arbeitsanweisungen könnten in diesem Zusammenhang einen wesentlichen Beitrag zur Reduzierung des ggf. vom autonomen Nervensystem für den Verbraucher ausgehenden Risikos erbringen.

Zu den angesprochenen Fragen nehmen wir im Einzelnen wie folgt Stellung:

1. Ist nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand von einer im Sinne des gesundheitlichen Verbraucherschutzes bedenklichen Infektiosität insbesondere des Nervus vagus, aber auch des Nervus splanchnicus und der Mesenterialganglien auszugehen?

BSE im Rind

Die derzeit im BgVV verfügbaren Informationen erlauben keine zuverlässige Bewertung der BSE-Infektiosität peripherer neuronaler Strukturen infizierter Rinder. Die Gesamtheit der zu TSE-Erregern, vorwiegend Scrapie, vorliegenden Untersuchungsergebnisse weist jedoch darauf hin, dass sich TSE-Erreger nach oraler Aufnahme sowohl im lymphatischen und/oder nervalen Gewebe des Dünndarms replizieren als auch über die Bahnen des autonomen Nervensystems (Parasympathicus und Sympathicus) zum Gehirn und zum Rückenmark aufsteigen (Glatzel u. Aguzzi, 2000). Voraussetzung für diese Ausbreitung ist das Vorhandensein körpereigener Prionproteine, wie sie bei allen bisher untersuchten Säugetieren gefunden wurden. Unabhängig vom tatsächlichen Infektionsweg breitet sich die Infektion nach Erreichen des ZNS von der jeweiligen Eintrittspforte sowohl in cranialer als auch caudaler Richtung innerhalb des ZNS aus und kann von dort über das ZNS verlassende Nervenbahnen auch wieder in den Körper zurück gelangen.

Falls dieser Infektionsweg auch für BSE-Erreger nach oraler Aufnahme durch Rinder zutrifft, müssen die auf dem skizzierten Weg liegenden Pree-, Para- und Vertebralganglien von den Erregern passiert werden. Derzeit sind jedoch nur die Vertebralganglien (Spinalganglien) als SRM unschädlich zu beseitigen sowie - in Ländern der Risikoklasse 5 - darüber hinaus die Trigeminalganglien. Sowohl Spinal- als auch Trigeminalganglien haben sich in den britischen Pathogenitätsstudien in einigen Fällen als infektiös erwiesen. Es sind uns jedoch keine Gründe bekannt, welche die Annahme rechtfertigen würden, dass eine Vermehrung des BSE-Erregers auf diese Ganglien beschränkt sei.

Untersuchungen, die sich explizit mit der Ausbreitung des BSE-Erregers im Rind und der Infektiosität seiner außerhalb des ZNS gelegenen neuronalen Strukturen befassen, liegen nur wenige vor. Die umfangreichste Studie zur Ermittlung der Infektiosität der unterschiedlichen Körpergewebe natürlich und experimentell mit BSE infizierter Rinder mittels Mäuse-Titrationsversuch wurde in den Neunziger Jahren im Vereinigten Königreich durchgeführt. Deren Ergebnisse sind jedoch bis jetzt nur in wenigen Publikationen und unter meist unzureichender Angabe der Versuchsdurchführung beschrieben.

Anlässlich einer Sitzung des Wissenschaftlichen Veterinärausschusses am 14. und 15. September 1993 zu BSE wurden die Ergebnisse der Infektiositäts-Untersuchungen an Geweben von 9 im Jahr 1989 getöteten BSE-Rindern erläutert (Fraser u. Foster, 1994). An peripherem Nervengewebe wurden jedoch lediglich der Eingeweidenerv (N. splanchnicus) einer Kuh und der Ischiasnerv (N. ischiadicus) eines Bullen untersucht, welche bei intracerebraler Injektion bei keiner der eingesetzten R III Mäuse und keiner der verwendeten Verdünnungsstufen eine BSE-Erkrankung oder histopathologische Veränderungen im Gehirn auslösten. Diese Ergebnisse können jedoch nicht als repräsentativ für das periphere Nervensystem BSE-infizierter Rinder angesehen werden.

Pathogenitätsstudien an insgesamt 30 BSE-infizierten Rindern, die in regelmäßigen Abständen nach oraler Verabreichung größerer Erregermengen getötet wurden, zeigten Infektiosität im distalen Ileum ab 6 bis 18 sowie 38 und 40 Monate nach der Infektion. Das früheste Auftreten klinischer Erscheinungen war 35 Monate nach der Infektion bei einem Tier zu beobachten. Infektiosität wurde auch in den cervikalen und thorakalen Spinalganglien 32 - 40 Monate nach Inokulation nachgewiesen (Fraser u. Foster, 1994; Wells et al., 1998).

Von den untersuchten Geweben des peripheren Nervensystems - nach im Internet veröffentlichten, leider undatierten Angaben von Wells handelte es sich hierbei um das Trigeminalganglion, das Ggl. nodosum (Ggl. distale des N. vagus), das Ggl. stellatum (heute Ggl. cervicothoracicum genannt), den N. ischiadicus und den N. facialis - wurde lediglich im Trigeminalganglion 36 und 38 Monate nach der Inokulation Infektiosität nachgewiesen (Wells et al., 1998). Gleichartige Gewebe von jeweils 3 zu unterschiedlichen Zeiten nach der Infektion getöteten Rindern wurden dabei gepoolt. Da der N. ischiadicus und der N. facialis sowie das Trigeminalganglion für den Transport der Erreger vom Darm in das ZNS aufgrund ihrer Lage bzw. ihres anatomischen Verlaufs nicht in Frage kommen und erst mit erheblicher Verzögerung infolge Weiterschreitens der Infektion nach Erreichen des ZNS erreicht werden dürften, wurden somit von den für die Erregerausbreitung theoretisch relevanten Strukturen lediglich das Ggl. nodosum (Ggl. distale des N. vagus) und das Ggl. stellatum untersucht.

Die negativen Ergebnisse dieser Infektionsversuche können somit nur als Hinweis auf eine im Vergleich zum ZNS deutlich geringere Infektiosität des peripheren Nervensystems BSE-infizierter Rinder gewertet werden. Sie berechtigen angesichts der geringen Zahl der durchgeführten Untersuchungen jedoch nicht zu der Schlussfolgerung, dass peripheres Nervengewebe BSE-infizierter Rinder grundsätzlich kein BSE-Risiko beinhaltet.

Untersuchungen des Befalls des peripheren Nervensystems bei anderen Tierarten, die mit dem BSE-Erreger experimentell oder auf natürlichem Wege (Futtermittel) infiziert wurden,

liegen für Schafe (BSE) und anekdotisch für Katzen (FSE) vor. Diese sollen nachfolgend kurz dargelegt werden, auch wenn aus ihnen keine unmittelbaren Rückschlüsse auf das Verhalten der Erreger im Rind gezogen werden können.

BSE im Schaf

In Schafen, die sich im Endstadium einer experimentell eingeleiteten BSE-Infektion befanden, wurden pathogene Prionproteine (PrP^{Sc}) in deutlichen und teilweise hohen Konzentrationen in nahezu allen untersuchten Teilen des lymphatischen Systems sowie in schwachen bis deutlichen Konzentrationen auch in Teilen des peripheren Nervensystems gefunden. Zu diesen gehörten der N. Vagus (bei 3 von 6 untersuchten Schafen positiv) und das Ganglion coeliacum (bei 2 von 2 untersuchten Schafen positiv). Keine PrP(Sc)-Anfärbung zeigte sich hingegen im N. radialis und im N. ischiadicus (jeweils 7 untersuchte Schafe) sowie im Ganglion stellatum, das jedoch nur bei 2 Schafen und im Ganglion nodosum (Ggl. distale des N. vagus), das sogar nur bei 1 Schaf untersucht wurde (Foster et al., 2001). Auch Jeffrey et al. (2001) fanden bei oral mit dem BSE-Erreger infizierten Romney-Schafen unterschiedlichen Genotyps vorwiegend eine Ausbreitung im lymphoreticulären System.

Die Ausbreitung des BSE-Erregers ist im Körper von Schafen somit dem des Scrapie-Erregers weitgehend vergleichbar. Entsprechendes wurde von Maignien et al. (1999) beim Vergleich der Ausbreitung mäuseadaptierter Scrapie- und BSE-Erreger im lymphoreticulären Gewebe von Mäusen beobachtet. Sie dürfte daher weniger erregerspezifisch, sondern vorwiegend wirtsspezifisch bedingt sein.

Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)

Bisherigen Erkenntnissen zufolge ist davon auszugehen, dass sich unter Symptomen einer FSE erkrankte Katzen durch BSE-Erreger-haltiges Futter infiziert haben. Bei einer erkrankten Katze wurde in den Peyer'schen Platten des Ileums krankheitsspezifisches Prionprotein gefunden. Eine pathologische Prionproteinkonzentration anzeigende immunhistochemische Anfärbung zeigte sich auch in den Neuronen des Plexus myentericus bei 4 darauf untersuchten Katzen, nicht aber im N. ischiadicus einer darauf untersuchten Katze. Die restriktive Ausprägung krankheitsspezifischer Prionproteine bei Katzen unterscheidet sich deutlich vom Schaf und ähnelt der bisher bei BSE-Infektionen beim Rind ermittelten. Die massive Anfärbung des Plexus myentericus lässt eine Ausbreitung auf nervalem Wege auch ohne Beteiligung des Lymphsystems möglich erscheinen (Ryder et al., 2001).

2. Sollten diese Strukturen in die Liste der Risikomaterialien aufgenommen werden?

Eine Aufnahme der genannten Nervengewebsstrukturen in die Liste der spezifizierten Risikomaterialien (SRM) hätte weitreichende Konsequenzen, da ihre vollständige Entnahme, das Einfärben und die Entsorgung bis zur Verbrennung wie die der bisherigen SRM lückenlos dokumentiert und amtlicherseits überwacht werden müssten. Dies ist angesichts der vorhandenen finanziellen und personellen Überwachungskapazitäten kaum praktikabel. Zudem reichen die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse nach hiesiger Einschätzung für eine zwingende Einstufung als SRM nicht aus.

Angesichts der überwiegend auf Untersuchungen an Versuchstieren gestützten theoretischen Überlegungen zur Pathogenese von TSE-Erkrankungen (s. Anlage 1) besteht jedoch hinreichender Verdacht, dass auch der BSE-Erreger entlang der Bahnen des autonomen Nervensystems in das Gehirn aufsteigen könnte. Hieraus resultiert die Empfehlung, dieses Nervengewebe aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes bis zum Vorliegen von Untersuchungsergebnissen, die eine zuverlässige Einschätzung des von ihnen ausgehenden Risikos erlauben, so weit wie möglich aus der Nahrungskette zu

entfernen. Dies könnte geschehen, indem sichtbares Nervengewebe der Körperhöhlen von Rindern generell als für den menschlichen Genuss untauglich beurteilt würde. Dies würde ihre (derzeit zulässige) Weiterverarbeitung zu Fleischerzeugnissen zwar nicht sicher verhindern, aber zumindest erheblich reduzieren. Die Entfernung und unschädliche Beseitigung dieser Teile könnte - analog den auf Verunreinigungen des Fleisches und erst auf späteren Verarbeitungsstufen entdeckten Abszessen anzuwendenden Regelungen - auf allen Stufen der Fleischgewinnung und -verarbeitung erfolgen. Darüber hinaus könnte - wie von der veterinärmedizinischen Arbeitsgruppe an der FU Berlin bereits vorgeschlagen - durch eine Änderung der Schnittführung bei der Fleischzerlegung die Gewinnung ganglienfreien Muskelfleisches schon bei der Schlachtung und Fleischzerlegung gefördert werden.

Die Einstufung des gesamten Darmtrakts von Duodenum bis Rektum einschließlich Darmgekröse und Gekrösewurzel mit den darin enthaltenen Ganglien als SRM würde demgegenüber nach hiesiger Einschätzung keinen nennenswerten zusätzlichen Aufwand erfordern. Sie sollten daher als Ganzes möglichst unverletzt entnommen und ohne Weiterbearbeitung als SRM entsorgt werden. Eine entsprechende Empfehlung des BgVV wurde bereits mit Stellungnahme vom 30. Juli 2001 abgegeben.

3. Ist eine Entfernung des N. vagus aus dem Schlachttierkörper auf der Grundlage seines komplexen Verlaufes technisch durchführbar?

Eine Arbeitsgruppe der FU Berlin hat die vom Darm zum Zentralnervensystem führenden Nervenbahnen, welche für das Ausbreiten des BSE-Erregers in Frage kommen, einschließlich der in ihnen liegenden Ganglien analysiert und am Schlachtkörper identifiziert. Hierzu wurde am 4.12. 2001 in Berlin ein Workshop abgehalten (s. Anlage 2). Ziel dieser Vorarbeiten war es, die Voraussetzungen für eine geänderte Schnittführung bei der Zerlegung der Schlachtkörper zu schaffen, durch welche das periphere autonome Nervengewebe weitgehend aus der Nahrungskette entfernt werden kann.

Der von den Baueingeweiden zur Speiseröhre verlaufende und zusammen mit dieser den Brust- und Halsbereich durchziehende N. vagus wird bei der Schlachtung größtenteils zusammen mit den Hals-, Brust- und Baueingeweiden aus dem Schlachttierkörper entnommen. Dies gilt allerdings nicht für das mit dem Ggl. cervicale medium des N. vagus kommunizierende, beim Rind bis zu 2 cm lange Ggl. stellatum bzw. cervicothoracicum, das das am weitesten cranial gelegene der Prävertebralganglien bildet und im Bereich des Übergangs zwischen Brust- und Halswirbelsäule unterhalb der Wirbelsäule anliegenden M. longus colli im Fettgewebe verbleibt. Eine gezielte Entfernung auch dieses Ganglions im Zusammenhang mit dem Absaugen von Sägerückständen und Fettgewebe scheint jedoch möglich und sollte auf Praxistauglichkeit überprüft werden.

Eine partielle Entfernung der Fasern des N. vagus von den zum menschlichen Genuss oder als Heimtierfutter bestimmten Organen ist durch Entfernen (Trimmen) des sichtbaren äußerlich anhaftenden Nerven- und Fettgewebes möglich.

Darüber hinaus sollten auch die Ganglien des sympathischen Grenzstrangs (Paravertebralganglien), die im Fettgewebe am ventralen Wirbelsäulenrand liegen und bei der Entnahme des Filetmuskels an diesem verbleiben können, in die Überlegungen einbezogen und als potentiell erregerehaltiges Material entfernt werden.

Durch Trimmen entferntes potentiell nervengewebshaltiges Körperhöhlenfett sollte allerdings nicht, wie derzeit vielfach üblich, zur Fleischerzeugnisherstellung verwendet oder

ausgelassen, sondern auf allen Stufen der Vermarktung als Konfiskat unschädlich beseitigt werden.

4. Werden die Mesenterialganglien bei der Entnahme des Mesenteriums aus dem Schlachttierkörper mitentfernt?

Die Mesenterialganglien (Ggl. coeliacum, Ggl. mesentericum craniale und Ggl. mesentericum caudale) sitzen im Fett an der Gekrösewurzel. Sie bleiben bei der Schlachtung üblicherweise mit dieser im Zusammenhang und werden mit dem Darm entfernt. Bei der Eviszeration kann die Gekrösewurzel einschließlich der im anhängenden Fett befindlichen Ganglien daher großzügig gelöst und im Zusammenhang mit dem Darm und dem Darmgekröse als SRM entsorgt werden.

Es wird empfohlen, Arbeitsanweisungen zu erarbeiten, um die Entfernung des gesamten Darms einschließlich Gekröse und Gekrösewurzel bei der Eviszeration sicherzustellen.

Zitierte Literatur:

Foster, JD, Parnharm, DW, Hunter, N und Bruce, M (2001): Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. Journal of General Virology 82, 2319-2326

Fraser, H und Foster, JD (1994): Transmission to mice, sheep and goats and bioassay of bovine tissues. In: Transmissible Spongiform Encephalopathies, R. Bradley and B. Marchant, eds.: Brussels: Working document for the European Commission Ref.F.II.3-JC/0003), pp. 145-159. - Proceedings of a Consultation on BSE with the Scientific Veterinary Committee of the Commission of the European Communities, 14-15 September 1993, (1994)

Glatzel, M und Aguzzi, A (2000): Peripheral pathogenesis of prion diseases. Microbes and Infection 2, 613-619

Maignien, T, Lasmézas, CI, Beringue, V, Dormont, D und 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

Ryder, SJ, Wells, GAH, Bradshaw, JM und Pearson, GR (2001): Inconsistent detection of PrP in extraneural tissues of cats with feline spongiform encephalopathy. Veterinary Record 148, 437-441

Wells, GA, Hawkins, SA, Green RB, Austin AR, Dexter, I, Spencer YI, Chaplin MJ, Stack, MJ und Dawson, M (1998): Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. Veterinary Record 142, 103-106

Wells, GAH, Dawson, M, Hawkins, SAC, Green, RB, Dexter, I., Francis, ME, Simmons, MM, Austin, AR und Horigan, MW (1994): Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. Veterinary Record 135, 40-41

Wells, GAH (undatiert): Studies of BSE infectivity in tissues of cattle.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3635s1_06.pdf

bgvv- Anlage 1

Literaturübersicht zur Beteiligung des peripheren Nervensystems an der Pathogenese der TSE-Infektionen und zur Infektiosität peripheren Nervengewebes

Während das periphere Nervengewebe bei BSE-infizierten Rindern bislang nur sporadisch untersucht wurde, konnte bei **Scrapie** durch systematische Untersuchungen inzwischen eine weitreichende Infektiosität nicht nur des Lymph- sondern auch des peripheren Nervengewebes belegt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass mit dem Futter aufgenommene Scrapie-Erreger zunächst im lymphoretikulären Gewebe repliziert werden. Solches Gewebe ist in allen Abschnitten des Darmes vorhanden, bildet jedoch in den Peyer'schen Platten des Hüftdarms größere Aggregate. Der Transport der Erreger von dort ins Zentralnervensystem bedarf augenscheinlich eines zwischengeschalteten PrP-exprimierenden Gewebes (Glatzel u. Aguzzi, 2000a). Hierbei bieten sich die Bahnen des autonomen Nervensystems an. Eine Replikation des Erregers ist auch im Nervengewebsgeflecht der Darmwand (Plexus myentericus), denkbar, und zwar unabhängig vom Vorhandensein lymphatischen Gewebes (Glatzel u. Aguzzi, 2000b).

Hinweise auf eine Ausbreitung der Scrapie-Infektion entlang der Bahnen des peripheren Nervensystems gab es schon früh bei Infektionsversuchen mit **Mäusen**:

- Mit dem Scrapie-Stamm 139A infizierte **CW Mäuse** (Sinc p7) zeigten trotz Inokulation in vier unterschiedliche Körperstellen stets gleichartige Ergebnisse. So begann die Vermehrung im ZNS im Brustmark nach Verstreichen von rund 35% der Inkubationszeit (25-42%). Erst danach begann gleichzeitig die Replikation im Gehirn und im Lendenmark. Die Ergebnisse ließen sich nur schwer mit einer hämatogenen Ausbreitung des Erregers vereinbaren, stimmten aber überein mit der Annahme einer Ausbreitung über das periphere Nervensystem, insbesondere den Sympathicus (Kimberlin und Walker, 1980).
- In **CW Mäusen**, die intraperitoneal mit dem 139A-Stamm von Scrapie infiziert wurden, erreichte die Infektiosität im peripheren Nervensystem lange vor dem Ende der Inkubationszeit ein Plateau, wobei die hier gefundenen höchsten Titer jedoch viel geringer als im ZNS ausfielen. Hieraus wurde auf eine Begrenzung der Replikation im peripheren Nervensystem geschlossen. Der Beginn der Replikation in Rückenmark, Spinalganglien und Spinalnerven legte jedoch eine Ausbreitung vom zentralen zum peripheren Nervensystem nahe (Kimberlin et al., 1983).
- Die unmittelbare Inokulation des Scrapie-Erregers in den Ischiasnerv führte bei **Mäusen** dazu, dass sich der Erreger mit einer Geschwindigkeit von 1.0 - 2.0 mm pro Tag direkt bis zum Gehirn ausbreitete. Die Titer im peripheren Nervensystem waren im klinischen Stadium der Erkrankung allerdings deutlich geringer als im ZNS (Kimberlin et al., 1983b).
- Die Inokulation von **CW-Mäusen** mit dem Scrapie-Stamm 139A über den Magen führte beinahe sofort zur Replikation der Erreger in den Peyer'schen Platten, noch vor Beginn der Replikation in der Milz. Eine Splenektomie hatte keine Auswirkung auf die Inkubationszeit. Im ZNS wurde eine Replikation zuerst im Brustmark und später im Gehirn festgestellt. Dies ließ auf eine neuronale Ausbreitung des Erregers über das autonome Nervensystem schließen (Kimberlin u. Walker, 1989).
- Durch Inokulation von **Mäusen** mit 10facher Verdünnung von Gewebshomogenaten eines an Scrapie erkrankten Schafes wurde Infektiosität in allen untersuchten peripheren

Nerven mit Ausnahme des N. saphenus gefunden. Untersucht wurden der N. axillaris, N. ulnaris, N. medianus, N. ischiadicus, N. tibialis, N. fibularis und N. saphenus. (Groschup et al., 1996). Dies weist auf eine großräumige Ausbreitung der Erreger im Spätstadium der Infektion hin. Die den Darm mit dem ZNS verbindenden Eingeweidenerven wurden hingegen nicht untersucht.

- Für die Ausbreitung des Erregers vom Darm zum Gehirn ist PrP-haltiges Gewebe erforderlich, da sich PrP-lose Mäuse, denen PrP-haltiges Nervengewebe in das Gehirn implantiert wurde, nur intracerebral, nicht aber peripher infizieren lassen (Blaettler et al., 1997). Dabei blieben jedoch die durch Prionen hervorgerufenen Veränderungen auf das Implantat beschränkt. PrP wurde an der Zelloberfläche von Neuronen und peripherem Nervengewebe bei allen bisher untersuchten Vertebraten gefunden. Die Fortpflanzung der pathogenen Form des Prionproteins erfolgt offenbar aufgrund eines autokatalytischen Prozesses durch direkten Kontakt mit physiologischem Prionprotein entlang der PrP-haltigen Nervenbahnen (Laplanche 1997).
- **Transgene Mäuse**, die PrP überexprimierten, zeigten nach Inokulation des Scrapie-RML-Stammes in den N. ischiadicus oder die Fußsohle die pathologische Form des Prionproteins in bestimmten Abschnitten der peripheren sensorischen Nervenbahnen. Die Fortpflanzungsrate der Infektiosität in peripherem Nervengewebe wurde mit 0,7 mm pro Tag berechnet. Die Infektiosität des N. ischiadicus war in den transgenen tga 20-Mäusen wesentlich höher als in den Mäusen vom Wildtyp, Die Autoren schlossen daraus, dass die Kapazität des intranervalen Transports durch das Überangebot von physiologischem PrP beeinflusst wird (Glatzel u. Aguzzi, 2000a).
- Die orale und intraperitoneale Infektion von **transgenen Mäusen** mit dem Scrapie-Stamm 263 K führte bei Expressierung von HamsterPrP im peripheren Nervengewebe zur Infektion des Gehirns. Bei hohen Dosen des Erregers schien eine vorhergehende Replikation im lymphoretikulären Gewebe nicht erforderlich zu sein. Demgegenüber schützte die Expressierung unterschiedlicher PrPc-Moleküle die Mehrzahl der Mäuse vor dem Ausbruch einer klinischen Erkrankung (Race et al., 2000).

Auch bei **oral** mit dem Scrapie-Stamm 263 K infizierten **Hamstern** weisen die vorliegenden Ergebnisse auf eine maßgebliche Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Ausbreitung der Erreger hin:

- 70 Tage nach Inokulation fanden sich Ablagerungen pathologischer PrP innerhalb oder in der Umgebung von Neuronen und anderen Zellen im Nervengeflecht der Darmwand sowie deren Lymphgewebe, insbesondere den Peyer'schen Platten (Beekes u. McBride, 2000)
- Nach Ablauf eines Drittels der Inkubationszeit fanden sich pathologische PrP-Ablagerungen in geringer Konzentration in den Nervengeflechten der Darmwand und den autonomen Ganglien des N. splanchnicus oder Vagus. Diese Ablagerungen erschienen vor solchen in den sensorischen Ganglien. Die Autoren schlossen daraus, dass der Erreger vorwiegend entlang der über Synapsen verbundenen autonomen Ganglien und entlang der efferenten Bahnen des Vagus und Splanchnikus zu seinen Zielen im Gehirn und Rückenmark gelangt (McBride et al., 2001).
- Der pathologische Prozess zeigte sich in einer anderen Untersuchung im ZNS zuerst im Bereich des 4.- 9. Brustwirbelsegments, von wo er sich anterograd und posterograd mit einer Geschwindigkeit von 0.8 - 1mm pro Tag ausbreitete. Dabei gab es Hinweise auf eine mögliche alternative Route von der Peripherie zum Gehirn unter Umgehung des Rückenmarks (Beekes et al., 1996).

- TSE-spezifisches Amyloid-Protein wurde zuerst im dorsalen motorischen Kern des N. Vagus gefunden, rasch gefolgt vom Kerngebiet des Tractus solitarius, in dem auch die sensiblen bzw. sensorischen Endkerne des N. vagus liegen. Das Halsmark war erst danach betroffen. Diese Ergebnisse belegen, dass der Erreger das Gehirn über den Vagus und nicht über das Rückenmark erreicht hatte (Beekes et al., 1998).
- Pathologische PrP-Ablagerungen wurden im Ggl. nodosum (Ggl. distale des N. vagus), den Spinalganglien und den Mesenterialganglien ermittelt. In einem Fall wurde auch eine geringgradige Ablagerung entlang einiger weniger Axone des Vagusnervs nachgewiesen (McBride u. Beekes, 1999).
- Eine hohe Infektiosität wurde in beiden Trigeminalganglien gefunden. Bei Inokulation des Erregers über eine Zahnpulpa wurde Infektiosität und pathologische PrP(Sc) nur im gleichseitigen Trigeminalganglion gefunden. Beide Befunde sprechen für eine neuronale Ausbreitung des Erregers (Ingrosso et al., 1999).

Nach **intraperitonealer** Infektion von Hamstern mit dem Scrapie-Stamm 263K wurde die Infektion zuerst in den Brustwirbelsegmenten T 7 - 9 sowie nachrangig im unteren Halsmark und am Übergang zwischen Rücken- und Lendenwirbelsäule gefunden. Zudem ergaben sich starke Hinweise auf die Existenz eines direkten Zugangs zur Medulla oblongata unter Umgehung des Rückenmarks (Baldauf et al., 1997).

Schafe und Hamster zeigten nach intraperitonealer Inokulation des Scrapie-Erregers prominente granuläre PrP(Sc)-Ablagerungen in den Ganglienzellen und einigen Satellitenzellen der Trigeminalganglien, Spinalganglien, Gg. coeliacum, Ggl. thoracica und Ggl. nodosum (Ggl. distale des N. vagus). Darüber hinaus wurden auch entlang der gangliennahen Nervenfasern des peripheren Nervensystems punktuell adaxonale Ablagerungen gefunden. (Groschup et al., 1999).

Der Nachweis Scrapie-spezifischer PrP gelang auch in den peripheren Ganglien von Scrapie-infizierten Schafen (Jeffrey et al., 2001).

Demgegenüber wurden im N. ischiadicus bei keinem von 10 Schafen, die sich im Endstadium einer Scrapie-Infektion befanden, Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAFs) gefunden (Stack et al., 1998).

Chronic Wasting Disease (CWD)

Eine Ausbreitung der TSE-Erreger über den N. vagus bis zu dessen Kerngebiet im Obex wurde auch bei 6 natürlich mit **Chronic Wasting Disease** infizierten Maultierhirschen mittels immunhistochemischer Anfärbung untersucht. Im Truncus vago-sympathicus wurde bei allen Tieren PrPres gefunden. Je eins der 6 Tiere hatte PrPres im Ischiasnerv, im Truncus sympathicus oder im Plexus brachialis. Gehirn und Rückenmark waren bei allen 6 Tieren positiv, das intramurale Nervengeflecht des Darmes bei 5 der 6 Tiere. Das Ggl. nodosum (Ggl. distale des N. vagus) wurde nur bei 2 Tieren untersucht und war in beiden Fällen positiv. Das Trigeminalganglion (untersucht bei 5 Tieren), die Spinalganglien (untersucht bei 4 Tieren) und das Ggl. cervicale craniale (untersucht bei 1 Tier) waren in allen Proben negativ. (Sigurdson et al., 2001).

Zitierte Literatur:

Baldauf, E, Beekes, M und 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

Beekes, M und McBride, PA (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

Beekes, M, McBride, PA und Baldauf, E (1998): Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *Journal of General Virology* 79, 601-607

Beekes, M, Baldauf, E und Diringer, H (1996): Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie. *Journal of General Virology* 77, 1925-1934

Blättler, T, Brandner, S, Raeber, AJ, Klein, MA, Voigtländer, T, Weissmann, C und Aguzzi, A (1997): Prp-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature* 389, 69-73

Glatzel, und Aguzzi, A (2000): Peripheral pathogenesis of prion diseases. *Microbes and Infection* 2, 613-619

Glatzel, M und Aguzzi, A (2000): PrP(C) expression in the peripheral nervous system is a determinant of prion neuroinvasion. *Journal of General Virology* 81, 2813-2821

Groschup, MH, Weiland, F, Straub, OC und Pfaff, E (1996): Detection of scrapie agent in the peripheral nervous system of a diseased sheep. *Neurobiology of Disease* 3, 191-195

Groschup, MH, Beekes, M, McBride, PA, Hardt, M, Hainfellner, JA und Budka, H (1999): Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in experimental scrapie. *Acta Neuropathologica* 98, 453-457

Ingrosso, L, Pisani, F und M Pocchiari (1999): Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *Journal of General Virology* 80, 3043-3047

Jeffrey, M, Ryder, S, Martin, S, Hawkins, SA, Terry, L, Berthelin-Baker, C and Bellworthy SJ (2001): 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

Kimberlin, RH und Walker, CA (1989): Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. *Virus Research* 12, 213-220

Kimberlin, RH, Field, HJ und Walker, CA (1983): Pathogenesis of mouse scrapie: evidence for spread of infection from central to peripheral nervous system. *Journal of General Virology* 64, 713-716

Kimberlin, RH, Hall, SM und Walker, CA (1983b): Pathogenesis of mouse scrapie. Evidence for direct neural spread of infection to the CNS after injection of sciatic nerve. *Journal of the Neurological Sciences* 61, 315-325

Kimberlin, RH und Walker CA (1980): Pathogenesis of mouse scrapie: evidence for neural spread of infection to the CNS. *Journal of General Virology* 51, 183-187

Laplanche, JL (1997): Agents transmissibles non conventionnels et proteine prion: manque-t-il encore quelque chose? *Annales de Biologie Clinique* 55, 395-407 (Abstract)

McBride, PA, Schulz-Schaeffer, WJ, Donaldson, M, Bruce, M, diringer, H, Kretzschmar, HA und 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

McBride, PA und Beekes, M (1999): Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neuroscience Letters* 265, 135-138

Race, R, Oldstone, M und 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

Sigurdson, CJ, Spraker, TR, Miller, MW, Oesch, B und Hoover, EA (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

Stack, MJ, Chaplin, MJ, Aldrich AM und Davis, LA (1988): The distribution of scrapie-associated fibrils in neural and non-neural tissues of advanced clinical cases of natural scrapie in sheep. *Research in Veterinary Science* 64, 141-146