



Die BSE-Pathogenesestudie am Friedrich-Loeffler-Institut

Stand März 2011

Im Jahr 2003 wurde am FLI eine umfangreiche BSE-Pathogenesestudie begonnen. 56 Kälber wurden oral mit jeweils 100g Hirnmazerat von BSE-kranken Rindern aus Großbritannien infiziert. Weitere 18 Kontrolltiere erhielten dieselbe Menge eines Hirnmazerates von BSE-negativen Rindern. Die klinische Studie lief über insgesamt fünf Jahre. In dieser Zeit wurde den Tieren alle acht Woche Blut, Kot und Urin, sowie alle 4 Monate zusätzlich Zerebrospinalflüssigkeit (Hirnwasser) entnommen. Nach einem festgelegten Zeitplan wurden alle vier Monate zwischen zwei und vier Tiere (je nach Zeitpunkt nach der Infektion) getötet und sezirt. Bei der Sektion wurden pro Tier mehr als 1000 Einzelproben unter sterilen Bedingungen, d.h. unter der Verwendung von Einmalinstrumenten, entnommen. Diese Proben wurden im TSE-Archiv des FLI eingelagert, welches im Rahmen des TSE-Forums eingerichtet wurde. Somit standen und stehen diese wertvollen Proben auch weiterhin anderen Forschungsgruppen, national und international, für ihre Arbeiten zur Verfügung.

Am FLI wurden primär die Fragen nach der Krankheitsentstehung (Pathogenese) und der Erregerverteilung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion bearbeitet. Das Verstehen dieser Zusammenhänge ist eine Voraussetzung für eine fundierte Risikoabschätzung bezüglich einer möglichen Exposition des Verbrauchers mit dem BSE-Erreger.

Hierzu wurden ausgewählte Proben dieser Rinder mit protein-biochemischen und histologischen Labormethoden, sowie im Tierversuch mit hochempfindlichen transgenen Mäusen auf das Vorhandensein des krankheitsassoziierten Prion-Proteins und des Erregers untersucht. Mit Hilfe dieser Methoden konnte gezeigt werden, dass – anders als bei kleinen Wiederkäuern – beim Rind das lymphatische System bei der Erregerverbreitung im Körper keine Rolle spielt. Die Aufnahme des Erregers erfolgt im Dünndarm (hauptsächlich Ileum (Krummdarm), aber auch Jejunum (Leerdarm) und deutlich weniger auch noch am Übergang zum Dickdarm (Ileozäkalplatte).

Die Tatsache, dass die Aufnahme des Erregers nicht ausschließlich im Ileum, sondern in einem weitaus größeren Darmabschnitt erfolgt, konnte nach der Untersuchungen der Proben aus der deutschen BSE-Pathogenesestudie erstmals sicher nachgewiesen werden (Hoffmann et al., 2011). Darüber hinaus ergab die Untersuchung der Proben dieser Rinder, dass der Erreger ausschließlich neuronale Wege zum Erreichen des Gehirns nutzt, während das lymphatische System beim Erregertransport und der Erregerverbreitung keine Rolle zu spielen scheint (Buschmann & Groschup, 2005). Dies bedeutet, dass das Agens während der jahrelangen Inkubationszeit tatsächlich streng auf die betroffenen Nervenbahnen begrenzt bleibt. Die betroffenen Gewebe gehören zu den spezifizierten Risikomaterialien (SRM) und müssen bei der Schlachtung entnommen, farblich gekennzeichnet und anschließend unschädlich beseitigt werden. Erst am Ende der Inkubationszeit, wenn das Tier schon klinische Symptome zeigt und die Erkrankung sicher mittels BSE-Schnelltest erkannt werden kann, kommt es zu einer Streuung des Erregers in die Peripherie. In diesem Endstadium können auch Gewebe die zum menschlichen Verzehr geeignet sind, den Erreger enthalten (Buschmann & Groschup, 2005; Hoffmann et al., 2007; Hoffmann et al., 2009; Balkema-Buschmann et al., 2011).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die am FLI durchgeführten Untersuchungen maßgeblich zu der Erkenntnis beigetragen haben, dass die Krankheitsentwicklung bei BSE-infizierten Rindern grundlegend anders verläuft als bei mit transmissibler spongiformer Enzephalopathie (TSE) befallenen kleinen Wiederkäuern. Bei diesen Tieren sind das lymphatische System und das periphere Nervensystem schon früh nach der Infektion in den Transport und die Verbreitung des Erregers involviert. Demgegenüber bleibt der Erreger beim Rind tatsächlich bis zum Auftreten klinischer Symptome streng an das zentrale Nervensystem gebunden. Diese Erkenntnisse tragen zur Definition der spezifizierten Risikomaterialien und der Festlegung der Altersgrenze für die verpflichtende Untersuchung von Rindern mittels BSE-Schnelltest bei, die auf Grundlage verschiedener Gutachten der European Food Standard Agency (EFSA) zur Bewertung des BSE-Risikos für Mensch und Tier unter Mitwirkung der Experten aus dem FLI erstellt wurden. Sie finden ebenfalls Einfluss in die laufenden Diskussionen über die bestehenden Verfütterungsverbote tierischer Proteine und Fette an landwirtschaftliche Nutztiere.

Literatur:

C. Hoffmann, M. Eiden, M. Kaatz, M. Keller, U. Ziegler, R. Rogers, B. Hills, A. Balkema-Buschmann, L. van Keulen, J.G. Jacobs, und M.H. Groschup (2011). [BSE infectivity in jejunum, ileum and ileocaecal junction of incubating cattle.](#) Vet Res. 42: 21.

A. Balkema-Buschmann, M. Eiden, C. Hoffmann, M. Kaatz, U. Ziegler, M. Keller und M.H. Groschup (2011). [BSE infectivity in the absence of detectable PrP\(Sc\) accumulation in the tongue and nasal mucosa of terminally diseased cattle.](#) J. Gen. Virol. 92: 467-476.

L. Lamoureux, S.L. Simon, M. Plews, M. Stobart, M.H. Groschup, S. Czub, C. Graham, J.D. Knox (2011). [Analysis of clusterin glycoforms in the urine of BSE-infected Fleckvieh-Simmental cows.](#) J Toxicol Environ Health A. 74:138-45.

C. Hoffmann, U. Ziegler, M. Kaatz, A. Buschmann, B. Hammerschmidt, M.H. Groschup (2009). Die Pathogenese der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie bei Rindern. Jahresbericht des FLI zum Jahr 2008: S. 35-41. http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/Jahresberichte/2008/de/FLI-Jahresbericht_2008.pdf

C. Hoffmann, U. Ziegler, A. Buschmann, A. Weber, L. Kupfer, A. Oelschlegel, B. Hammerschmidt und M.H. Groschup (2007) [Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy.](#) J Gen Virol. 88:1048-55.

A. Brenn, A. Karger, M. Skiba, U. Ziegler, M.H. Groschup (2009). [A comprehensive proteome map of bovine cerebrospinal fluid.](#) Proteomics 9: 5199-205.

P.M. Gordon, E. Schütz, J. Beck, H.B. Urnovitz, C. Graham, R. Clark, S. Dudas, S. Czub, M. Sensen, B. Brenig, M.H. Groschup, R.B. Church, C.W. Sensen (2009) [Disease-specific motifs can be identified in circulating nucleic acids from live elk and cattle infected with transmissible spongiform encephalopathies.](#) Nucleic Acids Res. 37:550-6. Epub 2008 Dec 5.

J. Beck, H.B. Urnovitz, M.H. Groschup, U. Ziegler, B. Brenig, E. Schütz (2009). [Serum Nucleic Acids in an Experimental Bovine Transmissible Spongiform Encephalopathy Model.](#) Zoonoses Public Health [Epub ahead of print]

S.L. Simon, L. Lamoureux, M. Plews, M. Stobart, J. LeMaistre, U. Ziegler, C. Graham, S. Czub, M.H. Groschup, J.D. Knox (2008). [The identification of disease-induced biomarkers in the urine of BSE infected cattle.](#) Proteome Sci. 5;6:23.

E. Birkmann, F. Henke, N. Weinmann, C. Dumpitak, M.H. Groschup, A. Funke, D. Willbold, D. Riesner D. (2007). [Counting of single prion particles bound to a capture-antibody surface \(surface-FIDA\).](#) Vet Microbiol. 123:294-304. Epub 2007 Apr 7

A. Buschmann und M.H. Groschup (2005). [Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle.](#) Journal of Infectious Diseases 192; 934-942.

Stellungnahmen der EFSA, bei denen durch FLI-Wissenschaftler Erkenntnisse und/oder Ressourcen aus der Pathogenesestudie eingebracht wurden:

[Scientific Opinion on a review of the BSE-related risk in bovine intestines.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 23 March 2011

[Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 19 January 2011

[Scientific Opinion on the revision of the quantitative risk assessment \(QRA\) of the BSE risk posed by processed animal proteins \(PAPs\).](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 11 January 2011

[Scientific Opinion on a second update on the risk for human and animal health related to the revision of the BSE monitoring regime in some Member States.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 13 December 2010

[Scientific Opinion on a second update on the risk for human and animal health related to the revision of the BSE monitoring regime in some Member States.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 13 December 2010

[Scientific Opinion on Analytical sensitivity of approved TSE rapid tests.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 18 December 2009

[Scientific Opinion on BSE Risk in Bovine Intestines.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 22 September 2009

[Risk for Human and Animal Health related to the revision of the BSE Monitoring regime in some Member States - Scientific Opinion.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 17 July 2008

[Further consideration of age-related parameters on the Risk for Human and Animal Health related to the revision of the BSE Monitoring regime in some Member States.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 17 July 2008

[Consumption of beef tongue: Human BSE risk associated with exposure to lymphoid tissue in bovine tongue in consideration of new research findings - Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 29 April 2008

[Certain Aspects related to the Feeding of Animal Proteins to Farm Animals\[1\] - Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards.](#) Scientific Opinion of the BIOHAZ Panel - Published: 15 November 2007