

## **Voraussetzungen und Möglichkeiten für die Genotypisierung von Schafen auf Scrapie-Resistenz im Rahmen von Zuchtprogrammen**

Von G. ERHARDT <sup>1)</sup>, H. BRANDT <sup>2)</sup>, R. BREYHAHN <sup>3)</sup>,  
P. R. FÜRST ZU SOLMS-HOHENSOLMS-LICH <sup>2)</sup>, E. GRONEVELD <sup>4)</sup>, M. GROSCHUP <sup>5)</sup>,  
GESINE LÜHKEN <sup>1)</sup>, G. NITTEK <sup>6)</sup>, H.-J. ROESSLER <sup>7)</sup>, H. SCHULTE-COERNE <sup>8)</sup>,  
H.-J. THIEL <sup>9)</sup>, E. WEISS <sup>10)</sup>

### **1 Statuserhebung**

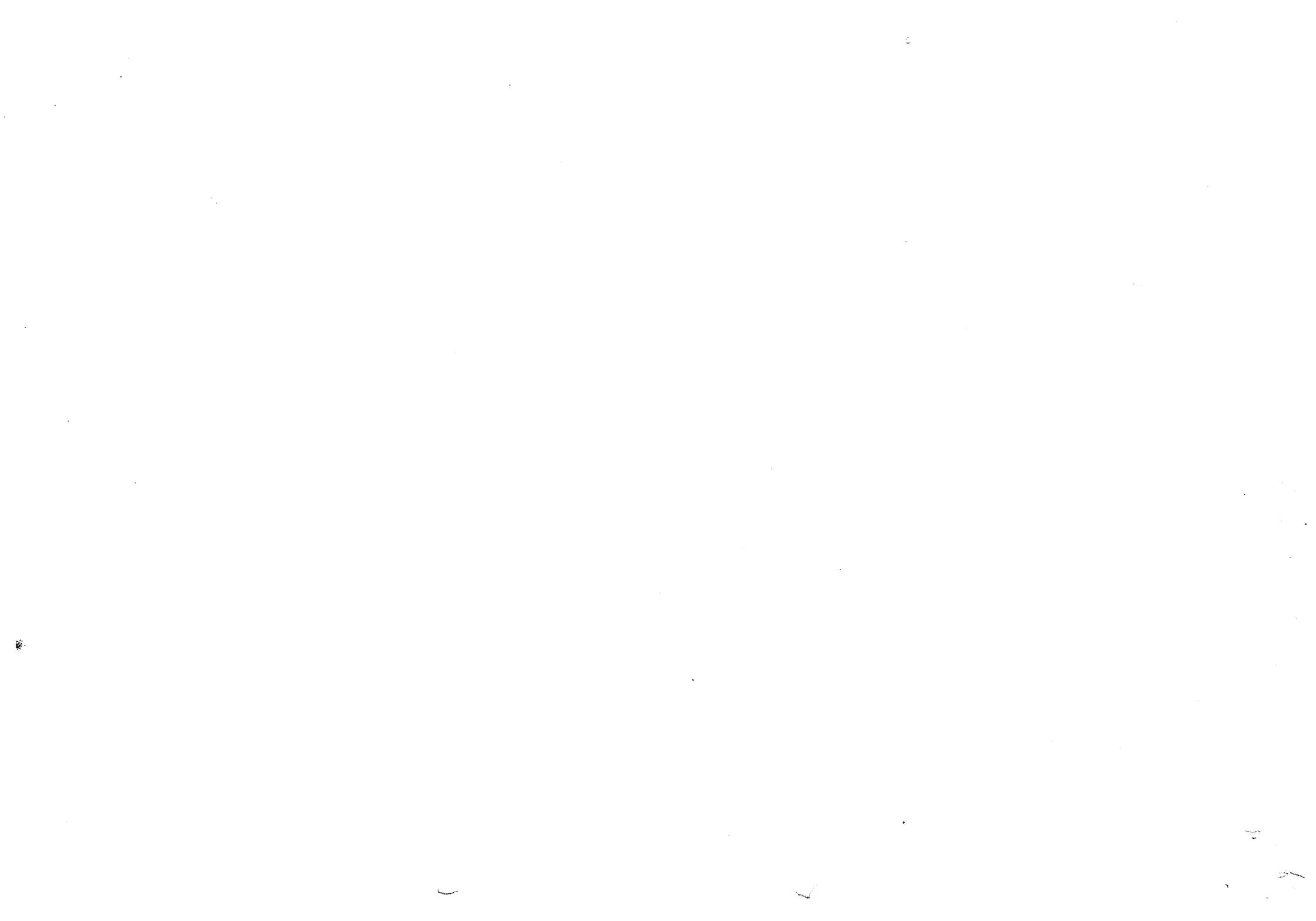
#### **1.1 TSE Surveillance (Überwachung)**

##### *Scrapie*

Scrapie (‘Traberkrankheit’) wurde erstmals im achtzehnten Jahrhundert bei Schafen und Ziegen beschrieben (MCGOWAN, 1922) und kommt heute in nahezu allen Ländern der Welt mit Ausnahme von Neuseeland und Australien vor. Im Vereinigten Königreich sollen bis zu einem Drittel (MORGAN et al., 1990) und in den Niederlanden etwa 8 % (SCHREUDER et al., 1993) der Schafherden infiziert sein. Scrapie und Chronic Wasting Disease (CWD) sind die einzigen endemisch vorkommenden TSE (Transmissible Spongiforme Enzephalopathie) – Erkrankungen bei Tieren. In Europa wurde in den letzten Jahren über Fälle von Scrapie in Großbritannien, Irland, Frankreich, Italien, Griechenland, Norwegen, Belgien, der Schweiz, der Tschechischen Republik und in Deutschland berichtet.

Nur im Falle eines funktionierenden Überwachungssystems gestattet die Zahl der in den einzelnen Mitgliedsstaaten aufgetretenen Scrapie-Fälle eine verlässliche Aussage über deren tatsächlichen Status. Ein Überwachungssystem sollte einerseits die gemeldeten klinischen Verdachtsfälle (d.h. Tiere mit z.B. Scrapie-typischen neurologischen Störungen, die im Rahmen der Anzeigepflicht gemeldet werden müssen) erfassen (sog. passive Überwachung) und andererseits durch eine aktive, zielgerichtete Beprobung von

- 1) Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstr. 21 B, 35390 Gießen.
- 2) Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde e.V., Adenauerallee 174, 53113 Bonn.
- 3) Vorsitzender des Landesverbandes Schleswig-Holsteiner Schafzüchter e.V., Steenbeker Weg 151, 24106 Kiel.
- 4) Institut für Tierzucht und Tiervershalten, Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Höltystraße 10, 31535 Neustadt.
- 5) Bundesforschungsanstalt für Viruskrankeheiten der Tiere, Paul Ehrlich Straße 28, 72076 Tübingen.
- 6) Institut für Tierhaltung und Tierzucht, Universität Hohenheim, Garbenstr. 17, 70593 Stuttgart.
- 7) Landesschafzuchtverband Sachsen, Angerstr. 6, 06118 Halle (Saale).
- 8) Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Postfach 14 02 70, 53107 Bonn.
- 9) Institut für Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen.
- 10) Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Frankfurter Str. 96, 35392 Gießen.



Tieren aus Risikogruppen (z.B. verwendete Tiere, Krank- und Notschlachtungen) zumindest eine Stichprobe nicht gemeldeter, evtl. neurologisch gestörter Tiere einschließen.

In der Vergangenheit beschränkte sich die Scrapie-Überwachung in den meisten EU-Mitgliedsstaaten im wesentlichen auf die passive Überwachung der Bestände. Angesichts möglicher Zweifel an der Funktionalität der nationalen Überwachungssysteme wurde von der Europäischen Kommission Entscheidung 98/272/EG (Grundlage zu 00/374/EU) zur „Epidemio-Surveillance for transmissible spongiform encephalopathies“ erlassen, die auch Kriterien für das Scrapie-Monitoring bei Schafen vorschreibt. Die Kernpunkte dieser Regelung entsprechen im wesentlichen auch den Bestimmungen des korrespondierenden O.I.E.-Kapitels zu Scrapie. Obwohl damit erstmals Mindestuntersuchungszahlen vorgeschrieben wurden, muss festgestellt werden, dass die dabei geforderte Frequenz (für Deutschland 333 Untersuchungen) vergleichsweise niedrig war bzw. derzeit noch ist. Angesichts der jüngsten Stellungnahme des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses vom 8./9. Februar 2001 zum „*Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions*“ ist aber eine Ausweitung der Scrapie-Überwachung in den Mitgliedsstaaten zu erwarten.

Die Inkubationszeit kann sich bei Scrapie über mehrere Jahre hinziehen. In versuchten Herden erkrankten meist nur Einzeltiere im Alter von 1,5–4,5 Jahren. Die Krankheit verläuft protrahiert und stets tödlich. Über mehrere Wochen und Monate verschlechtert sich zusehends der Allgemeinzustand der betroffenen Tiere. Anfangs zeigen sie vermehrt Unruhe (ständiges „Sichern“), Scheue und Schreckhaftigkeit. Auch Zähneknirschen, Schlucklähmungen und Blindheit können vorkommen. Bei Aufregung zittern erkrankte Tiere deutlich mit dem Kopf (→ „Tremblante“ – franz. Bezeichnung für Scrapie) und zeigen mitunter sogar nickende Kopfbewegungen. Sie leiden unter Juckreiz („Gnabberkrankheit“), weshalb sie sich das Wollkleid ganz oder teilweise an Zäunen und Pfählen büschelweise abscheuern. Ein durchgängiger Vliesverlust tritt aber meist erst im Endstadium auf. Daneben sind auf Grund einer zunehmenden Ataxie und Nachhandschwäche Veränderungen des Ganges („Traberkrankheit“) und Bewegungsstörungen zu beobachten. Scrapie geht immer mit einer zunehmenden Abmagerung und dem körperlichen Verfall der Tiere einher, der schließlich mit dem Festliegen und Tod endet. Eine Behandlung erkrankter Tiere ist erfolglos.

Der Hauptübertragungsweg bei Scrapie ist die perinatale Erregerübertragung von Muttertieren auf Lämmer über die infektiöse Nachgeburt und die Fruchtwässer (STOCKMANN, 1913; PATTISON et al., 1972). Zur Frage der diaplazentaren Infektion von Lämmern liegen widersprüchliche Ergebnisse aus Embryotransfer-Experimenten vor (FOOTE et al., 1993; FOSTER et al., 1999; FOSTER et al., 1996a).

Auch erwachsene Schafe können sich durch Knabbern an oder durch Fressen der infektiösen Nachgeburt infizieren (PATTISON et al., 1972; RACE et al. 1998). Es gibt Hinweise für eine Scrapie-Infektion von Schafen durch kontaminierte Weiden (PALSSON, 1979; CHATELAIN et al., 1983), ermöglicht durch die außerordentliche Tenazität des Erregers (TAYLOR, 1991). Auch über iatrogene Scrapie-Infektionen wurde berichtet. So führte in Großbritannien in den vierziger Jahren der Einsatz einer Scrapie-kontaminierten Vakzine gegen Louping-III zur Infektion mehrerer tausend Schafe (GORDON, 1946; GREIG, 1950). Bei der Herstellung der Vakzine war versehentlich Hirnmaterial Scrapie-infizierter Mutterschafe verarbeitet worden. In jüngster Zeit wurden epidemische Scrapie-Fälle bei Ziegen in Italien bekannt, die vermutlich auf die Verwendung eines formalinisierten *Mycoplasma agalactiae*-Impfstoffes zurückgehen, der aus Euter- und Gehirngewebe Scrapie-infizierter Ziegen hergestellt wurde (ANDREWS et al., 1998; CAPUCCHIO et al., 1998).

### 1.1.1 Risikobewertung und Maßnahmenvorschläge

Nach den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen vermitteln bestimmte Allele des Prion-Gens, welches durch die Aminosäuren Alanin, Arginin und Arginin an den Po-

sitionen 136, 154 und 171 des Prion-Proteins charakterisiert ist, eine Erkrankungsresistenz gegenüber dem Scrapie-Erreger. Diese Erkenntnis gründet sich auf Infektionsversuche im Vereinigten Königreich sowie auf die Tatsache, dass bisher weltweit bei keinem Scrapie-erkrankten Schaf dieses Allel in Homozygotie vorlag; ein widersprechendes Ergebnis einer japanischen Arbeitsgruppe wird inzwischen von der Fachwelt bezweifelt. Darüber hinaus wird allgemein vermutet, dass diese Erkrankungsresistenz auf einer fehlenden Empfänglichkeit der Tiere für den Scrapie-Erreger beruht, abschliessende Erkenntnisse hierzu liegen allerdings bisher noch nicht vor. Gleichwohl ist zu vermuten, dass die Erkrankungsresistenz der Tiere zumindest indirekt auch eine fehlende Erregerausscheidung vermittelt.

Experimentelle Infektionsversuche mit Schafen unterschiedlicher Genotypen deuten ferner darauf hin, dass dieser Zusammenhang auch für BSE-Erregerinfektionen besteht; das abschliessende Ergebnis dieser Studien steht bisher allerdings noch aus.

Der derzeitige wissenschaftliche Erkenntnisstand ist in verschiedensten Stellungnahmen des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses der EU-Kommission zusammengetragen. Es sei hier insbesondere auf die Stellungnahme vom 8./9. Februar 2001 zum „*Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions*“ verwiesen, in der unter anderem auch auf züchterische Massnahmen zur wahrscheinlichen Verminderung des TSE-Risikos in den Mitgliedsstaaten hingewiesen wird.

Vor dem Hintergrund des experimentellen Nachweises, dass BSE auf bestimmte Genotypen kleiner Wiederkäuer oral übertragbar ist und der Wahrscheinlichkeit, dass BSE kontaminiertes Tiermehl an Schafe und Ziegen verfüttert worden ist, hat sich der Wissenschaftliche Lenkungsausschuss (WL) wiederholt mit der Risikobewertung und Massnahmenvorschlägen befasst. In seiner Stellungnahme vom 8./9. Februar 2001 schlägt der WL folgende Massnahmen vor:

- Entwicklung von Schnelltests zur Differentialdiagnose von TSE bei kleinen Wiederkäuern (derzeit Differenzierung nur über Mäuseversuch möglich, Dauer 2 Jahre)
- Erhebliche Verbesserung der Überwachung und Feststellung sowie der Ausmerzungsstrategie
- Beschleunigte Einführung eines Systems zur individuellen Kennzeichnung von Schafen
- Einführung eines Systems zur Bestätigung der TSE-Freiheit von Herden
- Erhebung von Daten, die zur Abschätzung des Risikos von BSE-Vorkommen auf nationaler Ebene, aber auch in bestimmten Haltungsformen beitragen können
- EU-weite Einführung nationaler Programme zur Züchtung auf genetisch resistente Schafpopulationen

Darüber hinaus schlägt der WL weitere Massnahmen für den Fall vor, dass BSE tatsächlich in den einheimischen Herden vorhanden ist. Diese Massnahmen beziehen sich auf spezifische Risiko-Materialien, Keulungsstrategien und generelle Testung von Tieren.

Für eine Situation, bei der die Schafpopulation dem BSE-Agens ausgesetzt gewesen ist, aber (noch) nicht davon ausgegangen werden muss, dass das Vorhandensein von BSE bei Schafen wahrscheinlich sei, wird u. a. empfohlen:

- Überwachung inklusive aktive Überwachung potenziell einem Risiko ausgesetzter Herden, Aufklärung, Bewusstseinsbildung
- post-mortem-Schnelltest an aussegefähigen Stichproben; Untersuchungen gefallener Tiere oder von Verdachtsfällen reichen nicht aus
- Daten zur regionalen Risikoabschätzung sammeln
- Merzungspläne unter Berücksichtigung des Genotyps

Bezüglich der letztlich noch nicht geklärten Frage, ob genetisch resistente Schafe die Infektion aufnehmen und übertragen können, weist der WL auf laufende Untersuchungen hin. Bereits jetzt kommt er zu der klaren Aussage, dass selbst wenn resistente Schafe infektiös wären, aber mit sehr langer Inkubationszeit, von einem geringeren Risiko für die menschliche Ernährung ausgegangen werden müsste, weil solche Tiere ein niedrigeres Infektionsniveau darstellen. Laufende Versuche mit experimenteller Infektion mit BSE-Agens zeigen, dass nach zwei Jahren bei genetisch resistenten Tieren im Gegensatz zu empfänglichen Tieren keine Infektion in untersuchtem Körpergewebe nachzuweisen ist.

### **1.1.2 Beabsichtigte Kommissionsentscheidung zu einem TSE-Überwachungsprogramm**

Mit einem aktiven Überwachungsprogramm auf Scrapie soll ab Juli die Überwachung und Bekämpfung dieser Krankheit weiter verbessert werden. Das sieht ein von der Europäischen Kommission vorgelegter Entwurf für eine Entscheidung vor. Die Bundesregierung hatte mit einem Memorandum zur Überwachung und Bekämpfung von Scrapie bereits im Januar 2001 ein solches Programm angeregt, um einen genauen Überblick über den Gesundheitsstatus der EU-Schafbestände zu erhalten und jegliche Risiken für die Verbraucher beim Verzehr entsprechender Produkte auszuschließen.

Das von der Kommission vorgeschlagene Überwachungsprogramm sieht vor, sowohl bei verendeten als auch bei Schlachtschafen ab einem noch festzulegenden Alter grundsätzlich eine hohe Anzahl von Stichproben mit Schnelltests auf Scrapie zu untersuchen. In Mitgliedstaaten mit kleinen Schafbeständen sollen stattdessen Tiere getestet werden, die Anzeichen einer chronischen Krankheit zeigen.

Der Vorschlag greift die ersten beiden Vorschläge des deutschen Memorandums zur Überwachung und Bekämpfung von Scrapie auf, in dem die Bundesregierung gefordert hatte, die gemeinschaftlichen Vorschriften zur epidemiologischen Überwachung zu verschärfen und die Mitgliedstaaten zu verpflichten, alle verendeten Schafe sowie Schlachtschafe über 12 Monate auf BSE bzw. Scrapie zu testen. Im Memorandum war darüber hinaus gefordert worden, das Schutzniveau beim Handel mit Schafen und Ziegen sowie deren Fleisch und Fleischzeugnissen zu verbessern, um jegliche Risiken für die Verbraucher beim Verzehr entsprechender Produkte auszuschließen. Mit diesen Frage wird die Kommission den Wissenschaftlichen Lenkungsausschuss befragen, dessen Stellungnahme zunächst abzuwarten bleibt.

### **1.2 Untersuchungen der Genotypfrequenzen als Voraussetzung zur Definition von Zuchtprogrammen der einzelnen Rassen**

Die Schafhaltung in Deutschland erfolgt auf Betrieben, die mit vielen unterschiedlichen Rassen eine Vielfalt von Organisationsformen aufweisen.

Das primäre Ziel ist die Erzeugung von Lammfleisch, wobei die Landschaftspflege eine zunehmende Rolle spielt. Neben Herdbuchzuchtbetrieben für Wirtschaftsrassen sind Zuchtbetriebe im Rahmen von Ernährungszuchtprogrammen tätig. Davon zu differenzieren sind Betriebe, die Gebrauchsschafherden halten.

Voraussetzungen für die Planung von Zuchtprogrammen auf Scrapieresistenz ist die Kenntnis über die Häufigkeit der Resistenzallele in den jeweiligen Rassen.

Die Gruppe hat ausführlich diskutiert, ob die Anwendung von TSE-Schnelltests an Schlachtschafen im Rahmen von Überwachungsmaßnahmen verbunden werden sollte mit der Genotypisierung zur Schätzung der Frequenz der Resistenzallele in den Rassen. Diese Verknüpfung wird aus folgenden Gründen *nicht* empfohlen:

- die Schlachttiere sind in erheblichem Maße Kreuzungstiere aus den Gebrauchsschafherden,

- nur etwa 1 Prozent der Schlachttiere dürfte auf eine Zuchtbuchabstammung zurückzuführen sein,
- eine Beschränkung der TSE-Tests auf die Zuchtbuchpopulation wäre für die Aussage zum TSE-Status nicht repräsentativ.

Dennoch ist es selbstverständlich notwendig, im Fall TSE-positiver Befunde eine Genotypisierung des betroffenen Tieres und der jeweiligen Herde zu veranlassen.

### **1.2.1 Methoden zur Erfassung der PrP-Allele**

Die Erfassung der PrP-Allele hat folgende Ziele:

- Statuserhebung vorhandener PrP-Allele in Schafzassen
- Nutzung von PrP-Allelen im Rahmen von Zuchtprogrammen

Grundsätzlich gibt es zwei methodische Ansätze zur Ermittlung der PrP-Allele nach DNA-Isolierung aus geeigneten Proben (Blut, Sperma, Haut, Haare, Speichel etc.) und anschließender PCR-Amplifikation:

- a) Sequenzierung des Gens mit allen Codons,
- b) gezielte Analyse einzelner Codons.

Es werden derzeit routinemäßig nur die drei Codons 136, 154 und 171 berücksichtigt, es gibt jedoch mindestens 15 weitere Polymorphismen im PrP-Gen des Schafes, und es ist wahrscheinlich, daß einige dieser Polymorphismen einen zusätzlichen Einfluß haben (BOSSERS et al., 2000; THORGEIRSDOTTIR et al., 1999). Mit Hilfe der Sequenzierung können auch flankierende Genbereiche in die Untersuchung einbezogen werden. Für eine Bedeutung von Variationen in flankierenden Genbereichen gibt es Hinweise (HUNTER et al., 2000).

Der Wissenschaftliche Lenkungsausschuss macht deutlich, dass experimentelle Befunde auf zwei unterschiedliche „Wirkungs“-Typen des ARQ-Genotyps hinsichtlich der PrPSC-Verteilung im Körper hinweisen (Annex 1 experimental challenge of sheep with BSE agent).

Insbesondere bei durch Schnelltests eventuell identifizierten TSE-positiven Tieren ist es zwingend notwendig, den PrP-Genotyp durch Sequenzierung vollständig zu erfassen, um ggf. die empfänglichen Genotypen als Basis für Zuchtprogramme noch genauer charakterisieren zu können.

Für die Positionen 136, 154 und 171 bestehen Protokolle für eine Allelidentifizierung durch Restriktionsenzymspaltung nach PCR-Amplifikation (YUZBASIVAN-GURKAN et al., 1999; THORGEIRSDOTTIR et al., 1999), für die Positionen 138, 151 und 171 ein elektrophoretisches Verfahren (DGGE) (THORGEIRSDOTTIR et al., 1999). Ein PCR-basierendes Ein-Schritt-Verfahren wurde für die Position 136 entwickelt (LOCKLEY et al., 2000). Für das Codon 171 ist weiterhin ein DNA „mismatch binding assay“ verfügbar, ebenso wie ein DNA-Test auf der Basis einer künstlichen Restriktionsschnittstelle (ACRS).

Diese Verfahren können grundsätzlich schneller, effektiver und billiger als eine Sequenzierung sein, wenn nur einzelne Positionen als Basis für Selektionsentscheidungen bestimmt werden sollen.

Die in Deutschland erstmals im Jahre 1998 bei Schafen durchgeführte Genotypisierung (JUNGHANS et al., 1998) sowie die anschließend auf Dienstleistungsbasis in anderen Labors durchgeführten Typisierungen umfassen eine Bestimmung des Genotyps (Positionen 136, 154, 171) auf der Basis der Sequenzierung. Die Ergebnisse an die Auftragneber (Verband, Herdbuchzüchter) werden in Genotypen einschließlich Risikogruppen mitgeteilt. Teilweise erfolgt auch eine Benennung der Basensequenz an den oben genannten Positionen.

Eine kostengünstigere Alternative wäre die Beschränkung auf eine PCR-basierende Typisierung der Position 171, die hinsichtlich des Vorkommens und der Frequenz der

Allele die deutlichsten Unterschiede zwischen den einzelnen Schafrassen zeigt. Eine leinige Anhebung der Frequenz von R an dieser Position ist in verschiedenen Rassen entscheidend für das vermehrte und gewünschte Auftreten des Genotyps ARR/ARR als Basis für Selektionsentscheidungen, da an den Positionen 136 und 154 Variation nur in geringem Umfang auftritt. So liegt die Häufigkeit des Genotyps ARQ/ARQ beim Merinodemgegenüber bei 65 %, der Genotyp ARR/ARQ ist nach ersten Analysen mit 23 % vertreten. Typen beteiligt und machen eine andere Strategie erforderlich.

### 1.2.2 Ermittlung der notwendigen Stichprobengröße

Das Ziel der Statuserhebung ist die Feststellung von Allel-/Genfrequenzen des PrP-Gens in der Herdbuchzucht aus der heraus über die züchterische Pyramide die Landeszucht mit Züchtlern versorgt wird. Hierbei geht es im wesentlichen um die Feststellung der ARR Allelfrequenz mit der Aussage, ob diese im niedrigen, mittleren oder hohen Bereich liegt, um daraus für die jeweilige Rasse eine angepasste Selektionsstrategie in der folgenden TSE-Bekämpfung abzuleiten.

Bei den vom Aussterben bedrohten oder seltenen Rassen, die als wichtiger Teil der genetischen Ressourcen in Deutschland anzusehen sind, werfen ungünstige, d.h. niedrige Ausgangsfrequenzen, in doppelter Hinsicht Probleme für eine züchterische Sanierung auf. Zum Einen liegt bei diesen Rassen eine weniger ausgeprägte Zuchtstruktur mit geringen Populationsgrößen vor. Weiterhin ist hier durchaus ein Zielkonflikt zwischen der Bereinigung der Scrapieempfänglichkeit und der Erhaltung der genetischen Variabilität festzustellen.

Die Notwendigkeit der Scrapiebereinigung bei kleinen Populationen, die noch in anderen Ländern ihren Ursprung haben, kann durchaus anders gesehen werden. Hier besteht die Importmöglichkeit aus den Ursprungsländern, sodass auch hier eine relativ schnelle Bereinigung eventuell möglich ist.

Die benötigte Stichprobengröße für eine sichere Schätzung der Allelfrequenzen ist immer eine Funktion der gewünschten Genauigkeit bei gegebener Allelfrequenz. Zur Abschätzung der erforderlichen Stichprobengröße wird hier im Weiteren das 95 % Konfidenzintervall herangezogen. Als gewünschte Genauigkeit sollte ein Konfidenzintervall für die Schätzung der Allelfrequenzen von .3 angestrebt werden.

Aus dem funktionalen Zusammenhang zwischen der Allelfrequenz und den 95 % Konfidenzintervallen lassen sich folgende Feststellungen machen:

- bei einer Stichprobengröße von 10 Tieren ist der maximale 95 % Konfidenzbereich über .25 bei geringen oder hohen und fast .6 bei mittleren Frequenzen
- bei einer Stichprobengröße von 20 Tieren liegt das Konfidenzintervall für niedrige Frequenzen um .25 während es im mittleren Bereich noch beträchtlich über .4 hinausgeht
- Stichprobengrößen über 40 reduzieren das Konfidenzintervall unter .25 bei niedrigen und bei mittleren und höheren Frequenzen beträchtlich unter .4
- jenseits einer Stichprobengröße von 50 Tieren ändern sich die Konfidenzintervalle kaum noch. Bei niedrigen Frequenzen (um .25) liegt das Konfidenzintervall hier bei etwa .15, während bei hohen Frequenzen dieser eben über .3 liegt

Die aufgeführten Berechnungen gehen von unabhängigen Beobachtungen aus, d. h. dass die Stichprobe aus möglichst wenig verwandten Tiere besteht. Diese Annahme ist bei vielen besonders kleinen Stichproben nur sehr selten gegeben. Es ist schwierig, auf formale Weise den Effekt einer gegebenen Verwandtschaft abzuschätzen. Deshalb kann hier nur angestrebt werden, dass die zu untersuchenden Tiere weitestgehend unverwandt sein sollten. Dieses impliziert Stichproben von mehreren Herden.

Das Problem, dass eine falsche Schätzung statistischer Parameter zu falschen Handlungen mit möglicherweise drastischen Konsequenzen führt, besteht hier nicht, da die Selektion auf resistente ARR/ARR Genotypen immer auf einer neuen individuellen Genotypisierung beruht, die mit nahezu 100 % Sicherheit erfolgen kann.

Wenn in einer Stichprobe von 50 Tieren keine ARR-Tiere gefunden werden, wird das weitere Vorgehen problematisch. Aufgrund des Schätzfehlers ist es durchaus möglich, dass ARR Allele in der Population vorhanden sind. Somit wäre, zumindest theoretisch, eine Selektion auf ARR/ARR Genotypen möglich. Allerdings ist in einer solchen Situation die Frage zu stellen, was die neue resistente Population mit der Ursprungspopulation gemein hat, wenn diese nur auf sehr wenigen Tieren beruht. Schon allein wegen der un-vermeidlichen Inzucht wäre eine solche Bereinigung sehr fragwürdig.

### **1.2.3 Schafzassen in Deutschland und jeweils bekannte ARR/ARR-Frequenzen im PrP-Gen**

In der Bundesrepublik Deutschland werden ca. 2,38 Millionen Mutterschafe gehalten. Nach Erhebungen der Vereinigung der Deutschen Landesschafzuchtverbände (VDL) sind davon ca. 745.000 Mutterschafe Rassenkreuzungen vornehmlich zwischen Merino- und Fleischrassen. 1.534.000 Mutterschafe können den Wirtschaftsrassen zugeordnet werden. Davon entfallen ca. 981.000 Mutterschafe auf Merinorassen und 553.000 Mutterschafe auf spezielle Fleischschafzassen. 96.000 Mutterschafe sind den Landschaftsrassen zuzuordnen. In die Rassegruppe „Exoten“ (Ursprungsland der Rasse ist nicht Deutschland) können ca. 5.000 Mutterschafe eingeordnet werden, wobei Kamerunschafe mehr als die Hälfte des Bestandes ausmachen. Die Tabellen 1 und 2 fassen vorliegende Genotypisierungsergebnisse zusammen.

### **1.2.4 Festlegung der Stichproben bei noch zu untersuchenden Populationen**

Wie aus der vorangegangenen Übersicht (Tab. 1 und Tab. 2) hervorgeht, wurden Genotypisierungsergebnisse von 25 Rassen von 50 im Herdbuch betreuten Rassen aus 12 von 15 Landesverbänden aufgeführt. Nur bei 4 Rassen (Su, Te, SKF, ML) liegen mehr als 100 Genotypisierungen von mehr als 3 Verbänden vor. Von den 15 differenzierten Genotypen, die insbesondere in 5 Risikogruppen (R1–R5) zusammengefasst werden, konnten bei Texel immerhin 14, wenn auch in unterschiedlicher Frequenz, nachgewiesen werden. Demgegenüber sind beim Merinolandschaf bisher lediglich 6 Genotypen beobachtet worden, wobei knapp 90 % sich nur an Position 171 (R/Q) unterscheiden. Zwischen den Verbänden liegen bei der gleichen Rasse z. T. deutliche Unterschiede bei gleichem Stichprobenumfang in den einzelnen Genotypen vor. Dies kann mit der Stichprobenziehung (Herdeneffekt) zusammenhängen und macht diesbezügliche Defizite an den bisher vorliegenden Genotypisierungsdaten deutlich.

### **1.2.5 Nutzen der Typisierung, Organisation und Verantwortlichkeit der Durchführung**

#### **1.2.5.1 Nutzen**

Die Ergebnisse der Genotypisierung im Rahmen der Statuserhebung sind bedeutsam für die

- Veterinärbehörde als Träger des TSE-Bekämpfungsprogramms (TSE-BP)
- Veterinärbehörde als Träger der TSE-Überwachung
- Zuchtorganisation als Beauftragter für die Zuchtkomponente des TSE-BP;
- Zuchtorganisation im Hinblick auf genetische Begleiteffekte des TSE-BP (Inzucht, genetische Varianz, korrelierte Effekte)
- Tierhalter wegen des TSE-Status der Betriebe
- Tierhalter als Mitglieder einer Zuchtorganisation

Tab. 1. Herdbuchbestand in Deutschland sowie vorliegende Ergebnisse der Genotypisierung auf Scrapie (Stand: 31.2.2001)  
*Size of pedigree populations in Germany and genotyping results for scrapie (State: 31.2.2001)*

Rassen- abk.	Rassebezeichnung	Nutzungs- richtung <sup>1)</sup>	Schafe im Herd- buch	Anzahl Geno- typisierungs- ergebnisse	Anteil % genotypisierter Schafe am Herdbuchbestand	Schafe mit Genotyp ARR/ARR	Genotypenfrequenz (%) von ARR/ARR in der Stichprobe <sup>2)</sup>			
							0	N	M	H
ML	Merinolandschaf	Wirt.	16.765	368	2,20	3		0,8		
SKF	Schwarzköpfiges Fleischschaf	Wirt.	16.308	369	2,26	184			49,9	
MLW	Merinolangwollschaf	Wirt.	7.726	161	2,08	12		7,5		
Te	Texel	Wirt.	7.647	378	4,94	45		11,9		
MF	Merinofleischschaf	Wirt.	6.965	16	0,23	1		6,3		
Rhö	Rhönschaf	Land.	6.345	37	0,58	21			56,8	
Su	Suffolk	Wirt.	5.973	548	9,17	211			38,5	
GgH	Graue gehörnte Heidschnucke	Land.	4.496	28	0,62	3		10,7		
CoF	Coburger Fuchsschaf	Land.	4.265	21	0,49	4		19,0		
OMS	Ostfriesisches Milchscharf	Wirt.	4.124	84	2,04	1		1,2		
MS	Weißer hornlose Heidschnucke	Land.	2.592							
Bent	Bentheimer Landschaf	Land.	2.392	20	0,84	1		5,0		
RPL	Rauhwolliges Pommersches Landschaf	Land.	2.276	12	0,53	2		16,7		
WK	Weißköpfiges Fleischschaf	Wirt.	1.837	111	6,04	63			56,8	
Le	Leineschaf	Wirt.	1.786	6	0,34	4			66,7	
Bg	Bergschaf	Land.	1.759	5	0,28		0			

Tab. 1 (Fortsetzung)

Rassen- abk.	Rassebezeichnung	Nutzungs- richtung <sup>1)</sup>	Schafe im Herd- buch	Anzahl Geno- typisierungs- ergebnisse	Anteil % genotypisierter Schafe am Herdbuchbestand	Schafe mit Genotyp ARR/ARR	Genotypenfrequenz (%) von ARR/ARR in der Stichprobe <sup>2)</sup>			
							0	N	M	H
Ss	Shropshire	Wirt.	1.627	8	0,49		0			
BLK	Blauköpfiges Fleischschaf	Wirt.	1.026	27	2,63	15			55,6	
Sku	Skudde	Land.	887							
Kam	Kamerunschaf	Exot	829	3	0,36		0			
Wa	Waldschaf	Land.	691							
WgH	Weißer gehörnte Heidschnucke	Land.	584	1	0,17		0			
KB	Kärntner Brillenschaf	Land.	390							
IdF	Ile de France	Wirt.	343	19	5,54	1		5,3		
Ro	Romanovschaf	Exot	276							
TiSt	Tiroler Steinschaf	Land.	165	4	2,42	1			25,0	
Kar	Karakul	Exot	158							
GotP	Gotländisches Pelzschaf	Land./ Exot	131							
Jac	Jacobschaf	Exot	127							
Dor	Dorper	Exot/ Wirt.	107	12	11,21	3			25,0	
Got	Gotlandschaf	Land./ Exot	90	8	8,89		0			
Za	Zackelschaf	Exot	88							
Soay	Soay	Exot	71							
Boo	Booroolablütiges Merinofleischschaf	Exot	71							
Chai	Chairolais	Wirt.	65							

Tab. 1 (Fortsetzung)

Rassen- abk.	Rassebezeichnung	Nutzungs- richtung <sup>1)</sup>	Schafe im Herd- buch	Anzahl Geno- typisierungs- ergebnisse	Anteil % genotypisierter Schafe am Herdbuchbestand	Schafe mit Genotyp ARR/ARR	Genotypenfrequenz (%) von ARR/ARR in der Stichprobe <sup>2)</sup>			
							0	N	M	H
WAS	Weißes Alpenschaf	Wirt.	62				0			
Qu	Quessant	Exot	57	3	5,26					
ScB	Scottish Blackface	Exot/Land.	57							
WSN	Walliser Schwarznasenschaf	Land.	40							
Zw	Zwartbles	Exot/Wirt.	30							
WH	Wiltshire Horn	Exot/Wirt.	28							
BeCh	Berrichon du Cher	Exot/Wirt.	23	10	43,48	4			40,0	
Char	Charmoise	Exot/Wirt.	22							
Ha	Hampshire Down	Exot/Wirt.	21							
Rey	Reyland	Exot/Wirt.	8							
Wal	Walachenschaf	Land./Exot	6							
KeH	Kerry Hill	Exot/Wirt.	3							
FAS	Französisches Alpenschaf	Exot/Wirt.	2							
Gesamt			101.341	2.259	2,23	579				

<sup>1)</sup> Nutzungsrichtung:  
 Wirt. = Wirtschaftsrasse  
 Land. = Landrasse  
 Exot. = Ursprungsland der Rasse nicht D.

<sup>2)</sup> Genotypfrequenz:  
 0 = keine Tiere mit Genotyp ARR/ARR gefunden  
 N = Genotypfrequenz <20 %  
 M = Genotypfrequenz >20 % aber <80 %  
 H = Genotypfrequenz >80 %

Tab. 2. Häufigkeit des Auftretens verschiedener Genotypen in den Rassen nach Prozent (abs. Zahlen)  
*Frequencies of different genotypes by breeds in percent (absolut values)*

Rasse	Anzahl gesamt	R1		R2		R3			R4			R5				
		ARR/ARR	ARR/AHQ	AHQ/AHQ	ARR/ARH	ARR/ARQ	AHH/ARH	AHQ/ARQ	ARH/ARH	ARH/ARQ	ARQ/ARQ	ARR/VRQ	AHQ/VRQ	ARH/VRQ	ARQ/VRQ	VRQ/VRQ
Su	408	41,2 (168)	0,2 (1)		0,7 (3)	38,5 (157)	0,5 (2)		0,2 (1)	16,4 (67)	1,2 (5)			0,7 (3)	0,2 (1)	
Te	373	11,8 (44)	0,8 (3)		6,7 (25)	23,1 (86)	0,3 (1)	0,8 (3)	5,6 (21)	7,8 (29)	14,7 (55)	8,6 (32)	0,5 (2)	4,8 (18)	12,1 (45)	2,4 (9)
SKF	271	52,0 (141)	0,4 (1)			36,9 (100)				0,4 (1)	6,3 (17)	2,2 (6)			1,8 (5)	
ML	217	0,9 (2)	1,4 (3)	0,5 (1)		23,5 (51)		7,8 (17)			65,9 (143)					
WK	111	56,8 (63)	1,8 (2)			33,3 (37)					6,3 (7)	0,9 (1)		0,9 (1)		
OMS	80	1,3 (1)		3,8 (3)		12,5 (10)		22,5 (18)	1,3 (1)		58,8 (47)					
GgH	28	10,7 (3)	3,6 (1)	3,6 (1)		21,4 (6)		21,4 (6)			39,3 (11)					
BLK	27	55,6 (15)				3,7 (1)			3,7 (1)	22,2 (6)	11,1 (3)			3,7 (1)		
IdF	19	73,7 (14)				5,3 (1)					21,1 (4)					
CoF	18	11,1 (2)				33,3 (6)			5,6 (1)	44,4 (8)				5,6 (1)		
Rhö	17	52,9 (9)			23,5 (4)					23,5 (4)						
MF	16	6,3 (1)	25,0 (4)			50,0 (8)		12,5 (2)		6,3 (1)						
RPL	12	16,7 (2)	8,3 (1)			41,7 (5)		16,7 (2)		16,7 (2)						
Dor	12	25,0 (3)				16,7 (2)				33,3 (4)	25,0 (3)					
BeCh	10	40,0 (4)				20,0 (2)				10,0 (1)	30,0 (3)					
Bent	8	12,5 (1)				37,5 (3)		12,5 (1)			12,5 (1)		12,5 (1)	12,5 (1)		
Got	8									50,0 (4)				37,5 (3)	12,5 (1)	
Bg	6			50,0 (3)				16,7 (1)	16,7 (1)	16,7 (1)						
TiSt	4	25,0 (1)						25,0 (1)		50,0 (2)						
Qu 3										100,0 (3)						
Ss	1							100,0 (1)								
WgII	1					100,0 (1)										

*Anmerkung:*

Abweichungen in der Zahl der untersuchten Tiere zu Tab. 1 resultieren aus dem Vorliegen von unterschiedlichen Typisierungsergebnissen (nur ARR-Allele oder kompletter Genotyp)

### **1.2.5.2 Organisation und Verantwortlichkeit**

Auch nach dem neuesten Stand der Empfehlung des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses (WL) ist ein sofortiger Einstieg in Zuchtprogramme angezeigt. Daraus folgt, dass die Typisierungsergebnisse für alle o.g. Interessierten verfügbar sein sollten.

Folgende Voraussetzungen für die Förderung der Genotypisierung durch öffentliche Mittel werden empfohlen:

- Einberufung eines Lenkungsausschusses für die Koordinierung und wissenschaftliche Beratung
- Verantwortung der Veterinärbehörde für die Durchführung und Überwachung der Genotypisierung im Rahmen eines TSE-BP
- Beauftragung der anerkannten Zuchtorganisation mit der Organisation und Durchführung der Genotypisierung

Folgende organisatorische Voraussetzungen sind zu erfüllen:

- Typisierung zunächst nur an gekennzeichneten und in Zuchtbüchern eingetragenen Tieren
- Registrierung der Typisierungsergebnisse im Zuchtbuch, verpflichtende Angabe in Zuchtbescheinigungen, Fehlanzeige notwendig („keine Genotypisierung erfolgt“)
- Verpflichtung zur Teilnahme an der Einführung einer eindeutigen Kennzeichnung (gleichzeitig Zuchtbuchnummer) und Vernetzung der Identifikations-, Abstammungs- und Typisierungsdaten in einer zentralen Datenbank zunächst nur im Zuchtbuch (siehe Abschnitt 3); Einführung der Betriebsnummer in Anlehnung an die Rinderkennzeichnung
- Verfügbarkeit der Daten über Identifikation, Abstammung und Typisierung für Veterinärbehörde, Zuchtorganisation und Tierbesitzer
- Verpflichtung zur Beteiligung an der Überprüfung möglicher korrelativer Effekte (siehe 1.2.9)

### **1.2.6 Rahmenbedingungen für die Genotypisierung und deren Nutzung**

#### **1.2.6.1 Kennzeichnung der Tiere und Datenbank**

Sowohl während der Statuserhebung als auch bei späteren Zuchtprogrammen ist eine zumindest bundesweit abgestimmte individuelle Kennzeichnung absolute Voraussetzung für eine zweifelstfreie Identifikation der Tiere. Dies wird auch vom WL (8-9/2/2001) als notwendig erachtet.

Nur dadurch ist gewährleistet, dass die Ergebnisse aus der TSE-Surveillance und der Genotypisierung im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes genutzt werden können. In diesem Zusammenhang ist der Aufbau einer Datenbank unter Einbindung weiterer Daten anzustreben.

#### **1.2.6.2 Laborstandards**

Die Absicherung von Laborstandards ist sowohl für die Phase der Statuserhebung als auch für die spätere Phase des Zuchtprogramms wichtig.

Die aktuelle Problematik des Vorkommens von unterschiedlichen Typisierungsergebnissen bei der gleichen Probe zeigt auf, dass für die Genotypisierung grundlegende Voraussetzungen erfüllt werden müssen, damit die Resultate valide sind. Dies gilt insbesondere dann, wenn Labors eingebunden sind, die bisher noch keine Erfahrungen bezüglich internationaler Standardisierung haben.

Um die Qualität der Genests zu sichern, sind die Anforderungen der Empfehlungen über den Betrieb von Gendiagnoseeinrichtungen in der Tierzucht zu erfüllen (Züchtungskunde 65, 417–418, 1993).

Im Einzelnen werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Für die Probenahme und den Versand empfiehlt es sich, ein offizielles Formular zu verwenden, wie es auch bei Abstammungsprüfungen üblich ist. Nur so ist sicherzustellen, dass der hierbei tätige Tierarzt die Identität des Tieres und damit auch die der Probe zweifelsfrei bescheinigt.
- Eine Verschickung von Proben zur Genotypisierung sollte im Auftrag der Veterinärbehörde / des Zuchtverbandes erfolgen. Dies stellt sicher, dass die Daten auch dem Auftrageber zur Verfügung stehen.
- Der Auftrageber sollte mit den in der Genotypisierung tätigen Labors anhand von 20–30 Blutproben einen Ringtest durchführen (z.B. ISAG-Ringtest), die alle Genotypen erfassen, die im Zuchtprogramm berücksichtigt werden sollen. Im Zusammenhang mit dem Ringtest ist eine Rückmeldung der Typisierungsergebnisse in einer einheitlichen Form – bezogen auf die bisher typisierten Mutationen an Position 136, 154 und 171 in Form der Basensequenz und der sich daraus ergebenden Aminosäuren – zu fordern.
- Im weiteren Verlauf der Genotypisierungen ist durch die Einschickung von anonymisierten Doppelproben eine laufende Qualitätskontrolle der Labors durchzuführen.
- Weiterhin empfiehlt es sich, von den Labors eine Zusage bezüglich der Validität der Ergebnisse zu verlangen.
- Vor der Einbeziehung von Labors in die Genotypisierung sollte die Teilnahme am Ringtest Voraussetzung sein unter Berücksichtigung eines angemessenen Zeitraums bis zur Verfügungstellung der Daten. Es ist bei den Labors nachzufragen, inwieweit sie bereits zertifiziert sind und an internationalen Vergleichstests bei Schafen oder anderen Tierarten teilgenommen haben oder teilnehmen.

### 1.2.7 Ergänzende Auswertungen

DNA-Proben, die als repräsentativen Stichproben verschiedener Schafassen gewonnen worden sind, eignen sich in besonderer Weise für:

- a) die Charakterisierung genetischer Ressourcen,
  - genetische Distanzen, Eigenständigkeit und Ähnlichkeit von Rassen,
  - genetische Varianz je Rasse
- b) Genomanalyse.

Insbesondere die Charakterisierung der genetischen Ressourcen ist eine im öffentlichen Interesse liegende Aufgabe. Die Verwendung der DNA zu diesem Zweck sollte ermöglicht werden.

Um rechtliche Probleme möglichst zu umgehen, sollten schriftliche Einwilligungen der einzelnen Tierhalter zur Verwendung der Blutproben zu diesem Zweck eingeholt werden. Die bei den Untersuchungen gewonnenen DNA-Proben können als Basis für die Entwicklung einer DNA-basierten Abstammungs- und Identitätskontrolle der im Rahmen des Zuchtprogramms eingesetzten Böcke und deren Nachkommen verwendet werden. Gleichzeitg können sie für die Erarbeitung von rassenspezifischen Markern dienen.

### 1.2.8 Korrelierte Effekte

Bei Untersuchungen in Großbritannien konnten keine korrelierten Effekte festgestellt werden, wobei allerdings keine näheren Angaben zu den untersuchten Rassen und Merkmalen vorliegen.

Vor dem Einstieg, zumindest aber vor Erreichen wesentlicher züchterischer Veränderungen durch nationale Zuchtprogramme für genetisch bedingte resistente Schafpopulationen ist abzuklären, ob mit der Scrapieresistenz korrelierte Effekte verbunden sind, die unerwünscht sind. Dies entspricht auch der Empfehlung des WL. Dafür bietet sich an, möglichst viele Daten aus der Feld- und Stationsprüfung (Verordnung über die Leis-

tungsprüfung und die Zuchtwertfeststellung bei Schafen und Ziegen) von genotypisierten Herdbuchtieren in die Auswertung einzubeziehen. Dazu sollten grundsätzlich für etwa zwei Jahre alle auf Stationen geprüften Schafe im Rahmen der Statushebung genotypisiert werden; ggf. lassen sich zusätzlich bereits vorhandene Daten schon typisierter Tiere auswerten.

Die Erfassung von korrelierten Effekten ist insbesondere für die Rassen mit niedrigen ARR-Allelfrequenzen notwendig. Weiterhin ist es sinnvoll, zur Abklärung spezifischer Fragestellungen eine gezielte Beschickung von Leistungsprüfstationen durchzuführen.

Unter Verwendung von molekularen Markern sollte weiterhin geprüft werden, ob sich innerhalb der Rassen die durch die Scrapie-Genotypen ergebende Klassifizierung bezüglich der genetischen Distanz von anderen Klassifizierungen unterscheidet.

## 2 Züchterisches TSE Eradikationsprogramm

### 2.1 Scrapie-Zuchtprogramme in Großbritannien und den Niederlanden

In den Niederlanden kommt Scrapie bei etwa 6 % der Betriebe mit Schafen vor; in Großbritannien wurden 1999 594 Scrapiefälle bestätigt. In Frankreich traten 1997 66 Scrapiefälle auf, in Deutschland in den letzten 50 Jahren 9 Fälle.

Weiterhin wurde in folgenden europäischen Ländern Scrapie festgestellt: Belgien, Griechenland, Irland, Italien, Norwegen, Schweiz, Island, Tschechische Republik. Die Zuchtprogramme in GB und NL können wie folgt charakterisiert werden:

	Großbritannien	Niederlande
Start des Zuchtprogramms	Frühjahr-Sommer 2001	1. Mai 1998
Ziel	Verminderung der Scrapieinzidenz bis zur Eradikation	Anzeigepflicht für Scrapieeradikation
Parallele Maßnahmen	Anzeigepflicht für Scrapieverdacht; Scrapie-Überwachungsprogramm	Anzeigepflicht für Scrapieverdacht; Scrapie-Überwachungsprogramm Identifizierung + Registrierung aller Schafe und Ziegen (zunächst freiwillig)
Teilnahme	zunächst nur Zuchtbetriebe, später alle Schafhaltungen; zunächst freiwillig, später Verpflichtung möglich	Status 0 bis 10;
Einteilung von beteiligten Betrieben	– Category I farms (Nutzung von Typ I Böcken, ARR/ARR) – Category II farms (Nutzung von Typ I u./o. Typ II Böcken, ARR/ nicht VRQ) – start-up farms (Rassen mit kleinem genetischen Pool; keine Nutzung von VRQ/VRQ-Böcken, wenn mögl. Nutzung von ARR/ARR Müttern (evtl. Genotypisierung von Müttern)	1–5: Vorbereitung (Registrierung, Scrapie-Freiheit etc.); Einsatz von Böcken mit resistantem Genotyp („unverdächtig“) über 1–3 Jahre 6, 7, 8: Einsatz von unverdächtigten Böcken über 4–6 Jahre, kein Zukauf von Müttern mit niedrigerem Status (Genotypisierung) 9: ein Jahr weiter als 8, Teilnahme am Scrapie-Bekämpfungsprogramm (1 Jahr) 10: zwei Jahre weiter als 8, Teilnahme am Scrapie-Bekämpfungsprogramm, Genotypisierung aller Müttern und Böcke

Phasen des Programms	Phase I: Genotypisierung (Böcke) Phase II: Scrapie-Kontrolle beteiligter Betriebe Phase III: Programme für Betriebe mit Scrapie	Phase I: freiwillige Genotypisierung zur Vermehrung resistenter Böcke, 3–5 Jahre; Start 1. Mai 98, bis Sept. 98 nur Zuchtböcke zur Genotypisierung zugelassen; Merzung von Böcken mit unerwünschtem Genotyp Phase 2: Pflichtphase der Bekämpfung für alle Schafhalter (spätestens 2003) Phase 3: Mastbetriebe müssen mind. Status 5 erreicht haben, sonst gesonderte Verpflichtungen, Restriktionen und Exportverbot Phase 4: alle Zuchtbetriebe haben Status 10, alle Mastbetriebe mind. Status 5; in NL nur noch Mutterschafe, die von Scrapie-unempfindlichen Böcken stammen
Selektion	positive Selektion auf ARR/ARR (Type I rams) bzw. ARR/nicht VRQ (Type II rams); außer bei start-up farms (auch Muttern) nur Genotypisierung von Böcken und Anteil an Bocklämmern; Schlachtung oder Kastration von Tieren mit unerw. Genotyp	erst negative Selektion (VRQ, ARQ), dann positive Selektion (ARR, evtl. AHQ); Status 0 bis 5 nur Genotypisierung von Zuchtböcken, ab Status 6 auch Genotypisierung von Mutterschafen (Zukauf), bei Status 10 Genotypisierung aller Zuchtschafe eines Betriebes erreicht
Kennzeichnung	Ohrmarke (Probenahme) und Mikrochip (nach Genotypisierung)	Ohrmarke (Identifizierungs- und Registrierungsprogramm)
Dokumentation von Genotypisierungsergebnissen	zentrale Datenbank; Veröffentlichung von Categ. I + II-Farmen und Typ I + II-Böcken; Weitergabe von genauen Ergebnissen nur an Wissenschaft	
Kontrolle	Stichproben Böcke (Genotypen) und Scrapie-Status	Scrapie-Status
Handel		
Kostenträger	in den ersten Jahren trägt das Ministerium die Kosten für Registrierung, Probenahme und Genotypisierung von Böcken und Anteil an Bocklämmern; Kosten für Kastration oder	in den ersten Jahren trägt das Ministerium die Kosten für Probenahme und Genotypisierung von Böcken, weiterhin Sonderkosten für Schlachtung von Tieren mit ungünstigen Genotypen; Kosten für Wertminderung der

---

Schlachtung und Genotypisierung von Mutterschafen tragen die Schafhalter	zu schlachtenden Böcke und Genotypisierung von Mutterschafen tragen die Schafhalter; ab Phase 2 tragen die Schafhalter die Kosten für Blutentnahme und Wertminderung; ab 2003 tragen Schafhalter 50 % der Genotypisierungskosten
--	--

---

### **2.1.1 Konzeptionelle Bewertung der obigen Programme aus deutscher Sicht**

Sowohl in Großbritannien (National Scrapie Plan (UK), <http://www.maff.gov.uk>) als auch in den Niederlanden sind nationale Programme in Verbindung mit Scrapie bereits angelaufen.

Dies sicherlich auch bedingt durch die höhere Scrapieinzidenz im Vergleich zu anderen EU-Ländern.

In den Niederlanden werden männliche und auch weibliche Tiere hinsichtlich der Allele an Position 136, 154 und 171 genotypisiert, in Großbritannien dagegen außer bei den Start-up-Farmen nur männliche Tiere.

Der Vorteil des niederländischen Verfahrens liegt darin, dass eine Scrapie-Resistenz schneller erreicht wird, sofern auch bei den weiblichen Tieren selektiert wird. Ein Nachteil besteht in den hohen Kosten (u. a. Genotypisierungskosten) des Programms.

Seit 1998 wird in Frankreich ein Scrapie-Bekämpfungs- und Überwachungsprogramm durchgeführt mit Anzeigepflicht bei neurologischen Symptomen bei Schafen und Ziegen; Untersuchung von Verdachtsfällen und Eliminierung von Scrapie-infizierten Tieren; Ermittlung der betroffenen Betriebe, Beschränkung des Tierverkehrs und Überwachung der Betriebe für 2 Jahre nach Auftreten des letzten Falls von Scrapie. Die Kosten für Untersuchungen und Übernahme betroffener Tiere trägt das Landwirtschaftsministerium. Parallel dazu wird in Frankreich in Zusammenarbeit zwischen lokalen Zucht- und Veterinärbehörden sowie Forschungslabors (INRA, ENVT) seit 1999 versucht, mit Hilfe von PrP-Allel-Informationen in einer von Scrapie besonders stark betroffenen Rasse (Manech Tête Rousse) die Scrapieinzidenz zu reduzieren. Dabei wird wie folgt vorgegangen:

- Erzeugung von ARR/ARR-Böcken und deren verstärkter Einsatz über instrumentelle Besamung, wobei der Zuchtwert für Milchleistung keine Rolle spielt; das Ziel ist die Erzeugung von geschützten Mutterlammern als Ersatz in infizierten Herden
- klassisches Selektionsprogramm mit Elimination des VRQ-Allels und anschließender Erhöhung der ARR-Frequenz durch systematische Genotypisierung von Böcken und Elite-Muttern als Basis

Die TSE-Überwachung und -Bekämpfung erfolgt in Großbritannien und den Niederlanden ähnlich wie in Frankreich.

### **2.2 Zuchtprogramm zur Züchtung auf Scrapie-Resistenz**

#### **2.2.1 Sanierung in den Herdbuchbeständen**

Bei der Züchtung auf Scrapie-Resistenz ist in den verschiedenen Rassen in Abhängigkeit von der ARR Allelfrequenzen unterschiedlich vorzugehen. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Häufigkeiten der für die verschiedenen Aminosäuren verantwortlichen Codons 136, 154 und 171 bei den heimischen Rassen sehr stark unterscheiden (siehe 1.2.3.1 und 1.2.3.2).

Aus den Frequenzen der gefundenen Genotypen lassen sich die Frequenzen der verschiedenen Polymorphismen ermitteln und aus diesen wiederum die der geschätzten Genotypen unter der Bedingung, dass sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Dabei wurde gefunden, dass trotz des geringen Stichprobenumfangs in den bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen eine gute Übereinstimmung zwischen den gefundenen und den geschätzten Genotypenfrequenzen besteht. Auf der Basis des Gleichgewichtszustands kann mittels EDV-Programm die Entwicklung der Genotypenfrequenzen von Generation zu Generation bei verschiedenen Voraussetzungen und Zuchtmaßnahmen abgeschätzt werden.

### 2.2.1.1 Sanierung unter günstigen Voraussetzungen

Bei Rassen mit günstigen Voraussetzungen (mit einem hohen Anteil von Tieren in der Risikogruppe 1 bzw. mit hohem ARR-Anteil) bietet sich an, von Anfang an in der Herdbuchzucht ausschließlich Böcke mit dem Genotyp ARR/ARR zu selektieren und einzusetzen. Dabei läßt sich abschätzen, mit welchem Verlust an Selektionserfolg dadurch für andere Merkmale zu rechnen ist (z.B. für den Gesamtzuchtwert). Dies ist in Tabelle 3 dargestellt für die Annahme, dass diese Genotypen mit einer Frequenz von 50 % vorhanden sind. Wenn 50 % der nach Leistungsmerkmalen (z.B. einen Index für den Gesamtzuchtwert) in Frage kommenden Böcke wegen unpassendem Genotyp ausscheiden, muss die Remontierungsrate verdoppelt werden. Dabei wird vorausgesetzt, dass keine Beziehungen zwischen PrP-Genotypen und Leistungsmerkmalen bestehen. Der Verlust an Selektionserfolg ist dann allein eine Funktion der Verringerung der Selektionsintensität (standardisierte Selektionsdifferenz) und beträgt je nach Remontierungsrate (b) zwischen 9 % (bei  $b = 1 \%$ ) und 31 % (bei  $b = 20 \%$ ).

Tab. 3: Verlust an Selektionsintensität in Abhängigkeit von der Remontierungsrate  
*Loss in selection intensity in relation to replacement rate*

normale Remontierungsrate der Böcke in % (b)	normale Selektionsintensität i	Verlust an i bei einer Verdoppelung von b (in %)
1	2,67	9
3	2,27	12
6	1,99	16
10	1,76	20
15	1,55	25
20	1,40	31

In Abbildung 1 ist am Beispiel der Rasse Suffolk dargestellt, wie rasch in den ersten 6 Generationen der Genanteil der erwünschten Genotypen ARR/ARR in der Population ansteigt. Unter den übrigen Genotypen ist lediglich ARR/ARQ aufgeführt, weil die übrigen von Anfang an mit sehr geringen Frequenzen vorkommen.

### 2.2.1.2 Sanierung unter ungünstigen Voraussetzungen

Bei den Rassen Texel, Milchschatf, Merinoland und weiteren Landschaffrassen sind die Frequenzen von homozygoten ARR/ARR Böcken zu gering, um von Anfang an auf ähnliche Weise vorgehen zu können wie bei den Rassen mit günstigen Voraussetzungen. Zur Sanierung dieser Rassen sollten zunächst parallel zu den homozygoten ARR/ARR-

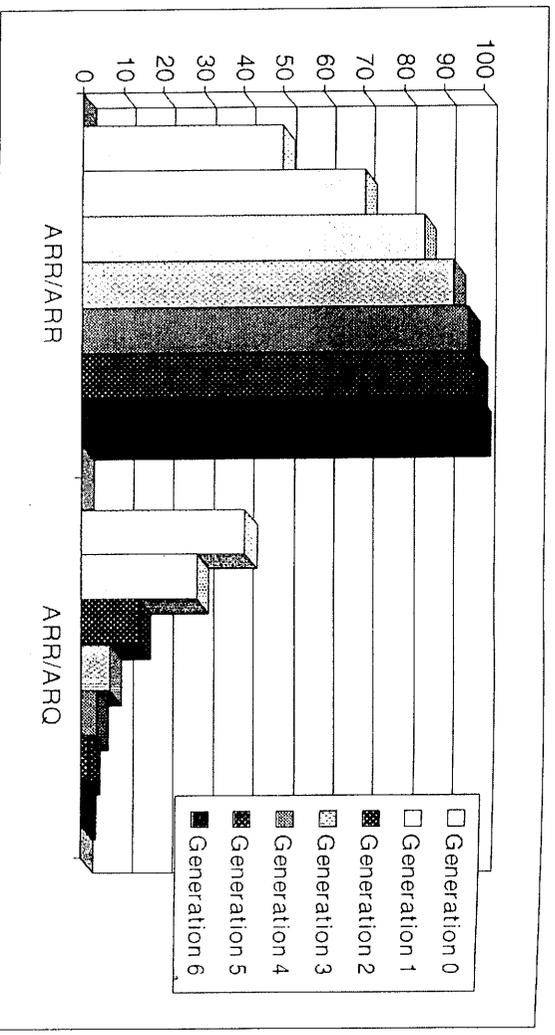


Abb. 1. Frequenzänderungen in den häufigsten Genotypen bei ausschließlicher Verwendung von ARR/ARR Böcken in der Rasse Suffolk  
 Frequenzen:  $A_{136} = 99,5$   $R_{154} = 100$   $R_{171} = 71,0$   
 Change of frequencies of genotypes by exclusive use of ARR/ARR rams in Suffolk  
 Frequencies:  $A_{136} = 99,5$   $R_{154} = 100$   $R_{171} = 71,0$

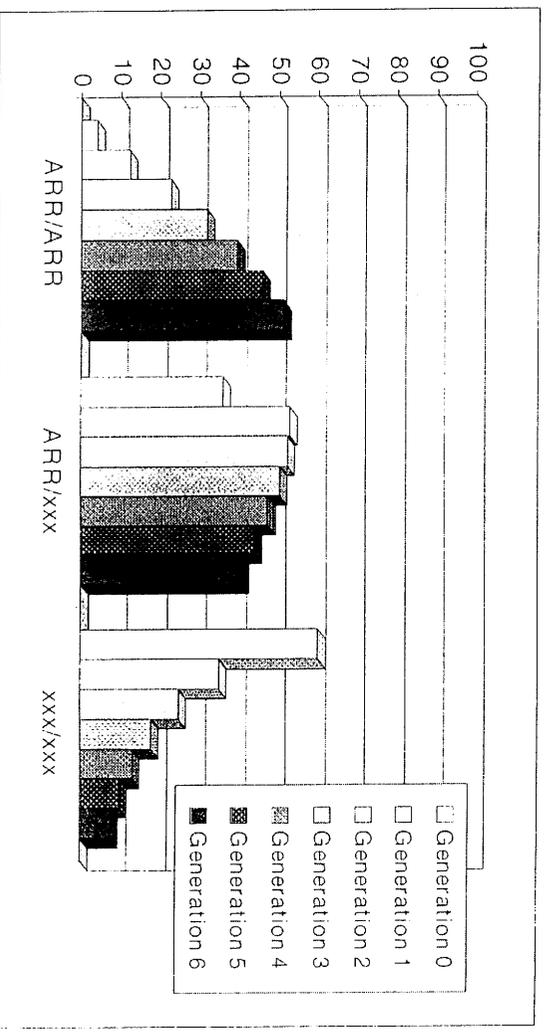


Abb. 2. Frequenzänderung der wichtigsten Genotypen bei gleichzeitiger Verwendung von homozygoten und heterozygoten Böcken in Populationen mit ungünstigen Voraussetzungen  
 Genotypen in Gen. 0: ARR/ARR 4%, ARR/xxx 36%, xxx/xxx 60%  
 Change of frequencies of genotypes by simultaneous use of homozygote and heterozygote rams in populations with unfavourable conditions  
 Genotypes in gen. 0: ARR/ARR 4%, ARR/xxx 36%, xxx/xxx 60%

Böcken auch heterozygote Tiere ARR/xxx so lange eingesetzt werden, bis sich die Frequenz von homozygoten Tieren in der Population auf eine Größenordnung von 40–50 % eingestellt hat. Ab dann kann auf ähnliche Weise vorgegangen werden wie für Suffolk gezeigt wurde. Die Abbildung 2 zeigt am Beispiel von Merinoland und Texel, wie sich die Frequenz von Homozygoten bis Generation 6 entwickelt. Es zeigt sich, dass etwa ab der fünften Generation eine den Fleischschafen vergleichbare Frequenz der Genotypen ARR/ARR erreicht ist. Ab dann können ausschließlich homozygote Trägertiere eingesetzt werden, so dass nach weiteren ca. 5 Generationen die Population mit mehr als 98 % saniert ist.

### 2.2.1.3 Aussichten und Probleme

Bei dem beschriebenen Vorgehen ist zu erwarten, dass bei Rassen mit günstigen Voraussetzungen (Fleischschaffrasen u.a.) nach ca. fünf Generationen und bei Rassen mit ungünstigen Voraussetzungen (Texel, Milchschafe und Landschaffrasen) nach insgesamt ca. 10 Generationen ein Anteil von mehr als 98 % homozygoter Tiere in der Herdbuchpopulation zu erwarten ist. Dabei bezieht sich das Generationsintervall auf jenes der Mutterschafe, das im Regelfall länger ist als jenes von Böcken. Je nach durchschnittlichem Erstlammalter (zwischen einem und zwei Jahren) und Nutzungsdauer (zwischen vier und fünf Ablammungen bzw. Jahren) beträgt das Generationsintervall zwischen drei und vier Jahren. Das heißt, dass im ungünstigsten Fall (bei Landschaffrasen mit Generationsintervall 4 Jahre) dieser Zeitraum bis zu 40 Jahre beträgt. Um diesen zu verkürzen, sollte im Zeitraum der Sanierungsperiode zunehmend mit einer zeitlich vorgezogenen Bestandsergänzung bei den Herdbuchschafen gearbeitet werden. Wenn dies mit einer frühen Merzung von genotypisierten Negativ-Varianten einhergeht, kann der Sanierungsprozess beschleunigt werden. Im günstigsten Fall ist mit einem Generationsintervall von ca. 2,5 Jahren zu rechnen, z.B. bei einem Erstlammalter von ca. einem Jahr und dreijähriger Zuchtbenutzung.

Während der Ablauf der Resistenzselektion bei ungünstiger Ausgangslage im Vergleich zur günstigen lediglich eine vorgeschaltete Phase erfordert, können die züchterischen Folgen schwerwiegend sein. Wie bereits erwähnt, kann der Einsatz der wenigen Böcke mit dem erwünschten Genotyp zu einer drastischen Inzuchtsteigerung und zur Veränderung des Genbestandes durch zufällige genetische Drift führen. Dies gilt in besonderem Maße für die kleinen Populationen der schützenswerten Landrassen. Da dieser Effekt in direktem Zielkonflikt zur Erhaltungszucht steht, erscheint es in einer derartigen Situation sinnvoll, durch eine behutsame Selektion eine zu starke genetische Verarmung zu verhindern und dabei eine Verzögerung des Zeitraums bis zur vollständigen Resistenz der Population in Kauf zu nehmen. Die Entwicklung der Inzucht und Drift in Populationen mit ungünstigen Voraussetzungen sollte sorgfältig beobachtet und über eine geeignete Paarungsplanung minimiert werden. Dazu gehören z.B. der Einsatz möglichst vieler Böcke, die Einhaltung etwa gleicher Familiengrößen und die Selektion innerhalb väterlicher Halbgeschwisterfamilien.

### 2.2.2 Sanierung in der Landeszucht

Bei der Sanierung der gesamten Schafbestände außerhalb der Herdbuchzucht ist aus zwei Gründen mit einer Zeitverzögerung zu rechnen. Der wesentliche Grund liegt darin, dass nicht von Anfang an die Landeszucht mit einer ausreichenden Anzahl von Böcken mit günstigen Genvarianten aus der Herdbuchzucht versorgt werden kann. Eine Beschleunigung des Prozesses könnte allerdings durch einen vorübergehenden Einsatz der künstlichen Besamung erzielt werden. Damit könnten Böcke mit positiven Erbanlagen zusätzlich und zeitgleich zu ihrem Einsatz in der Herdbuchzucht die erwünschten Allele in die Landeszucht übertragen.

Der zweite Grund für die zeitliche Verzögerung in der Landeszucht liegt darin, dass eine Verkitzung des Generationsintervalls der Mutterschafe aus wirtschaftlichen Gründen i.d.R. nicht vertretbar ist. Die Situation ist hier anders einzuschätzen als in der Herdbuchzucht, wo damit zu rechnen ist, dass mit frühzeitig ausselektierenden Mutterschafen noch ein Verkaufserlös bei Veräußerung an Gebrauchsschafherden erzielt werden kann. Im Gegensatz zur Herdbuchzucht erscheint es außerdem nicht sinnvoll, die Genotypisierung auf weibliche Tiere in Gebrauchsschafherden auszudehnen.

### **2.3 Praktische Umsetzung und Kontrolle des Zuchtprogramms**

Die praktische Umsetzung eines züchterischen Sanierungsprogramms im Rahmen eines nationalen TSE-Bekämpfungsprogramms erfolgt im Wesentlichen durch Einsatz genotypisierter Böcke (RI = homzygot ARR).

Der Einsatz resistenter Böcke kann über verschiedene Wege durchgesetzt werden:

- gesetzliche Regelung (evtl. Tierzuchtgesetz, Tierseuchengesetz)
- freiwillige Verpflichtung der Tierhalter bzw. der Zuchtorganisationen
- finanzielle Anreize, z.B. Ankaufförderung von Böcken (in manchen Bundesländern bestehen dazu bereits Programme)

Herdenstatus:

Bei Verdrängungszucht über den Einsatz von resistenten Böcken wird theoretisch nie 100 % ARR erreicht.

Bei konsequentem Einsatz von ARR/ARR-Böcken in den Gebrauchsschafherden nimmt der Anteil der ARR/ARR-Tiere von Generation zu Generation zu (siehe Kapitel 2.2).

Der Herdenstatus kann nach der Dauer der Beteiligung einer Herde am Programm (Voraussetzung nur Verwendung eigener Nachzucht auf weiblicher Basis und ausschließlicher Einsatz von ARR/ARR-Böcken) vergeben werden und könnte in Klassen, von nicht bearbeiteten Herden bis resistenten Herden eingeteilt werden. Dabei ist der Herdenstatus nach den Ausgangsgenotypenfrequenzen je Rasse zu differenzieren.

Der jeweilige Herdenstatus muss über Bestands- und Deckregister kontrollierbar und nachweisbar sein. Stichproben durch Genotypisierungen sind vorzusehen.

### **2.4 Handelsrestriktionen**

Der Wissenschaftliche Lenkungsausschuss hat Handelsrestriktionen gegenüber Produzenten von nicht genotypisierten Herden erwogen.

Unter Berücksichtigung dessen, dass

- solche Restriktionen nur in Verbindung mit einem tatsächlich vorhandenen Risiko einer Region vertretbar wären,
- die Zeitdauer, bis züchterische Programme frühestens wirksam werden können, von der rassespezifischen Ausgangsfrequenz abhängt,
- die Intensität möglicher Zuchtprogramme bei Wirtschaftsrassen und Erhaltungsrasen sehr unterschiedlich sein wird.

erscheinen derartige Restriktionen für Deutschland derzeit nicht angemessen. Sie bedürften in jedem Fall einer abgestimmten europäischen Regelung.

## **3 Infrastruktur/Bedingungen/begleitende Maßnahmen**

### **3.1 Kennzeichnung**

#### **3.1.1 Herdbuchzucht**

Im Rahmen der Herdbuchzucht ist eine Einzeltierkennzeichnung rechtlich vorgeschrieben. Alle Herdbuchtiere sind zweifelsfrei gekennzeichnet mit Ohrmarke bzw. Tätowier-

rung (unterschiedlich zwischen Verband und Rassen). Es erfolgt in fast allen Verbänden eine Kennzeichnung im rechten Ohr mit der Herdbuchnummer des Tieres und im linken Ohr mit der Herdbuchnummer der Mutter. (Der Übergang zu Lebensnummern wird in einigen Verbänden diskutiert.) Mit diesen beiden Nummern ist das Tier auch im Herdbuchprogramm des Landesverbandes erfasst.

Die Herdbuchnummer setzt sich in der Regel etwa wie im folgenden Beispiel aus Sachsen-Anhalt als alphanumerischer Code aus ca. 9 Stellen zusammen:

DE	ST	WI	601
Deutschland	Verband	Züchter	Tiernummer

Sobald der Genotyp eines Einzelieres für den tierseuchenrechtlichen Status relevant ist, muss auch aus Veterinärsicht eine Einzelierkennzeichnung angewendet werden, zumindest solange, wie unterschiedliche Genotypen auftreten.

Wesentliche Anforderungen für die Kennzeichnung sind ein einheitliches System für Veterinär- und Zuchtzwecke, der Ermöglichung einer zentralen Registrierung durch den Aufbau der Ohrnummer sowie ggf. eine tierartübergreifende einmalige Ohrnummer (Abstimmung über Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tierzüchter beachten).

Bei Ohrmarken sollten aus Sicherheitsgründen immer zwei Marken parallel angebracht werden. Eine elektronische Kennzeichnung kommt aus Kostengründen nicht in Frage.

Genotypisierte Tiere sollten nach dem gleichen Verfahren gekennzeichnet werden. Das Ergebnis der Genotypisierung muß auf dem Zuchtpapier vermerkt sein. Eine Verwendung von speziellen fälschungssicheren Kennzeichnungselementen durch die Zuchtverbände zur Kennzeichnung genotypisierter Tiere sollte überdacht werden.

### 3.1.2 Landeszucht

Die derzeitige Kennzeichnung in der Landeszucht erfolgt nach der Viehverkehrsordnung (Betriebsnummer). Für alle zukünftig nach Beginn der Sanierung eingesetzten Böcke (typisierte und nicht typisierte) ist eine Einzelierkennzeichnung und Registrierung notwendig. Ebenso ist es notwendig, die Nachzucht ggf. auch differenziert nach Generationen seit Beginn der Sanierung durch die Kennzeichnung zu unterscheiden.

### 3.2 Datenbank

Zum Zweck der Überwachung und Kontrolle des Zuchtprogramms und später zur Unterscheidung sanierter und nicht sanierter Bestände ist eine zentrale Datenbank notwendig. Dazu ist als erster Schritt die Zusammenfassung und Vernetzbarkeit von Daten der Zuchtverbände eine wichtige Voraussetzung. Dies ist auch aus tierärztlicher Sicht sinnvoll, etwa um den Status kleinerer, regional breit gestreuter Rassen beurteilen zu können (Erhaltung genetischer Ressourcen).

Essentieller Bestandteil der zentral verfügbaren Daten sind:

- Kennzeichnungsnummern Tier, Vater und Mutter
- Betrieb (Betriebsnummer nach System Viehverkehrsverordnung)
- Genotypisierungsergebnis
- ggf. Tiergesundheitsstatus (Biopsie, evtl. Herdenstatus)

Bezüglich Zugriffsrechten ist zunächst zu klären, wer welche Daten melden muss, an wen sie gemeldet werden und wer sie registriert. Unter Beachtung datenschutzrechtlicher Vorschriften ist über Zugriffsrechte zu entscheiden. Solange diese Fragen nicht durch Rechtsvorschriften geklärt sind, werden voraussichtlich Einvernehmenseklärungen der Tierhalter erforderlich sein.

Im Hinblick auf eine künftig vielleicht zu erwartende EG-rechtliche Vorschrift einer zentralen Datenbank, könnte vorerst begonnen werden, den Herdbuchbereich zu vernetzen.

### **3.3 Kommunikation**

Ein nationales TSE-Überwachungs- und molekulargenetisch basiertes Bekämpfungsprogramm gründet auf der Kooperation aller Beteiligten, besonders der Tierzüchter und Tierhalter. Aus diesem Grund ist eine umfassende Information aller Beteiligten Voraussetzung für eine effiziente Umsetzung.

Entsprechend der beiden Teilbereiche Surveillance und Eradikation müssen zwei Informationsprogramme entwickelt werden.

#### **3.3.1 Kommunikation/Training/Information Surveillance**

Dieses Teilprogramm besteht aus einer aktiven und passiven Komponente. In der ersteren wird eine vorgegebene Stichprobe mittels eines Schnelltestes untersucht. Die notwendige Ausbildung hat an allen Schlachthöfen zur Durchführung der Gewebentnahme zu erfolgen. Weiterhin umfasst sie den gesamten Ablauf von der Identifizierung der zu untersuchenden Tiere, der Probenentnahme, der Erfassung der Daten sowie der Logistik des Daten- und Materialflusses.

Information und Ausbildung muss im Weiteren die Analyse der Proben (einschließlich der Standardisierung der Testverfahren), Erfassung der Daten sowie die Weiterleitung an die auszuwertenden Stellen einschließen.

In der passiven Komponente des Surveillanceprogrammes werden alle TSE verdächtigen Tiere mit dem Schnellverfahren auf TSE untersucht. Da Scrapie in Deutschland sehr selten auftritt, dürfen die Symptome nicht hinreichend bekannt sein. Hier muss eine intensive Informationskampagne die notwendige Wissensbasis schaffen. Neben der Aufklärung zu möglichen Symptomen, sollte auch das ganze folgende Verfahren der Meldung sowie die Folgen einer Unterlassung dargestellt werden, Zielgruppen dürfen sowohl die Veterinäre als auch die Züchter und Tierhalter sein.

#### **3.3.2 Kommunikation/Training/Information Zuchtprogramm**

In Abhängigkeit von den Allel-/Genotypfrequenzen in Zuchtpopulationen werden verschiedene Selektionsverfahren angewandt. Hierzu müssen die beteiligten Zuchtverbände ihre Programme entwickeln und festlegen, ihre Mitglieder informieren und die korrekte Nutzung der Genotypisierungsdaten kommunizieren. Weiterhin sind hier mögliche Probleme durch Inzucht sowie deren Vermeidung zu behandeln.

#### **3.3.3 Informationskanäle**

Eine breitest mögliche Streuung von Informationen aber auch eine gezielte Information von Zielgruppen ist sicherzustellen. Hierunter fallen allgemeine Presseorgane, aber auch und vornehmlich die berufsspezifischen Publikationsorgane der Verbände und Organisationen. Während die aktive Phase des Surveillanceprogrammes wahrscheinlich innerhalb eines Jahres durchgeführt werden kann, muss bei dem Zuchtprogramm von einer wesentlich längeren Zeitspanne ausgegangen werden. Weiterhin wird es hier einen (wahrscheinlich) relativ komplexen Ablauf geben, der von der Registrierung der Betriebe über die Genotypisierung zur Anerkennung der verschiedenen Stufen bis zu ihrer stichprobenmäßigen Überprüfung reicht. Da wahrscheinlich auch unterschiedliche finanzielle Komponenten an diese Stufen gekoppelt sein werden, ist auch dieser Ablauf in die Informations- und Ausbildungsstrategie einzubeziehen.

#### **3.4 Durchführung und Organisation der Resistenzzuchtprogramme**

Die Genotypisierung und Umzüchtung auf resistente Genotypen ist vorwiegend als Maßnahme des vorbeugenden Verbraucherschutzes und nicht als Tierzuchtmaßnahme anzu-

sehen. Nachdem sich abzeichnet, dass die EU aktive TSE-Überwachungsprogramme vorschreiben wird, sollte die Genotypisierung als verbindlicher Teil nationaler TSE-Bekämpfungsprogramme aufgenommen werden.

Aufgrund der regional unterschiedlichen Verteilung der einzelnen Schafrassen mit unterschiedlichen Genotypen, der Zuständigkeit der Länder aber auch wegen bereits begonnener Maßnahmen ergibt sich, dass regional unterschiedliche Programme durchgeführt werden.

Eine wirksame Koordinierung ist erforderlich um:

- Rahmenregelungen für Mindestanforderungen zu schaffen und zu kontrollieren,
- wegen der länderübergreifenden Verbreitung von Rassen sowie des ständigen Austauschs von Tieren die Abstimmung der Programme aus Sicht von Tierzucht und Verbraucherschutz sicherzustellen,
- Wettbewerbsverzerrungen zu vermeiden und die Programme wegen der Unterschiede der Rassen z.B. in Allelfrequenz, Zuchtrichtung (Erhaltungszucht, Wirtschaftszucht) und Organisationsgrad aufeinander abzustimmen, etwa hinsichtlich Beginn und Ende bestimmter Programmstufen (z. B. Sanktionierung bestimmter Genotypen, Einbeziehung Landeszucht, etc.)

Es wird vorgeschlagen, dazu einen nationalen Lenkungsausschuss zu berufen, in dem Fachleute aus den zuständigen Behörden, den Zuchtorganisationen und der Wissenschaft vertreten sind. Zumindest sollte verbindlich vorgeschrieben werden, dass dem Lenkungsausschuss als Voraussetzung für die Förderung die Programme sowie regelmäßig Statusberichte aus der Programmdurchführung vorgelegt werden.

Im Hinblick auf den Umfang und die Dauer der Aufgabe sollte der Lenkungsausschuss durch ein Sekretariat unterstützt werden.

### **3.5 Rechtliche Rahmenbedingung für die Zuchtprogramme**

Für die Durchführung von TSE-Programmen einschließlich der Zuchtprogramme müssen ggf. Regelungen geschaffen werden, einerseits als Grundlage für eine öffentliche Kofinanzierung der Zuchtorganisationen und Tierhalter, andererseits um eine Verbindlichkeit für die Durchführung der Programme zu erreichen.

#### **3.5.1 Kofinanzierung der Zuchtorganisationen**

Bedingungen für die Kofinanzierung von:

- Probenahme und Genotypisierung
- Kennzeichnung und Registrierung, Datenbanken
- Förderung der instrumentellen Besamung
- Schulungs- und Trainingsmaßnahmen

sind die Vorlage und Durchführung eines Zuchtprogrammes einschließlich der Datenverwaltung, dass konkrete und verbindliche Selektionsschemata hinsichtlich Scrapie-Resistenz beinhaltet.

#### **3.5.2 Kofinanzierung der Tierhalter**

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der künftigen TSE-Surveillance wäre insbesondere beim Nachweis eines höheren TSE-Vorkommens in Deutschland und den dann fortzusetzenden TSE-Tests an Schlachtschafen eine Kostenbeteiligung durch die öffentliche Hand notwendig. Für das eigentliche Zuchtprogramm wären insbesondere Genotypisierungskosten und Ankaufsbeträge für typisierte Böcke vorzusehen. Im Interesse der Erhaltung der genetischen Vielfalt bei Rassen mit ungünstiger Ausgangslage bezüglich der ARRFrequenz werden begleitende staatliche Unterstützungsmaßnahmen notwendig sein, da die TSE-Surveillance-Kosten hier über einen wesentlich längeren Zeitraum anfallen werden.

### 3.5.3 Verbindlichkeit der Programme

Angeichts der sehr ungünstigen genetischen Ausgangssituation der Landschaftsrassen und der seltenen Rassen kann derzeit kein generell verbindlicher Einstieg aller Rassen in züchterische Sanierungsprogramme empfohlen werden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass Landschaftsrassen eine zu geringe Wirtschaftskraft aufweisen, um auch nur marginale Eigenmittel für ein Zuchtprogramm aufzubringen. Mit einer Verpflichtung zum Einstieg in die Sanierung wäre u.U. die akute Gefährdung dieser Rassen mit all den daraus sich ergebenden negativen Auswirkungen verbunden. Demgegenüber sollte bei Fleischschafzucht die z.T. bereits begonnene Sanierung konsequent und zügig durchgeführt werden.

Um dabei einen Anreiz für eine Teilnahme an Zuchtprogrammen zu erreichen, könnten sanierte Herden von zu erwartenden Vorschriften verbindlicher fleischhygienischer Untersuchungen, regelmäßiger TSE-Surveillance sowie seuchenrechtlichen Maßregelungen bezüglich TSE freigestellt werden. Für Gebrauchsschafherden könnte nach Einsatz resistenter Böcke ein entsprechender Status eingeräumt werden.

### Zusammenfassung

Ein Überwachungsprogramm für Scrapie-Resistenz in deutschen Schafzuchtgruppen wird diskutiert und Empfehlungen zur Nutzung der Genotypisierung in Zuchtprogrammen werden gegeben. Aus wissenschaftlichen Untersuchungen ist bekannt, dass der homozygote ARR-Genotyp des Prion-Protein (PrP) Gens Resistenz gegenüber dem Scrapie-Erreger zeigt. Nur durch eine konsequente Selektion auf Scrapie-Resistenz in den Herdbuchzuchten ist ein langfristiger Erfolg zu erwarten. Bisher liegen Genotypisierungsergebnisse von 25 von insgesamt 50 deutschen Populationen vor. Es sind große Differenzen in der Frequenz für den ARR-Genotyp zwischen den Rassen zu beobachten.

In Populationen mit hohen Frequenzen für den bevorzugten ARR-Genotyp kann durch eine ausschließliche Nutzung von homozygoten Böcken eine Scrapie-Resistenz in 5–6 Generationen erreicht werden. In den anderen und besonders den kleinen bzw. gefährdeten Populationen muss das Zuchtprogramm die Populationsgröße, die mögliche Inzuchtsteigerung und unerwünschte korrelierte Effekte bei der Selektion auf homozygote ARR-Tiere berücksichtigen. Der Erfolg ist nur durch Kooperation aller Zucht- und Produktionsstufen, durch einen optimalen Informationsfluss und eine gerechte Kostenverteilung sicher zu stellen. Eine Kooperation innerhalb der Europäischen Gemeinschaft und staatliche Regelungen mit finanzieller Unterstützung der Zuchtprogramme sind für eine erfolgreiche Umsetzung erforderlich.

### Literatur

- ANDREWS, A. H. (1998): Natural occurrence of scrapie in goats in Italy. *Vet. Rec.* **143**, 512.
- BOSSERS, A., R. DE VRIES and M. A. SMITS (2000): Susceptibility of sheep for scrapie as assessed by *in vitro* conversion of nine naturally occurring variants of PrP. *J. Virol.* **74**, 1404–1414.
- CAPUCCIO, M. T., F. GUARDA, M. C. ISAIA, S. CARACAPPA *et al.* (1998): Natural occurrence of scrapie in goats in Italy. *Vet. Rec.* **143**, 452–453.
- CHANTELAIN, J., N. DELASSERIE-LAUPRETRE, F. CATHALA, P. BROWN (1983): Scrapie in France: some possible predisposing factors in the naturally-acquired disease of sheep. *Vet. Microbiol.* **8** (5), 511–515.
- FOOTE, W. C., W. CLARK, A. MACIULIS, J. W. CALL, J. HOURRIGAN, R. C. EVANS, M. R. MARSHALL and M. DE CAMP (1993): Prevention of scrapie transmission in sheep, using embryo transfer. *Am. J. Vet. Res.* **54**, 1863–1868.

- FOSTER, J. D., N. HUNTER, A. WILLIAMS, M. J. MYLNE, W. A. MCKELVEY, J. HOPE, H. FRASER and C. BOSTOCK (1996): Observations on the transmission of scrapie in experiments using embryo transfer. *Vet. Rec.* **138**, 559–562.
- FOSTER, J. D., W. A. MCKELVEY, H. FRASER, A. CHONG, A. ROSS, D. PARNHAM, W. GOLDMANN and N. HUNTER (1999): Experimentally induced bovine spongiform encephalopathy did not transmit via goat embryos. *Gen. Virol.* **80**, 517–524.
- GORDON, W. S. (1946): Advances in veterinary research. Louping-ill, tick borne fever and scrapie. *Vet. Rec.* **58**, 516.
- GREIG, J. R. (1950): Scrapie in sheep. *J. Comp. Pathol.* **60**, 263–266.
- HUNTER, N., W. GOLDMANN, E. MARSHALL, G. O'NEILL (2000): Sheep and goats: natural and experimental TSEs and factors influencing of disease. *Arch. Virol. Suppl.* **16**, 181–188.
- JUNGHANS, F., B. TEUFEL, A. BUSCHMANN, G. STENG and M. H. GROSCHUP (1998): Genotyping of German sheep with respect to scrapie susceptibility. *Vet. Rec.* **143**, 340–341.
- LOCKLEY, A. K., B. D. HOISE, L. MOORE, R. HARLING and R. G. BARDSLEY (2000): PCR-based detection of the polymorphism at codon 136 in the ovine prion protein gene. *Anim. Biotechnol.* **11**, 69–73.
- MCGOWAN, J. P. (1922): Scrapie in sheep. *J. Agric.* **5**, 365–375.
- MORGAN, K. L., K. NICHOLAS, M. J. GLOVER and A. P. HALL (1990): A questionnaire survey of the prevalence of scrapie in sheep in Britain. *Vet. Rec.* **13**, 373–376.
- PALSSON, P. A. (1979): Rida (scrapie) in Iceland and its epidemiology. Slow transmissible diseases of the nervous system. S. B. Prusiner and W. J. Hadlow. New York, Academic **1**, 357–366.
- PATTISON, I. H., M. N. HOARE, J. N. JEBBET and W. A. WATSON (1972): Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *Vet. Rec.* **90**, 465–467.
- RACE, R., A. JENNY and D. SUTTON (1998): Scrapie infectivity and proteinase K-resistant prion protein in sheep placenta, brain, spleen, and lymph node: Implications for transmission and antemortem diagnosis. *Journal of Infectious Diseases* **178**, 949–953.
- SCHREUDER, B. E., M. C. DE JONG, J. J. PEKELDER, P. VELLEMA, A. J. BROKER and H. BETCKE (1993): Prevalence and incidence of scrapie in The Netherlands: a questionnaire survey. *Vet. Rec.* **28**, 211–214.
- STOCKMANN, S. (1913): Scrapie: an obscure disease of sheep. *J. Comp. Path.* **26**, 317–327.
- TAYLOR, D. M. (1991): Inactivation of BSE agent. *Dev. Biol. Stand* **75**, 97–102.
- THORGEIRSDOTTIR, S., S. SIGURDARSON, H. M. THORISSON, G. GEORGISSON and A. PALSDOTTIR (1999): PrP gene polymorphism and natural scrapie in Icelandic sheep. *J. Gen. Virol.* **80**, 2527–2534.
- YUZBASIRYAN-GURKAN, V., J. D. KREHBIEL, Y. CAO and P. J. VENTA (1999): Development and usefulness of new polymerase chain reaction-based tests for detection of different alleles at codons 136 and 171 of the ovine prion protein gene. *Am. J. Vet. Res.* **1999**, 884–887.

Eingegangen am 25. 8. 2001.

---

**Requirements and possibilities for genotyping sheep for scrapie resistance within breeding programmes**

by G. ERHARDT et al.

A surveillance programme for scrapie in German sheep breeds is discussed with recommendations to use molecular markers to increase resistance against scrapie in breeding programmes. It is known that the homozygote ARR genotype of the prion protein (PrP) gene show resistance against scrapie disease. For a long term success it is necessary to start selecting for the homozygote ARR-type within the breeding populations first. Results of frequencies for the ARR-genotype are available for 25 of a total of 50 pedigree populations in Germany. There are big differences in frequencies between populations.

Within breeds with high frequencies for the favourable ARR-type the use of homozygote ARR rams will be the best way to reach 100 % resistance within 5 to 6 generations only. Within the other breeds and especially in small and/or endangered breeds with low frequencies for the ARR-type a selection programme has to consider the population size, the possible increase of inbreeding and possible correlated effects of selection for ARR-types only. The success can only be guaranteed with the full co-operation of all stages in sheep production, an optimal flow of information and a fair share of costs. Governmental regulations and subsidies seems to be necessary as well as a co-operation within the European Community for a successful implementation.

