

TSE's bij schapen anno 2007

Een overzicht voor schapenhouders



**Groep Noodkreet Schapensector
juni 2007**

Inhoud

1. Inleiding.....	3
2. Samenvatting.....	3
3. Prionziektes.....	4
4. TSE's bij schapen.....	4
5. Hoe ontstaan TSE's?.....	5
6. Genetica.....	6
6.1. Genen.....	6
6.2. Vererving.....	7
6.3. Polymorfisme.....	7
7. Klassieke scrapie.....	8
8. BSE bij schapen.....	9
9. Atypische scrapie.....	10
10. Fokprogramma's.....	11
11. Fokprogramma's omstreden.....	11
11.1. Resistentie tegen alle TSE's bestaat niet.....	12
11.2. Stille dragers: wel besmet, niet ziek.....	12
11.3. Kwetsbaarheid voor nieuwe TSE verwekkers.....	13
11.4. Geen theoretische onderbouwing.....	13
11.5. Invloed op vitaliteit, productiekenmerken en gezondheid.....	13
12. Adviezen over fokprogramma's.....	14
12.1. EFSA advies.....	14
12.2. SEAC advies.....	14
12.3. FAVV adviezen.....	15
12.4. Europees Parlement.....	15
12.5. Waarschuwing van Stanley Prusiner.....	15
13. Fokprogramma's in andere EU landen.....	16
14. Bestrijding op nationale schaal.....	16
14.1. Bestrijding in het verleden.....	16
14.2. Huidige bestrijdingsmogelijkheden.....	16
15. Bestrijding in besmette bedrijven.....	17
16. Wat is de kans op scrapie?.....	18
16.1. Factoren die een rol spelen.....	18
16.2. Kwantitatieve benadering.....	18
17. Opties voor de schapenhouder.....	19
17.1. Optie 1: Alle dieren in het bedrijf ARR/ARR.....	20
17.2. Optie 2: Eliminatie van VRQ.....	20
17.3. Optie 3: Volledige diversiteit behouden.....	20
18. Bronnen.....	21

De Groep Noodkreet Schapensector bestaat uit een aantal schapenhouders die zich grote zorgen maken over de schadelijke gevolgen van het Nederlandse scrapiefokprogramma. De groep volgt de internationale ontwikkelingen op de voet en maakt de wetenschappelijke publicaties en verslagen toegankelijk voor de Nederlandse schapenhouders. Wij zijn onafhankelijk en betalen onze activiteiten zelf.

Overname van deze brochure of delen daarvan is toegestaan, mits voorzien van een duidelijke bronvermelding. De brochure is gratis te downloaden vanaf onze website.

De tekst is met grote zorgvuldigheid samengesteld. Toch kan het fouten of onduidelijkheden bevatten. Graag ontvangen wij suggesties voor verbeteringen.

Groep Noodkreet Schapensector
www.gcsix.nl/scrapie

juni 2007

1. Inleiding

Met het vervallen van de rammenverordening zal de inzet van rammen met het ARR/ARR genotype niet meer wettelijk verplicht zijn. De Nederlandse schapenhouders moeten dan zelf beslissen wat zij doen. Deze brochure geeft een overzicht van de huidige Europese inzichten op het gebied van TSE's (Transmissible Spongiforme Encefalopathieën) bij schapen. Het kan schapenhouders en rasverenigingen behulpzaam zijn bij het maken van een weloverwogen keuze.

De brochure is gebaseerd op het kennisbestand dat de Groep Noodkreet Schapensector in de afgelopen jaren heeft opgebouwd. Wij zijn geen wetenschappers en hebben geen eigen onderzoek gedaan. Alle feiten en theorieën gaan vergezeld van een bronvermelding en zijn ontleend aan publicaties van gerenommeerde wetenschappers, onderzoeksinstituten en Europese en nationale overheidsinstanties.

2. Samenvatting

Scrapie is een dodelijke ziekte aan het centrale zenuwstelsel bij schapen en geiten. De ziekte behoort tot de groep van TSE's (Transmissible Spongiforme Encefalopathieën) waartoe ook BSE bij runderen en de ziekte van Creutzfeldt-Jacob bij mensen behoren. De gevoeligheid voor TSE's bij schapen is afhankelijk van het genotype van de gastheer en het type TSE verwekker.

Omdat er meerdere TSE stammen zijn met ieder hun eigen genetische gevoeligheidspatroon is het onmogelijk om door middel van een fokprogramma schapen resistent te maken tegen alle TSE's.

Er zijn duidelijke waarschuwingen vanuit gezaghebbende bronnen voor de mogelijke gevaren die verbonden zijn aan een extreem fokprogramma dat gericht is op een homogene ARR/ARR populatie. Ziekteverwekkers zouden zich in de loop der tijd aan kunnen passen aan veranderende omstandigheden (adaptatie). Een homogene ARR/ARR populatie wordt dan kwetsbaar voor andere TSE-stammen dan de huidige vorm van klassieke scrapie. Ook zouden 'resistente' schapen, zonder zelf klinische ziekteverschijnselen te vertonen, stille dragers kunnen zijn van de ziekteverwekkers.

Het grootschalig eenzijdig op een bepaald genotype fokken geeft risico's op de lange termijn, waarbij nieuwe TSE's een grotere bedreiging kunnen vormen voor dier en mogelijk de mens. Gelet op de beperkte omvang van klassieke scrapie en de verwaarloosbare risico's voor de volksgezondheid is het op grond van de huidige inzichten onverstandig om door te gaan met een extreem fokprogramma dat gericht is op slechts één genotype.

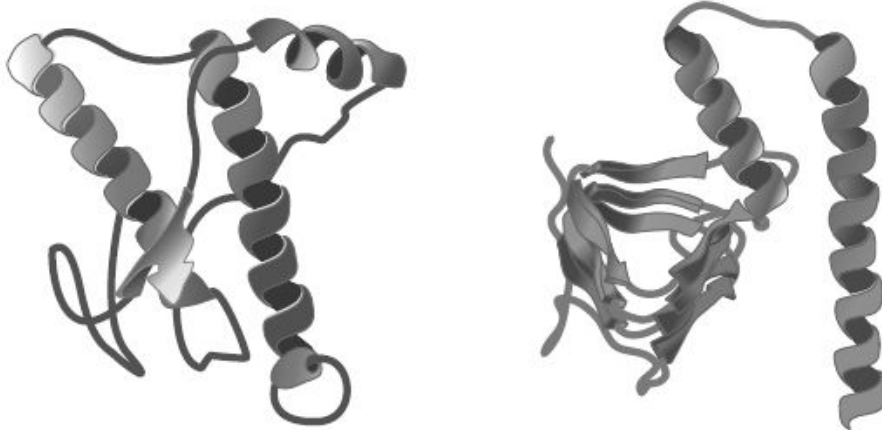
In bepaalde bedrijven of in regio's met een scrapie verleden of na een besmetting met klassieke scrapie is het fokken op ARR/ARR wel zinvol. Het ARR/ARR genotype wordt dan gebruikt als 'medicijn' en niet als grootschalig preventief middel.

Eliminatie van het zeer gevoelige VRQ allel kan worden overwogen om de kans op een besmetting met klassieke scrapie te minimaliseren.

3. Prionziektes

Een eiwit bestaat uit een aantal aminozuren, die in een bepaalde volgorde een verbinding met elkaar hebben aangegaan en samen een ruimtelijke structuur hebben aangenomen.

Prionen (van *Proteinaceous infectious particles*) zijn deeltjes die ontstaan uit bepaalde eiwitten die normaal onder andere voorkomen in de hersenen. Prionen zijn op een abnormale manier gevouwen versies hiervan en kunnen in tegenstelling tot het normale eiwit niet meer geheel worden afgebroken. Bovendien hebben ze de eigenschap dat ze bij contact andere moleculen van dit eiwit, die nog wel in de normale vorm verkeren, kunnen bewegen tot het aannemen van de abnormale vorm. Hierdoor ontstaat een kettingreactie waarbij uiteindelijk al de moleculen van dat eiwit in de cel in de abnormale vorm komen. De aangetaste neuronen sterven af, waardoor zieke dieren neurologische verschijnselen gaan vertonen en uiteindelijk doodgaan.



normaal eiwit PrP^c (prion protein cellular) abnormaal eiwit PrP^{Sc} (prion protein scrapie)

Lange tijd zijn de prionziekten een groot raadsel geweest. De ziekten waren aantoonbaar experimenteel overdraagbaar en dus infectieziekten, maar het veroorzakende agens was geen organisme zoals een bacterie of een virus. Het exacte werkingsmechanisme is ook nog niet helemaal opgehelderd. In 1997 kreeg Stanley Prusiner, die al in 1982 dit mechanisme had voorgesteld, de Nobelprijs geneeskunde voor zijn werk op het gebied van prionen.

Bij verschillende diersoorten en de mens zijn inmiddels een aantal prionziekten bekend, waarvan de bekendste zijn:

- Mens: kuru, ziekte van Creutzfeldt-Jakob, vCJD (variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob),
- Rund: Boviene Spongiforme Encefalopathie (*BSE* of *gekkekoeienziekte*)
- Schaap: scrapie

Een andere naam voor prionziekte is TSE, een afkorting van Transmissible Spongiform Encephalopathy. Transmissible betekent 'overdraagbaar'. Spongiform staat voor de sponsachtige gaatjes die in aangetaste hersendelen kunnen worden waargenomen. Encephalopathy betekent letterlijk 'ziekte van de hersenen'.

4. TSE's bij schapen

Bij schapen kunnen de volgende TSE's voorkomen.

Klassieke scrapie

Klassieke scrapie is al meer dan 250 jaar bekend. Klinische verschijnselen zijn: afwijkend gedrag, jeuk, vermageren en een verstoorde motoriek. De ziekte verloopt slepend en eindigt met de dood. Volgens de huidige inzichten is klassieke scrapie niet overdraagbaar op mensen.

BSE

In de praktijk is nog nooit een geval van BSE bij schapen gevonden. Wel is het in laboratoriumomstandigheden gelukt om schapen te besmetten met BSE afkomstig van runderen.. Daarom wordt deze TSE ook wel 'experimentele BSE' genoemd. Aangenomen wordt dat mensen een variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (vCJD) kunnen krijgen na consumptie van vlees afkomstig van met BSE besmette schapen.

Atypische scrapie

Door de inzet van nieuwe, gevoelige, tests is een nog niet eerder bekende vorm van scrapie ontdekt, de zogenaamde atypische scrapie. Er zijn duidelijke verschillen tussen atypische scrapie, klassieke scrapie en BSE. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen gevonden waaruit blijkt dat atypische scrapie gevaarlijk is voor de volksgezondheid, maar het kan nog niet definitief worden uitgesloten. [ref. 8]

5. Hoe ontstaan TSE's?

TSE betekent letterlijk 'overdraagbare spongiforme encefalopathie' en is dus per definitie overdraagbaar. Er is nog veel onbekend over de wijze waarop een schap scrapie kan krijgen en de factoren die daarbij een rol spelen.

TSE's kunnen op verschillende manieren ontstaan:

- genetisch bepaald
- sporadisch
- na besmetting

Afhankelijk van het soort TSE en de gastheer komt een bepaalde wijze van besmetten voor. Zo was de voornaamste besmettingsroute van BSE bij runderen via besmet voer. Sporadische gevallen van BSE bij runderen in Amerika suggereren ook een spontaan optreden. [ref. 15]

Bij schapen zijn de volgende wijzen van besmetting bekend of worden vermoed:

- besmetting door een ander dier: van moeder op lam via de baarmoeder (verticaal/maternaal) of tussen dieren onderling (horizontaal / lateraal)
- besmetting vanuit de omgeving (grazen op besmette weide of inademen van besmet stof)
- besmetting via het voer

Van klassieke scrapie wordt aangenomen dat dit vooral optreedt na besmetting door een ander dier of vanuit de omgeving. [ref. 10]

Bij atypische scrapie zijn er aanwijzingen van spontaan optreden. [ref. 9]

Daarnaast zijn er verschillende factoren die een rol spelen of een dier inderdaad ziek wordt:

Het ras

Onder sommige rassen wordt of werd in meer of mindere mate scrapie gevonden: Cheviot, Suffolk, Texel. [ref. 13] Bij andere rassen is nog nooit scrapie gerapporteerd: diverse primitieve rassen (Soay, heideschapen)

Omgevingsfactoren

Er zijn aanwijzingen dat prion ziektes gekoppeld zijn aan verstoringen in de mineralen balans. Zo zijn er aanwijzingen dat een omgeving met veel mangaan de opname van koper verdrongen worden. Dit zou het optreden van prion ziektes in de hand werken. [ref. 14, 25]

Genetische gevoeligheid

De gevoeligheid voor TSE's is ook genetisch bepaald. Dit wordt in de volgende paragrafen verder uitgewerkt.

Diverse factoren

Uit een analyse van de resultaten van een enquête onder Britse schapenhouders [ref. 26] blijkt dat klassieke scrapie meer voorkomt

- in bepaalde gebieden,
- in raszuivere kuddes dan bij commerciële kruisingen,
- in grotere kuddes met een grote veedichtheid,
- in kuddes die aflammeren in het weiland dan die aflammeren in individuele hokken,
- in kuddes die altijd op dezelfde plaats aflammeren dan in kuddes die dat niet doen,
- bij Charollais oaien, Suffolk rammen en Swaledale oaien en minder bij Blackface rammen.

Uit een Frans onderzoek [ref. 27] bleek een sterke relatie tussen het optreden van klassieke scrapie en het voeren met besmet krachtvoer en besmette kunstmelk van bepaalde fabrieken. Contacten tussen kuddes bleken geen rol te spelen.

Een Noorse publicatie [ref. 28] geeft als risico factoren: aankoop van oaien van besmette kudde, uitwisseling van rammen, gemeenschappelijk gebruik van weiland.

Uit een Iers onderzoek [ref. 29] bleek een grotere kans op klassieke scrapie bij toenemende omvang van de kudde, aankoop van schapen op de veemarkt, verspreiding van compost van schapenmest over het land en verwerking van de placenta in de compost. Een verminderde kans op klassieke scrapie bleek bij gebruik van koeienmest op het land en lammeren voeren met kunstmelk.

6. Genetica

6.1. Genen

Met uitzondering van de geslachtscellen bevat iedere cel 2 sets chromosomen waarop de erfelijke informatie voor de aanmaak van eiwitten is opgeslagen. Eén set chromosomen is afkomstig van de vader en de andere set is afkomstig van de moeder. Een schaap heeft 2 maal 27 chromosomen.

In een chromosoom bevindt zich een zeer lange DNA molecuul dat de codes bevat voor de aanmaak van een bepaald eiwit. Een codon bevat de codes die een bepaald aminozuur representeren. Een codon wordt aangeduid met een nummer dat staat voor de positie op het eiwit molecuul dat uiteindelijk ontstaat. Omdat er 2 sets chromosomen zijn, is ieder gen ook tweemaal aanwezig.

De aanmaak van het prion eiwit (PrP) bij schapen wordt gestuurd door een reeks van 256 codonen afkomstig van chromosoom 13. Hieronder staat een schema van het PrP gen. Van ieder gen zijn twee uitvoeringen aanwezig. Allel 1 is afkomstig van de moeder en allel 2 is afkomstig van de vader. De posities 136, 154 en 171 zijn apart aangegeven.

codon ->	1	---	136	---	154	---	171	---	256
allel 1	x	---	A	---	R	---	Q	---	x
allel 2	x	---	A	---	R	---	Q	---	x

Betekenis:

codon 136 codeert voor het aminozuur Alanine (A)

codon 154 codeert voor het aminozuur Arginine (R)

codon 171 codeert voor het aminozuur Glutamine (Q)

Als een individu voor een bepaald gen twee gelijke allelen heeft, dan noemt men dit gen homozygoot. Dit is in het bovenstaande schema het geval. Het genotype wordt aangeduid door ARQ/ARQ of homozygoot ARQ.

Bij sommige genen waaronder het PrP gen zijn meerdere uitvoeringen mogelijk, de zogenaamde multi-pele allelen. Als een individu voor een bepaald gen twee verschillende allelen heeft, noemt men het gen heterozygoot. Zie bijvoorbeeld onderstaand schema.

codon ->	1	---	136	---	154	---	171	---	256
allel 1	x	---	A	---	R	---	Q	---	x
allel 2	x	---	A	---	R	---	R	---	x

Het genotype is in dit geval ARQ/ARR. Het wordt ook heterozygoot ARQ of heterozygoot ARR genoemd.

6.2. Vererving

Zaadcellen en eicellen bevatten ieder één set chromosomen. Na de bevruchting ontstaat er weer een chromosomenpaar. Bij een ram met het genotype ARQ/ARR is er een kans van 50% dat het ARQ allel doorgegeven wordt en een kans van 50% dat het ARR allel doorgegeven wordt. Voor dekking van een ARQ/ARR ram met een ARQ/ARQ ooi kan de volgende kanstabel worden opgesteld:

		ooi	
		ARQ	ARR
ram	ARQ	ARQ/ARQ 25%	ARR/ARQ 25%
	ARR	ARQ/ARR 25%	ARR/ARR 25%

De kans op een nakomeling met ARQ/ARQ is $2 \times 25\% = 50\%$ en de kans op een nakomeling met ARR/ARQ is $2 \times 25\% = 50\%$

6.3. Polymorfisme

De mogelijkheid dat een allel meerdere varianten heeft wordt polymorfisme (= meervormigheid) genoemd. Vanuit een bepaalde voorouder variant, het zogenaamde 'wild type', kunnen op sommige posities op het gen andere varianten voorkomen. Op dit moment zijn op 20 verschillende posities 27 belangrijke polymorfismen bekend. [ref. 1, 30] Zie onderstaande tabel.

positie op PrP gen	wild type aminozuur	mogelijke polymorfismen	Aminozuur afkortingen:
112	M	T	A= Alanine, R= Arginine, N= Asparagine, D= Aspartic acid (Aspartate), C= Cysteine, Q= Glutamine, E= Glutamic acid (Glutamate), G= Glycine, H= Histidine, I= Isoleucine, L= Leucine, K= Lysine, M= Methionine, F= Phenylalanine, P= Proline, S= Serine, T= Threonine, W= Tryptophan, Y= Tyrosine, V= Valine
116	A	P	
127	G	A, V, S	
136	A	V, T	
137	M	T	
138	S	N	
141	L	F	
143	H	R	
151	R	C	
154	R	H	
167	R	S	
168	P	L	
171	Q	R, H, K	
176	N	K	
180	H	Y	
189	G	L, R	
195	T	S	
196	T	S	
211	R	Q	
241	P	S	

De polymorfismen A136V/T, R154H en Q171R/H/K zijn het meest bekend.

Toelichting: A136V/T betekent:

- de letter voor het positienummer geeft het wild type aminozuur aan. Hier: A (Alanine)
- 136 staat voor het positienummer op het gen
- de letter(s) na het positienummer geven de voorkomende polymorfismen of varianten aan. Hier: V (Valine) of T (Threonine)

Het wildtype van deze 3 posities is ARQ. De meest voorkomende varianten zijn: VRQ, AHQ, ARH en ARR

In het algemeen kan vanuit het wildtype maar op één positie op het gen een variant optreden. Bij ARR heeft deze variatie op positie 171 plaatsgevonden (van Q naar R). Alle overige posities hebben dan het wild type en bevatten geen variatie.

Bij het wildtype ARQ kan op een andere positie dan 136, 154 of 171 een variatie voorkomen. ARQ herbergt dus een grote onderliggende variatie. In een Engels onderzoek is bij een groep schapen met ARQ in 41% van de gevallen een polymorfisme op een andere positie gevonden. [ref. 2]

7. Klassieke scrapie

Er is nog nooit een bevestigd geval voorgekomen van klassieke scrapie bij een schaap met genotype ARR/ARR. Aan de andere kant worden in een aantal landen, zoals het Verenigd Koninkrijk en Nederland, de meeste gevallen van klassieke scrapie gevonden bij schapen met een genotype met een VRQ. Daarom wordt het genotype ARR/ARR 'meest ongevoelig' genoemd en het genotype VRQ/* 'zeer gevoelig'. Andere genotypes hebben een gevoeligheid die daar ergens tussenin ligt.

De gevoeligheid voor klassieke scrapie kan in verschillende klassen worden ingedeeld. Deze indeling is afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk en is gebaseerd op praktijkervaringen. NSP staat voor 'National Scrapie Plan'.

klasse	genotype	gevoeligheid
NSP1	ARR/ARR	meest ongevoelig
NSP2	ARR/ARQ, ARR/ARH, ARR/AHQ	ongevoelig
NSP3	ARQ/ARQ AHQ/AHQ, ARH,ARH, ARH/ARQ, AHQ/ARH, AHQ/ARQ	weinig ongevoelig
NSP4	ARR/VRQ	gevoelig
NSP5	ARQ/VRQ, ARH/VRQ, AHQ/VRQ, VRQ/VRQ	zeer gevoelig

In het Verenigd Koninkrijk komt ongeveer 70% van de gevallen van klassieke scrapie voor bij schapen met een VRQ allel [ref. 8]. Deze schapen vallen in de klassen NSP4 en NSP5.

Onderstaande tabel bevat een overzicht van de klassieke scrapie gevallen, die in Nederland gevonden zijn, onderverdeeld naar NSP klasse. [ref. 12]

jaar	aantal TSE positieven waarvan genotype bekend	NSP1 [%]	NSP 2 [%]	NSP 3 [%]		NSP4 [%]	NSP5 [%]
				ARQ/ARQ	anders		
2003	63	0	0	19	0	16	65
2004	53	0	0	15	6	4	76
2005	35	0	0	17	3	3	77

Uit de tabel blijkt dat 80% van de gevallen van klassieke scrapie voor komt bij dieren met een (NSP klassen 4 en 5). Als het aantal gevallen van klassieke scrapie gerelateerd wordt aan het totale aantal dieren dat een bepaald genotype heeft, dan kan de relatieve gevoeligheid voor klassieke scrapie berekend worden.

Relatieve gevoeligheid van genotypes in 2003 (Nederland) [ref. 12]

	NSP1	NSP2	NSP3		NSP4	NSP5
			ARQ/ARQ	anders		
relatieve gevoeligheid (ARQ/ARQ = 1,00)	0,00	0,00	1,00	0,00	7,58	30,79

Hieruit blijkt dat dieren met een VRQ tot 30 maal gevoeliger zijn voor klassieke scrapie dan ARQ/ARQ dieren. Dieren met een dubbele ARR (homozygoot) of een enkele ARR (heterozygoot) zijn ongevoelig, met uitzondering van ARR/VRQ die in klasse NSP4 valt.

Uit een analyse van de scrapie gevallen in Duitsland in de periode vanaf januari 2002 tot aan februari 2006 bleek het volgende: [ref. 9]

- In 16 kuddes werd klassieke scrapie gevonden. Dit is minder dan 20% van het totaal aantal kuddes waarin scrapie (klassiek en atypisch) werd gevonden.
- In meer dan 50% van de met klassieke scrapie besmette kuddes worden ook andere besmette schapen gevonden. Dit wijst op een besmetting van dier op dier of een besmetting vanuit een andere bron op dier.
- Klassieke scrapie komt vooral voor bij dieren met ARQ/ARQ en zeer weinig bij dieren met een VRQ. Dit patroon wijkt dus af van het patroon in het Verenigd Koninkrijk en Nederland waar klassieke

scrapie vooral bij dieren met een VRQ voorkomt. Het is mogelijk het gevolg van de aanwezigheid van verschillende stammen van klassieke scrapie.

8. BSE bij schapen

Algemeen wordt aangenomen dat BSE overdraagbaar is op mensen. In schapen die experimenteel met BSE zijn besmet verspreidt de besmetting zich over grote delen van het lichaam. De ziekteverwekker wordt ook gevonden in het lymfe stelsel, spierweefsel en bloed. Anders dan bij runderen, volstaat het niet om alleen risico-materiaal zoals hersenen te verwijderen. Dit maakt dat BSE bij schapen, mocht dit voorkomen, potentieel gevaarlijk voor de volksgezondheid is. [ref. 20]

Een probleem was ook dat er geen test beschikbaar was die voldoende onderscheid tussen scrapie en BSE kon maken. Een scrapie positieve uitslag zou een geval van BSE kunnen verhullen. Tegenwoordig zijn er echter wel onderscheidende tests beschikbaar.

In de periode tot aan de BSE crisis bij runderen zijn grote hoeveelheden besmet krachtvoer aan runderen en ook aan schapen gevoerd. Duizenden runderen werden ziek, maar er is tot nu toe, ondanks intensieve monitoring, nog geen één schaap gevonden met BSE. [ref. 20]

Er waren doemscenario's die erop neer kwamen dat na het vinden van BSE bij schapen de gehele schapenstapel geruimd zou worden. Hier is het gelukkig nooit van gekomen. Men zou zelfs kunnen stellen dat de heterogene schapenpopulaties een goede weerstand geboden hebben tegen deze blootstelling aan besmet voer.

Ook BSE bij runderen is op zijn retour. In Nederland wordt de tijd tussen nieuwe gevallen van BSE bij koeien steeds langer. In het voorjaar van 2007 werd na meer dan een jaar zonder BSE gevallen bij een koe BSE vastgesteld.

Schapen met ARQ/ARQ zijn het meest gevoelig voor experimentele BSE, terwijl schapen met ARQ/ARR het minst gevoelig zijn. In vergelijking met ARQ/ARQ zijn schapen met ARR/ARR aanzienlijk minder gevoelig voor BSE. [ref. 4,5]

Uit een Engels onderzoek uit 2006 is gebleken dat de A¹³⁶R¹⁵⁴L¹⁶⁸Q¹⁷¹ variant (ARQ met een L variant op positie 168) een verhoogde resistentie voor BSE heeft. [ref. 8, 30] Nader onderzoek zal uitwijzen of deze variant meer weerstand biedt tegen BSE dan de ARR variant.

In januari 2007 heeft de EFSA een nieuwe analyse van het BSE risico gepubliceerd. [ref. 20]

De conclusie was dat er onvoldoende gegevens zijn voor een kwantitatieve bepaling van het risico voor de volksgezondheid voor het geval dat BSE in schapen zou worden ontdekt. De kans op het vinden van een schaap met BSE werd met 95% zekerheid geschat op minder dan 0,3 tot 0,5 gevallen per 10.000 geslachte schapen in landen met een hoog BSE risico bij runderen.

In oktober 2006 heeft de SEAC geconcludeerd dat de meest waarschijnlijke frequentie van BSE bij schapen in het Verenigd Koninkrijk gelijk is aan nul. Als worst case schatting werd een aantal van 17 geïnfecteerde kuddes genoemd. Tevens werd opgemerkt dat als BSE voor zou komen onder schapen de verspreiding zeer langzaam gaat. Er is immers, ondanks intensieve monitoring, nog nooit een schaap met BSE gevonden. [ref. 8]

Ook in Nederland heeft de overheid aangegeven dat de dreiging van BSE bij schapen inmiddels tot een minimum is beperkt. [ref. 21]

9. Atypische scrapie

Door de inzet van nieuwe, gevoelige, tests zijn in de afgelopen jaren in Europa vele gevallen van een nog niet eerder ontdekte vorm van scrapie ontdekt, de zogenaamde atypische scrapie. Er zijn duidelijke verschillen tussen atypische scrapie, klassieke scrapie en BSE. [ref. 34]

Member State	Number of atypical cases	Comment
France	69	7 ARR/ARR sheep; 6 goats
Spain	17	5 cases found on herds with other atypical cases
United Kingdom	87	14 ARR/ARR sheep
Germany	64	82 % of all cases; 4 ARR/ARR sheep
Portugal	29	All cases atypical (23 Nor98); 5 ARR/ARR
Sweden	6	All cases atypical (Nor98 like)
Ireland	4	Nor98 like, 3x clinical signs
Belgium	2	1 ARR/ARR sheep
Norway	45	Nor98 : 80% of TSE cases; 1 ARR/ARR
Finland	1	Nor98
Netherlands	1	Nor98

(aantal gevallen dat gerapporteerd is aan de EU tot 30 juni 2005, [ref. 34])

De DEFRA, het Britse ministerie van LNV, houdt op haar website een overzicht bij van de gevallen van klassieke en atypische scrapie die in het Verenigd Koninkrijk zijn gevonden. [ref. 7]

PrP Genotype	NSP Type	Aantal Klassieke Scrapie	Aantal Atypische Scrapie
ARR/ARR	1	0	16
ARR/AHQ	2	0	40
ARR/ARH		0	1
ARR/ARQ		1	18
AHQ/AHQ		3	1
AHQ/ARH	0		3
AHQ/ARQ	4		31
ARH/ARH	0		0
ARH/ARQ	2		1
ARQ/ARQ	27		19
ARR/VRQ	4		40
VRQ/AHQ	5	0	0
VRQ/ARH		15	0
VRQ/ARQ		91	1
VRQ/VRQ		15	0
TOTAAL:		196	149

(bijgewerkt tot en met december 2006)

Uit de tabel blijkt dat de gevallen van atypische scrapie voor een groot deel voorkomen bij schapen met genotypes, die worden beschouwd als ongevoelig voor klassieke scrapie. Opvallend is ook dat het VRQ allel, dat de grootste gevoeligheid voor klassieke scrapie geeft, slechts in één dier met atypische scrapie voorkomt.

Het overgrote deel van de gevallen van atypische scrapie wordt ontdekt door de TSE-testen aan de slachtlijn en de destructie. Tot oktober 2006 zijn in het Verenigd Koninkrijk 6 klinische gevallen van atypische scrapie gevonden. De bij atypische scrapie horende ziekteverschijnselen zijn nog niet geheel vastgesteld. Het kan zijn dat diverse klinische gevallen niet zijn opgemerkt. [ref. 8]

In Portugal komt alleen atypische scrapie voor en geen klassieke scrapie. [ref. 12]

Ook in Duitsland worden veel gevallen van atypische scrapie gevonden. Uit een analyse van de scrapie gevallen in Duitsland in de periode vanaf januari 2002 tot aan februari 2006 bleek het volgende: [ref. 9]

- In 88 kudde werd atypische scrapie gevonden. Dit is meer dan 80% van het totaal aantal kudde waarin scrapie (klassiek en atypisch) werd gevonden.
- In meer dan 90% van de met atypische scrapie besmette kudde worden geen andere besmette schapen gevonden. Dit wijst op een spontane oorzaak. Er zijn echter ook kudde met meer dan één besmet schaap gevonden, dus een besmetting van dier op dier of vanuit een andere bron op dier kan niet worden uitgesloten.
- Atypische scrapie komt vooral voor bij dieren met AHQ en/of AF₁₄₁RQ (= ARQ met de variant F op positie 141) Het komt ook voor bij schapen met ARR/ARR of ARR/x. Dit komt overeen met wat in Engeland gevonden wordt.
- Atypische scrapie wordt in het gehele land gevonden behalve in Sleeswijk-Holstein, ondanks dat deze deelstaat de op één na grootste schapenpopulatie heeft. De onderzoekers merken op dat in Sleeswijk-Holstein weliswaar een door de EU goedgekeurde test wordt gebruikt, maar dat deze test geen atypische scrapie detecteert.

De 9 tests die thans door de EU zijn goedgekeurd voor het stellen van de scrapie diagnose maken het niet allemaal mogelijk om atypische gevallen te diagnosticeren. Op dit moment worden bij de diagnose van atypische scrapie slechts 2 tests gebruikt die voldoende gevoelig zijn namelijk de Idexx herd test en de Biorad test. [ref. 11]

In Nederland werden tot nu slechts enkele gevallen van atypische scrapie gevonden met behulp van de hier gebruikte Western Blot Small Ruminant test. Als de EU de test, die in Nederland wordt gebruikt, niet meer toelaat en er een andere meer gevoelige test gebruikt gaat worden dan kunnen er in ons land meer gevallen van atypische scrapie gevonden worden.

10. Fokprogramma's

Uit de voorgaande paragrafen blijkt dat de gevoeligheid voor TSE's afhankelijk is van het genotype van de gastheer en het type TSE verwekker. Op basis van dit gegeven zijn fokprogramma's ontworpen die erop gericht zijn om de genetisch bepaalde gevoeligheid voor een bepaalde TSE te verkleinen:

- eliminatie van van gevoelige genotypes (bij klassieke scrapie: VRQ)
- het vergroten van de frequentie van ongevoelige genotypes (bij klassieke scrapie: ARR)

Een fokprogramma dat gericht is op de eliminatie van ARQ en vergroting van ARR zou de gevoeligheid voor BSE, mocht dit in de praktijk voorkomen, verminderen. [ref. 1]

Het Nederlandse fokprogramma was sterk gericht op het fokken van ARR/ARR schapen. De gedachte hierachter was dat ARR/ARR schapen onder natuurlijke omstandigheden ongevoelige zouden zijn voor scrapie en ook voor BSE. [ref. 31]

De directe aanleiding om fokprogramma's te starten of te intensiveren was niet scrapie maar BSE. Scrapie was al honderden jaren bekend en werd niet gezien als een dreiging voor de volksgezondheid, BSE daarentegen wel.

11. Fokprogramma's omstreden

Een aantal jaren geleden zag het middel van het fokken op genetische ongevoeligheid er veelbelovend uit, hoewel niet iedereen daarvan overtuigd was.

Gezaghebbende Britse wetenschappers van het Moredun Research Institute deden 20 jaar geleden al de volgende uitspraak over een extreem fokprogramma dat gericht is op slechts één genotype:

“In het bijzonder, de mogelijkheid bestaat nog steeds dat sommige TSE ziekteverwekkers bestaan, of ontstaan, die in staat zijn om zich te ontwikkelen in het veronderstelde resistente genotype. In dit geval zou de gehele schapen populatie in groot gevaar komen.”

Door nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en inzichten zijn extreme fokprogramma's echter steeds meer omstreden geraakt.

11.1. Resistentie tegen alle TSE's bestaat niet

Als een organisme onder alle omstandigheden een bepaalde aandoening niet kan krijgen dan wordt dat resistentie of immuniteit genoemd. Vroeger werd aangenomen dat ARR/ARR schapen resistent zouden zijn tegen alle TSE's. De laatste jaren zijn met behulp van gevoelige tests vele gevallen van atypische scrapie gevonden, ook bij ARR/ARR schapen. Deze schapen zijn dus niet resistent tegen alle TSE's.

Schapen met een AHQ allel, die vrijwel ongevoelig zijn voor klassieke scrapie, zijn juist het meest gevoelig voor NOR98, een atypische scrapie [ref. 7]

In april 2006 werd in het Journal of General Virology een artikel van een groep Europese onderzoekers (Olivier Andreatti e.a) gepubliceerd [ref. 4]. De vertaalde samenvatting van dit artikel luidt als volgt:

Orale besmetting met BSE van een schaap met een gevoelig PRNP genotype leidt tot een wijde verspreiding van het prion in de gastheer. Omdat ARR/ARR schapen beschouwd worden als resistent tegen BSE, worden ze geselecteerd om scrapie uit te roeien uit schapenpopulaties en om de menselijke voedselketen te beschermen tegen het BSE risico van kleine herkauwers. Echter, de hier gepresenteerde resultaten laten zien dat enkele maanden na een orale besmetting met een BSE ziekteverwekker, bij een gezond ARR/ARR schaap significante hoeveelheden PRP(Sc) (besmettelijke prion eiwitten) zich kunnen ophopen in de milt.

In 2003 was al aangetoond dat ARR/ARR schapen intracerebraal (=direct in de hersenen) met BSE zijn te besmetten. [ref. 5] Deze wijze van besmetten staat ver af van een natuurlijke besmettingsroute. Bij het spontaan ontstaan van een TSE is er echter helemaal geen besmettingsroute van buitenaf. Het onderzoek, dat bekend staat als 'het Schotse onderzoek', liet echter wel zien dat ARR/ARR schapen niet resistent zijn.

Omdat de gevoeligheid voor TSE's niet alleen bepaald wordt door het genotype van de gastheer maar ook afhankelijk van de TSE-stam van de verwekker is het onmogelijk om door middel van een fokprogramma de genetisch bepaalde weerstand tegen alle TSE's te verhogen. Met anderen woorden: Een fokprogramma dat gericht is op een bepaald genotype is dus niet effectief tegen alle TSE's.

Conclusie: 'scrapie-vrije', 'scrapie-resistente', 'TSE-vrije', of 'TSE-resistente' schapen bestaan niet.

11.2. Stille dragers: wel besmet, niet ziek

Franse publicaties uit 2006 melden het gevaar dat ARR/ARR schapen, zonder klinische ziekteverschijnselen te vertonen, stille dragers kunnen zijn van BSE ziekteverwekkers. [ref.6, 33] Met andere woorden: de schapen worden zelf niet ziek maar kunnen wel de besmetting overbrengen omdat de ziekte verborgen blijft.

Op dit moment laat het Britse ministerie van LNV (DEFRA) een onderzoek uitvoeren naar de mogelijke negatieve effecten van een fokprogramma dat gericht is op ARR/ARR. [ref. 32] Het onderzoek loopt tot 2010. Samengevat luidt de omschrijving van het onderzoek:

Het scrapiebestrijdingsprogramma gebruikt het PrP genotype om de gevoeligheid of resistentie voor TSE's te voorspellen. Het is onduidelijk of de afwezigheid van klinische ziekte bij resistente schapen het gevolg is van het niet geïnfecteerd raken of kunnen deze gezonde dieren toch infectiedragers zijn? Om een beter inzicht te krijgen in de epidemiologie van scrapie is het onderscheid tussen deze twee mogelijkheden van groot belang, immers een geïnfecteerd maar klinisch gezond schaap kan een permanente besmettingsbron zijn voor andere schapen en een reservoir waaruit in de toekomst zich nieuwe stammen kunnen ontwikkelen. Het scrapiebestrijdingsprogramma selecteert op het verhogen van de TSE-resistentie bij de schapen door het fokken van ARR/ARR schapen naar een hoog niveau in de populatie. Worden door deze aanpak TSE's bij schapen daadwerkelijk uitgeroeid, of persisteren TSE's als subklinische infecties en wordt de kans groter, dat nieuwe stammen met een gewijzigd gastheerafhankelijk tropisme (= voorkeur) zich kunnen ontwikkelen die vervolgens in theorie een bedreiging kunnen zijn voor de volksgezondheid?

Ook het Belgische Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen wijst in een recent advies op het feit dat ARR*-genotypes, ook al vertonen ze geen klinische tekenen, toch met het agens van scrapie besmet kunnen zijn. Deze dieren kunnen TSE-stammen verspreiden, die zeer goed zijn aangepast aan deze resistente genotypes, binnen de populatie. Deze resistente

(en besmette) dieren brengen dus een risico met zich mee voor uitbreiding op de lange termijn van hypervirulente stammen in deze schapenpopulaties. [ref. 11]

11.3. Kwetsbaarheid voor nieuwe TSE verwekkers

Er zijn bij elkaar zo'n 20 verschillende scrapie stammen bekend. Ook BSE bij runderen komt in meerdere varianten voor. [ref. 15]

Diverse wetenschappers wijzen erop dat de verwekkers van prion ziekten zich in de loop der tijd kunnen aanpassen (adaptatie) aan andere soorten gastheren en andere omstandigheden. Hieruit volgt dat het fokken op een homogene ARR/ARR populatie geen duurzame oplossing is: de ziekteverwekkers kunnen zich in de loop van de tijd aanpassen, zodat er nieuwe problemen kunnen ontstaan. [ref. 18, 19]

In sommige onderzoeken werd gebruik gemaakt van adaptatie van TSE ziekteverwekkers. [ref. 4] Een met 'koeien BSE' besmet ARQ/ARQ schaap ontwikkelde 'schapen BSE'. Met dit 'schapen BSE' kon vervolgens een ARR/ARR schaap ziek gemaakt worden. Het lukte niet om het ARR/ARR schaap met het oorspronkelijke 'koeien BSE' ziek te maken. Men neemt aan dat het eerst moest adapteren naar een nieuwe variant.

De EFSA zegt het volgende:

“Het permanent en onomkeerbaar uitroeien van de genetische variatie van het PrP gen zou kunnen leiden tot problemen in de toekomst als nu nog onbekende TSE ziekteverwekkers voor zouden komen.” [ref. 1, pag. 10 en 11]

Ook in adviezen van een Britse wetenschappelijke adviescommissie (SEAC) [ref. 8] en een Belgische wetenschappelijke adviescommissie (FAVV) [ref. 11] wordt gewezen op het risico van kwetsbaarheid voor nieuwe TSE ziekteverwekkers.

11.4. Geen theoretische onderbouwing

De werkelijke biologische functie van het prion eiwit en het effect van het polymorfisme op deze functie is onbekend. Een fokprogramma dat ingrijpt op het polymorfisme kan daarom onvoorziene gevolgen hebben.

In dit verband is een onderzoek van Jon Slate naar de evolutie processen in het prion eiwit gen van belang. Als introductie wordt in onderstaand kader kort uitgelegd wat 'gebalanceerde selectie' is.

*Het meest bekende proces in de evolutie is 'positieve selectie': bepaalde eigenschappen bieden voordelen voor het individu en worden door natuurlijke selectie verder ontwikkeld. Zo hebben alle giraffen een lange nek. Een ander evolutionair proces is 'gebalanceerde selectie': juist diversiteit van individuen is gunstig voor de gehele populatie. Een voorbeeld hiervan is de Peper-en-zoutvlinder of Berkenspanner (*Biston betularia*) die zowel een donkere als een witte verschijningsvorm heeft. In de sneeuw is de witte verschijningsvorm in het voordeel. De balans verschuift in de andere richting als de sneeuw verdwijnt.*

Jon Slate stelt in zijn studie [ref.3] dat de diversiteit van het prion eiwit gen (polymorfisme) het gevolg kan zijn van 'gebalanceerde selectie'. Het biedt de populatie in haar geheel een optimale bescherming tegen het gehele scala van TSE verwekkers. Uitroeiing van deze diversiteit door een ver doorgevoerd fokprogramma zou de natuur frustreren.

11.5. Invloed op vitaliteit, productiekenmerken en gezondheid

Uit diverse onderzoeken blijkt dat het prion eiwit gen geen invloed heeft op vitaliteit, productiekenmerken en gezondheid van schapen. Een fokprogramma zou daarom niet ten koste van deze eigenschappen gaan. Andere onderzoeken spreken dit weer tegen. Omdat er nog geen zekerheid bestaat, adviseert de EFSA om nieuwe studies en monitoring op dit gebied uit te voeren. [ref. 1]

Dat ARR/ARR schapen slechter zouden zijn dan schapen met andere genotypes, is waarschijnlijk vooral te wijten aan een te grote nadruk op de selectie op ARR, waarbij andere eigenschappen uit het oog zijn verloren.

12. Adviezen over fokprogramma's

Zoals hiervoor is gebleken zijn er nogal wat ernstige bedenkingen tegen extreme fokprogramma's. Diverse instanties hebben recentelijk adviezen uitgebracht.

12.1. EFSA advies

De Europese Voedselveiligheidsorganisatie (EFSA) is een wetenschappelijk adviesorgaan van de EU. Op 13 juli 2006 heeft de EFSA een advies over fokprogramma's uitgebracht. [ref. 1]

De EFSA adviseert om de meest gevoelige genotypes uit te roeien en de frequentie van het ARR allel te vergroten om de huidige scrapie epidemieën onder controle te krijgen. (par. 5.1 lid 2.1)

Bij de interpretatie van dit advies moet de betekenis van het woord 'epidemie' duidelijk voor ogen gehouden worden. Een epidemie is het optreden van een besmettelijke ziekte die zich snel uitbreidt. Dit is iets anders dan een endemie: een ziekte die geregeld in een bepaalde streek voorkomt. In Nederland is er geen scrapie epidemie. Het komt op beperkte schaal endemisch voor.

De EFSA adviseert om in koppels waarin klassieke scrapie voorkomt alleen ARR/ARR rammen in te zetten. (par. 5.1, lid 2.3)

De EFSA beveelt aan om de fokprogramma's af te stemmen op het soort ras, het productie type en de lokale omstandigheden. [ref. 1, par. 5.1 lid 2.2]

Al eerder, in 2003, heeft de Europese Commissie in een beschikking over fokprogramma's aangegeven dat fokprogramma's zich moeten richten op risicopopulaties of risicogebieden. [ref. 16]

12.2. SEAC advies

Het Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) is een wetenschappelijk adviesorgaan van het Britse ministerie van LNV. Op 13 oktober 2006 is een rapport van de SEAC Sheep Subgroup over het scrapiefokprogramma uitgebracht. [ref. 8]

Samenvattend wordt geadviseerd:

- rammen genotyperen waarbij alleen VRQ geëlimineerd wordt
- ruimen in besmette kuddes en herbevolken met ongevoelige dieren

De commissie heeft hierbij de volgende overwegingen:

- De kans op het voorkomen van BSE in de schapenpopulatie wordt bijzonder laag ingeschat. De volksgezondheid is niet meer in het geding. De commissie concludeert hieruit dat doorgaan met het fokprogramma en wijziging van de genetische samenstelling van de schapenstapel weinig of niets zou bijdragen aan een vermindering van het risico voor de volksgezondheid ten gevolge van BSE.
- De commissie merkt op dat het EU fokprogramma alleen de eliminatie van het VRQ allel inhield. Dat het aandeel van het ARR allel in de populatie zou toenemen werd impliciet aangenomen. Het is een neveneffect van het genotyperen. Deze opmerking is typerend voor de interpretatie van de SEAC van het EU fokprogramma: juist geen nadruk op ARR/ARR.
- De commissie adviseert een evenwicht tussen de verschillende allelen zodat TSE's zo weinig mogelijk voorkomen en waarschuwt dat een genetisch uniforme populatie zeer gevoelig voor nieuwe TSE's zou kunnen zijn, indien deze voor gaan komen.
- Ongeveer 70% van de gevallen van klassieke scrapie in het Verenigd Koninkrijk komt voor bij schapen met een VRQ allel. Alleen VRQ wegfokken zou het aantal gevallen van klassieke scrapie aanzienlijk omlaag brengen. Infecties in ARQ schapen zullen echter blijven voorkomen.
- De commissie adviseert niet om breed op ARR te fokken. Na afweging tegen de risico's van een fokprogramma dat op ARR gericht is, accepteert men het nadeel van het blijven voorkomen van klassieke scrapie in ARQ schapen.

12.3. FAVV adviezen

Op 18 september 2006 heeft het Belgische Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) een advies uitgebracht over het scrapiefokprogramma in België. [ref. 10] Opvallende uitspraken zijn:

- het fokprogramma moet niet verplicht zijn maar vrijwillig
- het toekennen van de status 'TSE-resistent' aan bedrijven met alleen ARR/ARR schapen wordt afgeraden omdat dit een valse indruk van veiligheid zou kunnen geven. Het is immers bekend dat ARR/ARR schapen besmet kunnen worden met TSE's (b.v. atypische scrapie)

Op 9 maart 2007 stelt het wetenschappelijk comité het volgende: [ref. 11]

- *“ resistente genotypes kunnen asymptomatisch (= zonder symptomen te vertonen, red.) worden besmet en de ziekte overdragen zonder klinische tekenen te vertonen, wat leidt tot een risico voor verspreiding op lange termijn van hypervirulente (= zeer besmettelijk, red.) stammen binnen deze resistente populatie;*
- *het ARR/ARR-genotype beschermt niet altijd tegen een spontane besmetting met scrapie en trouwens al evenmin tegen proefgewijze besmettingen met de BSE-agens ;*
- *ARR/ARR-schapen blijven altijd vatbaar voor de atypische vorm van scrapie, wat resulteert in de mogelijkheid dat deze atypische vormen in de beslagen persisteren (= aanwezig blijven, red.);*
- *het is zinvol een zekere genetische variabiliteit in stand te houden binnen de Belgische schapenpopulatie, die zoals in de inleiding vermeld, beperkt is (risico voor selectie van bepaalde schapenfamilielijnen (genetische trend) “*

12.4. Europees Parlement

Op 17 mei 2006 heeft het Europese Parlement een aantal amendementen op de EU verordening EC/999/2001 aangenomen. [ref. 17] De aanvankelijke verplichting tot een fokprogramma is gewijzigd in een vrijwillige keuze. In amendement 22 staat dat fokprogramma's niet meer verplicht moeten zijn maar vrijwillig. De onderbouwing van dit amendement luidt: "De wetenschappelijke waarde van fokprogramma's voor resistentie tegen TSE's is twijfelachtig. Deze programma's zouden alleen uitgevoerd moeten worden op vrijwillige basis."

12.5. Waarschuwing van Stanley Prusiner

In 2004 heeft Stanley Prusiner een ongevraagd en on-officieel advies uitgebracht over het Nederlandse fokprogramma (verplichte inzet van ARR/ARR rammen):

“ .. Third, the ARR/ARR sheep breeding program is truly unenlightened, especially in view of the Scottish results (Hunter 2003)! I believe that it should be halted immediately and that officials who persist with the program should be held accountable. ..”

De onderbouwing van deze waarschuwing is te vinden in passage in een artikel uit 2004. [ref. 15] Vrij vertaald en samengevat:

De betekenis van stammen

Een eigenschap die prionen gemeen hebben met virussen is variabiliteit; zij komen voor in stammen - vormen die zich iets verschillend gedragen. Laboratoriumonderzoek heeft aangetoond dat prion stammen uit verschillende PrP Sc structuren voortkomen, maar nog niemand heeft tot nu toe precies aangegeven hoe de structuur van een bepaalde stam zijn specifieke biologische eigenschappen bepaalt. Desondanks kunnen stammen verschillende ziekten veroorzaken. Bij mensen worden de ziekten van Creutzfeldt-Jacob, Kuru, Fatale familiale insomnia en de ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker veroorzaakt door verschillende stammen. Bij schapen zijn er 20 soorten scrapie bekend. BSE kan ook in verschillende versies voorkomen.

De noodzaak van het herkennen en het begrijpen van stammen is duidelijk geworden tijdens onderzoeken aan schapen die aan BSE prionen blootgesteld werden.

Een schaap met het ARR/ARR genotype is ongevoelig voor scrapie, de schapen variant van BSE. Daarom hebben diverse Europese landen scrapiebestrijdingsprogramma's ingevoerd die gebaseerd zijn op het fokken van kuddes met het ARR/ARR genotype. Toch worden deze schapen ziek wanneer zij worden besmet met BSE prionen. Dat deze schapen ongevoelig zijn voor scrapie, maar gevoelig voor BSE prionen heeft belangrijke gevolgen voor de fokkerij. Het kan worden beredeneerd dat

dergelijke homogene populaties slechts bijdragen aan het verhogen van de mate van voorkomen van BSE prionen in schapen. Zo'n situatie zou gevaarlijk kunnen zijn voor mensen die lamsvlees en schapenvlees consumeren omdat scrapie stammen de mensen niet ziek schijnen te maken, maar BSE prionen wel.

Er moet nog onderzocht worden of BSE prionen van schapen net zo dodelijk zijn als BSE prionen afkomstig van runderen voordat fokkers door kunnen gaan met scrapiefokprogramma's.

13. Fokprogramma's in andere EU landen

De Europese Verordening 2003/100/EG schreef voor dat iedere lidstaat van de EU op 1 april 2005 een verplicht fokprogramma zou hebben. [ref. 16] Diverse lidstaten troffen voorbereidingen, maar nadat in 2004 een kentering in het denken over fokprogramma's was opgetreden, had alleen Nederland op 1 april 2005 een verplicht fokprogramma. Vooruitlopend op het vervallen van de verplichting, wachtten de andere landen de verdere ontwikkelingen af.

In 2006 is de Europese Verordening 999/2001 zodanig gewijzigd dat lidstaten niet meer verplicht zijn om fokprogramma's in te voeren. [ref. 22]

Het Britse ministerie van Landbouw (DEFRA) heeft op 30 januari 2007 haar nieuwe beleid bekend gemaakt. [ref. 35] Volgens de laatste inzichten is het meest waarschijnlijk dat de kans op voorkomen van BSE onder schapen in het Verenigd Koninkrijk gelijk is aan nul. Een scrapiefokprogramma heeft daardoor weinig invloed op de voedselveiligheid. Het Ram Genotyperings Programma (rammen genotyperen waarbij VRQ uitgesloten wordt) wordt daarom niet verplicht opgelegd en ook niet gesubsidieerd.

Wij hebben geen aanwijzingen dat in andere EU landen fokprogramma's algemeen verplicht zullen worden.

Het in het verleden geschetste beeld, dat Nederland een flinke voorsprong zou hebben in de TSE-bestrijding op het buitenland, heeft plaats gemaakt voor de realiteit waarbij de EU-lidstaten het terecht laten afweten een dergelijk discutabel fokprogramma in te voeren. Er is eerder sprake van een kennisachterstand in Nederland.

14. Bestrijding op nationale schaal

14.1. Bestrijding in het verleden

Een ervaren schapenhouder op Texel heeft ons verteld hoe vroeger de scrapiebestrijding plaats vond. In de 50-er en 60-er jaren van de vorige eeuw hadden veel bedrijven op Texel last van scrapie. Sommige bedrijven gingen er zelfs aan ten gronde. In die tijd was er nog niets bekend over genetisch bepaalde gevoeligheid. Toch is het gelukt om zonder die kennis de scrapie epidemie onder controle te krijgen.

De nakomelingen van een besmette ram bleken vaak ook scrapie te krijgen en werden geslacht. Men zorgde ervoor dat de rammen die men inzette afkomstig waren van onverdachte bedrijven. Bij klinische verschijnselen bij een ooi werden het dier zelf en al haar nakomelingen direct opgeruimd. Sommige schapenhouders vervingen ieder jaar een deel van hun kudde door ooiën afkomstig van een onverdacht bedrijf. In die tijd vroeg de afzetorganisatie Coveco in advertenties zelfs om slachtschapen met scrapie. Na een aantal jaren was de oorspronkelijke kudde vervangen en was men van de scrapie verlost. Kennelijk werden de nieuwe dieren niet zo snel besmet. Vanaf ongeveer 1980 kwam er nog maar op enkele bedrijven scrapie voor.

14.2. Huidige bestrijdingsmogelijkheden

In het SEAC advies wordt een model studie van S. Gubbins aangehaald. In deze studie wordt aangegeven dat het eenvoudig verwijderen van dieren met klinische verschijnselen van scrapie op den duur, na tientallen jaren, zou kunnen leiden tot het uiteindelijk verdwijnen van scrapie. Andere methoden zoals besmette kuddes geheel ruimen of genotyperen en selectief ruimen zijn echter effectiever. [ref. 8]

De huidige bestrijding op nationale schaal bestaat uit een combinatie van een aantal maatregelen:

1. Monitoring aan de slachtlijn en de destructie: steekproefsgewijze TSE-testen. Op deze manier worden besmette bedrijven ontdekt nog voordat de ziekte zich klinisch heeft gemanifesteerd.
2. Bestrijdingsmaatregelen in besmette bedrijven. Zie volgende paragraaf.
3. Fokprogramma: eliminatie van gevoelige genotypes (VRQ bij klassieke scrapie)

4. Fokprogramma: het vergroten van de frequentie van ongevoelige genotypes (bij klassieke scrapie: ARR)

Door maatregel 1, gevolgd door 2, worden in een vroeg stadium bronnen van besmetting weggenomen. Het is dus onjuist om te stellen dat alleen door een fokprogramma gericht op ARR klassieke scrapie bestreden kan worden.

15. Bestrijding in besmette bedrijven

Een bedrijf kan langs 3 wegen besmet worden verklaard:

1. Na klinische verdenking: Er is een meldingsplicht voor dieren met klinische verschijnselen die op scrapie wijzen. Een verdacht dier wordt getest. Bij een positieve uitslag (=dier heeft TSE) wordt het bedrijf besmet verklaard.
2. Slachthuis: Aan de slachtlijn vinden steekproefsgewijs TSE testen plaats op dieren ouder dan 18 maanden. Bij een positieve uitslag wordt het bedrijf van herkomst besmet verklaard.
3. Destructie: Bij de destructie (Rendac) vinden steekproefsgewijs TSE testen plaats op de aangeboden kadavers. Bij een positieve uitslag wordt het bedrijf van herkomst besmet verklaard.

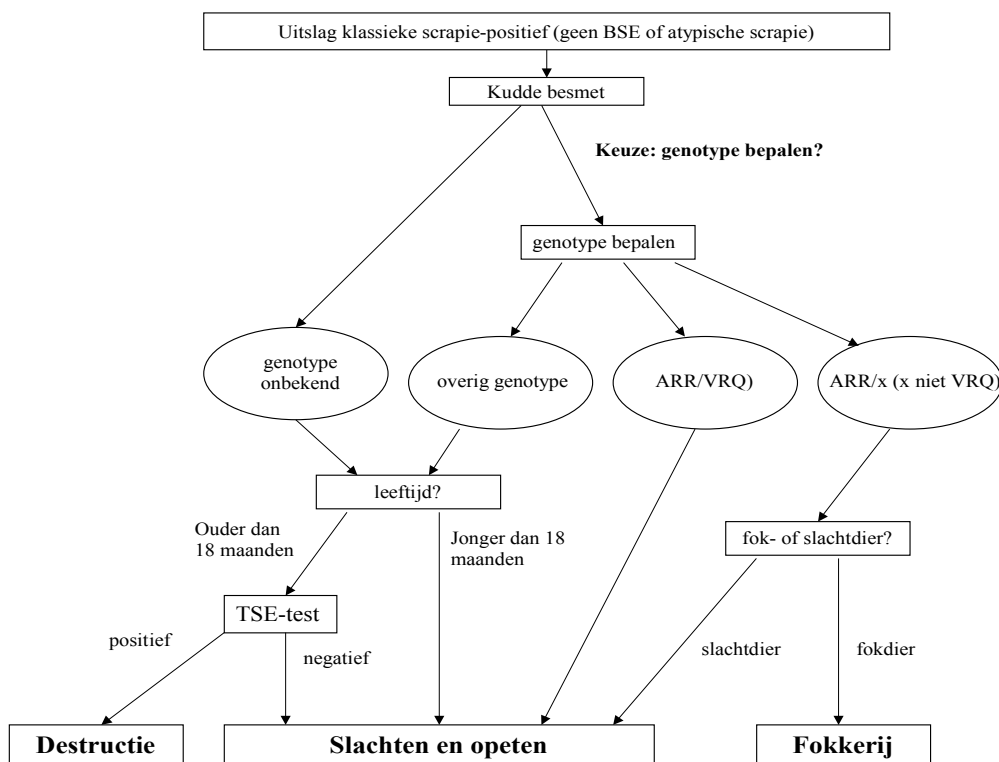
Tot medio 2007 werden de volgende bestrijdingsmaatregelen genomen in een bedrijf dat besmet is verklaard:

- Bepaling van het genotype van alle dieren.
- Alle dieren worden geruimd, met uitzondering van ARR/ARR rammen en ARR/x oaien (x niet VRQ).
- Herbevolking mag alleen plaatsvinden met ARR/ARR rammen en ARR/x oaien (x niet VRQ)

In uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij zeldzame inheemse rassen, kan het ruimen uitgesteld worden. De kosten van toezicht, genotyperen en een vergoeding van de geruimde dieren worden betaald uit het Diergezondheidsfonds.

Volgens de gewijzigde Europese Verordening 999/2001, die vanaf medio 2007 van kracht wordt, kan het ruimen vervangen worden door slachten. De geslachte dieren ouder dan 18 maanden moeten wel een TSE test ondergaan voordat zij in de voedselketen mogen komen. Zie onderstaand schema.

Bestrijding in met klassieke scrapie besmet bedrijf volgens EC 999/2001 Annex I, II, VII, X (2007)



G.Six, 8-5-07

Bovenstaande bestrijdingsmaatregelen zijn alleen van toepassing op klassieke scrapie. In het geval van atypische scrapie eist de EU minimaal de volgende maatregelen gedurende een periode van 2 jaar na het vaststellen van de besmetting:

- TSE-test op alle geslachte en gestorven dieren ouder dan 18 maanden
- geen export van levende dieren

16. Wat is de kans op scrapie?

Omdat in Nederland weinig gegevens over atypische scrapie beschikbaar zijn is het alleen mogelijk om een uitspraak te doen over klassieke scrapie.

16.1. Factoren die een rol spelen

De kans dat in een bedrijf klassieke scrapie wordt gevonden hangt van een aantal factoren af.

Scrapie verleden

De scrapie ziekteverwekkers kunnen hardnekkig in het milieu aanwezig blijven. Daarom heeft een bedrijf met scrapie gevallen in het verleden een grotere kans op een nieuwe uitbraak dan een bedrijf zonder een scrapie verleden.

De grootte van het bedrijf

De kans dat een schaap met scrapie wordt gevonden is groter in een groot bedrijf dan in een klein bedrijf. Ook zijn de gevolgen na het vinden een geval van scrapie in een groot bedrijf omvangrijker dan in een klein bedrijf: er moeten meer schapen getoet en geslacht worden. Zo is er een keer bij een schaap, dat van een bedrijf met 2000 schapen kwam, scrapie vastgesteld. Het bedrijf werd besmet verklaard. Er werden bijna 2000 schapen getoet en getest op TSE. Er bleek geen één ander schaap scrapie te hebben. Als het schaap met scrapie afkomstig was geweest van een bedrijf met 10 schapen dan waren er slechts 9 andere schapen bij de bestrijding in het besmette bedrijf betrokken.

Het ras

De kans op scrapie hangt ook af van het ras. Onder sommige rassen wordt of werd in meer of mindere mate scrapie gevonden: o.a. Cheviot, Suffolk, Texelaar. [ref. 13] Bij een aantal andere rassen is nog nooit scrapie gerapporteerd: diverse primitieve rassen (b.v. Soay, heideschapen)

Verdeling van genotypes

De gevoeligheid voor een TSE is afhankelijk van het genotype. Bedrijven waar dieren aanwezig zijn met VRQ lopen een grotere kans op klassieke scrapie dan bedrijven waar geen VRQ voorkomt. In 80% van de gevallen van klassieke scrapie in Nederland is immers een VRQ betrokken. [ref. 12] De kans op een uitbraak van klassieke scrapie in een bedrijf met alleen ARR/ARR dieren is op dit moment nul. Atypische scrapie heeft echter weer een geheel ander gevoeligheidspatroon.

Intensiteit van de TSE monitoring

Het merendeel van de gevallen van klassieke scrapie wordt gevonden door de TSE monitoring aan de slachtlijn en de destructie. Als er meer TSE-testen worden uitgevoerd dan zullen er ook meer positieve gevallen worden gevonden.

16.2. Kwantitatieve benadering

Onderstaande tabel bevat een overzicht van de in de afgelopen jaren gevonden primaire gevallen van TSE. [ref. 23] Dit waren vrijwel allemaal gevallen van klassieke scrapie. Ieder primair geval wordt getraceerd naar een bedrijf van herkomst. Secundaire gevallen zijn de gevallen die vervolgens in dit besmette bedrijf gevonden worden.

jaar	aantal TSE-testen	aantal TSE positief (primair)	incidentie [promille]
2003	25.140	51	2,0
2004	19.086	39	2,0
2005	20.015	37	1,8
2006	36.957	41	1,1

De relatieve daling in 2006 zou een gevolg kunnen zijn van de in de voorgaande jaren genomen bestrijdingsmaatregelen. Het moet nog blijken of deze trend zich doorzet. In de tweede helft van 2006 en in de eerste helft van 2007 heeft er in de EU een intensievere monitoring plaatsgevonden dan in de jaren daarvoor. Verwacht wordt dat na medio 2007 het aantal TSE-testen weer zal dalen.

In de afgelopen jaren was de omvang van de Nederlandse schapenstapel gemiddeld zo'n 1,2 miljoen schapen (exclusief lammeren). In deze schapenstapel worden ongeveer 40 primaire TSE gevallen per jaar gevonden. Deze schatting is gebaseerd op een aantal van rond de 20.000 TSE-tests per jaar. De kans op het vinden van een TSE-geval is dan $40 / 1,2 \cdot 10^6 = 3,3 \cdot 10^{-5}$ per schaap per jaar.

Wat betekent dit getal voor een bedrijf met een bepaalde omvang? De kans kan op een andere manier van weergegeven wat aanschouwelijker gemaakt worden. De kans dat een bedrijf met 10 schapen besmet wordt verklaard is:

$10 \times 3,3 \cdot 10^{-5} = 3,3 \cdot 10^{-4}$ per jaar. Dit is een kans van ongeveer eens in de 3.000 jaar.

De kans dat een bedrijf met 1.000 schapen besmet wordt verklaard is:

$1.000 \times 3,3 \cdot 10^{-5} = 3,3 \cdot 10^{-2}$ per jaar. Dit is een kans van ongeveer eens in de 30 jaar.

Deze kansen dienen vervolgens verhoogd of verlaagd te worden afhankelijk van de in de vorige paragraaf besproken risicofactoren:

- scrapie verleden
- het ras
- verdeling genotypes

Opgemerkt wordt dat de bovengenoemde getallen niet als exacte waarden moeten worden beschouwd, maar slechts een indruk geven van de orde van grootte. Ook zeggen de getallen weinig over het werkelijk voorkomen van klassieke scrapie. Als er meer getest zou worden dan zouden er ook meer besmette schapen gevonden worden.

Tot slot geven wij ter vergelijking enkele waarden van de in de Wet op de waterkering [ref. 23] voorgeschreven maximale kansen op een overstroming van de dijken:

gebied	kans op overstroming: 1 maal in x jaar
Randstad	10.000
Zeeland	4.000
Rivierengebied	1.250
Maasdal in Limburg	250

17. Opties voor de schapenhouder

Een schapenhouder kan kiezen uit meerdere opties of een combinatie daarvan. Aan iedere optie zijn bepaalde voordelen en nadelen verbonden, die voor elke schapenhouder anders zullen uitpakken.

Selectie op een genotype brengt kosten met zich mee van deelname aan een fokprogramma, bloedonderzoeken en verlies van fokmateriaal. Aan de andere kant geeft een uitbraak van scrapie hoge kosten, ook voor de schapenhouder zelf.

In het geval dat zich nieuwe TSE verwekkers zouden ontwikkelen die vooral op ARR/ARR ingrijpen dan moeten houders, die op ARR hebben gefokt, kosten maken om het ARR allel weer weg te fokken.

De oorspronkelijke verdeling van de genotypes is in Nederland niet meer aanwezig. Door de rammenvoerordening is het percentage ARR/ARR en ARR/* aanzienlijk toegenomen. Afhankelijk van in hoeverre tot nu toe op ARR is gefokt, zal de uitgangssituatie per schapenhouder variëren. Zelfs bij een volledige beëindiging van het fokprogramma zal het aantal ARR/ARR schapen in de populatie niet afnemen, mits schapen met het ARR-haplotype bij de selectie de concurrentie met schapen met andere haplotypen aankunnen.

In de volgende paragrafen komen de diverse opties aan de orde. Uiteraard zijn er ook combinaties van deze opties te bedenken.

17.1. Optie 1: Alle dieren in het bedrijf ARR/ARR

Dit kan bereikt worden door consequent alleen ARR/ARR rammen in te zetten en eventueel ook de oaien te selecteren op ARR/ARR.

Voordeel:

- Het bedrijf heeft de grootste zekerheid dat de huidige vorm van klassieke scrapie op het bedrijf niet zal voorkomen.

Nadelen:

- Het bedrijf is kwetsbaar indien in de toekomst nieuwe TSE ziekteverwekkers zouden ontstaan die juist op ARR/ARR aangrijpen.
- De 'scrapie-vrij' status biedt schijnzekerheid, omdat ARR/ARR schapen atypische scrapie kunnen krijgen.
- Grootschalige toepassing vergroot de risico's voor de gehele populatie. Ook mogelijke risico's voor de volksgezondheid kunnen volgens de huidige wetenschappelijke inzichten niet worden uitgesloten.

Toelichting:

Deze optie wordt aanbevolen na een besmetting met klassieke scrapie, dus in bedrijven met een scrapie verleden. [ref. 1] Uit diverse adviezen over fokprogramma's blijkt dat het zonder directe veterinaire noodzaak grootschalig fokken op ARR/ARR afgeraden wordt. [ref. 8, 11] De mogelijk schadelijke gevolgen voor de gehele populatie en de volksgezondheid geven aan deze keuze een morele kant.

17.2. Optie 2: Eliminatie van VRQ

Eliminatie van VRQ kan plaats vinden door van de rammen en eventueel ook de oaien het genotype te bepalen en te selecteren op het niet voorkomen van het VRQ allel. Als in de ouders geen VRQ voorkomt dan mag worden aangenomen dat in de nakomelingen ook geen VRQ voorkomt.

Voordelen:

- Het bedrijf vermindert de kans op het optreden van de huidige vorm van klassiek scrapie drastisch. In Nederland is immers bij 80% van de gevallen van klassieke scrapie een VRQ allel betrokken.
- Behalve dat het VRQ allel verdwijnt, blijft de diversiteit van het prion eiwit gen verder behouden. Hiermee wordt kwetsbaarheid voor nieuwe TSE ziekteverwekkers die kunnen aangrijpen op een uniforme populatie verminderd.
- Weinig verlies van fokmateriaal, omdat slechts op het afwezig zijn van VRQ geselecteerd wordt.

Nadelen:

- Er blijft nog een zeer kleine kans aanwezig op het optreden van klassieke scrapie.
- Het voordeel van een verminderde gevoeligheid voor klassieke scrapie kan tijdelijk zijn, als er zich nieuwe stammen van klassieke scrapie zouden ontwikkelen die op andere genotypes aangrijpen.
- Het VRQ allel verdwijnt, wat de oorspronkelijke diversiteit in enige mate aantast.
- Er wordt een allel uitgeroeid dat een hoge weerstand tegen atypische scrapie biedt.

Toelichting:

Deze optie is conform diverse adviezen zoals het SEAC advies. [ref. 8] Dat in Nederland in 80% van de gevallen van klassieke scrapie een VRQ is betrokken is niet overal zo. In het Verenigd Koninkrijk is dat 70%. [ref. 8] In Duitsland wordt klassieke scrapie vooral bij schapen met een ARQ gevonden en juist niet bij schapen met een VRQ. [ref. 9] Omdat nog niet is uitgesloten dat atypische scrapie een gevaar kan zijn voor de volksgezondheid, is het mogelijk dat het VRQ allel ooit nog van waarde kan zijn.

17.3. Optie 3: Volledige diversiteit behouden

Voordelen:

- Geen kosten en beslommeringen.
- De diversiteit van het prion eiwit gen blijft volledig behouden.
- De mogelijke nadelen van een fokprogramma worden vermeden. Er wordt niet vooruitgelopen op de uitkomsten van de nog lopende wetenschappelijke onderzoeken hiernaar.

Nadeel:

- Er is een kleine kans op het optreden van klassieke scrapie.

18. Bronnen

De publicaties waarnaar verwezen wordt zijn te vinden op www.gcsix.nl/scrapie. Sommige teksten met basiskennis zijn overgenomen en bewerkt vanuit Wikipedia.

- [1] EFSA-Q-2005-291, Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on “the breeding programme for TSE resistance in sheep”, The EFSA Journal (2006), 382, 1-46
- [2] Journal of Applied Microbiology 2005, 98, 1294–1302, Frequencies of PrP gene haplotypes in British sheep flocks and the implications for breeding programmes W. Goldmann, M. Baylis, C. Chihota, E. Stevenson and N. Hunter
- [3] Proceedings Biological Sciences 272 (1579): 2371-7 (2005), Molecular evolution of the sheep prion protein gene, Slate, J.
- [4] Journal of General Virology, april 2006, Bovine spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep. O. Andreoletti, e.a.
- [5] BSE in sheep bred for resistance to infection, J. Houston et al. Nature, vol 423, 29 may 2003.
- [6] Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006 Dec 1;350(4):872-7, BSE inoculation to prion diseases-resistant sheep reveals tricky silent carriers., F. Ronzon, e.a.
- [7] <http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/othertses/scrapie/nsp/Atypicalcases/index.htm>
- [8] SEAC Sheep Subgroup Report, SEAC 95/2, october 2006
- [9] Veterinary Research, 2007 Jan-Feb;38(1): 65-80. Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases., G. Lühken e.a.
- [10] Wetenschappelijk comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen Advies 29-2006, 18 september 2006, betreft: Aanvraag om advies aangaande een ontwerp koninklijk besluit ter organisatie van fokprogramma's ter verkrijging van resistentie tegen overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij schapenrassen
- [11] Wetenschappelijk comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, Advies 06-2007, Betreft: Evaluatie van de risico's die samenhangen met de herziening van het opruimingsbeleid in geval van overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE, TSE) bij kleine herkauwers waarin is voorzien in het kader van het OSE Stappen Plan (TSE Road Map)
- [12] TSE rapportages van EU lidstaten 2003, 2004 en 2005 (http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/annual_reps_en.htm)
- [13] Opinion on Safe sourcing of small ruminant materials (safe sourcing of small ruminant materials should bse in small Ruminants become probable: genotype, breeding, rapid tse testing, flocks certification and specified risk materials) Adopted by the scientific steering committee at its meeting of 4-5 april 2002
- [14] Biochemical Society Transactions, 2002 Aug;30(4):742-5 , Copper and prion diseases, D.R. Brown
- [15] Scientific American, July 2004, Detecting Mad Cow disease, S.B. Prusiner
- [16] 2003/100/EG: Beschikking van de Commissie van 13 februari 2003 tot vaststelling van minimumeisen voor fokprogramma's ter verkrijging van resistentie tegen overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij schapen
- [17] Report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EC) No 999/2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies (COM(2004)0775 – C6-0223/2004 – 2004/0270B(COD)) 27-4-2006. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Rapporteur: Dagmar Roth-Behrendt
- [18] Journal of Virology, November 2001, p. 10106-10112, Vol. 75, No. 21, Long-Term Subclinical Carrier State Precedes Scrapie Replication and Adaptation in a Resistant Species: Analogies to Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in Humans; Richard Race, Anne Raines, Gregory J. Raymond, Byron Caughey, and Bruce Chesebro
- [19] Scrapie control under new strain, Matthew Baylis and K. Marie McIntyre, Nature, december 2004

[20] EFSA-Q-2005-235, Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the European Commission on the quantitative risk assessment on the residual BSE risk in sheep meat and meat products, The EFSA Journal (2007) 442, 1-44

[21] Brief van de minister van LNV aan de Tweede Kamer betreffende 'Rammenverordening schapenhouderij', VD. 2006/1789, 05-07-2006

[22] Verordening (EG) nr. 999/2001 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2001 houdende vaststelling van voorschriften inzake preventie, bestrijding en uitroeiing van bepaalde overdraagbare spongiforme encefalopathieën + amendementen.

[23] Presentatie drs. E.L.J.M. Pierey (ministerie LNV), 8 februari 2007

[24] Wet op de waterkering

[25] SEAC 97/4, Factors Affecting the Evolution of Prion Diseases in the Environment (FATEPriDE), gepresenteerd op SEAC bijeenkomst 10 mei 2007

[26] BMC Veterinary Research 2006, 2:25, Flock-level risk factors for scrapie in Great Britain: analysis of a 2002 anonymous postal survey, K. Marie McIntyre, Simon Gubbins, S. Kumar Sivam and Matthew Baylis.

[27] Philippe S, Ducrot C, Roy P, Remontet L, Jarrige N, Calavas D. Sheep feed and scrapie, France. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2005 Aug [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1223.htm>

[28] Preventive Veterinary Medicine. 2001;51:183-98. A case-control study on scrapie in Norwegian sheep flocks. Hopp P, Ulvund MJ, Jarp J.

[29] Preventive Veterinary Medicine. 2004 Jul 16;64(2-4):73-83. A paired case-control study of risk factors for scrapie in Irish sheep flocks, Healy AM, Hannon D, Morgan KL, Weavers E, Collins JD, Doherty ML.

[30] Journal of General Virology 87 (2006), 3741-3745; Ovine prion protein variant A¹³⁶R¹⁵⁴L¹⁶⁸Q¹⁷¹ increases resistance to experimental challenge with bovine spongiform encephalopathy agent, Wilfred Goldmann, Fiona Houston, Paula Stewart, Matteo Perucchini, James Foster and Nora Hunter

[31] Scrapiemap november 2003, Gezondheidsdienst voor Dieren.

[32] DEFRA Science and Research, Carrier state: do sheep of resistant PrP genotypes become sub-clinically infected when exposed to scrapie? (part 2) (SE1852)

[33] The Journal of Infectious Diseases, volume 195 (2007), pages 989-996, Bovine Spongiform Encephalopathie Agent in a Prion Protein (PrP) arr/arr Genotype Sheep Peripheral Challenged: Complete Immunohistochemical Analysis of Disease-Associated PrP and Transmission Studies to Ovine-Transgenic Mice, A.Bencsik, T. Baron

[34] EFSA-Q-2005-037, Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the request from the European Commission on classification of atypical Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) cases in Small Ruminants. The EFSA Journal (2005), 276, 1-30

[35] DEFRA, Information Bulletin, Ref: 23/07, Date: 30 January 2007, Future of the National Scrapie Plan Ram Genotyping Scheme (RGS)

foto's: Titia Geertman

