

Autor: Prof. Dr. Helge Böhnel, Göttingen

Einige Anmerkungen zur aktuellen Forschung zum chronischen Botulismus bei Rindern

Autor: Prof. Dr. Helge Böhnel, Göttingen; Juni 2012

Bezug:

- *Kleine Anfrage verschiedener Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Deutscher Bundestag Drucksache 17/9299 vom 11.4.2012: Aktuelle Forschung zum chronischen Botulismus*
- *Antwort der Bundesregierung Bundestag Drucksache 17/9659 vom 16.05.2012*

Seit Mitte der Neunziger Jahre tritt in Deutschland bei Rindern eine Erkrankung auf, deren Ursache anfangs nicht erkannt worden war. Schon 2002 war klar, dass es sich um eine chronische Verlaufsform der Botulinumtoxikose (Botulismus) handeln müsse, da alle anderen bekannten Krankheitsursachen ausgeschlossen werden konnten.

- Im Jahr 2002 wurde bei einem Expertengespräch im Bundesinstitut für Risikobewertung dringender Forschungsbedarf aufgezeigt.
www.bfr.bund.de/cm/343/viszeraler_botulismus_ein_neues_krankheitsbild.pdf
- Diese Forderung wurde in einer Stellungnahme des BfR 2004 erneuert
www.bfr.bund.de/de/a-z_index/botulismus-4816.htm
- Auch 2010 wurde Forschungsbedarf angemeldet
<http://www.google.com/search?q=bfr%20botulismus&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:de:official&client=firefox-a&source=hp&channel=np>.
- Für den Verbraucher wurden entsprechende Hinweise gegeben
http://www.bfr.bund.de/cm/350/hinweise_fuer_verbraucher_zum_botulismus_durch_lebensmittel.pdf
- Von 2007-2010 wurde die erste Phase des Forschungsverbundes Botulinom (*Die Zoonose Botulismus – Der Weg des Botulinumtoxins von der Bakterie zur Zielzelle, Förderkennzeichen: 01KI0740*) durch das BMBF finanziell unterstützt. Dieses Projekt hatte neben grundsätzlichen molekularbiologischer Untersuchungen auch einen „praktischen“ Teil zu Fragen der Erkrankung von Rindern. Obwohl das Projekt bei beantragung für eine Dauer von 6 Jahren angelegt worden war, wurde bereits nach etwa 1½ Jahren eine weitere Förderung über die erste Phase hinaus abgelehnt.
- Unter der Leitung des FLI wird seit 2008 ein Laborvergleichstest zum Botulismus durchgeführt (*Vergleichsuntersuchung zur Botulismusdiagnostik in Deutschland“ Förderkennzeichen: 2807HS032*). In der ersten Phase, die jetzt abgeschlossen ist, sollen anhand von identischen Proben die diagnostischen Möglichkeiten in der Routinediagnostik darstellen werden. Auf Grund der besonders schwierigen Verhältnisse beim Labornachweis sind die bisher erzielten Ergebnisse statistisch nicht relevant oder auswertbar. Trotzdem soll in der Folgephase in dem Projekt versucht werden, die Untersuchungsverfahren der einzelnen Routinelabors immer in Anlehnung an internationale Vorschriften und Erfahrungen zu verbessern, damit die Ergebnisse vergleichbar werden. Dazu fehlen aber derzeit nach Aussagen des BMLEV die Finanzmittel. Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen lassen sich somit keinerlei

Aussagen zu einer Reihung der an den Untersuchungen teilnehmenden Labore in Bezug auf Leistungsqualität und -kapazität treffen. Es nehmen nur zwei Institutionen daran teil, die Routineuntersuchungen durchführen.

- Auf eine kleine Anfrage verschiedener Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Drucksache 17/6185) antwortete die Bundesregierung am 08.07.2011 (Drucksache 17/6542) mit der damals schon nicht mehr haltbaren Behauptung, dass es sich um eine unspezifische Krankheit mit wissenschaftlich ungesicherten Ursachen handle. Haltungs- und Fütterungsbedingungen seien in betroffenen Betrieben nur „suboptimal“. Wissenschaftliche Veröffentlichungen dazu lagen allerdings nicht vor.

Zwischenzeitlich wurde allein in Deutschland in den Jahren 1996-2010 in mehr als 1100 Betrieben diese von manchen als sog. „unbekannte Faktorenerkrankung“ bezeichnete Tierseuche eindeutig als Botulismus identifiziert (Klinisches Bild und positiver Toxinnachweis im Labor; Ausschluß anderer Krankheitsursachen). Aufgrund der international bekannten Schwierigkeiten der Labordiagnose bei Botulismus muss von geschätzt sicherlich mehr als 3000 betroffenen landwirtschaftlichen Betrieben allein Deutschland ausgegangen werden. Diese Krankheitsform tritt gehäuft auch in mehreren Nachbarländern auf.

Es muss festgestellt werden, dass seit vielen Jahren ein dringender hoher Forschungsbedarf allgemein anerkannt war:

- **Tausende von betroffenen landwirtschaftlichen Betrieben**
- **Zehntausende erkrankte bzw. verendete Tiere**
- **Verunsicherte Verbraucher**
- **und letztlich auch erkrankte Landwirte.**

Erst 2009 schrieb die Bundesregierung ein Forschungsvorhaben zur Entscheidungshilfe (*Bedeutung von Clostridium botulinum bei chronischen Krankheitsgeschehen (2810HS005)*) aus, das aber nach Einreichung verschiedener Projektvorschläge zurückgezogen wurde. Als Grund wurde genannt, dass die angebotenen Untersuchungen nicht dem vom Ministerium erwarteten Lösungsansatz entsprachen. (Wozu benötigt man überhaupt Entscheidungshilfe, wenn man das Ergebnis zu kennen glaubt oder in eine besondere Richtung lenken will?)

2011 wurde dieses Entscheidungshilfedorhaben erneut unter gleichem Titel mit anscheinend anderen Schwerpunktsetzungen ausgeschrieben. Es hatten sich mehrere Forschungsgruppen beworben, den Zuschlag erhielt eine Arbeitsgruppe unter der Leitung der Rinderklinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Projektleitung Prof. Dr. Hoedemaker.

Die Diskussionen der letzten Jahre hatte gezeigt, dass es verschiedene Auffassungen zur Ursache des Krankheitsgeschehen gab: Entweder

- Hygiene- und Managementfehlverhalten der Landwirte mit unzureichender bzw. fehlerhafter tierärztlicher Diagnostik oder aber

- Clostridium botulinum als dem Bakterium, das Botulinumtoxin bildet, das wiederum im tierischen Organismus entsprechende Einflüsse auf Nervenreize und physiologische Regelkreise ausübt, die zur Erkrankung Botulismus führen.

Zu letzterer Begründung liegen seit vielen Jahrzehnten entsprechende wissenschaftliche Veröffentlichungen vor. Das Forschungsthema nahm zumindest auf diese Ursache sogar Bezug. Die Teilnehmer des erfolgreichen Projektes sind nur teilweise auf dem Forschungsgebiet und gar nicht in Zusammenhang mit Clostridium botulinum durch Veröffentlichungen ausgewiesen.

Das vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz ausgeschrieben Forschungsvorhaben ist ein sog. Entscheidungshilfverfahren um bei den weiteren Entscheidungen des Ministeriums zu helfen.

Dabei spielen Fragen wie z.B. zu

- Tierseuche
- wenn ja, anzeige- bzw. meldepflichtig
- Entschädigungszahlungen
- Verbraucherschutz
- Berufskrankheit der Landwirte
- Behandlung der Tiere
- Vorbeugung (Impfung, Eindämmung der Verbreitung der Krankheitserreger)
- Umweltschutz

eine Rolle.

Gemäß der EU-Zoonosenrichtlinie 2003/99/EC vom 17.11.2003 müssen die einzelnen Staaten tätig werden, wenn darin genannte Erkrankungen (darunter Botulismus) lokal eine Rolle spielen.

Bei zwei kontroversen Meinungen wäre es sicherlich sinnvoll gewesen alle Aspekte in einem Projekt unter der Leitung der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) zu bündeln. Neben dem der Tierärztlichen Hochschule zugesagten Budget von 1,7 (nicht wie in der Bundestagsantwort 1,54) mio € wurden zusätzlich 0,67 mio € dem Bundesinstitut für Tiergesundheit (Friedrich-Löffler-Institut (FLI) zur Verfügung gestellt. Somit beträgt das Gesamtbudget für 25 Monate 2,4 mio €.

Es war bereits vor der Entscheidung der Mittelvergabe bekannt, dass von verschiedenen Mitarbeitern der Tierärztlichen Hochschule gar nicht gewollt war, die Ursache der Erkrankung von Tausenden Rindern wirklich zu ergründen und auf den Erfahrungen und wissenschaftlichen Untersuchungen zur Klinik und Labordiagnose nationaler und internationaler Forschergruppen aufzubauen. Dissertationen in der TiHo hatten bereits die Argumentation des Reineiweißmangels in der Fütterung erkrankter Tiere widerlegt. Für den Nachweis, dass Kühe Milch auch ohne Reineiweiß große Mengen Milch liefern können, hatte Artturi I. Virtanen schon im Jahr 1945 den Nobelpreis für Chemie erhalten (siehe NUTZTIERPRAXIS AKTUELL (NPA) Nr 41, Juni 2012)

Bei der Bedeutung des Forschungsvorhabens, die ja auch in der Mittelvergabe ersichtlich ist, hätte eine Gesprächsrunde, - zusammengesetzt aus den Gutachtern mit denjenigen Fachleuten, die sich seit Jahren wissenschaftlich und praktisch mit diesem Themenkomplex befassen („Expertengespräch“) - , sicherlich zu einem Joint Venture geführt, das eine größere Wahrscheinlichkeit gehabt hätte zum Erfolg zu führen als das derzeit einseitige favorisierte Projekt.

Diese Entscheidung ist zu bedauern und nicht nachvollziehbar. In der wissenschaftlichen Praxis der Vergabe von Forschungsmitteln ist es nicht üblich, dass sich die bei Ausschreibungen Unterlegenen dazu äußern, obwohl keinerlei Möglichkeiten der Verteidigung gegeben sind. Die Bedeutung des Botulismus in seiner aktuellen klinischen Ausprägung bei Tier und Mensch ist unbestritten. Die Hoffnungen der Betroffenen sind in weite Ferne gerückt, dass möglichst baldig eine Entscheidung der Verwaltung Ihnen zu Ihrem Recht verhelfen werde, das auf Grund fehlender Untersuchungsergebnisse immer als nicht gegeben dargestellt wird. Da auf die Kleine Anfrage (Bundestag Drucksache 17/9299) die Antworten (Bundestag Drucksache 17/9659) öffentlich verfügbar sind, muss auf einige Fehler bzw. Ungereimtheiten in den Antworten exemplarisch hingewiesen werden.

Botulismus als Infektionskrankheit hängt wie alle anderen Infektionskrankheiten auch von einer Vielzahl von Faktoren ab, die auf das Krankheitsgeschehen einwirken. Eine klare Ursache-Wirkungsbeziehung als Ergebnis wird als „soll“ dargestellt. Ein Vergleich des Maustests mit molekularbiologischen Untersuchungen wird in der wissenschaftlichen Literatur seit Jahren diskutiert. Derzeit gibt es noch keine Hinweise, dass die Hoffnung auf einen Ersatz des Tierversuchs in den nächsten Jahren in Erfüllung gehen kann. Diese Berichte stammen von ausgewiesenen C. botulinum/Botulismus-Experten.

In Antwort 6 wird fälschlicherweise darauf hingewiesen, dass das FLI über eine ausreichend sensitive und spezifische Diagnostik verfüge. Das Referenzlabor für Rauschbrand ist in den letzten Jahren nicht in der Routinediagnostik in nennenswertem Umfang tätig gewesen. Es wird eine Auswertung des derzeit laufenden Projektes 2807HS032 vorgenommen, obwohl erst die erste Phase des Vorhabens abgeschlossen ist, eine Bewertung und Abstimmung durch die einzelnen Teilnehmer noch gar nicht stattgefunden hat. Die Aufhebung der Anonymität der Teilnehmer stellt einen eklatanten Vertrauensbruch gegenüber den teilnehmenden Institutionen dar. Der Bewertung, dass andere Institutionen nicht über eine entsprechende Diagnostik verfügen, muss ausdrücklich widersprochen werden. Der Bezug auf das Projekt „Botulinom“, hier Teilprojekt C7 ist richtig. Das Projekt wurde abgeschlossen, der Endbericht ist im Internet auf der Seite der Technischen Informationsbibliothek Hannover einsehbar. Im Rahmen des Botulinomprojektes wurde ein Fragebogen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der TiHo erarbeitet. Nach dessen Kriterien können durchaus betroffene von nicht betroffenen Betrieben unterscheiden werden.

Die in Antwort 12 unterschwellig ausgesprochene negative Meinung über Botulinom kann durchaus anders dargestellt werden. Auch wenn das Forschungsprojekt nicht in einer

zweiten Phase gefördert wurde, so hat es doch am Ende der dreijährigen Förderphase international anerkannte Ergebnisse erbracht, die im Endbericht auch dargestellt worden sind. An dem Forschungsverbund war auch das FLI mit Untersuchungen zum Nachweis von *C. botulinum* beteiligt.

Die Untersuchungen an verschiedenen Institutionen der letzten 15 Jahre haben den Beweis erbracht, dass es sich bei der zu untersuchenden Erkrankung um Botulismus handelt. Somit ist die Ausgangslage „ergebnisoffen“ zu suchen eine Missachtung wissenschaftlicher Arbeit, besonders da sich der jetzt bevorzugte Forscherverbund in den letzten Jahren nicht gezielt an entsprechenden klinischen und mikrobiologischen Untersuchungen beteiligt oder eigene durchgeführt und veröffentlicht hat.

Die in Antwort 15 dargelegte Literaturarbeit hätte wohl schon vor der Abgabe des Forschungsantrages durchgeführt worden sein sollen. Somit hätte sich gezeigt, dass die vorgeschlagenen Untersuchungen entweder schon national oder international durchgeführt worden sind oder aber gezeigt haben, dass sie nicht zum Ziel führen.

Die Antwort 17 weist darauf hin, dass das Forschungsvorhaben innerhalb von 24 Monaten nicht vollendet werden kann, da man bei chronischen Erkrankungen die Untersuchungen mehrmals im Abstand von einigen Monaten durchführen muss, wenn man nicht an eine Infektionskrankheit sondern an Managementfehler glaubt.

In Antwort 18 wird darauf hingewiesen, dass einer der untersuchten Parameter Salmonellose ist. Da der Nachweis dieser Krankheitserreger einen fast die Existenz bedrohenden Charakter hat, wird die Neigung der Landwirte nicht sehr groß sein, an den kostenfreien Untersuchungen teilzunehmen.

Die Antwort 19 weist auf eine unstatthafte Bewertung der Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen hin. Ohne die Bewertung vorweg zu nehmen, kann aber gesagt werden, dass ein Labor, das die Proben mit seinen eigenen Methoden als „positiv „oder „negativ“ als Untersuchungsmaterial ausgewählt und versendet hat, nicht an einer wie auch immer gewerteten Evaluierung selbst teilnehmen kann. Das wäre unredlich und entspricht auch nicht dem internationalen Konsens zu Vergleichsuntersuchungen.

Die in Antwort 21 zu vermutende Autorenschaft der TiHo am Fragebogen ist nicht richtig. Das genannte Institut hat im Rahmen eines Unterauftrages des C7-Projektes im Rahmen einer größeren Gruppe verschiedener Institutionen und tierärztlicher Praktiker mitgearbeitet. Die Ausgangslage war eindeutig die im Rindergesundheitsdienst Mecklenburg-Vorpommern vorhandene Erfahrung mit der Erkrankung, die in das Teilprojekt C7 einfluss. Der Fragebogen wurde, wie in Antwort 9 dargestellt nur in sechs Betrieben angewendet. Dies zeigt, dass die Entwicklung während der ganzen Projektlaufzeit stattgefunden hat, was ja das Ziel eines mehrjährigen Forschungsvorhabens sein soll.

Die Antwort zu Frage 23 zeigt, dass die Teilnehmer des TiHo-Forschungsverbundes keinerlei Erfahrung und Literaturkenntnisse zur Isolierung von *C. botulinum* aus erkrankten Rindern haben. International sind in den letzten Jahrzehnten nur wenige erfolgreiche Isolierungen beschrieben, und das waren meist Erreger mit Bezug zu Geflügel. Insofern ist dieser Arbeitsplan reines Wunschdenken.

Die Antwort 24 stellt das internationale Wissen dar, dass bei der Durchführung der Botulismusdiagnose ein erheblicher Verbesserungsbedarf besteht. Es ist weltweit anerkannt, dass die aktiven Neurotoxine mittels Maustest am besten nachzuweisen seien. Somit ist der Hinweis auf die Meinung des FLI als etwas Herausragendes irreführend. Auf Aussagen zu dem noch nicht abgeschlossenen Forschungsvorhaben unter der Leitung des FLI wurde schon oben hingewiesen. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es viele Veröffentlichungen, die sich mit reinen Toxinen befassen, wie z.B. der genannte Zellkulturtest der Botox-Hersteller. Die dargestellten Versuche werden aber als nicht einsatzfähig für die Routinediagnostik bewertet.

Zur Antwort 29 wurde die internationale Literatur nicht berücksichtigt. Der Nachweis von chronischem Botulismus beim Rind wurde 1922 und verschiedene Fälle als Zusammenfassung einzelner Veröffentlichungen 1928 veröffentlicht. In Zusammenfassungen der französischen (2002) und der britischen (2006, 2009) Lebensmittelbehörden wurde auf die Krankheitsform ebenfalls Bezug genommen.

Die Antwort 31 zeigt das administrative Dilemma, wen man nach Zahl der Erkrankungen fragt bei einer Krankheit, die es offiziell gar nicht gibt. Selbstverständlich gibt es auch bei Botulismus Differentialdiagnosen, die von verantwortungsbewussten Tierärzten abgehandelt werden müssen. Im Umkehrschluss muss es aber auch dann 1. den Tierärzten gestattet sein, die Diagnose Botulismus auszusprechen, und 2. den Behörden vorgeschrieben werden bei tausenden von betroffenen Betrieben tätig zu werden.

Ein gemeinsames Forschungsvorhaben durch Zusammenarbeit zu allen möglichen Aspekten unter der Regie der BLE hätte sicherlich eine grundlegende Bewertung dieser Erkrankung ermöglicht.

Prof. Dr. Helge Böhnelt