

BSE, Creutzfeldt-Jakob & Co.

oder

Ist Wahnsinn übertragbar?

Aktuelle Forschungsergebnisse verständlich dargestellt

Graduiertenkolleg „Molekulare Biologie und Pharmakologie“

Justus-Liebig-Universität Gießen:

Nicole Appel, Katrin Decker, Matthias Eberl, Annette Freist, Sabine Geis,
Moritz Haas, Monica Hackl, Holger Kost, Jens Kriese, Rita Krumscheid,
Holger Linnertz, Dieter Starke, Judith Tyczka, Manfred Wuhler

Version 13 vor Druck 1997

Die Autoren

Nicole Appel	Ärztin
Katrin Decker	Diplom- Physikerin
Matthias Eberl	Diplom- Biologe
Annette Freist	Diplom-Biologin
„Sabine Geis	Tierärztin
Moritz Haas	cand. med.
Monica Hackl	cand. med.
Holger Kost	Diplom-Chemiker
Jens Kriese	Diplom-Biologe
Rita Krumscheid	Diplom-Chemikerin
Holger Linnertz	Diplom-Chemiker
Dieter Starke	Tierarzt und Apotheker
Judith. Tyczka	Tierärztin
Manfred Wuhler	Diplom-Biochemiker

Wir danken dem Sprecher des Graduiertenkollegs,
Prof. Dr. Manfred Kröger
für seine vielfältige Unterstützung sowie
Prof. Dr. Detlev Riesner und Prof. Dr. Heino Diringer
für ihre Diskussionsbereitschaft.

Das Graduiertenkolleg wird finanziert vom Land Hessen und
der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Vorwort

Neben den Ingenieur- und Wirtschaftswissenschaften sind die Biowissenschaften eine der tragenden Säulen von Fortschritt und Wohlstand moderner Industriegesellschaften. Um Lebensvorgänge besser analysieren und verstehen zu können, ist die Anwendung fächerübergreifender neuer Methoden unabdingbar. Damit einhergehend verschwimmen die bislang oft scharf gezogenen Grenzen einzelner Fachdisziplinen mit ihren angestammten Verfahrens- und Denkweisen. In diesem Sinne hat die Molekularbiologie als eine junge, fächerübergreifende Disziplin viele Forschungsbereiche miteinander verknüpft und die Beantwortung bislang ungeklärter Fragen erst ermöglicht. Die Vermittlung und Nutzung neuer Lösungsansätze und Methoden besonders mit molekularbiologischem Hintergrund ist ein Ziel von Graduiertenkollegs in den Biowissenschaften.

Ein Graduiertenkolleg setzt sich aus Stipendiaten und den sie betreuenden Hochschullehrern zusammen. In dem Kolleg „Molekulare Biologie und Pharmakologie“ an der Justus-Liebig-Universität Gießen, dem die Autoren angehören, sind außer Naturwissenschaftlern auch Human- und Veterinärmediziner vertreten. Alle Stipendiaten erstellen eine eigenständige, wissenschaftliche Arbeit im Rahmen ihrer Promotion. Darüber hinaus verfolgt das Kolleg das Ziel, daß sich die Stipendiaten gegenseitig unterstützen und deshalb auch mit Themen benachbarter Disziplinen auseinandersetzen. Dies wird durch Praktika, Vorträge und Referate gefördert. Die Kenntnis von Stärken aber auch Schwächen der jeweils anderen Fachdisziplinen wird dadurch gefördert und stellt einen wichtigen Beitrag zur interdisziplinären Arbeit schon während der Ausbildung dar.

Eine Besonderheit dieses Gießener Graduiertenkollegs besteht darin, daß die Kollegiaten eines Jahrganges eine Informationsschrift erarbeiten, die einer breiteren Öffentlichkeit ein wissenschaftlich aktuelles Thema zugänglich machen soll. Dazu müssen die Autoren die Informationsquellen recherchieren, die Fachliteratur aber so aufarbeiten, daß die Inhalte auch dem interessierten Laien verständlich werden.

Wir haben uns als Thema „Prionen“ gewählt, da es sich dabei nicht nur um ein gesellschaftspolitisch hochaktuelles, sondern auch wissenschaftlich neues Gebiet handelt. Viele Befunde sind keinesfalls vollständig, teilweise widersprüchlich und werden oft kontrovers diskutiert. In diesem Sinne kann der Inhalt der einzelnen Kapitel oft nur als Momentaufnahme des sich in starkem Fluß befindlichen Wissens verstanden werden. Unsere Informationsschrift soll jedoch dazu beitragen, daß sich der interessierte Leser auf der Basis des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes selbst ein Bild zum Thema machen kann, ohne sich in der Fülle der Details zu verlieren.

Als Einstieg in die einzelnen Kapitel sind die beiden Einleitungen zum biochemischen und medizinischen Teil zu verstehen, die das benötigte Hintergrundwissen vermitteln sollen. Für weitergehende Betrachtungen sei auf die im Anschluß eines jeden Kapitels angefügte Literaturliste und Lehrbücher hingewiesen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Medizinischer Teil	1
Was sind spongiforme Enzephalopathien ?	1
Spongiforme Enzephalopathien bei Tieren	3
Scrapie	3
Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)	4
Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)	5
<i>Chronic Wasting Disease</i> (CWD)	6
Transmissible Nerzenzephalopathie (TME)	6
Spongiforme Enzephalopathie beim Strauß	7
Epidemiologie der tierischen Prionenerkrankungen	9
Die Epidemiologie der tierischen Prionenerkrankungen	9
Epidemiologie von <i>Scrapie</i>	9
Epidemiologie der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)	9
BSE im nächsten Jahrtausend — Geschichte oder Epidemie?	11
Epidemiologie der Felinen Spongiformen Enzephalopathie (FSE)	11
Epidemiologie der spongiformen Enzephalopathien bei anderen Huftieren	12
Spongiforme Enzephalopathien des Menschen	13
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)	13
Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom (GSS)	15
Kuru	15
Fatale Familiäre Insomnie (FFI)	16
Diagnose der spongiformen Enzephalopathien des Menschen	16
Therapieansätze	17
Epidemiologie der menschlichen Prionenerkrankungen	19
Epidemiologie der Kuru-Erkrankung	19
Epidemiologie der seit längerem bekannten Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	19
1. Die sporadisch auftretende Form	20
2. Die iatrogen übertragene Form der CJD	20
3. Die familiäre Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	20
Epidemiologie der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)	20
Vorhersagen über den Fortgang der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)	20
Epidemiologie des Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndroms (GSS)	21
Fatale familiäre Insomnie (FFI)	21
Übertragbarkeit spongiformer Enzephalopathien	22
Typen natürlich vorkommender spongiformer Enzephalopathien	22
Typen vom Menschen verursachter spongiformer Enzephalopathien	22
Spongiforme Enzephalopathien und Arzneimittelsicherheit	27
Übertragung von CJD durch Hormonpräparate	27
Übertragung durch Arzneimittel bei Tieren	28
Übertragung durch Blut und Blutprodukte	28
Maßnahmen der Behörden	28
Neurodegenerative Demenzen und Amyloid-Ablagerungen	32
Die Alzheimer-Krankheit	32
Die Plaquebildung	32
Das β -Amyloid-Protein	32
Erbliche Veranlagungen	34
Alzheimer und Prionen	34
Non-Alzheimer und Prionen	34
Amyloidosen und Prionen	34
Biochemischer Teil	36
Allgemeine biochemische Einführung	36

Die Prionentheorie — Das infektiöse Protein	38
Die Struktur des Prionenproteins	40
Modell zur Beschreibung von Prionen-Erkrankungen	44
Die Organisation des Prionenprotein-Gens	48
Unterschiede der Prionenprotein-Gene verschiedener Tierarten	50
Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen	50
Insertionen	51
Polymorphismen	53
Ausblick	53
Die Funktion des körpereigenen Prionenproteins (PrP^c)	55
Die Virustheorie	60
Die Theorie des NEMA-Virus von Harash Narang ⁸⁻¹⁴	61
b) Versuche zur Identifizierung der DNA ^{10,12}	62
Untersuchungen von Laura Manuelidis ^{1,2,5,6,7,15}	62
Untersuchungen von Heino Diringer ^{3,4}	64
Zusammenfassung	65
Legislativer Teil	67
BSE — Eine Chronologie	67
Programm der britischen Regierung zur Ausrottung von BSE	77
Schlußbetrachtung	81
Glossar	82
Index	88

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Registrierte BSE-Fälle pro Jahr erstellt nach den Daten von S.N. COUSENS und seinen Mitarbeitern ⁽¹¹⁾	10
Abb. 2: Ermittelte Daten aus den Werten von D.J. STEKEL und seinen Mitarbeitern ⁽¹⁴⁾	11
Abb. 3: Inzidenz der CJD in der Europäischen Union für das Jahr 1994 ⁽⁹⁾	19
Abb. 4: Abhängigkeit des Infektionsrisikos von der Art der Verabreichung des Medikamentes	29
Abb. 5: Schematische Darstellung der Prozessierung des b-Amyloid-Precursor-Proteins.....	33
Abb. 6: Modell für den Gestaltswechsel des Prionenproteins in die pathogene Form. Modifiziert nach Weissmann ⁽¹⁶⁾	42
Abb. 7: Bildhafte Vorstellung der Reaktionswege.....	46
Abb. 8: Infektion über die Artenschranken hinweg.....	47
Abb. 9 Die Organisation des Prionenprotein-Gens	49
Abb. 10: Struktur des Prionenproteins	50
Abb. 11 Nukleotidbasen, die durch ihre ähnliche Struktur bei Mutationen häufig betroffen sind.....	50
Abb. 12: Neuverteilung der genetischen Information während der Reifung der Keimzellen.....	52
Abb. 13: Schematische Darstellung der Lage und Verschaltung der Purkinjenzellen in der Kleinhirnrinde.....	57
Abb. 14: Synaptische Inhibition durch GABA	58
Abb. 15: Darstellung des NEMA-Virus (nach Narang)	62
Abb. 16: Schema des Modells von Diringer (mit freundlicher Genehmigung ⁴).....	65

Abkürzungsverzeichnis

[AMG](#) [Arzneimittelgesetz](#)

APP (engl. *amyloid precursor protein*) Amyloid-Vorläufer-Protein

[BABS](#) (engl. *born after bans*) [BABS; Rinder, die nach dem Verfütterungsverbot von Tierkörpermehl an Wiederkäuer vom 18.07.1988 geboren wurden.](#)

BAnz Bundesanzeiger

BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BGA Bundesgesundheitsamt

BgVV Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

BSE Bovine spongiforme Enzephalopathie

[cDNA](#) [ein-, bzw. Doppelsträngige DNA-Kopie](#)

CJD (engl. *Creutzfeldt-Jakob disease*) Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

CWD (engl. *chronic wasting disease*) spongiforme Enzephalopathie bei Wildwiederkäuern

ΔH Reaktionsenthalpie (bei einer chemischen Reaktion freiwerdende Energie)

da dalton

DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*) Desoxyribonukleinsäure

EEG Elektroenzephalogramm

[EU](#) [Europäische Union](#)

[ESP](#) [Europäische Schweinepest](#)

FFI Fatale Familiäre Insomnie

FSE Feline [S](#)pongiforme Enzephalopathie

GABA gamma-Aminobuttersäure

GB Großbritannien

GFAP *glial fibrillary acidic protein*, vermuteter Bindungspartner für das Prionprotein

GPI Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol

GSS Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom

hGH humanes

[MKS](#) [Maul- und Klauenseuche](#)

[mRNA](#) [Boten-RNA](#)

mtDNA [mitochondriale DNA](#)

[PCR](#) (engl. *polymerase chain reaction*) [Polymerase-Kettenreaktion](#)

[pH](#) (lat. *potentia hydrogenii*) [Maß für die Säurekonzentration](#)

PrP Prion-Protein

PrP^C Prion-Protein, normale zelluläre Form

PrP^{o/o} Prion-Protein knock-out Maus, Null-Null-Maus

PrP^{Sc} Prion-Protein, pathogene Scrapie-Form

RNA (engl. *ribonucleic acid*) Ribonukleinsäure

SAF Scrapie-assoziierte Fibrillen

SBO *Specified Bovine Offals*: Gehirn, Rückenmark, Tonsillen, Thymus, Milz, Därme

SBM *Specified Bovine Material*, anderer Begriff für SBO.

SDS (engl. *sodium dodecyl sulphate*) Natriumdodecylsulfat

SE Spongiforme Enzephalopathie

SEAC *Spongiform Encephalopathy Advisory Committee*

ssDNA (engl. *single-stranded DNA*) einzelsträngige DNA

[\(TFP\)](#) [Tubulofilament-ähnliche Partikel](#)

TSE transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathie

TME (engl. *transmissible mink encephalopathy*) transmissible Enzephalopathie der Nerze

vCJD neuartige Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)

[WHO](#) [Weltgesundheitsorganisation](#)

[ZNS](#) [zentrales Nervensystem](#)

Medizinischer Teil

Was sind spongiforme Enzephalopathien ?

Mit dem Begriff transmissible spongiforme Enzephalopathie bezeichnet man eine Gruppe von Erkrankungen, die sowohl beim Menschen als auch beim Tier auftreten. Den Namen haben sie erhalten, da sie übertragbar (transmissibel) sind und bei den betroffenen Lebewesen zu charakteristischen schwammartigen (spongiformen) Veränderungen des Gehirns (Enzephalon) führen. Die Endung „-pathie“ zeigt an, daß es sich um eine Erkrankung handelt.

Die möglichen Übertragungswege sind zur Zeit noch nicht für alle spongiformen Enzephalopathien abschließend geklärt. Von einigen Erkrankungen weiß man jedoch, daß sowohl die horizontale Übertragung, das heißt die Ansteckung innerhalb einer Gruppe beziehungsweise Herde, als auch die vertikale Weitergabe möglich ist. Von einer vertikalen Übertragung spricht man, wenn sich die Nachkommen bei der Mutter anstecken. Dies kann während der Schwangerschaft beziehungsweise Trächtigkeit oder um den Zeitpunkt der Geburt geschehen. Diese Art der Infektion wird auch als maternale Übertragung bezeichnet.

Im Gegensatz dazu sind die erblichen Formen der spongiformen Enzephalopathien keine Infektionen. Es kommt in diesen Fällen nicht zu einer Ansteckung, sondern im genetischen Material des Individuums ist eine Erbinformation enthalten, die die Erkrankung auslöst.

Eine Art Mittelweg zwischen diesen Möglichkeiten stellt die sogenannte genetische Disposition dar. Hier ist im Erbmaterial des Menschen oder des Tieres eine Variante enthalten, die zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber dem Erreger führt. Zum Ausbruch der Erkrankung ist aber eine Infektion erforderlich.

Wie eine solche Infektion erfolgt und was letztlich die infektiöse Einheit darstellt, ist für die spongiformen Enzephalopathien in weiten Teilen nicht geklärt. Auch darüber, wie im Körper die Auseinandersetzung mit dem infektiösen Material abläuft, ist nur wenig bekannt. Bei Versuchen an Hamstern wurde festgestellt, daß es nach der Aufnahme von infektiösem Futter zu einer Anreicherung von krankmachenden Partikeln in den Lymphknoten des Darmes, in der Milz und in anderen lymphatischen Geweben kommt. Danach erfolgt aufsteigend entlang der Nervenbahnen eine Besiedelung des Gehirns und teilweise auch des Rückenmarkes¹. Diese beiden Anteile des Nervensystems werden zusammenfassend auch als zentrales Nervensystem (ZNS) bezeichnet. Sowohl im Gehirn und als auch im Rückenmark wird eine weitere Unterteilung in die graue und die weiße Substanz vorgenommen. Bei den transmissiblen spongiformen Enzephalopathien ist vor allem die graue Substanz verändert, während die weiße Substanz kaum betroffen ist.

Die Zeitspanne, die zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten Symptome liegt (Inkubationszeit), ist bei den spongiformen Enzephalopathien unterschiedlich. Im Vergleich mit anderen Infektionskrankheiten fällt jedoch auf, daß es sich immer um verhältnismäßig lange Inkubationszeiten handelt, die teilweise Jahre oder Jahrzehnte betragen können.

Die klinischen Symptome, das heißt die bei einer körperlichen Untersuchung erfaßbaren Anzeichen einer Erkrankung, bestehen vor allem im Ausfall von Leistungen des zentralen Nervensystems. Nach schleichendem Beginn der Krankheit werden die Beschwerden im Laufe der Zeit immer deutlicher. Alle spongiformen Enzephalopathien enden tödlich.

Beim Menschen steht bei den meisten Formen die Demenz, der Verlust erworbener geistiger Fähigkeiten, an erster Stelle. Die Patienten sind nicht mehr in der Lage, Umweltreize richtig zu verarbeiten und angemessen auf sie zu reagieren. Das Erinnerungsvermögen und die Fähigkeit sich zu orientieren sind typischerweise beeinträchtigt und es kommt zu Veränderungen der Persönlichkeit².

Bei Tieren ist der Verlust geistiger Fähigkeiten nicht so einfach festzustellen. Allerdings fällt bei häufigem Umgang mit den Tieren auf, daß diese anders als früher auf ihre Umwelt reagieren.

Von diesen Symptomen sind die Störungen der Sensorik, also der Wahrnehmung der Umwelt mit Hilfe der Sinnesorgane, häufig schwer zu unterscheiden. Auch aufgrund der veränderten Sinneseindrücke kann es zu abnormalen Reaktionen auf Umweltreize kommen. Der Unterschied zu dem oben genannten Verlust der geistigen Fähig-

keiten besteht darin, daß hier schon die Wahrnehmung und nicht erst die Verarbeitung derselben verändert ist. Beide Störungen können sich aber klinisch in der gleichen Art und Weise äußern und sind daher schwierig voneinander abzugrenzen.

Die Störungen der Motorik sind sowohl bei menschlichen als auch bei tierischen Patienten auffällig. Zielgerichtete und koordinierte Bewegungen können nicht mehr ausgeführt werden. Man bezeichnet diese Veränderungen zusammenfassend als Ataxie. In der Bewegung werden sie besonders deutlich. Die Länge der einzelnen Schritte ist unterschiedlich und das Gehen auf einer geraden Linie wird unmöglich.

Diese verschiedenen, schon durch Beobachtung wahrnehmbaren Symptome sind durch den Verlust von Nervenzellen (Neuronen) in bestimmten Bereichen des Gehirns und des Rückenmarks bedingt. Als Folge des Absterbens der Nervenzellen entsteht eine reaktive Gliose, das heißt durch die Degeneration des Nervengewebes kommt es zu einer Vermehrung der Gliazellen. Sie haben die Funktion, die anfallenden Zelltrümmer zu beseitigen. Dieser Zelltyp ist bei einer mikroskopischen Untersuchung von infiziertem Hirngewebe oft deutlich sichtbar.

Das schwammartige Bild, das man bei allen spongiformen Enzephalopathien bei der histologischen Untersuchung feststellt, wird durch Löcher sowohl in den Nervenzellen als auch zwischen ihnen hervorgerufen. Diese Vakuolen treten typischerweise sowohl in der linken und rechten Gehirnhälfte mit dem gleichen Verteilungsmuster auf. Sie sind vor allem im Bereich der grauen Substanz zu finden.

Bei der feingeweblichen Untersuchung, die sich üblicherweise an eine Sektion (Q...) anschließt, wird neben anderen Organen das Gehirn des toten Menschen oder Tieres so aufbereitet, daß es anschließend in hauchdünne Schnitte zerteilt werden kann. Diese werden dann unter dem Mikroskop untersucht und bilden zusammen mit den Ergebnissen der vorangegangenen Zerlegung die Grundlage der Diagnose. Bei all diesen Erkrankungen findet man Ablagerungen eines vom Körper selbst produzierten Proteins, das allerdings in einer veränderten Form vorliegt. Dieses Eiweiß ist das sogenannte Prionenprotein (PrP). Die Ablagerungen können diffus oder als PrP-Plaques auftreten, das heißt als Anhäufungen von Prionenprotein. Man kann sie mittels einer speziellen Färbung mikroskopisch nachweisen.

Unter Umständen reichen die Befunde, die sich aus der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung ergeben, nicht aus, um sicher zu beweisen, daß es sich bei der Erkrankung um eine spongiforme Enzephalopathie gehandelt hat. In diesen Fällen schließen sich weiterführende Untersuchungen an. Eine Möglichkeit stellt der elektronenmikroskopische Nachweis der scrapie-assoziierten Fibrillen (SAF) dar, die ihrerseits aus diesen speziellen Proteinen bestehen. Eventuell kann es aber nötig sein, durch einen Übertragungsversuch auf Labormäuse oder -hamster die Infektion nachzuweisen.

Literatur:

1. Engels M (1991): Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). Landwirtschaft Schweiz 4, 516-520.
2. Pschyrembel (1990) Klinisches Wörterbuch 256. Aufl.. De Gruyter, Berlin, New York.

Spongiforme Enzephalopathien bei Tieren

Scrapie

Von den spongiformen Enzephalopathien bei Tieren ist *Scrapie*, im deutschen Sprachraum auch Traberkrankheit genannt, die am längsten bekannte Erkrankung. Sie wurde beim Schaf schon Mitte des 18. Jahrhunderts in England und in Deutschland beschrieben¹⁰. Heute tritt *Scrapie* in fast allen Ländern der Erde auf, in denen Schafhaltung betrieben wird¹³. Eine Ausnahme sind Australien und Neuseeland, wo es mit radikalen Keulungsprogrammen gelang, die Krankheit auszumerzen.

In der Bundesrepublik Deutschland sind zwischen 1945 und 1990 keine Fälle der Traberkrankheit bekannt geworden. In den Jahren 1990 und 1991 trat in drei Zuchtherden von Suffolkschafen *Scrapie* auf, nachdem Tiere aus Frankreich zugekauft worden waren¹¹.

Die Berichte von *Scrapie* bei Ziegen sind jüngerer Datums. Die erste Beschreibung einer natürlichen Infektion stammt aus dem Jahre 1942¹⁰. Mittlerweile ist bekannt, daß auch eine Übertragung auf Mufflons (*Ovis musimon*) möglich ist¹².

Die Übertragung beim Schaf erfolgt sowohl horizontal innerhalb der Herde, als auch vertikal vom Mutterschaf auf das Lamm¹⁰.

Der wohl wichtigste Übertragungsweg ist die orale Aufnahme des Scrapie-Erregers mit dem Futter und eventuell auch mit dem Wasser. Aus Island liegen Berichte vor, daß kontaminierte Weiden länger als drei Jahre infektiös blieben¹¹. Die Verseuchung des Grases erfolgt in erster Linie bei der Geburt von Lämmern, da sowohl Fruchtwasser als auch Nachgeburt hoch infektiös sind¹⁰. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion steigt für das Muttertier, aber auch für andere Schafe aus der Herde, von Lammung zu Lammung, da Schafe die Nachgeburt für gewöhnlich fressen¹¹.

Die Ansteckung der Lämmer erfolgt um den Geburtszeitpunkt herum. Dabei hat sich gezeigt, daß auch Lämmer von Scrapie-infizierten Müttern, die sofort nach der Geburt abgesetzt und dann mit der Flasche aufgezogen wurden, an der Traberkrankheit erkrankten¹⁰. Auch beim Embryotransfer sind vertikale Übertragungen nachgewiesen worden¹¹.

Im Gegensatz dazu ist die maternale Übertragung bei der Ziege nicht bekannt. Hier kann eine Infektion von anderen Ziegen oder auch von Schafen ausgehen. In einigen Fällen gibt es auch Hinweise, daß kontaminiertes Tiermehl für Ziegen die Infektionsquelle gewesen ist¹³.

Beim Schaf weiß man, daß die Inkubationszeit bis zu einem gewissen Grad von der genetischen Disposition der Tiere abhängt¹¹. Daraus ergibt sich für einige Rassen, zum Beispiel Suffolks, eine besondere Empfänglichkeit für Scrapie¹⁰, während andere Rassen als resistent gelten. Dies bedeutet aber nur, daß die Erkrankung zu Lebzeiten des Schafes nicht zum Ausbruch kommt¹⁵. Eine Infektion der Tiere kann trotzdem erfolgt sein.

Ein solcher Zusammenhang ist bei Ziegen nicht nachgewiesen¹³.

Erkrankungen treten bei Schafen vor allem zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr auf¹¹. Dies ist durch die lange Inkubationszeit von mindestens 16 Monaten bedingt¹².

Zu den allgemeinen Symptomen der Traberkrankheit gehört eine fortschreitende Abmagerung¹³, die zu einer Schwächung der Tiere bis hin zum Festliegen führt¹¹. Der Tod tritt üblicherweise innerhalb weniger Wochen, teilweise aber auch erst nach einigen Monaten ein^{11,13}. Zum Ende hin kann die eigentliche Erkrankung eventuell durch Symptome von anderen Krankheiten überlagert werden, die durch die Schwächung der Schafe erst ermöglicht wurden¹¹. Derartige Gewichtsverluste sind bei Ziegen nicht feststellbar¹³.

Bei an Scrapie erkrankten Schafen und Ziegen treten typische Verhaltensänderungen auf. Die Tiere sind schreckhaft und übererregbar. Geringe Einwirkungen aus der Umwelt führen zum Zittern, eventuell auch zum Zusammenbruch. Einige Tiere werden unruhig, während bei anderen Schläfrigkeit vorherrscht¹¹. Ziegen lassen sich oftmals nicht mehr melken¹³.

Ein klassisches Symptom beim Schaf ist der Juckreiz. Er ist meist so ausgeprägt, daß die Tiere die Wolle verlieren und sich wundscheuern. Rücken, Flanken und Schenkel sind bevorzugt betroffen sind. Einer der ältesten Tests für Scrapie beruht auf dieser Sensibilitätsstörung. Wenn man den erkrankten Tieren den Rücken kratzt, heben sie den Kopf und führen mit den Lippen Knabberbewegungen aus¹¹. Diese sogenannte Nibbling-Reaktion ist allerdings nicht spezifisch für Scrapie, sondern zeigt lediglich den auftretenden Juckreiz an. Bei der Ziege tritt Juckreiz meist nicht auf¹⁴.

Der dritte Symptomkomplex besteht aus den Bewegungsstörungen. Die Schafe und Ziegen verlieren die Fähigkeit, sich koordiniert zu bewegen und können daher Hindernisse nicht mehr überspringen. Diese Ataxien betreffen

zuerst vor allem die Hinterhand, greifen später aber auch auf die Vordergliedmaßen über¹¹. Besonders bei engen Wendungen und beim Rückwärtsgehen stolpern die Tiere, knicken ein oder stürzen.

Sowohl bei Schafen als auch bei Ziegen sind verschiedene Verlaufsformen der Scrapie bekannt. Bei der Ziege spricht man von einer nervösen oder schläfrigen und einer juckenden Form. Beim Schaf haben die unterschiedlichen Verläufe keine speziellen Namen erhalten. Es ist aber beschrieben, daß zum Beispiel in Island Scrapie beim Schaf teilweise ohne Juckreiz verläuft, während in bestimmten Regionen in Indien der Juckreiz im Vordergrund steht und die Bewegungsstörungen fehlen¹⁰.

Ein Nachweis von Scrapie ist am lebenden Tier nicht sicher möglich. Beim Schaf gibt es einen Test für solche Tiere, die noch keine Symptome zeigen. Es wird über eine Nadel eine kleine Menge Lymphknotengewebe entnommen, in der man versucht, die Infektiosität nachzuweisen. Dieser Test ist jedoch nur im positiven Fall beweisend, also wenn eine Infektion festgestellt wird. Bei einem negativen Ergebnis kann keine sichere Aussage darüber gemacht werden, ob die Infektion tatsächlich nicht stattgefunden hat oder nur die Anwesenheit des Erregers nicht nachgewiesen werden konnte.

In der Sektion findet man keine typischen Veränderungen. Durch möglicherweise aufgetretene Folgeerkrankungen kann in einigen Fällen sogar ein anderes Krankheitsbild vorgetäuscht werden.

Durch die histologische Untersuchung des Gehirns wird dann die klinische Diagnose gesichert. Charakteristisch ist eine bilateral symmetrische Vakuolisierung der Nervenzellen der grauen Substanz, wenn diese zusammen mit einer Vermehrung der Gliazellen auftritt. Sowohl Entzündungsreaktionen als auch eine Immunantwort fehlen¹¹.

Ebenso wie BSE ist die Traberkrankheit in Deutschland anzeigepflichtig, das heißt schon der Verdacht einer Erkrankung muß der zuständigen Behörde gemeldet werden. Diese kann dann die Tötung der Tiere oder eine amtliche Beobachtung anordnen. Auch eine Kombination beider Maßnahmen ist möglich. Um der Einschleppung aus anderen Staaten vorzubeugen, wurden Importverbote erlassen, zum Beispiel für Zuchtschafe aus Großbritannien¹¹.

Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)

Die bovine spongiforme Enzephalopathie ist eine beim Rind auftretende Form der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien. Im Gegensatz zu anderen Krankheiten dieses Formenkreises ist BSE eine sehr junge Erkrankung. Sie ist das erste Mal im April 1985 in Großbritannien beobachtet worden³. Mittlerweile wurden auch aus anderen Ländern Fälle von an BSE erkrankten Rinder bekannt. Allerdings handelte es sich in den meisten Fällen um Tiere, die ursprünglich aus Großbritannien importiert worden waren⁴.

Zuerst war man sich nicht darüber im Klaren, was zu der Entstehung dieser neuen Krankheit geführt haben könnte. Mittlerweile wird es aber als gesichert angesehen, daß die Verfütterung von *Scrapie*-infizierten Schafskadavern der Auslöser für die Epidemie gewesen ist². Diese waren im Rahmen der Herstellung von Tierkörpermehl nur ungenügend sterilisiert worden⁴.

Ob auch eine Übertragung von Rind zu Rind möglich ist, konnte bis jetzt nicht sicher geklärt werden. Allerdings weiß man heute, daß zumindest unter bestimmten Voraussetzungen eine Übertragung vom Muttertier auf das Kalb möglich ist⁶.

Eines der Hauptprobleme, das die Erforschung dieser Erkrankung so schwierig und langwierig macht, ist die lange Inkubationszeit. Im Fall von BSE vergehen mindestens 1 ½ Jahre zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten sichtbaren Symptome⁴. Als maximale Inkubationszeit werden bis zu elf Jahre angenommen¹. Dies ist ein Alter, das die meisten Kühe heute gar nicht mehr erreichen, da sie vorher geschlachtet werden.

Außerdem hat sich gezeigt, daß nicht alle Tiere, die mit dem verseuchten Futter ernährt worden sind, später tatsächlich erkranken. Man nimmt daher an, daß mindestens ein weiterer Faktor nötig ist, um eine Erkrankung auszulösen. Hier wird unter anderem auch ein genetischer Einfluß diskutiert⁷.

Aufgrund der langen Inkubationszeit erkranken nur erwachsene Rinder an BSE. Die Krankheit tritt überwiegend bei vier- bis sechsjährigen weiblichen Tieren auf, die zum Zwecke der Milcherzeugung gehalten werden⁴. Diese Verteilung entsteht dadurch, daß vor allem dieser Nutzungsgruppe während der Aufzucht Kraftfutter gefüttert wird, bei dem Tierkörpermehl verarbeitet wurde. In Deutschland ist diese Art des Futters allerdings immer unüblich gewesen.

Die Erkrankung dauert meist zwei bis drei Monate⁵. Als allgemeine Anzeichen treten eine fortschreitende Abmagerung und der Rückgang der Milchleistung auf. Zusätzlich findet man Störungen, die in dieser Kombination typisch für die spongiformen Enzephalopathien sind. Die Betreuer der Tiere bemerken meist zuerst die Veränderungen des Verhaltens. Sie zeigen sich in Form von Schreckhaftigkeit, Ängstlichkeit oder auch als erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der gewohnten Umgebung. Die Folge davon kann sein, daß alltägliche Verrichtungen, wie zum Beispiel das Melken oder das Treiben der Tiere in den Melkstand, nicht mehr möglich sind. Die Rinder setzen sich dagegen mit Tritten oder anderweitig zur Wehr.

Weitere häufig zu beobachtende Verhaltensänderungen sind andauerndes Belecken der Nase, Zähneknirschen und Zittern oder Muskelzuckungen. Diese treten vor allem im Bereich des Kopfes (Ohren, Augenlider) auf, können aber auch andere Körperteile oder das gesamte Rind betreffen.

Eine weitere Gruppe von Symptomen läßt sich unter dem Oberbegriff der Sensibilitätsstörungen zusammenfassen. Darunter versteht man die veränderte Wahrnehmung der Umweltreize durch das Tier. Gerade Geräusche, Berührungen und Licht führen zu Überreaktionen. So kann zum Beispiel das Zufallen der Stalltür zu einer derartigen Erregung bei erkrankten Tieren führen, daß sie niederstürzen. In anderen Fällen wurde berichtet, daß Fliegen, die den Kopf des Rindes umschwärmten, eine ängstliche Nervosität und letztlich die Flucht der Kuh bewirkt haben.

Wenn man die Bewegungen erkrankter Rinder beobachtet, fällt vor allem ein immer steifer und unsicherer werden der Gang auf. Später ist das Tier nicht mehr in der Lage, seine Gliedmaßen zu kontrollieren. Die Kühe knicken in der Hinterhand ein, oder die Gliedmaßen werden übermäßig angehoben.

Eine sichere Diagnose ist am lebenden Rind nicht möglich⁸. Allerdings lassen sich die meisten anderen Erkrankungen, die bei Rindern mit einer ähnlichen Symptomatik einhergehen (zum Beispiel Stoffwechselstörungen oder Vergiftungen), durch eine sorgfältige tierärztliche Untersuchung ausschließen.

Letztlich beweisend ist allerdings nur der histologische Befund des entsprechend präparierten Gehirns. Typischerweise sieht man die bilateral symmetrischen spongiformen Veränderungen vor allem in Bereich des Stammhirns⁹. Die Vakuolen treten überwiegend in den Nervenzellen der grauen Substanz auf. Das umliegende Gliageewebe ist reaktiv vermehrt.

Schon der Verdacht einer BSE-Erkrankung muß der zuständigen Behörde gemeldet werden, da es sich um eine in Deutschland anzeigepflichtige Erkrankung handelt⁸. Das Veterinäramt ordnet dann alle weiteren Maßnahmen wie die Tötung beziehungsweise die Beobachtung der verdächtigen Tiere an.

Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)

Seit 1990 wurden in Großbritannien auch bei Katzen spongiforme Enzephalopathien gefunden¹⁶. Außerhalb von Großbritannien wurde der erste Fall von FSE im April 1995 aus Norwegen gemeldet¹⁷. Aber auch für Zookatzen (Puma und Gepard) gibt es vereinzelte Beschreibungen entsprechender Erkrankungen^{18,19}.

Durch eine retrospektive Untersuchung wurde belegt, daß vor März 1990 keine spongiformen Veränderungen im Gehirn von Katzen aufgetreten waren.⁽¹⁹⁾ Man schließt daraus, daß es sich um eine neue Erkrankung bei Katzen handelt.

Der Übertragungsweg konnte noch nicht geklärt werden. Bei den vorliegenden Fällen ließen sich keine Übereinstimmungen bezüglich der Fütterung finden. Es erkrankten sowohl Katzen, die nur übliches Fertigfutter bekommen hatten, als auch solche Tiere, die mit Tischabfällen ernährt worden waren. Ob das Alter, das Geschlecht oder ähnliche Merkmale eine Infektion begünstigen, konnte aufgrund der relativ geringen Zahl von Fällen nicht geklärt werden¹⁹.

Wie auch bei den anderen tierischen spongiformen Enzephalopathien treten bei Katzen mit FSE Verhaltensänderungen auf. Meist sind dies die ersten Symptome, die den Besitzern auffallen. Die Katzen werden ängstlich und meiden den Kontakt zu Menschen oder zu anderen Artgenossen. Teilweise verlassen die Tiere das Haus nicht mehr und verstecken sich. Bei einigen Katzen treten grundlose Aggressionen auf. Teilweise erscheinen die Tiere wie geistesabwesend¹⁹, während andere Anfälle von Hyperaktivität zeigen¹⁶.

Auch bei der feline spongiformen Enzephalopathie treten motorische Störungen auf. Vor allem die Hinterhand ist von der Ataxie betroffen, teilweise werden die Bewegungen stehschrittartig. Durch ein fehlerhaftes Einschätzen von Entfernungen sind erkrankte Tiere nicht mehr in der Lage, gezielt zu springen¹⁹. Wenn die Bewegungsstörungen später auch auf die Vordergliedmaßen übergreifen, können die Katzen nicht mehr selbständig stehen^{16,17}. Auch das Aufstehen ohne Hilfe wird unmöglich¹⁶. Die Aufnahme von Futter und Wasser¹⁷ beziehungsweise das Absetzen von Harn und Kot ist gestört¹⁹.

Sensibilitätsstörungen stellen die dritte Gruppe von Symptomen dar. Die Katzen werden überempfindlich gegen Berührungen und Geräusche. Das Anfassen der Tiere kann ein Zittern, vor allem an Kopf und Ohren, auslösen. Aufgrund der veränderten Empfindlichkeit vernachlässigen einige Katzen die Pflege ihres Fells, während andere ihr Haarkleid exzessiv belecken¹⁹.

Der Nachweis der FSE ist am lebenden Tier nicht sicher möglich¹⁹. Auch die Sektion erbringt keine eindeutigen Hinweise auf die vorliegende Erkrankung, erst die histologische Untersuchung des Gehirns ermöglicht eine sichere Aussage. Bei der feline spongiformen Enzephalopathie findet man die bilateral symmetrischen Vakuolen in den Nervenzellen der grauen Substanz und die reaktive Gliose¹⁶.

Chronic Wasting Disease (CWD)

Diese spongiforme Enzephalopathie trat das erste Mal 1967 in Fort Collins, Colorado, bei dort gehaltenen Maultierhirschen auf. Ebenfalls in diesem Wildgehege wurde im Jahr 1979 eine vergleichbare Erkrankung auch beim Felsengebirgswapiti beobachtet. Teilweise waren bis zu 80% der Maultierhirsche des Wildparks betroffen. Aber auch in Wildgehegen in Wyoming erkrankten Tiere²⁰.

1988 und 1990 trat in England bei in Zoos gehaltenen Nyala und einer Elenantilope eine vergleichbare Symptomatik auf. Der Verdacht der spongiformen Enzephalopathie wurde bei der histologischen Untersuchung bestätigt^{22,23}. Bei diesen Tieren erhielt die Erkrankung den Namen *Exotic Ungulate Encephalopathy*, was übersetzt 'Enzephalopathie der exotischen Huftiere' bedeutet. Auch für Kalahari-Gemsböcke, Kudu- und Oryxantilopen liegen Berichte über entsprechende Erkrankungen vor⁴.

Die Übertragung innerhalb der Wildgehege findet vermutlich durch direkten Kontakt statt²¹. In Colorado hatten Maultierhirsche darüber hinaus auch noch Kontakt zu anderen Wildwiederkäuern, Hausrindern, Hausschafen und -ziegen, so daß auch diese als Infektionsquellen in Frage kommen²⁰. In den Zoos war die Verfütterung von kontaminiertem Tiermehl für den Ausbruch der Erkrankungen verantwortlich. Darüber hinaus wurden bei Kudus einige Fälle von einer Übertragung vom Muttertier auf das Kalb nachgewiesen⁴.

In den Wildgehegen tritt die Chronic Wasting Disease nur bei Tieren auf, die schon seit mehreren Jahren in Gefangenschaft gehalten werden. Kühe, Bullen und Kastraten sind gleichermaßen betroffen^{20,21}.

Als erste Anzeichen für die Erkrankung fallen den Pflegern meist Persönlichkeits- beziehungsweise Verhaltensänderung auf. Die Tiere erscheinen nervös oder sind übererregbar²¹. Teilweise zeigen sie aber auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Teilnahmslosigkeit gegenüber der Umgebung. Die Tiere stehen dann mit gesenktem Kopf, hängenden Ohren und starrem Blick da^{20,21}. Einige Zeit später ist das Verhalten wieder normal.

Ein vermehrter Fluß von Speichel und Zähneknirschen werden häufig beobachtet. Bei einigen Tieren tritt eine Lähmung der Gesichtsmuskulatur auf. Diese Paralyse greift eventuell auch auf den Schlund über und führt zu dessen Ausweitung. Das Futter kann deshalb nicht mehr richtig abgeschluckt werden und wird wieder hochgewürgt.

Im Laufe der Zeit magern die betroffenen Tiere mehr und mehr ab, um letztlich völlig entkräftet zum Festliegen zu kommen. Diese Schwächung begünstigt das Auftreten anderer Infektionen.

Erste Hinweise auf das Vorliegen von CWD bekommt man, neben den beschriebenen klinischen Symptomen, in der Sektion. Der Pansen vieler Tiere enthält vermehrt Flüssigkeit, aber auch Sand und Steinchen sind in größeren Mengen zu finden. Andere Veränderungen sind meist durch die Schwächung der Tiere bedingt.

Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns findet man die typischen Anzeichen einer spongiformen Enzephalopathie, wie sie schon in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben wurden^{20,21}.

Transmissible Nerzenzephalopathie (TME)

Bei Zuchtnerzen wurde bereits 1947 auf Farmen in Wisconsin und Minnesota eine bis dahin unbekannte Erkrankung beobachtet. Zuerst beschrieben wurde sie 1964 von Hartsough und Burger. Bis 1995 traten auf Farmen in den USA insgesamt 5 Ausbrüche auf²⁶. Aber auch aus Europa, Kanada und Skandinavien wurde vereinzelt das Vorkommen einer übertragbaren spongiformen Enzephalopathie bei Zuchtnerzen (engl. *mink*) berichtet. Die geographische Verteilung der TME beschränkt sich auf Nordamerika und Europa.

Zoologisch korrekt wäre es, auch im deutschen Sprachraum von *minks* beziehungsweise von Transmissibler Mink-Enzephalopathie (TME) zu sprechen, denn die Vorfahren der Farmerneze waren nordamerikanische *minks*. Diese und unsere einheimischen Nerze unterscheiden sich geringfügig und gehören unterschiedlichen Arten an. Trotzdem hat sich im Deutschen die Bezeichnung Nerz statt *mink* eingebürgert.

Man fand relativ schnell heraus, daß verfüttertes Fleisch von *Scrapie*-infizierten Schafen die Ansteckungsquelle gewesen sein mußte^{26,31}. Allerdings gibt es eine Forschergruppe, die darauf hinweist, daß einem Teil der infizierten Nerze niemals Schaffleisch gefüttert wurde. Auf einer Farm hatten die Tiere immer nur Rinder- und Pferdefleisch aus Notschlachtungen erhalten. Die Arbeitsgruppe folgert daraus, daß es auch in den USA eine bisher unbekannte spongiforme Enzephalopathie beim Rind geben muß. Sie scheint allerdings einen anderen Verlauf als BSE in Großbritannien zu haben^{26,30}.

Die horizontale Übertragung innerhalb einer Population von Nerzen ist nicht häufig und kommt wohl nur dann vor, wenn Kannibalismus möglich ist²⁷. Für eine Übertragung vom Muttertier auf die Nachkommen gibt es keinerlei Hinweise³². Allerdings treten nach einer Infektion der Mutterneze mit Transmissibler Nerzenzephalopathie sehr häufig Totgeburten und Mißbildungen bei den Jungen auf²⁹.

Die experimentell ermittelte Inkubationszeit beträgt nach der Aufnahme infizierten Futters sieben bis zehn Monate²⁹. Dies erklärt, warum nur Zuchttiere ab einem Alter von sechs Monaten erkranken²⁸. Nerze, deren Pelz verarbeitet werden soll, werden schon vor dem Auftreten der Symptome getötet. Bei einigen Ausbrüchen waren praktisch alle Elterntiere betroffen³².

Die Dauer der Erkrankung wird mit zwei Tagen bis sechs Wochen angegeben²⁹. Bei allen Tieren treten im Laufe der Krankheit Gewichtsverlust, Schwäche und ein glanzloser Pelz als Ausdruck einer Störung des Allgemeinbefindens auf¹⁰. Viele der betroffenen Nerze zeigen ein tollwutähnliches Verhalten²⁹. Sie sind erregt, aggressiv und schreien laut. Relativ typisch scheint es zu sein, daß die Tiere versuchen, sich selbst in den Schwanz zu beißen. Andere Nerze fallen durch ein gleichgültiges Verhalten bis hin zur Schläfrigkeit auf²⁸.

Wenn man die Tiere in der Ruhe beobachtet, stellt man eine veränderte Körperhaltung fest. Der Rücken wird aufgekrümmt und der Schwanz bogenförmig über den Rücken gehalten^{28, 10}. Die Bewegungen der Nerze sind verlangsamt und erscheinen unkoordiniert, steif und ruckartig^{29, 32}. Die Tiere sind nicht mehr in der Lage, sich auf den Hinterbeinen aufzurichten.

Wie schon bei den anderen spongiformen Enzephalopathien ist ein sicherer Nachweis nur nach dem Tod der Nerze möglich. Auch bei der Transmissiblen Nerzenzephalopathie sind bei der histologischen Untersuchung des Gehirns die bilateral symmetrischen schwammartigen Veränderungen vor allem in der grauen Substanz zu finden. Allerdings ist beim Nerz, im Gegensatz zu den anderen Tierarten, nur das Großhirn von den Veränderungen betroffen. In den anderen Teilen des zentralen Nervensystems sind keine Veränderungen nachweisbar. Neben den zugrunde gegangenen Nervenzellen findet man auch bei dieser Erkrankung eine Zunahme des Gliagewebes²⁹.

Spongiforme Enzephalopathie beim Strauß

Im Herbst 1986 erkrankte in einem Zoo in Deutschland eine erwachsene Straußenhenne. Sie zeigte dabei eine Symptomatik, die auf eine Störung des zentralen Nervensystems schließen ließ. Kurz zuvor war ein männliches Tier mit dem gleichen Krankheitsbild verstorben.

Die Erkrankung begann schleichend und verschlimmerte sich im Laufe der Zeit. Die Strauße zeigten Gleichgewichtsstörungen, unkoordinierte Bewegungen und dadurch bedingt Probleme bei der Futteraufnahme.

Den Tieren waren pflanzliche Futtermittel, kommerzielles Hennenfutter und auch rohes Fleisch gefüttert worden. Dieses stammte aus Notschlachtungen in der Umgebung des Zoos. Die übrigen Strauße des Geheges zeigten keinerlei Anzeichen für eine Erkrankung.

Bei der Sektion fand man im Gehirn des Tieres die typischen Zeichen einer spongiformen Enzephalopathie: bilateral symmetrische Vakuolisierungen in den Nervenzellen, Untergang von Neuronen und eine geringe Vermehrung des Gliagewebes.

Der diesem Kapitel zugrunde liegende Artikel ist nach Meinung der Autoren vermutlich der erste Bericht über eine spongiforme Enzephalopathie bei einem Strauß, eventuell bei einem Vogel überhaupt. Allerdings gibt es zu diesem Thema keine sehr umfangreiche Literatur.

Literatur:

1. Wells G. A. H. *et al.* (1987): A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121, 419-420
2. Straub O. C. (1990): Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Deutsches Tierärzteblatt* 5, 328-329
3. Stöber M. (1990): Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Deutsche Tierärztl. Wochenschrift* 97, 540-544
4. Groschup M. H. und Haas B. (1994): Die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Fleischwirtschaft* 74, 633-636
5. Truyen U. und Kaaden O. R. (1990): BSE, die bovine spongiforme Enzephalopathie. *Tierärztl. Praxis* 18, 463-468
6. Anonym (1996): BSE: Neues zu Übertragungswegen. *Deutsches Tierärzteblatt* 9, 826
7. Wijeratne W. V. S. und Curnow R. N. (1990): A study of the inheritance of susceptibility to bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 126, 5-8
8. Braun U. *et al.* (1997): Klinischer Untersuchungsgang bei Verdacht auf Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Deutsches Tierärzteblatt* 2, 104-109
9. Wacker K. *et al.* (1990): Bovine spongiforme Enzephalopathie – eine neue Slow-Infektion beim Rind. *Mh. Vet.-Med.* 45, 739-741
10. Lehr C. (1979): Die Traberkrankheit (Scrapie) der Schafe. *Vet. Diss, Hannover*
11. Kümper H. (1994): Scrapie aus klinischer Sicht. *Tierärztl. Praxis* 22, 115-120
12. Straub O. C. und Weiland F (1992): Nachweis der Traberkrankheit bei Schafen in Deutschland. *Tierärztl. Umschau* 47, 338-342
13. Wood J. N. L. *et al.* (1992): Natural scrapie in goats: case histories and clinical signs. *Vet. Rec.* 131, 66-68
14. Andrews A. H. *et al.* (1992): Clinical observations on four cases of scrapie in goats. *Vet. Rec.* 130, 101
15. Engels M. (1991): Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Landwirtschaft Schweiz* 4, 516-520
16. Wyatt J. M. *et al.* (1990): Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.* 126, 513
17. Bratberg D. *et al.* (1995): Feline spongiform encephalopathy in a cat in Norway. *Vet. Rec.* 136, 444
18. Willoughby K. *et al.* (1992): Spongiform encephalopathy in a captive puma (*Felis concolor*). *Vet. Rec.* 131, 431-434
19. Hewicker-Trautwein M. (1994): Die feline spongiforme Enzephalopathie. *Kleintierpraxis* 39, 821-844
20. Williams E. S. und Young S. (1980): Chronic Wasting Disease of captive Mule Deer: A spongiform Encephalopathy. *J. Wildlife Dis.* 16, 89-98
21. Williams E. S. und Young S. (1982): Spongiform encephalopathy of Rocky Mountain Elk. *J. Wildlife Dis.* 18, 465-471
22. Jeffrey M. und Wells G. A. H. (1988): Spongiform encephalopathy in a Nyala (*Tragelaphus angasi*). *Vet. Pathol.* 25, 398-399
23. Fleetwood A. J. und Furley C. W. (1990): Spongiform encephalopathy in an eland. *Vet. Rec.* 126, 408-409
24. Grzimek *et al.* (1968): Grzimeks Tierleben, Band XIII; Kindler Verlag, Zürich
25. Marsh R. F. (1992): In: Prusiner, Collinge, Powell und Anderton (Ed.): *Prion Diseases in humans and animals*. Ellis Horwood New York
26. Marinovic Z. und Senn B. (1991): Die Bovine Spongiforme Enzephalopathie: Eine Übersicht. *Schweiz. Archiv Tierheilk.* 133, 349-362
27. Liebermann H. (1992): *Lehrbuch der veterinärmedizinischen Virologie*. Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart

28. Wallach J. D. und Boever W. J. (1983): Diseases in exotic animals. Saunder Comp. Philadelphia, London, Toronto, Mexiko City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo
29. Marsh R. F. (1990): Bovine spongiform encephalopathy in the United States. J. Am. Vet. Ass. 196, 1677
30. Robinson M. M. *et al.* (1995): Experimental Infection of Cattle with the Agents of Transmissible Mink Encephalopathy and Scrapie. J. Comp. Path. 113, 241-251
31. Mohanty S. B. und Dutta S. K. (1981): Veterinary Virology. Lea and Ferbigier Philadelphia
32. Schoon H.-A. *et al.* (1991): Spongiforme Enzephalopathie beim Rothalsstrauß (*Struthio camelus*). Tierärztl. Praxis 19, 263-265

Epidemiologie der tierischen Prionenerkrankungen

Das Wort „Epidemiologie“ stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus *epi*, *demos* und *logos* zusammen, was übersetzt „Die Wissenschaft von dem, was in einem Volk vorkommt“ bedeutet.

Ursprünglich befaßte sich die Epidemiologie mit der Seuchenkunde. Heute wird der Begriff umfassender verwendet und bezeichnet einen ganzen Wissenschaftszweig. Man versteht darunter die Lehre der Verteilung übertragbarer und nicht übertragbarer Krankheiten und deren physikalische, chemische, psychische und soziale Determinanten und Folgen in der Bevölkerung¹. Dazu benötigt der Epidemiologe beschreibende Verfahren und statistische Erhebungen. So kann dann aus diesen Daten die Art der Ausbreitung von Infektionskrankheiten und deren Häufigkeit ermittelt werden.

Die Epidemiologie der tierischen Prionenerkrankungen

Zu diesen Erkrankungen gehören:

1. *Scrapie*
2. die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)
3. die Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)
4. die *Chronic Wasting Disease* (CWD)
5. die *Transmissible Mink Encephalopathy* (TME)
6. die *Exotic Ungulate Encephalopathy*

Epidemiologie von *Scrapie*

Scrapie ist eine bei Schaf und Ziege vorkommende Form der subakuten, spongiformen Enzephalopathie. Sie ist schon seit vielen Jahrhunderten auch unter dem Namen „Traberkrankheit“ bekannt. Die Erstbeschreibung geht auf das Jahr 1738 zurück.

Die Erkrankung kommt epidemisch, das heißt in zeitlich und örtlicher Begrenzung gehäuft, vor. Man findet an der Traberkrankheit leidende Tiere in fast allen Ländern der Erde. Eine Ausnahme bilden Australien und Neuseeland, in welchen durch rigorose Schlachtungsprogramme eine Ausrottung dieser Erkrankung erreicht wurde. Des Weiteren sind aus Argentinien, Uruguay und einigen anderen Ländern keine Fälle von *Scrapie* bekannt.⁽³⁾

Die Inkubationszeit dieser Erkrankung beträgt 3 bis 4 Jahre. In Großbritannien sind ca. 25% der Schafe mit *Scrapie* durchseucht. Die Ursache des Auftretens von „natürlicher *Scrapie*“ ist noch ungeklärt. *Scrapie* war die erste spongiforme Enzephalopathie, deren Übertragbarkeit nachgewiesen werden konnte.⁽¹²⁾ Bis ins 20. Jahrhundert hinein war nicht bekannt, daß *Scrapie* auch eine infektiöse Komponente besitzt. 1938 erst, als mehr als 1500 Schafe an dieser Krankheit verendeten, entdeckte man, daß ein Zusammenhang zwischen einem formalinfixierten Impfstoff aus Lymphgewebe des Schafs und dieser hohen Zahl erkrankter Tiere bestand².

Epidemiologie der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)

Es handelt sich dabei um eine transmissible Enzephalopathie bei Rindern, die wie die Erkrankung *Scrapie* epidemisch auftritt. Ob und wie die Übertragung dieser Erkrankung auf andere Spezies - vor allem auf den Menschen - erfolgt, ist bislang ungeklärt.

Der erste Fall von BSE wurde im April 1985 aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert. Die Bestätigung dessen, daß es sich hierbei um eine beim Rind bisher unbekannte Erkrankung handelt, konnte allerdings erst im November 1986 anhand mikroskopischer Untersuchungen erfolgen.⁽³⁾ Das Auftreten dieser neuartigen Krankheit unter Rindern wird auf das Füttern von unzureichend sterilisiertem Fleisch- und Knochenmehl von mit *Scrapie* infizierten Schafen zurückgeführt. Das Verfahren zur Sterilisierung des Knochenmehls wurde 1981 geändert und hat sich als nicht sicher genug herausgestellt, um den *Scrapie*-Erreger vollständig zu inaktivieren.

Wie epidemiologische Studien, welche vorwiegend in Großbritannien durchgeführt wurden, zeigen, sind Herden von Milchkühen häufiger mit BSE infiziert als Herden mit Schlachtkühen, deren Kälber von den Muttertieren gesäugt werden. 1993 waren rund 27 % der untersuchten britischen Rinderherden mit BSE infiziert. 75 % der britischen Rinderherden, bei denen an BSE erkrankte Tiere registriert worden waren, wiesen vier oder weniger Fälle pro Herde auf. 40 % der Herden wiesen sogar nur einen Fall auf³.

Die meisten Rinder mit Boviner Spongiformer Enzephalopathie gehörten der Rasse der Holstein-Frisian an¹³. Das, so nimmt man an, liegt allerdings nicht an einer erblichen Empfänglichkeit dieser Rinder zu BSE, sondern vielmehr an der großen Verbreitung von Holstein-Frisian-Rindern in Großbritannien. Man findet wesentlich mehr erkrankte weibliche als männliche Tiere. Von den bis 1993 bekannten 100 568 Fällen traten 100 260 bei Kühen auf. Dieser Unterschied relativiert sich allerdings rasch, wenn man bedenkt, daß dies vorwiegend an der viel geringeren Anzahl von Bullen und Ochsen liegt, die ein Alter erreichen, in welchem sich BSE bei diesen Tieren manifestieren

könnte. Die meisten männlichen Tiere werden nach 1 bis 2 Lebensjahren bereits geschlachtet. Die durchschnittliche Inkubationszeit liegt allerdings bei 4 bis 5 Jahren.

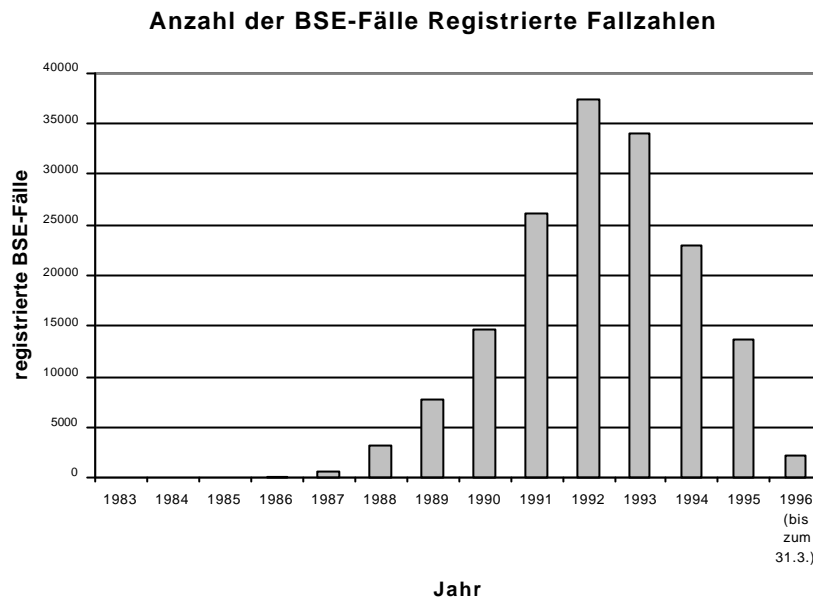


Abb. 1: Registrierte BSE-Fälle pro Jahr erstellt nach den Daten von S.N. COUSENS und seinen Mitarbeitern ⁽¹¹⁾

Betrachtet man die Anzahl der BSE-Fälle, die in den Jahren seit Beginn der Epidemie aufgetreten sind, so erkennt man vom Jahr 1986 bis zum Jahr 1991 einen steilen Anstieg der Anzahl der erkrankten Tiere. Nach einer kurzen Stagnationsphase zwischen 1991 und 1993 sinken die Fallzahlen wieder, was wohl vorwiegend in dem veränderten Fütterverhalten der Tierhalter Ende der achtziger Jahre begründet liegt ⁶.

Wie aber sieht es nun mit der geographischen Verteilung der Erkrankungen aus? Beschränkt man sich zunächst einmal auf Großbritannien, dann fällt hier ein starkes Nord-Süd-Gefälle auf. In Schottland sind bis zu 30% der Milchkuhherden betroffen. Herden mit Milchkühen im Süden Englands sind weit häufiger betroffen. Dort läßt sich in bis zu 75% aller Herden ein BSE-Fall registrieren ³. Begründet ist dies in dem unterschiedlichen Fütterverhalten. Während im Norden die Tiere vorwiegend von Grünfutter leben, wird im Süden weitaus häufiger zugefüttert. Da das infektiöse Agens über die Gabe von Fleisch- und Knochenmehl verbreitet wurde, erklärt die Art der Fütterung auch die geographische Verteilung der BSE in Großbritannien.

Außer in Großbritannien wurde die Bovine Spongiforme Enzephalopathie noch in mehreren anderen Ländern beobachtet:

- Nordirland (856 Fälle; Stand 18. Juni 1993)
- Republik Irland (73 Fälle; Stand 18. Juni 1993)
- Falkland Inseln* (1 Fall; Stand 18. Juni 1993)
- Schweiz (211 Fälle; Stand Mai 1996)
- Oman* (2 Fälle; Stand 18. Juni 1993)
- Frankreich (18 Fälle; Stand Mai 1996)
- Dänemark* (1 Fall; Stand 18. Juni 1993)
- Portugal (30 Fälle, Stand Mai 1996)^{3,7}
- Bundesrepublik Deutschland (5 Fälle; Stand 22. Januar 1997; davon 4 Tiere aus Großbritannien importiert; Bezugsquelle des 5. Rindes z.Zt noch unklar) ⁴
- Holland (2 Fälle; Stand April 1996) ⁴

In den mit einem Stern (*) markierten Staaten handelt es sich bei allen in diesem Land bekannt gewordenen BSE-Fällen um importierte Tiere aus dem Bestand Großbritanniens. Bis zum Februar 1997 sind rund 190 000 Rinder an BSE erkrankt und gestorben.

BSE im nächsten Jahrtausend — Geschichte oder Epidemie?

Wie wird sich diese Erkrankung weiterentwickeln? Die dazu angestellten Berechnungen können natürlich nur einen Trend aufzeigen und sich dabei auf unterschiedliche Modelle stützen. Man kann mathematisch die Übertragbarkeit vom Muttertier auf das Kalb, die Empfänglichkeit der Tiere in unterschiedlichen Lebensabschnitten, die Schlachtprogramme und das Fütterverhalten in unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung mit einbeziehen. Die meisten Ansätze, so auch die hier vorgestellten, gehen von einer Übertragung durch kontaminiertes Viehfutter von 1981 bis 1994 aus. Danach gelangte kein *Scrapie*-Agens mehr in das Futter.

Nach einem in der Zeitschrift *Nature* vom Mai 1996 näher beschriebenen Rechenverfahren könnte die Entwicklung der BSE-Epidemie in den nächsten Jahren folgendermaßen aussehen:

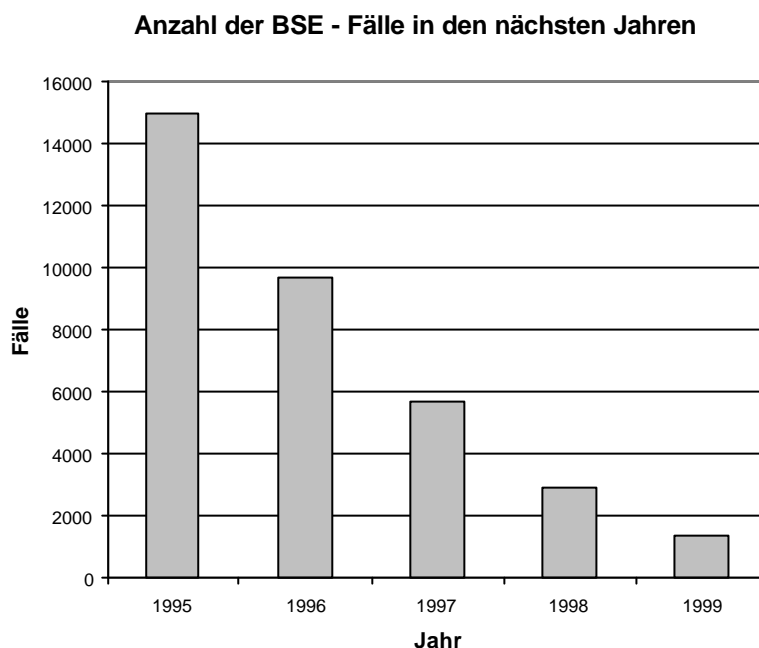


Abb. 2: Ermittelte Daten aus den Werten von D.J. STEKEL und seinen Mitarbeitern⁽¹⁴⁾

Allerdings werden in diesem Rechenexempel nur sehr wenige Parameter betrachtet. So bleibt eine maternale Übertragung völlig unbeachtet. In neueren Hochrechnungen für die Entwicklung bis ins Jahr 2001, der sogenannten „Oxford-Studie“ wurden wesentlich mehr Parameter in die Überlegungen einbezogen. Es handelt sich um ein Rückrechnungsverfahren, mit dem durch Analysen bekannter Zahlen Voraussagen über die zukünftige Entwicklung der BSE-Epidemie möglich sind. Das von den Wissenschaftlern der „Oxford-Studie“ favorisierte Modell schließt eine Übertragung der Erkrankung vom Muttertier auf das Kalb in den letzten sechs Monaten der Trächtigkeit ein. Während dieser Zeit ist die Wahrscheinlichkeit der Infektion des Kalbes 10%. Das Risiko der Ansteckung über Futtermittel wird ab Mitte 1994 gleich Null gesetzt. So kommt man zu dem Ergebnis, daß 2001 nur noch ein neu infiziertes Kalb und 72 erkrankte Rinder leben werden. Eine theoretische mathematische Berechnung also, nach welcher die BSE-Epidemie in den kommenden Jahren trotz Übertragung des Erregers von der Kuh auf das Kalb rasch abzuklingen scheint. Welches der vielen mathematischen Modelle das realistischste ist, wird die Zukunft zeigen^{6,14}.

Epidemiologie der Felinen Spongiformen Enzephalopathie (FSE)

Bei der Felinen Spongiformen Enzephalopathie handelt sich um eine Form der transmissiblen Enzephalopathie, die bei Katzen auftritt. Im Mai 1990 wurde der erste Fall von nicht experimentell auftretender FSE bekannt¹⁵. Zuvor waren Katzen nur als empfängliche Versuchstiere bei der Erforschung von CJD eingesetzt worden und somit iatrogen mit spongiformer Enzephalopathie infiziert worden. Bis zum Oktober 1994 sind weitere 58 Fälle von FSE bei Hauskatzen diagnostiziert worden¹⁶. Die geographische Verbreitung dieser Enzephalopathieform erstreckt sich von Großbritannien bis nach Nordirland³.

Ein Puma und vier Jagdleoparden, die in Zoos in Großbritanniens lebten, litten ebenfalls an FSE. Sie sind alle Mitte der achtziger Jahre geboren worden und zwischen 1991 und 1993 gestorben⁵.

Woher der FSE-Erreger stammt, ist zur Zeit noch unklar. Man kann aber angesichts der Tatsache, daß sowohl der Verbreitungszeitpunkt als auch die geographische Verbreitung von FSE der von BSE sehr ähnlich ist, einen Zusammenhang mit der bovinen Form der spongiformen Enzephalopathie nicht ausschließen.

Epidemiologie der spongiformen Enzephalopathien bei anderen Huftieren

Die Erstbeschreibung der *Chronic Wasting Disease* (CWD) erfolgte 1980. Man rechnet die CWD zu den natürlich vorkommenden Prionenerkrankungen³. Von dieser Form der spongiformen Enzephalopathie werden Wildwiederkäuer in Nordamerika befallen. Es handelt sich um eine ausschließlich im Gebiet der Rocky Mountains vorkommende Erkrankung, die Wapitis, Rothirsche und Weißwedelhirsche befällt. Sie tritt sowohl bei in Gefangenschaft lebenden Tieren, als auch bei Wildtieren auf.

Seit 1986 wurden Infektionen mit dem Erreger einer spongiformen Enzephalopathie neben Rindern auch bei anderen in Gefangenschaft lebenden Tieren entdeckt. Diese gehörten auch zu der Familie der Bovidae. Alle Fälle wurden in Wildparks Großbritanniens registriert. Es handelte sich um ein Nyala, ein Kalahari-Gemsbock, vier Elen-Antilopen, zwei Oryx-Antilopen und sechs Kudus⁵. Klinische Symptome der Tiere konnten teilweise gar nicht ausgemacht werden. Andere wiederum zeigten bis zu 56 Tage lang Symptome wie Ataxie, Balancestörungen, Muskelspasmen und Tremor. Bei einigen dieser Fälle scheint eine Fütterung mit infiziertem Tiermehl als gesichert, andere wiederum haben entweder nur kurzzeitig oder gar kein derartiges Beifutter erhalten⁵. Auch sind einige Tiere sehr jung verendet, so daß dies mit der doch recht langen Inkubationszeit der bovinen Form der transmissiblen Enzephalopathie nicht eindeutig korreliert. Dennoch kann man einen Zusammenhang mit BSE aufgrund der zeitlichen und örtlichen Übereinstimmung und der ähnlichen Symptome dieser Fälle mit dem Auftreten der bovinen Form nicht ausschließen.

Literatur:

1. Pschyrembel (1990) Klinisches Wörterbuch *de Gruyter* Auflage 256
2. Gordon, W.S. (1946) Advances in veterinary research *Vet. Res.* 58, 516-520
3. Bradley, B. (1993) Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathie (BSE) *Br. Med. Bull.* 49, 932-959
4. Kirkwood, J.D. (1994) Epidemiological observations on spongiform encephalopathies in captive wild animals in British Islands *Vet. Res.* 135, 296-303
5. Anderson, R.M. (1996) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle *Nature* 382, 779-788
6. Declan and Butler (1996) Statistics suggest BSE now Europe wide *Nature* 382, 4
7. Will, R.G. et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK *The Lancet* 347, 921-925
8. Hart, C.A. (1995) Transmissible spongiform encephalopathies *J. Med. Microbiol.* 42, 153-155
9. Cousens, S.N. et al. (1997) Predicting the CJD epidemic in humans *Nature* 385, 197-198
10. Wilesmith, J.W. et al. (1992) Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990 *The veterinary Record* 126, 90-94
11. Stekel et al. (1996) Prediction of future BSE spread *Nature* 381, 119
12. Wyatt, J.M. et al. (1990) Spongiforme encephalopathy in a cat *The veterinary Record* 126,513
13. Bruton, C.J. et al. (1995) Diagnosis and Incidence of Prion (Creutzfeldt-Jakob) Disease: A Retrospective Archival Survey with Implications for Future Research *Neurodegeneration* 4, 357-368
14. Skegg, D. (1997) Epidemic or false alarm? *Nature* 385, 200

Spongiforme Enzephalopathien des Menschen

Unter dem Begriff spongiforme Enzephalopathien faßt man seit 1960 Erkrankungen zusammen, die als gemeinsames pathologisches Kriterium eine mikroskopisch sichtbare schwammartige Veränderung des Gehirns haben². Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine lange Inkubationszeit aus und enden immer tödlich¹¹. Zu den klassischen spongiformen Enzephalopathien des Menschen gehören die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom und Kuru. Seit einigen Jahren zählt man auch die Fatale Familiäre Insomnie zu dieser Gruppe. Alle diese Erkrankungen konnten experimentell auf verschiedene Tierarten übertragen werden^{2,5,6,7,18}.

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurde 1921 zum ersten Mal bei einer Frau beschrieben, die einen fortschreitenden Gedächtnisabbau mit multiplen neurologischen Symptomen zeigte^{2,6}.

Die Erkrankung ist insgesamt sehr selten und beginnt typischerweise zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr³. Die meisten dieser Fälle treten sporadisch auf und nur 10 % sind familiär bedingt¹⁵. Bei den familiär vorkommenden Fällen ist die Vererbung autosomal dominant mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, daß betroffene Familienmitglieder auch tatsächlich erkranken¹¹. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Die sporadisch auftretende Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird in drei Verlaufsformen eingeteilt².

Die am häufigsten vorkommende Form verläuft subakut. Dabei folgen auf ein uncharakteristisches Vorstadium ein zunehmender Verlust von intellektuellen Fähigkeiten und mentale Auffälligkeiten, wie zunehmende Vergeßlichkeit, Stimmungsschwankungen und das Unvermögen zu Lesen. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt zu Beginn der Krankheit auch Sehstörungen und Störungen der Kleinhirnfunktion. Diese äußern sich in Ataxien, also Störungen der Bewegungsabläufe. Typische Symptome dafür sind unter anderem Sprachstörungen, erhöhte Grundspannung der Muskulatur und Greifreflexe der Hände, die beim Erwachsenen normalerweise nicht mehr vorkommen¹⁶. Sehr oft treten auch unwillkürliche Muskelzuckungen (Myoklonien) auf. Bei 70 % der Creutzfeldt-Jakob-Fälle findet man typische Veränderungen im EEG. In der frühen Krankheitsphase zeigen sich hier zunächst unspezifische Allgemeinveränderungen. Danach kommt es fortschreitend zum Auftreten von Strommustern, die beim Erwachsenen normalerweise nur im Schlaf vorkommen. Beim weiteren Fortschreiten der Krankheit wird die EEG-Kurve immer spannungsärmer^{15,16}.

Die Erkrankung führt schließlich zu einem völligen Ausfall des Großhirns und zum Tod des Patienten im Koma, meist innerhalb eines Jahres.

Eine weitere mögliche Verlaufsform ist die intermediäre Form. Dabei treten die gleichen Symptome auf, wie bei der subakuten Verlaufsform auf. Allerdings ist der klinische Verlauf insgesamt langwieriger. Der Tod tritt in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten der ersten Symptome ein².

Die dritte Verlaufsform ist die amyotrophe Form (amyotrop: muskelschwach). Sie tritt nur sehr selten auf. Es kommt hierbei zu einem langsam fortschreitenden Gedächtnisabbau mit Muskelschwäche und Muskelschwund. Myoklonien treten im Gegensatz zu den beiden anderen Verlaufsformen nicht auf. Da im Gehirn kaum mikroskopische Veränderungen zu finden sind, wird angenommen, daß sich diese Form der Erkrankung hauptsächlich im Rückenmark abspielt².

Bei den familiären Fällen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind inzwischen verschiedene Mutationen im Prionenprotein-Gen auf Chromosom 20 gefunden worden. Im Unterschied zu den sporadisch aufgetretenen Fällen zeigen die familiären Formen einen früheren Beginn und einen langsameren Krankheitsverlauf².

Außer den sporadischen und familiären Erkrankungen sind auch Fälle bekannt geworden, bei denen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit iatrogen, also durch ärztliche Eingriffe übertragen wurde. Bei den meisten dieser Fälle wurden Wachstumshormonextrakte verabreicht. Auch durch Hornhauttransplantationen und durch Transplantation von harter Hirnhaut ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vereinzelt übertragen worden^{6,11}. Man fand dabei Inkubationszeiten von 18-31 Monaten¹¹. Bei der Untersuchung dieser Fälle hat sich gezeigt, daß relativ viele Patienten im Prionenprotein-Gen an Codon 129 homozygot für die Aminosäure Valin waren⁴. Im Gegensatz dazu findet man bei einem großen Teil der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Fälle Methionin auf beiden Allelen des Codons 129¹⁹, so

daß man bisher davon ausgeht, daß ein heterozygoter Zustand an Codon 129 einen gewissen Schutz bedeuten könnte.

Bei der makroskopischen Untersuchung und im Computertomogramm (Röntgenschnittaufnahme) des Kopfes sind insbesondere bei kurzem Krankheitsverlauf in der Regel keine oder lediglich nicht signifikante Veränderungen zu erkennen². Mikroskopisch ist das Gehirn schwammartig verändert, wobei die Verteilung der Veränderungen insgesamt sehr unterschiedlich ist. Der schwammartige Eindruck des Gehirns entsteht dadurch, daß 2 – 20 µm große Vakuolen in den Nervenzellen entstehen². Der klinische Verlauf gibt dabei einen Hinweis darauf, wo die pathologischen Veränderungen zu finden sind. So treten zum Beispiel bei Störungen der Bewegungsabläufe pathologische Veränderungen eher im Kleinhirn auf. Bei frühem Verlust der intellektuellen Fähigkeiten sind sie eher in der Großhirnrinde oder in der darunter liegenden grauen Substanz angesiedelt². Weiterhin findet man einen Verlust an Nervenzellen, der um so gravierender ist, je länger der klinische Verlauf war. Als Reaktion auf diesen Neuronenuntergang kommt es zu einer Vermehrung des Stützgewebes. Diese reaktive Gliose ist ebenfalls in Fällen mit langem klinischen Verlauf besonders deutlich.

All diese Veränderungen sind nicht von einer Entzündungsreaktion begleitet und können auch in der Netzhaut auftreten. In der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit zeigt sich nur eine geringe Erhöhung von Zellzahl und Eiweißgehalt¹⁰. Der sicherste Hinweis auf die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind Ablagerungen der pathologischen Form des Prionenproteins in der grauen Substanz. Diese Ablagerungen treten in der Regel diffus auf, und es findet sich keine Plaquebildung

Die neu aufgetretene Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD)

Seit 1990 versucht man in England, wie auch in anderen Ländern, durch Beobachtung der Creutzfeldt-Jakob-Fälle Änderungen im Erscheinungsbild der Erkrankung zu finden, die auf eine mögliche Übertragung der BSE auf den Menschen schließen lassen könnten²⁰. Dabei zeigten sich 1995 drei Fälle der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Jugendlichen. Im Jahre 1996 wurden insgesamt zehn Fälle von spontaner Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Patienten zwischen 19 und 41 Jahren in Großbritannien bekannt. Grundsätzlich sind Creutzfeldt-Jakob-Fälle bei Patienten unter 40 Jahren sehr selten. Von 1990 bis 1994 wurden in Großbritannien nur neun Fälle bei Patienten unter 40 Jahren beobachtet. Bis zu diesem Zeitpunkt waren im Ganzen nur vier Fälle bei so jungen Patienten beschrieben worden⁶. Keiner dieser neu erkrankten jugendlichen Patienten hatte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und alle Fälle waren homozygot für Methionin an Codon 129. Wenn man eine Verbindung dieser ungewöhnlichen Krankheitsfälle mit der Rinderseuche BSE annimmt, errechnet sich die Inkubationszeit bei einem angenommenen Infektionszeitpunkt auf dem Höhepunkt der BSE-Epidemie Ende der 80er Jahre auf 5-10 Jahre^{20,21}.

Die Patienten mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zeigten sowohl klinisch wie auch pathologisch Merkmale, die bei bisherigen Fällen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nicht beobachtet wurden. So wurden die charakteristischen EEG-Veränderungen, die normalerweise bei 70% der Patienten auftreten, bei der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in keinem Fall gefunden^{20,21}. Hier traten lediglich unspezifische Abweichungen auf. Bei den meisten Fällen fand man im frühen klinischen Verlauf Verhaltensänderungen. In einigen Fällen traten auch Empfindungsstörungen auf. Die meisten Patienten hatten schon in der frühen Krankheitsphase ataktische Symptome. Alle entwickelten eine fortschreitende Demenz, und die meisten zeigten im weiteren Verlauf Myoklonien, Auffälligkeiten im Verhalten und psychische Veränderungen. Der klinische Verlauf war langwieriger als bei der klassischen sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Das Intervall zwischen Krankheitsbeginn und Tod lag bei diesen Fällen zwischen 7,5 und 22,5 Monaten. Bei den 185 klassischen Krankheitsfällen im gleichen Beobachtungszeitraum betrug das Durchschnittsalter 65 Jahre und die mittlere Krankheitsdauer 4 Monate^{20,21}.

Bei Creutzfeldt-Jakob-Fällen, die durch ärztliche Eingriffe mit Einbringung von infiziertem Material außerhalb von Gehirn und Rückenmark, zum Beispiel durch Verabreichung von Wachstumshormonen, verursacht wurde, zeigte sich ein ähnliches Bild mit Ataxie und psychischen Störungen¹⁹. Das klinische Erscheinungsbild könnte deshalb mit dem Infektionsweg zusammenhängen, da bei direkter Einbringung ins zentrale Nervensystem zum Beispiel durch Transplantation von harter Hirnhaut typische Symptome der Erkrankung auftreten²⁰.

Bei den 1995 und 1996 in Großbritannien aufgetretenen Fällen auffällig junger Patienten fand man extensive Plaquebildung in der Großhirnrinde. Dies ist typisch für Kuru, tritt aber bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nur in 5% der Fälle auf. Weiterhin zeigte sich der Untergang von Neuronen und spongiformer Umbau. Die Gliose war in

den Basalganglien und im Thalamus am stärksten ausgeprägt. Die Basalganglien sind eine Gruppe von Hirnkerne, in welchen Vorprogramme für bestimmte Bewegungen gespeichert sind. Der Thalamus ist eine Sammelstelle für Sinneseindrücke. Vereinzelt war auch eine Gliose in Groß- und Kleinhirn zu finden²¹.

Eine Erklärungsmöglichkeit für diese ungewöhnlichen neuropathologischen Befunde wäre das junge Alter der Erkrankten. Allerdings sind bei den wenigen jungen Patienten vorher keine ähnlichen Befunde beschrieben worden, so daß der Schluß einer Übertragung der BSE auch auf den Menschen naheliegt. Ein Beweis sind diese Fälle der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit allerdings nicht²¹.

Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom ist eine Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die erstmals 1936 in Österreich beschrieben wurde^{2, 11}. Sie tritt familiär gehäuft auf und wird autosomal dominant vererbt. Man hat eine Reihe von Mutationen im Prionenprotein-Gen gefunden, die zu diesem Syndrom führen. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 35 und 55 Jahren, und die Krankheitsdauer beträgt 1-20 Jahre.

Klinisch zeigt sich beim Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom vor allem eine fortschreitende Ataxie¹¹. Beschrieben wird auch eine Variante, die ähnlich der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hauptsächlich eine Demenz zeigt. Andere Veränderungen, die beobachtet wurden, sind Sprachschwierigkeiten und eine Schwäche der Extremitäten. Wegen der initial häufig auftretenden Bewegungsstörungen wird bei den Patienten anfangs oft die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt¹⁷.

Mikroskopisch findet man Ablagerungen von amyloiden Plaques in Groß- und Kleinhirn, spongiforme Veränderungen vor allem in der Großhirnrinde, schweren Neuronenverlust und eine reaktive Gliose^{2, 11}.

Kuru

Die Erkrankung Kuru wurde ab 1920 ausschließlich bei den Mitgliedern der Fore-Stämme in Papua-Neuguinea beobachtet⁷. Die Übertragung erfolgte durch rituellen Kannibalismus verstorbener Stammesangehöriger. Bei insgesamt 35000 Menschen, die zu den Stämmen gehörten, wurden bis heute 3700 Fälle beobachtet. Zu Beginn von C. GAJDUSEKS Forschung war ca. 1% der Eingeborenen jährlich betroffen, niemals aber Besucher von außerhalb¹¹. Ebenfalls wurde von keiner Übertragung durch Schwangerschaft oder Stillen berichtet¹³. In einigen Dörfern der Region war Kuru die häufigste Todesursache. Die Krankheit kam bei Mädchen und Jungen gleich oft vor, am häufigsten jedoch bei Frauen. Männer waren nur relativ selten betroffen, nahmen aber auch nur selten an den Totenritualen teil. Dabei rieben sich Frauen und Kinder zum Zeichen der letzten Ehrerbietung mit den Gehirnen der toten Verwandten ein und verzehrten verschiedene Leichenteile¹¹. Dies führte zu einem starken Mißverhältnis zwischen den Geschlechtern: Bei den betroffenen Fore kamen teilweise drei Männer auf eine Frau¹¹. Die Inkubationszeit für die Erkrankung beträgt 4-20 Jahre¹³. Seit der Kannibalismus 1957 gesetzlich verboten wurde, wird die Krankheit immer seltener. Zu Beginn der Beobachtung starben noch 200 Menschen jährlich an Kuru, heute sind es nur noch vereinzelte Fälle¹¹. Bei keinem nach 1957 Geborenen ist die Krankheit bis zum jetzigen Zeitpunkt beobachtet worden¹³.

Klinisch treten Ataxie, Zittern und Verhaltensanomalien, außerdem Sprachstörungen, emotionale Labilität, aber keine signifikante Demenz auf^{7, 11}. Bei den Patienten findet man einen totalen Verlust der Motorik, bis die Patienten nicht mehr sprechen und nicht mehr ohne fremde Hilfe stehen oder sitzen können^{11, 17}. Der Tod tritt 1-2 Jahre nach Beginn der Erkrankung ein¹¹.

Die mikroskopischen Veränderungen im Gehirn sind durch neuronale Degeneration, Gliose und Vakuolisierung gekennzeichnet. Wie bei anderen Prionenerkrankungen findet man auch hier keine Entzündung⁷. Spongiforme Veränderungen treten, ähnlich der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, in der Großhirnrinde und in der darunterliegenden grauen Substanz sowie im Kleinhirn auf. Im Gegensatz zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit findet man hier jedoch bei 70% der Patienten besonders im Kleinhirn PrP^{Sc}-Plaques².

Eine Hypothese zur Entstehung von Kuru besagt, daß ein spontaner Fall der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei einem Stammesangehörigen der Fore verantwortlich sein könnte. Bedingt durch den Kannibalismus könnte die Erkrankung so weite Teile der Bevölkerung erfaßt haben¹¹.

Fatale Familiäre Insomnie (FFI)

Die Fatale Familiäre Insomnie ist eine äußerst seltene, familiär auftretende Erkrankung¹. Sie wird autosomal dominant vererbt, wobei nicht alle Träger dieser Mutation tatsächlich erkranken¹⁴. Die Krankheit tritt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf und dauert 6–18 Monate^{1, 6}. Man findet im Prionenprotein an Position 178 eine Mutation von der Aminosäure Aspartat zu Asparagin, wie auch bei einem Subtyp der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Im Unterschied zu diesem Subtyp findet man jedoch bei dem Polymorphismus an Position 129 auf dem mutierten Allel ein Methionin^{1, 6, 14}.

Im Gegensatz zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und zum Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom scheint bei der Fatalen Familiären Insomnie die Variabilität des klinischen Erscheinungsbilds nur minimal zu sein⁶. Man findet eine nicht therapierbare fortschreitende Schlaflosigkeit und Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems mit verstärktem Schwitzen, Bluthochdruck und beschleunigtem Puls. Weiterhin sieht man hormonale Fehlsteuerungen mit erhöhten Werten an Stresshormonen (z.B. Adrenalin), sowie motorische Störungen wie Zittern, Ataxie und pathologische Reflexe¹². Außerdem treten Halluzinationen¹², Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen und motorische Unruhe während des Schlafs auf⁶. Das Vollbild der Demenz tritt nur selten auf¹⁵. Im EEG ist eine Reduktion oder der Verlust von typischen Schlafmustern auffällig. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich schließlich das volle Spektrum an Symptomen⁶.

Mikroskopisch zeigen sich vor allem im Thalamus und im Kleinhirn Neuronenuntergang und teilweise auch Gliose. Seltener sind diese Veränderungen auch in der Großhirnrinde zu sehen. Eine weitverbreitete schwammartige Veränderung ist relativ selten, und PrP^{Sc}-Plaques sind nicht zu finden^{1, 6}.

Diagnose der spongiformen Enzephalopathien des Menschen

Eine spongiforme Enzephalopathie sollte man bei allen Patienten in Betracht ziehen, die einen subakuten oder chronischen Verlust von geistigen oder körperlichen Funktionen zeigen. Man kann diese Erkrankungen durch spezifische Antikörper gegen die pathologische PrP^{Sc}-Form in Gewebeproben des Gehirns nachweisen²⁵. Wenn keine PrP^{Sc}-Ablagerungen in Gewebeproben des Gehirns nachgewiesen werden können, ist die Diagnose einer spongiformen Enzephalopathie eher unwahrscheinlich. Mittels der DNA-Analyse zum Beispiel aus weißen Blutkörperchen oder peripheren Geweben können schon bekannte Mutationen im Prionenprotein-Gen gefunden werden^{17, 25}. Damit wäre die Diagnose der entsprechenden Erkrankung sehr wahrscheinlich.

Die Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und des Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndroms beim Lebenden wird nach folgenden Kriterien gestellt²:

- Klinischer Verlauf und auftretende Symptome
- EEG-Abnormitäten
- Spongiforme Veränderungen in Gewebeproben des Gehirns ohne Entzündungszeichen
- PrP-Akkumulation in Gewebeproben des Gehirns
- Mutationen im PrP-Gen
- Test der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit

Hier findet man allenfalls eine geringfügige Zellzahl- und Eiweißerhöhung. Allerdings ist nach neueren Erkenntnissen der Wert für ein Enzym, der Neuronen-spezifischen Enolase, sowie für bestimmte weitere Proteine erhöht. Diese Proteine haben sich als Mitglieder einer Familie von Proteinen herausgestellt, die der Stabilisierung von anderen Proteinen dienen und auch beim Gesunden vorkommen. Eine Erhöhung dieser Werte findet man bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen nicht. Allerdings kann der Test zum Beispiel auch bei Tumoren positiv werden^{5, 9, 22, 23, 24}.

Auch für die Diagnose der Fatalen Familiären Insomnie gibt es verschiedene Diagnosekriterien⁶:

- Nicht therapierbare Schlaflosigkeit, Gedächtnisabbau, Fehlregulationen des autonomen Nervensystems
- Ataxie und/oder Myoklonus
- Wenig oder keine für normalen Schlaf typische EEG-Aktivität
- Verminderter Stoffwechsel im Thalamus
- Gewebeschwund bevorzugt im Thalamus
- Die typische Mutation Asparagin an Position 178 zusammen mit Methionin an Position 129

Jede Kombination von nur zwei dieser Kriterien ist ein sehr starker Hinweis auf das Vorliegen einer Fatalen Familiären Insomnie. Die Kombination eines Kriteriums mit der typischen Mutation gilt als beweisend⁶.

Die Hauptdifferentialdiagnose der spongiformen Enzephalopathien ist die Alzheimer'sche Krankheit. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen können in Frage kommen. Bei diesen ist jedoch die Verteilung der spongiformen Veränderungen streng begrenzt, deutliche Beteiligungen der Großhirnrinde sind nicht beschrieben worden. Auch Hirnschwellungen und neuronale Speicherkrankheiten können schwammartig aussehende Veränderungen des Gehirns verursachen². In diesen Fällen sollte man mit Hilfe der Immunhistochemie nach PrP^{Sc}-Ablagerungen suchen. Als weitere Hilfe bei der Diagnose von spongiformen Enzephalopathien können die neu entwickelten Tests der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit sehr wertvoll sein⁵.

Therapieansätze

Für die spongiformen Enzephalopathien des Menschen existiert bis heute keine Therapie. Sie verlaufen stets tödlich⁵.

Es gibt jedoch einige theoretische Ansätze für die Entwicklung eines Medikaments, vorausgesetzt, es handelt sich bei dem Erreger um ein Prion. Zum einen sind hier gentherapeutische Verfahren zu nennen, die die körpereigene Herstellung von weiterem zelleigenen Prionenprotein verhindern sollen. Da es aber noch immer problematisch ist, ein solches Medikament ins Gehirn zu transportieren, scheint der vielversprechendere therapeutische Ansatz die Entwicklung eines Medikaments zu sein, das die Auffaltung des normalen, zellulären Prionenproteins und die Umfaltung in die pathologische Form verhindern kann. Ein dritter theoretischer Ansatz geht auf die Beobachtung zurück, daß die Verteilung der PrP-Ablagerungen in einigen Regionen, je nach Erkrankung, stärker ist als in anderen. Es liegt also die Idee nahe, daß einige Zellen sich gegen die Umfaltung schützen können, wobei dieser Schutzmechanismus noch nicht geklärt ist¹⁷.

Literatur

1. Aguzzi A. (1996) Pathogenesis of Spongiform Encephalopathies: An Update. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 110, 99-106
2. Bell J. E. and Ironside J. W. (1993) Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br. Med. Bull.* 49, 738-777
3. Bodechtel G. (Hrsg) (1974): Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. 3. Auflage, 578-581 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
4. Collinge J., Palmer M. S., Dryden A. J. (1991) Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 337, 1441-1442
5. Collinge J. (1996) New Diagnostic Tests for Prion Diseases. *N. Engl. J. Med.* 335, 963-965
6. Gambetti P. et al. (1993) Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *Br. Med. Bull.* 49, 980-994
7. Hahn H., Falke D., Klein P. (Hrsg) (1994) Medizinische Mikrobiologie. 2. Auflage, 840-841 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hongkong Barcelona Budapest
8. Hsiao K., et al. (1989) Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträubler syndrome. *Nature* 338, 342-345
9. Hsich G., et al. (1996) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 335, 924-930
10. Jawetz E., Melnick J. L. and Adelberg E. A. (1991) *Medical Microbiology*. 20. Auflage, 489-491 Prentice-Hall International
11. Marinovic M., Senn B. (1991) Die bovine spongiforme Enzephalopathie: Eine Übersicht. *Schweiz Arch. Tierheilk.* 133, 349-362
12. Medori R. et al. (1992) Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 326, 444-449
13. Mims C. A. et al. (1996) *Medizinische Mikrobiologie*. 417-418 Ullstein Mosby Berlin Wiesbaden
14. Monari L. et al. (1994) Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Different prion proteins determined by a DNA polymorphism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 2839-2842
15. Mumenthaler M. and Mattle H. (1997) *Neurologie*. 10. Auflage, 214-215 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
16. Poeck K. (1994) *Neurologie*. 9. Auflage, 319-320 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hongkong Barcelona Budapest
17. Prusiner S. B. (1994) Neurodegeneration in Humans Caused by Prions. *West. J. Med.* 161, 264-272
18. Tateishi J et al. (1995) First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature* 376, 434-435
19. Will R. G. (1993) Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br. Med. Bull.* 49, 960-970
20. Collinge J. and Rossor M. (1996) A new variant of prion disease. *Lancet* 347, 916-917
21. Will R. G. et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347, 921-925
22. Lee K. H. and Harrington M. G. (1996) Premortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by cerebrospinal fluid analysis. *Lancet* 348, 887
23. Zerr I. et al. (1995) Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 345, 1609-1610
24. Zerr I. et al. (1996) Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 348, 846-849
25. Tateishi J. and Kitamoto T. (1993) Developments in diagnosis for prion diseases. *Br. Med. Bull.* 49, 971-979

Epidemiologie der menschlichen Prionenerkrankungen

1. Kuru
2. die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD)
3. die Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom (GSS)
4. die Fatale Familiäre Insomnie (FFI)

Epidemiologie der Kuru-Erkrankung

Hierbei handelt es sich um eine chronisch degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die ohne Liquorveränderungen einhergeht. Die Inkubationszeit beträgt bis zu 35 Jahre. Der Tod tritt gewöhnlich 12 Monate nach Manifestation erster klinischer Symptome ein¹⁰.

Kuru tritt endemisch, das heißt gehäuft in örtlich begrenztem Gebiet, bei Eingeborenstämmen in dem östlichen Hochland von Papua-Neuguinea auf. Von einigen Wissenschaftlern wird die These vertreten, es handle sich bei der Kuru um eine Ausbreitung eines sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Falles. Die Übertragung erfolgte vermutlich über Einbringen des infektiösen Materials in den Körper. So wurden bei religiösen Riten die Überreste der Verstorbenen verspeist und auf der Körperoberfläche verrieben. Vorwiegend erkranken Frauen und Kinder, Männer eher selten. Dies liegt höchstwahrscheinlich daran, daß an dem beschriebenen Ritus fast immer nur Frauen und Kinder teilnehmen. Der jüngste bekannt gewordene Kuru-Patient war fünf Jahre alt¹⁰.

Es sind mehrere tausend Fälle der Kuru in den Endemiegebieten von Papua Neuguinea beschrieben. Der Infektionsmodus wurde von D.C. Gajdusek in den fünfziger Jahren aufgeklärt. Danach verbot man dieses Totenritual. Seit dem nimmt die Inzidenz von Kuru immer weiter ab¹⁹.

Epidemiologie der seit längerem bekannten Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist eine seltene, weltweit verbreitete humane spongiforme Enzephalopathie. Sie geht mit einem klinischen Bild der Ataxie und Demenz einher. Die Erstbeschreibung geht auf Creutzfeldt und Jakob in den Jahren 1920/1921 zurück. Es tritt jährlich 1 Fall auf 1 Million Einwohner auf¹⁷.

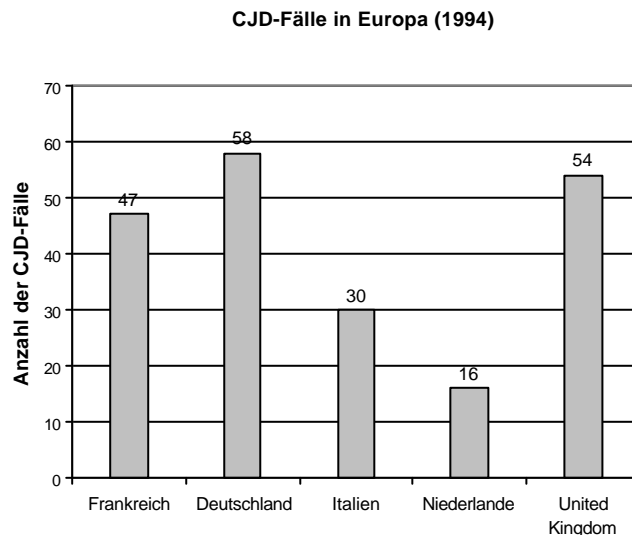


Abb. 3: Inzidenz der CJD in der Europäischen Union für das Jahr 1994⁽⁹⁾

Nach dem Eintreten erster Symptome versterben die Patienten 3 bis 12 Monate später¹⁷. So sind im Zeitraum von Mai 1990 bis Juni 1997 in Großbritannien 339 Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bekannt geworden⁹. Im Jahre 1996 sind in Großbritannien insgesamt 57 Personen an CJD gestorben. Davon litten 44 an bekannten Formen der CJD, 13 Fälle wurden der neuen Variante zugeordnet.

Man kennt drei Formen der CJD:

1. Die sporadisch auftretende Form

Die sporadisch auftretende Form der CJD ist zahlenmäßig die häufigste. Von den 1996 in Großbritannien aufgetretenen CJD-Fällen litten 38 an der sporadischen Form⁹. Betroffen sind sowohl Männer als auch Frauen in einem Alter zwischen 40 und 70 Lebensjahren. Das Erkrankungsmaximum liegt im sechsten Lebensjahrzehnt.

2. Die iatrogen übertragene Form der CJD

Die Anzahl der iatrogen, das bedeutet vom Arzt übertragenen CJD-Fälle liegt unter 5%. 1996 traten in Großbritannien vier Fälle auf.

Von Mensch zu Mensch weitergegebene Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen sind durch Horn- und Hirnhauttransplantate, neurochirurgische Instrumente und Verabreichung menschlichen Wachstumshormons erfolgt. Die Inkubationszeit ist kurz, wenn das infektiöse Material direkt in das Gehirn gebracht wird. Dies ist vor allem bei Hirnhauttransplantaten und neurochirurgischen Eingriffen der Fall. Eine periphere Einbringung hingegen weist Inkubationszeiten von 4 bis 30 Jahren auf¹⁰. Nach Bekanntwerden des Risikos der Übertragbarkeit spongiformer Enzephalopathien durch ärztliche Eingriffe hat man versucht die Risiken zu begrenzen. So verabreicht man heute rekombinantes, gentechnisch hergestelltes Wachstumshormon. Außerdem achtet man bei neurochirurgischem Instrumentarium auf die Anwendung einer geeigneten Sterilisationsmethode.

3. Die familiäre Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

In einigen Familien lassen sich CJD-Fälle über mehrere Generationen zurückverfolgen. Dabei handelt es sich allerdings nur um 10% aller Patienten, die an der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung leiden¹⁰. So sind 1996 an der familiären Form der CJD in Großbritannien zwei Menschen gestorben⁹. Meistens kann bei diesen Patienten eine Mutation im Prionenprotein-Gen nachgewiesen werden.

Epidemiologie der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)

Nach dem Ausbruch der BSE-Epidemie wurde immer häufiger über die Möglichkeit der Übertragung dieser Erkrankung auf den Menschen diskutiert. In neuen Studien zeichnet sich zumindest ein möglicher Zusammenhang zwischen BSE und einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ab. Diese neue Form der CJD ist bis jetzt nur in Großbritannien und Frankreich aufgetreten. Sie zeichnete sich dadurch aus, daß die betroffenen Patienten deutlich jünger waren als dies normalerweise bei CJD der Fall ist. Die sonst anzutreffenden Veränderungen bei der Ableitung der Hirnströme fehlten. Von den 339 in Großbritannien zwischen Mai 1990 und Juni 1997 beobachteten Fällen von CJD konnten 18 Patienten mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung identifiziert werden⁹. Außerdem ist bei einem 26-jährigen Patienten aus Frankreich diese Diagnose eindeutig gestellt worden¹⁸.

Das Alter dieser untypischen CJD-Patienten betrug zu Beginn der Erkrankung zwischen 16 und 39 Jahren. Die Dauer von den ersten Symptomen bis zum Tod betrug zwischen 7,5 und 22,5 Monaten. Dies stellt eine deutlich längere Krankheitsdauer im Vergleich zur bis dahin bekannten Form der CJD dar. Neben dem geringeren Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung zeigten auch die klinischen Symptome dieser Patienten Unterschiede zu dem klassischen Verlauf der CJD auf.

Wenn man von einer Hauptexpositionsphase der Verbraucher in Großbritannien durch BSE-verseuchtes Rindfleisch Ende der achtziger Jahren ausgeht und eine Inkubationszeit von 5 bis 10 Jahren annimmt, dann könnten diese im Juni 1997 erhobenen epidemiologischen Daten schon für einen Zusammenhang zwischen BSE und der neuen Variante von CJD sprechen. Ein Beweis ist damit allerdings nicht erbracht.

Vorhersagen über den Fortgang der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)

Kann man aufgrund dieser Fälle einer neuen Variante von CJD den Beginn einer Epidemie befürchten? Eine Gruppe von Wissenschaftlern um S.N. Cousens hat sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt. Die Grundlage bildet die Annahme, daß die neue Form der CJD durch die Exposition mit dem BSE-Erreger ausgelöst wird. Die Anzahl der seit 1989 mit dem BSE-Agens infizierten Personen soll, so wird vorausgesetzt, proportional zu dem Auftreten der BSE-Fälle sein. Die mit dem Erreger infizierten Personen entwickeln dann nach einer mehr oder minder langen Inkubationszeit das Bild der neuen Variante von CJD. Je nachdem, wie man den Infektionsmodus, die Inkubationszeit und andere Parameter verändert erhält man die unterschiedlichsten Ergebnisse für die Vorhersage einer CJD-Epidemie. Die Forscher kommen so zu dem Schluß, daß in den nächsten Jahren mit zwischen einigen wenigen und über 20000 Fällen zu rechnen ist¹¹. Um genauere Daten zu erhalten, brauchten die Wissenschaftler allerdings eine Vielzahl an Daten. Daher wird sich erst in Zukunft zeigen, was jetzt mit Hilfe von nur 19 bewiesenen vCJD-Patienten und den bekannten BSE-Statistiken errechnet wurde.

Epidemiologie des Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndroms (GSS)

Diese Erkrankung, die sich in chronischer Ataxie äußert, ist ein familiär gehäuft auftretendes Leiden. Es sind weltweit 50 Familien bekannt, in denen GSS gehäuft auftritt. Man kennt neben diesen familiär auftretenden Fällen von GSS auch einige Patienten mit sporadisch auftretender Erkrankung. Die Inzidenz beträgt etwa 2 Fälle pro 100 Millionen Einwohner. Man kennt vier verschiedene Formen der GSS. Jede Form ist mit einer bestimmten Mutation im Prionprotein-Gen assoziiert. Die dazugehörigen Codons sind 102, 117, 198 oder 217. Die klinischen Symptome variieren je nach Mutation¹⁰.

In Großbritannien traten in den Jahren 1992 bis Juni 1997 zwölf Fälle des Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndroms auf⁹. Alle belegten Fälle von GSS sind auf der nördlichen Erdhalbkugel aufgetreten¹⁰.

Fatale familiäre Insomnie (FFI)

Diese Form der spongiformen Enzephalopathie beim Menschen ist äußerst selten. Die Fatale Familiäre Insomnie wurde 1992 erstmals beschrieben¹⁹. Es handelt sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung und kommt daher familiär gehäuft vor. Weltweit sind 9 betroffene Familien bekannt. So sind in Italien drei Familien dokumentiert, bei denen FFI gehäuft auftritt¹⁰.

Literaturverzeichnis:

1. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch . de Gruyter (1990) Auflage 256
2. Gordon W. S. (1946) Advances in veterinary research. Vet.Res. 58, 516-520
3. Bradley B. (1993) Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathie (BSE). Br. Med. Bull. 49, 932 - 959
4. Frankfurter Allgemeine Zeitung:
Erstmals BSE bei in Deutschland geborenem Rind. Ausgabe vom 22.01.1997
Erster Fall von BSE in den Niederlanden. Ausgabe vom 23.03.1997
Schweinepest breitet sich weiter aus; zweiter BSE-Fall. Ausgabe vom 09.04.1996
5. Kirkwood J. D. (1994) Epidemiological observations on spongiform encephalopathies in captive wild animals in the British Islands. Vet. Rec. 135, 296 - 303
6. Anderson R. M. (1996) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. Nature 382, 779 - 788
7. Declan and Butler (1996) Statistics suggest BSE now Europe wide. Nature 382, 4
8. Will R. G. *et al.* (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. The Lancet 347, 921 - 925
9. Internet:
Fourth annual report August 1995
<http://www.cjd.ed.uk/report4.htm>
CJD Statistics
<http://www.cjd.ed.uk/euro.htm>
10. Hart C.A. (1995) Transmissible spongiform encephalopathies. J. Med. Microbiol.42 , 153 - 155
11. Cousens S. N. *et al.* (1997) Predicting the CJD epidemic in humans. Nature 385, 197 - 198
12. Cuille J. and Chelle P. L. (1938) La tremblante du mouton est bien inoculable. Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, Paris 206, 78-79
13. Wilesmith J. W. *et al.* (1992) Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. The veterinary Record, 90-94
14. Stekel *et al.* (1996) Prediction of future BSE spread Nature 381, 119
15. Wyatt J. M. *et al.* (1990) Spongiforme enzephalopathy in a cat. The veterinary Record 126, 513
16. Bratberg D. *et al.* (1995) Feline spongiform ecephalopathy in a cat in Norway. The veterinary Record 136, 444
17. Bruton C. J. *et al.* (1995) Diagnosis and Incidence of Prion (Creutzfeldt-Jakob) Disease: A Retrospective Archival Survey with Implications for Futurs Research. Neurodegeneration 4, 357-368
18. Skegg D. (1997) Epidemic or false alarm?. Nature 385, 200
19. King A. O. (1975) Kuru. Epidemiological developments. Lancet 2, 761-763

Übertragbarkeit spongiformer Enzephalopathien

Der Übertragungsweg spongiformer Enzephalopathien bleibt trotz dreißig Jahren Forschung weiterhin im unklaren: Im Jahre 1967 entdeckte J.S. GRIFFITH, daß einzig ein infektiöses Protein für die Übertragung von *Scrapie* verantwortlich sein könnte. Mit dieser sogenannten „*Protein Only*“-Hypothese wurde er für den Nobelpreis nominiert. Die Theorie konnte damals nicht schlüssig bewiesen werden, und so wurde die begehrte Auszeichnung anderweitig vergeben. — Heute, dreißig Jahre nach Aufstellen dieser These, ist sie noch ebenso umstritten wie damals. Es lassen sich zwar zahllose Beispiele der Übertragung spongiformer Enzephalopathien von einer Spezies auf die andere auflisten, doch bleibt die Frage ungeklärt, welcher Gestalt das infektiöse Agens ist und welchen Weg es im Organismus nimmt. Klarheit herrscht einzig darüber, daß es nur wenige Speziesbarrieren zu geben scheint.

Typen natürlich vorkommender spongiformer Enzephalopathien

Natürlich vorkommende spongiforme Enzephalopathien findet man vornehmlich bei Säugetieren. Zwischen den verschiedenen Krankheiten existieren interessante Gemeinsamkeiten: Sie treten sowohl sporadisch als auch vererbt auf, können aber auch übertragen werden. Ferner finden sich charakteristische Ablagerungen von Prionoproteinen, die im biochemischen Teil dieses Buches näher beschrieben werden.

Natürliche Übertragungswege dieser spongiformen Enzephalopathien sind weder beim Menschen noch beim Schaf genau bekannt. Es existieren für die natürliche Übertragung von *Scrapie* mehrere Vorstellungen. Vorgeschlagen wurde, daß Milben als Überträger des Erregers dienen könnten³. Ferner geht man davon aus, daß eine maternale Übertragung erfolgen kann⁴, da die Schafplazenta für Schafe infektiös ist⁵. Ebenso wird diskutiert, ob kleine Hautverletzungen ein Tor für infektiöses Agens darstellen. Die Basis für diese Überlegung ist die gelungene experimentelle Übertragung von *Scrapie* durch Aufbringen von infektiösem Hirnextrakt auf Verletzungen der Haut⁴.

Typen vom Menschen verursachter spongiformer Enzephalopathien

Das wohl eindringlichste Beispiel beim Menschen ist Kuru, eine auf Papua-Neuguinea beschränkte Form der spongiforme Enzephalopathie. Möglicherweise nahm diese Epidemie ihren Ausgang von einem sporadischen CJD-Fall und könnte durch einen rituellen Totenkult zur Epidemie geworden sein.

Verunreinigte Arzneien und nach heutigem Wissen unzureichend sterilisierte Hirnelektroden führten in der Vergangenheit zu einer Zahl von etwa 80 unbeabsichtigten Infektionen einiger Patienten mit CJD⁶. Das Risiko zukünftiger Infektionen wird vermutlich aufgrund gentechnisch produzierter Arzneimittel und verschärfter Reinigungsvorschriften erheblich reduziert sein.

Im Jahre 1947 wurde beim Nerz eine spongiforme Enzephalopathie entdeckt. Die Infektion entstand vermutlich durch Verfüttern von Fleisch *Scrapie*-infizierter Schafe⁷. Der Nerz wird als Sackgassenwirt bezeichnet, da sich die Krankheit unter Nerzen nicht weiter ausbreitet, wenn man Kannibalismus unterbindet. Damit unterscheidet er sich TME von *Scrapie*, mit der eine ganze Schafherde befallen werden kann.

Die *chronic wasting disease* (CWD) ist eine auf Nordamerika begrenzte spongiforme Enzephalopathie, die bei Wapitis, einem Vertreter aus der Familie der Hirsche, gefunden wurde. Primär waren nur in Gefangenschaft gehaltene Wapitis betroffen, neuerdings hat sich die CWD auch auf wildlebende Tiere ausgebreitet⁸. Betroffen sind unter anderem Weißwedelhirsche und eine Unterart des Rothirsches. Bis zum Jahre 1995 waren insgesamt 49 wildlebende Hirsche infiziert⁹. Da in den Vereinigten Staaten kein Tierkörpermehl verfüttert wird und ein Zusammenhang mit BSE oder *Scrapie* nicht nachgewiesen werden kann, muß die CWD streng genommen zu den natürlich vorkommenden spongiformen Enzephalopathien gerechnet werden.

Die erstmals 1985 beschriebene Rinderseuche BSE wurde zeitlich erst nach der Chronic Wasting Disease beschrieben. Wie auch beim Nerz, so wurden die Rinder vermutlich mit dem *Scrapie*-Erreger infiziert. In diesem Falle jedoch durch Verfütterung von Tiermehl, das aus Kadavern erkrankter Schafe gewonnen wurde. Da man zunächst keine Parallelen zur TME erkannte und legislativ verspätet einschritt, sanken die Zahlen der BSE-Fälle erst ab 1992.

In Zuge der BSE-Epidemie wurden neben Rindern auch andere Huftiere, zu denen auch Schaf und Ziege gehören, infiziert. Bei den Tieren handelte es sich ausschließlich um Antilopen aus britischen Zoos. Es erkrankten ein Nyala, Kudus, Elen-Antilopen, ein Kalahari-Gemsbock und weitere Oryx-Antilopen¹⁰. Besonderes Interesse entstand, da diese Form der Enzephalopathie auch maternal weitergegeben, die Antilopen also vertikal infiziert wurden⁷. Sie sind somit wie auch Schafe und Kühe keine Sackgassenwirte. Als Ursache für die Erkrankungen bei Zootieren konnte die Fütterung mit Tierkörpermehl eines zentralen Zootierfutterhändlers festgestellt werden. Das heißt, auch im Falle der Antilopeninfektionen wurden *Scrapie*-Erreger in die Futterkette eingebracht.

Zeitgleich tauchte in Zoos des angelsächsischen Raumes eine ähnlich verlaufende Krankheit bei Großkatzen auf, die Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE). Betroffen waren Geparden und ein Puma¹⁰.

Doch nicht nur Großkatzen, sondern auch Hauskatzen zeigten in über fünfzig Fällen gleiche Symptome. Ob die Infektion über die Futterkette erfolgte und sich somit schlüssig in die Reihe anderer Enzephalopathien fügt, wird noch diskutiert. Der endgültige Beweis indes kann wahrscheinlich nicht erbracht werden.

Im gleichen Atemzug mit spongiformen Enzephalopathien bei Säugetieren werden zwei Erkrankungen bei Straußenvögeln genannt.^(10,11) Diese Fälle ereigneten sich in der Bundesrepublik und sind aufgrund der räumlichen Trennung zur BSE-Epidemie von besonderem Interesse. Da 9000 Tonnen britischen Tierkörpermehls in die Bundesrepublik importiert wurden und dort vornehmlich als Schweine- und Hühnerfutter eingesetzt wurden⁷, ist ein Zusammenhang zu BSE unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich.

Experimentell verursachte spongiforme Enzephalopathien

Im Folgenden sollen experimentell übertragbare Enzephalopathien dargestellt werden. Historisch wurde der Erreger von *Scrapie* oder CJD im Gehirn vermutet. Der Infektionsweg war jedoch unklar. Eine Möglichkeit zur Untersuchung war, Hirnextrakt erkrankter Schafe direkt in die Gehirne von Versuchstieren zu spritzen. Dieser sogenannte intrazerebrale Weg führte im Vergleich zur oralen Gabe, also der Verfütterung von Hirn, zu einer schnelleren Erkrankung der Versuchstiere.

Oft erfolgt die Infektion nicht direkt, z.B. von Schaf auf Maus, sondern über eine dritte Spezies. Hier spricht man davon, daß über diese Spezies passagiert wird. Passagen werden im Vergleich zu direkten Infektionen dazu verwendet, Unterschiede im Verlauf des Krankheitsbildes herauszuarbeiten. Insbesondere vor dem Hintergrund der Veränderbarkeit eines Erregers, von dem es diverse Stämme gibt, ist ein Passagieren über eine Zweitspezies notwendig.

Zur Auswertung werden Verhalten, Zeitpunkt des Todes und histologisch erkennbare Veränderungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Versuchstieren herangezogen.

Übertragbarkeitsstudien *in vivo*

Familie Marder

Tiere aus der Familie der Marder gelten gegenüber Verfütterung von *Scrapie* oder BSE als hochempfindlich. Nicht nur Nerze, sondern auch amerikanisch Frettchen können an der TME erkranken. Die Inkubationszeit ist im Vergleich zur innerartlichen Übertragung beim Nerz jedoch deutlich höher. Sie beträgt nur vier Monate von Nerz auf Nerz und 28 – 38 Monate von Nerz auf Frettchen¹². Nach einer experimentiellen Passage des TME-Erregers durch Infektion von Rindern können Nerze oral oder intrazerebral infiziert werden¹³.

Familie Nagetiere

Erste Übertragungsversuche erfolgten an Hamstern und Mäusen. Hamster erwiesen sich sowohl intrazerebral, als auch oral mit dem *Scrapie*-Agens infizierbar¹⁴. *Scrapie* ist aber auch auf Mäuse übertragbar. Ebenso läßt die spontane Form der CJD, wie auch die neue Variante der CJD, auf Mäuse übertragen. Gleiches gilt für GSS und FFI auf Nager^{6,7}.

Mit fortschreitenden Entwicklungen in der Gentechnologie gelang es, das Prionenprotein-Gen der Maus zu identifizieren und künstlich zu entfernen (PrP^{0/0}, bezeichnet als null-null). PrP^{0/0}-Mäuse werden auch als *Knockout*-Mäuse bezeichnet. Sie zeigen nach intrazerebraler Verabreichung von infektiösem Agens nach 18 Monaten *scrapie*-ähnliche Symptome. Gewöhnliche Mäuse erkranken jedoch bereits nach 6 Monaten an *Scrapie*^{15,16}. Infektiöses Agens läßt sich auch über Mäuse oder Katzen passagieren^{4,7}. Untersuchungen über eine Passage bei der

Maus haben gezeigt, daß ein Einbringen von Hirnextrakt in die Blutbahn in jedem Fall zum Ausbruch der spongiformen Enzephalopathie führt⁴.

Auch wurde das Auge als mögliche Eintrittspforte für den Erreger untersucht, da dieser Infektionsweg unter anderem für die Entstehung der Kuru-Epidemie vermutet wurden. Tatsächlich ist diese Infektionsmöglichkeit bei der Maus nachgewiesen¹⁷.

Familie Hornträger

Untersuchungen an Hornträgern, beispielsweise Rind oder Schaf, haben den Nachteil der langen Inkubationszeit gegenüber Nagern oder Mardern: TME führt beim Mardern innerhalb von vier Monaten zum Tod, beim Schaf kann es bis zu 80 Monate dauern¹⁷. Die Forschung an Hornträgern kann also niemals die gleiche Datenfülle liefern, wie die an Kleinsäugetieren. Auch hohe Tierhaltungskosten und Raumbedarf lassen Untersuchungen in dieser Gruppe unattraktiv werden.

Die ersten Übertragungsversuche an Hornträgern wurden mit TME-Erregern, welche ungefähr vierzig Jahre vor BSE erstmalig auftauchten, durchgeführt. Es wurde beobachtet, daß eine wiederholte Passage über eine Spezies die Inkubationszeit verkürzt. Der Erreger scheint sich an den neuen Wirt anzupassen. Dies zeigen Ergebnisse, bei denen die Inkubationszeit bei Ziegen von 31 – 40 nach zweimaliger Passage über Schafe auf immerhin 12 – 15 Monate gesenkt wurde¹⁸. Ziegen selbst haben eine Inkubationszeit von 40 – 80 Monaten. Experimentelle TME-Infektionen führen beim Rind nach 18 Monaten zum Tode¹³.

Zunächst ging man davon aus, daß die Übertragungsrichtung von Schaf auf Rind nicht umkehrbar sei, dies ließ sich allerdings experimentell widerlegen¹⁹. Die Inkubationszeit der Schafe bei einem Versuch betrug ein bis sechs Jahre. Pressemitteilungen über die gelungene Infektion von Rind auf Schaf führten im Zusammenhang mit der Meldung, daß nicht nur Hirn, sondern auch Milz der Schafe infektiös sei¹⁹, zu einer Verunsicherung des Verbrauchers. Ebenfalls konnte BSE durch orale Gabe von Hirnmasse auf Kälber übertragen werden. Zehn Monate nach der Gabe wurde in einem von sechs Fällen der Erreger (Q...) im Ileum, einem Teil des Dünndarmes, gefunden⁷.

Familie Schweine

Zunächst ging man davon aus, daß Schweine resistent gegen eine BSE-Infektion sind. Allerdings stellte sich 1990 heraus, daß dies nicht der Fall ist. Ein Ergebnis, das nicht sehr verwundert, wenn man sich vor Augen führt, daß 1979 die Übertragung von Kuru auf Schweine gelang²⁰. Bis zum Endstadium der Krankheit bei der Infektion der Schweine mit BSE 69 Wochen, bei der Kuru-Infektion 52–76 Wochen. Versuche mit einer oralen Infektion von Schweinen mit BSE verlaufen seit 15 Jahren ohne Erfolg⁷.

Ob diese Schweine infektiöses Agens produzieren, ist bisher noch nicht untersucht worden. Diese Frage ist für den Verbraucherschutz von großem Interesse, da zum einen die Tiere in einer Zeitspanne von ungefähr 52 Wochen schlachtreif werden und zum anderen vor dem Importstop kontaminiertes Tierkörpermehl aus Großbritannien in die Schweinemast einfloß.

Ordnung Primaten

Ein anderer Forschungsansatz ist die Übertragung spongiformer Enzephalopathien auf Primaten. Hier ist die enge Verwandtschaft zum Menschen von Vorteil. Schon früh wurden Infektionen von Affen mit GSS vorgenommen⁶. Sowohl *Scrapie* als auch BSE ist auf Makaken übertragbar^{21,22}.

Umfangreichere Untersuchungen wurden an Krallenäffchen durchgeführt. Ziel war der Vergleich der Inkubationszeiten nach BSE- und *Scrapie*-Infektion. Dabei wurde das Agens sowohl in die Bauchdecke, als auch direkt ins Hirn der Versuchstiere eingebracht. Die mit BSE-Erregern infizierten Tiere starben unabhängig von der Infektionsart nach jeweils 46 Monaten. Die mit *Scrapie*-Erregern infizierten Tiere starben bei intraperitonealer Gabe nach 38 Monaten und bei intrazerebraler Gabe nach 42 Monaten. Die so gewonnenen Daten sind mit den bei Nagern beobachteten vergleichbar. Auch hier verlängert sich die Zeit von der Infektion bis zum Tod bei Gabe des Erregers in die Bauchdecke, verglichen mit der Gabe des Erregers in das Gehirn. Neben den besagten Formen der spongiformen Enzephalopathien konnte auch TME auf Primaten übertragen werden²³.

Speziesbarrieren bei spongiformen Enzephalopathien

Ein wichtiges Ziel der Erforschung spongiformer Enzephalopathien ist die Suche nach Speziesbarrieren und nichtinfektiösen Organen und Geweben. Eine Speziesbarriere liegt dann vor, wenn die experimentelle Infektion von einer Art auf eine andere nicht erfolgen kann.

Laut Auffassung einiger Wissenschaftler ist die sporadische CJD nicht auf Schafe, wohl aber auf Ziegen übertragbar⁽⁷⁾, andere sehen in der Übertragung von TME auf Mäuse die einzig existierende Barriere.

In diesem Jahr wurde von einer weiteren Speziesbarriere berichtet; die *Scrapie*-Variante ME7 konnte nicht auf Kaninchen übertragen werden²⁴.

Experimente über die orale Infektion von Schweinen mit BSE waren 1996 noch nicht abgeschlossen, verliefen bis dahin aber negativ.

Nichtinfektiöse Organe, Gewebe und Körperflüssigkeiten

Das für den Verbraucher wichtigste Ergebnis bezüglich der Untersuchung von Organen der Rindes ist vermutlich, daß mit den bisher verfügbaren Nachweismethoden in Muskelgeweben kein Erreger gefunden werden konnte. Zur Untersuchung wurden 26 verschiedene Muskeln herangezogen. Nach dem heutigen Stand gelten beim Rind als nicht infektiös⁷:

- Muskel
- Milz
- Knochenmark
- Lymphknoten
- Mutterkuchen
- Sperma
- Milchdrüsen
- Milch
- Drüsen
- Drüsengewebe
- Speichel
- Tränenflüssigkeit

Literatur:

1. Foster J.D., *et al.* (1993) Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.* 133, 339–341.
2. Wickner R.B., Masison D. C. and Edskes H. K. (1995): [PSI] and [URE3] as yeast prions. *Yeast.* 11, 1671–1685.
3. Wisniewski H.M. *et al.* (1996): Mites as vectors for scrapie. *Lancet* 347, 1114.
4. Taylor D. M., McConnell I. and Fraser H. (1996): Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice. *J. Gen. Virol.* 77 (Pt 7), 1595–1599.
5. Dickinson *et al.* (1979):
6. Prusiner S. B. (1995): Prionen Erkrankungen. *Spektrum der Wissenschaften* 95, 44–52.
7. Hiepe T. (1996): Spongiforme Enzephalopathien unter besonderer Berücksichtigung der BSE. *Nova acta Leopoldina* 298 Halle (Saale)
8. Williams E.S. and Young S. (1992): Spongiform encephalopathies in Cervidae. *Rev. Sci. Tech.* 11, 551–567.
9. Spraker T.R. *et al.* (1997): Spongiform encephalopathy in free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*), white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) and Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) in northcentral Colorado. *J. Wildl. Dis.* 33, 1–6.
10. Kirkwood J.K. and Cunningham A. A. (1994): Epidemiological observations on spongiform encephalopathies in captive wild animals in the Br. Isles. *Vet. Rec.* 135, 296–303.
11. Schoon H. A. *et al.* (1991): Spongiforme Enzephalopathie beim Rothalsstrauss (*Struthio camelus*). Ein kasuistischer Beitrag. *Tierarztl-Prax.* 19, 263–265
12. Robinson M.M. *et al.* (1994): Experimental infection of mink with bovine spongiform encephalopathy. *J. Gen. Virol.* 75, 2151–2155.
13. Marsh R.F. and Bessen R.A. (1993): Epidemiologic and experimental studies on transmissible mink encephalopathy. *Dev. Biol. Stand.* 80, 111–118.
14. Beekes M., Baldauf E. and Diringer H. (1996): Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie. *J. Gen. Virol.* 77, 1925–1934.
15. Weissmann C. *et al.* (1994): Susceptibility to scrapie in mice is dependent on PrPC. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 343, 431–433.

16. Weissmann C. (1996): The Ninth Datta Lecture. Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies. FEBS-Lett. 389, 3–11.
17. Fraser H. *et al.* (1996): Mouse inoculation studies reveal no transmissible agent in amyotrophic lateral sclerosis. Brain. Pathol. 6, 89–99.
18. Hadlow W.J., Race R.E. and Kennedy R.C. (1987): Temporal distribution of transmissible mink encephalopathy virus in mink inoculated subcutaneously. J. Virol. 61, 3235–3240.
19. Frankfurter Allgemeine Zeitung 7.8.96
20. Dawson F. (1990): Encephalopathy found in pig experimental study. The Vet. Rec. 1990 314.
21. Gibbs C.J. Jr and Gajdusek D.C. (1972): Transmission of scrapie to the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). Nature 236, 73–74.
22. Lasmezas C.I. *et al.* (1996): Immune system-dependent and -independent replication of the scrapie agent. J. Virol. 70, 1292–1295.
23. Guiroy D.C. *et al.* (1993): Immunolocalization of scrapie amyloid in non-congophilic, non-birefringent deposits in golden Syrian hamsters with experimental transmissible mink encephalopathy. Neurosci. Lett. 155, 112-115.
24. Loftus B., Rogers M. (1997): Characterization of a prion protein (PrP) gene from rabbit; a species with apparent resistance to infection by prions. Gene 184, 215–219.
25. Bradley R. (1993): The research programme on transmissible spongiform encephalopathies in Britain with special reference to Bovine spongiform encephalopathy. Dev. Biol. Stand. 80, 157–170.

Spongiforme Enzephalopathien und Arzneimittelsicherheit

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) stellt eine der wenigen Erkrankungen dar, deren Entstehung sowohl erblich, spontan als auch durch Übertragung bedingt sein kann. Die insgesamt wenigen, nachweislich durch Übertragung verursachten Fälle beim Menschen sind überwiegend auf ärztliche Eingriffe zurückzuführen. Man spricht in diesem Zusammenhang von iatrogener CJD.

Übertragung von CJD durch Hormonpräparate

Menschliches Wachstumshormon

Von 1963 bis 1985 wurden mehr als 10.000 Kinder, die an hirnanhangsdrüsenbedingtem Zwerg- und Minderwuchs (Hypopituitarismus, hypophysärer Minderwuchs) litten, mit Wachstumshormon, dem STH (Somatotropes Hormon), behandelt.

Bei dieser Erkrankung produziert der Körper keine ausreichenden STH-Mengen, so daß man es von außen als Injektion unter die Haut zuführen muß. Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von STH dienten Hirnanhangsdrüsen (Hypophysen) aus menschlichen Leichen, aus denen das Hormon isoliert und aufgereinigt wurde. Diese Art der Herstellung war notwendig, da eine künstliche Synthese zu diesem Zeitpunkt technisch nicht möglich war. Tierische Hypophysen zur Gewinnung waren wegen der artspezifischen Wirkung dieses Hormons ungeeignet. Man schätzt, daß für eine Herstellungseinheit 5.000 bis 20.000 Hirnanhangsdrüsen verarbeitet wurden. Für die Infektiosität einer solchen Produktcharge reichte vermutlich bereits das Organ eines einzigen an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit Verstorbenen aus. 1985 wurde erstmals von einem CJD-Patienten berichtet, der mit einem solchen Präparat behandelt wurde. Insgesamt wird die Zahl der durch die Therapie mit Wachstumshormonen erkrankten und gestorbenen Menschen auf mindestens 55 beziffert. Innerhalb der Gruppe der iatrogenen CJD stellt die Gabe von verunreinigtem STH die zahlenmäßig bedeutendste Ursache dar.

Seit 1986 steht gentechnisch hergestelltes, rekombinantes Wachstumshormon in unbegrenzter Menge zur Verfügung, so daß in Ländern mit einer funktionierenden Arzneimittelüberwachung diese Präparate als Infektionsquelle ausscheiden.

Gonadotropine

Weitere, überwiegend bei Frauen zur Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen eingesetzten Hormone, die Gonadotropine, sind in bisher 5 dokumentierten Fällen als weitere iatrogene CJD-Ursache bekannt geworden. Die Gewinnung dieser ebenfalls komplex aufgebauten Proteine erfolgte aus Leichenhypophysen bis man den Zusammenhang zwischen dem Ausgangsmaterial und dem CJD-Ausbruch erkannte. Da die Gesamtzahl der behandelten Frauen klein und auch die Anzahl der benötigten Injektionen gering war, erklärt dies die insgesamt geringe Inzidenz. Zur Zeit werden Gonadotropine für therapeutische Zwecke aus dem Harn von Frauen in den Wechseljahren und aus Schwangerenurin gewonnen. Da diese Körperflüssigkeit als nicht infektiös gilt, kann von der Sicherheit der daraus hergestellten Arzneimittel ausgegangen werden.

Transplantate und berufliche Exposition

Hornhauttransplantate sind bisher in einem, die Übertragung von harter Hirnhaut in bislang 11 Fällen als Ursache einer CJD-Infektion anzusehen. Zwei weitere Personen starben an dieser Krankheit, weil ihnen für diagnostische Untersuchungen Elektroden unter der Schädeldecke platziert wurden. Diese diagnostischen Instrumente waren zuvor zum gleichen Zweck bei einem CJD-Kranken benutzt und anschließend nach damaliger Auffassung ausreichend desinfiziert worden. Nach heutiger Erkenntnis handelte es sich jedoch um ein für die Inaktivierung von infektiösem Agens unzureichendes Verfahren. Dies galt auch für die Vorbehandlungsschritte von Präparaten harter Hirnhaut zumindest einiger Hersteller. Auf eine mögliche Übertragung beim Arbeiten mit infektiösem Material weisen die CJD-bedingten Todesfälle von vier Personen hin, die beruflich wie im Fall eines Neuropathologen mit diesem in häufigen Kontakt gekommen sind.

Übertragung durch Arzneimittel bei Tieren

Bei Tieren wurde bis heute ein Fall der Übertragung durch ein Arzneimittel dokumentiert. So wurde 1946 ein Ausbruch von Scrapie beschrieben, der durch einen Impfstoff gegen Louping Ill, der Spring- oder Drehkrankheit der Schafe, ausgelöst wurde. Die vor allem auf den Britischen Inseln vorkommende Virusinfektion führt zu zentralnervösen Störungen, die klinisch von Scrapie nicht eindeutig zu unterscheiden sind. Feingeweblich kommt es jedoch zu einer Entzündung der grauen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks, einer Polioencephalomyelitis, die klar von spongiformer Enzephalopathie unterscheidbar ist. Der damals benutzte Impfstoff wurde aus Nerven- und Milzhomogenat von klinisch gesunden Schafen hergestellt. Nach dem Ausbruch von Scrapie in einer damit geimpften Herde stellte man Nachuntersuchungen an. Dabei wurde festgestellt, daß einige der zur Vakzinegewinnung genutzten Tiere aus einer Herde stammten, die mit Scrapie infiziert war (Rappaport 1987).

Übertragung durch Blut und Blutprodukte

Alle bisher bekanntgewordenen Fälle der iatrogenen Übertragung von CJD sind auf die Verwendung von Materialien zurückzuführen, die aus Nervengewebe, Augen oder damit verunreinigten Produkten bestanden. Abweichend davon ist offensichtlich die Übertragung spongiformer Enzephalopathien auf Labortiere zu beurteilen. In einigen Arbeiten wird berichtet, daß mit Blut, Blutbestandteilen oder Urin von Menschen bei Mäusen spongiforme Gehirnveränderungen induzierbar seien. Die aus dem Blut gesunder Spender gewonnenen weißen Blutzellen, die sogenannten Leukozyten, übertrugen andere Untersucher auf Hamster. Nach entsprechender Inkubationszeit wurden die Gehirne mikroskopisch untersucht. Dabei fiel auf, daß das Material fast jeden Spenders der unterschiedlichen Altersgruppen zu schwammartigen Hirnveränderungen bei den Versuchstieren geführt hat. Die Autoren schließen daraus, daß ein CJD-auslösendes Agens in der menschlichen Population weit verbreitet ist, jedoch weitere Faktoren für einen Ausbruch der Erkrankung beim Menschen nötig sind. Wie diese Befunde letztlich für die Arzneimittelsicherheit zu bewerten sind, bleibt unklar.

Maßnahmen, um eine mögliche Übertragung durch Blut- oder Blutprodukte zu vermeiden, bestehen im Ausschluß von Personen als Blutspender, die jemals mit von Leichen stammendem Wachstumshormon behandelt wurden. Auch Verwandte ersten Grades von CJD-Patienten sollen kein Blut spenden. Weitergehende Maßnahmen werden in Deutschland offensichtlich nicht erwogen, da bisher aus epidemiologischer Sicht kein Hinweis auf eine Übertragung von CJD durch Blut oder Blutprodukte bekannt ist. So zeigen Patienten mit Störungen der Blutgerinnung, die auf die regelmäßige Gabe von aus menschlichem Blut gewonnene Gerinnungsfaktoren angewiesen sind, bislang keine erhöhte Rate an CJD. Diese Daten stehen damit in einem bisher nicht erklärbaren Gegensatz zu den oben beschriebenen Versuchsergebnissen an Tieren. Sie machen jedoch auch deutlich, daß unter den gegenwärtigen Bedingungen eine Übertragung spongiformer Enzephalopathien auf den Menschen durch Blut oder daraus gewonnener Produkte äußerst unwahrscheinlich ist.

Auch für andere Blutbestandteile wie Albumin ist eine Übertragung spongiformer Enzephalopathien bisher nicht beschrieben worden. Dieses im Serum vorkommende Protein wird neben der Substitution bei Mangelzuständen auch zur Stabilisierung von Impfstoffen zugesetzt. Damit findet sich dieses körpereigene, nach wie vor vom Menschen gewonnene Produkt auch in gentechnisch hergestellten, rekombinanten Impfstoffen. Zur Zeit gelten diese jedoch als sicher.

Maßnahmen der Behörden

Das ehemalige Bundesgesundheitsamt veröffentlichte am 26.2.94 eine Bekanntmachung, die Sicherheitsanforderungen an Fertigarzneimittel enthält, die von Rind, Schaf oder Ziege gewonnen werden. Die pharmazeutischen Hersteller werden darin aufgefordert, anhand von Bewertungskriterien die Sicherheit der von ihnen produzierten Produkte eigenverantwortlich zu beurteilen. Sie werden ferner darauf hingewiesen, bei Sicherheitsmängeln zum frühestmöglichen Zeitpunkt entsprechende Maßnahmen durchzuführen, dies bei der Zulassungsbehörde anzuzeigen und die Sicherheit zu dokumentieren. Eine entsprechende Bekanntmachung für Tierarzneimittel erfolgte vom zuständigen Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) am 8.11.95.

Ziel der Maßnahmen ist, daß kein Produkt in den Verkehr kommt, dessen Anwendung ein größeres Risiko birgt als die Möglichkeit, spontan an CJD zu erkranken. Diese Wahrscheinlichkeit wird rechnerisch mit eins zu einer Mil-

lion angenommen. Ferner wird hinsichtlich der zu treffenden Maßnahmen von der theoretischen Möglichkeit ausgegangen, daß es BSE-Erreger gibt, die auf den Menschen so leicht wie auf an Labortiere angepaßte Scrapie-stämme übertragbar sind. Als wichtige Voraussetzung zur Bestimmung der Sicherheit erfolgt eine Einordnung jedes individuellen Arzneimittels mit einer quantitativen Bewertung nach einem Punkteschema. Dazu werden sogenannte risikorelevante Parameter zur Abschätzung des BSE-Übertragungsrisikos eines Arzneimittel erfaßt:

- 1) Haltung und Herkunft der Rinder (Land, Fütterung)
- 2) Art des verwendeten Ausgangsmaterials (Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten)
- 3) Abreicherung und Inaktivierung infektiöser Erreger bzw. Verfahren zur Verminderung oder Inaktivierung potentiell vorhandener Erreger
- 4) Menge des zur Herstellung einer Tagesdosis eingesetzten Ausgangsmaterials
- 5) Anwendungsdauer des Arzneimittel bzw. Anzahl der Tagesdosen
- 6) Applikationsart

Jeder Parameter wird in Risikoklassen eingeteilt und mit einem Faktor bewertet. Je größer das anzunehmende Risiko ist, desto kleiner der Faktor. So bekommen Rinder aus Ländern, die als sicher gelten und die ab einem bestimmten Zeitpunkt Maßnahmen wie ein Importverbot für Tiermehl aus Großbritannien erlassen haben, wie zum Beispiel Deutschland, eine hohe Punktzahl. Tiere aus Ländern wie der Schweiz oder Irland, in Fälle an BSE in größerer Zahl aufgetreten ist, werden niedriger, Rinder aus Großbritannien oder unbekannter Herkunft als unsicher klassifiziert. Hoch infektiös geltendes Material wie Gehirn, Rückenmark und Augen von Tieren, die älter als 6 Monate sind, wird mit einem niedrigen Faktor bewertet. Hingegen werden Bauchspeicheldrüsen, die sich in Versuchen als niedrig infektiös erwiesen haben, zahlenmäßig höher beziffert, da von ihnen eine geringere mögliche Gefahr ausgeht.

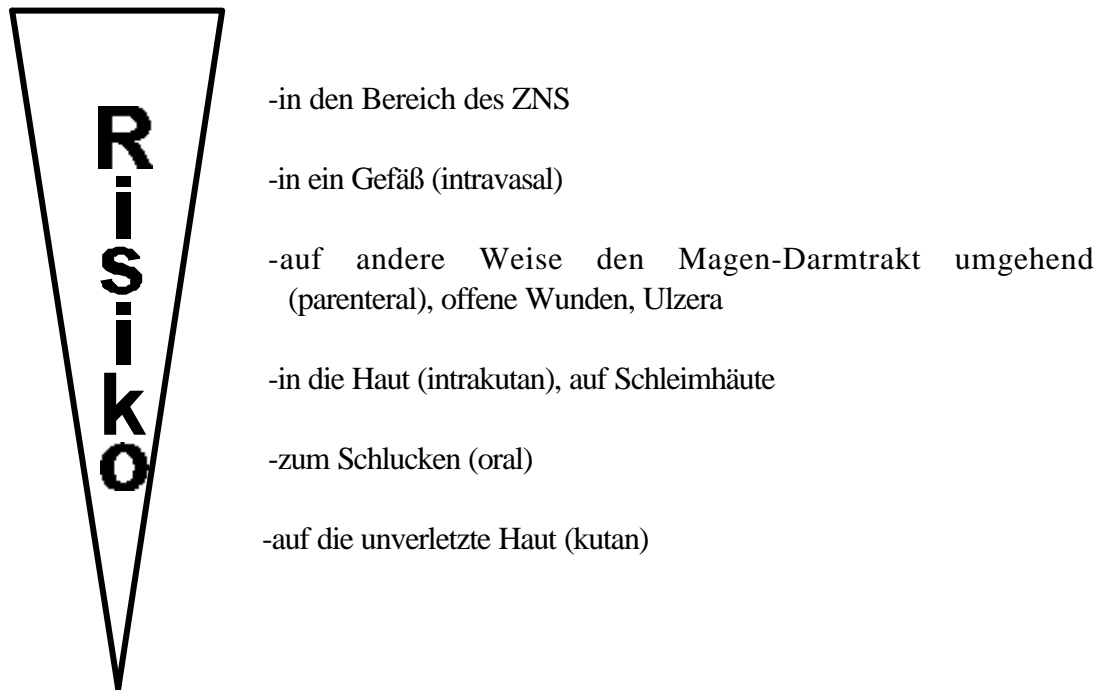


Abb. 4: Abhängigkeit des Infektionsrisikos von der Art der Verabreichung des Medikamentes

Wird ein festgelegter Zahlenwert in der Summe der sechs oben genannten Parameter erreicht, gilt ein Arzneimittel für die in der Produktinformation beschriebenen Vorgaben als sicher. Alle Parameter müssen vom pharmazeutischen Hersteller detailliert nachgewiesen und dokumentiert werden. So genügt es nicht, davon auszugehen, daß bei der Gewinnung aus Schlachtkörpern eine Aufkonzentrierung des gewünschten Wirkstoffs automatisch auch eine Abreicherung von infektiösem Agens bedeutet. Dies muß in Versuchen mit künstlich zugesetztem infektiösem Material nachgewiesen werden. Man fügt dem Ausgangsprodukt Probenmaterial eines an Mäuse adaptierten Scrapiestammes zu und ermittelt nach den einzelnen Reinigungsschritten und im Endprodukt die noch vorhandene Infektiosität. Bei dieser Vorgehensweise ist jedoch einzuwenden, daß ein gleiches Verhalten der verwendeten Scrapiestämme einerseits und BSE-Material andererseits nicht untersucht und nachgewiesen ist. Bei der Verwen-

dung von letzterem müßte jedoch mit einer Verringerung der Sensitivität des Testes gerechnet werden, da kein ausreichend geeignetes Tiermodell zur Verfügung steht.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM hat als zuständige Nachfolgebehörde des Bundesgesundheitsamtes am 25.9.95 beschlossen, daß zum Zweck der Abwehr von Arzneimittelrisiken die Hersteller die Sicherheit ihrer Produkte konkret nachweisen müssen. Die im Jahr zuvor veröffentlichten und nur leicht modifizierten Evaluierungskriterien werden damit ab November 1995 verbindlich gültig. Alle noch im Verkehr befindlichen Arzneimittel und Medizinprodukte, die bestimmte Teile von Rindern enthalten, aber vom Bundesinstitut noch nicht erfaßt sind, dürfen damit nicht mehr vertrieben werden. Dies gilt auch für Arzneimittel anderer Therapierichtungen wie Homöopathika. Praktisch haben zu diesem Zeitpunkt alle pharmazeutischen Hersteller die Sicherheitsanforderungen erfüllt. Damit sind seit Ende des Jahres 1995 keine Fertigarzneimittel für den Menschen im Handel, deren BSE-Sicherheit im Sinne des BfArM-Beschlusses nicht gewährleistet ist. Entsprechendes gilt für Tierarzneimittel. Hier erfolgte der Beschluß seitens des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin BgVV am 4.4.96. Dies war notwendig, da durch Anwendung kontaminierter Tierarzneimittel bei lebensmittelliefernden Tieren eine Gefährdung des Verbrauchers nicht auszuschließen war.

Rezepturarzneimittel

In diesen Beschlüssen direkt nicht angesprochen sind Arzneimittel, die beim zuständigen Bundesamt weder zulassungs- noch registrierungspflichtig sind. Trotzdem gelten auch für diese, von Apothekern oder Tierärzten selbst hergestellten sogenannten Rezepturarzneimittel sinngemäß die beschriebenen Sicherheitsanforderungen. Danach muß sich der Herstellende über die Herkunft der Ausgangssubstanzen informieren und dann ebenfalls eigenverantwortlich eine Risikoabschätzung vornehmen.

Roh- und Hilfsstoffe

Weitverbreitete Hilfs-, aber auch einige gebräuchliche Arzneistoffe und ihre Vorstufen werden aus Rindern oder Schafen hergestellt. Dazu gehören Gallensäuren, die man aus der Gallenflüssigkeit von Schlachttieren gewinnt. Diese Substanzen dienen als Ausgangsverbindungen für die weitere Synthese von künstlich hergestellten Hormonen wie Glukokortikoiden.

Komplexer aufgebaute Substanzen wie Verdauungsenzyme, die Blutgerinnung beeinflussende Faktoren oder Kollagen für chirurgisches Nahtmaterial können ebenfalls aus Rindern oder Schafen gewonnen worden sein. Hier muß das Verfahren der Aufarbeitung sicherstellen, daß infektiöses Material zuverlässig entfernt wird. Entscheidend ist auch die Herkunft der Tiere im Sinne der Sicherheitsparameter, wie sie behördlicherseits vorgeschrieben sind. Angesichts des nicht absolut kontrollierbaren Tierhandels und -verkehrs erscheint hier jedoch eine gewisse Vorsicht angebracht. Sofern die Gewinnung aus anderen Tierarten oder mit gänzlich anderen Verfahren erfolgen kann, sind diese vorzuziehen. So kann ein gegen das sogenannte Atemnotsyndrom der Frühgeborenen verwendete Medikament sowohl aus Rinder- als auch aus Schweinelungen produziert werden. Neuerdings befindet sich auch ein zugelassenes Arzneimittel auf dem Markt, das künstlich und ohne tierisches Ausgangsmaterial hergestellt wird. Die Gleichwertigkeit mit den etablierten Produkten tierischer Herkunft steht allerdings noch aus.

Gentechnisch produzierte Arzneimittel bieten keine Gewähr, daß diese frei von Materialien sind, die vom Rind stammen. So werden die Vorstufen einiger im Handel befindlicher Impfstoffe auf Nährböden produziert, die Bestandteile vom Rind enthalten. Obwohl es äußerst unwahrscheinlich erscheint, daß Bestandteile davon im Endprodukt auftreten können, haben italienische Gesundheitsbehörden derart hergestellte Impfstoffe beschlagnahmt.

Grundlagen zur Salben- oder Zäpfchenherstellung werden unter anderem aus den Rohstoffen Talg oder Wollfett dieser Tiere hergestellt. Speziell zu Hilfsstoffen und Produktionshilfsstoffen, die aus tierischen Fetten hergestellt werden, haben die zuständigen Behörden im April 1997 Sicherheitsanforderungen veröffentlicht. Diese beinhalten Maßnahmen wie Behandlung mit Laugen oder Hitze, nach denen eine Übertragung von BSE oder Scrapie als unwahrscheinlich gilt. Gelatine, die in Hart- und Weichgelatinekapseln Verwendung findet, kann nach verschiedenen Verfahren aus Knochen, Sehnen und Häuten hergestellt werden. Sofern beim Aufschluß Laugen oder Säuren im Gegensatz zur enzymatischen Behandlung eingesetzt werden gilt Gelatine als sicher.

Frischzellen

Bei Frischzellen handelt es sich um Produkte, die aus verschiedenen Organen von zumeist frisch geschlachteten Schaffötten oder -jungtieren durch Auflösung des Gewebeverbandes stammen. Die entstandene Aufschwemmung von Zellen wird anschließend sofort Patienten zur vermeintlichen Vitalisierung gespritzt. Neben den möglichen

Organschäden durch Überempfindlichkeitsreaktionen besteht auch die Gefahr der Übertragung von Erregern wie Tollwut oder Scrapie. Entsprechend gewonnene, gefriergetrocknete und damit lagerfähige Zellzubereitungen, sogenannte Trockenzellen, dürfen bereits seit 1987 nicht mehr hergestellt und vertrieben werden. Dieses Verbot galt nicht für Frischzellen. Der Gesetzgeber hat in der Frischzellen-Verordnung vom März 1997 ihre Anwendung verboten. Aus formaljuristischen Gründen wurde jedoch diese Verordnung höchstrichterlich bis September 1997 aufgehoben. Sie soll erst dann in Kraft treten.

Vorbeugende Maßnahmen

Dekontamination der Rohstoffe oder gar des Produktes zur Reduzierung des Risikos der Übertragung spongiformer Enzephalopathien stellt keine ideale Maßnahme dar. Der englische Begriff „sourcing“ beschreibt dagegen, wie bereits der mögliche Eintrag von infektiösem Material mit hoher Sicherheit vermieden werden kann: durch rationale Auswahl der verwendeten Tiere. Im Fall von Rindern bezieht sich dies auf die Vorgeschichte einer idealerweise geschlossenen, also ohne Zukauf von außen geführten Herde. Dabei wird unter anderem auf Zufütterung von Tierkörpermehl, auf Kontakt mit fremden Tieren als mögliche Überträger, auf Krankengeschichten und Therapien geachtet. Unter diesen Voraussetzungen würden selbst Rinder aus den USA nicht verwendet werden dürfen, da dort die Verfütterung von Tiermehl nach wie vor erlaubt ist. Obwohl der amerikanische Kontinent als BSE-frei gilt, trifft dies nicht für Scrapie zu. Deshalb ist ein möglicher Eintrag von infektiösem Material über Tierkörpermehl nicht auszuschließen. Anerkannt frei von beiden Erkrankungen sind nur Australien und Neuseeland. Deshalb erscheint der Bezug von Rohstoffen aus diesen Ländern am unbedenklichsten.

Darüber hinaus sollte, wie auch sonst bei Arzneimitteln üblich, eine Nutzen-Risikoabwägung erfolgen. Danach sind Produkte, deren Gewinnung aus Tieren eine mögliche Gefährdung für den Patienten bedeuten, dennoch zu verwenden, wenn ihre lebenserhaltende oder lebensrettende Wirkung in Studien bewiesen ist und sichere Vergleichsprodukte nicht zur Verfügung stehen. Ist ihr Nutzen unbewiesen oder stellt die Anwendung keine derartige vitale Indikation dar, so sollten Herstellug und Anwendung unterbleiben.

Literatur:

1. Ausschß für Arzneimittel und Futtermittel der Bundestierärztekammer und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz (1996) BSE-Risiko bei selbst hergestellten Tierarzneimitteln. Abgedr in Dtsch Tierärztebl 44, 729
2. BAnz. S. 11604 vom 9.11.1995. Abgedr in Dtsch Apoth Ztg 135, 4441-4445
3. BAnz. S. 12257 vom 4.4.1996. Abgedr in Pharm Ztg 141, 1674-1678
4. BAnz. S. 1851 vom 26.2.1994. Abgedr in Dtsch Apoth Ztg 134, 905-910
5. BAnz. S. 5478 vom 30.4.1997. Abgedr in Dtsch Apoth Ztg 137, 1670
6. Brown P., Preece M.A. and Will R.G. (1992) "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 340, 24-27
7. Dingermann T. (1996) Bovine Spongiforme Enzephalopathie. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 136, 165-174
8. Dodelet V., Ricketts M. and Cashman N.R. (1996) Emerging problems in prion disease. *Can. Med. Assoc. J.* 155, 549-551
9. Esmonde T.F.G. et al. (1993) Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 341, 205-207
10. Kozak R.W., Golker C.F. and Stadler P. (1996) Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) minimizing the risk of transmission by biological/biopharmaceutical products: an industry perspective. *Dev. Biol. Stand.* 88, 257-264
11. Manuelides E.E. et al. (1985) Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. *Lancet* 19, 896-897
12. Manuelidis E.E. and Manuelidis L. (1993) A transmissible Creutzfeldt-Jakob disease like agent is prevalent in the human population. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 7724-7728
13. Prusiner S.B. (1994) Biology and genetics of prion diseases. *Ann. Rev. Microbiol.* 48, 655-686
14. Rohwer R.G. (1996) Analysis of risk to biomedical products developed from animal sources. *Dev. Biol. Stand.* 88, 247-56
15. Weller R.O. (1989) Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychol. Med.* 19, 1-4

Neurodegenerative Demenzen und Amyloid-Ablagerungen

Prionen-Erkrankungen wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom heben sich durch ein wesentliches Merkmal von allen anderen neurodegenerativen Erkrankungen ab: Bei keiner dieser Krankheiten konnte bisher eine Übertragbarkeit nachgewiesen werden. Dies ist gerade vor dem Hintergrund einer nicht mehr auszuschließenden Verbindung zwischen der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) und einzelnen aufgetretenen Fällen einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) von immenser Bedeutung.

Von der Übertragbarkeit abgesehen – ob von einem Virus oder von einem reinen Protein verursacht – weisen die Prionen-Erkrankungen jedoch in ihrer Symptomatik und im Krankheitsverlauf Parallelen zu zahlreichen anderen neurodegenerativen Krankheiten auf. Diese spielen daher auch in der Differentialdiagnostik eine entscheidende Rolle. Die bei weitem häufigste Krankheit, die in diesem Zusammenhang zu nennen ist, ist die Alzheimer-Krankheit. An ihr leiden mit zunehmendem Alter immer mehr Menschen, so in der Altersgruppe der über 65jährigen etwa jeder Zwanzigste. Neben der Alzheimer-Krankheit als wichtigster neurodegenerativer Demenz gibt es weitere mehr oder weniger häufig auftretende Krankheiten, deren Erkennung und Abgrenzung untereinander nicht immer leicht ist. Genannt seien davon nur die Parkinson-Krankheit, die Chorea Huntington („Veitstanz“) und die seltenere Pick'sche Erkrankung.

Der herausragenden Rolle der Alzheimer-Krankheit in der Gesamtheit der neurodegenerativen Demenzen wird jedoch durch die oft verwendete Zusammenfassung der anderen Krankheiten unter dem Oberbegriff „Non-Alzheimer-Demenzen“ Rechnung getragen, unter den auch die Prionen-Erkrankungen fallen. Darüberhinaus bestehen zahlreiche Parallelen zwischen Alzheimer- und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sowohl in Bezug auf die pathologischen Erscheinungen als auch die biochemischen Mechanismen bei der Krankheitsentstehung. Es lohnt sich somit, diese Krankheit etwas näher zu betrachten und den Prionen-Erkrankungen gegenüberzustellen.

Die Alzheimer-Krankheit

Der Verlauf der Alzheimer-Krankheit läßt sich in drei Stadien unterteilen. Die ersten Anzeichen äußern sich in einer allgemeinen Verwirrung der Patienten, die durch zunehmende Schwierigkeiten gekennzeichnet ist, sich Namen oder Orte zu merken. Außerdem treten wachsende Antriebschwäche, Ängstlichkeit und Entscheidungslosigkeit auf. Diese frühe Phase dauert im allgemeinen etwa zwei bis vier Jahre. Im weiteren Verlauf treten typischerweise zunehmender Gedächtnisschwund und Unruhe auf, begleitet von motorischen und sensorischen Problemen. In der Folge kommt es zum Verlust der Fähigkeit, verständlich zu sprechen oder logisch zu denken. Das Endstadium der Krankheit wird nach vier bis maximal vierzehn Jahren erreicht. Patienten mit derart fortgeschrittener Krankheit sind unfähig, sich selbst oder andere Personen zu erkennen und leiden häufig an extremen Stimmungsschwankungen, an Sprachstörungen und Inkontinenz. In dieser späten Phase der ständigen Pflegebedürftigkeit tritt in der Regel innerhalb von ein bis drei Jahren der Tod ein.

Die Plaquetbildung

Daß im Gehirn mancher Patienten auffällige Ablagerungen, sogenannte Plaques, auftreten, wurde bereits im Jahre 1853 von dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow beschrieben, der den Begriff „Amyloid“ prägte. Virchow ging aufgrund der Färbeeigenschaften dieser Plaques fälschlicherweise von der Annahme aus, daß es sich um stärkeähnliche Ablagerungen handeln müsse (amylum = Stärke). Obwohl sich später herausstellte, daß der Hauptbestandteil der amyloiden Plaques Proteine sind, wurde der Begriff „Amyloid“ bis heute beibehalten. Alois Alzheimer, ein deutscher Neurologe und Psychiater, konnte im Jahre 1907 diese Plaques mit Fällen früher Demenz in Verbindung bringen: *„Über die ganze Rinde zerstreut, besonders zahlreich in den oberen Schichten, findet man miliare Herdchen, welche durch Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in der Hirnrinde bedingt sind. Er läßt sich ohne Färbung erkennen.“* Daher wurde dieses Krankheitsbild nach ihm benannt.

Diese sogenannten senilen Plaques häufen sich besonders in Hirnbereichen, die für das Gedächtnis und für kognitive Funktionen eine entscheidende Rolle spielen. Dabei handelt es sich um Ablagerungen in Form dünner Fäden, die von abnormen Nervenzellfortsätzen umgeben sind. Weiterhin zeichnen sie sich durch die Anwesenheit von Mikrogliazellen und Astrozyten aus. Diese Zelltypen erfüllen im Gehirn Schutz- und Stützfunktionen und kontrollieren Entzündungsreaktionen.

Das b-Amyloid-Protein

Ein bedeutender Fortschritt für die Alzheimer-Forschung wurde im Jahre 1984 mit der Isolierung des reinen Amyloid-Proteins aus Hirngefäßen von Alzheimer-Patienten erzielt. Aufgrund des Fehlens jeglicher Ähnlichkeiten des gereinigten Proteins zu bisher bekannten Aminosäuresequenzen bezeichneten sie es als „Beta-Protein“. Mit Hilfe

dieser Vorarbeiten konnte kurze Zeit später eine DNA-Kopie isoliert werden, deren Sequenz das 42 Aminosäuren lange β -Protein enthielt. Allerdings stellte sich heraus, daß dieses nur ein kleines Fragment eines sehr viel größeren Vorläuferproteins von 695 Aminosäuren Länge darstellte, das folglich „*b* amyloid precursor protein“ (APP) genannt wurde.

Wie sich bald zeigte, tritt auch bei gesunden Menschen das APP-Protein in zahlreichen Varianten auf, die durch unterschiedliches Ausnutzen der genetischen Information des einzigen APP-Gens entstehen. So gibt es neben dem hauptsächlich im Zentralnervensystem vorliegenden APP-695 noch mehrere ähnliche Moleküle mit unterschiedlicher Länge. Das Auftreten des kurzen β -Amyloid-Proteins ist jedoch spezifisch für die Alzheimer-Krankheit. Wie anhand der Sequenz des Vorläuferproteins festgestellt wurde, liegt dieses Fragment in der Zellmembran, während der sehr lange NH_2 -Ende außerhalb der Zelle liegt. Der kürzere COOH-Anteil ragt in die Zelle (Abb. 5)

Im Zuge der näheren Analyse des APP-Moleküls wurde erkannt, daß dieses Protein sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen einer mannigfaltigen Spaltung unterworfen wird. Dies geschieht ohne daß den entstehenden Bruchstücken letztendlich spezifische Funktionen zugeschrieben werden können. Zwar werden Funktionen als Ionenkanäle, Wachstumsfaktoren oder Rezeptoren zur Zell-Zell-Wechselwirkung diskutiert, jedoch konnten diese Annahmen bisher nicht bewiesen werden.

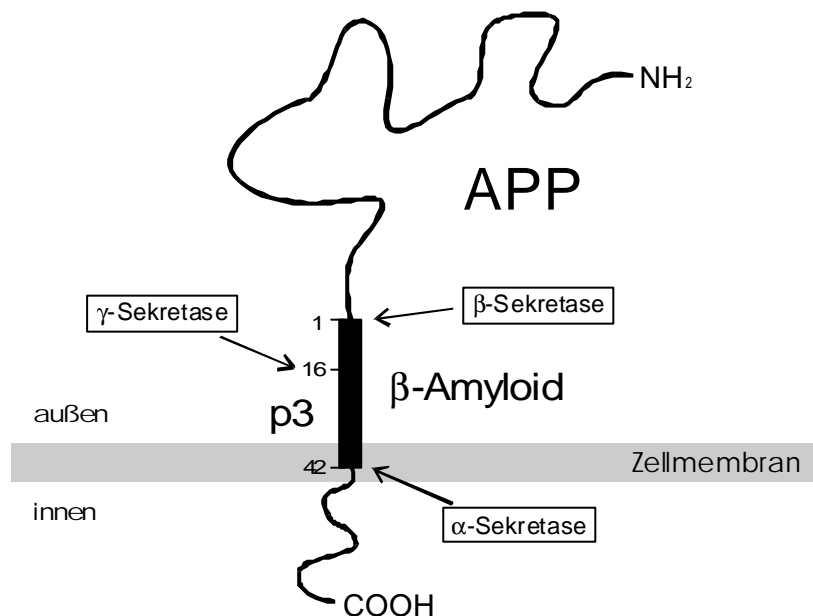


Abb. 5: Schematische Darstellung der Prozessierung des b-Amyloid-Precursor-Proteins

Während des normalen Stoffwechsels unterliegt das APP-Molekül einer Spaltung innerhalb der β -Amyloid-Domäne durch ein spezielles Enzym, einer sogenannten α -Sekretase. Dadurch wird ein Großteil des Proteins in den Extrazellularraum freigesetzt. Dieses Molekül wirkt stark hemmend auf bestimmte Proteasen, unter anderem auf Blutgerinnungsfaktoren. Dem in der Zellmembran verankert bleibenden C-terminalen Rest wird aufgrund von Ähnlichkeiten mit anderen Proteinen eine Rolle als Rezeptor zugeschrieben, der den intrazellulären Spiegel an Calcium-Ionen steuert. Bei Alzheimer-Patienten nun wird das APP-Molekül durch das Zusammenwirken einer β - und einer γ -Sekretase an den jeweiligen Enden der β -Domäne gespalten, so daß das gesamte β -Amyloid-Fragment freigesetzt wird. Durch den Angriff der γ -Sekretase unter physiologischen Umständen wird nur ein verkürztes β -Amyloid-Fragment gebildet, das als p3-Molekül beschrieben wird. Die Rollen der verschiedenen Sekretasen im normalen Stoffwechsel bleiben dabei ebenso rätselhaft wie die Ursache für eine Störung dieser empfindlichen Reaktionen bei Alzheimer-Patienten.

Das eigentliche Krankheitsbild, das durch Degeneration von Neuronen und Gliazellen verursacht wird, kommt vermutlich hauptsächlich durch mechanische Schäden zustande. Die wachsende Zahl und Größe der extrazellulären Plaques führt zu einem massiven Absterben von Nervenendigungen. Darüber hinaus bilden sich durch den gestörten Stoffwechsel innerhalb des betroffenen Hirngewebes intrazelluläre fadenförmige Ablagerungen aus abnorm veränderten Zellproteinen. Ein Ansteigen des intrazellulären Calcium-Spiegels durch unkontrollierte Aktivität des Rezeptoranteils des APP-Proteins scheint dafür wesentlich zu sein.

Erbliche Veranlagungen

Die Tatsache, daß familiäre Alzheimer-Formen existieren, die mit bestimmten Mutationen innerhalb des APP-Gens korrelieren, untermauert die Vorstellung, daß das APP-Genprodukt verantwortlich für die Alzheimer-Entstehung ist. Vermutlich wird bei diesen Formen die pathologische Freisetzung des β -Amyloids erleichtert. Besonders deutlich zeigt sich dies bei einer vererbaren Form der Alzheimer-Krankheit, die mit starken Blutungen aufgrund ausgeprägter Gefäßschwächen im Gehirn verbunden ist.

Da das APP-Gen beim Menschen auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist, besitzen Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie 21) – wohl bedingt durch den Dosis-Effekt – ein erheblich gesteigertes Risiko einer Alzheimer-Erkrankung. Schon im Alter von etwa 30 Jahren zeigt ein Großteil dieser Patienten die klassischen Symptome.

Auch wenn die Alzheimer-Krankheit klar mit der Bildung zahlreicher Plaques einher geht, ist deren Entstehung komplexer, als zunächst angenommen wurde. So gibt es genetische Veranlagungen, die den Krankheitsausbruch fördern, ohne daß ihre genaue Rolle dabei geklärt wäre. Das wichtigste Gen in diesem Zusammenhang ist das Gen für das Apolipoprotein E auf Chromosom 19. Dieses für den Transport bestimmter Lipide wichtige Hilfsprotein kommt in verschiedenen Ausprägungen in der menschlichen Bevölkerung vor, aber nur Träger des apoE4-Allels weisen ein erhöhtes Risiko auf, an Alzheimer zu erkranken.

Erst kürzlich konnten zwei weitere Gene identifiziert werden, bei denen bestimmte Mutationen ebenfalls für eine vorzeitige (präsenile) Demenz verantwortlich sein können. Aus diesem Grund wurden sie mit Presenilin 1 auf Chromosom 14 und Presenilin 2 auf Chromosom 1 bezeichnet. Man nimmt an, daß sowohl die identifizierten apoE4-Allele als auch die Preseniline die Bildung des β -Amyloids fördern, ohne den genauen Mechanismus dafür zu kennen.

Alzheimer und Prionen

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl die Alzheimer-Krankheit als auch Prionen-Erkrankungen durch das Auftreten charakteristischer Plaques gekennzeichnet sind. Diese bestehen zu einem Großteil aus modifizierten Molekülen eines einzigen Vorläuferproteins (PrP bzw. APP). Beide Proteine kommen in ihren physiologischen Formen bei Gesunden und Kranken vor, ohne daß bis heute ihre genauen Funktionen geklärt werden konnten. Sogar bei den biochemischen Voraussetzungen für die Plaque-Bildung zeigen sich Parallelen: Während für die APP-Prozessierung zusätzlich Apolipoproteine und Preseniline wichtig sind, wird für die PrP^{Sc}-Entstehung die Hilfe eines bislang unentdeckten „Faktors X“ postuliert. Beiden Krankheiten konnten Mutationen innerhalb der jeweiligen Gene zugeordnet werden, die klar für einen beschleunigten Krankheitsverlauf verantwortlich sind. Im Gegensatz zu diesen genetischen Formen bleiben die Ursachen für das Auftreten spontaner Erkrankungen, das heißt für die spontane Umwandlung der Vorläuferproteine in die pathologischen PrP^{Sc}- bzw. Amyloidmoleküle, weiterhin weitgehend ungeklärt.

Non-Alzheimer und Prionen

Durch die verschiedensten Analogien und Querverbindungen der unterschiedlichen neurodegenerativen Demenzenangeregt, wurden in den letzten Jahren neue Erklärungsmodelle für diese gesucht. Diese schließen oftmals auch Mechanismen ein, wie sie bei Prionenerkrankungen vermutet werden. Das herausragende Merkmal einer durch Prionen verursachten Krankheit bleibt jedoch weiterhin die zumindest theoretische Möglichkeit einer Übertragbarkeit. Deswegen wird auch zwischen transmissiblen und non-transmissiblen Demenzen unterschieden. Alle Versuche, Erkrankungen wie die Alzheimer-, die Parkinson- oder die Pick-Krankheit auf Versuchstiere zu übertragen, scheiterten — bisher.

Jedoch wurden Pick-ähnliche Zellen, die sich durch Anschwellungen und die Anwesenheit von sogenannten Pick-Körperchen aus abnorm veränderten Zellproteinen auszeichnen, bei manchen Creutzfeldt-Jakob-Patienten beschrieben. Gewisse Symptome, die bei anderen Krankheiten auftreten können, wurden auch bei einigen Patienten beobachtet, die an vererbaren Prionen-Erkrankungen litten. Die Grenze zwischen den verschiedenen neurodegenerativen Demenzen scheint also zu verschwimmen, zumindest wenn man die früher verwendeten klassischen diagnostischen Kriterien zugrunde legt. Ob sich manche bislang als eigenständig betrachteten Krankheiten durch verbesserte biochemische und histologische Analysen als Ausprägungen ein und desselben Phänomens zusammenfassen lassen, wird daher abzuwarten bleiben. Immerhin ließen sich auch die verschiedenen unabhängig voneinander beschriebenen Prionen-Erkrankungen auf das gleiche pathologisch veränderte Prionenprotein-Gen zurückführen.

Amyloidosen und Prionen

Ebenso wie das Auftreten zahlreicher neurodegenerativer Erkrankungen als Ursache von Demenzen, ist auch die Entstehung unlöslicher Amyloidablagerungen nicht auf Prionen-Erkrankungen und die Alzheimer-Krankheit beschränkt. Dies zeigt die Fülle von beschriebenen Amyloidosen des Menschen, zu denen die verschiedensten

Krankheiten gehören. Sie alle zeichnen sich durch die Anwesenheit unlöslicher Proteinaggregate aus, die sich aus zahlreichen Vorläuferproteinen bilden können. Je nach Ablagerungsort der Amyloide ergibt sich daraus die spezifische Symptomatik der jeweiligen Krankheit.

So findet man β -Amyloide bei allen Krankheiten, die auf das β -Amyloid-Vorläuferprotein APP zurückzuführen sind. Es handelt dabei sich um Patienten mit Alzheimer, Down-Syndrom (Trisomie 21) oder einer seltenen vererbten Form einer Gefäßschwäche in gewissen Hirnregionen. Demgegenüber zeichnet sich eine weitere erbliche Gefäßschwäche durch das ungewöhnliche Vorhandensein von Amyloiden aus, die auf Veränderungen eines körpereigenen Proteins basieren. Man nennt dieses Protein Cystatin C.

Neben diesen im Gehirn auftretenden Amyloiden, die von APP oder Cystatin C gebildet werden, finden sich im übrigen Körper zahlreiche potentielle Vorläuferproteine, die Amyloidosen verursachen können. Zu diesen gehören so unterschiedliche Stoffe wie manche Apolipoproteine im Blut oder einige Hormone wie das Calcitonin. Bruchstücke von Antikörpern können unter geeigneten Voraussetzungen ebenso Amyloide bilden, wie das für die Ausbildung der zellulären Immunantwort wichtige β_2 -Mikroglobulin. Die genauen molekularen Ursachen der jeweiligen Amyloidbildungen sind jedoch in den meisten Fällen nur sehr unzureichend untersucht.

Alle bekannten Amyloidosen zeichnen sich durch die Bildung unlöslicher Ablagerungen aus, die durch die Umwandlung löslicher Vorläuferproteine entstehen. Obwohl die jeweiligen Vorläufer so unterschiedlich sind, gleichen sich die Amyloide in mehreren wesentlichen Merkmalen. Alle bilden unlösliche Aggregate mit sehr ähnlicher Struktur, und alle zeigen eine Resistenz dieser Fibrillen gegenüber proteolytischem Verdau. Sogar eine altersabhängige Zunahme der Amyloidbildung verbindet diese Erscheinungen miteinander.

Wenn auch die Mannigfaltigkeit der neurodegenerativen Erkrankungen und der Amyloidosen beeindruckend sein mag, nehmen die Prionen-Erkrankungen darunter eine Sonderposition ein. Obwohl deren Symptome sowohl in neurologischer als auch in biochemischer Hinsicht denen der anderen neurodegenerativen Erkrankungen ähneln, stellt die Tatsache der Übertragbarkeit eine absolute Ausnahme dar. Dies erklärt, vor allem vor dem Hintergrund der britischen BSE-Epidemie, warum ein derart seltenes Phänomen wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und öffentlichen Interesses rückt.

Literatur

1. Grummt M. (1993). Erkenntnisse zum Vergessen – ein neues Modell der Alzheimer-Krankheit. Spektrum der Wissenschaft 1993, 21-22
2. Perls T. T. (1995). Vitale Hochbetagte. Spektrum der Wissenschaft 1995, 72-77
3. Selkoe D. J. (1992). Amyloid-Protein und Alzheimersche Krankheit. Spektrum der Wissenschaft 1992, 56-65
4. Selkoe D. J. (1992b). Altern des Gehirn – alternder Geist. Spektrum der Wissenschaft 1992, 124-132
5. Siegfried K., West P. and Pietzsch J. (1993). Hoechst-Forscher auf der Suche nach Therapeutika gegen Morbus Alzheimer. Spektrum der Wissenschaft 1993, 102-105
6. Beyreuther K. and Masters C. L. (1996). Tangle distanglement. Nature 383, 476
7. Clark R. F. and Goate A. M. (1993). Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. Arch. Neurol. 50, 1164
8. Collinge J. and Palmer M. S. (1993). Prion diseases in humans and their relevance to other neurodegenerative diseases. Dementia 4, 178
9. Dalla Barba G. and Boller F. (1994). Non-Alzheimer degenerative dementias. Curr. Opin. Neurol. 7, 305
10. Fraser P. E., Lévesque L. and McLachlan D. R. (1993). Biochemistry of Alzheimer's disease amyloid plaques. Clin. Biochem. 26, 339
11. Haass C., Hung A. Y., Citron M., Teplow D. B. and Selkoe D. J. (1995) (-amyloid, protein processing and Alzheimer's disease. Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 45, Nr. 3a
12. Liberski P. P. (1993). The transmissible brain amyloidoses: a comparison with the non transmissible brain amyloidoses of Alzheimer type. Acta Neurobiol. Exp. 53, 337
13. Marx J. (1996). New 'Alzheimer's mouse' produced. Science 274, 177
14. Narang H. K. (1980). High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril in Alzheimer's disease. J. Neuropath. Exp. Neurol. 39, 621-631
15. Pollard H. B., Arispe N. and Rojas E. (1995). Ion channel hypothesis for Alzheimer amyloid peptide neurotoxicity. Cell. Mol. Neurobiol. 15, 513
16. Price D. L., Borchelt D. R. and Sisodia S. S. (1993). Alzheimer disease and the prion disorders: amyloid β -protein and prion protein amyloidoses. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 6381
17. Selkoe D. J. (1997). Alzheimer's disease: genotypes, phenotype, and treatments. Science 275, 630
18. Sipe J. D. (1992). Amyloidoses. Annu. Rev. Biochem. 61, 947

Internet-Adressen:

19. Brain Disorders Network: Alzheimer's Disease <http://www.bixler.com/brainnet/alzheim.htm>
20. The Genetics of Alzheimer's Disease <http://www.alz.org/medical/ainar/11.htm>
21. Dementia (Copyright Material. Psychiatry On-Line (1995), Vol. 1, Issue 2, Paper 2) <http://www.cityscape.co.uk/users/ad88/dem.html>
22. What is Dementia? (The Institute for Brain Aging) <http://teri.bio.uci.edu/aboutad.html>
23. Most Common Causes of Dementia http://128.200.55.17/intro_c.html
24. Genetic effects in Dementia <http://www.gene.ucl.ac.uk/~dcurtis/lectures/dementia.gif>

Biochemischer Teil

Allgemeine biochemische Einführung

Um die biochemischen und molekularbiologischen Besonderheiten der spongiformen Enzephalopathien besser verstehen zu können, empfiehlt es sich, vorher genauer auf allgemeine zelluläre Mechanismen einzugehen. Die Biochemie beschreibt die chemischen Eigenschaften der zum Leben notwendigen Moleküle und die Stoffwechselwege der lebenden Zellen. Außerdem befaßt sie sich mit den mannigfaltigen Funktionen von Proteinen, die letztendlich alle lebenswichtigen Vorgänge auf molekularer Ebene steuern. Demgegenüber beschäftigt sich die Molekularbiologie mit den molekularen Mechanismen, die für die korrekte Weitergabe der genetischen Information an die nachfolgende Generation von Zellen entscheidend sind. Sie ist somit eigentlich ein Spezialgebiet der Biochemie.

Die zentrale Schaltstelle jeder Zelle ist der Zellkern. Er enthält verschlüsselt den genetischen Bauplan des gesamten Organismus, das Genom. Bei jeder Zellteilung wird das in mehreren Chromosomen vorliegende Genom exakt verdoppelt und gleichmäßig an die beiden Tochterzellen weitergegeben. Auch wenn sich in der späteren Entwicklung die einzelnen Zellen des Körpers extrem voneinander unterscheiden, so enthalten doch alle von ihnen einen identischen Satz an Chromosomen. Von dieser Regel gibt es nur wenige Ausnahmen, als Beispiel seien hier die Keimzellen genannt. Die kennzeichnenden Eigenschaften der einzelnen Zelltypen kommen durch eine unterschiedliche Nutzung der genetischen Information zustande. Die meisten Gene können in Abhängigkeit vom momentanen Bedarf der betreffenden Zellen gezielt an- oder abgeschaltet werden. In jeder Zelle sind Gene aktiv, die für diesen Zelltyp charakteristisch sind. Gene, die allgemeine Zellfunktionen steuern, werden nahezu in gesamten Körper abgelesen.

Die komplette Erbinformation ist als lineare Abfolge von Genen auf den langkettigen Molekülen der Desoxyribonukleinsäure (*deoxyribonucleic acid*, DNA) verschlüsselt. Jedes Chromosom besteht normalerweise aus einem einzigen DNA-Molekül. Die gesamte DNA einer einzelnen Zelle bildet einen Faden von etwa zwei Metern Länge. Für die Kodierung der vielen tausend Gene im Organismus reicht die Verwendung von lediglich vier verschiedenen Bausteinen aus, den sogenannten Nukleotiden. Für die Bausteine Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin stehen die Buchstaben A, C, G und T. Diese werden zu "Wörtern" aus jeweils drei Buchstaben zusammengefaßt. Daraus ergeben sich $4 \cdot 4 \cdot 4 = 64$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten. Das komplette Genom des Menschen besteht aus etwa 3.000.000.000 Nukleotiden, von denen jedoch nur ein geringer Anteil funktionelle Gene darstellt. Der bedeutend größere Rest besteht teilweise aus regulatorischen Sequenzen und zum Teil aus etlichen scheinbar funktionslosen Abschnitten.

In Folge der Aktivierung eines Gens wird die entsprechende Information im Zellkern von einem bestimmten Enzymkomplex abgelesen und in Boten-RNA (*messenger-ribonucleic acid*, mRNA) umgeschrieben. Dieser Vorgang wird Transkription genannt. Die mRNA verläßt den Kern und gelangt im Zellplasma zu den Ribosomen, an denen die Proteinbiosynthese stattfindet. Die Ribosomen sind Komplexe aus zahlreichen Proteinen, deren gemeinsame Aufgabe darin besteht, während der Translation den Vierbuchstabencode der Nukleinsäuren in eine Abfolge von Aminosäuren zu übersetzen. Jede Dreierfolge von Nukleotiden, ein sogenanntes Triplet, kodiert für eine bestimmte Aminosäure. Somit weist jedes Protein eine charakteristische Aminosäuresequenz auf, die seine spezifische Funktion genau festlegt. Obwohl nur 20 verschiedene Aminosäuren zur Proteinsynthese verwendet werden, reicht diese relativ geringe Anzahl dennoch aus, unvorstellbar viele verschiedenartige Moleküle zu bilden. Für ein kleines Protein von nur 10 Aminosäuren Länge bestehen demnach 20^{10} , das sind etwa 10^{13} verschiedene Synthesemöglichkeiten. Die meisten zellulären Proteine weisen jedoch Längen zwischen 100 und 1000 Aminosäuren auf. Die Eigenschaften eines Proteins sind also in seiner Aminosäuresequenz, der sogenannten Primärstruktur, verankert. Diese ist ihrerseits durch die Nukleotidsequenz der DNA festgelegt. Dieses Prinzip gilt für alle lebenden Organismen, vom Menschen bis hin zu den primitivsten Bakterien, aber auch für Viren, die eine Übergangsposition zwischen belebter und unbelebter Natur einnehmen.

Ein Virus ist ein lebloses Partikel und besteht im wesentlichen aus Proteinen und Nukleinsäuren. Da Viren keinen eigenen Stoffwechsel besitzen, sind sie für ihre Vermehrung auf lebende Zellen angewiesen. Bei einer Infektion schleust das Virus seine eigene Erbinformation, die aus DNA oder aus RNA bestehen kann, in die Wirtszelle ein. Daraufhin wird der gesamte zelluläre Stoffwechsel gezielt in den Dienst der Virusvermehrung gestellt. Häufig werden die zur Vermehrung notwendigen Proteine von den Viren im Viruspartikel selbst mitgebracht. Sie müssen nach der erfolgten Infektion zusätzlich von der Zelle neu synthetisiert werden, um in ausreichender Menge zur Verfügung zu stehen. Erst dann können die gebildeten Viruspartikel aus der infizierten Zelle freigesetzt werden. Jedes Virusprotein ist somit im viralen Genom kodiert.

Grundsätzlich muß zur Vermehrung eines natürlich vorkommenden Proteins die entsprechende Information im Genom verankert sein. Aus dieser Tatsache resultieren die Schwierigkeiten bei der Erklärung der Vorgänge bei einer Prioneninfektion. Nach der Prionen-Theorie des amerikanischen Wissenschaftlers Stanley Prusiner wird davon ausgegangen, daß ein bestimmtes Protein als Überträger der spongiformen Enzephalopathien fungiert. Aufgrund dieser Besonderheit wird diese Theorie auch "protein-only"-Theorie genannt. Es stellt sich allerdings die Frage: Wie kann sich ein Infektionserreger vermehren, der keine eigene DNA oder RNA besitzt?

Die Prionentheorie — Das infektiöse Protein

Kann ein Protein, genauer das Prionenprotein, eine ganze Fülle unterschiedlicher, komplexer Krankheiten hervorrufen? Daß das Potential für komplexe, unterschiedliche und unheilvolle Krankheiten wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Kuru, BSE und Scrapie in nur einem Protein stecken soll, erscheint auf den ersten Blick unwahrscheinlich. Aber eine ganze Reihe außergewöhnlicher Beobachtungen und viele experimentellen Ergebnisse führten dazu, daß Stanley Prusiner 1982 den Begriff des Prions einführte, um den Erreger dieser Übertragbaren Spongiformen Enzephalopathien als neues infektiöses Agens von anderen Erregern wie Viren abzugrenzen. Prion steht für Protein-haltiges infektiöses Partikel². Von diesem postulierten neuartigen Erreger, dem Prion, leitet sich auch der Begriff Prionenerkrankung ab, der synonym zu Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSEs) verwendet wird.

Die biochemisch am besten untersuchte Prionenerkrankung ist Scrapie. In den Anfängen der Scrapieforschung gab es die Vermutung, daß Scrapie eine Viruserkrankung mit langer Inkubationszeit sei. Nachdem mit der Maus und später mit dem Hamster ein geeignetes Labortier gefunden war, um die Scrapieinfektion experimentell zu untersuchen, konnte der Scrapie-Erreger angereichert und untersucht werden. Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte ergaben sich mehrere Hinweise, daß das infektiöse Agens nicht wie zuvor vermutet ein Virus, sondern ein Protein sein mü sse:

1. Ionisierende oder ultraviolette Strahlung schädigen den Scrapie-Erreger weit weniger als dies für die meisten Viren bekannt ist^{1,3}.
2. Trypsin und andere Proteasen, das heißt Enzyme, die die meisten Proteine abbauen können, zerstören auch diesen Erreger².
3. Chemikalien, die Proteine chemisch modifizieren, zerstören den Erreger².
4. Phenol, Harnstoff, Detergentien und verschiedene Salze, die die Struktur von Proteinen destabilisieren, zerstören den Erreger².
5. Nukleasen, das sind Enzyme, die das Erbmateriale vieler Viren und Bakterien abbauen können, lassen dein Scrapie-Erreger intakt².

Das Prionenprotein, das bei der Aufreinigung des Scrapie-Erregers isoliert wurde, scheint bei vielen Prionenerkrankungen eine zentrale Rolle zu spielen. Grundlage der Prionentheorie, die diese Prionenerkrankungen auf das Prionenprotein zurückführt, ist die Beobachtung, daß das Prionprotein in zwei Gestaltvarianten vorkommen kann³. Dies sind die zelluläre Form (PrP^C), die im Gehirn gesunder Menschen und Tiere vorkommt, und die Scrapie-Form (PrP^{Sc}), die im Gehirn von Menschen und Tieren mit Prionenerkrankungen vorkommt und von Krankheit zu Krankheit charakteristische Unterschiede aufweisen kann. Laut Prionentheorie sollen diese Scrapie-Formen des Prionenproteins sich mit dem PrP^C zusammenlagern können. In einem solchen Komplex soll das PrP^{Sc} das zelluläre Prionenprotein, mit dem es sich zusammengelagert hat, in die Scrapie-Form überführen^{5,6}. Im Kapitel Die Struktur des Prionenproteins wird darauf eingegangen, was die verschiedenen Formen des Prionenproteins an Unterschieden und Gemeinsamkeiten aufweisen, und welche molekularen Strukturen den Gestaltwechsel in Gang setzen können.. Das Kapitel Modell zur Beschreibung von Prionen-Erkrankungen faßt die Vorstellungen zusammen, wie eine solche Umwandlung geschehen kann. In diesem Umwandlungsprozeß werden aus wenigen PrP^{Sc}-Proteinen autokatalytisch größere Mengen PrP^{Sc} gebildet, die Menge an PrP^{Sc} im Körper steigt schnell an. Hier liegt ein entscheidender Unterschied zwischen Prionen und anderen Erregern, da Prionen sich nur auf der Proteinebene vermehren und die Prionentheorie neben den zellulären Genen keine weitere Erbinformation fordert. Viren hingegen nutzen neben den zellulären Genen für ihre Vermehrung auch eigene Erbinformation.

Interessanterweise führt die Prionentheorie die unterschiedlichen Klassen von Prionenerkrankungen, nämlich die genetischen, sporadischen und übertragbaren Formen, jeweils auf molekulare Eigenschaften des Prionenproteins zurück³:

1. Genetisch bedingte Prionenerkrankungen zeigen oft eine charakteristische Mutation im Gen des Prionenproteins, worauf im Kapitel Die Organisation des Priongens näher eingegangen wird. Die Vorstellung ist, daß das durch die Mutation veränderte Prionenprotein ohne weiteren äußeren Stimulus einen Gestaltwechsel in die pathogene Scrapieform vollzieht. Die Mutation soll also den Gestaltwechsel erheblich erleichtern. Genetisch bedingte Prionenerkrankungen sind z. B. manche Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom und die Fatale Familiäre Insomnie.
2. Sporadisch auftretende Prionenerkrankungen sind nach der Prionentheorie ebenfalls auf eine veränderte Gestalt des Prionenproteins zurückzuführen. Die Gestaltänderung des Prionenproteins soll nach der Prionentheorie hier zufällig oder spontan zustandekommen und zur Erkrankung führen. Viele Fälle von CJD werden als spora-

disch eingestuft, da sie keine charakteristischen Mutationen im Gen des Prionenproteins zeigen und da sie nicht gehäuft in bestimmten Familien vorkommen.

3. Durch Übertragung auftretende Prionenerkrankungen lassen sich ebenfalls auf das Prionenprotein zurückführen: das PrP^{Sc} kommt über die Nahrung oder bei einem ärztlichen Eingriff wie einer Transplantation von einem kranken Individuum zu einem gesunden und setzt beim Empfänger, wo es sich mit den zellulären Prionenproteinen zusammenlagert, den oben beschriebenen Umwandlungsprozeß in Gang. In diese Gruppe zählen sowohl BSE bei Kühen, als auch Scrapie bei Schaf und Ziege und Kuru beim Menschen, wobei bei Kuru nicht klar ist, ob die Infektion über die Haut oder über orale Aufnahme geschieht.

Das durch diesen sich selbst beschleunigenden Prozeß gebildete veränderte Protein wird im Körper kaum abgebaut, sondern bildet im Gehirn Ablagerungen, die sogenannten Plaques. Obwohl der Scrapieerreger diese Plaques und die charakteristischen schwammartigen Veränderungen im Gehirn verursacht, kommt es bei den Prionenerkrankungen zu keiner Immunantwort, im Unterschied zu den meisten viralen Erkrankungen, die Immunreaktionen aufweisen.

Die Arbeitsgruppe um Detlef Riesner in Düsseldorf konnte zeigen, daß der Scrapie-Erreger kaum Nukleinsäure enthält: Die Nukleinsäuren, die er finden konnte, waren deutlich kleiner und kurzkettiger als die Erbsubstanz der meisten Viren⁴. Bisher sind keine Viren beschrieben, die mit so geringen Mengen an Erbsubstanz auskommen.

Die bisherigen Experimente haben vieles hervorgebracht um die Prionentheorie zu stützen. Ein Experiment, das die Prionentheorie beweisen könnte ist die Umwandlung des PrP^C im Reagenzglas in ein PrP^{Sc}, das sich im Tierexperiment als infektiös erweist. Trotz vieler Versuche ist es bisher noch keiner Forschergruppe gelungen, den Scrapie-Erreger sozusagen im Reagenzglas zu vermehren. Die Prionentheorie kann also als plausibel, aber nicht als bewiesen gelten. Deshalb wird auf die alternative Theorie, die als Erreger ein unkonventionelles Virus vermutet, im Kapitel Die Virustheorie eingegangen.

Literatur:

1. Alper T. (1985) Scrapie agent unlike viruses in size and susceptibility to inactivation by ionizing or ultraviolet radiation. *Nature* 317, 750
2. Prusiner S. B. (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136-144
3. Prusiner S. B. (1991) Novel properties and biology of scrapie prions. *Transmissible spongiform encephalopathies*. B Chesebro. Berlin, Springer-Verlag. 172, 233-257
4. Kellings K. *et al.* (1992) Further analysis of nucleic acids in purified scrapie prion preparations by improved return refocusing gel electrophoresis. *J. Gen. Virol.* 73, 1025-1029
5. Kitamoto T. and Tateishi J. (1996) Human Prion disease and human prion protein disease. *Prions*. S B Prusiner. Berlin, Springer-Verlag. 207, 28-34
6. Weissmann, C. (1996) Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS Lett.* 398, 3-11

Die Struktur des Prionenproteins

Gestaltänderungen beim Prionenprotein

Prionenerkrankungen wie BSE und Scrapie werden nach der von dem Wissenschaftler Stanley Prusiner vorgeschlagenen Theorie durch eine Gestaltänderung von Prionenproteinen hervorgerufen¹⁰. Nach diesem Modell handelt es sich bei den übertragbaren Enzephalopathien um eine völlig neuartige Klasse von Infektionskrankheiten. Während es sich bei konventionellen Erregern um Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten handelt, soll bei den Prionenerkrankungen ein viel einfacherer Verursacher vorliegen: Das Prionenprotein selbst soll in seiner krankhaft veränderten Scrapie-Form als infektiöses Agens wirken. In dieser Form soll es in der Lage sein, sich mit harmlosen zellulären Prionenproteinen zusammenzulagern. Nach der Prionentheorie wird in einem solchen Komplex aus den beiden Proteinen die zelluläre Form (PrP^{C}) in die Scrapie-Form (PrP^{Sc}) überführt. Ist der Umwandlungsprozeß erst einmal eingeleitet, kann im Körper die Menge an PrP^{Sc} lawinenartig ansteigen. Das durch diesen sich selbst beschleunigenden Prozeß gebildete veränderte Protein wird kaum abgebaut, sondern bildet im Gehirn Ablagerungen, die sogenannten Plaques.

Viele Wissenschaftler sind damit beschäftigt, die Eigenschaften und die Struktur des Prionenproteins aufzuklären. Insbesondere gilt die Suche den Unterschieden zwischen der harmlosen zellulären Form und der pathogenen Form, die nach der Prionentheorie infektiös ist. Man erhofft sich, in der Struktur des Proteins eine Art Schalter für den Konformationswechsel zu finden, der die Umwandlungen von PrP^{C} zu PrP^{Sc} auslöst⁹.

Die Strukturen dieser beiden Gestaltvarianten des Prionenproteins sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Bisherige Untersuchungen geben jedoch einen Einblick in die verblüffenden Ähnlichkeiten und die interessanten strukturellen Unterschiede, die möglicherweise ein Auslöser für den Konformationswechsel sind. In diesem Kapitel soll zuerst auf die Struktur des Proteinanteils eingegangen werden, die bei den beiden Formen des Prionenproteins unterschiedlich ist. An diesem Proteinteil hängen mehrere Ketten aus Zucker- und Fett-Bausteinen. Diese Anhängsel sind bei den beiden Formen des Prionenproteins überraschend ähnlich; sie werden im Anschluß behandelt.

Struktur des Proteinanteils

Die beiden Formen des Prionenproteins zeigen deutlich unterschiedliche Eigenschaften¹¹. Während PrP^{C} hauptsächlich an der Oberfläche von Nervenzellen sitzt, befindet sich laut Stanley Prusiner PrP^{Sc} hauptsächlich in den Nervenzellen. Außerdem können sie dem Angriff proteinabbauender Enzyme unterschiedlich gut widerstehen: Das Enzym Proteinase K kann das zelluläre Prionenprotein fast vollständig zerkleinern. Bei PrP^{Sc} hingegen widersteht ein großes Stück des Proteins dem Abbau durch dieses Verdauungsenzym. Das Proteinase K-resistente Stück des Prionenproteins in der Scrapieform, welches PrP 27-30 genannt wird, scheint andere strukturelle Elemente zu enthalten als die zelluläre Form des Prionenproteins. Diese Struktureinheiten kommen dadurch zustande, daß sich die Aminosäuren im Protein auf charakteristische Weise zusammenlagern. Wie auf einer Perlschnur sind die Aminosäuren in den Proteinen aneinandergereiht. Eine solche Aminosäurekette kann sich in einem Anteil zu einer Spirale winden, die α -Helix genannt wird. Durch physikalische Messungen^{1,5} ergab sich für PrP^{C} , daß etwa 40% der Aminosäurekette in α -helikaler Form vorliegen, während PrP^{Sc} nur 30% α -helikale Strukturelemente enthält. Etwa die Hälfte der Aminosäurekette des Prionenproteins in der Scrapie-Form liegt in der β -Faltblattstruktur vor, wohingegen die zelluläre Form des Prionenproteins dieses Strukturelement nicht besitzt. In einer β -Faltblattstruktur liegen mehrere Teilstücke von Aminosäureketten parallel nebeneinander.

Bisher ist es noch nicht gelungen, die Strukturen beider Formen des Prionenproteins im Detail vollständig aufzuklären. Allerdings konnten einige charakteristische Merkmale am Prionenprotein festgestellt werden. So fiel bei der Bestimmung der Sequenz des Prionenproteins ein sich wiederholendes Element auf. Es besteht aus einer Sequenz von acht Aminosäuren, die mehrmals in diesem Protein vorkommt⁴. Die strukturelle Bedeutung dieses wiederholten Motives ist noch nicht klar.

Mittels Kernresonanzspektroskopie ist es gelungen, die Struktur eines Fragments des Prionenproteins zu bestimmen¹². Allerdings ist nicht klar, ob dieses Proteinfragment mit Teilen von PrP^{C} oder PrP^{Sc} strukturell übereinstimmt, oder ob es eine dritte Strukturvariante darstellt.

Für etwa dasselbe Fragment gibt es von der Arbeitsgruppe um Stanley Prusiner Strukturvorschläge, die aufgrund der Aminosäuresequenz mit Hilfe von Computerprogrammen erstellt wurden^{8,9}. Dieser Teil des Prionenproteins macht nach Prusiners Vorstellungen einen Konformationswechsel durch. Bei der Strukturvorhersage wurde berücksichtigt, daß das Prionenprotein bei genetisch bedingten Prionenerkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, dem Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom und der Fatalen Familiären Insomnie an bestimmten Stellen verändert ist. Vermutlich erleichtern diese Abweichungen den Konformationswechsel des Gesamtproteins erheblich. Prusiners Strukturvorschlag versucht plausibel zu machen, wieso es bei einer genetischen Veranlagung leichter zum Ausbruch einer Prionenerkrankung kommen kann. Weiterhin werden bestimmte Strukturen an der

Oberfläche des PrP^C gefordert, die eine Übertragung von Prionenerkrankungen auf andere Tierarten oder den Menschen erschweren, also somit für die Artenschranke verantwortlich sind. Auch in diesem Fall scheint das Strukturmodell von Prusiner erklären zu können, warum Unterschiede in bestimmten Aminosäuren zu einer Speziesbarriere führen.

Veränderungen am Prionenprotein

Zuckerketten

Nach der Synthese der Aminosäurekette des Prionenproteins wird dieses in der Zelle noch mehrfach verändert. Während sich die Aminosäuresequenz aus der Gensequenz ableiten läßt, müssen die nachträglichen Veränderungen anderweitig analysiert werden.

Das Prionenprotein trägt an zwei Positionen verzweigte Zuckerketten, die jeweils an die Aminosäure Asparagin angehängt werden^{3,6}. Für das Prionenstück PrP 27 – 30, das aus der Scrapieform durch Proteinase K-Behandlung erhalten wird, wurde herausgefunden, wie die einzelnen Zuckerbausteine miteinander verknüpft sind.

Die Kohlenhydratketten können auf jedem Prionenprotein etwas anders aussehen. Diese Heterogenität kann mit ein Grund dafür sein, daß das Prionenprotein in vielen Untersuchungen nicht einheitlich ist und zum Beispiel unterschiedliche Molekulargewichte zeigt. Unter anderem kann die Kohlenhydratkette sich verschieden stark verzweigen und in zwei, drei oder vier Ästen enden. Die Zuckerketten können bis zu drei Sialinsäuren enthalten. Dieser Kohlenhydratbaustein, der eine negative elektrische Ladung einbringt, kommt häufig auf Proteinen des zentralen Nervensystems vor. Ein weiterer Bestandteil, ein Acetylaminozucker, der als Seitenzweig der Kohlenhydratkette anhängt, ist typisch für Nervengewebe. Außerdem wurden drei Kohlenhydratbausteine in einer Verknüpfung gefunden, die als Lewis^x bezeichnet wird. Diese Lewis^x-Struktur spielt bei der Wechselwirkung von Zellen eine Rolle. Ob PrP^C und PrP^{Sc} identische Kohlenhydratketten tragen, ist noch nicht geklärt, aber erste Untersuchungen deuten auf eine starke Ähnlichkeit hin. Für die Gestaltsänderung von der zellulären in die Scrapieform sind die Kohlenhydratketten nicht notwendig¹⁵.

Die verschiedenen Formen von Prionenerkrankungen zeigen Kohlenhydratketten unterschiedlicher Muster. So lassen sich bei der CJD die sporadische und die iatrogene Form sowie die neue Variante anhand der Zuckerketten voneinander unterscheiden². Auch bei Schafen unterscheiden sich die verschiedenen Stämme des Scrapie-Erregers in den Zuckerketten, die am Prionenprotein gefunden werden⁷.

Quervernetzung der Aminosäurekette

Beide Formen des Prionenproteins, sowohl PrP^C als auch PrP^{Sc}, enthalten an zwei Stellen in der Aminosäurekette jeweils den Baustein Cystein. Diese beiden Cysteine sind direkt miteinander über eine Disulfidbrücke verbunden, so daß die 33 Aminosäuren, die zwischen diesen Cysteinen liegen, eine Schleife bilden⁹. Auf dieser Schleife liegen unter anderem die beiden Asparagine, die die Kohlenhydratketten tragen.

Signalpeptid

Am Aminoterminus, an dem die Synthese der Aminosäurekette des Prionenproteins beginnt, legen die ersten 22 Aminosäuren die äußere Zellmembran als den Zielort des Prionenproteins fest¹⁶. Diese 22 Aminosäuren werden Signalpeptid genannt und kommen bei vielen Proteinen der äußeren Zellmembran vor. Das Signalpeptid des Prionenproteins wird abgeschnitten, sobald es das neusynthetisierte Protein auf den richtigen Weg zur Zelloberfläche gebracht hat.

Aminosäurekette

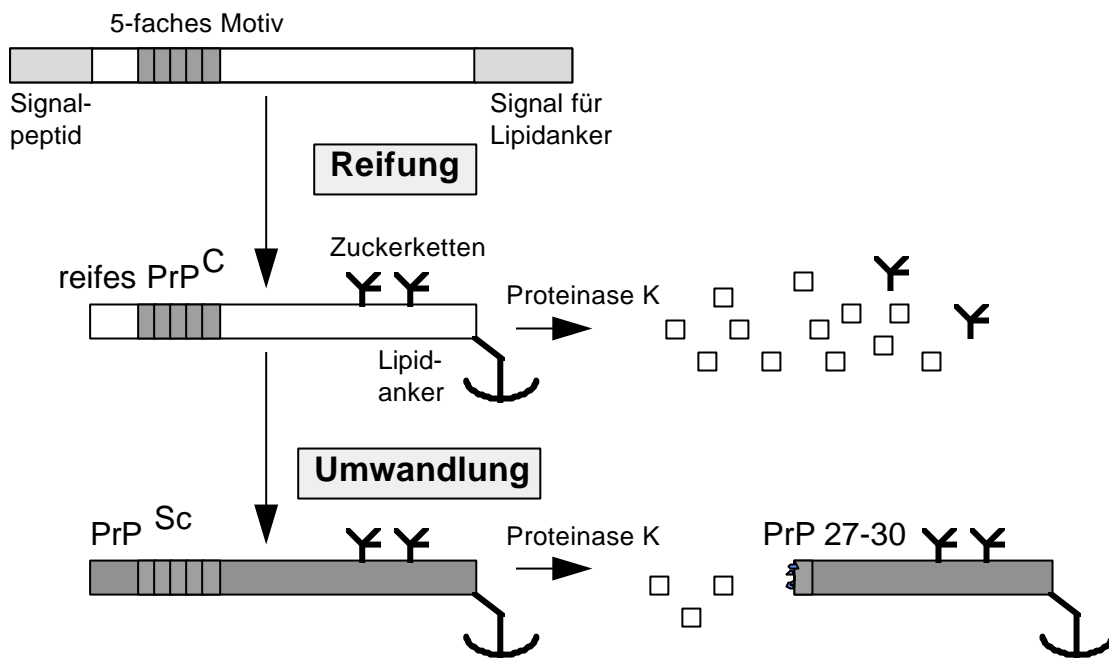


Abb. 6: Modell für den Gestaltswechsel des Prionenproteins in die pathogene Form. Modifiziert nach Weissmann⁽¹⁶⁾

Glykolipidanker

PrP^C wird durch das Signalpeptid zur äußeren Zellmembran transportiert. Dieses Signal hängt am Aminoterminus, an dem die Proteinsynthese beginnt. Auch am andern Ende der Aminosäurekette, dem Carboxyterminus, wird vom Prionenprotein ein Stück abgeschnitten. Mit diesem Peptid, das abgetrennt wird, ist das Prionenprotein in Membranen verankert. An der Aminosäure Serin, die in Position 231 der Sequenz sitzt, wird die Aminosäurekette geschnitten, so daß das verankernde carboxyterminale Stück des Prionenproteins abfällt. Statt dieses Peptidankers wird an diesem Serin nun ein anderer Anker eingefügt, der nicht aus Aminosäuren, sondern aus Kohlenhydrat- und Lipidbausteinen besteht^{13, 14}. Mit diesem Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol Anker, kurz GPI-Anker, wird nun das Prionenprotein in der äußeren Zellmembran verankert. Als strukturelle Besonderheit enthält dieser GPI-Anker bei etwa jedem dritten Prionenprotein eine Sialinsäure, die in den Ankern anderer Proteine bisher nicht gefunden wurde. Aber die Strukturen der Glykolipid-Anker sind bei zellulärem Prionenprotein und verschiedenen Stämmen der Scrapie-Form sehr ähnlich, wenn nicht gleich. Unterschiede im GPI-Anker machen somit nicht die unterschiedliche Gestalt von Scrapie- und zellulärer Form aus. Ebensovienig ist der Glykolipid-Anker für das Auftreten unterschiedlicher Stämme des Prionenproteins in der Scrapieform verantwortlich.

Ungewöhnliche Aminosäuren

Eine weitere Eigenart des Prionenproteins ist, daß es an zwei Stellen bisher nicht aufgeklärte, veränderte Aminosäuren aufweist¹⁰. Aus der Sequenz des Prionenprotein-Gens würde man an diesen beiden Stellen jeweils die Aminosäure Arginin erwarten. Es ist noch nicht klar, wie diese Aminosäuren nach der Proteinsynthese verändert werden. Während bei der Scrapie-Form beide Arginine verändert sind, trägt beim PrP^C nur die erste dieser Aminosäuren die Veränderung. Da das Fragment PrP 27-30 diese Modifikationen nicht enthält, aber dennoch Prionenerkrankungen übertragen kann, scheint es unwahrscheinlich, daß sie für die Infektiosität des Prionenproteins verantwortlich sind.

Zukünftige Strukturuntersuchungen am Prionenprotein

Es ist zu erwarten, daß eine weitere strukturelle Charakterisierung des Prionenproteins Wesentliches sowohl zum Verständnis von Infektion und Krankheitsverlauf als auch zur wirkungsvollen Bekämpfung von Prionenerkrankungen beitragen wird. Mittlerweile kann für die meisten an die Proteinkette angehängten Strukturelemente eine zentrale Rolle für die Infektiosität des Prionenproteins ausgeschlossen werden. Diese Strukturelemente sind zudem nicht ungewöhnlich und können so oder ähnlich bei vielen anderen, „normalen“ Proteinen gefunden werden.

Voraussichtlich werden sich die Forschungsanstrengungen nun auf die Aminosäurekette mit ihren Sekundärstrukturelementen konzentrieren, um hier den molekularen Schalter für die Gestaltänderung zu finden.

Literaturliste

1. Caughey B. W. *et al.* (1991) Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy. *Biochemistry* 30, 7672-7680
2. Collinge *et al.* (1996) Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383, 685-690
3. Endo T. *et al.* (1989) Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the Scrapie prion protein. *Biochemistry* 28, 8380-8388
4. Gabriel J.M. *et al.* (1992) Molecular cloning of a candidate chicken prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 9097-9101
5. Gasset M. *et al.* (1993) Perturbation of the secondary structure of the scrapie prion protein under conditions that alter infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 1-5
6. Haraguchi T. *et al.* (1989) Asparagine-linked glycosylation of the Scrapie and cellular prion proteins. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 274, 1-13
7. Hope J. and Manson J. (1991) The scrapie fibril protein and its cellular isoform. In: *Transmissible spongiform encephalopathies*. B. Chesebro, ed. Berlin, Springer-Verlag. 172, 59-74
8. Huang, Z *et al.* (1994) Proposed three-dimensional structure for the cellular prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 7139-7143
9. Huang Z. *et al.* (1996) Structure of prion proteins and conformational models for prion diseases. In: *Prions*. S. B. Prusiner, ed. Berlin, Springer-Verlag. 207, 49-67
10. Prusiner S. B. (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136-144
11. Prusiner S. B. (1991) Novel properties and biology of scrapie prions. In: *Transmissible spongiform encephalopathies*. B. Chesebro, ed. Berlin, Springer-Verlag. 172, 233-257
12. Riek R. *et al.* (1996) NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature* 382, 180-182
13. Stahl N. *et al.* (1992) Glycoinositol phospholipid anchors of the scrapie and cellular prion proteins. *Biochemistry* 31, 8879-8884
14. Stahl N. *et al.* (1990) Identification of glycoinositol phospholipid linked and truncated forms of the scrapie prion protein. *Biochemistry* 29, 8879-8884
15. Taraboulos A. *et al.* (1991) Acquisition of protease resistance by prion protein in scrapie-infected cells does not require asparagine-linked glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 8262-8266
16. Weissmann C. (1996) Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS Lett.* 398, 3-11

Modell zur Beschreibung von Prionen-Erkrankungen

Immer wenn Wissenschaftler an die Grenzen der Vorstellbarkeit geraten oder in Bereiche, welche sich ihrer Vorstellungen entziehen, dann behelfen sie sich mit Modellen. Diese müssen sich mit den realen Beobachtungen und Ergebnissen decken. Dabei handelt es sich dann aber keineswegs um ein statisches Gebilde. Mit jeder neuen Erkenntnis kann das Modell wachsen und wird so letztendlich zu einer mehr oder weniger exakten Beschreibung der Wirklichkeit.

Jeder von uns ist im Verlauf seiner schulischen Ausbildung schon mit derartigen Modellen konfrontiert worden. Das Atommodell, die Vorstellung vom elektrischen Strom oder das Licht sind den meisten von uns auf diese Weise veranschaulicht worden. Je besser ein Modell ist und um so mehr Erfahrungen dahinter stehen, desto besser lassen sich damit experimentell erhaltene Daten erklären oder sogar Ergebnisse voraussagen.

Um sich vorstellen zu können, wie ein Protein sich selbst repliziert und so zu einer tödlichen Krankheit führt, existieren ebenfalls einige Modellvorstellungen. Im Verlauf dieses Kapitels sollen verschiedene Ansätze diskutiert werden.

Zunächst muß die Frage geklärt werden, wie sich ein Protein selbst replizieren kann.

Aus Experimenten weiß man, daß die pathogene Form des Prionenprotein (PrP^{Sc}) nicht aus Peptiden oder den Aminosäuren neu gebildet wird. Vielmehr handelt es sich bei seiner Vermehrung um die Modifikation eines natürlich vorhandenen Proteins. Man kann sich das zunächst modellhaft als eine einfache chemische Reaktion vorstellen:

Natives, natürliches Protein wird zusammen mit infektiösem Prionenprotein zu zwei Prionenproteinen in der Scrapieform. Dabei gibt es vermutlich einen Übergangszustand, in dem sich beide Proteine in engem Kontakt zueinander befinden. Dabei zwingt die pathogene Form dem nativen Partner seine Struktur auf, so daß dieses schließlich selbst zur Scrapieform des Prionenproteins wird.



PrP^{C} = zelluläres Protein

PrP^{Sc} = Scrapie-Form des Proteins

Dieser Vorgang ist nicht ungewöhnlich. Viele Proteine erhalten ihre natürliche Form erst nach einer Umlagerung mit Hilfe spezieller Faltungsproteine. Es handelt sich dabei oftmals um einen autokatalytischen Prozeß, bei dem das Produkt einer solchen Reaktion die Reaktion selbst begünstigt.

In der Chemie kennt man eine ganze Reihe autokatalytisch ablaufender Reaktionen. Allen gemeinsam ist dabei der exponentielle Anstieg der ihrer Produkte, sobald die Reaktion erst einmal in Gang gekommen ist. Einen solchen Anstieg findet man auch im Verlauf einer Prionen-Erkrankung. Gibt man eine geringe Menge infiziertes Agens in ein gesundes Gehirn, das natives Prionenprotein enthält, kommt es in kurzer Zeit zu einem sprunghaften Anstieg der PrP^{Sc} -Form. Die augenfälligste Beobachtung ist dabei die Plaque-Bildung, welche im Endstadium der Erkrankung zu beobachten ist.

Dies führt zu der Frage: Was ist der Antrieb der obengenannten Reaktion?

Man kennt in der Chemie endotherme und exotherme Reaktionen. Die endothermen verbrauchen Energie, die von außen als Wärme oder Strahlung zugeführt werden muß. Bei exothermen Reaktionen wird Energie freigesetzt und sie laufen nach dem Start ohne weiteres Zutun von außen ab. Zu Ihnen gehören Verbrennungsvorgänge oder auch Explosionen.

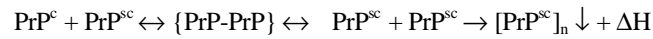
Zu welcher Art von Reaktionen gehört die Umlagerung des Prionenproteins?

Daten über den Energiegehalt eines Moleküls erhält man durch Simulationsrechnungen bei denen anhand der räumlichen Struktur auf die Kräfte innerhalb des Moleküls geschlossen wird.

Da die Aminosäuresequenz des Proteins bereits größtenteils aufgeklärt ist und die Sekundärstrukturen sowohl von nativer als auch infektiöser Form untersucht sind, weiß man, daß beide Formen sich nicht wesentlich in ihrem Energiegehalt unterscheiden. Allerdings ist die native Form energetisch etwas günstiger. Somit handelt es sich nicht um eine exotherme Reaktion, die ohne weiteres Zutun unter Energiefreisetzung ablaufen kann.

Es wird vermuten, daß die Bildung der Plaques die Reaktion begünstigt, indem die gebildeten pathogenen Formen des Prionenproteins ständig dem Gleichgewicht aus nativer und infektiöser Form entzogen werden. Der Energiegewinn der Reaktion wäre dann nicht in der Umlagerung der nativen Form, sondern in der Bildung der Plaques zu suchen.

Diese Annahme deckt sich auch mit den berechneten Daten zu den Proteinstrukturen. Das infektiöse Prionenprotein ist sehr hydrophob, stößt sich somit vom umgebenden Wasser ab und lagert sich mit anderen hydrophoben Substanzen zusammen. Da das Protein bei dem Einbau in den Proteinkomplex Energie abgibt, erhält das System so den nötigen Energiegewinn zur Aufrechterhaltung der Reaktion. Man kann also die oben genannte Formel erweitern:



ΔH = Reaktionsenthalpie (Energie)

Man geht davon aus, daß das veränderte Prionenprotein mit seinem natürlichen Pendant im Gleichgewicht steht. Dabei handelt es sich um ein dynamisches Gleichgewicht, das heißt beide Formen werden ständig ineinander umgewandelt, ohne daß sich ihr Verhältnis zueinander ändert. Erst wenn einmal Plaques (hier: $[\text{PrP}^{\text{sc}}]_n$) gebildet wurden, läuft die Reaktion ganz in die Richtung der PrP^{sc} -Form ab. Das bedeutet, daß alle Tierarten den Prionen-vorläufer in sich tragen, jedoch nur wenige Individuen tatsächlich erkranken. Der Anstoß zur Plaquebildung erfolgt durch Infektion mit der von außen zugeführten pathogenen Form des Prionenproteins.

Deutet die oben stehende Formel aber nicht darauf hin, daß früher oder später alle Lebewesen, die den Prionen-vorläufer tragen, erkranken?

Ergänzt man die Formel mit den dazugehörigen Gleichgewichtskonstanten, die anhand von theoretischen Betrachtungen und mit Hilfe experimenteller Daten entwickelt wurden, kann man erkennen, daß die Inkubationszeit von Prionen-Erkrankungen, je nach Art der Infektion, einige Monaten bis mehrere Jahre beträgt. Das bedeutet, daß es sich um eine äußerst langsame Reaktion handelt. Übertragen in unser Modell ergibt sich für die Reaktion $n\text{PrP}^{\text{sc}} \leftrightarrow [\text{PrP}^{\text{sc}}]_n$ eine sehr kleine Geschwindigkeitskonstante.

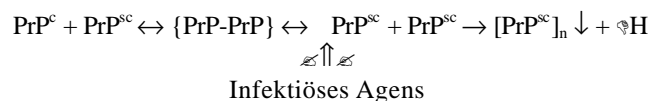
Setzt man also kein infektiöses Material von außen zu, so wird die Reaktion wahrscheinlich nicht innerhalb der durchschnittlichen Lebenserwartung auftreten. Allerdings handelt es sich wie bei allen chemischen Reaktionen auch um ein statistisches Problem. Selbst wenn der Ausbruch einer Erkrankung unter normalen Umständen als unwahrscheinlich gilt, heißt das nicht, daß bei einer genügend großen Anzahl von Untersuchungen nicht doch spontane Erkrankungen zu finden sind. Das deckt sich ebenfalls mit den über viele Jahre gesammelten Daten.

Die Frage nach einer genetischen Veranlagung oder besonderen Lebensumständen läßt sich anhand des Modells mit Hilfe der einzelnen Gleichgewichtskonstanten beschreiben. Man vermutet, daß in einigen Familien das Verhältnis von der pathogenen Form des Prionenproteins zur nativen Form etwas verschoben ist. Dies macht die Plaque-Bildung wahrscheinlicher und führt zu einem erhöhten Krankheitsrisiko.

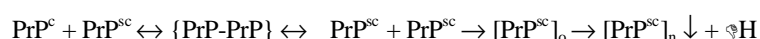
Auch wenn das bisher entwickelte Modell schlüssig erscheint, bleiben noch einige Fragen offen:

- Warum sind Gehirne erkrankter Tiere infektiös, wenn diese noch keine Plaque-Bildung zeigen?
- Kann eine Infektion über Artgrenzen hinweg erfolgen? Im Experiment ist das in einigen Fällen erfolgt, in anderen konnte der Nachweis bislang nicht geführt werden.

Um die Frage zu klären welches Reaktionsprodukt sich nun tatsächlich infektiös ist, müssen wir unser Modell um die Infektion von außen erweitern. Bisher wurde nur die Infektion auf spontanem Wege erklärt.



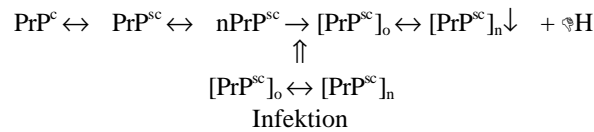
Da die Plaques infektiös sind, die einzelnen Prionenproteine aber keine große Infektionsgefahr darstellen, kann man hier ein weiteres Zwischenprodukt annehmen. Während es sich bei den Plaques um mikroskopisch sichtbare Aggregate aus PrP^{sc} handelt, muß es einen Vorläufer geben, der zwar schon infektiös ist, aber noch nicht die Größe eines mikroskopisch sichtbaren Partikels hat. Deshalb kann man das Schema wie folgt erweitern:



= Oligomer (Produkt/Aggregat aus einigen Proteinen)

Der geschwindigkeitsbestimmene Schritt dieser Reaktion ist die Bildung des Prion-Oligomers. Da, wie gezeigt, angenommen wird, daß es sich bei der Reaktion um einen autokatalytischen Prozeß handelt, muß man dieser Tatsache auch hier Rechnung tragen. Also gilt nun nicht länger das einzelne PrP^{sc} -Protein, sondern das Oligomer als Katalysator der Reaktion. Dies trifft nicht zu, wenn das Oligomer kurz nach seiner Entstehung in Form des Poly-

mers ausfällt und somit der Reaktion entzogen wird. Es muß also ein Gleichgewicht zwischen Oligomer und Polymer herrschen, welches dem Oligomer Gelegenheit gibt, weitere Reaktionen zu katalysieren. Bei zu hohen Konzentrationen fällt es dann als Plaque aus. Die beiden Formen des Prionenproteins liegen nun im Gleichgewicht nebeneinander vor.



Jetzt wird deutlich, an welcher Stelle der Reaktion die Infektion stattfinden muß. Das infektiöse Material, das sowohl aus dem Polymer, den Plaques, als auch aus deren Vorläufern bestehen kann, beeinflusst direkt die Oligomerbildung als den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Um die Reaktion anschaulicher zu machen, kann man die oben dargestellte chemische Schreibweise den realen Verhältnissen anpassen. In diesem grafischen Modell postulierten Lansbury und Caughey ein weiteres Zwischenprodukt zwischen PrP^c und PrP^{sc} . Sie gehen von einer ungefalteten Form aus. Die symbolischen Reaktionspfeile tragen dabei der Tatsache Rechnung, daß die zelluläre Form gegenüber der Scrapieform energetisch leicht bevorzugt wird. Ansonsten zeigt sich eine große Übereinstimmung zur oben entwickelten Formel.

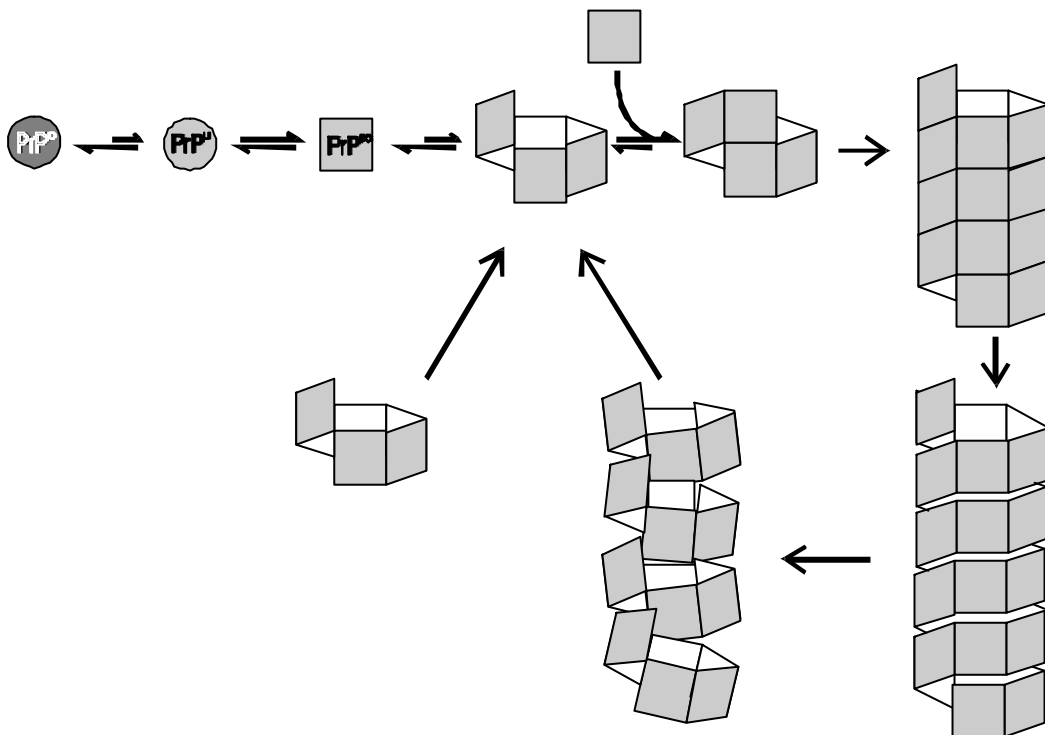


Abb. 7: Bildhafte Vorstellung der Reaktionswege

Was bleibt, ist die Frage nach der Infektionen zwischen den verschiedenen Arten. Wie bereits zuvor erwähnt, wurden Fälle nachgewiesen, in denen infektiöses Material einer Spezies bei einer anderen eine Erkrankung ausgelöst hat. Bei allen positiven Fällen war eine deutlich verlängerte Inkubationszeit festzustellen. In anderen Untersuchungen schlugen die Versuche einer Übertragung über Speziesbarrieren hinweg bisher fehl.

Im vorliegenden Modell nimmt man an, daß das infektiöse Material aus Polymeren oder Oligomeren besteht. Im Falle einer Infektion zwischen zwei Arten müssen sich die Prionen zumindest soweit ähneln, daß sie die Reaktion der jeweils anderen Art katalysieren können. Untersucht man die Primärstruktur der Prionenproteine der einzelnen Spezies, so erkennt man in allen Fällen eine relativ große Übereinstimmung. Man muß annehmen, daß sich die Prionenproteine der verschiedenen Arten sehr ähnlich sind. Ob sie untereinander auch wechselwirken, läßt sich nicht allein anhand von Berechnungen der Struktur erkennen. Bei einigen Formen muß man dies jedoch annehmen. Identische Proteine binden dabei besser an die schon vorhandene Komplexe als artfremde. So läßt sich auch die Verlängerung der Inkubationszeit erklären, wenn man Versuchstiere mit artfremdem PrP^{sc} infiziert.

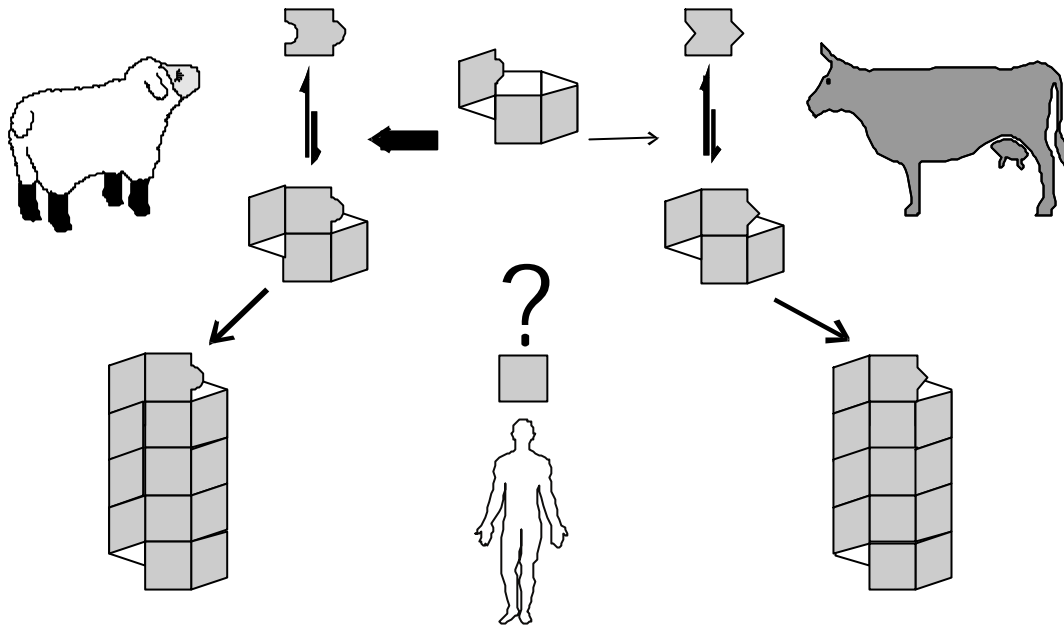


Abb. 8: Infektion über die Artenschranken hinweg

Die obige Grafik soll die Infektion über Artengrenzen hinweg veranschaulichen. Zum Vergleich ist links die Infektion innerhalb einer Art, als Beispiel dient ein Schaf, dargestellt. Die Reaktion wird durch den zugeführten Komplex stark beschleunigt, und das gebildete Protein wird ohne Umweg an den Komplex gebunden.

Der rechte Weg zeigt die Infektion vom Schaf auf das Rind. Das zugesetzte Schafagens wirkt sich hier weniger auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus, denn die Bindung des körperfremden Proteins an den Komplex erfolgt hier wesentlich langsamer.

Unklar bleibt weiterhin, ob der Mensch durch infektiöses Agens vom Tier erkranken kann. Es existieren bislang noch keine Daten, die eine eindeutige Antwort auf diese Frage geben. Aus dem hier entwickelten Modell läßt sich dieser Sachverhalt nicht klären, es zeigt aber die theoretische Möglichkeit auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die meisten aufgetretenen experimentellen Befunde sich mit diesem Modell vereinbar sind. Das hier dargestellte kinetische Modell ist in sich schlüssig. Alle Reaktionschritte folgen aufeinander und widersprechen allgemeingültigen Grundlagen nicht. Dabei sollte man jedoch nicht vergessen, daß es sich um ein Modell und nicht um eine Darstellung der Wirklichkeit handelt.

Im Verlauf der Beschreibung wurde gezeigt, daß eine Infektion allein durch Proteine keine unvorstellbare Situation ist. Einige einfache Überlegungen, gestützt auf Experimente und Berechnungen, zeigen, daß die von Prusiner aufgestellte Prionentheorie möglich ist.

Literatur

1. Lansbury P.T. and Caughey B. (1995). The chemistry of scrapie infection: implications of the 'ice 9' methaphor. *Chemistry and Biologie* 2,1-5
2. Riesner D. (1996). Prionen Krankheiten. *Chemie in unserer Zeit* 1996, Nr. 2, 66 ff
3. Prusiner S.B., Collinge J., Powell J. and Anderson B. (1992). *Prion diseases of Humans and Animals*. Ellis Horwood, Chichester, 1992
4. Haase A.T. (1991). *Seminar in Virologie: Virus-Like Agents and Neurodegeneration*. Publications, Academic Press, London, 1991
5. Pan K..M. and Prusiner S.B. (1993). Conversion of α -helices into β -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 10962-10966

Die Organisation des Prionenprotein-Gens

Beim Menschen gibt es eine Reihe von Erkrankungen des Zentralnervensystems, die mit rasch fortschreitenden Ausfällen der Bewegungskoordination und geistigem Verfall einhergehen. Sie enden nach unterschiedlicher Dauer unweigerlich mit dem völligen Bewußtseinsverlust und dem Tod der Patienten. Zu diesen Erkrankungen zählen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom, Kuru und die Fatale Familiäre Insomnie. Auch bei Tieren gibt es vergleichbare Erkrankungen wie die bei Schaf und Ziege vorkommende Scrapie, sowie die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) beim Rind. Da alle diese Krankheiten im Tierversuch übertragbar sind, vermutete man früh ein infektiöses Agens. Als man versuchte, dieses anzureichern, fand man ein Protein, das heute als Prionenprotein bekannt ist. Man hat es künstlich gespalten und die Aminosäuresequenz der Fragmente bestimmt. Mit Hilfe dieser Sequenzen konnten Sonden hergestellt werden, die es ermöglichten cDNA-Bibliotheken zu durchsuchen. Eine cDNA-Bibliothek ist eine Sammlung von Bakterienkolonien, die künstlich eingebrachte Nukleinsäureabschnitte enthalten. Man streicht diese Bakteriensammlung auf Nährböden aus, so daß Kolonien wachsen, die aus je einer einzigen Zelle entstanden sind. So kann man viele Kolonien parallel untersuchen und eine Einzelkolonie, einen Klon, finden, der jeweils eine Kopie des gesuchten Erbmaterials enthält. Mit den Sonden aus kurzen Nukleinsäuresträngen entsprechender Basenfolge fand man in einer cDNA-Bibliothek aus dem Hirn scrapieinfizierter Hamster einen vollständigen cDNA-Klon der gesuchten Sequenz.

Entsprechende Versuche ergaben, daß die Sequenzen, die für das Prionenprotein kodieren, auch im Erbgut eines nicht infizierten Hamsters vorhanden sind^{1,2}. Das war eine große Überraschung. Man hatte nicht erwartet, das Prionenprotein selbst und das entsprechende Gen in gesundem Gewebe zu finden.

Ebenso wurde in anderen Tierarten und beim Menschen ein entsprechendes Prionenprotein-Gen nachgewiesen^{3,4,5,6,7,8,9}. Zu den untersuchten Spezies gehören neben dem Hamster unter anderem auch Maus, Affe, Schaf, Kuh, Ziege, Nerz und das Huhn⁶.

Bei Maus und Mensch liegt das Prionenprotein-Gen auf entwicklungsgeschichtlich verwandten Chromosomen. Man findet es auf dem menschlichen Chromosom 20 und dem Chromosom 2 der Maus⁴.

Vom Gen zum Protein muß der Syntheseapparat der Zelle einiges leisten. Für die Neubildung des Prionenproteins muß zunächst eine Abschrift des Gens angefertigt werden. Bei diesem Vorgang, der sogenannten Transkription eines Gens, entsteht ein Ribonukleinsäurestrang (RNA-Strang), der weiterbearbeitet wird. Die fertige Boten-RNA, die man als mRNA bezeichnet, dient als Matrize für die Proteinbiosynthese. Innerhalb eines Gens sind die Exons proteinkodierende Sequenzen. Sie werden durch Introns getrennt, die keine Informationen für den Aufbau des betreffenden Proteins tragen und im Verlauf der mRNA-Prozessierung entfernt werden. Im Falle des Prionenproteins wird ein Intron herausgeschnitten. Dadurch werden die beiden Exone miteinander verbunden.

Die zum Prionenprotein-Gen gehörende Regulationseinheit, der Promotor, liegt im Anfangsteil des Gens. Sie besteht aus drei Abschnitten mit je fünf bis neun Nukleotiden Länge. Nukleotide sind die einzelnen Bausteine des Erbgutes. Unmittelbar hinter dem Promotor folgen drei identische GC-reiche Abschnitte, die überwiegend aus Guanin- und Cytosinnukleotiden bestehen². Diese Abschnitte werden von Proteinen erkannt, welche die Bildung von mRNA-Vorläufern einleiten. Die RNA-Polymerase, die den RNA-Strang herstellt, startet bevorzugt am dritten GC-reichen Abschnitt des Prionenprotein-Gens. Vergleichbare GC-reiche Strukturen gibt es auch in Genen, die für Proteine kodieren, die ständig gebraucht und nachproduziert werden¹⁰. Daß das Prionenprotein-Gen die gleiche Regulationseinheit besitzt, läßt auf eine wichtige Funktion des körpereigenen Prionenproteins der Zelle schließen. Abhängig vom Start der Transkription ist das erste Exon etwa 80 Nukleotide lang. Es folgt unmittelbar ein Intron von etwa 10.000 Nukleotiden. Das zweite Exon erstreckt sich etwa 1956 Nukleotide bis zu den zwei möglichen Transkriptionsstoppsignalen⁵.

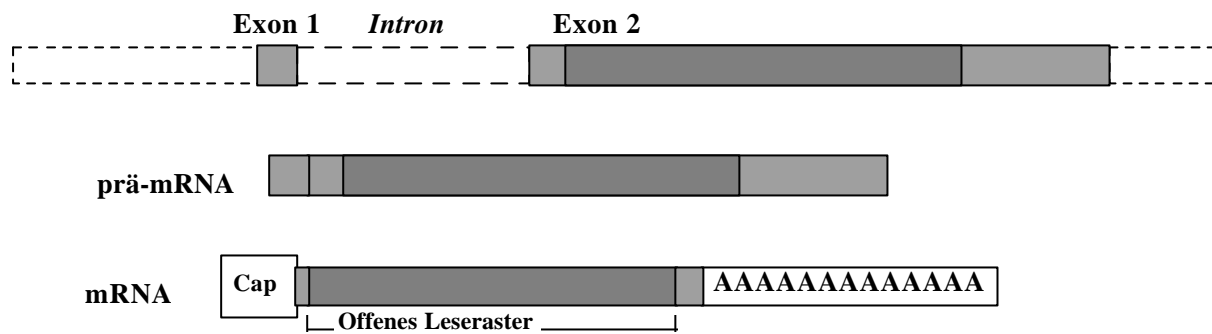


Abb. 9 Die Organisation des Prionenprotein-Gens

Das primäre Produkt der Transkription weist somit eine Länge von ca. 12.400 Nukleotiden auf. Ribosomen, die Proteinfabriken der Zelle, erkennen die cap-Struktur der mRNA (Q... ->Abb5) und bewegen sich am Ribonukleinsäurestrang bis zum ersten Codon für die Aminosäure Methionin. Dort beginnt die Proteinsynthese. Unter einem Codon versteht man drei aufeinanderfolgende Nukleotide, die auf DNA/RNA Ebene für eine spezifische Aminosäure im entstehenden Protein stehen. Unterschiedliche Codons entsprechen verschiedenen Aminosäuren. Aus Aminosäuren aufgebaute Ketten sind Proteine. Ihre Funktion erhalten sie durch das räumliche Faltungsmuster. Der Start der Proteinsynthese beginnt am Codon AUG, der Basenfolge Adenin-Uracil-Guanin für Methionin und bildet den N-Terminus (Amino-Terminus). Dagegen bedeutet zum Beispiel Uracil-Guanin-Adenin UGA Abbruch der Proteinsynthese. Das Ende des Proteins nennt man C-Terminus (Carboxy-Terminus). Wenn man die Nukleinsäuresequenz der mRNA analysiert, kann man mit Hilfe des genetischen Codes drei verschiedene Proteine vorhersagen, je nachdem mit welchem Methionin das Ablesen beginnt.

Abschnitte, die bis zu einem Stop-Codon übersetzt werden können, nennt man "Offene Leseraster". Bei der Prionen-mRNA des Hamsters gibt es nur ein längeres Leseraster ohne vorzeitigen Stop. Dieses Leseraster codiert ein Protein aus 254 Aminosäuren, dem Prionenprotein².

Man hat versucht, aus der Sequenz Rückschlüsse über die Struktur und die Eigenschaften des Prionenproteins zu ziehen. So nimmt man an, daß die ersten 22 bis 23 Aminosäuren als Signalpeptid für die Einführung in Membranstrukturen dienen, die bei der Reifung des Proteins abgespalten werden. Das vollständige Protein beim Hamster hätte eine relative Molmasse von ~28 kDa. Wenn das Signalpeptid abgespalten wird, beträgt die relative Molmasse nur noch ~25 kDa. Dies entspricht dem experimentell ermittelten Molekulargewicht des Prionenproteins, das aus Hamsterzellen gewonnen und von Zuckerseitenketten befreit wurde, die nach der eigentlichen Proteinsynthese angehängt wurden².

Der erste auffällige Bereich im Prionenprotein ist die fünffache Wiederholung eines identischen Motivs aus acht Aminosäuren "octarepeats". Darin enthalten ist jeweils die Aminosäuresequenz GGGW - dreimal Glycin und einmal das wasserabstoßende, hydrophobe Tryptophan. Das Keratin des Menschen enthält ein ähnliches Motiv GGGX, wobei X für eine beliebige hydrophobe Aminosäure steht; es wird ebenfalls wiederholt. Beim Keratin soll es an der Bildung von β -Faltblättern beteiligt sein.

Die Aminosäurekette eines Proteins kann grundsätzlich mehrere Grundstrukturen annehmen. Dazu zählen neben den β -Faltblättern auch spiralförmige α -Helices und β -Turns genannte Kehren. Diese Baumuster bezeichnet man als Sekundärstruktur der Proteine.

Hinter dieser Wiederholungsregion kommen vier unabhängige Bereiche, die α -helikale Form annehmen sollen¹¹. Es gibt zwei Cysteine, die wahrscheinlich an der Bildung einer Disulfid-Brücke innerhalb des Moleküls beteiligt sind. Außerdem findet man zwei Konsensusstellen, sogenannte N-Glykosylierungsstellen, für das Anhängen von Zuckerseitenketten. Am C-Terminus ist ein Membrananker vorhanden, der nach Abspaltung einer 18 bis 20 Aminosäuren langen Signalkette eingebaut wird. Dieser Glykosyl-Phosphatidyl-Inositolanker, kurz GPI-Anker, besteht aus einer Verbindung zwischen dem Protein und zwei Fettsäureresten. Diese Verbindung erfolgt über ein Zwischenstück aus dem Zucker Inositol und einem Glycerinphosphat. Der hydrophobe Fettsäurerest kann sich in Zellmembranen einlagern. Er ermöglicht den Halt des Proteins an Membranen¹².

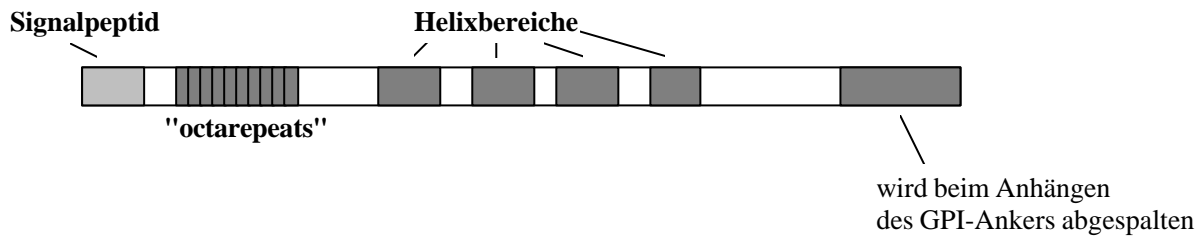


Abb. 10: Struktur des Prionenproteins

Unterschiede der Prionenprotein-Gene verschiedener Tierarten

Mittlerweile sind die Sequenzen der Prionenprotein-Gene einiger Tierarten bekannt. Abgesehen von Maus und Schaf, besteht der Grundaufbau aus zwei Exons und einem Intron. Das Prionenprotein-Gen der Maus und des Schafs besitzt drei Exons und zwei Introns. Allerdings entspricht das dritte Exon dem zweiten der restlichen Tierarten. Der proteinkodierende Bereich liegt vollständig auf dem zweiten bzw. letzten Exon. Beim Rind kann das wiederholte Oktapeptid fünf- oder sechsmal vorliegen. Das Huhn besitzt an Stelle der Oktapeptide eine Wiederholung von sieben Hexapeptiden, also Abschnitten aus je sechs Aminosäuren⁶.

Auch von 25 Primaten kennt man die Sequenzen der Prionenprotein-Gene⁹. Darunter fallen Mensch und Menschenaffen sowie einige amerikanische, afrikanische und asiatische Affen. Wenn man von der Basenfolge dieser Gene auf die resultierenden Aminosäuresequenzen schließt, findet man sehr wenige Unterschiede. Der Austausch von Aminosäuren findet jedoch bevorzugt außerhalb der vorhergesagten Strukturelemente statt. Unter den 25 Genen gibt es 27 Positionen, die Unterschiede aufwiesen.

Dabei gibt es keinerlei Veränderungen des N-terminalen Signalpeptids, der N-Glykosylierungsstellen, der Cysteine für die Disulfidbrücke und des GPI-Anker-Anhängesignals. Die meisten der veränderlichen Positionen liegen zudem außerhalb der α -helikalen Bereiche.

Das trifft im wesentlichen auch zu, wenn man die Sequenzen von Huftieren und Nagetieren zum Vergleich nimmt. Man sieht dann allerdings einige veränderliche Positionen im N-terminalen Signalpeptid⁹.

Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen

Man hat schon früh vermutet, daß die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit genetisch bedingt ist, da 10% der Fälle familiär gehäuft auftreten¹³. Das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom hingegen betrifft nur wenige Familien. 1989 wurde zuerst von einer Mutation berichtet, die dem Gerstman-Sträussler-Scheinker-Syndrom zugrunde liegen soll. In zwei nicht verwandten Familien aus den USA und aus Großbritannien wurden erkrankte Mitglieder genetisch untersucht. Es wurde bei diesen Patienten eine Mutation im Prionenprotein-Gen gefunden, die sich bei gesunden Familienangehörigen nicht finden ließ. Das Codon an der Position 102 wies anstelle von CCG für die Aminosäure Prolin CTG für Leucin auf¹⁴. Mutationen dieser Art sind im übrigen sehr häufig. Bei Untersuchungen von spontanen Veränderungen eines Bakteriengens konnte in 70% derselbe Mechanismus festgestellt werden: Cytosin-Basen liegen in der zellulären DNA häufig als 5-Methylcytosin vor, insbesondere wenn das folgende Nukleotid Guanosin ist¹⁵. Wird die Aminogruppe des 5-Methylcytosins abgespalten, entsteht Thymin.

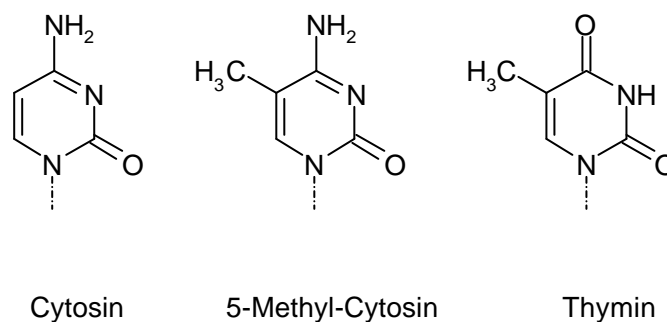


Abb. 11 Nucleotidbasen, die durch ihre ähnliche Struktur bei Mutationen häufig betroffen sind

Diese Mutation kann beim nächsten Replikationsvorgang nicht korrigiert werden und wird von nun an weitervererbt.

Inzwischen ist dieser genetische Defekt auch in weiteren Familien aus Italien und Japan gefunden worden sowie in der österreichischen Familie, in der das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom erstmals beschrieben wurde^{16,17,18,19}. Sie wurde nur bei erkrankten Mitgliedern dieser Familien nachgewiesen.

Bei allen bekannten Prionenprotein-Genen verschiedener Tierarten ist Prolin102 erhalten. Im Experiment wurden transgene Mäuse erzeugt. Diese tragen ein funktionierendes Gen, von dem aus das Protein mit der entsprechenden Mutation gebildet wird. Dazu hat man das veränderte Gen in befruchtete Eizellen injiziert und später diejenigen Nachkommen untersucht, die das veränderte Gen trugen. Die Mäuse entwickelten spontan neurologische Krankheitszeichen, wie Koordinations- und Gangstörungen, Lethargie und verstarben frühzeitig daran. In der feingeweblichen Untersuchung des Gehirns der erkrankten Mäuse wurden schwammartige Veränderungen, jedoch keine Ablagerung von Prionenprotein nachgewiesen. Transgene Tiere mit dem normalen Gen entwickelten keine vergleichbaren Symptome¹⁴.

Die Tabelle 1 zeigt weitere Punktmutationen des Prionenprotein-Genes, die mit familiär gehäuften Creutzfeldt-Jakob Erkrankungen, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und Fataler-Familiärer-Insomnie in Verbindung gebracht werden.

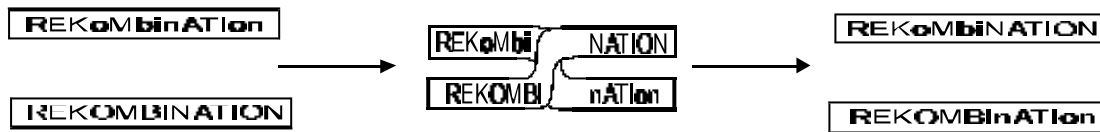
Tabelle 1: Übersicht über Krankheiten auslösende Punktmutationen im Prionenprotein-Gen. A steht für Adenin, C steht für Cytidin, G für Guanin und T für Thymin auf DNA- bzw. Uracil auf RNA-Ebene

Mutation	Art des Austauschs	resultierendes Krankheitsbild bzw. klinische Diagnose
102	Prolin->Leucin (CCG->CTG)	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
105	Prolin->Leucin (CCA->CTA)	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
117	Alanin->Valin (GCA->GTA)	Gerstman-Sträussler-Scheinker-Syndrom
145	Tyrosin->Stop (TAT->TAG)	Alzheimer bei junger Patientin
178	Aspartat->Asparagin (GAC->AAC)	in Verbindung mit: Methionin129 => Fatale-Familiäre-Insomnie ²⁰ Valin129 => Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
180	Valin->Isoleucin (GTC->ATC)	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
198	Phenylalanin->Serin (TTC->TCC)	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
200	Glutamat->Lysin (GAG->AAG)	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, es gibt aber auch gesunde ältere Träger dieser Mutation
208	Arginin->Histidin (CGC->CAC)	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
210	Valin->Isoleucin (GTT->ATT)	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
217	Glutamin->Arginin (CAG->CGG)	Gerstman-Sträussler-Scheinker-Syndrom
232	Methionin->Arginin (ATG->AGG)	Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit eventuell familiäre Prionerkrankung

Insertionen

Ebenfalls im Jahr 1989 wurde eine andere Veränderung des Prionenprotein-Genes bei Creutzfeldt-Jakob-Patienten gefunden. Das Gen enthielt 144 Nukleotide mehr, als man erwartet hätte. Diese Insertion wurde in zwei Familien in Südengland gefunden^{21,22}. Das Leseraster wird durch diese Mutation nicht verändert. Die Insertion liegt im Bereich der wiederholten Oktapeptide. Statt fünfmal sind die acht Aminosäuren elfmal wiederholt. Sechs Oktapeptide sind also hinzugekommen. Die Insertion, die hier vorliegt, ist sehr wahrscheinlich die Folge mehrerer ungleicher Rekombinationen. Rekombination nennt man einen Vorgang, zu dem es während der Reifung der Keimzellen kommt. Hierbei lagern sich entsprechende, homologe Chromosomen aneinander und tauschen Gene teilweise oder vollständig aus. Homologe Chromosomen enthalten die gleichen Gene, die allerdings in unterschiedlichen Versionen vorliegen können. Normalerweise erfolgt die Rekombination so, daß die Chromosomen gleich lange Stücke austauschen. Bei der ungleichen Rekombination erhält ein Chromosom ein Stück mehr, als es abgibt. Diese Prozesse spielen bei der Evolution eine sehr bedeutende Rolle, sie können aber auch zu Fehlern führen und somit Krankheiten bewirken.

fehlerfreie Rekombination



fehlerhafte Rekombination

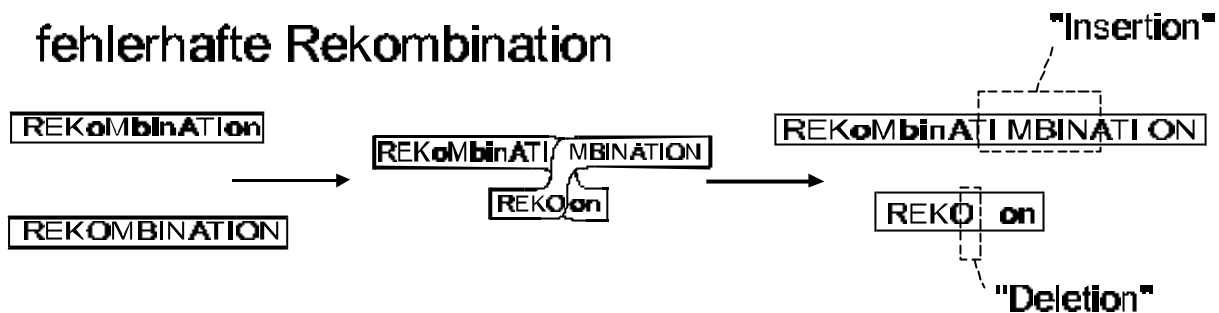


Abb. 12: Neuverteilung der genetischen Information während der Reifung der Keimzellen

Weitere Nachforschungen haben ergeben, daß die beiden erwähnten englischen Familien verwandt sind und die Insertion wohl auf einen gemeinsamen Ahnen zurückgeht, der Anfang des 19. Jahrhunderts gelebt hat. In beiden Familien ließen sich Vorfahren mit Symptomen ermitteln, die der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entsprechen²³. Es gibt aber auch andere Mutationen im Bereich der Oktapeptidwiederholungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Mutationen des Oktapeptids und die daraus resultierenden Krankheitsbilder

Zusätzliche Wiederholungen des Oktapeptids	Anordnung Die Zahlen beziehen sich auf die Nukleinsäuresequenz, die Aminosäuren sind jeweils gleich	klinische Diagnosen
-1	1, 2, 3, 4	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
-1	1, 2, 2, 3-4	3 Gesunde 1 Patient mit Demenz 1 Pick-Erkrankung 1 Kennedy-Syndrom 1 Motorneuronenerkrankung
-1	1, 2, 3, 4	familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit Aspartat178->Asparagin
-1	keine Angabe in der Literatur	gesund
-1	1, 2, 2a, 4	gesund
0	1, 2, 2, 3, 4	gesundes, normales Prionenprotein-Gen
2	1, 2, 2, 3, 2a, 2a, 4	familiäre Prionenerkrankung
4	1, 2, 2, 3, 2, 3, 2, 3, 4	Patient verstarb an Leberzirrhose
5	1, 2, 2, 3, 2, 3g, 2, 2, 3, 4	familiäre Prionenerkrankung
6	1, 2, 2, 2, 3, 2, 3g, 2, 2, 3, 4	familiäre Prionenerkrankung
7	1, 2, 2c, 3, 2, 3, 2, 3, 2, 3g, 3, 4	familiäre Prionenerkrankung
8	1, 2, 2, 3, 2, 2, 2, 2, 2, 2a, 4	familiäre Prionenerkrankung
9	1, 2, 2, 2, 3, 2, 3g, 2a, 2, 2, 3g, 2, 3, 4	familiäre Prionenerkrankung

Polymorphismen

Neben den Mutationen und Insertionen, die anscheinend mit Erkrankungen des Zentralnervensystem verbunden sind, gibt es eine Reihe von Aminosäurepositionen die auch bei Gesunden variieren und wahrscheinlich nur indirekt an Krankheitsprozessen beteiligt sind. Solche Stellen, die unterschiedlich vorliegen können, nennt man Polymorphismen. Beim Prionenprotein-Gen gibt es mehrere Polymorphismen, die auch im Rahmen der Prionenerkrankungen bedeutsam werden.

Das Erbgut des Menschen besteht aus insgesamt 46 Chromosomen. Je zwei Chromosomen entsprechen sich, wobei eines vom Vater, das andere von der Mutter stammt. Somit besitzt der Mensch auch zwei Kopien des Prionenprotein-Gens. Man nennt diese Gene, die sich entsprechen, aber durchaus auch Unterschiede aufweisen können, Allele. Punktmutationen und Insertionen können auf einem oder beiden Chromosomen vorhanden sein. Es wurde gezeigt, daß an der Position 129 des Prionenprotein-Gens entweder die Aminosäure Methionin oder Valin vorkommt²⁴. Untersucht man nun einen Menschen, findet man entweder zweimal Methionin oder Valin oder einmal Methionin und einmal Valin. Die zwei Allele verteilen sich in Europa ungleich: 62% Methionin und 38% Valin²⁵.

Man hat ein Zusammenspiel zwischen dem Polymorphismus 129 und der Punktmutation an der Stelle 178 festgestellt. Bei 30 Patienten mit der Mutation Aspartat178->Asparagin, die aus 11 verschiedenen Familien stammen, hat man festgestellt, daß die Aminosäure 129 das Krankheitsbild bestimmt. Alle Patienten mit der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung hatten an der Position 129 ein Valin auf derselben Kopie des Prionenprotein-Gens mit der Mutation Aspartat178->Asparagin. Die Patienten mit Fataler-Familiärer-Insomnie hatten Methionin auf dem mutierten Allel Aspartat178->Asparagin vorliegen. Die Aminosäure 129 des anderen Allels ohne die Mutation Aspartat178->Asparagin soll Einfluß auf den Schweregrad der Krankheit haben. Kodieren beide Kopien des Genoms an Position 129 für dieselbe Aminosäure (Methionin bzw. Valin), erkranken die Patienten heftiger als Patienten mit unterschiedlichen Kopien²⁰.

In Japan wurde ein zusätzlicher Polymorphismus gefunden. Dabei kann die Aminosäure 219 entweder als Glutamat oder Lysin vorliegen. Erstaunlicherweise wies man die Variante Lysin 219 auch in einer Familie mit vererbtem Gerstman-Sträussler-Scheinker-Syndrom nach. Die Familienmitglieder, die in einer Kopie des Prionenprotein-Gens gleichzeitig Lysin 219 und die Punktmutation Leucin statt Prolin an Position 102 tragen, haben vergleichsweise wenig Krankheitszeichen. Der direkte Einfluß von Lysin 219 wurde allerdings nicht bewiesen²⁶.

Zu den Polymorphismen zählt auch die Deletion, also der Verlust eines der wiederholten Oktapeptide. Diese Deletion tritt sowohl bei wenigen Gesunden, als auch bei wenigen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit-Patienten auf. Ein Zusammenhang zwischen der Deletion und den Erkrankungen wurde bislang nicht gezeigt.

Auch bei einzelnen Tierarten gibt es Varianten des Prionenprotein-Gens. Mäuse mit dem Genotyp Phenylalanin108/Threonin 189 entwickeln Scrapie nach Übertragung vom Schaf erst nach einem längeren Zeitraum als Mäuse mit der Variante Serin 108/Valin189. Bei Schafen gibt es vier veränderliche Aminosäurepositionen: 112 Methionin (M) oder Valin (V), 136 Alanin (A) oder Valin (V), 154 Arginin (R) oder Histidin (H) und 171 Glutamin (Q), Arginin (R) oder Histidin (H). Schafe, die an Scrapie erkranken, haben besonders häufig einen bestimmten Genotyp, das heißt die folgende Kombination: Methionin112, Valin136, Arginin154, Glutamin171. Im Gegensatz dazu erkranken Schafe mit Methionin112, Alanin136, Arginin154, Arginin171 wesentlich später nach der Infektion. Experimentell konnte Scrapie nicht auf Schafe diese Genotyps übertragen werden²⁷.

Ausblick

Die vielen unterschiedlichen Ergebnisse bei der Untersuchung des Prionenprotein-Gens weisen auf eine wichtige Rolle des daraus entstehenden Proteins bei den spongiformen Erkrankungen des Zentralnervensystems hin. Es gibt offenbar einen Zusammenhang verschiedener Mutationen im Prionenprotein-Gen mit Erkrankungen diesen Typs.

Literatur

1. Oesch B. et al. (1985) A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell*. 40: 735-46
2. Basler K. et al. (1986) Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*. 46, 417-28
3. Liao Y.C. et al. (1986) Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science*. 233, 364-7
4. Sparkes R.S. et al. (1986) Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83, 7358-7362
5. Puckett C. et al. (1991) Genomic structure of the human prion protein gene [see comments] *CM: Comment in: Am. J. Hum. Genet.* 50, 871-872 *Am. J. Hum. Genet.* 1991 49(2), 320-329
6. Gabriel J.M. et al. (1992) Molecular cloning of a candidate chicken prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 9097-9101
7. Kretzschmar H. et al. (1992) Molecular cloning of a mink prion protein gene. *J. Gen. Virol.* 73, 2757-61
8. Westaway D. et al. (1994) Structure and polymorphism of the mouse prion protein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 6418-6422
9. Schatzl H.M. et al. (1995) Prion protein gene variation among primates. *J. Mol. Biol.* 245, 362-374
10. Reynolds G.A. et al. (1995) Multiple mRNAs for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase determined by multiple transcription initiation sites and intron splicing sites in the 5' untranslated region *J. Biol. Chem.* 260, 10369-10377
11. Baldwin M.A. et al. (1994) Spectroscopic characterization of conformational differences between PrP^C and PrP^{Sc}: an alpha-helix to beta-sheet transition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 343, 435-441
12. Stahl N. et al. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell*. 51, 229-240
13. Masters C.L. et al. (1979) Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann. Neurol.* 5, 177-188
14. Hsiao K. et al. (1989) Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature* 338, 342-345
15. Morgan A.R. (1993) Base mismatches and mutagenesis: how important is tautomerism? *TIBS* 18, 160-163
16. Dohura K. et al. (1989) Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler syndrome *Biochem. Biophys. Res. Com.* 163, 974-979
17. Goldgaber D. et al. (1989) Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker's syndrome. *Exp. Neurol.* 106, 204-206
18. Speer M.C. et al. (1991) Support of linkage of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome to the prion protein gene on chromosome 20p12-pter. *Genomics* 9, 366-368
19. Kretzschmar H.A. et al. (1992) Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome *Neurology* 42, 809-810
20. Goldfarb L.G. et al. (1992) Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 258, 806-808
21. Owen F. et al. (1989) Insertion in prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease *Lancet*. 1, 51-52
22. Collinge J., et al. (1989) Diagnosis of Gerstmann-Straussler syndrome in familial dementia with prion protein gene analysis. *Lancet* 2, 15-17
23. Collinge J. et al. (1992) Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. 2. Clinical and pathological features. *Brain*. 115, 687-710
24. Owen F. et al. (1990) Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians. *Am. J. Hum. Gen.* 46, 1215-1216
25. Collinge J., Palmer M.S. and Dryden A.J. (1991) Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 337, 1441-1442
26. Kitamoto T. and Tateishi J. Human prion diseases with variant prion protein. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 343, 391-398
27. Clouscard C. et al. (1995) Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 76, 2097-2101

Die Funktion des körpereigenen Prionenproteins (PrP^c)

Körpereigene, endogene Prionenproteine wurden in jedem bisher untersuchten Säugerorganismus gefunden, über ihre Funktion ist dennoch wenig bekannt⁶. Bereits zu Beginn der Prionenforschung stand fest, daß ein endogenes Protein mit exakt der gleichen Aminosäuresequenz wie die der Scrapie-Form existiert. Die ganze Aufmerksamkeit galt jedoch zunächst der krankhaften Form des Proteins, die sich als Hauptbestandteil der Ablagerungen in erkranktem Nervengewebe bei vielen spongiformen, schwammartigen neurodegenerativen Erkrankungen bei Mensch und Tier erwies.

Eine ganz entscheidende Hypothese der Vertreter der Prionen-Theorie ist, daß übertragbare neurodegenerative Erkrankungen wie Scrapie bei Schafen, BSE bei Rindern und CJD beim Menschen durch Veränderung der Faltung des zellulären Prionenproteins verursacht werden¹¹. Die Abfolge der Aminosäuren eines Proteins bestimmt die räumliche Anordnung des Moleküls, die Konformation der Aminosäurekette. Besonders stabil ist die β -Faltblattstruktur, in der die Scrapie-Form des Prionenproteins hauptsächlich vorliegt. Das körpereigene Prionenprotein hingegen liegt vornehmlich spiralförmig gewunden vor, in der sogenannten α -Helix. Zu Beginn einer Prionenkrankheit steht nach der Prionen-Theorie die Umfaltung des endogenen Prionenproteins durch die Scrapie-Form von vorwiegend α -helikalen Strukturen in β -Faltblattstrukturen. Als tatsächlich gezeigt wurde, daß die Existenz des endogenen Prionenproteins für die Ausbreitung der pathogenen Form und auch für die Erkrankung absolut notwendig ist^{2,12,15}, begann man, sich mit der eigentlichen physiologischen Funktion dieses Proteins zu beschäftigen.

Das endogene Prionenprotein ist ein Glykoprotein mit einer Molmasse von 33 kDa und auf der äußeren Zellmembran verankert. Während der Entwicklung von Mäuseembryos findet es sich vor allem im Gehirn und im peripheren Nervensystem⁹. Es wird aber auch in sich entwickelnden Organen wie Zahnanlagen, der Urniere und im Mutterkuchen exprimiert⁹. Das Vorkommen in unterschiedlichen Geweben ist sehr stark vom Entwicklungsstadium des Embryos abhängig. Dies könnte für eine Rolle bei der Zelldifferenzierung vor allem von Neuronen sprechen. Nach der Geburt der Mäuse ist das Prionenprotein in hohem Maße im Gehirn, in geringerem Umfang auch im Herzen und in der Lunge und kaum in Leber und Milz nachweisbar. Beide Prionenproteine unterscheiden sich bedingt durch ihre Faltung deutlich in ihren biochemischen Eigenschaften: das endogene Protein ist den zellulären Abbaumechanismen zugänglich, während das pathogene Protein extrem stabil ist, von der Zelle nicht vollständig prozessiert werden kann und Ablagerungen im Gehirn bildet³.

Bei der Suche nach der Funktion des endogenen Prionenproteins arbeitet man bis jetzt hauptsächlich mit dem Negativbeweis. Man untersucht dabei, was passiert, wenn dieses Protein Säugetieren fehlt. Mäuse, bei denen das Gen für das endogene Prionenprotein inaktiviert, also ausgeknockt wurde, exprimieren kein PrP^c mehr und werden als PrP-knockout Mäuse bezeichnet. Leider wurde diese Gendelektion von verschiedenen Forschergruppen auf unterschiedliche Weise vorgenommen. Charles Weissmann und seine Mitarbeiter generierten als erste solche PrP-defekten Mäuse¹. Sie ersetzten einen Teil des Gens, das das Prionenprotein kodiert, durch eine Sequenz, die Zellen mit einer Antibiotika-Resistenz ausstattete. In den Gehirnen dieser PrP-knockout Mäusen fand sich dann zwar kein vollständiges Prionenprotein mehr, jedoch erhebliche Mengen an m-RNA, die Bruchstücke des PrP^c kodierenden Genabschnitts enthielten. Die mRNA trägt während der Proteinsynthese die genetische Information der DNA weiter. Es ist bei dieser Art von Deletion nicht auszuschließen, daß bei der Übersetzung der mRNA in die Abfolge der Aminosäuren des Proteins, Fragmente des Prionenproteins entstehen, die teilweise Funktionen des vollständigen Proteins ausführen könnten. Diese Art von knockout ist keine eigentlich „saubere“ Deletion des Gens. Mutationen eben dieses Genabschnitts spielen bei einer Reihe von menschlichen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle.

Einer weiteren Forschergruppe gelang es, PrP-knockout Mäuse zu generieren, bei denen weder das Prionenprotein noch irgendwelche PrP assoziierte mRNA in den Gehirnen nachweisbar waren¹⁰. Bei wiederum anderen PrP-knockout Mäusen wurde nicht nur das gesamte Prionengen deletiert, sondern auch ein großer Abschnitt, der zwar keine direkte Information für die Aminosäureabfolge des Prionenproteins trägt, aber bisher unbekannt Funktionen für das Protein besitzen könnte. Bei diesen PrP-knockout Mäusen wurden im Gegensatz zu allen anderen als einzige neurodegenerative Ausfälle beobachtet¹³.

Die unterschiedlichen Arten, wie das Gen des Prionenproteins inaktiviert wurde, erschweren die Klärung der eigentlichen Funktion des Proteins. Es ist bekannt, daß viele neurodegenerative Erkrankungen stark vom genetischen Hintergrund des Einzelnen abhängig sind, so daß unterschiedliche Ergebnisse mit verschiedenen generierten PrP-knockout Mäusen nicht verwunderlich sind.

Ein erster Versuch, unterschiedlich generierte PrP-knockout Mäuse zu vergleichen, wurde 1996 unternommen. Es wurden die Schlaf- und Wachrhythmen verschiedener Stämme von PrP-knockout Mäusen untersucht und dabei gleiche Veränderungen in verschiedenen generierten PrP-knockout Mäusen festgestellt¹⁴. Gleichzeitig wurde hier wurde zum ersten Mal eine Nullmutation, also das Fehlen eines Gens, mit Einfluß auf die Schlafregulation gefunden und ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Prionenprotein und der Fatalen Familiären Insomnie, bei der das Schlafmuster und die tageszeitabhängige Ausschüttung von Hormonen entscheidend verändert sind, hergestellt.

An PrP-knockout Mäusen wurden zuerst phänotypische Merkmale wie Entwicklung, Verhalten, dabei besonders das Lernverhalten, Fortpflanzungsfähigkeit und immunologische Defekte untersucht. Die Tatsache, daß PrP^c bisher in jedem untersuchten Säugerorganismus nachgewiesen wurde und daß es im ZNS in hohem Maße exprimiert wird, scheint für eine wichtige physiologische Rolle dieses Proteins zu sprechen. Umso erstaunlicher war es, daß sich die von Weissmann und Mitarbeitern generierten PrP-knockout Mäuse im untersuchten Zeitraum von sieben Monaten sowohl normal entwickelten als auch normal verhielten und keine immunologischen Defekte zeigten¹. In weiteren Untersuchungen der gleichen Gruppe konnte der Zeitraum für die Symptomfreiheit der Mäuse auf 18 Monate ausgeweitet werden¹⁵. Dieses Ergebnis war sensationell.

Es entstand die hoffnungsvolle Idee, durch Unterdrückung der Expression des im gesunden Organismus anscheinend nutzlosen Proteins, das aber für die Infektion mit der Scrapie-Form absolut notwendig ist, eine Resistenz zu schaffen. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, daß nach längeren Zeiträumen abhängig von der Art der Inaktivierung des PrP-Gens sehr wohl neurologische Abnormalitäten bei PrP-knockout Mäusen zu beobachten waren. Eine Forschergruppe, die im Gegensatz zu Weissmann das Prionengen vollständig deletierte, berichtet von fortschreitender Bewegungsunfähigkeit der PrP-knockout Mäuse ab der 70. Lebenswoche¹³. Die Hinterbeine zitterten während des Laufens stark, die Mäuse machten kürzere Schritte als die der Kontrollgruppe und waren nicht in der Lage, einer geraden Linie zu folgen. Bei der postmortalen Analyse zeigte sich, daß das Kleinhirn dieser Mäuse stark aufgebläht war und sein Naßgewicht weniger als 70% der Kontrollgruppe betrug. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie CJD, Chorea Huntington und Morbus Parkinson findet man ähnliche Koordinationsstörungen des Bewegungsablaufes, die auf gestörte synaptische Inhibition zurückzuführen sind. Die Motorik wird unter anderem vom Kleinhirn gesteuert. Kleinhirnläsionen führen zu ungeordneter Augen- und Gliedmaßenbewegung, Gleichgewichtsstörungen und zu verringerter Grundspannung der Muskulatur. Eine Kleinhirnläsion würde also den Phänotyp der PrP-knockout Mäuse erklären. Welche Rolle spielt dabei jedoch das endogene Prionenprotein? Das Kleinhirn besitzt fünf Typen von Nervenzellen (Neuronen), unter anderem aus Purkinje Zellen, die hemmend (inhibierend) auf die Kleinhirnneurone wirken (siehe Abb.9). Die Purkinje Zellen selbst werden ebenfalls durch Neurone, durch die Parallel- und Kletterfasern inhibiert. Der starke Gewichtsverlust des Kleinhirns der PrP-knockout Mäuse war vor allem auf ein massives Absterben der PurkinjeZellen zurückzuführen, die im Vergleich zu anderen Neuronen das Prionenprotein in hohem Maße exprimieren. Es wurde vermutet, daß das Fehlen des endogenen Prionenproteins für eine Übererregung der Purkinje Zellen und ihr nachfolgendes Absterben verantwortlich ist¹³. Somit können die Kleinhirnneurone ihre neuronale Aktivität ungebremst entfalten und dies dann zu der bei bestimmten PrP-knockout Mäusen beobachteten unkoordinierten Motorik führen.

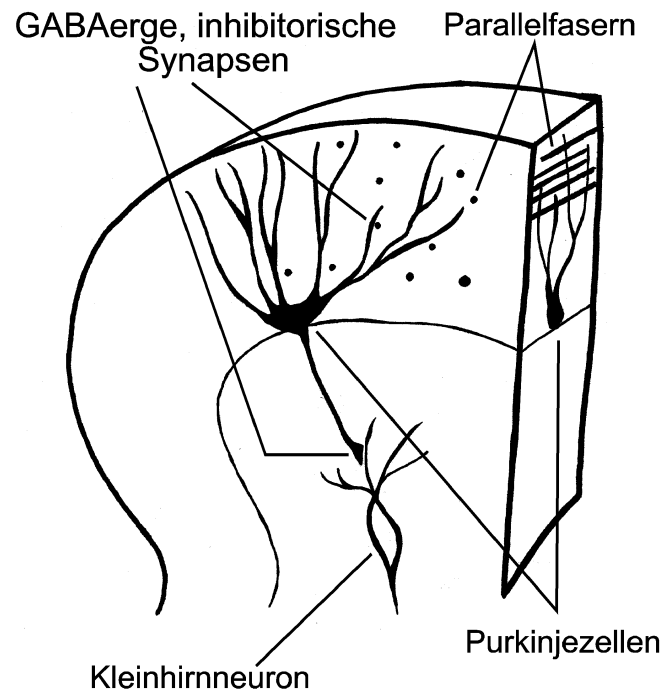


Abb. 13: Schematische Darstellung der Lage und Verschaltung der Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde.

Die Purkinjezellen hemmen die Aktivität der Kleinhirnneurone über GABAerge Synapsen. Sie selbst werden durch die Parallelfasern ebenfalls durch GABA inhibiert. Die Parallelfasern verlaufen - wie angedeutet - parallel zu den Kleinhirnwindungen und damit senkrecht zu den Verzweigungen der Purkinjezellen (nach Otto Bucher (Hrsg.) (1980) *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Verlag H Huber, Bern, Auflage 10, S 439).

Im Verlauf einer Prionenerkrankung werden häufig als erstes Koordinationsstörungen beobachtet, die auf eine gestörte Übertragung zwischen Nervenzellen zurückzuführen sind. Schon bevor motorische Störungen bestimmter PrP-knockout Mäuse beschrieben wurde, untersuchte man die Funktionsfähigkeit der Informationsübertragung an Hippocampusneuronen von PrP-knockout Mäusen ⁴. Der Hippocampus ist ein Teil des Gehirns, der optische, akustische und taktile Reize verarbeitet und für Elektrophysiologen ein beliebtes Studienobjekt ist, denn durch geeignete Schnitte erhält man intakte neuronale Schaltkreise. Innerhalb eines solchen Schaltkreises sind die Neuronen über Synapsen miteinander verbunden. An einer Synapse wird Information von einer Nervenzelle auf eine andere übertragen. Sie besteht aus einer präsynaptischen Nervenendigung, die durch einen schmalen Spalt vom postsynaptischen Neuron getrennt ist (siehe Abb. 10). Durch ein Nervenaktionspotential werden aus der präsynaptischen Nervenendigung Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt freigesetzt. Diese diffundieren durch den Spalt zur postsynaptischen Membran, wo sie an spezifische Rezeptoren binden. Der wichtigste inhibitorische Transmitter im ZNS ist GABA (γ -Aminobuttersäure). Es gibt zwei Typen von GABA-Rezeptoren. Der GABA_A-Rezeptor ist ein Ionenkanalprotein und besteht aus fünf Untereinheiten. Die Bindung des Transmitters GABA an zwei Untereinheiten des Kanals führt durch eine Konformationsänderung direkt zu einer Kanalöffnung. Dieser Ionenkanal öffnet sich sehr schnell (innerhalb von 100 ms) und ist hochselektiv für Chloridionen. Durch den Einstrom von negativ geladenen Chloridionen in das postsynaptische Neuron wird das Membranpotential unter seinen Ausgangswert abgesenkt und entfernt sich damit von der Schwelle, ab der ein Aktionspotential ausgelöst wird. Die inhibitorische Wirkung besteht darin, daß damit das Entstehen eines Aktionspotentials weniger wahrscheinlich wird. An einem Neuron treffen in der Regel tausende von solchen hemmenden (inhibitorischen) und auch erregenden (exzitatorischen) Potentialen gleichzeitig ein, die miteinander verrechnet werden. Dies erlaubt eine außerordentlich feine Regulation der neuronalen Aktivität.

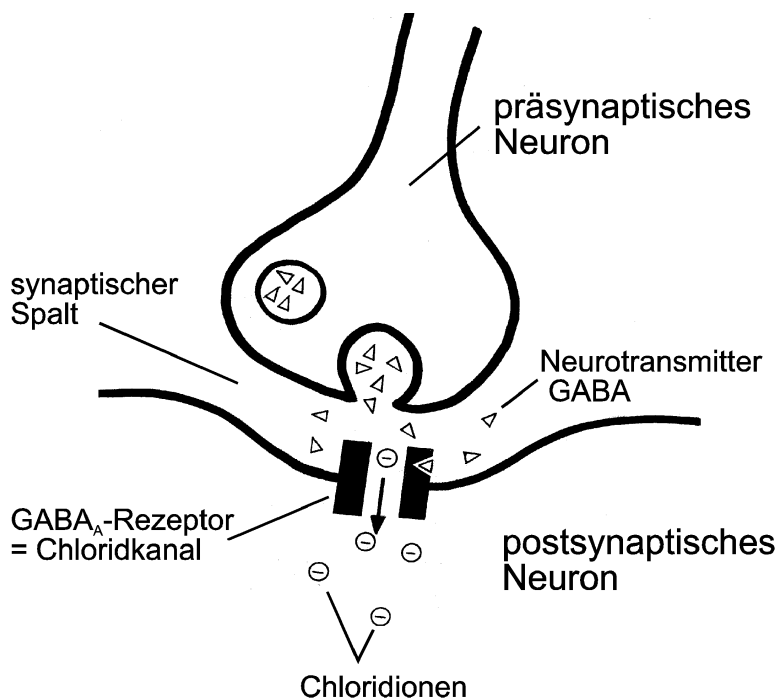


Abb. 14: Synaptische Inhibition durch GABA

Durch ein Aktionspotential wird aus dem präsynaptischen Neuron GABA in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und bindet auf der postsynaptischen Seite an den GABA_A-Rezeptor, der mit einem Chloridionenkanal gekoppelt ist. Durch Bindung von GABA öffnet sich der Kanal und der Einstrom von Chloridionen führt zu einer Negativierung des Membranpotentials des postsynaptischen Neurons. Dadurch wird das Neuron weniger erregbar.

An den Pyramidenzellen des Hippocampus von PrP-knockout Mäusen, die aus der Gruppe von Weissmann stammten, wurden nach Reizung die im Neuron entstehenden inhibitorischen Potentiale abgeleitet⁴. Es zeigte sich, daß der schnelle GABA_A-vermittelte Chlorideinstrom vermindert war. Eine direkte Assoziation zwischen dem GABA_A-Rezeptor und dem zellulären Prionenprotein wurde bisher weder zwischen aufgereinigten Proteinfractionen, noch in intakten Zellen nachgewiesen. Die von einer Forschergruppe gefundene verminderte Inhibition an Hippocampusneuronen⁴ ist nicht unumstritten und konnte von einer anderen Forschergruppe nicht beobachtet werden⁸. Zwar wurden diese Messungen auch an den von Weissmann *et al.* generierten PrP-knockout Mäusen durchgeführt, aber die Tiere wurden anders gekreuzt, so daß auch hier durch den unterschiedlichen genetischen Hintergrund der Tiere widersprüchliche Ergebnisse zustande gekommen sein könnten.

Um die beobachteten neurologischen Defekte und elektrophysiologischen Abnormalitäten bei PrP-knockout Mäusen tatsächlich auf Fehlen des endogenen Prionenproteins zurückführen zu können, haben viele Forschergruppen begonnen, mit transgenen Mäusen zu arbeiten. Bei transgenen Mäusen wird das deletierte Prionenprotein Gen wieder in das Erbmaterial eingeführt. Damit müssen Effekte, die dem Fehlen des Prionenproteins zugeschrieben werden, wieder rückgängig gemacht werden. Tatsächlich stellte ein Wiedereinführen des Gens für das menschliche Prionenprotein in das Genom von PrP-knockout Mäusen die durch GABA_A-vermittelte synaptische Inhibition wieder vollständig her¹⁷. Dies zeigt, daß das endogene Prionenprotein in der Tat für die volle Funktionsfähigkeit der inhibitorischen GABAergen Synapsen notwendig zu sein scheint. Die Tatsache, daß diese PrP-knockout Mäuse bis zu 18 Monaten keine phänotypischen Abnormalitäten zeigten¹⁵, könnte bedeuten, daß in einem sich entwickelnden Organismus die physiologischen Funktionen des Prionenproteins von anderen Proteinen wahrgenommen werden können. Die Proteine eines erwachsenen Organismus hingegen scheinen weniger lernfähig zu sein und das Fehlen des Prionenproteins im Verlauf einer Erkrankung kann dann nicht kompensiert werden.

Nach dem Ablauf eines Aktionspotentials ist ein Neuron für eine kurze Zeit nicht mehr erregbar und danach für längere Zeit weniger stark erregbar. Diese Erholungsphase war bei den Hippocampusneuronen der von Collinge und Mitarbeitern generierten PrP-knockout Mäusen stark verkürzt⁵. Die sich daraus ergebende mögliche Übererregung kann zu dem bei Prionenerkrankungen charakteristischen Absterben von Neuronen führen.

Calcium ist eine wichtige Signalsubstanz von Zellen, die Prozesse wie Teilung und Differenzierung moduliert. Einen Zusammenhang zwischen Calcium und dem endogenen Prionenprotein fand man in Synaptosomen. Synap-

tosomen werden aus Gehirnen präpariert und sind Bläschen, die intakte präsynaptische Strukturen enthalten. Bei Blockade des Prionenproteins in Synaptosomen durch Antikörper verringerte sich der Calciumgehalt der Zelle deutlich¹⁶. Umgekehrt erhöhte von außen zugeführtes Prionenprotein intrazelluläres Calcium um ein Fünftel. Dabei strömte das Calcium zum größten Teil durch spannungsabhängige Calciumkanäle ein, die durch das endogene Prionenprotein offenbar moduliert werden. Fehlt nun das endogene Prionenprotein, weil es im Verlauf einer Infektion in die Scrapie-Form umgewandelt wird, dann kann ein möglicherweise nicht mehr regulierbarer Calciumgehalt die zahlreichen calciumabhängigen intrazellulären Signalwege fehlerleiten und schließlich den von der Zelle selbst programmierten Tod, die Apoptose, einleiten. Diese Untersuchungen weisen zumindest auf die Möglichkeit hin, Calcium-Kanalblocker zur Therapie von Prionenerkrankungen in Erwägung zu ziehen.

Es gibt noch eine Reihe von Einzelbeobachtungen, die andere mögliche Funktionen des endogenen Prionenproteins aufzeigen und auf ganz vielfältige Aufgaben hinweisen. PrP^c findet sich auf der Oberfläche von Lymphozyten und wird bei deren Aktivierung verstärkt exprimiert. Interessanterweise wechselwirkt das endogene Prionenprotein mit sogenannten Heat-Shock Proteinen. Heat-Shock Proteine helfen unter anderem anderen, neu synthetisierten Proteinen, sich in eine funktionsfähige Struktur zu falten und sind möglicherweise an der Umfaltung von PrP^c zu PrP^{Sc} beteiligt.

Durch die unterschiedliche Art der Deletion der PrP^c-Gens sind viele Untersuchungen zur Funktion des Prionenproteins nicht vergleichbar. Hinzu kommt, daß dieses Protein in verschiedenen Zelltypen mannigfaltige Funktionen zu haben scheint. Da es sich bei der Suche nach der physiologischen Funktion des Prionenproteins um einen bisher vernachlässigten Aspekt handelt, ist nicht auszuschließen, daß es weit wichtigere bisher unentdeckte Funktionen des Prionenproteins gibt.

Bereits Punktmutationen im PrP Gen können zu vererbaren neurologischen Erkrankungen wie CJD, GSS oder FFI führen. Es ist schwierig zu erklären, warum eine Gensequenz, die schon durch eine einzige Punktmutation zur Protein Aggregation und damit zu neurologischem Desaster führt, in verschiedenen Spezies so hoch konserviert ist. Eine ganz neue Hypothese ist, daß die normale Funktion des Prionenproteins eine kontrollierte Zusammenlagerung von mehreren Proteinen erfordert. Durch eine Punktmutation des Gens oder durch von außen zugeführte krankhafte Form des Proteins (PrP^{Sc}) entgleist diese kontrollierte Anhäufung in unkontrollierte Polymerisation, die dann zu den beobachteten Ablagerungen im Gehirn führt⁷.

Literatur

1. Büeler H et al. (1992) Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 356, 577-582
2. Büeler H. et al. (1993) Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 73, 1339-1347
3. Caughey B. and Raymond G.J. (1991) The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease- and phospholipase-sensitive. *J Biol. Chem.* 266, 18217-223
4. Collinge J. (1994) Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 370, 295-297
5. Collinge S., Collinge J. and Jefferys J. (1996) Hippocampal slices from prion protein null mice: disrupted Ca²⁺ activated K⁺ currents. *Neuroscience Letters* 209, 49-52
6. Estibeiro J.P. (1996) Multiple roles for PrP in the prion diseases. *TINS* 19, 7, 257-258
7. Lansbury P.T. Jr. and Caughey B (1996) The double life of the prion protein. *Current Biology* 6, 8, 914-916
8. Lledo P., et al. (1996) Mice deficient for prion protein exhibit normal neuronal excitability and synaptic transmission in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 2403-2407
9. Manson J. et al. (1992) The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development* 115, 117-122
10. Manson J. et al. (1994) 129/Ola mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal. *Mol. Neurobiol* 8,121-127
11. Prusiner S.B. and DeArmond S.J. (1994) Prion diseases and neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 311-339
12. Sailer A. et al. (1994) No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell* 77, 967-968
13. Sakaguchi S. et al. (1996) Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 380, 528-531
14. Tobler I. et al. (1996) Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 380, 639-642
15. Weissmann C. et al. (1994) Susceptibility to scrapie in mice is dependent on PrPc. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 343, 431-3
16. Whatley S. et al (1995) Regulation of intracellular free calcium levels by the cellular prion protein. *NeuroReport* 6, 2333-2337
17. Whittington M. (1995) Rescue of neurophysiological phenotype seen in PrP null mice by transgene encoding human prion protein. *Nature Gen* 9, 197-201

Die Virustheorie

In der Diskussion um die übertragbaren spongiformen Enzephalopathien, die von der Prionentheorie dominiert wird, kann man nur zu leicht übersehen, daß der eigentliche Erreger bislang nicht identifiziert wurde.

Beim derzeitigen Kenntnisstand kann man aber schon eine Reihe von Aussagen über das Krankheitsbild, die Inkubationszeit und den Verlauf der Krankheiten bei den unterschiedlichen Tierarten und beim Menschen machen. So wurden beim Menschen (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung), sowie bei vielen Tierarten (BSE, Scrapie) mit Hilfe von Elektronenmikroskopie und Antikörpern Strukturen nachgewiesen, die man als Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF) bezeichnet. Diese SAF bestehen wohl zum größten Teil aus der ungewöhnlich gefalteten Form des wirtseigenen Prionenproteins. Man bezeichnet dieses im allgemeinen als PrP^{Sc} im Gegensatz zur herkömmlichen Form des PrP^c.

Es steht fest, daß die Umwandlung von PrP^c in PrP^{Sc} ein Prozeß ist, der erst nach der eigentlichen Proteinbiosynthese erfolgt. Im weiteren Verlauf führt dies zur Zusammenlagerung von PrP^{Sc} zu den schon angesprochenen Fibrillen (SAF). In den Ablagerungen konnte bisher nur die Scrapie-Form des Prionenproteins, nicht jedoch die zelluläre Form nachgewiesen werden.

Ein sehr wichtiger Punkt der Forschung, der auch immer wieder als Stütze der Prionentheorie herangezogen wird, ist die Tatsache, daß das PrP^{Sc} nicht durch fremde DNA kodiert wird, sondern nur eine strukturelle Variante des zelleigenen PrP^c darstellt.

Ein heftig diskutiertes Feld sind Mutationen im PrP-Gen, die bei den vererbaren Krankheiten wie dem Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom oder der fatalen familiären Insomnie offensichtlich eine Rolle spielen. Hier kann die lange Zeit bis zum Ausbruch nicht mit dem Vorliegen genetischer Veränderungen alleine erklärt werden, sondern es scheint einen auslösenden Faktor zu geben, der bisher noch nicht identifiziert ist. Weiterhin können spongiforme Enzephalopathien auch spontan auftreten.

Prusiners Theorie des infektiösen Proteins beruht auf der Feststellung einiger Merkmale, die diese Krankheit und den Erreger sehr ungewöhnlich machen. So gab es bislang noch keinerlei Viren oder Viroide (letztere bestehen nur aus RNA), die unter so vielen unterschiedlichen Bedingungen stabil waren. Das Scrapie-Agens aus Hirngewebe erkrankter Tiere erweist sich als unempfindlich gegenüber UV-Bestrahlung, dem Einsatz von Säuren und Laugen, sowie gegenüber Enzymen, die spezifisch DNA oder RNA abbauen.

Besonders dieser letzte Punkt spielt für die Prionentheorie eine entscheidende Rolle. Es lassen sich nach dem bisherigen Stand der Forschung keine Viren nachweisen, die alle diese Behandlungen überstanden haben. Es gibt aber Beispiele dafür, daß Viren, Viroide oder auch freie Polynukleotide gegenüber einzelnen der genannten Prozeduren stabil sind.

So konnte Resistenz gegenüber UV-Behandlung besonders bei Viren mit einzelsträngiger DNA (ssDNA) oder RNA gefunden werden. Starke Temperaturbelastung der DNA tritt z.B. bei der im Labor angewandten Vervielfältigung (PCR-Technik) auf, wobei die DNA mehrfach auf über 90°C erhitzt wird, aber dennoch intakt bleibt. Bei der Aufreinigung von mRNA (Boten-RNA) werden immer organische Lösungsmittel eingesetzt und kleine Polynukleotide überstehen die Behandlung mit Säuren, Laugen und Katalysatoren.

Bezüglich des Prionenproteins gilt bisher lediglich als gesichert, daß es an der Entstehung des Krankheitsbildes beteiligt ist. Seine Rolle bei der Übertragung muß aber weiterhin als ungelöst angesehen werden, vor allem, da gentechnisch hergestellte, Amyloid-bildende Peptide keine Infektiösität zeigen.

Alle diese Erkenntnisse lassen also neben der Prionentheorie auch den Schluß zu, daß es sich bei dem infektiösen Agens um ein virusähnliches Gebilde handeln könnte. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß es offensichtlich verschiedene Erregerstämme mit unterschiedlichen Virulenzen gibt.

Ein weiteres Argument Prusiners ist die Aussage, daß in infektiösem Gewebe keinerlei größere Polynukleotide nachgewiesen werden konnten. Zu diesem Punkt gibt es aber wissenschaftlich fundierten Widerspruch. Hierbei sind vor allem drei bedeutende Arbeitsgruppen zu nennen:

- 1) Harash Narang aus Newcastle / England
- 2) Laura Manuelidis aus New Haven / USA
- 3) Heino Diringer aus Berlin / Deutschland

Diese Gruppen haben zwar derzeit noch keine einheitliche Virustheorie erarbeitet, doch haben ihre Experimente entscheidende Befunde aufgezeigt, die Prusiners Theorie widersprechen.

Die Theorie des NEMA-Virus von Harash Narang⁸⁻¹⁴

Diese Theorie beruht auf zwei verschiedenen Ansätzen, deren Ergebnisse den Schluß zulassen, daß es sich bei dem infektiösen Agens um eine bisher unbekante Form von Virus und nicht um ein infektiöses Protein handelt.

a) Befunde aus elektronenmikroskopischen Versuchen^{8,9,11,13}

Durch Negativkontrastierung und Elektronenmikroskopie konnte die Arbeitsgruppe um Narang zunächst in Scrapie-infizierten Hamsterhirnen, später auch in Gehirnen anderer erkrankter Spezies, subzelluläre Strukturen nachweisen, die im gesunden Hirngewebe niemals vorkommen. Es handelt sich hierbei um Tubulofilament-ähnliche Partikel (TFP) mit 50 nm Durchmesser und einer Länge von bis zu 1 µm mit unregelmäßiger Außenform.

In normalem und krankem Gewebe konnten immer zelleigene Strukturen, sogenannte Mikrotubuli nachgewiesen werden, die sich aber deutlich von den TFP unterscheiden. Mikrotubuli sind um ein fünftel dünner (40 nm) und zeigen im Gegensatz zu den Tubulofilament-ähnlichen Partikeln klar umrissene Strukturen.

Wenn man Hamstern infektiöses Agens in das Gehirn verabreicht, so treten die abnormalen Filamente innerhalb von acht Tagen auf der Infektionsseite und nach 20-30 Tagen im gesamten Gehirn auf. Die Anzahl der nachgewiesenen TFP steigt proportional mit dem Infektionstiter an, was auf einen direkten Zusammenhang mit den abnormalen Strukturen und einem möglichen Erreger hinweist.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und unterschiedlicher Präparationsmethoden konnten verschiedene Eigenschaften der Tubulofilament-ähnlichen Partikel aufgezeigt werden:

- Behandelt man die TFP mit destilliertem Wasser, so quellen sie von 50 auf 60 nm auf. Dies steht im Gegensatz zu den herkömmlichen zelleigenen 40 nm Mikrotubuli.
- Behandelt man das Gewebe mit einer die Proteinstruktur auflösenden 2%igen SDS-Lösung, so erhält man, je nach Einwirkzeit, verschiedene Fragmentierungsstufen der TFP, bis schließlich nur noch die Scrapie-assoziierten Filamente (SAF, aggregiertes PrP^{Sc}) mit einem Durchmesser von 16 bis 20 nm und einer Länge von bis zu 300 nm übrigbleiben.

Um diese Fragmentierung genauer zu charakterisieren, hat die Arbeitsgruppe von Narang die TFP mit den unterschiedlichsten Substanzen behandelt. Hierbei ist vor allem den Ergebnissen mit Protein- und Polynukleotid abbauenden Enzymen (Proteasen und Nukleasen) Beachtung zu schenken:

- Behandelt man das Hirngewebe, das TFP enthält, mit Proteasen, so entstehen Strukturen, die nur einen Durchmesser von 30 nm besitzen, aber nachweislich keine SAF sind.
- Behandelt man das Gewebe hingegen mit Nukleasen, RNAsen (RNA abbauenden Enzymen) oder DNAsen (DNA abbauende Enzyme), so bleiben die 50 nm großen Tubulofilament-ähnliche Partikel erhalten.
- Setzt man die 30 nm Strukturen, die nach Proteaseverdau entstanden sind, jedoch Nukleasen oder DNAsen aus, so findet man letztlich die Scrapie-assoziierten Filamente von 16 bis 20 nm Durchmesser.
- Benutzt man alternativ im zweiten Schritt RNAsen, so erhält man keinerlei Effekt und es bleibt bei den 30 nm Strukturen.
- Läßt man bei der Inkubation mit Proteasen, Nukleasen und DNAsen die für die Funktion dieser Enzyme notwendigen Ionen (wie z.B. Mg²⁺) weg, so kann man keinerlei Veränderungen feststellen.

Zusammenfassend läßt sich mit diesen Versuchsergebnissen feststellen, daß die Tubulofilament-ähnlichen Partikel aus einer äußeren Proteinschicht, einer mittleren DNA und den Scrapie assoziierten Filamenten (PrP^{Sc}) im Inneren bestehen. Dieser Komplex ist nur durch SDS-Behandlung oder die Anwendung von Proteasen und Nukleasen (DNAsen) in der richtigen Reihenfolge zu zerstören. Die gleichen Befunde konnten neben Geweben aus infizierten Tieren auch mit Hirngewebe von Creutzfeldt-Jakob-Patienten erhalten werden.

Es liegt also eine doppel- oder einzelsträngige DNA vor, die zwischen zwei unterschiedlichen Proteinschichten eingebettet ist. Narang bezeichnet diesen Komplex als NEMA-Virus.

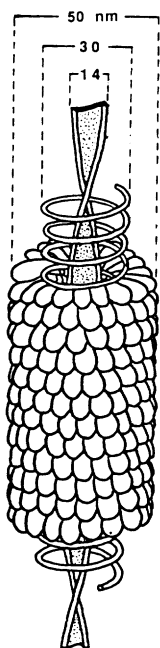


Abb. 15: Darstellung des NEMA-Virus (nach Narang).

Man stellt sich im Zentrum des Partikels eine Konstruktion aus aggregiertem PrP^{Sc}, den sogenannten Scrapie-assoziierten Filamenten vor. Um diese herum ist eine einzelsträngige DNA gewunden, die von einer weiten Proteinhülle umgeben ist. Dieser Komplex von Narang auch als Tubulofilament-ähnliches Partikel bezeichnet (mit freundlicher Genehmigung¹³).

b) Versuche zur Identifizierung der DNA^{10,12}

Reinigt man die DNA von Hirnzellen auf, so erhält man bei krankem wie bei gesundem Gewebe eine 4,5 µm lange, 15700 Nukleotide große DNA, wie sie auch in den Kraftwerken der Zellen, den Mitochondrien vorkommt. Man bezeichnet diese auch als mtDNA. Diese mtDNA ist in gesundem Gewebe ringförmig. In erkranktem Gewebe hingegen bildet sie sehr häufig Schleifen aus.

Mit Hilfe von elektronenmikroskopischen Techniken konnte in erkranktem Gehirngewebe weiterhin eine dünne und verknottete einzelsträngige DNA (ssDNA) von 0,42 µm, also etwa 1200 Nukleotiden Länge nachgewiesen werden, die oftmals mit der mtDNA assoziiert vorliegt.

Nach Aufreinigung der DNA mit Hilfe einer alkalischen Gelelektrophorese und einem Vergleich der Banden von gesundem und infiziertem Gewebe konnte eine 1200 Nukleotide große ssDNA gewonnen werden, die nur in infiziertem Gewebe vorkommt. Diese ssDNA liegt bei normaler Elektrophorese, also bei neutralem pH-Wert, an die mtDNA angelagert vor und liefert deshalb zusammen mit dieser Banden von 15700 bis 23000 Nukleotide.

Nach Klonierungs- und Sequenzierungsexperimenten der ssDNA konnte eine Basensequenz gefunden werden, die sich bis zu zwanzigmal wiederholt.

Diese sogenannten multipalindromen Sequenzen führen in der einzelsträngigen DNA zu Schleifenbildungen, da sie bei neutralem pH häufig untereinander paaren. Diese „Verknottung“ und die damit verbundene scheinbare Verkleinerung der DNA konnte ebenso wie die Assoziation zur mtDNA mit der alkalischen Gelelektrophorese aufgehoben werden.

c) Resultierende Modellvorstellungen^{13,14}

Man kann nach dem aktuellen Stand der Kenntnis davon ausgehen, daß die einzelsträngige DNA des NEMA-Virus nicht in das Gen des PrP integriert wird, da PrP^c und PrP^{Sc} keinerlei Unterschiede in der Aminosäuresequenz zeigen. Es sind aber Modellvorstellungen denkbar, bei denen die ssDNA für ein sehr kleines Protein kodiert. Dies könnte dann auch der von Prusiner geforderte Faktor X sein, der ihm für die Prioneninfektion im Reagenzglas noch fehlt.

So könnte die ssDNA für ein „accessory“ Protein (AP) kodieren. Dieses könnte sich mit PrP^c zusammenlagern und es umfalten. Der Polymerisierungsprozeß von PrP^{Sc} zu SAF könnte dann auch autokatalytisch verlaufen.

Weiterhin könnte die einzelsträngige DNA auch noch an einer anderen Stelle in das Genom integriert werden, was die familiäre Vererbbarkeit bei einigen spongiformen Enzephalopathien erklären würde. Die Punktmutationen alleine sind keine ausreichende Erklärung für diese Erkrankungen, da die Symptome fast immer erst im hohen Alter auftreten und deshalb wohl ein zusätzlicher auslösender Faktor (vielleicht das Protein der integrierten ssDNA) benötigt wird.

Untersuchungen von Laura Manuelidis^{1,2,5,6,7,15}

Viele Forscher, die sich mit den übertragbaren spongiformen Enzephalopathien befassen, kritisieren zurecht, daß bisher kein Erreger isoliert werden konnte.

Die Informationen der Verfechter der Prionentheorie über das Scrapie-Agens stammen aus nur wenig aufgereinigtem Rohmaterial aus dem Gehirn erkrankter Tiere.

Manuelidis hat daher schon Ende der 80er Jahre ein Verfahren zur milden Aufreinigung der Infektiösität entwickelt, bei dem die physikalischen Eigenschaften des Erregers möglichst erhalten bleiben sollen.

Alle Untersuchungen wurden mit CJD-infizierten Hamsterhirnen durchgeführt.

a) Bestimmung physikalischer Eigenschaften des CJD-Erregers^{5,7,15}

Mit Hilfe von Gradientenzentrifugation konnte eine Größenabschätzung für das infektiöse Agens vorgenommen werden. Demnach hat der Erreger eine Größe von etwa 120 S (Svedberg-Einheiten), einen Durchmesser von ca. 30 nm und liegt damit im Bereich kleinerer Viren. Das geschätzte Molekulargewicht soll etwa 10^7 Da betragen.

Die Dichte des aufgereinigten Materials wurde durch Zucker-Gradientenzentrifugation bestimmt. Hierbei wurde für das Prionenprotein ein Wert von 1,21 g/ml erhalten, während die Dichte der infektiösen Fraktion mit 1,27-1,28 g/ml wesentlich höher lag.

Zusammen mit der Infektiösität wurden auch Nukleinsäuren gefunden, d.h. bei dem Erreger scheint es sich um einen Protein-Nukleinsäure-Komplex zu handeln.

b) Infektivitätsstudien mit aufgereinigtem Material^{7,15}

Im Gegensatz zu anderen Autoren, die den TSE-Erreger als resistent gegenüber diversen Prozeduren (Hitze, UV-Bestrahlung, Detergenzien etc.) beschrieben haben, werden von Manuelidis und ihren Mitarbeitern mehrere Möglichkeiten aufgezeigt, um das infektiöse Agens zu inaktivieren. Voraussetzung hierfür ist jedoch speziell aufgereinigtes Material, das kaum noch aggregiertes PrP enthält.

Die infektiösen Membranfraktionen passieren partiell Filter mit einer Porengröße von 50 nm, jedoch wird die Infektiösität von 25-nm-Filtern zu 99% zurückgehalten.

Eine fast vollständige Abtrennung des zuvor freigesetzten Prionen-Proteins bewirkt keinen Infektiösitätsverlust. Unterwirft man eine solche PrP-arme Fraktion einer Hitze-Behandlung mit dem Detergenz SDS (Natrium-Dodecylsulfat), so wird der CJD-Erreger praktisch vollständig inaktiviert.

Wird das aufgereinigte Material jedoch bei Raumtemperatur in 1% SDS mit Ultraschall behandelt, so findet man anschließend etwa 85% des PrP im Überstand, während die Nukleinsäure-Protein-Komplexe überwiegend intakt bleiben und nach erneuter Sedimentation weiterhin infektiös sind.

Eine vergleichbare Freisetzung des Prionen-Proteins läßt sich auch durch eine Behandlung mit 2,5 M Guanidinium-Hydrochlorid anstelle von SDS erzielen.

Im Gegensatz zu SDS solubilisiert dieses Detergenz jedoch zusätzlich die Hauptmenge der Nukleinsäuren. Guanidinium-Hydrochlorid dissoziiert den Nukleinsäure-Protein-Komplex, ein Vorgang, der mit einer starken Abnahme der Infektiösität verbunden ist.

Diese Befunde sprechen dafür, daß es sich bei dem Erreger um ein Virus handelt, das in infektiösem Hirngewebe durch aggregiertes Prionen-Protein vor denaturierenden Einflüssen wirksam geschützt wird. Die zu diesem Virus gehörenden Komponenten (Nukleinsäure und Proteine) sind jedoch erst dann infektiös, wenn sie sich zu einem Nuklease-resistenten Partikel viraler Größe zusammengelagert haben.

Die vielfach angeführte Resistenz des infektiösen Agens gegenüber 1% SDS bei Raumtemperatur und gegenüber Strahlung ist schon von anderen konventionellen Viren her bekannt.

c) Suche nach einer CJD-spezifischen Nukleinsäure^{1,2,5,7,15,16}

Bei der Untersuchung von aufgereinigtem infektiösem Material stellte sich heraus, daß dieses von Viren stammende Sequenzen enthält, die jedoch auch in nichtinfiziertem Gewebe vorkommen. Weiterhin konnten in hochgereinigten CJD-Präparationen verschiedene Ribonukleinsäuren mit einer Größe bis 6000 Basen gefunden werden.

Daraufhin wurden infektiöses und Kontroll-Gewebe nach CJD-spezifischen, Nukleinsäure-bindenden Proteinen untersucht. Mit Hilfe von immunologischen Verfahren konnten Produkte mit Molekulargewichten zwischen 14 und 80 kDa isoliert werden, die einen sauren isoelektrischen Punkt haben, eine Eigenschaft, die von vielen viralen Hüllproteinen her bekannt ist.

So fand man z.B. ausschließlich in CJD-Präparationen das glial fibrillary acidic protein (GFAP), das offensichtlich einen starken Bindungspartner für das Prionenprotein darstellt. Nach SDS-Behandlung bleibt GFAP zusammen mit den intakten Nukleinsäure-Protein-Komplexen in ungelöster Form, während PrP freigesetzt wird.

Der Nachweis von ausschließlich in infektiösem Gewebe vorkommenden Nukleinsäuren erwies sich als wesentlich schwieriger. Erst 1996 gelang die Darstellung einzelner Banden, die weder in Kontrollgewebe noch im Genom des Wirtstieres vorhanden sind.

Schließlich konnten Sequenzen isoliert werden, die weder in nichtinfektiösen Präparationen noch im Hamstergenom vorhanden sind. Diese hybridisieren nicht mit Kontroll-DNA und zeigen außerdem keine signifikante Homologie zu bisher bekannten Sequenzen.

Da diese Nukleinsäuren einen exogenen Ursprung haben, liegt die Vermutung nahe, daß es sich um Bestandteile des CJD-Erregers handelt, der den bisherigen Untersuchungen zufolge die Eigenschaften eines Virus aufweist.

Untersuchungen von Heino Diringer^{3,4}

Ausgehend von verschiedenen experimentellen Befunden hat Diringer ein Konzept für eine Virus-induzierte Amyloidose entwickelt. Für ihn stellen die Amyloidablagerungen – ebenso wie für Manuelidis – nur eine schwierig zu entfernende Verunreinigung dar, hinter der sich der eigentliche virale Erreger verbirgt. Dieser wiederum wird als der ursächliche Krankheitsauslöser angesehen, der den Untergang der Nervenzellen bewirkt.

a) Experimentelle Befunde^{3,4}

- Der Erreger hat die Größe eines klassischen Virus.
- Es gibt verschiedene Stämme.
- Das Virus kann (wie andere Erreger auch) über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden und über die Nervenbahnen in das ZNS gelangen.
- Es kommt im Verlauf der Krankheit zur Bildung von Amyloid-Fibrillen, die größtenteils aus dem endogenen Prionenprotein bestehen.
- Das Produkt des PrP-Gens ist ein Glykoprotein, das in der äußeren Zellmembran verankert ist.
- Infektiöses Material enthält immer Nukleinsäuren.
- Ein Krankheits-übertragenes Amyloid konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

b) Die Virustheorie⁴

Nach dieser Hypothese stellt das auf der Oberfläche von Nervenzellen lokalisierte Prionenprotein einen Rezeptor dar, an den das Virus binden kann. Die unterschiedlichen Varianten dieses Glykoproteins beeinflussen die Auswahl des Erregerstammes. Nach der Infektion vermehrt sich das Virus mit Hilfe der Wirtszelle und bewirkt eine Zusammenlagerung der Rezeptorproteine. Die geschädigten Nervenzellen sterben ab und setzen neue Viren sowie Amyloid frei. Im Verlauf der Krankheit kommt es zur Bildung der makroskopisch bzw. immunologisch nachweisbaren Fibrillen. Durch die Zerstörung der Nervenzellen treten neurologische Symptome auf, die schließlich zum Tod führen.

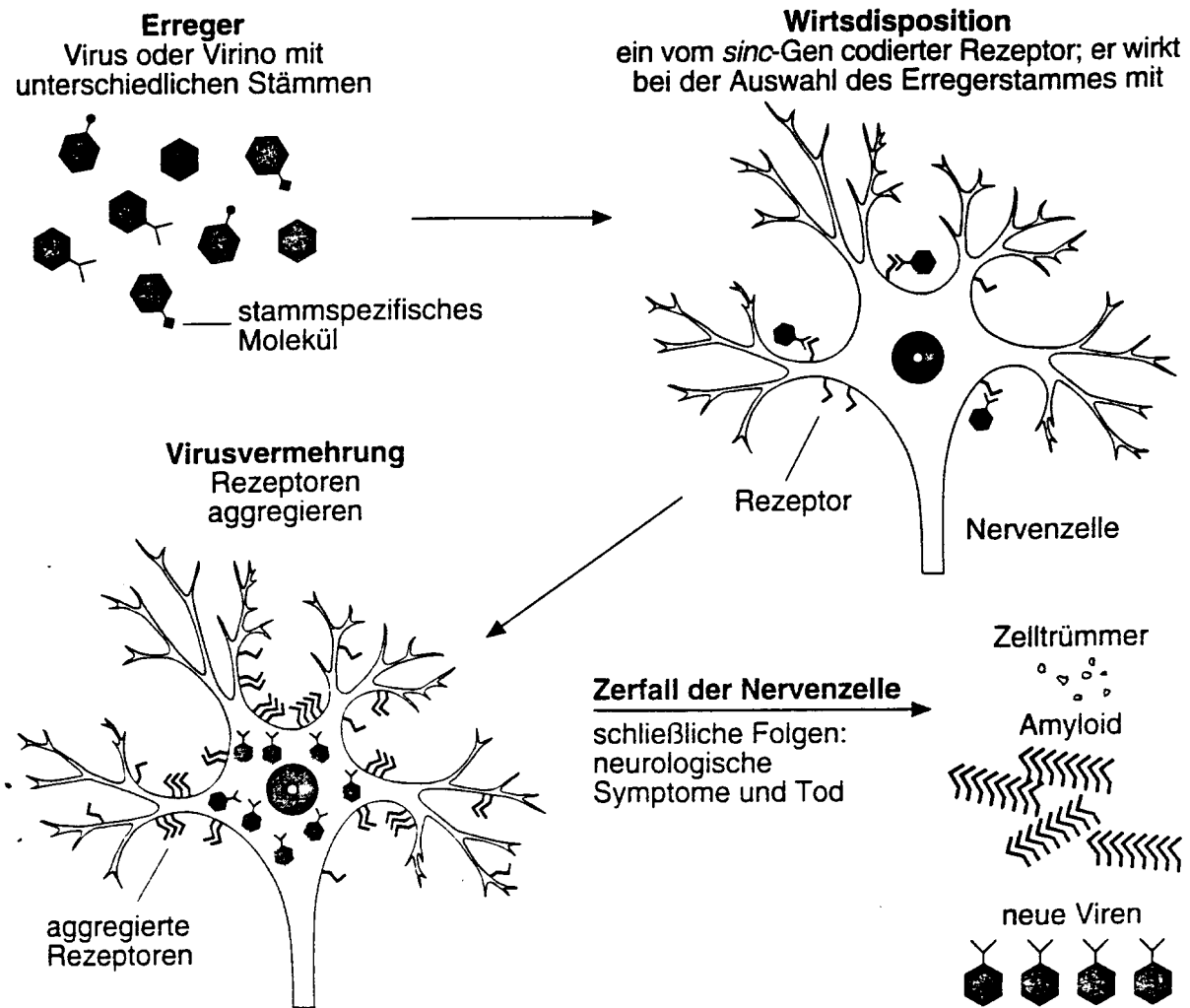


Abb. 16: Schema des Modells von Diringer (mit freundlicher Genehmigung⁴).

Neben diesem Konzept gibt es auch noch eine nur wenig abweichende sogenannte „Virino-Theorie“. Demnach handelt es sich bei dem Erreger der spongiformen Enzephalopathien um eine Nukleinsäure ohne die bei Viren vorhandene Proteinhülle (Virino).

Zusammenfassung

Im Gegensatz zur populären und medienwirksam vertretenen Prionentheorie von Stanley Prusiner ist bei der Virus-theorie noch keine klare und einheitliche Linie zu erkennen. Das mag zum größten Teil daran liegen, daß die Natur dieses infektiösen Agens doch sehr stark von allen bisher bekannten Erregern abzuweichen scheint.

Offensichtlich gibt es gravierende Probleme bei der Isolierung und Charakterisierung einer Erreger-spezifischen Nukleinsäure. Während einige Forscher die Existenz viralen Erbmaterials propagieren, behaupten andere, es seien bisher keine Nukleinsäuren entsprechender Größe aus infektiösem Material isoliert worden. Letztere vermuten, daß bisher gefundene DNA oder RNA aus unvollständig abgebauten zellulären Bestandteilen stammen.

Aus den bisherigen Befunden geht hervor, daß es gefährlich ist, eine neue Theorie, die nur auf Negativbefunden basiert, uneingeschränkt und vorbehaltlos zu akzeptieren.

Es scheint klar zu sein, daß ein Protein alleine nicht für die Übertragung dieser Krankheiten verantwortlich sein kann. Eine bedeutende Rolle in der Entstehung der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien kann man dem PrP nicht absprechen, jedoch ist mit gentechnisch hergestelltem Prionenprotein noch keine Infektion gelungen. Aus PrP-Peptiden erzeugte, Protease-resistente Amyloidfibrillen erwiesen sich als nicht infektiös.

Für den endgültigen Beweis einer Theorie sind eine saubere Isolierung und vollständige Charakterisierung des Erregers notwendig. Eine vorschnelle Akzeptanz einer der Theorien, wie es derzeit geschieht, könnte fatale Auswirkungen auf die Erforschung der Übertragbarkeit dieser Krankheiten haben.

Literatur

1. Akowitz A. et al. (1993) Protected endogenous retroviral sequences copurify with infectivity in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Virol.* 130, 301-316
2. Akowitz A. et al. (1994) Endogenous viral complexes with long RNA cosediment with the agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nucl. Acids. Res.* 22, 1101-1107
3. Beekes M. et al. (1995) Western blot mapping of disease-specific amyloid in various animal species and humans with transmissible spongiform encephalopathies using a high-yield purification method. *J. Gen. Virol.* 76, 2567-2576
4. Diringer H. und Özel M. (1995) Übertragbare spongiforme Enzephalopathien – wodurch werden sie verursacht? *Spektrum der Wissenschaft*, 3, 52-54
5. Dron M. and Manuelidis L. (1996) Visualization of viral candidate cDNAs in infectious brain fractions from Creutzfeldt-Jakob disease by representational difference analysis. *J. Neuro.Virol.* 2, 240-248
6. Manuelidis L. (1994) Dementias, Neurodegeneration, and Viral Mechanisms of Disease from the Perspective of Human Transmissible Encephalopathies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 724, 259-281
7. Manuelidis L. et al. (1995) Viral particles are required for infection in neuro-degenerative Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 5124-5128
8. Narang H.K. et al. (1987) Tubulofilaments in negatively stained scrapie-infected brains: Relationship to scrapie associated fibrils. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84, 7730-7734
9. Narang H.K. et al. (1988) Evidence that DNA is present in abnormal tubulo-filamentous structures found in scrapie. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 3575-3579
10. Narang H.K. (1990) Detection of a single-stranded DNA in scrapie-infected brain by electron microscopy. *J. Mol. Biol.* 216, 469-473
11. Narang H.K. (1992) Scrapie-associated tubulofilamentous particles in human Creutzfeld-Jakob disease. *Res. Virol.* 143, 387-395
12. Narang H.K. (1993) Molecular cloning of single-stranded DNA purified from scrapie-infected hamster brain. *Res. Virol.* 144, 375-387
13. Narang H.K. (1994) Evidence that homologous ssDNA is present in scrapie, Creutzfeld-Jakob disease, and bovine spongiform encephalopathy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 724, 314-326
14. Narang H.K. (1996) The nature of the scrapie agent: The virus theory. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 212, 208-224
15. Sklaviadis T. et al. (1989) Physical properties of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *J. Virol.* 63, 1212-1222
16. Sklaviadis T. et al. (1993) Nucleic acid binding proteins in highly purified Creutzfeldt-Jakob disease preparations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 5713-5717

Legislativer Teil

BSE — Eine Chronologie

Überblick über die Entwicklung der Epidemie und die daraus resultierenden rechtlichen Entscheidungen

1976 Die deutsche Tierkörperbeseitigungsanstalten-Verordnung schreibt die Behandlung von Tierkörpern mit mindestens 133 °C über 20 Minuten bei 3 bar vor. Dieses Verfahren gewährleistet auch die Abtötung unkonventioneller Erreger.

Etwa **ab 1980** werden aus finanziellen Gründen in Großbritannien (GB) die Verarbeitungsverfahren in vielen Tierkörperbeseitigungsanstalten geändert. So wurde zum einen die Verfahrenstemperatur gesenkt und zum anderen der Einsatz organischer Lösungsmittel, die der zusätzlichen Erregerinaktivierung dienten, drastisch reduziert.

April 1985 In GB werden erste, vereinzelte Fälle einer bisher unbekanntes Rindererkrankung beobachtet, die mit zentralnervösen Störungen einhergeht.

November 1986 Das zentrale veterinärmedizinische Labor im britischen Weybridge identifiziert die Rinderkrankheit als *Bovine Spongiforme Enzephalopathie* (BSE)

Mitte 1988 Seitdem der Zusammenhang zwischen BSE und Tiermehlverfütterung bekannt wurde, ist in GB der Zusatz von Wiederkäuerproteinen zu Futtermitteln für Wiederkäuer verboten. Außerdem wurde eine BSE-Meldepflicht eingeführt und die Vernichtung erkrankter Tiere angeordnet.

Oktober 1988 Die Übertragung von BSE auf Labormäuse wird nachgewiesen.

Februar 1989 Im „Southwood-Report“ faßt eine unabhängige wissenschaftliche Kommission in GB ihre Einschätzung für eine mögliche Gefährdung des Menschen folgendermaßen zusammen: „Nach heutiger Erkenntnislage [...] wird BSE für die menschliche Gesundheit keine Folgen haben. Dennoch, sollten unsere Abschätzungen dieser Wahrscheinlichkeiten falsch sein, wären die Folgen äußerst ernsthaft.“

Mai 1989 In Deutschland werden nach einer Übereinkunft der Tierseuchenreferenten von Bund und Ländern Importe von Tiermehlen aus GB nicht mehr genehmigt.

28. Juli 1989 Die EU erläßt ein Exportverbot für lebende Rinder aus GB in die EU-Mitgliedsländer, sofern die Tiere vor dem 18.07.1988 geboren worden sind oder von Rindern stammen, die unter BSE-Verdacht stehen (89/469/EWG, ABl.Nr. L 225 v. 3.8.1989 S.51).

Ende 1989-Anfang 1990 In GB wird es verboten, bestimmte Rinderinnereien (*Specified Bovine Offals* [SBO]: Gehirn, Rückenmark, Tonsillen, Thymus, Milz, Därme) von über 6 Monate alten Tieren für die menschliche Nahrung zu verwenden. Die EG-Kommission verbietet, über 6 Monate alte Rinder aus GB in andere Länder der EU einzuführen. Bis 6 Monate alte Kälber BSE-freier Elterntiere dürfen nur dann importiert werden, wenn sie gekennzeichnet sind und vor Ablauf ihres 6. Lebensmonats geschlachtet werden.

03. Februar 1990 Die Übertragung von BSE von Rind zu Rind nach Injektionen von Hirngewebe ins Gehirn und in die Blutbahn wird in Versuchstieren nachgewiesen.

09. April 1990 BSE wird EU-weit meldepflichtig. Das Verbringen von SBO und bestimmten anderen Rindergeweben aus GB in andere Mitgliedstaaten wird verboten. Das Verbot betrifft sowohl ihre mögliche Verwendung für den menschlichen Verzehr wie auch zu anderen Zwecken. Dies gilt zum Beispiel für die pharmazeutische Industrie und die Heimtiermahrung (90/200/EWG, ABl.Nr. L105 v. 25.04.1990 S.24).

08. Juni 1990 Nach den neuen Bestimmungen der EU dürfen aus GB in andere EU-Mitgliedstaaten nur importiert werden (90/261/EG, ABl.Nr. L 146 v. 09.06.1990):

- Kälber (siehe dazu 1989/1990)
- Fleisch mit Knochen, wenn es aus Herden stammt, in denen seit zwei Jahren keine BSE aufgetreten ist
- Fleisch ohne Knochen und sichtbares Nerven- und Lymphgewebe, wenn es aus Herden stammt, in denen BSE aufgetreten ist

15. Oktober 1990 Die „*Bovine Animals Order 1990*“ (SI 1990/1867) tritt in Kraft. Diese wurde zur Umsetzung der Kommissionsentscheidung 90/261/EWG (siehe dazu Juni 1990) erlassen. Sie regelt die gesetzlichen Bestimmungen über die Identifizierung, Kennzeichnung und Registrierung der Bewegungen der Rinder. In Artikel 1, Abs.2 wird GB dazu verpflichtet, zur Kennzeichnung der Tiere Informationsregister anzulegen. Diese Vorschriften wurden 1995 noch weiter verschärft.

1990 In GB erkranken neben einigen Zootieren die ersten Hauskatzen an TSE. Insgesamt werden etwa 60 Fälle bekannt. Rinder-Schlachtabfälle dürfen auf Erlaß der britischen Regierung nicht mehr verfüttert werden. Außerdem werden in GB neue Anforderungen an die von Landwirten zu führenden Aufzeichnungen über Zucht, sowie Zu- und Abgänge erlassen.

27. März 1991 Der erste BSE-Fall wird bei einem Kalb gemeldet, das nach dem Futtermittelverbot vom Juli 1988 in GB geboren wurde.

1992 In Schleswig-Holstein verendet ein aus GB importiertes Rind an BSE. Die Diagnose gilt erst 1994 mit dem Ende des notwendigen Tierversuches als gesichert. Bis 1994 treten insgesamt vier BSE-Fälle in Deutschland auf. Bei allen handelt es sich um aus GB importierte Tiere.

1992/93 Mit etwa 4000 Neuerkrankungen je Monat ist in GB nach einem kontinuierlichen Anstieg in den vorhergehenden Jahren der Höhepunkt der Epidemie erreicht. 1993 erkrankten zwei britische Bauern an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Damit entsteht ein erster Verdacht einer Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen.

01. Juni 1993 Es wird ein Projekt gestartet, das sich mit Untersuchungen zur Epidemiologie, Frühdiagnose und molekularen Pathologie menschlicher spongiformer Enzephalopathien beschäftigt. Zu diesen zählt auch CJD.

Oktober 1993 In GB sind seit November 1986 insgesamt 109.470 gesicherte Fälle von BSE in 27.706 Herden aufgetreten.

Anfang 1994 Die Beimischung von Tiermehl in Kraftfuttermittel für Wiederkäuer wird in Deutschland untersagt. Das Bundesgesundheitsamt erläßt spezielle Richtlinien für pharmazeutische Rohstoffe, die von Rind, Schaf und Ziege stammen.

März 1994 Die Arbeitsgruppe BSE des Bundesgesundheitsamtes stellt in Ihrem Bericht fest: „Die Summe dieser Befunde (Übertragbarkeit auf andere Tierarten) ist die Grundlage für die Hypothese, daß grundsätzlich die Möglichkeit besteht, daß auch der Mensch über die Nahrungsaufnahme durch TSE-Erreger infizierbar sein könnte.“ Ein Erregernachweis ist tierexperimentell nur aus Gehirn und Rückenmark gelungen, in Milch und Skelettmuskulatur konnte er nicht gefunden werden. In Analogie zu Scrapie vermutet man, daß der Erreger bei jungen Tieren in keinem Gewebe nachweisbar ist.

Juni 1994 Die EU verbietet die Verwendung von Säugetiereiweiß als Futtermittel für Wiederkäuer in allen Mitgliedstaaten (94/381/EG, ABl.Nr. L 172 v. 7.7.94 S.23). Sie legt außerdem Mindeststandards für Behandlungsverfahren in der Tierkörperbeseitigung fest (94/382/EG, ABl.Nr. L172 v. 7.7.94 S.25). In GB werden allerdings bis zum August 1996 keinerlei Strafen für die Lagerung und Verabreichung derartiger Futtermittel verhängt.

27. Juli 1994 Die EU verpflichtet Großbritannien bestimmte Abfälle, wie Gehirn, Rückenmark, Thymus, Mandeln, Milz und Darm von Rindern, die älter als 6 Monate sind, zu vernichten (94/474/EG).

August 1994 Laut Beschluß des Veterinärausschusses der EU darf entbeintes Muskelfleisch von britischen Rindern nur noch ohne anhängende Gewebe – einschließlich Nervenfasern und Lymphknoten – exportiert werden. Frischfleisch mit Knochen muß von Tieren stammen, deren Herden seit mindestens 6 Jahren BSE-frei sind. Es wird ein Schlachtverbot für aus GB importierte Fleischrinder, von denen keine Bescheinigung eines britischen Amtsarztes über ihre Herkunft aus BSE-freien Beständen vorliegt, verhängt. Fleisch von Tieren, die bei der Schlachtung jünger als 30 Monate sind, wird nicht reglementiert.

Der deutsche Bundesgesundheitsminister erläßt zum ersten Mal eine Dringlichkeitsverordnung zur Umsetzung dieser neuen EU-Bestimmungen.

Ende 1994 Auf Anraten des wissenschaftlichen Veterinärausschusses hob die EU-Kommission Import-Beschränkungen für Fleisch britischer Rinder, die nach dem 01.01.92 geboren wurden, auf. Danach richtet sich die Reglementierung von frischem Rindfleisch aus GB nicht mehr nach dem Schlachtalter, sondern dem Tag der Geburt. Der Grund hierfür ist die Einschätzung des EU-Veterinärausschusses, daß bei nach diesem Datum geborenen Tieren Neuinfektionen über Futter ausgeschlossen sind.

03. Februar 1995 Der Bundesgesundheitsminister erläßt mit Wirkung zum 05. Februar erneut eine Dringlichkeitsverordnung zur Umsetzung der neuen EU-Bestimmungen.

Mai 1995 In GB sind seit 1986 etwa 150.000 Rinder auf 33.000 Farmen an BSE erkrankt. Außerhalb Großbritanniens sind 140 Fälle in der Schweiz, 105 in Irland, 12 in Frankreich, 4 in Deutschland, je 2 in Oman und Italien und je 1 in Dänemark und Kanada aufgetreten. Es handelt sich dabei um aus England importierte Tiere oder um Infektionen durch die Verfütterung von Tiermehl.

Juni 1995 In GB erkrankt ein nach dem 01.01.1992 geborenes Rind an BSE.

6. August 1995 Zum dritten Mal tritt eine nationale Dringlichkeitsverordnung in Kraft. Mit ihr werden die neuen zusätzlichen Vorgaben der EU -Kommission umgesetzt:

- GB wird verpflichtet Futtermittel für Wiederkäuer auf verbotene Beimischung von Wiederkäuerprotein zu untersuchen,
- Ausnahmen vom Importverbot werden nicht mehr am Geburtstermin sondern am Schlachtalter (30 Monate) orientiert
- Umwegefuhren werden erschwert.

1995 Maßnahmen der britischen Regierung:

- Strengere Überwachung von Aufzeichnungen und der Tierkörperverwertung
- Verbot der Entnahme von Gehirn oder Augen; der gesamte Schädel wird zu Sonderabfall erklärt
- Verbot der mechanischen Rückgewinnung von Fleisch von der Wirbelsäule.

06. Februar 1996 Die Dringlichkeitsverordnung vom 06.08.1995 läuft ohne Folgeregelung aus. Rheinland-Pfalz, Nordrhein-Westfalen, Brandenburg, das Saarland und Bayern verhängen ein Importverbot für britisches Rindfleisch, während andere Bundesländer nach §22 e Fleischhygienegesetz vorgehen. Die EU droht Bonn wegen der nationalen Alleingänge mit einer Klage vor dem Europäischen Gerichtshof.

20. März 1996 Der britische Beratungsausschuß für spongiforme Enzephalopathien (*Spongiform Encephalopathy Advisory Committee – SEAC*) gibt folgende Erklärung ab: „Das SEAC hat 10 Fälle von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) untersucht, die bei Personen unter 42 Jahren aufgetreten sind und kürzlich von der staatlichen Untersuchungsstelle für CJD in Edinburgh festgestellt wurden. Der Ausschuß ist zu dem Schluß gelangt, daß die Überwachungsstelle damit ein bisher unbekanntes, konsistentes Erkrankungsmuster identifiziert hat. Eine Prüfung der Krankheitsgeschichte der Patienten, genetische Analysen und die Berücksichtigung möglicher anderer Ursachen, wie z.B. intensiverte Ermittlungen haben keine schlüssige Erklärung für diese Fälle geliefert. Obwohl es keinen direkten Beweis für den Zusammenhang gibt, läuft auf der Grundlage der verfügbaren Informationen und in Abwesenheit jeglicher glaubhafter Alternative die wahrscheinlichste Erklärung darauf hinaus, daß es in diesen Fällen zu einem Kontakt mit dem BSE-Erreger gekommen ist, und zwar vor der Einführung der Bestimmung über die Vernichtung bestimmter boviner Innereien im Jahr 1989. Dies gibt Anlaß zu großer Besorgnis“. Der britische Gesundheitsminister Dorell gibt diesen Bericht am selben Tag im Unterhaus bekannt.

21. März 1996 Der britische Gesundheitsminister erklärt in einem BBC-Interview, daß er die Schlachtung aller 11 Millionen britischer Rinder für eine denkbare Option hält.

In Deutschland fordert die Bundestierärztekammer Bundesgesundheitsminister Horst Seehofer in einem Brief u.a. dazu auf, sofort die Grenzen für den Import von britischem Rindfleisch zu schließen.

22. März 1996 In Deutschland erlassen Bundesgesundheits- und Bundeslandwirtschaftsministerium Dringlichkeitsverordnungen für ein Importverbot von Rindern und bestimmten Produkten aus GB und der Schweiz (Verkündung im BAnz. am 23. März). Zu diesem Zeitpunkt haben bereits 7 weitere EU-Mitgliedstaaten sowie Singapur und Neuseeland Importverbote verfügt. Die nationalen Alleingänge werden von der EU-Kommission ausdrücklich toleriert, da jeder Mitgliedstaat das Recht habe, vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen, wenn Gefahr für die Gesundheit von Menschen und Tieren bestehe.

27. März 1996 Die EU-Kommission erläßt auf der Grundlage eines Votums des Wissenschaftlichen Veterinärschusses vom 22. März eine Entscheidung, die die zum Schutz gegen die BSE zu treffenden Dringlichkeitsmaßnahmen regelt (96/239/EG). Die britische Regierung bemüht sich vergebens, das Exportverbot zu verhindern, es tritt am 28. März in Kraft:

Artikel 1

In Erwartung einer Gesamtlageprüfung und unbeschadet der zum Schutz gegen die BSE erlassenen gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften wird der Versand von

- lebenden Rindern, Rindersamen und Rinderembryonen, Rindfleisch, geschlachtet in Großbritannien,
- Erzeugnissen von Rindern, die in Großbritannien geschlachtet worden sind und welche geeignet sind als Lebensmittel oder Tierfutter verwendet zu werden und Produkte, die bestimmt sind für die Verwendung bei der Herstellung von Medizinalprodukten, Kosmetika und pharmazeutischen Erzeugnissen,
- Fleisch und Knochenmehl, das von Säugetieren stammt, aus dem Hoheitsgebiet von Großbritanniens nach den anderen Mitgliedstaaten und nach Drittländern untersagt.

[...]

Artikel 3

Großbritannien übermittelt der Kommission jede zweite Woche einen Bericht über die Anwendung der in Übereinstimmung mit den gemeinschaftlichen und einzelstaatlichen Vorschriften zum Schutz gegen die BSE getroffenen Maßnahmen.

Artikel 4

Großbritannien wird gebeten, weitere Vorschläge vorzulegen über die Bekämpfung der BSE in Großbritannien [...]

28. März 1996 In Deutschland erlassen das Bundesgesundheits- und das Bundeslandwirtschaftsministerium Regelungen zur Kontrolle des EU-Exportverbotes. Danach werden amtliche Zertifikate vorgeschrieben, die bescheinigen, daß Tiermehle nicht aus GB und daß Rinder, Fleisch und Fleischerzeugnisse nicht aus GB oder der Schweiz stammen. Sie dürfen außerdem nicht aus einem Bestand kommen, in dem BSE aufgetreten ist. Dies gilt für den Handel innerhalb der EU und für Einfuhren aus Drittländern (Verkündung im BAnz. am 29. März).

Gleichzeitig wird vom Bundeslandwirtschaftsministerium die EU-Entscheidung vom 27. März in nationales Recht umgesetzt.

01. April 1996 Die Bundesländer berichten über ihr Vorgehen mit aus Großbritannien importierten Rindern. In Brandenburg werden 49 Tiere unschädlich beseitigt, da bei diesen nicht einwandfrei nachgewiesen werden konnte, daß sie aus BSE-freien Beständen stammen. In Mecklenburg-Vorpommern stehen die Importtiere so lange unter Beobachtung, bis ihre BSE-Freiheit gewährleistet ist. Bayern hat von den 477 Importtieren schon 1995 elf unschädlich beseitigt, da sie aus BSE-Beständen kamen. Weitere 64 Rinder mit ungesicherter Herkunft unterliegen Beobachtung und einem Vermarktungsverbot.

01.-03. April 1996 Die EU-Agrarminister einigen sich auf ein Aktionsprogramm, das sich in vier Bereiche gliedern läßt:

- Verbraucherschutz
- Tilgung der Seuche in GB
- Wiederherstellung des Verbrauchervertrauens
- Marktstabilisierung

Etwa 4,5 Millionen britische Rinder im Alter über 30 Monaten sollen – ohne Angabe eines Stichtages für die Altersgrenze – unschädlich beseitigt werden. Dies will man durch Tötung von jährlich zirka 800.000 Tieren erreichen. Die EU beteiligt sich zu 70% an den Ausgleichszahlungen an die betroffenen Landwirte. Die Kosten für die unschädliche Beseitigung der Tierkörper muß GB alleine tragen. Auch SBO von Rindern, die jünger als 30 Monate sind, werden von der Nahrungs- und Futtermittelkette ausgeschlossen. Für Milch und Milchprodukte sind aus gesundheitlichen Gründen keine Maßnahmen erforderlich.

Für den Monat April sind Stützungskäufe von bis zu 50.000 Tonnen Rindfleisch durch die EU vorgesehen, auch unter 30 Monate alte Rinder aus GB werden in die Intervention einbezogen. Das Importverbot für schweizer Rindfleisch wird aufgehoben.

Fachleute betonen auf einer Konferenz der Weltgesundheitsorganisation (WHO), daß ein direkter Zusammenhang zwischen BSE und CJD nach wie vor wissenschaftlich nicht belegt sei. Milch und Milchprodukte seien sicher. Zum Schutz vor BSE legen sie einen Maßnahmenkatalog vor, wonach v.a. keinerlei Teile von Rindern mit BSE-Verdacht oder Produkte daraus in die Nahrungskette gelangen dürfen. Die Empfehlung gilt auch für Tierarten mit ähnlichem Krankheitsbild, wie beispielsweise für Scrapie.

11. April 1996 Die Niederlande beginnen mit der unschädlichen Beseitigung von etwa 64.000 aus GB importierten Kälbern. In Frankreich sollen etwa 80.000 Tiere beschlagnahmt und geschlachtet werden. Für weitere 27.000 Tiere in Belgien sind noch keine Maßnahmen vorgesehen. Auch diese Länder erhalten von der EU 70% Ausgleichszahlungen.

29./30. April 1996 Die EU-Agrarminister beschließen die Aufrechterhaltung des Ausfuhrverbotes aus Großbritannien als Schutzmaßnahme für die Gesundheit der Bevölkerung der Mitgliedstaaten. Großbritannien legt ein Programm für die selektive Schlachtung vor.

14. Mai 1996 Der EU-Gesundheitsrat beschließt die Einsetzung eines wissenschaftlichen Ausschusses mit Vertretern aus Human- und Veterinärmedizin, des öffentlichen Gesundheitswesens, der Tiergesundheit, der Toxikologie und der Biologie, um die Frage des Zusammenhanges zwischen BSE und CJD zu klären. Außerdem soll er die Kommission wissenschaftlich beraten und Handlungsempfehlungen formulieren.

28. Mai 1996 Die Europäische Kommission sendet ein Inspektionsteam nach Großbritannien, das die dort gemäß den Entscheidungen der Gemeinschaft getroffenen Maßnahmen zur Bewältigung der Krise überwachen soll. In der Folge wurden weitere Inspektionen im Juli und anschließend im September-Oktober in Großbritannien, aber auch in anderen Mitgliedstaaten durchgeführt.

05. Juni 1996 Sitzung der Generaldirektoren für Forschung der Mitgliedstaaten. Darauf basierend arbeitet die Europäische Kommission einen Aktionsplan aus, mit dem Ziel, die Forschungsarbeiten besser zu koordinieren und das CJD-Überwachungssystem zu verbessern.

11. Juni 1996 Die EU-Kommission entscheidet sich für eine teilweise Aufhebung des Exportverbotes von Rinderprodukten aus Großbritannien. Mit dem Beschluß der EU-Kommission (96/362/EWG) wurde die Entscheidung 96/239/EG vom 27. März 1996 vor allem dahingehend geändert, daß das Exportverbot für Rindersperma ,für das gemäß Richtlinie 88/407/EWG nur als gesund anerkannte Stiere für die Entnahme ausgewählt werden, Talg und Gelatine aufgehoben wird. Formell trat die Änderung am 12. Juni in Kraft. Rindersperma darf ohne weitere Auflagen exportiert werden; für Talg und Gelatine werden Herstellungsverfahren wie die Säure- und Laugenbehandlung und das ordnungsgemäße Erhitzen festgelegt. Darüberhinaus dürfen Rinder mit Anzeichen von BSE und Tiere, die älter sind als 30 Monate nicht als Ausgangsmaterial verwendet werden.

Die Aufhebung des Embargos wird allerdings erst dann wirksam, wenn Großbritannien ein sicheres Herstellungsverfahren und eine gesicherte Herkunft der Tiere und der Produkte garantieren kann. Außerdem muß jedes einzelne Erzeugnis dem Veterinärausschuß vorgelegt und von diesem einzeln zur Versendung genehmigt werden. Für Deutschland besteht allerdings bis September 1996 aufgrund der BSE-Verordnung vom 22. und 28. März ein generelles Einfuhrverbot.

21./22. Juni 1996 Der Europäische Rat stimmt dem von der Europäischen Kommission vorgelegten Aktionsrahmen zur Ausrottung von BSE in Großbritannien zu und regelt somit die politischen Schwierigkeiten in dieser Frage. Es wurde vereinbart, daß nach Inkrafttreten des Aktionsrahmens derzeitige Beschränkungen für den Export von britischen Rindererzeugnissen in die anderen Staaten der Europäischen Union und in die Drittländer schrittweise gelockert werden sollen.

Dieser Aktionsplan sieht vor:

- Das selektives Schlachten von Tieren aus Kohorten der Geburtsjahrgänge zwischen 1989 und 1993, für die ermittelt wurde, daß sie höchstwahrscheinlich infiziertes Tiermehl aufgenommen haben
- Die Einführung eines verbesserten Systems zur individuellen Identifizierung von Rindern zur Rückverfolgbarkeit von Tieren (Passsystem)
- Die Verbesserung der Kontrollen von Firmen für die Herstellung von Tierfutter
- Eine ausführliche veterinärmedizinische Untersuchung in jedem von BSE betroffenen landwirtschaftlichen Betrieb, um die zu schlachtenden Tierkohorten zu ermitteln.

Juli 1996 Die Europäische Kommission erläßt eine Richtlinie zur Inaktivierung des BSE-Erregers bei der Verarbeitung von Tier- und Säugetierabfällen (96/449/EWG). Diese Entscheidung soll am 01.04.1997 in Kraft treten und nur ein einziges Verfahren zur Herstellung von Tiermehlen zulassen. Es schreibt eine Behandlung der Tierkörper bei 134 °C für 20 Minuten und 3 bar Druck vor.

02. Juli 1996 Von der EU-Kommission wird eine Änderung der Verordnung (2081/92/EWG) zum Schutz von geographischen Angaben und Ursprungsbezeichnungen für Agrarerzeugnisse und Lebensmittel vorgeschlagen (KOM (96)266 endg. – 96/0159(CNS), ABl.Nr. C 241/96 S.7). Diese Änderung beinhaltet, daß aus der Etikettierung der tatsächliche Ursprung des Erzeugnisses deutlich hervorgeht.

04. Juli 1996 Die britische Regierung erläßt eine Verordnung, nach der die Herkunft von Rindern anhand von Rinderpässen lückenlos nachgewiesen werden muß.

12. Juli 1996 Der Europäische Gerichtshof beschließt, den Antrag von Großbritanniens auf Aussetzung des Export-Verbotes zurückzuweisen (Rechtssache C-180 R, Bulletin des Europäischen Gerichtshofs Nr. 20/96). „Die vorstehende Prüfung hat zwar gezeigt, daß die Aufrechterhaltung des Ausfuhrverbotes [...] wahrscheinlich einen wirtschaftlichen Schaden nach sich ziehen und daß dieser Schaden nur schwer wiedergutzumachen sein wird [...]. Dieser Schaden ist jedoch eher in Kauf zu nehmen, als der schwere Schaden für die Gesundheit der Bevölkerung, den die Aussetzung der streitigen Entscheidung nach sich ziehen könnte [...].“

13. Juli 1996 In einem weiteren Verfahren vor dem Europäischen Gericht erster Instanz wurde von einer Berufsvereinigung (*National Farmers Union*) und vier in der Rinderindustrie tätigen Gesellschaften eine Aussetzung des Vollzugs der Kommissionsentscheidung beantragt. Der Antrag auf einstweilige Anordnung wurde vom Gericht erster Instanz durch Beschluß vom 13.07.96, Rechtssache T-76/96R, zurückgewiesen.

17. Juli 1996 Das Europäische Parlament beschließt die Einsetzung eines nichtständigen Untersuchungsausschusses für BSE. Die Aufgabe dieses Ausschusses besteht darin, „unbeschadet der nationalen und gemeinschaftlichen Gerichte behauptete Verstöße gegen das Gemeinschaftsrecht bzw. Mißstände bei der Anwendung desselben im Zusammenhang mit BSE zu prüfen“. Entsprechend diesem Auftrag wurde die Prüfung der behaupteten Verstöße bzw. der Mißstände bei der Anwendung des Gemeinschaftsrechts in fünf Kapitel unterteilt. Drei Kapitel beziehen sich auf schuldhafte und fahrlässige Verhaltensweisen des Vereinigten Königreichs, des Rates und der Kommission; in einem weiteren Kapitel wird die mögliche Ermittlung und Zuweisung von Verantwortlichkeiten bei Rat und Kommission untersucht, und in einem abschließenden Kapitel wird die politische Haftbarkeit der Kommission bewertet.

19. Juli 1996 Die deutsche Bundesregierung erläßt die „Verordnung zur Änderung von Vorschriften zum Schutz der Verbraucher vor der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE-Verordnung)“, durch die die BSE-Dringlichkeitsverordnungen vom 22. bzw. 28. März 1996 in Übereinstimmung mit dem europäischen Gemeinschaftsrecht in unbefristetes Recht überführt werden, da diese Dringlichkeitsverordnungen nur eine befristete Gültigkeit von 6 Monaten hatten. Diese neue Verordnung ist weitgehend inhaltsgleich mit den Dringlichkeitsverordnungen, allerdings erweitert um einen Zusatz, der klarstellt, daß auch Gegenstände, Instrumente, Verbandstoffe und chirurgisches Nahtmaterial dem „Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos durch BSE bei Arzneimitteln“ (AMG-BSE-Verordnung) unterliegen, sofern sie nach dem Arzneimittelgesetz als Arzneimittel gelten. Weiterhin bezieht sich das Importverbot auch auf Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Lebensmitteln, Kosmetika und Medizinprodukte. Diese Verordnung tritt am 25. Juli 1996 in Kraft.

25. Juli 1996 Die EU-Kommission schlägt eine Änderung der Richtlinie 92/118/EWG vor, über die tierseuchenrechtlichen und gesundheitlichen Bedingungen für den Handel mit Erzeugnissen tierischen Ursprungs in der Gemeinschaft sowie für ihre Einfuhr in die Gemeinschaft, soweit sie diesbezüglich nicht den spezifischen Gemeinschaftsregelungen nach Anhang A Kapitel I der Richtlinie 89/662/EWG und – in bezug auf Krankheitserreger – der Richtlinie 90/425/EWG unterliegen. Diese beinhaltet die „Erstellung von Gemeinschaftslisten für die Betriebe, für die die zuständigen Behörden des Drittlandes der Kommission Garantien dafür geliefert haben, daß sie die gemeinschaftlichen Anforderungen erfüllen.“ (KOM (96) 393 endg. – 96/0197(CNS), ABL.Nr. C284/96, S. 18)

31. Juli 1996 Von der EU-Kommission wird eine Änderung der Verordnung EWG-Nr. 805/68 über die gemeinsame Marktorganisation für Rindfleisch vorgeschlagen. In dieser Verordnung geht es um die Verunsicherung der Verbraucher durch BSE und die Folgen für den Rindfleischmarkt. Es sollen Maßnahmen zur Stabilisierung des Marktes getroffen werden. Zu diesem Zweck muß die Erzeugung besser dem Verbrauchsniveau angepaßt werden. Dieses soll mit Zahlung von Sonderprämien an die Zuchtbetriebe und Stützungskäufen geschehen (KOM (96) 422 endg. – 96/0211 (CNS), ABL.Nr. C 300/96, S. 16).

Als weitere Maßnahme schlägt die Kommission eine Änderung der Verordnung Nr. EWG-Nr. 2328/91 zur Verbesserung der Effizienz der Agrarstruktur vor. Diese regelt die Vergabe von Beihilfen für Investitionen im Bereich der Rindfleischerzeugung in Abhängigkeit von der Besatzdichte mit Fleischrindern pro Hektar Futteranbaufläche (KOM (96) 422 endg. – 96/0213 (CNS), ABL.Nr. C 300/96, S. 20).

02. August 1996 Aus Ergebnissen einer 5 Jahre andauernden Studie in GB geht hervor, daß Kälber von an BSE erkrankten Kühen ebenfalls erkranken können und somit eine Übertragung von Kuh auf Kalb doch möglich ist.

05. August 1996 In Deutschland tagt eine Expertenkommission von Bund, Ländern und Forschungseinrichtungen über diese neuen Erkenntnisse der Übertragbarkeit von BSE von der Kuh auf das Kalb. Für die in Deutschland stehenden, aus GB importierten Rinder werden eine Reihe von Maßnahmen getroffen. Sofern die Herkunft aus BSE-freien Beständen nicht sicher nachgewiesen werden kann, werden die Kälber unter Beobachtung gestellt und ein Abgabeverbot ausgesprochen.

29. August 1996 Wissenschaftler aus Oxford sagen ein Ende der BSE-Epidemie für das Jahr 2001 voraus.

19. September 1996 Die britische Regierung setzt den Plan zur Schlachtung von 150.000 Rindern aus und stützt sich dabei auf eine Studie der Universität Oxford, wonach nur die Schlachtung von 40.000 Rindern notwendig wäre.

23. September 1996 Das Bundesministerium für Gesundheit gibt bekannt, daß in Deutschland bisher keine neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vorgekommen ist.

02. Oktober 1996 Von der Europäischen Kommission werden zwei Vorschläge für Verordnungen verabschiedet und dem Rat vorgelegt:

- Erstellung eines Systems zur Kennzeichnung und Registrierung von Rindern (KOM (96) 460 endg. – 96/0228 (CNS) ABL.Nr. C349/96, S. 10)

- Etikettierung von Rindfleisch und Rindfleischerzeugnissen (KOM (96) 460 endg. – 96/0229 (CNS) ABL.Nr. C349/96, S. 14).

Der Wissenschaftliche Ausschuß für Kosmetologie hält die Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung von kosmetischen Erzeugnissen, die Gewebeflüssigkeit von Rindern, Ziegen und Schafen aus dem Hirn, der im Rückenmark und den Augen dieser Tiere enthaltenen sowie davon abgeleitete Zusatzstoffe beinhalten, für nicht ausgeschlossen. Er befürwortet daher die von der Kommission vorgeschlagene Maßnahme, nach der solche Erzeugnisse ab dem 01. Juli 1997 nicht mehr vermarktet werden können.

07. Oktober 1996 Tagung des Rates der Forschungsminister der EU, die Bereitstellung erforderlicher Mittel für die BSE-Forschung fordert.

09. Oktober 1996 Beschluß des Beratenden Verbraucherausschusses zur Minimierung der Risiken für die öffentliche Gesundheit und die Sicherheit der Nahrungsmittel. Der Maßnahmenkatalog enthält Kapitel zu folgenden Punkten:

- Praktische Maßnahmen und Kontrolle
- Tierfutter und Wiederkäuerabfälle
- Nachweis von BSE und Überwachung der Tiere

- Forschung
- Kennzeichnung
- Produkthaftung
- Information der Öffentlichkeit
- Risikobewertung
- Vertretung der Verbraucher
- Politik und Verfahren zur Herstellung von Lebensmitteln in der EU.

14. Oktober 1996 Der EU-Ministerrat beschließt eine Anhebung der Interventionskäufe zur Stützung des Rindfleischmarktes um 60.000 Tonnen auf 460.000 Tonnen.

23. Oktober 1996 Der Londoner Mediziner John Collinge erklärt auf einer Pressekonferenz, es gebe ernstzunehmende Hinweise auf eine Verbindung zwischen BSE und den neuen CJD-Varianten

26. Oktober 1996 Die britische Regierung gibt die Schlachtung von bisher 730.000 Rindern im Alter über 30 Monaten bekannt. Weitere 400.000 Rinder sollen noch getötet werden.

28. Oktober 1996 Die EU-Agrarminister einigen sich auf eine Frühvermarktungs-Prämie für Kälber, die von der EU-Kommission an Rinderzüchter gezahlt werden soll, die ihre Kälber frühzeitig zur Schlachtung bringen. Damit sollen die Überkapazitäten an Rindfleisch auf dem durch die BSE-Krise zusammengebrochenen Markt abgebaut und die Preise verbessert werden.

06. November 1996 Die Bundesregierung billigt eine Verordnung zur Änderung von Vorschriften zum Schutz der Verbraucher vor der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE-Verordnung). Danach dürfen Gehirn, Rückenmark und Augen von über 12 Monate alten Schafen und Ziegen aus GB und Frankreich nicht mehr nach Deutschland verbracht und auch nicht mehr für Lebensmittel und Kosmetika verwendet werden.

27. November 1996 Epidemiologen gehen von mehreren hundert neuen CJD-Fällen pro Jahr aus. Der Höhepunkt der Neuerkrankungen werde im Jahr 2003 erreicht.

30. November 1996 Die Schweiz will ab dem 1. Januar 1997 Rindfleischimporte aus der EU einschränken. Importrindfleisch muß garantiert frei sein von Innereien und Nervengewebe, die als die wahrscheinlichsten Überträger von BSE gelten. Weiterhin werden nur noch Rinder, Schafe und Ziegen zur Einfuhr aus Ländern zugelassen, in denen das Verfüttern von tierischen Proteinen, außer Milcheiweiß und Fischmehl, verboten ist.

05. Dezember 1996 Laut Beschluß der EU-Forschungsminister wird das bis 1998 laufende vierte Forschungsprogramm der EU um 100 Millionen Ecu aufgestockt. Der ursprüngliche Gesamtumfang betrug 13 Milliarden Ecu. Allein die Forschung zur Übertragbarkeit der Rinderseuche BSE auf den Menschen soll davon 35 Millionen Ecu erhalten.

24. Dezember 1996 In Frankreich müssen auf Anweisung der Regierung, als Vorsorgemaßnahme gegen eine Übertragung von BSE auf den Menschen, mehrere Fertiggerichte vom Markt genommen werden, die britisches Rindfleisch enthalten,

Januar 1997 In GB wurden bisher 171.000 BSE-Fälle offiziell gemeldet. Seit März 1996 sind 1,6 Millionen Tiere geschlachtet worden. Fünfzehn Briten sind in den vergangenen zwei Jahren an vCJD erkrankt und gestorben. Ein vCJD-Fall wurde aus Frankreich gemeldet. Auch in Deutschland wird der Tod eines Menschen mit BSE in Verbindung gebracht.

18. Januar 1997 Aus Höxter in Nordrhein-Westfalen wird nach vier zwischen 1992 und 1994 in Deutschland aufgetretenen Erkrankungen an BSE wieder ein erkranktes Tier gemeldet. Es handelt sich hierbei um ein Rind der Rasse Galloway, namens „Cindy“. Nach den bisherigen Erkenntnissen soll es sich um ein Rind handeln, das 1992 von einem aus GB importierten Muttertier in Deutschland geboren wurde. Die Identität des Rindes kann aber nicht restlos geklärt werden, daher wird eine Genomanalyse eingeleitet.

21. Januar 1997 Die Europäische Kommission verbietet die Vermarktung von kosmetischen Produkten, in denen Rohstoffe aus Rindern, Schafen oder Ziegen enthalten sind.

22. Januar 1997 Auf der Sitzung des Krisenstabes im Bonner Bundesernährungsministeriums wird beschlossen, daß alle in Deutschland gehaltenen Rinder, die aus GB oder der Schweiz stammen getötet und unschädlich beseitigt werden, um den Schutz der Verbraucher vor der Rinderseuche BSE sicherzustellen.

27. Januar 1997 Die Frühvermarktungsprämie für Kälber soll laut Beschluß der EU-Kommission rückwirkend zum 20.01.1997 erhöht werden, in Abhängigkeit vom Schlachtgewicht der Tiere.

29. Januar 1997 Eine Eilverordnung des Bundesernährungsministeriums „zum Schutz gegen die Spongiforme Rinderenzephalopathie (BSE-Schutzverordnung)“ tritt in Kraft. Angeordnet wird die Tötung aller in Deutschland gehaltenen Rinder durch die zuständigen Landesbehörden, sofern die Tiere aus GB, Nordirland oder der Schweiz stammen. Von dieser Maßnahme sind in Deutschland ca. 5.200 Rinder betroffen. Die rund 14.000 Nachkommen dieser Tiere werden unter behördliche Beobachtung gestellt.

31. Januar 1997 Die Europäische Union wird 70% der Schlachtkosten der BSE-gefährdeten Rinder in Deutschland übernehmen.

05. Februar 1997 Landwirte in ganz Deutschland ziehen vor Gericht, um die Eilverordnung zur Tötung der importierten Rinder anzufechten.

Unregelmäßigkeiten bei der Kennzeichnung der Herde werfen die Frage auf, ob es sich bei „Cindy“ (s. 18.01.1997) um das britische Importrind „Rita“ handelt.

19. Februar 1997 Das Europäische Parlament verabschiedet eine BSE-Resolution als Konsequenz der Fehlleistungen der EU-Kommission bei der Bekämpfung des Rinderwahnsinns. Damit wurde die 6-monatige Arbeit des BSE-Untersuchungsausschusses abgeschlossen. Dessen Forderungen sollen bis Ende November 1997 umgesetzt werden. Im Endbericht dieses Ausschusses wird die Hauptschuld an der BSE-Katastrophe der britischen Regierung zugeschrieben.

22. Februar 1997 Ein in Irland entwickelter Test kann nach Angaben des Herstellers (*Enfer Scientific*) innerhalb weniger Stunden nachweisen, ob zu untersuchendes Rindfleisch frei von BSE-Erregern ist. Bei bisherigen Tests wird Hirngewebe entnommen und dessen Analyse nimmt 14 Tage in Anspruch. Bei der Neuentwicklung wird im Gegensatz dazu mit Nervenzellen gearbeitet.

10. März 1997 In der Sitzung des Zentralen Krisenstabes wurde das Ergebnis der Genomanalyse von „Cindy“ mitgeteilt:

1. Das betroffene BSE Rind „Cindy“ ist nicht die F1-Tochter der aus GB importierten „Camelia“.
2. Cindy ist auch nicht „Camelia“ selbst.
3. Cindy ist mit 95%iger Wahrscheinlichkeit „Scottish Queen“, die aus GB direkt importiert wurde.
4. Der fünfte in Deutschland bekannt gewordene BSE-Fall hat somit, wie die vier vorherigen Fälle auch, seinen Ursprung in GB. Deutschland gilt somit formal wieder als BSE-frei.

14. März 1997 Der Bundesrat verabschiedet eine Dauerverordnung, mit der die Bestimmungen der Eilverordnung über die Tötung von Rindern aus GB und der Schweiz abgesichert werden, da es nicht möglich sei, für jedes Einzeltier den Ansteckungsverdacht zu belegen. Die Tiere der ersten Tochtergeneration (F1-Generation) sollen nicht getötet, sondern nur unter amtliche Beobachtung gestellt werden.

Literatur:

1. Deutsches Tierärzteblatt 5/1996, 422
2. Deutsches Tierärzteblatt 6/1996, 526
3. Deutsches Tierärzteblatt 7/1996, 624
4. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/eudocs.htm>
5. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/3bse.htm>
6. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/eude2703.htm>
7. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/me96x.htm>
8. <http://www.mad-cow.org/final-EU.html>
9. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/euvetgui.htm>
10. <http://www.corpinfohub.com/bic/bicse.htm>
11. <http://www.who.ch/press/1996/pr96-28.html>
12. <http://europa.eu.int/en/comm/dg10/infcom/newspage/news-90.html>
13. <http://www.oie.org./press/a-250696.htm#Sec1>
14. <http://europa.eu.int/en/comm/opoce/we101.html>
15. <http://inet.uni-c.dk/~iaotb/rap05e.txt>
16. <http://europa.eu.int/en/comm/dg12/press/1996/pr141196.html>
17. <http://europa.eu.int/en/comm/spc/info-c/infoc963/de/euro.html>
18. <http://www.europarl.eu.int/dg3/sdp/backg/en/1996/b960902.htm#1>
19. <http://www.cybernet.dk/users/iacob/inqde.htm>
20. <http://www.uni-giessen.de/nutriinfo/bse.htm#staat>
21. <http://www.europarl.eu.int/script...6&p=dg7%5Cticom%5Cdata%5Cgpar.txt>
22. [http://www.bmggesundheits.de/presse/13\(28,30,51,60\)htm](http://www.bmggesundheits.de/presse/13(28,30,51,60)htm)
23. [http://www.zadi.de/BML/presse/pr10\(07,06,05,04,03\)/97.htm#g\(a,d,aa,i\)](http://www.zadi.de/BML/presse/pr10(07,06,05,04,03)/97.htm#g(a,d,aa,i))
24. [http://www.zadi.de/BML/presse/pr50\(25-48\)/96.htm#eins](http://www.zadi.de/BML/presse/pr50(25-48)/96.htm#eins)
25. <http://pluto.ecce-terram.de/zeit-archiv/CHRONIK.TXT.19970131.html>
26. <http://www.bundesregierung.de/inland/bpa/bro/jahrb95/00000865.htm>
27. <http://www.cma.de/pmdbv.htm>
28. <http://www.agraronline.com/beratung-foerdermittel/04-02-97-2.htm>
29. <http://www.agraronline.com/agrarnews/05-02-97-1.htm>
30. <http://www.dainet.de/aid/zeitschr/vd/vd-11-96-.htm>
31. <http://www.bmggesundheits.de/presse>
32. <http://www.welt.de/harvest/suche?...%22&errorflag=0&maxresultflag=500>

Programm der britischen Regierung zur Ausrottung von BSE

Das britische *Ministry of Agriculture, Fisheries and Food* - zu vergleichen mit dem Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten in Deutschland - hat am 31.05.96 dieses Programm herausgegeben. Es werden darin alle bisher getroffenen Entscheidungen und durchgeführten Aktionen im Zusammenhang mit der Rinderseuche BSE beschrieben. Außerdem wird ein kurzer Überblick über wissenschaftliche Studien gegeben.

Die britische Regierung beschäftigt sich seit 1988 mit der Rinderseuche BSE. Alle bisherigen Maßnahmen berücksichtigten folgende Ziele:

- An erster Stelle soll der Verbraucher vor jeglichem Risiko geschützt werden, das von BSE ausgeht - vorausgesetzt, daß Rindfleisch und Rindfleischerzeugnisse von infizierten Tieren BSE auf den Menschen übertragen könnten.
- An zweiter Stelle steht die Ausrottung von BSE in britischen Rinderherden.
- Darüber hinaus soll die Übertragung von BSE auf andere Spezies vermieden werden.

Die BSE-Seuche Die Aktionen zur Ausrottung von BSE und die Maßnahmen zum Schutz der menschlichen Gesundheit finden auf verschiedenen Ebenen statt. Ein konsequentes Durchgreifen der Behörden bei der Kontrolle landwirtschaftlicher Betriebe, beim Transport und auf den Schlachthöfen ist notwendig. Betriebe, in denen Tierkadaver verarbeitet und Futtermittel hergestellt werden, müssen streng kontrolliert werden.

Die verantwortlichen Institutionen für die Durchführung der Gesetze sind:

in Großbritannien:	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (MAFF)
(Schottland, Wales, England)	State Veterinary Service
	Meat Hygiene Service (seit April 1995)
	in Zusammenarbeit mit dem Department of Health
in Nordirland:	Department of Agriculture
	Veterinary Service

Seit 1995 hat der Meat Hygiene Service den nationalen Behörden mehr Autorität zur Durchführung von Kontrollen auf Schlachthöfen und anderen fleischverarbeitenden Betrieben eingeräumt. Außerdem erhielten sie die Möglichkeit, Änderungen schnell durchzuführen.

aus Sicht der britischen Regierung (Stand: 31.05.96)

Anders als die Maul- und Klauenseuche und die Europäische Schweinepest ist BSE nicht hochgradig ansteckend. Man zählt BSE zu der Gruppe der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien. Es wird davon ausgegangen, daß der Erreger ein Prionenprotein ist. Die Inkubationszeit beträgt etwa 5 Jahre. Die Infektion erfolgte unter Feldbedingungen offensichtlich durch die orale Aufnahme von kontaminiertem Tierfutter und nicht durch eine direkte Übertragung von Tier zu Tier. Unter experimentellen Bedingungen ist eine solche Übertragung aber möglich. Die Weitergabe von der Mutter auf das Kalb ist spekulativ.

BSE trat erstmals im November 1986 in Großbritannien auf. In Deutschland, Dänemark, Portugal, Irland, Italien, Schweiz, Oman und den Falkland Inseln gab es Fälle von BSE bei Importrindern aus Großbritannien. Außerdem wurde über BSE bei einheimischen Rindern aus Frankreich, Portugal, Irland und Schweden berichtet.

Es gibt zwei Hauptziele, auf die auch das wissenschaftliche Interesse gerichtet ist:

- Eine Übertragung von BSE auf andere Rinder über die Fütterung soll ausgeschlossen werden.
- Die Übertragung von BSE auf den Menschen über die Nahrungskette ist zu verhindern. Dabei soll so gehandelt werden, als ob die Möglichkeit einer Infektion des Menschen durch Rindfleisch und Rindfleischprodukte bestehe.

Epidemiologische Studien werden seit Mai 1987 unternommen, um klinische Symptome von BSE frühzeitig zu erkennen und sichere Daten zu deren Verbreitung, Inkubationszeit, geographischer Verteilung und Übertragung zu erhalten. Damit soll auch herausgefunden werden, ob es sich bei BSE tatsächlich um eine neue Erkrankung handelt. Simulationsstudien haben gezeigt, daß die Seuche erstmals in den Jahren 1981/82 aufgetreten sein muß. Weiterhin sind Fragen zu den Ursachen und der Entstehung der Seuche zu klären. So ist es wichtig zu erfahren, ob genetische Faktoren oder Vergiftungen eine Rolle spielen und welche möglichen Infektionsquellen in Frage kommen.

Erste Maßnahmen der britischen Regierung waren die Besuche auf landwirtschaftlichen Betrieben, um einen Fragebogen zu erstellen. Tierärztliche Praxen wurde ersucht, verdächtige Fälle den Behörden mitzuteilen. Bis Dezember 1987 waren 200 Fälle bekannt. Auch in Herden ohne Zukäufe und ohne Kontakt zu Schafen und Ziegen stieg die Zahl der BSE-Fälle an.

In Milchvieh-Herden ist die Zahl der neuerkrankten Tiere größer als bei fleischliefernden Rindern. Eine Erklärung hierfür könnte der größere Anteil von *mammalian meat and bone meal* (MBM, also Fleisch- und Knochenmehl von Säugetieren) in deren Futter sein. Außerdem ist auffällig, daß im Süden Englands sowie in Nordirland die Wahrscheinlichkeit einer BSE- Erkrankung größer ist als in anderen Landesteilen. Auf der Insel Guernsey tritt BSE fünfmal häufiger auf als auf der Insel Jersey, obwohl auf Guernsey nur halb so viele Rinder leben.

Tierkörpermehl scheint das wahrscheinlichste Vehikel zur Übertragung von BSE zu sein, vor allem wenn dies den Kälbern im 1. Lebensjahr zugefüttert wird. Kälber erhalten mehr Fleisch- und Knochenmehl pro Futterration als adelte Tiere. Rinder, denen das Tierkörpermehl erst zugefüttert wird, wenn sie ausgewachsen sind, überleben selten die Inkubationszeit von etwa 60 Monaten. Sie werden in der Regel geschlachtet, bevor die ersten Symptome der bovinen spongiformen Enzephalopathie auftreten.

Im Herbst 1988 zeigte ein von der britischen Regierung in Auftrag gegebene Gutachten über die Verfahren in den Tierkörperbeseitigungsanstalten, daß der Verbrauch von organischen Lösungsmitteln teilweise drastisch reduziert wurde und somit im Zusammenhang mit dem Auftreten von BSE stehen könnte.

Der Verkauf und die Verfütterung von Fleisch- und Knochenmehl erfolgt in der Regel lokal am Herstellungsort. Dies könnte auch das geographische Verteilungsmuster erklären: Im Norden Englands und in Schottland wurden nach wie vor organische Lösungsmittel verwendet. Dort waren weniger Tiere von der Seuche betroffen. Im Süden Englands und Nordirlands hingegen, wo mehr Rinder erkrankten, wurde zunehmend an organischen Lösungsmitteln gespart. Außerdem führte man auch die Grieben, die bei der Fettextraktion in den Tierkörperbeseitigungsanstalten entstehen, der Tierkörpermehlherstellung zu.

Es erkrankten 1986/87 auch Wildwiederkäuer in zoologischen Gärten Großbritanniens, von denen zumindest einige mit Fleisch- und Knochenmehl gefüttert worden waren. Die Anzahl der Neuerkrankungen, die sogenannte Inzidenz und die Prävalenz, also die Häufigkeit einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt, von Scrapie bei Schafen hingegen sind gleichgeblieben, die Menge an verbrauchtem Fleisch- und Knochenmehl ist unverändert. Zur Untersuchung eines möglichen genetischen Einflusses auf die Inkubationszeit wurden unterschiedliche Studien durchgeführt. Ein Zusammenhang konnte jedoch nicht sicher nachgewiesen werden.

Zwischen Juni 1988 und Mai 1996 wurden in Großbritannien insgesamt 57 Gesetze und Verordnungen erlassen, in denen die folgenden drei Hauptpunkte geregelt wurden:

1. Tierkörper und Tierkörpermehl werden aus der Nahrung aller Wiederkäuer komplett ausgeschlossen (seit dem 18.7.88).
2. Alle Tiere, bei denen der Verdacht auf BSE besteht, werden getötet und beseitigt.
3. SBO/SBM (specified bovine offals/ specified bovine material; das sind Gehirn, Rückenmark, Tonsillen, Thymus, Milz und Därme) von gesunden Schlachttieren müssen bei der Zerlegung entfernt und anschließend unter strikten Kontrollen unschädlich beseitigt werden.

Nach dem 1988 erlassenen Verbot der Verfütterung von Tierkörpermehl an Rinder erwartete die britische Regierung einen Rückgang der Anzahl der Neuerkrankungen bei den 2-jährigen Rindern für das Jahr 1991. Für 1992 wurde ein solcher Rückgang auch für 3-jährige und ab 1993 für 4-jährige und ältere Tiere erwartet. Waren es 1992/93 noch 1000 Verdachtsfälle pro Woche, so sollten es für das Jahr 1996 nur noch 200 pro Woche sein. Nach dem 18.7.88 geborene Rinder hätten nach der Erwartung der britischen Regierung somit nicht mehr an BSE erkranken dürfen.

„However“, es traten 1989 Fälle von BSE bei Rindern auf, die nach dem Verfütterungsverbot geboren wurden. Diese Tiere wurden BABs genannt, als Abkürzung für den Ausdruck ‘born after ban’, also geboren nach dem Verbot. Die Frage nach der maternalen oder horizontalen Übertragung von BSE wurde durch verschiedene Studien verneint. Die britische Regierung fand folgende Erklärung für das Auftreten von BABs: Es muß eine Kreuzkontamination des Rinderfutters durch Futter, das für Schweine oder Geflügel bestimmt ist, in den Futtermühlen stattgefunden haben. In Gebieten, in denen große Schweine- und Geflügelvorkommen sind, gab es auch vermehrt BABs. Ein Test zum Nachweis von artspezifischen Proteinen im Tierfutter bestätigte eine Kreuzkontamination. Als Folge dieser Erkenntnisse wurden seit September 1990 grundsätzlich keine SBOs mehr für die Herstellung von Tierfutter mehr zugelassen.

„However“, 1995 sind SBOs in Betriebe zur Fettextraktion geraten und es traten erneut Fälle von BSE bei Rindern auf, die nach dem Verbot von 1990 geboren worden waren.

Die Frage nach der möglichen maternalen Übertragung wurde wieder aktuell. Die britische Regierung war zu diesem Zeitpunkt der Meinung, daß selbst wenn es eine maternale oder auch eine horizontale Übertragung gäbe, so wäre sie doch so gering, daß BSE dennoch aussterben würde. Die Risiken einer solchen Übertragung waren nach Meinung der britischen Regierung gering. Die Studien dazu waren noch nicht abgeschlossen.

Die Ausgaben der Regierung für die Bekämpfung von BSE haben bis März 1996 eine Höhe von £ 150 Mio. erreicht. Diese Summe beinhaltet auch die Ausgaben zur Entschädigung der Landwirte und zur Tötung und unschädlichen Beseitigung aller 190.000 BSE-verdächtigen Rinder. Bei 160.000 von diesen bestätigte sich der Verdacht. Für die Forschung wurden £ 52 Mio. und für die Verwaltung £ 35 Mio. ausgegeben. Für 1996 werden Ausgaben in Höhe von insgesamt £ 260 Mio., für 1997 werden £ 760 Mio. und für 1998 £ 700 Mio. erwartet.

Auswirkungen der erstmals 1988 getroffenen Maßnahmen:

	Zahl der bestätigten BSE-Fälle	betroffene Herden in %
1992	36681	0,3
1993	34370	0,3
1994	23944	0,2
1995	14076	0,1
1996 (bis Mai)	8000	0,07

Die Gesamtzahl der britischen Rinder beträgt ca. 11,5 Mio. Tiere; davon sind ca. 40% Milchrinder und 60% Fleischrinder.

Als Antwort auf einen möglichen Zusammenhang zwischen CJD und BSE (März 1996) und das mangelnde Vertrauen der Verbraucher wurden folgende Maßnahmen getroffen, bei denen auch die Ratschläge der SEAC (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee) berücksichtigt wurden:

- Die Verfütterung von Tierkörpermehl an alle Wiederkäuer, Schweine und Geflügel wurde verboten.
- Der ganze Kopf des Rinderkadavers gilt von nun an als SBM.
- Die finanziellen Mittel für den Meat Hygiene Service wurden erhöht.
- Es darf kein Rindfleisch von Tieren, die älter als 30 Monate sind, in die menschliche Nahrungskette gelangen.
- Die Tötung und Beseitigung aller Rinder, die älter als 30 Monate sind, wurde beschlossen („at the end of their useful lives“). Darunter fallen bis Mai 1996 ca. 60.000 Tiere, und es sollen bis zum Ende des Jahres ca. 1 Mio sein.

Ab Juli 1996 soll ein nachvollziehbares System zur Identifikation der Herkunft von Rindern auch bei Transporten in Kraft treten. Rinderherden, in denen lange keine BSE-Fälle aufgetreten sind, sollen registriert und kontrolliert werden. Rinder, für die ein hohes BSE-Risiko besteht, sollen selektiert werden. Gleichzeitig wird ein Test angestrebt, mit dessen Hilfe BSE erkannt werden kann, bevor klinische Symptome auftreten.

Futtermittel scheinen eine große Rolle bei der Übertragung von BSE zu spielen. Deshalb existieren Programme zum Rückruf von Futtermittelchargen, die Fleisch- und Knochenmehl enthalten. Seit März 1996 besteht ein Verbot, solches Futter zu lagern. Diese Vorschrift gilt sowohl für die Landwirte als auch für die Hersteller.

Bis 1997 sollen die Studien zur maternalen Übertragung fertiggestellt werden. Bislang konnte dies in anderen Studien nicht nachgewiesen werden.

Es gibt, wenn man der britischen Regierung glaubt, keine wissenschaftliche Grundlage für den Vorschlag, alle Herden, in denen BSE aufgetreten ist, komplett zu töten. In anderen Ländern hatte diese Maßnahme bisher keinen meßbaren Einfluß auf die Häufigkeit des Vorkommens. In Großbritannien wird deshalb eine Selektion von ca. 80.000 Rindern mit hohem BSE-Risiko angestrebt. Die Auswahl soll nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Die Rinder sollen in drei Altersklassen eingeteilt werden. Darüber hinaus muß festgestellt werden, ob die Tiere kontaminiertes Futter, das bei anderen Rindern BSE hervorgerufen hat, zu sich genommen haben. Man hofft, so eine Risikoabschätzung zu erhalten.

Die britische Regierung verspricht sich von ihren getroffenen Maßnahmen eine Reduzierung von BSE für das Jahr 1996 um 15-30%, später um 40%. Darüber hinaus gehende Maßnahmen wären nach ihrer Meinung zu teuer im Verhältnis zum Erfolg.

Die Regierung ist überzeugt davon, daß durch ihre wissenschaftlich fundierte, klare und rigorose Strategie der Schutz der menschlichen und tierischen Gesundheit gewährleistet ist. Außerdem besteht nach ihrer Meinung 1996 kein wissenschaftlich beweisbares Risiko für den Verzehr von Rindfleisch.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Umsetzung der britischen Strategie nicht den gewünschten Erfolg gezeigt hat. Durch konsequenteres Durchgreifen und Durchsetzen der getroffenen Verordnungen hätte man eine weitere Ausbreitung der Rinderseuche BSE verhindern können. Es wäre außerdem ratsam gewesen, auch auf Stimmen von Wissenschaftlern vom „Kontinent“ zu hören. Es hätten so Geld, Zeit und etliche unnötig vergeudete Tierleben - nicht nur auf der Insel - gespart werden können. Nicht zu vergessen ist die Tatsache, daß die Bevölke-

zung nicht richtig aufgeklärt wurde und so nicht nur völlig verunsichert, sondern wahrscheinlich einem unnötigen gesundheitlichen Risiko ausgesetzt worden ist,

(vom 31.05.1996; herausgegeben vom Ministry of Agriculture, Fisheries and Food)

Schlußbetrachtung

BSE, Creutzfeldt-Jakob & Co - oder ist Wahnsinn ansteckend?

Jetzt haben Sie ein paar Kapitel dieses Heftes oder auch alles gelesen und vielleicht einiges über Prionenerkrankungen erfahren, was Sie vorher noch nicht genau wußten. Wahrscheinlich wurde Ihnen auch die eine oder andere Frage zu diesem Thema beantwortet. Es mag sein, daß sich neue Fragen auftaten. Auf einige Fragen fanden Sie hier allerdings keine direkte Antwort. So etwa auf die Frage: "Kann ich durch das Essen eines Rindersteaks jetzt an CJD erkranken und ist somit Wahnsinn ansteckend?" – Auch wir haben auf solche Fragen keine Antworten. Ähnliches gilt wohl auch für die vielen Wissenschaftler die sich auf experimenteller Ebene mit diesem Thema beschäftigen.

Eins ist uns allerdings aufgefallen, nämlich daß Wahnsinn wohl doch ansteckend sein muß. Gemeint ist nicht die Rinderseuche an sich, sondern vielmehr ihr Werdegang:

Nachdem die Nachricht von dieser neuen Erkrankung an die Öffentlichkeit gerät, kommen mit Ihr auch Unwissenheit und Spekulationen ans Licht. In den Läden bleiben die Verkäufer auf ihrem Rindfleisch sitzen. Selbst auf dem Land, wo man den Metzger schon jahrelang kennt, von dem man seine Ware bezieht, wird dieser plötzlich seine Wurst nicht mehr los. In den Supermärkten stapeln sich die Tierfutterdosen mit Rindfleisch. Nicht nur der Verbraucher ist ratlos, auch die Politiker in Europa reagieren verwirrt. Es werden Richtlinien und Gesetze erlassen. Kurz darauf treten neue Fälle von BSE auf und damit müssen neue Gesetze her. Die Europäische Union versucht BSE einzudämmen und gleichzeitig das Vertrauen des Kunden in Rindfleischprodukte zu stärken. Stützungskäufe von Rindfleisch sollen die Landwirte vor dem Untergang bewahren, Ausfuhrverbote wiederum das Festland vor BSE schützen. Fast jede Woche erreicht den Verbraucher die Nachricht, daß irgendwo in Europa wieder britisches Rindfleisch den Weg von der Insel in andere Länder gefunden hat. Einige Lebensmittelgeschäfte versichern auf Plakaten und in Werbeslogans, ihr Rindfleisch sei garantiert BSE-frei. Es treten spongiformen Enzephalopathien bei britischen Zootieren auf, die bis dahin unbekannt waren. Eine neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit wird entdeckt. Bis heute ist noch nicht geklärt, um welche Art von Erreger es sich überhaupt handelt. Ist es ein Prion oder doch ein unkonventionelles Virus?

Die Wissenschaftler können mit ihrem Ergebnissen und Statistiken auch nur wenig zur Klärung der Situation beitragen. Die ermittelten Zahlen, beispielsweise über die neue Variante von CJD, liegen zwischen einigen wenigen und über 20 000 Fällen in den nächsten Jahren. Die Politiker suchen sich aus dem Wust an Zahlen wieder die heraus, die ihnen am besten in den Kram zu passen scheinen. Schließlich geht es auch ums Geld und um Arbeitsplätze.

In all diesem Wirrwar bleibt die klare Information auf der Strecke. Es fehlt an wissenschaftlich begründeten zusammenfassenden Schriften und Informationsmöglichkeiten über das was bis heute schon bekannt ist. Eben um diesem Wahnsinn um dem Wahnsinn etwas Einhalt zu gebieten haben wir uns dem Thema Prionenerkrankungen gewidmet. Es sollte kein neues Heft über das Für und Wider von Rindfleischkonsum entstehen. In Spekulationen über die orale Übertragbarkeit von BSE auf den Menschen wollten wir uns nicht verheddern. Uns war vielmehr wichtig, daß es Ihnen durch die, in diesem Heft gewonnenen Informationen etwas leichter fällt, einen für Sie akzeptablen Weg im Umgang mit diesem Thema zu finden.

Glossar

-Helix: stabile Faltung eines Proteinbereichs, bei der durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Aminosäuren einer Kette eine schraubenförmige (helikale) Anordnung zustandekommt

β -Faltblattstruktur: stabile Faltung eines Proteinbereichs, bei der durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten Aminosäureketten eine blattartige Anordnung zustandekommt.

b-Turn: schleifenförmige Anordnung der Aminosäurekette

Akkumulation: Anhäufung

akzidentelle Infektion: Eine durch Unkenntnis oder Fahrlässigkeit verursachte Infektion.

Allel: alternative Zustandsform eines Gens

Aminosäuren: Proteine bestehen aus einer oder mehrer Ketten von Aminosäuren. Es gibt 20 Aminosäuren mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften. Die Aminosäurezusammensetzung und Reihenfolge, Sequenz, bestimmt die Eigenschaften des Proteins.

Amyloid: niedermolekulares Eiweiß, das sich wie Stärke anfärben läßt

amyotroph: muskelschwach

Apoptose: programmierter Zelltod, der das Gleichgewicht zwischen Neubildung von Zellen und kontrolliertem Verlust erhält

Ataxie: Störung der Bewegungsabläufe mit gestörter funktioneller Abstimmung der entsprechenden Muskelgruppen

autonomes Nervensystem: Nervensystem, das der Regelung von Organfunktionen dient und nicht unmittelbar dem Willen unterliegt (→ zentrales Nervensystem).

Autosom: die nicht geschlechtsbestimmenden Chromosomen eines Individuums. (Ggs → Gonosom).

autosomal dominant: Vererbungsweise eines Merkmals, dessen Gen auf einem → Autosom das heißt nicht auf einem Geschlechtschromosom liegt, und bei dem bereits das Vorhandensein des entsprechenden Gens auf einem der beiden homologen Chromosomen genügt, um das Merkmal in Erscheinung treten zu lassen.

Basalganglien: Gruppe von Endhirn- und Zwischenhirnkernen, in denen Vorprogramme für bestimmte Bewegungen gespeichert sind

beta-Faltblatt: → β -Faltblatt.

beta-Turn: → β -Turn.

bilateral: beidseitig

born after bans: (BABS) Rinder, die nach dem Verfütterungsverbot von Tierkörpermehl an Wiederkäuer vom 18.07.1988 geboren wurden.

bovin: Rinder betreffend, zum Rind gehörend, beim Rind auftretend

bovine spongiforme Enzephalopathie: (BSE, Rinderwahnsinn) Eine beim Rind vorkommende Erkrankung mit Störungen im zentralen Nervensystem. Charakteristisch sind die schwammartigen Veränderungen im Gehirn.

cDNA-Bibliothek: möglichst vollständige Sammlung der mRNA einer Zelle, eines Gewebes, eines Organs oder Organismus. Ausgangsmaterial für die Suche nach Proteinen oder Genen.

Cerebellum: Kleinhirn

Cerebrospinalflüssigkeit: Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit, auch als Liquor bezeichnet

Charge: Menge eines Produkts, das als Ergebnis eines zeitlich begrenzten Herstellungsprozesses erzeugt wurde und von einheitlicher Beschaffenheit ist

Chorea Huntington: erblich bedingte Bewegungsstörung, die sich durch unwillkürliche, arrhythmische Muskelzuckungen aller Körperteile und Grimassenschneiden äußert (im Volksmund auch Veitstanz genannt)

Chromosomen: größte Organisationseinheit innerhalb des Erbguts eines Organismus. Der Mensch hat zum Beispiel 46 Chromosomen.

Codon: Das Basentriplett eines Nucleinsäuremoleküls, das nach der Regel des Genetischen Codes den Einbau von Aminosäuren in Peptide steuert.

Computertomogramm: Röntgenschnittaufnahme, bei dem ein Computer mehrere Einzelbilder zu einem Gesamtbild aufbaut

C-Terminus: carboxyterminales Ende eines → Proteins. (Ggs → N-Terminus).

da, Dalton: Einheit für relative Molekulargewicht

Degeneration: Formale und funktionelle Abweichungen von der Norm im Sinne einer Minderwertigkeit.

deletieren: auslassen, ausschalten.

Deletion: Mutation, die mit dem Verlust eines oder mehrerer Basenpaare innerhalb eines Gens einhergeht. (Ggs → Insertion).

Demenz: Verlust erworbener intellektueller Fähigkeiten als Folge einer Hirnschädigung.

direkter Kontakt : Kontakt zwischen Individuen.

Disposition: Bereitschaft (Veranlagung, Verfassung) eines Körpers, bei einer entsprechenden Exposition gegenüber schädigenden oder krankmachenden Einflüssen mit der Ausbildung einer Krankheit zu reagieren.

Disulfid-Brücke: Verbindung zwischen Cysteinen innerhalb einer oder zwischen mehreren Aminosäureketten.

Elektroenzephalogramm: EEG, Aufzeichnung von Hirnströmen.

Elektrophysiologie: Physiologie: Wissenschaft von den normalen Lebensvorgängen; Elektrophysiologie: Physiologie der Erregungsvorgänge.

Embryotransfer: Komplex biotechnischer Maßnahmen zur Übertragung eines Embryos von einer Spenderin auf eine Empfängerin.

endogen: körpereigen.

Enzephalopathie: Sammelbegriff für nichtentzündliche Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns.

Epidemie: gehäuftes Auftreten einer bestimmten Infektionskrankheit in einem bestimmten Gebiet innerhalb eines bestimmten Zeitraumes.

Epidemiologie: Untersuchung der Faktoren, die die Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten in bestimmten Populationen bestimmen.

Europäische Schweinepest: (ESP) Beim Schwein vorkommende hoch ansteckende Erkrankung mit verschiedenartigen Veränderungen und großer wirtschaftlicher Bedeutung.

Exon: Einfach: für ein Protein kodierender Abschnitte eines Gens, in Wahrheit komplizierter. (Ggs → Intron).

Festliegen: Unfähigkeit der Tiere, aus eigener Kraft aufzustehen

Gen: Teil des Erbguts, der die Information für die Synthese eines Proteins enthält.

Genotyp: Ausprägung eines Lebewesens abhängig vom Erbgut. (Ggs → Phänotyp) Zum Beispiel haben Zwillinge den selben Genotyp.

Genprodukt: letzten Endes das Protein/Eiweiß selbst.

Gliagewebe: Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems; bildet nach Verletzungen Narbengewebe.

Gliose: Vermehrung faserbildender Glia (Stützgewebe), meist als Narbengewebe des zentralen Nervensystems.

Gonosom: Das geschlechtsdeterminierende Chromosom eines Individuums (Ggs → Autosom).

Glykoprotein: Protein mit Kohlenhydratanteil.

graue Substanz: aus Nervenzellen aufgebauter Anteil des Gehirns und des Rückenmarks (s. → weiße Substanz).

Grieben: Nebenprodukt der Fettgewinnung, ausgebratene Fettgewebsstücke.

Heat-Shock Proteins: (engl.) Proteine, deren Synthese bei Temperaturerhöhung gesteigert wird und die dann eine Schutzfunktion für andere Proteine ausüben.

heterologe Chromosomen: ungleiche Chromosomen eines Chromosomensatzes (Ggs → homologe Chromosomen).

Histologie: Lehre von den Geweben des Körpers.

histologische Untersuchung: feingewebliche Untersuchung von entsprechend aufbereiteten Gewebeschnitten mit dem Mikroskop.

homologe Chromosomen: gleiche Chromosomenpaare des doppelten, diploiden Chromosomensatzes eines Organismus. (Ggs → heterologe Chromosomen).

Homozygot: Identische Allele eines Gens in beiden Chromosomen.

horizontale Übertragung: Übertragung einer Erkrankung auf Individuen in der Umgebung, unabhängig von familiärer Vererbung oder Geburt (Ggs → vertikale Übertragung). ???

iatrogen: durch ärztliche Einwirkung entstanden.

Immunhistochemie: Untersuchung von Geweben bzw. Zellen mit immunchemischen Methoden.

indirekter Kontakt: Kontakt durch gemeinsame, zeitlich versetzte Nutzung von Gebäuden, Einrichtungen und ähnlichem durch verschiedene Individuen.

infektiös: ansteckend, im eigentlichen Sinne in der Natur übertragbar (Ggs → transmissibel).

Inkubationszeit: Zeitspanne zwischen der Infektion und dem ersten Auftreten erster Symptome.

Insertion: hier: Einschub einer oder mehrerer Basen in einen Nukleotidstrang.

Insomnie: Schlaflosigkeit.

intermediär: zeitlich dazwischen liegend.

Intron: nichtkodierender Abschnitt eines → Gens, der beim → Spleißen herausgeschnitten wird. (Ggs → Exon).

Inzidenz: Anzahl neuer Krankheitsfälle in einer Population in einem bestimmten Zeitraum.

Keulung: Durch die zuständigen Staatsorgane verfügte Tötung seuchenkranker, seuchenverdächtiger oder ansteckungsverdächtiger Tiere, wenn dadurch die Tilgung der Seuche möglich ist.

klinische Diagnose : Diagnose nach der körperlichen Untersuchung des Patienten.

Klon: Pool genetisch identischer Individuen.

knockout Tiere: Tiere, bei denen bestimmte Gene ausgeschaltet (ausge“knockt“) wurden.

Kontamination: Verunreinigung, z.B. mit Krankheitserregern.

kontaminiert : verunreinigt, verschmutzt, verseucht.

Läsion: Verletzung.

Leseraster: Angeordnete Reihenfolge von s. →Codons.

maternale Übertragung: Übertragungsweg einer Krankheit des Muttertieres auf die Nachkommen z.B. während der Trächtigkeit oder zum Zeitpunkt der Geburt.

Maul- und Klauenseuche: (MKS) Bei Klautieren vorkommende hoch ansteckende Erkrankung mit Veränderungen an Haut und Schleimhaut. Besonders bei Jungtieren ist die Sterblichkeitsrate hoch. Es kommt zu hohen wirtschaftlichen Verlusten.

mental: hier: den Geist betreffend.

Morbus Parkinson: fortschreitende Unfähigkeit, sich koordiniert zu bewegen, verbunden mit starkem Zittern (Schüttellähmung). Verursacht durch verminderte Ausschüttung des Transmitters Dopamin.

mRNA: (engl. *messenger*): Boten-RNA, trägt bei der Proteinbiosynthese die Information der Erbsubstanz (DNA) für die Aminosäureabfolge des Proteins.

Mutation: spontane Änderung der Basenfolge eines Nukleinsäurestranges (s. → Deletion, Insertion, Nullmutation).

Myoklonie: unwillkürliche, blitzartige, arrhythmische Einzelzuckung von Muskeln, Muskelgruppen oder von Muskelteilen.

neurodegenerativ: mit Fehlfunktionen des Nervensystems einhergehend.

Neuron: Nervenzelle.

nibble: engl., an etwas knabbern oder nagen.

Notschlachtung: Eine Notschlachtung liegt vor, wenn zu befürchten ist, daß ein Tier bis zu der Durchführung der tierärztlichen Untersuchung, Behandlung oder Schlachtieruntersuchung verenden könnte oder wenn das Tier infolge eines Unglücksfalles sofort geschlachtet werden muß ???

N-Terminus: Abkürzung für den Aminoterminus eines → Proteins. (Ggs → C-Terminus).

Nukleinsäure: Träger der Erbinformation.

Nullmutation: Mutation der DNA, die zum kompletten Fehlen eines bestimmten Genprodukts führt.

oral: mündlich, zum Mund gehörend, durch den Mund, vom Mund her, über den Mund.

Paralyse: vollständige schlaffe Lähmung.

pathogen: krankheitserzeugend.

pathologisch: krankhaft.

peripher: zur Körperoberfläche hin.

phänotypisch: → Phänotyp.

Phänotyp: äußerlich in Erscheinung tretende Eigenschaft eines Organismus, die von einem oder mehreren Genen kodiert wird. Dabei sind äußerlich gleiche Phänotypen bei unterschiedlichem genetischen Hintergrund möglich (Ggs → Genotyp).

physiologisch: natürlich, dem normalen Lebensvorgang entsprechend.

Polymorphismus: Vorkommen von mehreren Varianten eines Gens in einer Population.

postmortal: nach dem Tod.

Prävalenz: Häufigkeit einer Erkrankung in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Prionenprotein: vermutlicher Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien.

Protein: ???

Punktmutation: Veränderung von nur einer Base im Nukleotidstrang (s. → [Deletion](#), [Insertion](#), [Mutation](#), [Nullmutation](#)).

Rekombination: Vorgang, bei dem es zur Anlagerung von sich entsprechenden Chromosomen kommt, die dann einzelne Bereiche austauschen. Wichtiges Element der Evolution. Führt zuweilen auch zu genetischen Erkrankungen.

Replikation: Enzymatisch gesteuerte Synthese einer identischen Kopie eines Nukleinsäurestranges.

retrospektiv: zurückschauend.

Ribonukleinsäure: Subtyp der Nukleinsäuren (Ggs → Desoxyribonukleinsäure), die Arbeitskopien der Gene, die mRNA besteht aus R. aber unter anderem auch die Ribosomen, die Proteine synthetisieren

Selektion: Auslese bestimmter Individuen, die besondere Merkmale tragen.

Sensibilität: Empfindung; Fähigkeit zur Wahrnehmung verschiedener Reize durch Sinnesrezeptoren oder Sinnesorgane.

Signalpeptid:

specified bovine offals/material: (SBO/M) Gehirn, Lymphknoten, Rückenmark, Thymus, Milz und Därme von geschlachteten Tieren. Sie sind nicht für den menschlichen Verzehr bestimmt.

Speziesbarrieren: fehlende Übertragungsmöglichkeit einer Infektion von einer Tierart auf eine andere.

Spleißen: Vorgang nach der Kopie genetischer Information als RNA. Teil des Bearbeitungsprozesses, bei dem die mRNA entsteht. Dabei werden Introns entfernt und Exons aneinandergefügt

spongiform: schwammartig.

Stammhirn : stammesgeschichtlich ältester Teil des Gehirns, der die lebenswichtigen Funktionen steuert.

steril : keimfrei.

sterilisiert : keimfrei gemacht.

Stop-Codon: Abbruchcodon, das zur Beendigung der Proteinbiosynthese in der Zelle führt.

subakut: schleichender Beginn einer Krankheit mit wenig ausgeprägten Symptomen

Symptom: Krankheitszeichen

Synapse: Verbindung zwischen zwei Nervenzellen

Thalamus: Sammelstelle für die Informationen der Sinnesorgane mit

transgen: Bezeichnung für Organismen die durch künstliche Manipulation zusätzliche genetische Informationen erhalten haben.

transmissibel : übertragbar (Ggs → infektiös).

transmissible spongiforme Enzephalopathie: (TSE) Überbegriff der übertragbaren Erkrankungen, die mit schwammartigen nichtentzündlichen Veränderungen im Gehirn und erheblichen Störungen im zentralen Nervensystem einhergehen.

Vakuolen : Hohlraum, in Zellen oftmals mit Flüssigkeit oder Fett gefüllt

Vakuolisierung: Bildung von Bläschen, die von einer Membran umgeben sind,

vertikale Übertragung: Ansteckung der Nachkommen durch die Mutter (Ggs → horizontal).

weiße Substanz: überwiegend aus Fortsätzen der Nervenzellen bestehender Anteil des Gehirns und des Rückenmarkes, die „Verkabelung“ (s. → graue Substanz).

Wiederkäuer: Säugetiere mit kompliziert aufgebautem Magensystem und einer spezifischen, auf Pflanzen beruhenden Ernährungsweise (Beispiele: Rinder, Ziegen, Schafe, Antilopen, Büffel und viele mehr)

zentrales Nervensystem: bestehend aus Gehirn und Rückenmark (s. → autonomes Nervensystem).

Index

- β_2 -Mikroglobulin 35
 β -Amyloid 32; 34; 35
 β -Amyloid-Vorläuferprotein 35
 23 40; 41; 42
 31 40; 41; 42
 35 40
 23 41
 35 40; 41
 36 40; 41
 37 41; 42
 4 41
 37 42
 3; 21; 28; 35; 43 40
 30; 35; 38 38; 40; 41
 35; 36; 38; 49 38; 40; 41; 42
 4; 20; 35; 43; 47 40; 41; 42
 13; 38 40; 41; 42
 57 40
 12; 28; 31 39; 40
 59 40
 3 40
A 40
 Alzheimer 17; 32; 33; 34; 35
 familiäre Formen 34
 genetische Prädisposition 34
 Krankheitsstadien 32
 Plaques 33
 Symptome 32; 34
 Zusammenhang mit Prionen 34
 Amyloid
 Ablagerungen 32; 34; 64
 APP 33; 35
 Cystatin C 35
 Fibrillen 65
 PrP 35
 β -Amyloid 32; 35
 β -amyloid precursor protein 33
Amyloidosen 34
 Apolipoproteine 35
 APP 33
 chromosomaler Locus 34
 Gen 34
 Autokatalyse 62
 Basalganglien 15
 Bovine Spongiforme Enzephalopathie 4
 BSE 4; 22; 32; 40; 60
 Bovine Animals Order 68
 Inkubationszeit 4
 legislative Entscheidungen 67
 Meldepflicht 67
 Nachweis der Übertragbarkeit 67
 Southwood-Report 67
 Symptome 4
 Untersuchungen zur Epidemiologie 68
 cDNA 33
 Chorea Huntington 32
 Chronic Wasting Disease 6; 22
 CJD 13; 32; 60; 63; 69
 amyotrophe Form 13
 familiäre Form 13
 iatrogene 13
 Inkubationszeit 13
 intermediäre Form 13
 Pick-Körperchen 34
 Polymorphismen 13
 Risikofaktoren 14
 spezifische Nukleinsäure 63
 sporadische Form 13
 Symptome 13
 vCJD 23; 32
 vCJD-Symptome 14
 CWD 6; 22
 Symptome 6
D 40
 Demenz 1; 13; 14; 15; 16; 32; 34
 neurodegenerative 32
 Non-Alzheimer 32
 präsenile 32
 DNA 65
 cDNA 33
 mtDNA 62
 DNAsen 61
 Down-Syndrom 34; 35
 dynamisches Gleichgewicht 45
 Exotic Ungulate Encephalopathy 22
 Exportverbot 67; 70; 71
 Faktor X 34; 62
 Feline Spongiforme Enzephalopathie *Siehe* FSE
 FFI 13; 16; 40
 Polymorphismus 16
 Punktmutation 16
 Symptome 16
 FSE 5; 23
 Nachweis 5
 Symptome 5
 Übertragungsweg 5
 Geparden *Siehe* *Acinonyx jubatus*
 Geschwindigkeitskonstante 45
 Gleichgewichtskonstanten 45
 Glia 7
 Gliagewebes 7
 glial fibrillary acidic protein *Siehe* GFAP
 Gliazellen 33
 Gliose 14; 15
 GPI-Anker 42
 Großkatzen 23
 GSS 13; 15; 32; 40; 60
 Symptome 15
 Hauskatzen 68
 Hormone 35
 Hornträger 24
 Immunantwort 35
 Importverbot 4; 69; 70; 71; 72
 Infektion I; 2; 3; 4; 5; 6; 22; 23; 24; 25; 42; 45; 46; 47; 64; 65
 akzidentelle 22
 Inkubationszeit 4; 47
 BSE 4
 CJD, iatrogen 13
 Frettchen 23
 Mink 6
 Primaten 24
 Scrapie 24
 Ziegen 24
K 40; 41
 Keulungsprogramm 3
 Knochenmehl 70
 Knockout-Mäuse 23
 Kraftfutter 4; 68

Kuru.....	13; 14; 15; 24
Entstehungshypothese	15
Übertragung auf Schweine.....	24
Lammung.....	3
Lewis ^x -Struktur	41
Morbus	
Parkinson	32
Mufflon.....	3
Multiplen Sklerose.....	15
Myoklonien	13; 14
Nagetiere.....	23
NEMA-Virus	61
Abbildung.....	62
<i>accessory Protein</i>	62
AP	62
multipalindromen Sequenzen	62
Neuron.....	2; 7
Degeneration	33
Nukleasen.....	61
<i>Odocoileus hemionus hemionus</i>	22
<i>Odocoileus virginianus</i>	22
<i>Oryx damma</i>	23
<i>Ovis musimon</i>	3
Parkinson.....	32
PCR	60
Pick'sche Erkrankung	32
Pick-Körperchen.....	34
Plaque	14; 15; 16; 32; 34; 39; 40; 44; 45; 46
Plaquebildung.....	14; 32
Plaque-Bildung.....	44; 45
Presenilin	34
Presenilin 1	34
Presenilin 2.....	34
Primaten	24
Prionen.....	32; 34; 35; 44; 45; 46; 62; 63
Faktor X.....	34; 62
Prionen-Erkrankungen	32
Modell zur Beschreibung von.....	44
Parallelen zu Alzheimer	32
Prion-Proteine.....	<i>Siehe PrP</i>
Proteasen.....	61
PrP	15; 44; 63
Aminosäure-Motiv	40
Gestaltänderung.....	40
Glykolipidanker	42
Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol Anker.....	42
GPI-Anker.....	42
helikale Struktur.....	40
Konformationsänderung.....	40
Locus des Gens.....	13
natives.....	44
NMR-Struktur eines Fragmensts.....	40
Oligomer.....	45
Plaque	39; 40
Polymere	45
Quervernetzung der Aminosäurekette	41
Signalpeptid	41
spontane Infektion	45
β-Faltblattstruktur	40
Struktur.....	40
Ungewöhnliche Aminosäuren.....	42
Veränderungen am PrP.....	41
Zuckerketten	41
PrP ^C	38; 40; 41; 60
PrP ^{Sc}	34; 38; 40; 60
Puma.....	23
Reaktionsenthalpie.....	45
Rinderinnereien	67
Rinder-Schlachtabfälle	
Verbot der Verfütterung.....	68
RNA.....	60; 65
mRNA.....	60
RNase.....	61
SAF.....	60; 61
SBO.....	67
Schwein	
orale Infektion mit BSE	24
Schweine.....	24
Scrapie.....	40; 60
Infektionsquelle.....	3
Inkubationszeit, genetische Disposition	3
maternale Übertragung.....	3
Symptome.....	3
Übertragung.....	3
Übertragungsweg.....	3
vertikale Übertragung.....	3
Scrapie-assoziierte Fibrillen.....	<i>Siehe SAF</i>
SDS.....	63
SEAC.....	69
<i>Siehe PrP</i>	39; 40; 41; 42
Southwood-Report	67
<i>Specified Bovine Offals</i>	67
Speziesbarriere.....	22; 25; 41
Definition	25
<i>Spongiform Encephalopathy Advisory Committee</i>	69
Spongiforme Enzephalopathie	3; 4; 5; 7; 13; 67
bei Tieren.....	3
beim Strauß.....	7
des Menschen	13
erbliche Form.....	1
natürlich vorkommende	22
nichtinfektiöse Organe	25
Speziesbarrieren.....	25
Übertragbarkeit	22
Übertragungswege	22
verursachte.....	22
Spongiforme Enzephalopathie	5; 32; 72; 74
Diagnose beim Menschen	16
ssDNA	60
Strauß	<i>Siehe Struthio camelus</i>
<i>Struthio camelus</i>	7
TFP	X; 61
Quellung.....	61
Thalamus.....	15
Tierkörper.....	67
Tierkörperbeseitigungsanstalten.....	67
Tierkörpermehl.....	4
Tiermehl	3; 68
Futter-Beimischungsverbot	68
Importstopp.....	67
Verfütterung.....	67
Tiermehlen.....	67; 72
TME	7
Symptome.....	7
Traberkrankheit	3
<i>Tragelaphus angasi</i>	23
<i>Tragelaphus strepsiceros</i>	23
Transmissible Minkenzephalopathie	6 <i>Siehe TME</i>
Trisomie 21.....	34; 35
TSE	63; 68
Erreger	63
Übertragungswege	1
Tubulofilament-ähnliche Partikel	X; 61
Übertragbarkeitsstudien.....	23
an Mardern.....	23

<i>Merlidae</i>	23	Viren	65
Übertragungl; 3; 4; 6; 14; 15; 22; 23; 24; 25; 41; 60; 65; 67; 73; 74		Virino	65
horizontale	1; 3	Viroide	60
maternale	1; 22; 23	Virustheorie	64
vertikale	1; 3; 23	Virustheorie	60
vCJD	14; 23; 32	Wapiti	22 <i>Siehe Cervus elaphus nelsoni</i>
Veitstanz	32	Weißwedelhirsche	22