

Bovine Spongiforme Enzephalopathie – Gefährdung für den Menschen?

Bovine spongiform encephalopathy – a danger for human beings?

H. Rabenau^{1,2}, W. Preiser¹, H. W. Doerr¹

Zusammenfassung

Zunehmend macht sich im öffentlichen Bewußtsein die Angst vor einer Übertragung der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) auf den Menschen bemerkbar. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den aktuellen Wissensstand betreffend die spongiformen Enzephalopathien, die noch nicht abschließend geklärte Natur des Erregers dieser chronischen und stets zum Tode führenden Erkrankungen sowie die Übertragbarkeit auf verschiedenen Wegen innerhalb einer Tierart und Tierart-übergreifend. Ausgehend von den bislang hierzu vorliegenden Daten kommt sie zum Schluß, daß eine BSE-Gefährdung des Menschen eher unwahrscheinlich, jedoch nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist. Bislang ist eine Übertragbarkeit des Erregers über Rinderprodukte auf den Menschen weder im Einzelfall gesichert worden noch statistisch hervorgetreten; dennoch ist aufgrund verschiedener Faktoren (hohes Virulenzpotential der Rinderprionen; wichtige Rolle des Rindes für die menschliche Ernährung; aber auch in der Arzneimittel- und Kosmetikindustrie; lange Inkubationszeit) eine verbesserte Überwachung (z. B. durch die kürzlich eingeführte Meldepflicht für übertragbare spongiforme Enzephalopathien) erforderlich.

Schlüsselwörter

Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) – menschliche Prionenerkrankungen – Speziesbarriere – enterale Übertragung – Vorbeugemaßnahmen

Summary

The fear that bovine spongiform encephalopathy (BSE) may be transmissible to humans is growing in the general public. This article investigates the currently available data on spongiform encephalopathies, the not yet fully explained nature of the pathogen that causes this chronic and always lethal disease, and the various paths of transmission of the disease within a given species and across the species barrier. We conclude that, although the risk of BSE transmission to humans is improbable, it cannot be excluded with absolute certainty. Transmission of the disease to humans via bovine products has never been proven in any case study or in any statistical study to date. Nonetheless, in view of the highly virulent nature of bovine prions, the important role of bovine products in both the human diet and in the pharmaceutical and cosmetic industries and the long incubation period of the disease, better surveillance measures (e.g. the recently adopted requirement to report transmissible spongiform encephalopathies) should be introduced.

Key words

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) – human prion diseases – species barrier – enteral transmission – precautions

Spongiforme Enzephalopathien

In unregelmäßigen zeitlichen Intervallen drängen sich neue (wie auch alte) Infektionserreger verstärkt in das Bewußtsein der Öffentlichkeit. In den letzten Jahren waren nicht nur Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) und dem Hepatitis C Virus (HCV) (besonders im Bereich der Transfusionsmedizin), sondern auch das Massensterben britischer Rinder Anlaß für zum Teil unrealistische Panik [1].

Die für den Tod von mittlerweile bereits mehr als 130 000 Tieren in Großbritannien verantwortliche *Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)* wurde im November 1986 als neue Scrapie-ähnliche Erkrankung identifi-

¹ Institut für Medizinische Virologie im Universitätsklinikum Frankfurt am Main

² Korrespondenzadresse: Dr. H. Rabenau, Institut für Medizinische Virologie im Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Paul-Ehrlich-Straße 40, D-60596 Frankfurt am Main. Fax: x49-69-6301-6477

ziert und warf recht bald die Frage auf, inwieweit eine potentielle Bedrohung des Menschen vorliegt.

BSE zählt zur Gruppe der spongiformen Enzephalopathien (SE), die bisher bei Mensch und Tier als äußerst selten galten (Tabelle 1). Die bekannteste tierpathogene Erkrankungsform ist Scrapie, eine neuropathogene Erkrankung bei Schafen und Ziegen, die erstmals um 1730 beschrieben wurde. Da die Tiere durch ihren trabenden Gang auffielen und sich häufig kratzten, wurde die Krankheit in Deutschland „Traberkrankheit“, in England „Scrapie“ (von engl. to scrape, sich kratzen) genannt. Histologisch handelt es sich um eine im allgemeinen langsam voranschreitende schwammartige (lat. spongium, Schwamm) Veränderung des Gehirns betroffener Individuen, in deren Verlauf das Parenchym bestimmter Hirnareale eine irreversible vakuolige Degeneration erleidet.

Bis 1985 waren zunächst nur sechs Formen der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (SE) bekannt, drei beim Menschen (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung [C.J.D.], Gerstmann-Sträussler-Syndrom [GSS] und Kuru) und drei bei Tieren (Scrapie, Chronic wasting disease, Transmissible mink encephalopathy). Nach 1985 traten neben BSE bei neun weiteren Tierspezies Erkrankungen derselben Art auf, darunter fünf Spezies von in Gefangenschaft gehaltenen Huftieren sowie Hauskatzen, Puma, Geparden und Moufflons. Auch beim Menschen wurde eine weitere Form der SE bekannt. Diese sogenannte Fatale Familiäre Insomnie tritt vornehmlich durch schwere Schlafstörungen und nachfolgende Demenz in Erscheinung.

SE des Menschen zeigen unterschiedliche Prävalenzen und Übertragungswege. Während bei C.J.D. – die meist bei Patienten von über 60 Jahren auftritt und durch Demenz und Bewegungsstörungen gekennzeichnet ist – in Deutschland ca. 0,5 Fälle pro Million Einwohner und Jahr auftreten [2, 3], sind es bei GSS ca. 1 pro 10⁷ [4]. GSS ist ebenfalls durch Ataxie und Demenz charakterisiert. Die durchschnittliche Dauer zwischen Ausbruch der Erkrankung und Tod beträgt zwei bis sechs Jahre.

Tabelle 1. Spongiforme Enzephalopathien bei Mensch und Tier

Krankheit und Auftreten Übertragbarkeit	Wirts- spezies	Erstmaliger Nachweis der Erreger
Traberkrankheit oder Scrapie weltweites Auftreten	Schaf, Ziege	1936
Bovine spongiforme Enzephalopathie Epidemisch in Großbritannien, sporadisch in anderen Staaten	Rinder	1986
Transmissible mink encephalopathy (TME) Sehr selten bei adulten Tieren. Mortalität nahezu 100 %	Nerz	1969
Chronic wasting disease (CWD) Colorado und Wyoming, USA	Großohrhirsch, Maultierhirsch, Elch	1983
Feline spongiforme Enzephalopathie Auftreten in Großbritannien	Katze	1990
Exotic ungulate encephalopathy	Nyala, Kudu u. a.	1986 u. später
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit* (C.J.D.) Inzidenz 1 : 10 ⁶ pro Jahr, weltweit	Mensch	1968
Gerstmann-Sträussler-Scheinker** Syndrom Interfamiliär auftretende Form von C.J.D.; Inzidenz unter 1 : 10 ⁷ pro Jahr	Mensch	1981
Fatale familiäre Insomnia	Mensch	1986
Kuru durch rituellen Kannibalismus auf Papua Neuguinea übertragen, früher häufig, jetzt sehr selten	Mensch	1966

* benannt nach dem Neurologen Hans G. Creutzfeldt (1885–1964) und Alfons Jakob (1884–1931). Das Krankheitsbild wurde Anfang der zwanziger Jahre erstmals beschrieben.

** 1936 erstmals beschrieben. Benannt nach Joseph G. Gerstmann und seinen Mitarbeitern Ernst Sträussler und I. Scheinker.

Abkürzungen:

HIV	= Humanes Immundefizienzvirus
HCV	= Hepatitis C-Virus
BSE	= Bovine Spongiforme Enzephalopathie
SE	= Spongiforme Enzephalopathie
C.J.D.	= Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
GSS	= Gerstmann-Sträussler-Syndrom
WHO	= Weltgesundheitsorganisation
PrP	= Prionen-spezifisches Protein
PrP ^{Sc}	= Prionen-spezifisches Protein beim Tier
PrP ^{C.J.D.}	= Prionen-spezifisches Protein beim Menschen
PrP ^C	= Prionen-spezifisches Protein, zelluläre Isoform
PrP*	= Prionen-spezifisches Protein, ungefaltetes Zwischenprodukt
(m)RNA	= (messenger) Ribonukleinsäure

Gajdusek wies bei der Erforschung des Kuru, einer neurologischen Erkrankung bei Eingeborenen auf Neuguinea, tierexperimentell die Übertragbarkeit nach, so daß ätiologisch eine Infektion vermutet wurde, obwohl die Krankheit degenerativ ohne Entzündungszeichen und Immunreaktionen abläuft [5]. Kuru verschwand nach Unterbindung des Transmissionsweges, des rituellen Kannibalismus. Die Inkubationszeit betrug hier wie bei der sporadisch auftretenden C.J.D. bis zu 30 Jahre [6].

Zu den Besonderheiten dieser Art von SE zählt, daß sie sowohl sporadisch auftreten als auch genetische und infektiöse Formen aufweisen. So sind bei C.J.D. Fälle einer iatrogenen Übertragung durch Applikation von aus humanen Hypophysen gewonnenem Wachstumshormon (weltweit 41 Patienten), aber auch durch Verwendung von kon-

taminierten bzw. ungenügend sterilisierten Operationsinstrumenten [4], bekannt. Eine genetische Prädisposition begünstigt den Ausbruch der Erkrankung [6]. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Erkrankungsbeginn – im allgemeinen Jahre nach der Infektion – beträgt ca. neun Monate.

In etwa 15 % aller bisher untersuchten C.J.D.-Fälle liegt ein genetischer Defekt vor (familiäre C.J.D.). Diese genetischen Veränderungen sind in 56 % mit einer Mutation in Codon 200 (Austausch von Prolin gegen Leucin) assoziiert. GSS hingegen ist nur nach genetischer Disposition intrafamiliär übertragbar. Bei der letalen familiären Insomnia sind weltweit neun betroffene Verwandtschaftskreise bekannt, bei denen eine genetisch bedingte Mutation zu dem Erkrankungsbild führt. Die Dauer zwischen Ausbruch der Erkrankung und Tod beträgt hier ca. ein Jahr. Einzelheiten wurden kürzlich an anderer Stelle in übersichtlicher Form dargestellt [7].

Bedenken, BSE könne eine Gefährdung des Menschen über zur Lebensmittelerzeugung verwendete infizierte Tiere darstellen (die Rindfleischbruttoerzeugung in Deutschland belief sich 1994 auf ca. 1,3 Millionen Tonnen, davon entfielen auf Großbritannien als Lieferant nur rund 0,02 %), werfen die Frage auf, wie eine derart erworbene Infektion von den ohnehin beim Menschen vorkommenden Erkrankungen zu differenzieren sei. Weiter angeheizt wurde die Diskussion, als gezeigt werden konnte, daß die Erreger der SE, die bereits eine Speziesbarriere durchbrochen haben, eine erhöhte Infektiosität gegenüber einer dritten Spezies aufweisen können [8]. Dies führt zu der Spekulation, ob nicht die lange beim Schaf bekannten Scrapie-Erreger, die bis dato für den Menschen offensichtlich nicht direkt pathogen waren, nun über den „Umweg“ Rind – jetzt als BSE-Erreger – eine erhöhte Infektiosität für eine dritte Spezies, z. B. den Menschen, aufweisen könnten. Gestützt wurden diese Befürchtungen dadurch, daß beispielsweise Kuru beim Menschen durch orale Aufnahme (Kannibalismus) übertragbar war, sowie durch die Tatsache, daß das Scrapie-Agens über die Nahrung zunächst als BSE auf Rinder und dann über verfüttertes erregerehaltiges Rindergewebe auf Katzen übertragen wurde; zudem gelingt es experimentell, SE-Erreger von Wiederkäuern oral auf Affen zu übertragen [9].

Demgegenüber zeigt sich im Tierexperiment am Schwein, wie schwierig die Überschreitung der Speziesbarriere, insbesondere bei peroraler Aufnahme, sein kann. Obwohl im Gehirn BSE-infizierter Rinder relativ hohe Mengen an Erregern auftreten (maximale Titer: $10^{5.2}$ Mäuse-infizierende Erreger pro Gramm Rinderhirn; im Durchschnitt 10^4 [10]), führte die Applikation von 500-Gramm infiziertem Rinderhirn pro Schwein per os in keinem Fall zur Infektion der Tiere. Im Mäusemodell (einem prinzipiell empfänglichen Wirt) sowie bei Schafen und Ziegen konnte auf dem gleichen Wege – also mit Rinderhirn – eine Erkrankung induziert werden, nicht jedoch durch die Verfütterung von Fleisch

[11]. Entsprechende Versuche bei Geflügel blieben sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Applikation erfolglos [12]. Ferner konnte nach parenteraler Verabreichung von Rinderhirnmaterial BSE-infizierter Tiere bei Mäusen, Rindern, Schafen, Ziegen, Schweinen, Kralenaffen und Nerzen eine spongiforme Enzephalopathie induziert werden, nicht hingegen bei Hamstern [12]. Daß der parenterale Übertragungsweg wesentlich effizienter sein kann, wurde u. a. im Scrapie-Hamster-Modell gezeigt. Bis zu 10^9 mehr infektiöse Scrapie-Erreger sind nach Prusiner et al. [13] für den oralen Infektionsweg gegenüber der intracerebralen Applikation erforderlich. Andere Arbeitsgruppen konnten demgegenüber mit Scrapie im Mäuse- bzw. Hamstermodell eine „nur“ um Faktor 10^5 erhöhte Effizienz der intracerebralen Transmission finden [14, 15].

Die Erreger

Verschiedene Theorien und Arbeitshypothesen zur Natur dieser Erregergruppe werden diskutiert.

So gibt es derzeit zwei „wissenschaftliche Lager“, die gänzlich gegensätzliche Theorien vertreten. Die eine besagt, daß es sich bei den Erregern der Amyloidosen um Viren handelt [14], die andere, daß es sich um sogenannte Prionen (Proteinaceous infectious organism), um infektiöse Proteine handelt [16].

Sowohl für die eine als auch für die andere Seite gibt es eine Reihe von „überzeugenden“ Argumenten. So wurden kürzlich von Özel et al. [17, 18] elektronenoptische Bilder von im Durchmesser 10–12 nm großen virusähnlichen Partikeln veröffentlicht, die sowohl im Gehirn von C.J.D.-Patienten als auch im Hirnmaterial experimentell mit Scrapie infizierter Hamster auftraten. Die Autoren weisen darauf hin, daß bei einer Reihe von „slow virus“-Erkrankungen des Zentralnervensystems konventionelle Viren nachweisbar sind [17]; allerdings gehen diese stets mit Entzündungszeichen und Immunreaktionen einher.

Manuelidis [19] unterstützt – zumindest für C.J.D. – die These, daß es sich bei den Erregern um Viren, allerdings mit retroviralen Mechanismen, handelt, die analog anderen „slow virus“-Infektionen replizieren und beim Menschen zu latenten Infektionen führen, die in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des Wirtes bzw. bestimmten Attributen – möglicherweise altersassoziierten Kofaktoren – den Ausbruch einer Erkrankung bedingen. Unter anderem stützt er seine These auf densitometrische Analysen der infektiösen Erreger sowie auf Ergebnisse, nach denen die Infektionstiter nicht mit der Menge an „Prionenspezifischen Proteinen“ (PrP) korrelieren sowie auf eine effektive Verdopplungszeit der infektiösen Einheiten von C.J.D. im Hamstermodell von etwa siebeneinhalb Tagen, die in Übereinstimmung steht mit den komplexen Wirt-Virus-Interaktionen anderer „Slow virus“-Infektionen [19].

Nach der sogenannten „Virino-Hypothese“ [20] treten bei den Erregern der SE infektiöse Nukleinsäuren auf, die protektiv von den gebildeten Amyloiden umgeben werden, so daß sie sich jedem Nachweis entziehen. Damit hat – anders als bei Viren, deren Genom die Hülle selbst kodiert – der Wirtsorganismus, mit dem für das Amyloid kodierenden PrP-Gen, einen erheblichen Anteil am Verlauf der Erkrankung. Dies könnte auch das Fehlen von Immunreaktionen bedingen. Die konventionellen Virushypothesen „erklären“ auch das Auftreten unterschiedlich virulenter Erregerformen. So verläuft die SE bei Schafen oft subklinisch.

Favorisiert und durch eine Reihe von Hinweisen und experimentelle Daten gestützt wird derzeit jedoch die These, daß es sich um Prionen handelt, die kein eigenes Nukleinsäure-Genom besitzen, sondern als mutierte, umweltresistente Polypeptide im Gehirn eines „infizierten“ Tieres bzw. des Menschen auftreten bzw. von „infizierten“ Neuronen verstärkt exprimiert werden. Die Krankheits-spezifische Amyloidose ist demnach die Folge einer Art biologischer Auskristallisation von auf den Membranen der Nervenzellen vorhandenen Glykoproteinen.

Diese strukturell abnormalen, Nuklease-resistenten, Protease-sensitiven Eiweißmoleküle, die bis heute nicht ausreichend identifiziert werden konnten [21], entziehen sich einem direkten Nachweis. Die als PrP^{Sc} (im Tier) bzw. PrP^{C,AD} (im Menschen) bezeichneten pathologischen Proteine besitzen eine zelluläre Isoform (PrP^C), deren Funktion bislang ungeklärt ist. Im Tierexperiment konnte der nichtessentielle Charakter des PrP^C-Proteins nachgewiesen werden. Transgene Mäuse, denen gentechnisch der für PrP^C codierende Genombereich deletiert wurde, zeigen eine normale Entwicklung [22]. Auch lassen sie sich nicht mit dem Scrapie-Erreger infizieren [23]. PrP-Genheterozygote Tiere sind demgegenüber nur teilresistent gegenüber einer Infektion [23]. Zwischenzeitlich wurde vermutet, daß PrP^C bei der normalen synaptischen Funktion eine wesentliche Rolle spielt [24], dies konnte allerdings von anderen Arbeitsgruppen bisher nicht bestätigt werden.

Codiert wird das PrP^C beim Menschen von einem single copy-Gen mit zwei Exons und einem Intron auf dem kurzen Arm des Chromosom 20 [25]. Es wird im endoplasmatischen Reticulum synthetisiert, im Golgi-Apparat modifiziert und zur Zelloberfläche transportiert, an der es über einen Glykophosphatidylinositol-Anker gebunden ist [26]. Die höchsten Expressionsraten findet man in Neuronen, wo PrP-messenger-RNA etwa 50mal mehr vorkommt als in Gliazellen. In anderen Geweben sind deutlich geringere Mengen vorhanden. Neueste Befunde weisen allerdings darauf hin, daß erhöhte Expressionsraten von PrP-mRNA auch in vakuolisierenden Muskelfibrillen bei bestimmten Formen von Muskelentzündungen auftreten [27].

Das Translationsprodukt der PrP-mRNA führt zu einem Protein, das aus 254 Aminosäuren aufgebaut ist und posttranslational modifiziert wird. Auch nach der Modi-

fikation sind die beiden Proteine (PrP^{C,AD} und PrP^C) weder biochemisch noch von ihrer Aminosäuresequenz zu unterscheiden. Es fällt jedoch auf, daß nach Behandlung mit Proteasen die PrP^{Sc}-Isoform im Vergleich zu PrP^C nur teilweise abgebaut wird [28]. Durch Veränderungen der Aminosäuresequenz des PrP konnten zudem, am Modell experimentell mit Scrapie infizierter, transgener Mäuse, alle Parameter, die Prionenisolate („Stämme“) charakterisieren, manipuliert werden [29].

Ergebnisse von Studien verschiedener Arbeitsgruppen lassen darauf schließen, daß die pathogene Form des PrP durch eine Konformationsänderung der Tertiärstruktur des Proteins zustande kommt, und zwar von einer α -Helix in eine β -Faltblattstruktur [30]. So liegt PrP^C zu 42 % in der Form einer α -Helix und zu 3 % als β -Faltblattstruktur vor, während PrP^{Sc} dies nur in 30 % respektive 43 % tut.

Nach einer Hypothese von Cohen et al. [27] treten durch fluktuierende Strukturänderungen des PrP^C ungefaltete Zwischenprodukte (PrP*) von PrP^C und PrP^{Sc} auf, die entweder in die ursprüngliche Form zurückkonvertieren können oder in die Form von PrP^{Sc}. Im Regelfall ist demnach die Konzentration von PrP* gering, ebenso wie die Synthese von PrP^{Sc}. Den infektiösen Charakter erhält die Erkrankung durch Zufuhr von exogenem PrP^{Sc}, welches als Matrix die Konversion von PrP* zu PrP^{Sc} fördert. Die Stabilität von PrP^{Sc} macht diesen Prozeß unumkehrbar und setzt so die Massenproduktion von PrP^{Sc} in Gang; eine Amyloidose beginnt.

Genetische Analysen haben gezeigt, daß die Konfigurationsänderungen von Punktmutationen und Sequenzrepetitionen im Gen des Prion-Proteines (PrP-Gen) begünstigt wird, d. h., daß durch einen Aminosäureaustausch die α -Helix destabilisiert und die Transformation in eine β -Faltblattstruktur gefördert werden könnte.

Die Amyloidose entsteht im Verlaufe des Lebens also spontan oder durch „prägenden“ Kontakt mit exogen zugeführten Prionen. Im allgemeinen dauert es viele Jahre oder sogar Jahrzehnte, bis sich eine klinische Manifestation bemerkbar macht (slow virus disease). Bei exogen induzierter Amyloidose kann, braucht aber nicht eine genetische Prädisposition des inokulierten oder durch orale Aufnahme kontaminierten Individuums vorzuliegen.

Ursachen der BSE-Seuche

Der weiterhin ungeklärten Frage nach der Natur der Erreger von BSE stehen gesicherte Fakten zur Ursache der BSE-Epidemie gegenüber.

Es ist unumstritten, daß diese durch eine – unphysiologische – Verfütterung von ungenügend sterilisiertem Tierkörpermehl aus Resten geschlachteter Schafe und Ziegen, unter denen sich auch Scrapie-infizierte Tiere befunden hatten, ausgelöst wurde. Rinder, überwiegend Milchvieh, aber auch Kälber, die üblicherweise bereits in sehr frühem Alter mit Futterkonzentraten ernährt werden,

erhielten das so produzierte proteinreiche Futter. Nach epidemiologischen Studien wurden die Rinder meist während der ersten sechs Lebensmonate infiziert [31]. Gleichzeitig wurde ermittelt, daß die Inkubationszeit mindestens zwei, im Mittel vier bis sechs Jahre beträgt [32].

Als Mitte der 80er Jahre die ersten BSE-Fälle auftraten, galten ca. 30 % der englischen Schafherden als Scrapie-infiziert. Daher kann davon ausgegangen werden, daß bereits eine nicht unerhebliche Anzahl von betroffenen Tieren geschlachtet und in den Nahrungskreislauf eingeschleust worden waren, ohne zunächst zu Erkrankungen zu führen.

Vermutlich setzten 1981/1982 in Großbritannien eingeleitete Energiesparmaßnahmen die BSE-Seuche in Gang. Die ersten BSE-Infektionen werden auf Grund epidemiologischer Daten auf diesen Zeitraum datiert. Wesentliche Verfahrensschritte bei der Aufbereitung von Tier- und Knochenmehl in Tierkörperbeseitigungsanstalten waren bis dahin eine Inkubation bei 130° C, der Einsatz organischer Lösungsmittel bei hohen Temperaturen (8 Stunden bei 70° C) zur Extraktion von Fett aus Gewebe und nachfolgend die teilweise Entfernung von Restbeständen des Lösungsmittels durch die Behandlung mit sehr heißem Dampf für 15 bis 30 Minuten. Die Kombination dieser Schritte hatte bislang offensichtlich effizient die Scrapie-Erreger inaktiviert, denn mit dem so hergestellten Tiermehl wurde jahrelang das Futter von Pflanzenernässern „angereichert“, ohne daß nachteilige Auswirkungen bekanntgeworden wären. Erst nach Verfahrensumstellungen (u. a. Reduzierung der Temperatur auf 110° C sowie Verzicht auf die Behandlung mit Lösungsmitteln) in der Tiermehlproduktion kam es zur speziesübergreifenden Infektion von Rindern.

Die ersten Erkrankungsfälle wurden im November 1986 gemeldet. Recht bald wurde BSE als eigenständiges Krankheitsbild erkannt. Das klassische Bild der BSE ist gekennzeichnet durch Verhaltensänderungen der Tiere wie Raserei, Ängstlichkeit, Nervosität (bei 98 % aller Tiere). 93 % der Tiere zeigen zudem Abnormalitäten in Haltung und Bewegung (Ataxie, Zittern, häufiges Fallen) und Überempfindlichkeiten gegenüber Berührung und Geräuschen. 87 % der betroffenen Rinder weisen Symptome aus allen drei Bereichen auf [33].

Die auf diesem Wege durch Scrapie-infiziertes Schaffleisch initialisierte BSE-Epidemie zeigte eine rasch – zwischen den Jahren 1988 und 1992 auf das 17fache – ansteigende Inzidenz. Diese deutliche Zunahme war vermutlich auf das „Recycling“ von BSE-infizierten Rindern in Tierkörperbeseitigungsanstalten zurückzuführen (ca. 45 % der in solchen Anlagen verarbeiteten Kadaver sind bovines Ursprungs) und dem daraus resultierenden Wegfall der Speziesbarriere. Bald wurden Erkrankungsfälle bei anderen mit Tiermehl oder geschlachteten Rindern gefütterten Haus- und Zootieren bekannt, so bei Hauskatzen (55 Fälle) und Großkatzen in britischen Zoos. Sie bleiben sporadisch, weil deren Kadaver nicht in die Tiermehlproduktion eingingen [34]. Vertikale oder hori-

zontale Transmissionswege scheinen nach den vorliegenden Untersuchungsdaten, anders als bei Scrapie, nicht vorzukommen [35].

In der Regel ist das Durchbrechen der Speziesbarriere assoziiert mit einer verlängerten Inkubationszeit oder einer Zunahme des infektiösen Inokulums, das notwendig ist, um eine Infektion zu setzen. Das bedeutet auch, daß die Speziesbarriere durch mögliche strukturelle Änderungen der exogenen Prionen sowie des Wirtsgenoms – speziell des PrP-Gens – bedingt ist [36]. So wurden Polymorphismen im bovinen PrP-Gen beobachtet, jedoch keine Assoziation zwischen Genotyp des Rindes und BSE. Daher wird vermutet, daß es sich um einen einzigen Rinder-adaptierten BSE-Stamm als Auslöser der Epidemie handelt [37]. Hiermit einhergehend steht die Beobachtung, daß natürlich und experimentell infizierte Tiere keine nachweisbaren Unterschiede in der Art der cerebralen Schädigungen aufweisen [38].

Hinweise, daß es sich bei BSE um ein „uniformes Molekül“ handelt, stammen auch von Versuchen von Bruce et al. [39], die zur Abklärung, welchen Einfluß die Spenderspezies auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen haben, verschiedene Tierspezies (u. a. Schaf und Ziege) mit BSE infiziert haben, und nachfolgend mit deren Material Mäuse infizierten. Dabei zeigte sich, daß die Donorspezies nur einen geringen Einfluß auf die Krankheitscharakteristiken besitzen.

Das angesprochene „Recycling“ von Rinderkadavern kam wohl vornehmlich in den Jahren 1984/1985 zum Tragen [32]. Wilesmith [40, 41] und andere folgern aus dem Verlauf der Epidemie, daß die Tiere in der Regel durch eine einmalige, effektive Exposition infiziert wurden, statt einer kumulativen Exposition mit geringen bzw. wenig effektiven Erregermengen.

Wenig Unterstützung findet dagegen die Theorie von Marsh, nach der BSE eine bereits seit langem bei Rindern enzootische Erkrankung ist, die bislang jedoch nicht zum Ausbruch kam, da die äußeren Umstände einen inapparenten Verlauf begünstigten [42]. Erst durch veränderte Bedingungen in den Schlachthöfen sei eine ausschließliche Rind-zu-Rind-Transmission ermöglicht worden. Als Argument weist er auf die Übertragung der Transmissible mink encephalopathy hin. Diese in den USA, Kanada, Finnland, der GUS und Deutschland beobachtete Erkrankung bei Nerzen wurde nach seiner Theorie vermutlich durch die Verfütterung von Rindfleisch ausgelöst [42].

Epidemiologische Geschehen

Nach Beginn der Epidemie wurde zum Schutz vor weiteren Infektionen bzw. zur Unterbrechung der Seuche im Juli 1988 in Großbritannien ein Verfütterungsverbot von Fleisch- und Knochenmehl von Wiederkäuern an Wiederkäuer erlassen. Ferner erhalten, u. a. zur Vermeidung von Verschleierungen, betroffene Tierhalter finanzielle

Entschädigungen. Diese Maßnahmen führten in der Folge zu einem Rückgang der BSE-Epidemie, auch wenn nicht verhindert werden konnte, daß Tiere, die nach dem Juli 1988 geboren wurden, erkrankten, vermutlich als Folge der illegalen Verfütterung von Futterrestbeständen. 1991 sank die Inzidenz bei zweijährigen, 1993 bei dreijährigen Tieren [12]. Jungtiere sind derzeit nicht mehr betroffen. So betrug die BSE-Inzidenz 1994 für zwei- bis dreijährige Rinder 0,0 (zum Vergleich: 1992: 0,64; 1991: 1,87), für drei- bis vierjährige Rinder 0,04 (zum Vergleich: 1992: 6,58; 1991: 5,75), und für vier- bis fünfjährige Rinder 1,59 (zum Vergleich: 1992: 6,42; 1991: 3,92) [41]. Erwartet wird, daß die BSE-Epidemie ein Ende findet, wenn eine deutliche Reduktion der Inzidenz bei den vier- bis sechsjährigen Tieren eintritt [35].

Insgesamt sind im Vereinigten Königreich 133 800 Fälle von BSE in 31 250 Herden (Stand 8/94) bekannt geworden (siehe Tabelle 2). Davon sind lediglich 2000 Tiere von Fleischrassen (Gesamtzahl der britischen Rinder 1992: 11 605 000).

Nachdem im Oktober 1990 noch in 78,4 % aller Herden, in denen BSE gemeldet wurde, nur ein oder zwei Fälle auftraten, fiel diese Zahl zweieinhalb Jahre später auf 59,7 % bei einem gleichzeitigen Anstieg der Gesamtzahl betroffener Tiere um den Faktor 5 [32]. Die zu Beginn der Epidemie registrierte starke Zunahme von Erkrankungsfällen war nicht assoziiert mit einer größeren Inzidenz innerhalb einzelner Herden, sondern vielmehr mit einer Zunahme betroffener Herden. Bisher wurde aus 51,6 % aller Milchviehherden und aus 13,5 % aller Masttierbestände in Großbritannien mindestens ein BSE-Fall gemeldet.

Wöchentlich werden noch immer ca. 450 neue Fälle registriert, wovon etwa 5 % in bislang nicht betroffene Herden auftreten.

Unklar ist, warum die Inzidenz innerhalb der Herden so gering ist. Neben genetischen Faktoren der infizierten Tiere wird vor allem vermutet, daß die Expositionsmenge an Prionen sehr gering ist und damit eine eher seltene und unvorhersagbare Erkrankung auftritt [32].

Nachdem auch außerhalb Großbritanniens über BSE-Fälle berichtet wurde (siehe Tabelle 3; ferner sind Belgien, Griechenland, Italien, Luxemburg und die Niederlan-

Tabelle 3. Bekannte BSE-Fälle außerhalb Großbritanniens

Land	Anzahl BSE-Fälle	davon Importiere
Irland	91	–
Schweiz	87	–
Frankreich	10	–
Portugal	10	4
Deutschland	4	4
Dänemark	1	1
Kanada	1	1
Orman	2	1

de betroffen), wurde von allen o. g. Staaten ein Importverbot für Fleisch- und Knochenmehl aus dem Vereinigten Königreich erlassen. Ferner wurden Importverbote für britische Rinder und britisches Rindfleisch ausgesprochen. Insgesamt wurden 518 Rinder aus 473 britischen Beständen exportiert. Nur in 19 (= 4 %) dieser 473 Bestände traten allerdings BSE-Fälle auf.

Nach Deutschland wurden vor dem Importverbot lediglich zehn Milchrinder-Reinzuchttiere importiert, jedoch 5000 Fleischviehrassetiere (bei einer Gesamtzahl von 16 207 000 Tieren in Deutschland 1993). Von diesen zehn Milchtieren sind vier an BSE erkrankt.

Gefährdung des Menschen durch BSE

Geht man von der Hypothese aus, daß das Scrapie-Agens auch für BSE ursächlich ist, so macht dieser Punkt – trotz der erwiesenen Übertragbarkeit von BSE auf verschiedene Tierarten auf oralem Weg – eine Gefährdung des Menschen durch den Verzehr von Rindfleisch unwahrscheinlich. In Bevölkerungsgruppen mit höherer Inzidenz an C.J.D. ließ sich nie eine Assoziation mit Schaf- und Ziegenhaltung nachweisen, ausgenommen bei libyschen Juden, welche Schafsaugen (und somit Nervengewebe) auf ihrem Speiseplan hatten.

Nichtsdestotrotz muß für den Menschen beim derzeitigen Stand des Wissens ein geringes potentielles Infektions- und Erkrankungsrisiko befürchtet werden, weil

Tabelle 2. Verlauf der BSE-Epidemie in Großbritannien

Jahr	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	8.1994
Anzahl BSE-infizierter Rinder pro Jahr (bestätigte Fälle)	17	486	2184	7136	14181	25026	36617	34234	13919
Kumulativ	17	503	2687	9823	24004	49030	85647	119881	133800
Inzidenz* in %		0,05	0,16	0,32	0,57	0,83			

* (bei Zuchttieren, ohne Unterteilung nach Alter der Tiere [bei einer Gesamtzahl von 4,4 Mill. Tieren in UK])

- a) die Rinderprionen offensichtlich ein im Vergleich zu den Prionen anderer Spezies enorm gesteigertes Virulenzpotential aufweisen und
- b) Rindfleischprodukte in seiner Ernährung eine wichtige Rolle spielen und bovines Material in der Arzneimittel- und Kosmetikindustrie Verwendung findet (Gelatine, Zusatz von Sereen in Zellkulturen, aus denen Impfstoffe oder gentechnologische Pharmazeutika hergestellt werden, etc.).

Die gewebs- und organspezifische Analyse der an BSE verwendeten Rinder hat den Erreger bisher nur im Nerven- und lymphatischen System nachweisen können, d. h. in Organen, die in der Regel keinen Eingang in die Nahrung des Menschen und in die Arzneimittelherstellung finden. Infektionsversuche an Tieren benötigen neurogenes Material, das bei oraler Aufnahme allerdings erst nach Applikation größerer Mengen eine Erkrankung herbeiführen kann.

Bislang basierten viele Angaben zur vermeintlichen Infektiosität bestimmter Tierorgane und -körperflüssigkeiten auf Analogieschlüssen zu Scrapie beim Schaf. Die Infektiosität von Körperorganen BSE-infizierter Tiere konnte jedoch – wie gesagt – nur für Gehirnmateriale und Rückenmark nachgewiesen werden. Keine Infektiosität konnte im Mäusemodell bei oraler Darreichung für Milch, Euter, Niere, Plazenta, Rumpf und mesenchymale Lymphknoten festgestellt werden [11]. Gleiches gilt bei parenchymaler (intracerebraler, intraperitonealer) Exposition für Niere, Samen, Skelettmuskulatur, Leukozyten, Plazenta, Knochenmark, mesenchymale Lymphknoten, Leber, fetales Kälberserum und Liquor. Ferner wurden auch eine Reihe anderer Gewebe ohne Erfolg verabreicht. Diese Daten zeigen, daß bei BSE im Vergleich zu Scrapie allem Anschein nach die Infektiosität auf wenige Organe beschränkt ist [12].

Zudem wird

- c) die Beurteilung des Gefährdungspotentials durch eine variable und z. T. extrem lange Inkubationszeit erschwert. Bei den Rindern wird sie mit zwei bis acht Jahre angegeben. Zehn Jahre nach Beginn der BSE-Seuche ist bislang noch keine Übertragung auf Menschen nachgewiesen worden. Der ätiologische Zusammenhang im Falle von zwei an C.J.D. verstorbenen britischen Bauern, welche BSE-Rinder hielten, ist nicht bewiesen. Insgesamt ist die C.J.D.-Inzidenz in Großbritannien nicht angestiegen. Das ist besonders bemerkenswert, weil in Großbritannien der Verzehr von Rindfleisch niemals drastisch eingeschränkt wurde.

Die speziesübergreifende Übertragbarkeit von Prionen wird eventuell durch ihre Aminosäuresequenz bestimmt: Prionen (PrP^{Sc}) scheinen bevorzugt mit zellulärem PrP zu interagieren, das eine gleichartige Aminosäuresequenz des Proteins aufweist. Das Scrapie-PrP unterscheidet sich von dem des Rindes nur in sieben Positionen, das des

Rindes vom menschlichen hingegen in 30. Andere Forschungen zielen auf die Bedeutung des Genombereiches, in welchem die Punktmutationen liegen.

Bei der Gesamtbetrachtung muß allerdings festgehalten werden, daß selbst bei einem – unwahrscheinlichen – primären Durchbrechen der Speziesbarriere zwischen Rind und Mensch wohl spätestens die fehlende Weiterverbreitung innerhalb der Spezies Mensch einer epidemischen Ausbreitung entgegenstehen würde.

Abgesehen davon, daß in Muskelfleisch an BSE erkrankter Tiere kein infektiöser Erreger nachgewiesen werden konnte, würde jede darüber erfolgende Transmission auf den Menschen ein singuläres Durchbrechen der Speziesbarriere darstellen. Diese Barriere ist – wie bereits angesprochen – unter anderem dadurch gekennzeichnet, daß erhöhte Inokulationsmengen zum Setzen einer Infektion notwendig sind und gleichzeitig verlängerte Inkubationszeiten auftreten. Der Rindfleisch-Konsum als solcher erscheint damit als untergeordnetes Populations- und Individualrisiko, einzig der Kannibalismus (wie bei Kuru) könnte nach einem solchen Durchbrechen der Speziesbarriere eine horizontale Infektionskette unter Menschen in Gang setzen. Die Möglichkeit einer vertikalen Weitergabe ist allerdings nicht auszuschließen.

Die immer wiederkehrenden Meldungen über einen Anstieg der Inzidenz der BSE-analogen C.J.D.-Erkrankungen beim Menschen entbehren derzeit einer epidemiologischen Basis. Die C.J.D.-Inzidenz ist unverändert – und unabhängig vom Auftreten von BSE – und gleichbleibend niedrig [2, 43]. Einzelne beschriebene Fälle – wie die der genannten Farmer in Großbritannien, bei denen versucht wurde, eine Assoziation zwischen beruflicher Exposition und C.J.D. herzustellen – reichen keinesfalls, um einen statistisch signifikanten Anstieg gegenüber dem erwarteten zufälligen Auftreten von C.J.D. (1 : 10⁶) zu belegen [44]. Wenn dennoch eventuell etwas häufiger C.J.D.-Fälle beschrieben werden, so ist zunächst die Frage zu klären, ob diese „zunehmende“ Inzidenz auf eine Spezies-überschreitende Transmission von BSE auf den Menschen bedingt ist oder aber auf einer gesteigerten Aufmerksamkeit gegenüber den Erkrankungsbildern und gehäuftem pathohistologischen Kontrollen im Vergleich zu früher beruht; im Endeffekt also bei gleicher Prävalenz und Inzidenz nun ein realistischeres Bild einer jahrzehntelang durch „under-reporting“ falsch eingeschätzten Situation darstellt. Dem und der langen Inkubationszeit Rechnung tragend, wurde mit einer Verordnung des Bundesministers für Gesundheit die amtliche Meldepflicht auf übertragbare spongiforme Enzephalopathien ausgedehnt (BGBl. I Nr. 41, S. 1455).

Literatur

1. Doerr HW (1995) Neue Infektionskrankheiten durch Viren. Aktuelle Erkenntnisse und Konzepte. Dtsch Med Wochenschr 120, 37–44
2. Alperovitch A, Brown P, Weber T, Pocchiari M, Hofman A, Will RG (1994) The incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. Lancet 334, 918
3. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P (1987) The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. Neurology 37, 895–904
4. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM (1979) Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 5, 177–188
5. Gajdusek DC (1990) Subacute spongiforme encephalopathies: Transmissible cerebral amyloidose caused by unconventional viruses. In: Fields BN, Knipe DM (eds) „Fields Virology“. Raven Press, New York
6. Palmer MS, Collinge J (1993) Mutations and polymorphisms in the prion protein gene. Hum Mutat 2, 168–173
7. Weber T, Poser S, Kretzschmar HA (1994) Prionkrankheiten – heutiger Wissensstand. Deutsch Ärzteblatt 91 (44), 3021–3030
8. Diring H (1990) Durchbrechen von Speziesbarrieren mit unkonventionellen Viren. Bundesgesundheitsblatt 33, 435–440
9. Gibbs C, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek DC (1980) Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. J Infect Diseases 142, 205–208
10. Fraser H, Bruce ME, Chree A, McConnell I, Wells GAH (1992) Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice. J Gen Virol 73, 1891–1897
11. Middleton DJ, Barlow RM (1993) Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extraneural tissues of affected cattle. Vet rec 105, 545–547
12. WHO (1993) Bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 71 (6), 691–694
13. Prusiner SB, Cochran SP, Alpers MP (1985) Transmission of scrapie to hamsters. J Infect Dis 152, 971–978
14. Diring H, Beekes M, Oberdieck U (1994) The nature of the scrapie agent: the virus theory. In: „Slow Infections of the Central Nervous System“, Vol. 724 of the Annals of the New York Academy of Sciences
15. Kimberlin RH, Walker CA (1989) Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. Virus Res 12, 213–220
16. Prusiner SB (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216, 136–144
17. Özel M, Diring H (1994) Small virus-like structure in fractions from scrapie hamster brain. Lancet 343, 894–895
18. Özel M, Xi Y, Baldauf E, Diring H, Pocchiari M (1994) Small virus like structure in brains from cases of sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 344, 923–924
19. Manuelidis L (1994) Dementias, neurodegeneration, and viral mechanisms of disease from the perspective of human transmissible encephalopathies in „Slow infections of the central nervous system“ S. 259–281, Vol. 724 of the Annals of the New York Academy of Sciences
20. Czub M, Braig HR, Diring H (1986) Pathogenesis of scrapie: Study of the temporal development of clinical symptoms, of infectivity titers and scrapie-associated fibrils in brains of hamsters infected intraperitoneally. J Gen Virol 67, 2005–2009
21. Prusiner SB (1992) Natural and experimental prion diseases of humans and animals. Current Opinion in Neurobiology 2, 638–647
22. Büeler H, Fischer M, Lang Y, Bluethmann H, Lipp HP, DeArmond SJ, Prusiner SB (1992) Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. Nature 356, 577–582
23. Büeler H, Aguzzi A, Saiter A, Greiner RA, Autenried A, Aguet M, Weissman C (1993) Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 73, 1339–1347
24. Collinge J, Whittington MA, Sidle KCL, Smith CJ, Palmer MS, Clarke AR, Jefferys JGR (1994) Prion protein is necessary for normal synaptic function. Nature 370, 295–297
25. Ridley RM (1994) Perceptions of prion disease. J Clin Pathol 47, 876–879
26. Cohen FE, Pan K, Huang Z, Baldwin M, Fletterick RJ, Prusiner SB (1994) Structural clues to prion replication. Science 264, 529–531
27. Gambetti P, Perry G (1994) Alzheimer disease and prion proteins: a meeting made in muscle. Am J of Pathol 145, 1261–1264
28. Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB (1986) Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci USA 83, 2310–2314
29. DeArmond SJ, Yang SL, Prusiner SB (1994) Transgenic mouse models reproduce prion disease variants. Brain Pathology 4, 314
30. Petersen RB, Tabaton M, Berg L, Schrank B, Torack RM, Leal S, Julien J (1992) Analysis of the prion protein gene in thalamic dementia. Neurology 42, 1859–1863
31. Wilesmith JM, Ryan JMB, Hueston WD (1992) Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bone meal inclusion in proprietary concentrates. Res Vet Sci 52, 325–331
32. Kimberlin RH, Wilesmith JW (1994) Bovine spongiform encephalopathy. In: „Slow infections of the central nervous system“ S. 210–220, Vol. 724 of the Annals of the New York Academy of Sciences
33. Kimberlin RH (1992) Bovine spongiform encephalopathy. Rev sci tech Off int Epiz 11 (2), 347–390
34. Wilesmith JM, Ryan JMB, Atkinson MJ (1991) Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies on the origin. Vet Rec 128, 638–644
35. Wilesmith JM, Ryan JMB (1993) Bovine spongiform encephalopathy: Observations on the incidence during 1992. Vet Rec 132, 300–301
36. Lacey RW, Dealler SF (1994) The transmission of prion disease. Human Reproduction 9, 1792–1800
37. Kimberlin RH (1993) Bovine spongiform encephalopathy: an appraisal of the current epidemic in the United Kingdom. Intervirology 35, 208–218
38. Wells GAH, Wilesmith JW (1989) The distribution pattern of neuronal vacuolation in bovine spongiform encephalopathy (BSE) is constant. Neuropath Appl Neurobiol 15, 591

39. Bruce M, Chree A, McConnell I, Foster J, Pearson G, Fraser H (1994) Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier. *Philos Trans R Soc Lond B* 343, 405–411
40. Wilesmith JM (1991) The epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Sem Virol* 2, 239–245
41. Wilesmith JM (1994) Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological factors associated with the emergence of an important new animal pathogen in Great Britain. *Virology* 5, 179–187
42. Marsh RF (1993) Bovine spongiform encephalopathy: a new disease of cattle? *Arch Virol (Suppl)* 7, 225–259
43. Rasch G, Diringer H (1993) Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Erste Auswertung der Meldungen zum Vorkommen in Deutschland. *Dtsch Ärzteblatt* 90, 2451–2453
44. Brown P (1994) Vertical transmission of prion disease. *Human Reproduction* 9, 1796–1797