

---

Hans A. Rosenthal

## Über die Natur des Erregers spongiformer Enzephalopathien

In Europa gibt es neuerdings ein allgemeines und öffentliches Interesse an den stets letal verlaufenden spongiformen Enzephalopathien. Dies ist dem „Rinderwahnsinn“ (BSE – Bovine Spongiforme Enzephalopathie, Mad Cow Disease) geschuldet, wegen der heftig diskutierten, wenn auch noch nicht bis ins letzte Detail bewiesenen Übertragbarkeit auf den Menschen – durch Verzehr von Fleisch u. a. Material befallener Tiere – und wegen der enormen ökonomischen Begleiterscheinungen sowie wegen der unterschiedlich beurteilten Vorsichtsmaßnahmen der Behörden zum Schutze der Bevölkerung vor einer Infektion. Im Gegensatz dazu haben „Kuru“ und die vor 30 Jahren erfolgreiche Erforschung dieser tödlichen Erkrankung beim Menschen kaum Beachtung in der Öffentlichkeit gefunden. Spongiforme Enzephalopathien entstehen in menschlichen Populationen infolge einer Mutation mit einer Häufigkeit von  $10^{-6}$  und können im Falle von Verwandtenehen familiär gehäuft vorkommen. Kuru stellt aber eine Besonderheit dar.

In den 50er Jahren unseres Jahrhunderts erregte eine Krankheit die Aufmerksamkeit US-amerikanischer Forscher, die ausschließlich in einem Volksstamm (Fore) der Papuas in Neu-Guinea massenhaft auftrat, mit schweren zentralnervösen Symptomen einherging, stets tödlich verlief und von den Fore als „Kuru“ (nach den hauptsächlichsten Symptomen – Zittern, Schütteln) bezeichnet wurde. Die amerikanischen Forscher unter Leitung des Virologen D. Carlton Gajdusek lebten mehrere Jahre mit den Fore und studierten ihre Lebensweise. Da bei benachbarten Stämmen Kuru nicht vorkam, wurde eine Besonderheit in der Lebensweise der Fore als eine Ursache verdächtigt und schließlich in einer Art von religiösem Kannibalismus, dem die Nachbarn nicht huldigten, auch gefunden. Dieser bestand darin, daß Mütter das rohe Gehirn verstorbener tapferer Krieger ihren Kindern zum Verzehr gaben und sich und ihren Kindern damit auch

das Gesicht einrieben (Schleimhäute!), in der Überzeugung, daß Mut und Tapferkeit des Verstorbenen dadurch auch auf ihre Kinder übergehen würde. Mit einer Latenzzeit von bis zu 20 Jahren trat dann die Krankheit sowohl bei den Kindern als auch bei den Müttern auf, die im Laufe von etwa einem Jahr zum Tode führte und im Laufe der Zeit 2000 Menschenleben, fast die Hälfte der Population, forderte. Nachdem Gajdusek das Verbot dieses Ritus durchgesetzt hatte, verschwand die Krankheit nach und nach (wegen der langen Latenzzeit verzögert) und existiert heute nicht mehr.

Angeregt durch die klinische und histopathologische Ähnlichkeit (schwammförmige amyloide Veränderungen in Gehirnschnitten) von Kuru und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (engl.: CJD) führte Gajdusek in den 60er Jahren Übertragungsversuche an Schimpansen und anderen Affen durch und konnte für beide Krankheiten zeigen, daß Gehirnextrakte bei den Affen infektiös waren. Gajdusek wurde mit dem Nobelpreis geehrt.

Für CJD war eine Infektiosität bis *dato* nicht bekannt, und es wurde dann allerdings über intensive Nachforschungen klar, daß es weltweit etwa 80 Fälle iatrogener bzw. nosokomialer Infektionen gibt, bei denen Patienten durch Hormone, die aus Gehirnmateriale gewonnen worden waren, durch Transplantationen (*dura mater* u. a.) und über kontaminierte, nur mittels der üblichen Technik sterilisierte Instrumente infiziert worden waren. Die Ähnlichkeit zu Erkrankungen bei Haustieren (z.B. Schaf-Scrapie) wurde nicht ernst genommen, was sich bald rächen sollte.

Tab. 1 zeigt eine Zusammenfassung der klinischen Daten aller humanen spongiformen Enzephalopathien.

In Frankreich wurde ab 1968 für 14 Jahre eine epidemiologische Studie zu CJD durchgeführt, deren Ergebnis in Tab. 2 dargestellt ist. Es ergibt sich, daß im Ausland Geborene, vor allem, wenn sie aus jüdischen Familien stammten, in denen infolge isolierter Lebensweise Ehen unter (entfernteren) Verwandten relativ häufig vorkamen, ein hochsignifikant höheres Risiko hatten, an CJD zu erkranken als in Frankreich geborene Franzosen, wobei die Inzidenz für letztere auf eine spontane Mutation schließen läßt, die bei den ersteren vererbt und dann jeweils im Verlaufe des Erwachsenenlebens wirksam wird.

In Tab. 3 sind die bisher bekannt gewordenen spongiformen Enzephalopathien der Säugler zusammengefaßt. Aus den Daten ergibt sich eine

große Wahrscheinlichkeit für eine weitgehende Übertragbarkeit des infektiösen Agens zwischen verschiedenen Arten von Säugetieren, und der Mensch dürfte hier prinzipiell keine Ausnahme machen. Sowohl die unbeabsichtigten Übertragungen als auch die experimentellen kommen in irgendeiner Weise durch Kontamination mit Hirn- und Lymphmaterial zustande oder bestehen überhaupt nur aus solchem, so daß z. B. die viele Menschen bewegende Frage, ob sie sich durch den Genuß von Muskelfleisch infizieren könnten, zunächst unbeantwortet bleiben muß.

Tab. 4 zeigt die Daten der BSE-Epidemie in Großbritannien. Es darf als gesichert gelten, daß die massenhafte Verfütterung von Tiermehl, das mit Scrapie kontaminiert war, die Ursache darstellt. Medizin, Veterinärmedizin und die Tierhalter hatten keine Lehren aus Kuru und der Übertragbarkeit von Kuru und CJD auf Affen gezogen. Die anfangs recht zögerlichen Gegenaktivitäten von Veterinärhygiene und Politik, ab 1989, kamen viel zu spät. Es ist ganz erstaunlich, daß die beim Schaf im Vereinigten Königreich seit dem 18. Jahrhundert bekannte Krankheit „Scrapie“ nicht zu mehr Vorsicht und zu frühen Experimenten hinsichtlich einer Übertragbarkeit durch Verfütterung von aus Schafkadavern gewonnenem Tiermehl geführt hat. Weiterhin fragt man sich, wie es mit einer Verfütterung von Tiermehl beim Schwein aussieht. Aus Tab. 3 geht hervor, daß diese Tierart mit dem BSE-Erreger infiziert werden kann, vermutlich also auch mit dem Scrapie-Erreger. Die Vermutung liegt nahe, daß die mit Tiermehlverfütterung einhergehende industrielle Schweinehaltung nur deswegen bisher nicht einen Ausbruch von spongiformer Enzephalopathie zur Folge gehabt hat, weil die (möglicherweise) infizierten Tiere ihre Schlachtreife im Alter von einem Jahr erreichen und die Zeit von der Infektion bis zum Auftreten der Symptome darüber hinaus geht. Dies wiederum würde die Frage aufwerfen, ob man sich beim Verzehr von Schweinefleisch laufend mit dem Erreger infizieren kann. Wahrscheinlich ist die Erregerkonzentration in einem infizierten, aber noch nicht kranken Tier so niedrig, daß eine Gefahr für den Menschen beim Verzehr solchen Fleisches nicht sehr hoch ist. Aber das ist alles nur Hypothese. Beunruhigend ist ebenfalls der Umstand, daß Tiermehl auch an Schafe verfüttert wird und für den internationalen Handel mit Schaffleisch keine Beschränkungen vorgesehen sind. Ursache allen Übels ist das Streben nach maximalen Profiten seitens

der Tierhalter, nicht etwa ein Mangel an Eiweiß in der Ernährung der Europäer.

Im folgenden soll die Natur des Erregers diskutiert werden.

Die histopathologisch auffallende Veränderung in Gehirnschnitten hat dieser Krankheit ihren Namen gegeben – in vielen kleineren und größeren Arealen finden sich, wie in einem Schwamm, lochartige Gebiete, nach ihrer Anfärbbarkeit mit Jod als Amyloide bezeichnet, die im wesentlichen aus einem fibrillären Eiweiß bestehen, das seinerseits den Namen PrP (proteaseresistentes Protein) erhalten hat, aber auch als Prionprotein bezeichnet wird. Es ist im wesentlichen dieses Prionprotein, das als Fraktion gewonnen werden kann und die experimentelle Infektiosität beinhaltet. Die infektiösen Einheiten, die allerdings nur indirekt und nur grob bestimmt werden können, werden als Prionen bezeichnet, nachdem eigentlich alle Versuche eines direkten Virusnachweises bisher gescheitert sind.

Hinsichtlich der Größe der Amyloide, in denen das Nervengewebe zerstört ist, variieren die sie verursachenden „Erregerstämme“. In einigen Fällen gibt es gar keine Amyloide, und trotzdem kann man aus solchen Gehirnpräparationen große Erregermengen gewinnen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist der Umstand, daß die Fähigkeit einer ursprünglichen Präparation zur Bildung bestimmter Amyloidgrößen und Induktion bestimmter Latenzzeiten und anderer klinischer Merkmale über die Passagen erhalten bleibt und zwar mit hoher Signifikanz.

Dies wird in Abb. 1 dargestellt. Zur Vorgeschichte:

Es ist inzwischen geklärt worden, daß offenbar jede Säugerspezies ein PrP-Gen besitzt, dessen Nukleotidsequenz bis zu 30% variieren kann und dessen Genprodukt im Normalzustand (PrP<sup>c</sup>) an der Oberfläche von Nervenzellen Rezeptorfunktionen ausübt, die aber im Einzelnen nicht geklärt sind, und auch in lymphoretikulären Systemen nachzuweisen ist. Dieses Protein, nach Abspaltung von Signalpeptiden an beiden Enden 209 Aminosäuren lang, mit einer Disulfidbrücke, zwei N-Glykosylierungsstellen und der Fähigkeit, sich über einen Glykophosphoinositolanker in der Zellmembran zu verankern, kann nach Prusiner (1995) seine Struktur ändern und zwar durch eine Mutation oder durch Kontakt mit einem bereits geänderten PrP<sup>sc</sup> und dabei in einer Art autokatalytischen Prozesses selbst zu dem pathogenen PrP<sup>sc</sup> werden. Tiere, denen ihr normales

PrP-Gen inaktiviert worden ist, können durch an sich infektiöse PrP<sup>Sc</sup>-Präparationen nicht infiziert bzw. krankgemacht werden. Abb. 1 soll nun verdeutlichen, daß z. B. eine Maus nach Behandlung mit einer Präparation aus einem BSE-Rind, falls diese Maus ein eigenes normales PrP-Gen besitzt, zwar infektiöses PrP liefert, dieses PrP aber alle pathogenen Merkmale der BSE-Erkrankung beibehalten hat. Dasselbe trifft für verschiedene Scrapiestämme (hier als x und y bezeichnet) und spongiforme Enzephalopathien anderer Spezies zu.

Von Anfang an haben viele Arbeitsgruppen nach einem Virus gesucht und sind durch die erwähnten Besonderheiten der Konstanz pathogener Merkmale in den Tierpassagen darin bestärkt worden. Die Präparationen verloren durch Nukleasebehandlung und durch Bestrahlung mit UV und sämtlichen anderen DNA und RNA zerstörenden Strahlenarten nichts von ihrer Infektiosität. Dies ist, im Gegensatz zu dem bisher Dargelegten, ein sehr starkes Argument gegen eine Virusnatur des Erregers, ja überhaupt gegen einen Erreger, der aufgrund des Besitzes eigener Gene zur identischen Vermehrung mit oder ohne fremde Hilfe fähig ist.

Die Abhängigkeit der Produktion von PrP von dem Vorhandensein eines zelleigenen PrP-Gens spricht nun in der Tat für eine Umwandlung des normalen zelleigenen PrP in pathogenes infolge eines Kontakts mit dem eingekommenen fremden und pathogenen PrP. Allerdings kann diese Hypothese, die Prusiner aufgestellt hat, die Konstanz der pathogenen Eigenschaften auch in dem neuproduzierten PrP nicht erklären. Die Berliner Arbeitsgruppe Diringer und Özel (1995) hat zwar das Auftreten virusähnlicher Strukturen in elektronenmikroskopischen Analysen von infektiösem PrP reklamiert, doch sind die Befunde weder von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, noch ist die tatsächliche spezifische Virusnatur der in den Abbildungen zu sehenden Partikel gezeigt worden.

Einen neuen Impuls hat die Forschung durch die Arbeit von Collinge et al. (1996) erhalten. Die Autoren konnten bei 10 an CJD verstorbenen Patienten in Großbritannien die Existenz eines PrP nachweisen, das BSE-ähnlich war. Abgesehen davon, daß diese Publikation die Vermutung stützt, daß BSE durch Genuß kontaminierter Produkte auf den Menschen übertragen werden kann, müssen die Autoren bisher unbewiesene Hypothesen dafür ins Feld führen, daß bovines PrP ohne genetische Aktivitäten

seine Eigenschaften auf humanes PrP übertragen kann. Die Frage nach der Natur des Erregers bleibt also in gewisser Weise offen, obwohl man davon ausgehen kann, daß herkömmliche Viren oder virusähnliche Gebilde, d. h. nukleinsäurehaltige Materialien, nicht im Spiel sind.

Die Zahl von bisher 10 CJD-Fällen in Großbritannien mit einer (noch nicht ganz eindeutig bewiesenen) BSE-Ätiologie scheint angesichts der massenhaften Exposition der dortigen Bevölkerung nicht hoch. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Latenzzeiten sehr variieren können und abzuwarten ist, wie sich diese Zahlen in der Zukunft entwickeln werden. Obwohl, wie ausgeführt, wegen der kurzen Zeit der Exposition keine endgültigen Aussagen gemacht werden können, soll Tab. 5 verdeutlichen, daß es in Deutschland in den Jahren 1995 und 1996 zu einem Anstieg der bestätigten Fälle von CJD gegenüber 1994 nicht gekommen ist und sich die Zahlen insgesamt in dem Rahmen bewegen, der bei sporadischem Auftreten der Krankheit – infolge von Mutationen im PrP-Gen – ( $10^{-6}$ ) zu erwarten ist.

Die pathogene Form des PrP weist physikalisch-chemische und biochemische Besonderheiten auf. Im Gegensatz zum normalen PrP ist es unlöslich und gegen Proteasen sowie gegen Noxen, die Eiweiß im allgemeinen inaktivieren können, resistent. So kann es z.B. selbst durch längeres Kochen bei  $100^{\circ}\text{C}$  nicht inaktiviert werden. In der normalen löslichen Form bildet die gefaltete Aminosäurekette mehrere  $\alpha$ -Helices, während sich die pathogene Form des Makromoleküls zu  $\beta$ -Strängen streckt, die antiparallel aneinander gelagert sind und  $\beta$ -Faltblätter ausbilden (nach Fred E. Cohen, s. Prusiner 1995). Es sind vermutlich diese strukturellen und zu langen Fibrillen führenden Eigenschaften, die dem pathogenen PrP seine Resistenz gegen die genannten Noxen verleihen. Tab. 6 faßt die experimentell ermittelten Daten über unzureichende und geeignete Inaktivierungsmethoden zusammen. Es wird klar, daß in der Küche für die Zubereitung einer Mahlzeit sichere Mittel zur Inaktivierung des Erregers nicht zur Verfügung stehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die BSE-Problematik durch die industrialisierte Tierhaltung und gleichzeitig durch eine inadäquate oder fehlende Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin entstanden ist. Gerade auf dem Gebiet zellulärer und subzellulärer Krankheitserreger ist eine enge Kooperation in diesen Wissenschaftsgebieten aber dringend geboten, denn hier gibt es keine prinzipiellen Unterschiede

zwischen Mensch und Tier. Bereits Ende der 60er Jahre haben DDR-Wissenschaftler (in der „Biologie-Prognose“) darauf hingewiesen, daß für die Zukunft neue Erkenntnisse darüber zu erwarten sind, daß eine Reihe degenerativer Erkrankungen durch mikrobielle Erreger verursacht werden (könnten) und sich Wissenschaft und Technologie darauf einstellen müssen. Daß nunmehr aber sogar Makromoleküle ohne genetisches Material als „vermehrungsfähige“ Krankheitserreger in Erscheinung getreten sind, könnte eine Revolution unserer diesbezüglichen Kenntnisse andeuten.

### Literatur

- J. Collinge, K. C. L. Sidle, J. Meads, J. Ironside und A. F. Hill:* Nature 383, 685, 1996  
*H. Diringer und M. Özcel:* Spektrum der Wissenschaft, März 1995, S. 52  
*K. Köster-Lösche:* Rinderwahnsinn – BSE, Ehrenwirth-Verlag München, 1995  
*S. B. Prusiner:* Spektrum der Wissenschaft, März 1995, S. 44

Krankheit	typische Symptome	Quelle	Verbreitung	Krankheitsdauer bis zum Tod
Kuru	Verlust der Bewegungskoordination, oft gefolgt von Demenz	Infektion über rituellen Kannibalismus; nur bis 1958	Hochland Papua-Neuguinea; 2600 Fälle bis 1975	3 Mon. bis 1 Jahr
Creutzfeldt-Jakob Krankheit	meist mit Demenz beginnend, dann Verlust der Bewegungskoordination; selten umgekehrte Reihenfolge	meist unbekannt; spontane Genese; bis 15 % der Fälle vererbte Mutation im PrP-Gen; selten ärztlich verursacht	weltweit; sporadisch: 1:1 Million; erbliche Form: 100 betroffene Familien; ärztl. verursacht: ca. 80 Fälle bekannt	1 Mon. bis mehr als 10 Jahre, meist etwa 1 Jahr
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom	Verlust der Bewegungskoordination, oft gefolgt von Demenz	vererbte Mutation im PrP-Gen	etwa 50 betroffene Familien bekannt	meist 2 bis 6 Jahre
Letale familiäre Insomnie	Schlafstörungen und Demenz	vererbte Mutation im PrP-Gen	9 betroffene Familien bekannt	meist 1 Jahr

**Tab. 1** Spongiforme Enzephalopathien des Menschen nach Prusiner (1995), etwas verändert

### Creutzfeldt-Jakob-Disease in Frankreich 1968-82

Population Kategorie	Population n	Fälle CJD n	jährliche Sterberate/106
Franzos. i. Frkr. geb.	47.765.005	273	0,38
Ausländer i. Ausl. geb.	4.834.425	55	0,75+)
Tunesier (meist jüd.)	176.575	12*)	4,53+)
Polen (meist jüd.)	230.420	7	2,02+)
Algerier#)	772.530	11	0,95+)
Italiener	824.360	7	0,56
Span./Portug.	1.730.385	6	0,23
andere	1.100.155	12	0,66
$\Sigma$	52.599.430	328	0,42

+)  $\chi^2$  Test  $p < 0,01$  vergl. mit in Frkr. Geborenen

\*) 6 Patienten in 2 Familien

#) Häufung i. anderen jüd. Populationen (Algerien, Libyen)

**Tab. 2** Epidemiologische Studie zu CJD in Frankreich,  
nach Literaturangaben

Krankheit	Vorkommen	Übertragbarkeit experimentell oder unbeabsichtigt
Scrapie	Schaf, Ziege	Mensch, Affen, Rind, Katze, Nerz, Hirsch, Hamster, Maus, Ratte, Strauß
BSE Bovine Spongiform Encephalopathy	Rind	Mensch?, Nerz, Antilopen, Maus, Krallenaffe, Schaf, Ziege, Schwein
TME Transmissible Mink Encephalopathy	Nerz, Skunk, Waschbär	Affen, Schaf, Ziege, Maus, Hamster, Frettchen
FSE Feline Spongiform Encephalopathy	Katze, Puma, Gepard	
CWD Chronic Wasting Disease	versch. Hirscharten	Frettchen, Totenkopffäffchen

**Tab. 3** Spongiforme Enzephalopathien der Säuger, nach Köster-Lösche  
(1995), etwas verändert



**BSE-Epidemie in Großbritannien 1985 – 1993**

Jahr	Neuerkrankungen	Faktor Zunahme	% inf. große Herden
1985	15	-	
1986	62	4,1	
1987	662	10,7	
1988	3.229	4,9	
1989	7.669	2,4	
1990	10.080	1,3	
1991	22.618	2,2	
1992	35.160	1,6	
1993	41.546	1,2	77

**Tab. 4** nach Köster-Lösche (1995)

**CJD Inzidenz in Deutschland \*)**

Bundesland	1994 ab Aug.	1995	1996 Jan.-März
BaWü	8 (19)	6	1 (4)
Bay	4 (10)	8	2 (8)
Bln	1 (2)	1	0 (?)
Bra		3	0 (?)
Bre		1	
Ham	1 (2)	3	
Hes	3 (7)	3	1 (4)
MeVo	1 (2)	1	
Nie	2 (5)	4	
NoWe	4 (10)	3	2 (8)
RhPf	3 (7)	7	1 (4)
Saa			2 (8)
Sac		3	2 (4)
SaAn		1	2 (4)
SchHo		2	
Thü	1 (2)	0	1 (4)
Σ	28 (67)	46	14 (56)

\*) Die nicht in Klammern stehenden Zahlen wurden dem Epidemiol. Bull. RKI Nr. 16/96 entnommen und beziehen sich nur auf bestätigte Diagnosen; die in Klammern stehenden Zahlen wurden auf das jeweilige Jahr hochgerechnet.

**Tab. 5**

### Inaktivierung des Erregers spongiformer Enzephalopathien \*)

#### unzureichend:

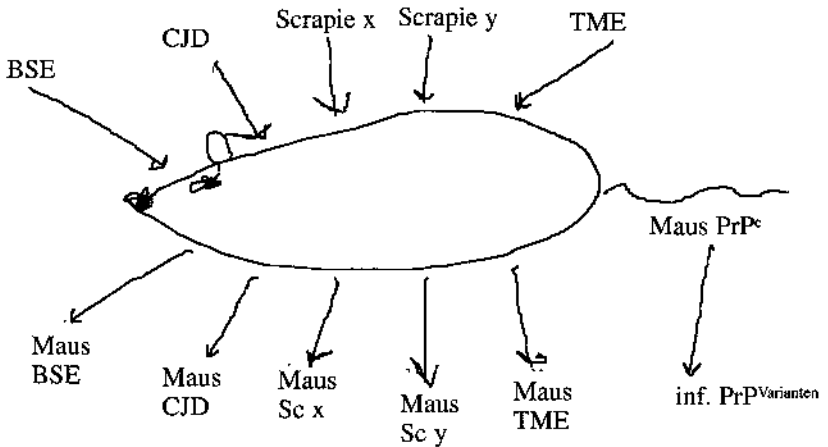
Alkohol : Formaldehyd : Glutardialdehyd : jodhaltige Mittel  
 phenolhaltige Mittel : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : b-Propiolacton : Ethylenoxid  
 UV- und radioaktive Bestrahlung

#### geeignet:

Autoklav 134°C 1 h : 1 M NaOH 24 h : 2,5-5% NaOCl 24 h  
 3 % Natriumdodecylsulfat (SDS) 100°C 10 min  
 Guanidinisothiocyanat (GdnSCN) 3 M 24 h : 4 M 1 h : 6 M 15 min

\*) nach Epidemiol. Bull. RKI Nr. 27/96

**Tab. 6**



**Abb. 1** Konstanz pathogener Merkmale des Erregers spongiformer Enzephalopathien in Tierpassagen