

Prionen – eine Herausforderung der Hygieia

B. Hörnlimann, Steinhausen

Zusammenfassung

Die Geschichte der Prionkrankheiten reicht weiter zurück als es auf den ersten Blick den Anschein hat, nämlich bis ins Jahr 1732. Zwar wurde die wahre Natur der Traberkrankheit beim Schaf in den späten 70er und frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts erkannt, aber erst der massenhafte Ausbruch der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) beim Rind Mitte der 80er Jahre brachte die genaueren Erkenntnisse über den Übertragungsmodus und den bis anhin unbekannt Typ des Erregers.

Schlüsselwörter: Prionen, BSE, Traberkrankheit, Rind, Schaf

Prions – a challenge of Hygieia

The history of Prion diseases goes further back than it appears at first sight. The first description was published in 1732. But not before the late 70s and early 80s of the last century the true nature of Scrapie in sheep was recognised. Only the huge outbreak of the bovine spongiforme encephalopathy (BSE) led to more detailed knowledge regarding the transmission of the new type of a pathogen agent.

Keywords: prions, BSE, Scrapie, cattle, sheep

Vorbemerkung

Nach wie vor ist ein breites Interesse an den Prionkrankheiten festzustellen. Nicht nur an der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen (vCJD) und am «Rinderwahnsinn» (BSE), sondern auch an seit langem bekannten Formen wie der Traberkrankheit der Schafe und der Kuru. Die meisten sind im 20. Jahrhundert entdeckt, aber erst in jüngerer Zeit intensiv erforscht worden. Dabei ist man auf bahnbrechende Erkenntnisse gestossen: Heute sind zum Beispiel die Gründe bekannt, warum in einigen Fällen die Schranken zwischen (Tier-)Spezies überwindbar sind und in anderen hingegen nicht. Die Vermittlung der geschichtlichen Aspekte von Prionkrankheiten ist das Ziel dieser kurzen Darstellung. Ausserdem sollte sie es dem Lesenden ermöglichen, die Aktualität der Thematik in einem ganzheitlichen Rahmen zu sehen.

Zur Ursache

Prionkrankheiten sind meist nicht ansteckend, zumindest nicht im Sinne einer «natürlichen Übertragung». Natürlich übertragbar sind lediglich die Traberkrankheit der Schafe und wahrscheinlich die chronisch zehrende Krankheit der Hirsche. Im Gegensatz dazu sind alle Prionkrankheiten von Mensch und Tier experimentell übertragbar. Die iatrogene Übertragung hat bisher nur beim Menschen

eine Rolle gespielt. Manche Prionkrankheiten können als Folge von Mutationen familiär-genetisch bedingt sein (familiäre Formen) oder spontan entstehen. Die ätiologische Vielfalt ist mit der aussergewöhnlichen Natur der Prionen zu erklären. Prionen sind quasi «infektiöse Eiweisse»; es sind keine eigentlichen Erreger wie Viren, Bakterien, Protozoen oder Pilze, da sie keine oder keine nachweisbare Nukleinsäure aufweisen. D. Wilson folgerte schon in den 50er Jahren, dass die Traberkrankheit der Schafe durch ein sehr resistentes Agens verursacht wird. Seit der Formulierung des Prion-Modells im Jahre 1982 (Hörnlimann et al., 2001) ist es gelungen, seiner Natur näher auf die Spur zu kommen. Dessen Hauptkomponente ist ein Eiweiss mit extrem hoher Tenazität zum Beispiel gegenüber Strahlung und Desinfektionsverfahren. Vor allem als Folge der starken Hydrophobie bzw. der hohen Resistenz des pathogenen Prion-Proteins gegen Noxen aller Art zeigt sich der Versuch, hygienische Schutz- oder Gegenmassnahmen gegen Prionen zu treffen als echte «Herausforderung der Hygieia».

Historische Hintergründe

Die Traberkrankheit der Schafe ist der Archetyp der Prionkrankheiten. Bei Schafen ist sie seit 1732 bekannt (Parry, 1983). Deren Synonyme sind von den



Abbildung 1: Schaf mit Traberkrankheit (Scrapie) im Prodromal- und Frühstadium A) mit nervösem und ängstlichem Ausdruck. Im frühen und mittleren Stadium B) zeigen die Tiere Juckreiz und C) knabbernde Bewegungen mit den Lippen (Lippenzittern, Gnubbern) sowie Zungenspiel (Nibbling Reaction). Durch dauerndes Scheuern des Kopfes an Gegenständen kommt es zu Hautläsionen und Schwellungen im Gesichtsbereich, und oft halten die Tiere den Kopf auf sehr ungewöhnliche Weise in die Höhe oder gegen den Boden. D) Infolge starkem Juckreiz zeigen die Tiere bei Massage des Rückens (back scratch test) Zeichen des Wohlbefindens und halten dem Untersucher den Rücken entgegen. Im mittleren bis späten Stadium treten grosse Wollschäden auf und die Tiere magern stark ab (chronische Auszehrung).

wichtigsten Symptomen abgeleitet: von *to scrape* (sich kratzen), Traberkrankheit von *Traben* und *Tremblante* (franz.) von Muskelzittern. In der englischen Fachliteratur nannte man das Leiden früher «Goggles» (*to goggle* = starren, Augen rollen) oder «Rubbers» (*to rub* = sich reiben, scheuern). In Deutschland wurde bereits 1759 publiziert, dass es sich um eine kontagiöse, d.h. ansteckende Krankheit handeln müsse. Hinweise auf die zusätzlich genetisch bedingte Traberkrankheit sind vielen historischen Quellen zu entnehmen. Bereits 1828 wurde die Traberkrankheit der Schafe unter anderem auch als «epizootisches Erbübel» bezeichnet, und schon ab 1886 war die Rede von einem «Erbfehler» als (Co)-Faktor der Traberkrankheit. Anno 1898 wurden erstmals degenerative Veränderungen im Gehirn an Traberkrankheit erkrankter Schafe beschrieben (Parry, 1983), und viel später realisierte man, dass alle Prionkrankheiten stets davon geprägt sind. Es gelang 1936 experimentell zu beweisen, dass die Traberkrankheit der Schafe übertragbar (transmissi-

bel) und somit eine «Infektionskrankheit» ist. Die Traberkrankheit der Schafe (Abb. 1), die in England seit Jahrhunderten endemisch ist, wird von den meisten Wissenschaftlern als Ursprung der BSE betrachtet.

Die Überwindung der Artenschanke vom Schaf zum Rind erfolgte indirekt über Kraftfutter, welches ungenügend erhitztes, teilweise vom Schaf stammendes Tierkörpermehl (TM) enthielt (Hörnlimann et al., 2001). Nach vielschichtigen technischen Änderungen in der britischen TM-Herstellung wurde nämlich seit den 70er Jahren in vielen Anlagen mit einer neuen Fettextraktionsmethode und nur noch mit Temperaturen von unter 100°C produziert – gegenüber 120°C oder mehr, wie vorher. Die nun fehlende Inaktivierung des Erregers der Traberkrankheit führte zu einem markanten Anstieg des Infektionsdrucks für Rinder.

Der 1985/86 erstmals gesicherte diagnostische Befund «Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)» wurde bis Anfang 2005 weltweit zwischen 180000- bis 190000-mal gestellt. Die Dunkelziffer aber dürfte weit über einer Million liegen. Die Krankheit kann auch mit den modernsten Testmethoden erst in einer relativ späten Phase der extrem langen Inkubationszeit nachgewiesen werden kann.

Bei den exotischen, mit Hausrindern, -schafen und -ziegen verwandten Wiederkäuerarten der Familie *Hornträger (Bovidae)* sind im Laufe der Jahre ebenfalls BSE-Fälle aufgetreten, namentlich bei Antilopen in (vor allem britischen) Zoos. Weiter wurden auch Fälle von *Feliner Spongiformer Enzephalopathie (FSE)* beim Gepard, Puma, Ozelot u.a. festgestellt, vermutlich verursacht durch den Verzehr von rohem hoch infektiösem Gewebe (z.B. Rückenmark), die von britischen Rinderkadavern stammten. Seit 1990 wird die FSE auch bei Hauskatzen diagnostiziert. Bereits damals kam es zu einer tiefen Verunsicherung. Man fragte sich: «Wenn Katzen gefährdet sind, sind es auch die Hunde und andere Fleischfresser? Und wie sieht es mit Alles(fr)essern aus (Mensch, Geflügel, Schweine)?» Unterdessen ist der Nachweis gelungen, dass die FSE und die Prionkrankheiten bei exotischen Wildwiederkäuern alle durch den BSE-Erregerstamm verursacht werden. Neben den experimentellen sprechen auch zeitliche und geografische Hinweise für eine epidemische Verbindung mit der BSE.

Die aetiologische Vielfalt der Prionkrankheiten

S. Prusiner hat die Frage nach der wahren Natur des Erregers der Traberkrankheit seit den 70er Jahren aufgegriffen und in jahrelanger systematischer biochemischer Forschung Erkenntnisse gewonnen. Das Modell eines proteinartigen Erregers ohne Nukleinsäure wurde experimentell Schritt für Schritt akribisch erhärtet. Heute ist klar, wie tragfähig das Prion-Modell für verschiedene krankheitskorrelierte Phänomene ist, zum Beispiel die unsichtbare Schranke zwischen verschiedenen Spezies, die von Prionen einer bestimmten Ausgangsspezies meistens nicht überschritten werden kann, manchmal jedoch schon. Von dieser sog. Speziesbarriere weiss man heute, dass sie mindestens von fünf Determinanten mit bestimmt ist. Für lange Zeit hat man vor allem die Determinante der präzisen Wechselwirkung zwischen dem übertragenen PrP^{Sc} und dem PrP^C der Empfängerspezies bzw. die Bedeutung des Prnp-Sequenzhomologiegrades involvierter Arten nicht richtig verstanden. Diese ausschlaggebende Determinante stellt jedoch die Grundlage zum Verständnis dar, wieso neue Prionkrankheiten in bestimmten Tierarten entstehen können und in anderen nicht.

Literatur

Hörnlimann B., Riesner D., Kretzschmar H.: Prionen und Prionkrankheiten. Walter de Gruyter, Berlin and New York, 2001.

Parry, H.B.: Traberkrankheit der Schafe. In: Disease in sheep. Hrsg. D.R. Oppenheimer, Academic Press, London, 1983.

Korrespondenzadresse

Dr. Beat Hörnlimann, Hinterbergstrasse 47, CH-6312 Steinhausen

Manuskripteingang: 25. Oktober 2004

Angenommen: 2. November 2004