

Geschichte und Epidemiologie der Prionenkrankheiten = The history and epidemiology of prion diseases

Autor(en): **Hörnlimann, Beat**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **87 (1996)**

Heft 1

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982064>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Geschichte und Epidemiologie der Prionenkrankheiten*

The History and Epidemiology of Prion Diseases

Key words: Spongiform encephalopathies, BSE, Scrapie Kuru connection, Creutzfeldt-Jakob disease, Prion diseases

Beat Hörnlimann

Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern

Einleitung

Unter der Krankheitsgruppe der Prionenkrankheiten versteht man übertragbare schwammförmige Gehirnerkrankungen (*transmissible spongiforme Enzephalopathien*, TSE, kurz: *SE*). Die bekanntesten Mitglieder der SE-Gruppe sind die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) und Kuru beim Menschen sowie Scrapie und BSE beim Tier. Alle SE-Formen – bei Mensch und Tier – weisen gemeinsame Hauptmerkmale auf: Die Infektion führt nach einer Jahre bis Jahrzehnte dauernden Inkubationszeit zu einer progressiv-chronischen Krankheit, die immer zum Tode führt. Im Verlaufe der Krankheit treten als Folge der zunehmenden Hirnzerstörung Demenz und Verhaltensveränderungen sowie Sensibilitäts- und Bewegungsstörungen auf. Histopathologisch stellt man *Degenerationserscheinungen* mit *Vakuolisierung* im Gehirn fest (*spongiforme Enzephalopathie*). Es gibt derzeit weder Schutzimpfung noch Therapiemöglichkeiten. Die definitive Diagnose kann erst nach dem Tode mit Sicherheit gestellt werden.

Erst 1982 begründete Stanley Prusiner die Hypothese, dass die neue Erregerklasse der Prionen für die Übertragung von SE bei Mensch und Tier verantwortlich ist. Es ist Ironie der Geschichte, dass gerade zu jener Zeit (1981/1982) der Keim zu der BSE-Epidemie (Rinderwahnsinn) in Grossbritannien (GB) gelegt wurde. Im Verlaufe des nun 9jährigen Seuchengeschehens sind in GB bisher rund 155 600 Tiere der BSE zum Opfer gefallen (Stand 1. 12. 1995). BSE hat viele Fragen aufgeworfen, welche teilweise bereits früher beim Auftreten anderer SE-Formen gestellt und in Ansätzen auch beantwortet wurden.

* Vortrag gehalten an der 28. Arbeitstagung der Schweiz. Gesellschaft für Lebensmittelhygiene, Zürich, 23. November 1995

Creutzfeldt-Jakob Disease und Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom

Erstmals wurde 1920 von Hans *Creutzfeldt* und 1921 von Alfons *Jakob* – unabhängig voneinander – über ein seltenes Syndrom, die «Spastische Pseudosklerose» berichtet (1). Später wurde die Krankheit zu Ehren der beiden damals in Deutschland tätigen Neurologen Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD, auch Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) genannt.

Die festgestellten Symptome, vereinfacht zusammengefasst, sind die folgenden:

- ängstliche halluzinatorische Erregung
- paranoide Wahnideen
- Langsamkeit und Inkoordination der Bewegungen
- eigenartige Wackel- und Zittererscheinungen (Muskelzittern)

Im Jahr 1936 beschrieben in Österreich zwei Neurologen und ein Neuropathologe, *Gerstmann*, *Sträussler* und *Scheinker*, ein ähnliches, aber noch selteneres Syndrom des Menschen. Dabei standen klinische Koordinationsstörungen im Vordergrund; Demenz folgt beim Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) – im Gegensatz zu CJD – erst in der späteren klinischen Phase (2).

Histopathologisch stellte man bei beiden Krankheitsformen Degenerationsercheinungen mit *Vakuolisierung* im Gehirn fest; dazu kamen Amyloidablagerungen (3). Solche Ablagerungen sind auch bei der Alzheimer Krankheit bekannt, die aber *nicht* zu den Prionenkrankheiten zählt.

Scrapie

Die Bezeichnungen «Scrapie» und dessen Synonyme beziehen sich in adäquater Weise auf die Kardinalsymptome dieser Krankheit: Scrapie (von *to scrape* = sich kratzen), Traberkrankheit (von *Traben*) und Tremblante (von *Muskelzittern*). Scrapie kommt bei Schafen und – allerdings viel seltener – bei Ziegen vor. Die histopathologischen Hirnveränderungen sind ähnlich wie bei der CJD und beim GSS.

Scrapie ist gekennzeichnet durch die komplexeste «Epidemiologie» der Prionenkrankheiten und wird deshalb als Archetyp aller SE bei Mensch und Tier bezeichnet. So ist Übertragung vom Muttertier auf das Jungtier sowie von Tier zu Tier bekannt (Abb. 1). Zudem ist die Anfälligkeit auch genetisch mitbedingt. Scrapie ist fast weltweit verbreitet; in bezug auf die Häufigkeit besteht jedoch von Land zu Land ein grosser Unterschied (4).

Gemäss schriftlichen Quellen wurde die Schafscrapie bereits 1732 beschrieben (5). In der ersten Publikation über mögliche Ursachen von Scrapie wurde dann 1848 vermutet, dass sexuelle Überaktivität, Blitzschläge und dergleichen zu dieser Krankheit führen (6).

Besnoit und *Morel* veröffentlichten 1898 die erste neuropathologische Beschreibung von Scrapie (7). Schon damals sollen hochgezüchtete Wollschafe (v. a. Merinos) häufiger an Traberkrankheit erkrankt sein als Fleischschafe und Landrassen (8).

Rund zwei Jahrhunderte nach der Erstbeschreibung wurde 1936 eines der wirklichen Geheimnisse dieser komplexen Krankheit gelüftet: *Cuillé* und *Chelle* bewiesen, dass Scrapie eine Infektionskrankheit ist (9).

Wilson, ein britischer Wissenschaftler, schrieb 1953 nach über 10jähriger Scrapieforschung, dass das filtrierbare Agens im Gegensatz zu damals bekannten Viren einige Besonderheiten aufweise (10). Er zeigte schon damals, dass es sich um einen sehr exzentrischen Erreger handeln muss und folgerte, dass es kein konventionelles Virus sein könne.

Während bisher mit Schafen und Ziegen geforscht wurde, gelang in den 60er Jahren zum erstenmal die experimentelle Übertragung auf eine phylogenetisch weit entfernte Tierart, die Maus. Dieser «Speziessprung» brachte die Voraussetzung für eine intensivere Erforschung der SE.

Spongiforme Enzephalopathie bei Nerzen

Richard *Marsh* beschrieb 1965 eine erstmals im Jahre 1947 in Minnesota und Wisconsin (USA) beobachtete SE bei Nerzen, die zur Pelzgewinnung gehalten werden (Mink → Transmissible Mink Encephalopathy; TME) (11). Nerze wurden – und werden – mit rohen Schlachtabfällen u. a. von an Scrapie erkrankten Schafen und von festliegenden Kühen (Downer-Cow-Syndrom) gefüttert (Abb. 1). Es ist denkbar, dass ein Speziessprung vom Schaf auf den Nerz stattgefunden hat. Experimentell konnte man aber Scrapie nie oral auf die Nerze übertragen (12).

Neben Fällen in den USA wurden auch einzelne Fälle in Nerzfarmen Deutschlands, Finnlands und Russlands sowie in Kanada festgestellt. Seit 1985 ist TME – nach insgesamt 23 Ausbrüchen – nicht mehr aufgetreten.

Die Scrapie-Kuru Connection

Geschichtlich-epidemiologisch gesehen ist Kuru, die erstmals 1957 beschrieben wurde, bedeutender als die CJD. Kuru ist – wie sich erst später herausstellte – eine Variante von CJD. Histopathologisch wurde bei Kuru vakuoläre Degeneration der grauen Hirnsubstanz unter stärkerer Betroffenheit des Kleinhirns gefunden. Diese Krankheit, mit zeitlich nicht genau bekanntem Anfang, blieb immer auf Papua-Neuguinea beschränkt; dort jedoch hatte sie einst im Eingeborenenstamm der Fore epidemische Ausmasse angenommen: Seit 1957 sollen 2600 Patienten der Kuru zum Opfer gefallen sein (13). In der Eingeborenen-sprache bedeutet das Wort Kuru «Muskelzittern» oder – frei übersetzt – Zitterkrankheit, was neben Koordinationsstörungen auf Muskelzittern und -zucken als wichtige Symptome hindeutet.

Zur Prüfung der Möglichkeit einer genetischen Ursache integrierten sich zwei australische Anthropologen in das Stammesleben der Fore. *Glasse* und *Lindenbaum* versuchten, die verwandtschaftlichen Beziehungen von an Kuru erkrankten

Stammesangehörigen herauszukristallisieren (14). Obwohl sie nach langer Arbeit keinen genetisch-familiären Zusammenhang aufzeigen konnten, lieferten die beiden Forscher schliesslich doch die Schlüsselhypothese zu Kuru. Es wurde regelmässig beobachtet, dass es bei den Fore zwecks Verehrung der Verstorbenen üblich war, gewisse Organteile zu verzehren: dazu gehörte auch das Gehirn. Die hypothetische Erklärung für die Epidemie lag nun darin, dass auf diesem Weg von *einer* Spongiformen Enzephalopathie ausgehend (evtl. CJD), via oralem oder peroralem Infektionsweg immer mehr Individuen angesteckt wurden. Teilweise wurden solche Gewebemassen auch via Schleimhäute aufgenommen (ingerieben) und steckten so vor allem Kinder und Frauen an, deren Aufgabe es war, diese «Mahle» zuzubereiten.

Noch ohne Vorliegen des wissenschaftlichen Beweises der Infektiosität von Kuru hatte darauf die australische Regierung den Kannibalismus auf Papua-Neuguinea formell verboten. Laut Berichten von Carleton *Gajdusek* war die Umsetzung jenes Verbots indessen nicht den für Eingeborene unlesbaren Paragraphen, sondern Missionaren zu verdanken. Heute treten kaum mehr Kuru-Fälle auf.

Aufgrund der Aktualität von Kuru wies Bill *Hadlow*, ein amerikanischer Veterinärpathologe, 1959 auf die pathologische und klinische Ähnlichkeit zwischen Scrapie und Kuru hin (15). Er regte dabei experimentelle Übertragungsversuche mit Kuru an.

1966 wurde erstmals berichtet, dass es gelungen ist, Kuru nach jahrelanger Inkubationszeit auf Schimpansen zu übertragen. Damit war die infektiöse Ursache nun auch für die SE des Menschen bewiesen. Man nannte die Erreger aufgrund der sehr langen Inkubationszeit – sie dauert bei Kuru bis über 30 Jahre – Slow Virus, also «Langsame Viren». Übertragungsexperimente mit Gehirnen von an CJD Verstorbenen zeigten 1968 dasselbe Resultat wie Kuru (16).

Nun erst erkannte man die Parallelen zwischen Kuru und CJD, die zwar nur sporadisch aber weltweit vorkam. Die sporadische Form der CJD kommt jährlich bis heute weltweit bei durchschnittlich einem Menschen pro Million Einwohner vor. Klare Risikofaktoren bezüglich eines allfälligen Übertragungsmodus der sporadischen Form der CJD konnten bisher nicht identifiziert werden. Der Krankheitsbeginn der sporadischen Form von CJD wird höchst selten vor dem Alter von 45 Jahren festgestellt und die Krankheitsdauer liegt zwischen drei Monaten und fünf Jahren.

Entsprechende Experimente unternahm man überdies mit Scrapie. Aber es stellte sich ein elementarer Unterschied zu den SE-Formen des Menschen heraus: Scrapie war für Menschenaffen *nicht* infektiös. Damit schwand das vorübergehende Ungewissen, ob Scrapie eine Zoonose sein könnte.

Die genetische Komponente der SE

Dickinson demonstrierte 1968, dass ein Gen (*Sip* Gen = *Scrapie incubation period* Gen) die Dauer der Inkubationszeit und somit die «Resistenz» der Schafe gegen-

über dem Erreger kontrolliert (17): Beim Vorliegen eines Allels, das für eine *relativ* kurze Inkubationszeit codiert – *die immerhin aber Monate bis Jahre dauert* –, kann es zur klinisch manifesten Krankheit kommen, sofern das Tier überhaupt infiziert wurde und nicht «zu früh» geschlachtet wird. Codiert das Allel hingegen für eine lange Inkubationszeit, so bedeutet dies unter Umständen Scrapieresistenz während der ganzen «natürlichen» Lebenszeit. Genau genommen kann also auch ein scrapieresistentes Tier infiziert sein, den Erreger aber – ohne (nachweisbare) Immunabwehr – daran hindern, dessen pathogenetisches Potential zu entfalten.

1981 wurde die Infektiosität des Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms mittels Übertragung auf Labortiere experimentell bewiesen. Man fand zudem in den frühen 80er Jahren bei an GSS erkrankten Individuen spezifische Mutationen auf dem Chromosom 20, wo sich das PrP-Gen beim Menschen befindet (siehe unten) (18). Das GSS ist bis heute weltweit nur bei etwa 50 betroffenen Familien bekannt. Die Patienten entwickeln die klinische Phase in der Regel im Alter von 35–55 Jahren. Die Krankheitsdauer liegt zwischen 1 und 11 Jahren.

Heute geht man davon aus, dass beide, die genetische wie die infektiöse Komponente (s. unten) *gemeinsam* nötig sind, damit sich die Krankheit entwickeln kann. Es sei daran erinnert, dass *Gerstmann* schon 1936 postulierte, dass eine hereditäre Komponente bei GSS eine Rolle spielt. Während alle GSS-Fälle genetisch mitbedingt sind, stellt man bei «nur» rund 15% aller CJD-Fälle eine familiäre Häufung fest (19).

Die infektiöse Komponente der SE: Prionen

Die Bezeichnung «Slow Virus» für Erreger der SE hat die meisten Fachleute offenbar nicht überzeugt. Auf der seit den 60er Jahren andauernden Odyssee zur Entdeckung des SE-Erregers sind mehrere Namen und Hypothesen zum Erreger entstanden und heute teilweise wieder im Verschwinden begriffen, so zum Beispiel die Virinohypothese.

Erstmals schlugen *Gibson* und *Hunter* 1967 als Erreger ein sich vermehrendes Zellmembraneiweiß vor (20). Diese Idee wurde von *Prusiner* in jahrelanger Laborforschung verfolgt (21). 1982 postulierte er die Existenz einer neuen Erregerklasse, der Prionen (22).

Prionen gelten heute als Ursache oder – neben genetischen Komponenten – als Teilursache aller übertragbaren SE-Formen bei Mensch und Tier. Diese «Mikroorganismen» grenzen sich von Viren dadurch ab, dass sie keine Nukleinsäure zu enthalten scheinen. Eine dahingehende Vermutung wurde schon 1966 von *Alper* geäußert (23). Unter dem Ausdruck «Prion» kann man sich folgendes vorstellen: Proteinartiges, infektiöses Agens ohne (isolierbare) Nukleinsäure (vereinfacht, nach Hörnlimann, 1995).

Es gibt auch «normale», d. h. nichtkrankmachende Prionproteine (PrP^c), die man bei vielen Säugern, Vögeln und Beuteltieren findet. Es handelt sich um zellmembranständige Eiweiße, die in verschiedenen Organen vorhanden sind (z.

B. im Gehirn und in der Lunge), deren Funktion aber noch nicht genau bekannt ist.

Bei der Isolation des «infektiösen Agens» werden regelmässig krankmachende Prionproteine (PrP^{Sc}) gefunden. Sie unterscheiden sich von den «normalen», bei Säugern, Vögeln und Beuteltieren vorkommenden Prionproteinen dadurch, dass sie sich im Zellinnern – und nicht auf der Zellmembran – befinden. Nach Reproduktion bzw. Anhäufung im Zellinnern, kommt es zu der schwammartigen (spongiformen) Zerstörung der Gehirnzellen, die ihrerseits zu den entsprechenden neurologischen Ausfällen führt.

Im Rahmen der weitergehenden Abklärungen der Prionhypothese konnte das für die Prionproteine codierende Wirtsgen vom Schweizer Molekularbiologen Bruno Oesch sequenziert werden (24). Man weiss inzwischen, dass dieses Gen nicht nur die Synthese von Prionproteinen steuert, sondern – je nach Allel – auch die Inkubationszeit und die klinisch-pathologische Manifestation der neurodegenerativen Erkrankung beeinflusst. PrP-Gene bzw. Prionproteine weisen bei allen untersuchten Säugetierarten und beim Menschen eine sehr ähnliche Nukleinsäure- bzw. Aminosäuresequenz auf. Diese Erkenntnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass diese Strukturen bei verschiedenen Arten nahe miteinander verwandt sind. Beim Huhn weichen diese Sequenzen hingegen – bis auf eine Region in der Mitte des Gens bzw. Proteins – stark vom Muster der Säuger ab.

1993 haben Wissenschaftler aus der Gruppe von Charles Weissmann an der Universität Zürich bewiesen, dass die Produktion des Prionproteins für eine Infektion und Vermehrung des infektiösen Partikels notwendig ist.

Die 1982 von Stanley Prusiner publizierte Prionhypothese wurde 1987 auch auf die CJD ausgeweitet (25). Mittlerweile ist diese Hypothese von den meisten Experten anerkannt (26).

BSE alias Rinderwahnsinn

1986 stellte das zentrale britische Veterinärlabor in Weybridge (CVL) an histologischen Hirngewebsschnitten eines Rindes eine für diese Tierart aussergewöhnliche, schwammige «Durchlöcherung» fest. Dieser erstmalige Befund wurde bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) – schwammartige degenerative Gehirnerkrankung des Rindes – genannt. Später, nachdem weitere Fälle aufgetreten sind und man die Krankheitsmerkmale allmählich kannte, hat die britische Tagespresse das Thema aufgegriffen: Mit – für die Medien grosser, nachhaltiger Wirkung – wurde die Krankheit *Mad Cow Disease* (*Rinderwahnsinn*) genannt.

Klinisch zeigen die betroffenen Rinder vor allem Ängstlichkeit, Kopfscheuheit, Muskelzittern, Schwanken, Niederstürzen und teilweise Festliegen sowie andere Symptome. Tobsucht wird nur selten festgestellt, weshalb aus medizinischer Sicht der Name *Rinderwahnsinn* kaum angebracht ist (27).

Die ursprüngliche Quelle der BSE-Epidemie ist höchstwahrscheinlich die homologe Krankheit bei Schafen (Scrapie). Dabei hat die Übertragung nicht direkt

von Tier zu Tier, sondern indirekt über das Futter stattgefunden (Abb. 1). 1993 (28) und 1995 (29) wurde publiziert, dass eine experimentelle, orale und intracerebrale Rück-Übertragung von BSE auf Schafe und Ziegen möglich ist.

In der Schweiz und wenigen anderen Ländern trat die neurodegenerative Rinderkrankheit erst ein paar Jahre später und in viel geringerem Ausmass auf. 1994 zeigten Hörnlimann et al. mit makroepidemiologischen Daten, dass der Import von Futtermittelkomponenten in die Schweiz das Risiko einer direkten und indirekten BSE-Erregereinschleppung via internationale Handelskanäle mit sich brachte (30).

Chronisch zehrende Hirschkrankheit (CWD) und SE bei Wiederkäuern im Zoo

Seit den 80er Jahren liegen Berichte aus Colorado und Wyoming (USA) vor, die sich auf eine scrapieähnliche, chronisch zehrende Krankheit beim Grossohrhirsch (*Odocoileus hemionus*) und beim Rocky Mountain Rothirsch (*Cervus elaphus nelsoni*) beziehen (Abb. 1). Zoologisch gesehen gehören diese Wiederkäuer zur Familie *Cervidae* und somit zu einer anderen Familie als die hauptsächlich von SE betroffenen Hornträger (Familie *Bovidae*). Zu den letzteren gehören Schafe und Ziegen (*Caprini*), sowie Rinder (*Bovinae*) und alle anderen von SE betroffenen Zoo-Wiederkäuer.

Seit dem Auftreten von BSE konnte bei einigen Wiederkäuerarten in britischen Zoos eine BSE-ähnliche Krankheit festgestellt werden, z. B. beim Grossen Kudu (*Tragelaphus strepsiceros*), Nyala (*Tragelaphus angasi*), Elenantilopen (*Tragelaphus orxy*) und arabischen (*Oryx leucoryx*) sowie südafrikanischen Spiessbock (*Oryx beisa*). Es handelt sich in allen Fällen um Angehörige der Familie *Bovidae*. In den meisten Fällen geht man davon aus, dass sich die Tiere mit kommerziellem (Rinder-)Kraftfutter angesteckt haben (Abb. 1). Mindestens in einem Fall schien es sich jedoch um eine vertikale Übertragung, d. h. von der Mutter auf das Junge, gehandelt zu haben (31).

Seither ist, v.a. bei der BSE, die Frage nach dem Übertragungsweg Mutter-> Jungtier sehr aktuell, da dadurch der Zeitpunkt des definitiven Rückgangs von BSE (auf Nullinzidenz) hinausgeschoben würde.

Spongiforme Enzephalopathien bei Katzen (FSE)

Seit 1994 weiss man aufgrund von Hugh Frasers Experimenten, dass auch die seit 1990 diagnostizierte feline spongiforme Enzephalopathie (FSE) eine infektiöse Krankheit ist (32-35). Moira Bruce et al. gelang – ebenfalls 1994 – der Nachweis, dass die experimentelle Inkubationszeit von FSE sehr ähnlich derjenigen von BSE ist (36). Des weiteren fand man, dass das Verteilungsmuster der pathologischen Erscheinungen im Gehirn bei BSE und FSE sehr ähnlich ist. Diese Ähnlichkeiten

liefern, zusammen mit dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von FSE, Gründe zur Annahme, dass der BSE-Erreger einen Sprung vom Rind auf die Spezies «Katze» vollzogen hat.

Neben den Fällen bei Hauskatzen wurden auch wenige Fälle von FSE bei exotischen Wildkatzen (Gepard, Puma und Ozelot) bekannt (Abb. 1). Alle betroffenen Wildkatzen wurden, mindestens als Jungtiere, in Grossbritannien gehalten und – gefüttert. Zum Tagesmenü von Raubkatzen im Zoo gehören v. a. *rohe* Schlachtnebenprodukte. In den betreffenden Fällen dürfte sich vermutlich infektiöses Gehirn und Rückenmark von «BSE-Kühen» befunden haben. Es ist denkbar, dass bei der Entstehung von FSE noch zusätzliche, unbekannte Faktoren eine Rolle

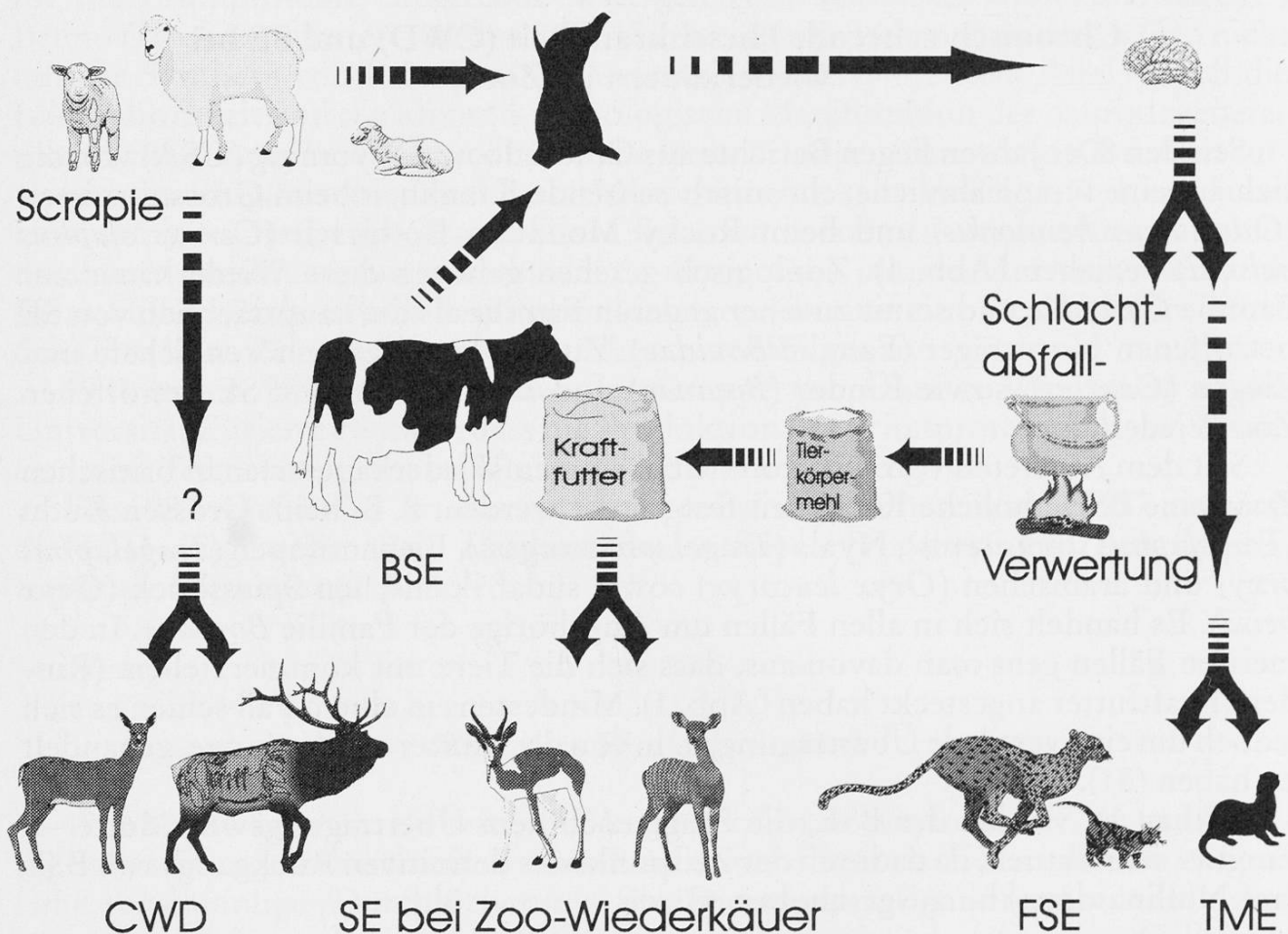


Abb. 1. Epidemiologische Zusammenhänge der Prionenkrankheiten beim Tier (vereinfacht). Scrapie ist eine Krankheit der kleinen Hauswiederkäuer, die auf andere Tiere in der Herde und von der Mutter auf das un- oder neugeborene Jungtier übertragen werden kann. Die viel seltenere CWD wird vermutlich wie Scrapie weiterverbreitet. Prionenverseuchte Schlachtnebenprodukte (insbesondere Gehirn), die in Form von *mangelhaft erhitztem* Tierkörpermehl von Nutztürdern sowie exotischen Wiederkäuern im Zoo aufgenommen wurden, führten zur Überwindung der Speziesbarriere und somit zu BSE. Ein Sprung auf phylogenetisch weit entfernte Tierarten scheint unter natürlichen Bedingungen extrem selten vorzukommen: katzenartige (und Nerze) könnten sich z. B. durch den Verzehr von *rohem* Rinder- bzw. Schafgehirn angesteckt haben.

spielen könnten, z. B. Mutationen des PrP-Gens bei Einzeltieren, welche die Anfälligkeit – im Vergleich zu Artgenossen – stark erhöhen.

Mit FSE wurde eine Verunsicherung in der Bevölkerung wie in Fachkreisen geweckt, bei der es um die Frage geht, ob der Erreger nun weiter von einer Tierart auf andere – und letztlich sogar auf den Menschen – «überspringen» könne (Abb. 1).

Zusammenfassung

Im Laufe dieses Jahrhunderts wurden bedeutende wissenschaftliche Meilensteine gesetzt, die uns heute erlauben, wichtige Zusammenhänge im Bereich der Prionenkrankheiten des Menschen und der Tiere zu erkennen. Ziel dieses Artikels ist es, den Leser zu diesen «Meilensteinen» zu begleiten, die im Sinne von Puzzlesteinen zum heutigen, noch lückenhaften Bild der spongiformen Encephalopathien beigetragen haben.

Résumé

Au cours de ce siècle, maintes bornes scientifiques ont été fixées, nous permettant, aujourd'hui, d'établir des relations dans le domaine des maladies humaines et animales dues à un prion. Le but de cet article est d'accompagner le lecteur à ces différentes bornes pour lui permettre de mieux assembler les différentes pièces du puzzle que représentent les encéphalopathies spongiformes.

Summary

By reviewing the history of the prion diseases in man and animals it can be recognized that over the period of this century many scientific milestones were reached. They allow us today to understand important relations between prion diseases in affected species as well as differences among them. It is the aim of this article to accompany the reader to those milestones and enable him to put the different fragments together to a yet incomplete puzzle on spongiform encephalopathies.

Literatur

1. *Jakob, A.M.*: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (Spastische Pseudosklerose – Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Dtsch. Z. Nervenheilk. **70**, 132–146 (1921).
2. *Gerstmann, J., Sträussler, E. und Scheinker, I.*: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems und zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. Z. Neurol. **154**, 736–762 (1936).
3. *Seitelberger, F.*: Spinocerebellar ataxia with dementia and plaque-like deposits (Sträussler's Disease). In: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.), Handbook of clinical neurology, p. 182–183. North-Holland, Amsterdam 1981.

4. Hörnlimann, B., Heim, D. and Griot, C.: Evaluation of BSE risk factors among European countries. In: Proceedings of the VIth International Workshop on BSE. Serono Symposia, Kingsmill, USA, February 27 to March 1, 1995 (*in press*).
5. M'Gowan, J.P.: Investigation into the disease of sheep called «Scrapie». Blackwood, Edinburgh 1914.
6. Roche-Lubin, M.: Mémoire pratique sur la maladie des bêtes à laine connue sous les noms de prurigo-lombaire, convulsive, trembleuse, tremblante, etc.; In: Recueil de Médecine Vétérinaire pratique, p. 698–714, Tome V. – 3^o Série. XXV^e Vol. de la collection, 1948.
7. Besnoit, C. et Morel, C.: Note sur les lésions nerveuses de la tremblante du mouton. Rev. Vét. (Toulouse) **23**, 397–400 (1898).
8. Stang, V. und Wirth, D.: Tierheilkunde und Tierzucht. Eine Enzyklopädie der praktischen Nutztierkunde. Urban und Schwarzenburg Verlag, Band 9, 807–808 (1931).
9. Cuillé, J. et Chelle, P.I.: La tremblante du mouton est bien inoculable. C. R. Acad. Sci. (Paris) **206**, 78–79 (1938).
10. Pattison, I.H.: A sideways look at the scrapie saga: 1732–1991. In: Prusiner, S., Collinge, J., Powell, J. and Anderton, B. (eds.), Prion diseases of humans and animals, p. 15–22. Ellis Horwood Verlag, London 1992.
11. Marsh, R.F.: Transmissible mink encephalopathy. In: Prusiner, S., Collinge, J., Powell, J. and Anderton, B. (eds.), Prion diseases of humans and animals, p. 300–307. Ellis Horwood Verlag, London 1992.
12. Marsh, R.F., Besson, R.A., Lehmann, S. and Hartsough, G.R.: Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy. J. gen. Virol. **72**, 589–594 (1991).
13. Prusiner, S.: The prion diseases. Scientific American **48–57** (1995).
14. Glasse, R. and Lindenbaum, S.: Fieldwork in the South Fore: the process of ethnographic inquiry. In: Prusiner, S., Collinge, J., Powell, J. and Anderton, B. (eds.), Prion diseases of humans and animals, p. 77–91. Ellis Horwood Verlag, London 1992.
15. Hadow, W.J.: Scrapie and Kuru. Lancet **2**, 289–290 (1959).
16. Gibbs, C.J. and Amyx, H.L.: Oral transmission of Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and Scrapie to nonhuman primates. J. Infect. Dis. **142**, 205–208 (1980).
17. Dickinson, A.G., Stamp, I.T., Renwick, C.C. and Rennie, J.C.: Some factors controlling the incidence of scrapie in Cheviot sheep injected with a Cheviot-passaged scrapie agent. J. Comp. Pathol. **78**, 313–321 (1968).
18. Brown, P.: Transmissible spongiform encephalopathies in humans: Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease. Can. J. Vet. Res. **54**, 38–41 (1990).
19. Masters, C.L. and Harris, J.O.: Creutzfeldt-Jakob Disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann. Neurol. **5**, 177–188 (1979).
20. Gibbons, R.A. and Hunter, G.D.: Nature of the scrapie agent. Nature, **215**, 1041–1043 (1967).
21. Prusiner, S.B.: Prionen. Spektrum der Wissenschaft **12**, 46–58 (1984).
22. Prusiner, S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science **216**, 136–144 (1982).
23. Alper, T., Haig, D.A. and Clarke, M.C.: The exceptionally small size of the scrapie agent. Biochem. Biophys. Res. Commun. **22**, 278–284 (1966).

24. Oesch, B., Westaway, D., Walchli, M., McKinley, M.P., Kent, S.B., Aebersold, R., Barry, R.A., Tempst, P., Teplow, D.B., Hood, L.E., Prusiner, S.B. and Weissmann, C.: A cellular gene encodes scrapie PrP 27–30 protein. *Cell* **40**, 735–746 (1985).
25. Prusiner, S.B.: Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1571–1581 (1987).
26. Anonym. *ASM News*, **61**, 327–328 (1995).
27. Hörnlimann, B. and Braun, U.: Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Clinical signs in Swiss BSE cases. In: Bradley, R. and Marchant, B. (eds.), *Transmissible spongiform encephalopathies*, p. 289–299. European Commission, Document VI/4131/94-EN 1994.
28. Foster, D.J., Hope, J. and Fraser, H.: Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.* **133**, 339–341 (1993).
29. Wilber, W.C., Hourrigan, J.L. and Hadlow, W.J.: Encephalopathy in cattle experimentally infected with the scrapie agent. *Am. J. Vet. Res.* **56**, 606–612 (1995).
30. Hörnlimann, B., Guidon, D. und Griot, C.: Risikoeinschätzung für die Einschleppung von BSE. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **101**, 295–298 (1994).
31. Schreuder, B.E.C.: Animal spongiform encephalopathies – an update; part 1: Scrapie and lesser known animal spongiform encephalopathies. *Veterinary Quarterly* **16**, 174–181 (1994).
32. Leggett, M.M., Dukes, J. and Pirie, H.M.: A spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.* **127**, 586–588 (1990).
33. Bradley, R.: Bovine spongiform encephalopathy distribution and update on some transmission and decontamination studies. In: *Proceedings of the VIth International Workshop on BSE*. Serono Symposia, Kingsmill, USA, 27 February to March 1, 1995 (*in press*).
34. Bratberg, B., Ueland, K. and Wells, G.A.H.: Feline spongiform encephalopathy in a cat in Norway. *Vet. Rec.* **136**, 444 (1995).
35. Fraser, H., Pearson, G.R., McConnell, I., Bruce, M.E., Wyatt, T.J. and Gruffydd-Jones, T.J.: Transmission of feline spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.* **134**, 449 (1994).
36. Bruce, M.E., Chree, A., McConnell, I., Foster, J., Pearson, G. and Fraser, H.: Agent strain variation in BSE and scrapie. In: Bradley, R. and Marchant, B. (eds.), *Transmissible spongiform encephalopathies*, p. 189–204. European Commission, Document VI/4131/94-EN 1994.

Dr. Beat Hörnlimann
 Institut für Viruskrankheiten und
 Immunprophylaxe
 CH-3147 Mittelhäusern