

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Historie der Prionkrankheiten**

Von den Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) ist die Scrapie der Schafe die am längsten bekannte Erkrankung. Bereits im 18. Jahrhundert wurde die auch als „Trab der Schafe“ oder „Traberkrankheit“ bezeichnete Erkrankung in der deutschen Literatur beschrieben. LEOPOLDT (1759) berichtete von einer tödlichen Schafkrankheit, die ansteckend sei, und empfahl den Schäfern, „ein betroffenes Stück Vieh gleich von dem gesunden Vieh abzusondern, da es unter der Herde viel Schaden verursachen könne“. Der Name Scrapie leitet sich vom englischen Verb „to scrape“ (sich kratzen) ab, welches eine typische Verhaltensauffälligkeit der betroffenen Schafe darstellt. Als Ursache für die Verhaltensänderungen wurden Ende des 19. Jahrhunderts erstmals pathologische Veränderungen im Gehirn erkrankter Schafe festgestellt (CASSIRER 1898). Schon damals hatte die insbesondere auf den britischen Inseln auftretende Erkrankung schwere wirtschaftliche Schäden für die dortigen Landwirte zur Folge, welche daraufhin ein staatliches Scrapie-Bekämpfungsprogramm forderten (HÖRNLIMANN 2001-I).

Im Jahre 1920 berichtete der deutsche Arzt Hans Creutzfeldt erstmals über eine „eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems“ bei einer Frau (CREUTZFELDT 1920). Ein Jahr später beschrieb Alfons Jakob, ebenfalls Arzt in Deutschland, „eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde“ (JAKOB 1921). Dieses Krankheitsbild beim Menschen, von dem heute verschiedene Formen bekannt sind, wurde später nach ihren Erst-Beschreibern Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) benannt.

Eine weitere Prionkrankheit des Menschen wurde ausführlich im Jahre 1936 von Josef Gerstmann, Erwin Sträussler und Isaak Scheinker beschrieben (GERSTMANN et al. 1936) und als Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS) bekannt.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts trat im Volk der Fore und seiner Nachbarstämme im östlichen Hochland von Papua Neuguinea eine Erkrankung auf, die von ihnen Kuru genannt wurde, was in ihrer Sprache „schüttelfrostartiges Zittern“ bedeutet. Erst im Jahre 1956 wurde Vincent Zigas, ein in Papua Neuguinea stationierter Spitalarzt, auf diese Erkrankung aufmerksam. 1957 traf D. C. Gajdusek auf Zigas und beide machten diese Erkrankung in der westlichen Welt bekannt (ZIGAS and GAJDUSEK 1957). Kurz darauf erkannte der in der Scrapie-Forschung tätige Veterinärpathologe HADLOW

## Literaturübersicht

(1959) erstmals Gemeinsamkeiten zwischen der Schafkrankheit Scrapie und der in Papua Neuguinea beim Menschen auftretenden Kuru. Ausgehend von den Erkenntnissen über Scrapie empfahl er die experimentelle Infektion von Primaten mit Kuru, um weitere Parallelen zwischen beiden Krankheiten ziehen zu können.

In der Folgezeit wurden Prionkrankheiten bei weiteren Tierarten entdeckt bzw. als solche erkannt. Dazu zählen die TME (Transmissible Mink Encephalopathy) der Nerze (HARTSOUGH and BURGER 1965), die CWD (Chronic Wasting Disease) der Hirschartigen (WILLIAMS and YOUNG 1980), die BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) der Rinder (WELLS et al. 1987), die FSE (Feline Spongiform Encephalopathy) der Katzen (ALDHOUS 1990) und Spongiforme Enzephalopathien bei verschiedenen Zootieren der Familien der Katzenartigen und Hornträger sowie bei Straußen (HÖRNLIMANN 2001-I).

1987 veröffentlichte das englische Landwirtschaftsministerium (WELLS et al. 1987) die Untersuchungsergebnisse einer neuartigen Erkrankung bei neun Rindern der Rasse Holstein/Friesian, welche ähnliche klinische Symptome zeigten und deren Hirnstamm im mikroskopischen Bild Vakuolen aufwies. Es wurden Parallelen zu den bereits bekannten Enzephalopathien gezogen. Die Erkrankung wurde entsprechend den pathologischen Befunden BSE genannt. Zum heutigen Zeitpunkt ist die BSE im gesamten Europa verbreitet und wurde außerhalb Europas bisher in Japan, Israel, Kanada und den USA nachgewiesen (OIE 2005).

Nach dem Auftreten der BSE wurde in Großbritannien die epidemiologische Überwachung der CJD des Menschen verstärkt. Es wurde ein Anstieg der CJD-Erkrankungen festgestellt. Dies ließ sich vor allem auf eine verbesserte Meldeleistung der Ärzte zurückführen (WILL 2001). Im Jahre 1996 wurden in Großbritannien Fälle der CJD bekannt, in denen das Alter der betroffenen Personen weit unter dem Durchschnittsalter der Erkrankung lag. Die klinischen und histologischen Befunde unterschieden sich ebenfalls von denen der bisher bekannten CJD-Varianten (WILL et al. 1996). Untersuchungen ergaben, dass diese neuen Fälle sehr wahrscheinlich durch Übertragung der BSE auf den Menschen hervorgerufen worden waren (Kap. 2.3.2).

## **2.2 Portraits ausgewählter Prionkrankheiten**

### 2.2.1 Scrapie

Scrapie tritt klinisch am häufigsten bei Schafen im Alter zwischen 2 und 5 Jahren auf, wobei männliche und weibliche Tiere gleichermaßen betroffen sind. Für epidemiologische Modellzwecke wird üblicherweise ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 3,5 Jahren angenommen. Da sich die meisten Tiere während oder unmittelbar nach der Geburt angesteckt haben dürften, sind das Alter beim Einsetzen der ersten Symptome und die Inkubationszeit oft mehr oder weniger identisch (DETWILER 2001).

Bisher können mittels spezifischer Klassifizierungsmethoden mehr als 15 verschiedene Erregerstämme unterschieden werden. Die Unterscheidung erfolgt über Parameter wie Inkubationszeit, Verteilungsmuster der pathologischen Veränderungen im Gehirn (Läsionsprofil), Empfindlichkeit des Agens gegenüber Proteinase K und weitere Kriterien. In einigen natürlich infizierten Schafen können auch mehrere Scrapiestämme gleichzeitig vorkommen. Die klinischen Symptome können stark variieren. In der klinischen Phase, die in der Regel 2 Wochen bis 6 Monate dauert, kann es bei den betroffenen Tieren zu Verhaltensänderungen (Nervosität, Aggressivität, „Sterngucken“), Juckreiz, Bewegungsstörungen (traberartiger Gang der Vordergliedmaßen, hoppelnder Gang der Hintergliedmaßen, Ataxie), Festliegen, Zittern oder Gewichtsverlust kommen (DETWILER 2001).

Die Ätiologie der Scrapie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Allgemein akzeptiert ist, dass Scrapie eine übertragbare Krankheit mit ausgeprägter genetischer Komponente ist. Die Krankheitsempfänglichkeit wird beim Schaf und auch bei der Ziege stark durch den Genotyp des Tieres beeinflusst. So konnten Genotypen definiert werden, die von „hochgradig Scrapie-resistent“ bis „extrem Scrapie-empfindlich“ reichen. (DETWILER 2001). Als verantwortlich für die Scrapie-Empfänglichkeit konnten drei Codons des Schaf-Prion-Proteins identifiziert werden: Codon 136, Codon 154 und Codon 171. Den größten Einfluss hat das Codon 171. Liegt hier eine Homozygotie für Glutamin (QQ) vor, ist das Tier höchst Scrapie-empfindlich, während Arginin-homozygote (RR) Tiere bis auf wenige Ausnahmen nicht mit Scrapie infiziert werden konnten. Auch am Codon 171 heterozygote (QR) Schafe sind nur wenig Scrapie-anfällig. Eine vorliegende Homozygotie für Alanin (AA) am Codon 136 verringert die Empfänglichkeit für Scrapie, während Valin-homozygote (VV) und -heterozygote (AV) Tiere häufiger an Scrapie

## Literaturübersicht

erkranken. Die Aminosäurenkombination aus Arginin und Histidin (RR, RH, HH) am Codon 154 haben hingegen nur geringen Einfluss auf die Scrapie-Resistenz (GOLDMANN et al. 1994).

### 2.2.2 BSE

Die Bovine Spongiforme Enzephalopathie wurde gemäß retrospektiven Angaben britischer Tierärzte erstmals 1985 als klinisches Bild gesehen (BSE INQUIRY 2000 I). Nach derzeitigem Wissen gibt es nur eine BSE-Form beim Hausrind sowie eine identische Form bei bestimmten exotischen Wiederkäuern (Nyala, Kudu, Spießbock, Elenantilope) in zoologischen Gärten. Epidemiologische Studien ließen auf keinen Zusammenhang zwischen der Rasse, der Verabreichung von Hormonen, Tierarzneimitteln o. ä. sowie der Haltung von Schafen oder Ziegen auf betroffenen Höfen schließen. Bei allen erkrankten Tieren lag ein gemeinsamer Faktor vor: das Verfüttern von kommerziellem tiermehlhaltigem Mischfutter an junge Kälber (WILESMITH et al. 1988).

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde weltweit Tier- und Knochenmehl an Schweine, Schafe, Rinder und andere Haustiere verfüttert. In den 70er Jahren wurden massive Änderungen bei der britischen Tierkörperverwertungstechnologie vorgenommen. Zwischen 1971 und 1984 stellten fast alle Tiermehl-Produzenten vom sogenannten „Batch-Verfahren“ auf das „kontinuierliche Verfahren“ um. Mit dem neuen Verfahren wurde auf organische Lösungsmittel wie Perchlorethylen zur Fettextraktion verzichtet. Die Erhitzungstemperatur wurde von 130 °C auf 80-90 °C gesenkt und die Dauer des Produktionsprozesses wurde verkürzt. Weiterhin entfiel der zweite Erhitzungsprozess, in dem das Perchlorethylen wieder verdampft werden musste (OBERTHÜR et al. 2001).

Auf diesen Erkenntnissen basiert die „Mischfutterhypothese“: der Ursprung der BSE-Epidemie liege in der Verfütterung von Scrapie-kontaminiertem Tiermehl an Rinder. Die aufgeführten Änderungen in der Tiermehlproduktion führten zu einer mangelhaften oder fehlenden Inaktivierung von Scrapie-Erregern. Die Speziesbarriere „Schaf-Rind“ wurde entweder durch eine Adaption des Erregers an das Rind oder durch Virulenzsteigerung des Erregers überwunden. Diese Hypothese wurde experimentell untersucht und untermauert (WILESMITH 1992 et al.).

Wäre allerdings jeder BSE-Fall immer wieder die Folge eines Speziessprunges vom Schaf auf das Rind gewesen, dann wäre die Inzidenz wegen der jedes Mal

## Literaturübersicht

notwendigen Überwindung der Artenschanke sehr viel niedriger geblieben. Erst die Rezyklisierung von BSE-kontaminiertem Rinderprotein innerhalb der Rinderpopulation, die Replikation der Prionen in den Rindern und die anhaltend unzureichende Inaktivierung von Prionen in der Tierkörperverwertung wurden zum Auslöser für die epidemiologische Kettenreaktion. Mit der Nahrungskette erfolgte somit eine Übertragung von Rind zu Rind, allerdings nicht innerhalb einer Herde, sondern innerhalb der gesamten britischen Rinderpopulation. Als weitere Einflussfaktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung in Großbritannien führten, werden die hohe Schafdichte (das Verhältnis Schafe:Rinder betrug 4:1) sowie die seit Jahrhunderten in Großbritannien vorhandene hohe endemische Scrapie-Prävalenz, wodurch ein hoher Scrapie-Infektionsdruck herrschte, gesehen (OBERTHÜR et al. 2001).

Einige Länder haben BSE durch den Import von BSE-kontaminiertem Tiermehl eingeschleppt. In andere Länder gelangte die Krankheit durch den Import von Jungtieren aus dem Vereinigten Königreich (HÖRNLIMANN 2001-III).

Der Verlauf der Erkrankung erstreckt sich über mehrere Wochen bis Monate. Es wurden Erkrankungen bei Rindern aller Rassen und einem Alter von 20 Monaten bis 18 Jahren beobachtet. Jedoch ist der Großteil der betroffenen Tiere zwischen 4 und 5 Jahre alt. Die häufigsten Anfangsbefunde sind Konditions- und Gewichtsverlust oder verminderte Milchleistung sowie neurologische Störungen. Diese äußern sich anfangs meist in Verhaltensstörungen (Übererregbarkeit, Nervosität, Ängstlichkeit und selten Aggressivität). Im weiteren Verlauf kommt es zu Bewegungsstörungen (Muskelzittern, Schwanken bis hin zum Festliegen) sowie zu einem gestörten Sensorium (Überempfindlichkeit auf Lärm und Berührung). Die Milchleistung und das Gewicht der Tiere nehmen kontinuierlich ab, wobei die Fresslust anfangs erhalten bleibt und erst im terminalen Stadium abnimmt (SCHICKER 2001).

Bis zum 01.04.2005 wurde BSE weltweit bei 189.321 Rindern nachgewiesen (OIE 2005).

### 2.2.3 Kuru

Kuru, in der Eingeborenen-sprache auch „Urana“ oder „Guzigli“ genannt, trat ausschließlich im Volksstamm der Fore und bei seinen Nachbarstämmen im östlichen Hochland von Papua Neuguinea auf. Die Epidemie begann schätzungsweise im 20. Jahrhundert, wobei der Höhepunkt der Erkrankung zwischen 1957 und 1960 erreicht wurde. Zu dieser Zeit erkrankten etwa 200 Menschen pro Jahr. Es ist unbekannt und

## Literaturübersicht

nicht mehr nachvollziehbar, ob nur ein einziger Erregerstamm in die Kuru-Epidemie involviert war (HÖRNLIMANN 2001-II).

Als Ursprung der Kuru wird ein Fall sporadischer CJD gesehen, der sich durch die kannibalistischen Lebensgewohnheiten ausbreiten konnte. Der Kannibalismus im Volk der Fore begann mündlichen Überlieferungen zufolge gegen Ende des 19. Jahrhunderts und wurde bis in die späten 50er Jahre praktiziert, als die australische Regierung ihn gesetzlich verbieten ließ. Danach gingen die Kuru-Erkrankungen allmählich zurück. Seit 1967 erkrankte kein Kind mehr, welches unter 10 Jahren alt war (MEAD et al. 2003).

An Kuru erkrankten vor allem Kinder und erwachsene Frauen. Diese einseitige Geschlechtsverteilung ist auf die Lebensumstände zurückzuführen. Frauen waren ab dem Kleinkindalter für die Zubereitung der Nahrung verantwortlich und halfen bei der Zubereitung der Toten für die rituellen Mahlzeiten. Bei der Verspeisung der gestorbenen Stammesmitglieder erhielten Frauen und Kinder die Innereien und das Gehirn, welche das höchste Infektionsrisiko beinhalten. Den Männern blieb das Muskelfleisch vorbehalten, in welchem bisher keine Prionen nachgewiesen wurden (Kap. 2.5.2; HÖRNLIMANN 2001-II).

Die Inkubationszeit lag zwischen zwei Jahren und mehreren Jahrzehnten. Sie war stark abhängig von der Art der Übertragung. Die Krankheit konnte auf zwei verschiedenen Wegen weitergegeben werden: die Betroffenen infizierten sich entweder *enteral* als Folge des Verzehrs von infektiösem Gehirn verstorbener Angehöriger oder aber die Infektion erfolgte *parenteral* durch manuellen und manchmal indirekt mukösen Kontakt während der Entfernung des Gehirns aus dem Schädel. Der parenterale Infektionsweg ist weitaus effektiver und die Inkubationszeit von 2-15 Jahren ist dementsprechend kürzer als der enterale Weg mit einer Inkubationszeit von 15-20 Jahren (HÖRNLIMANN 2001-II).

Die Kuru wies ein erstaunlich homogenes Bild bezüglich den klinischen Befunden und dem Verlauf der Krankheit auf. Sie dauerte bis zum stets tödlichen Ausgang durchschnittlich 12 Monate bei Erwachsenen und etwas weniger bei Kindern. Betroffene Personen klagten anfangs über Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen. Schon nach wenigen Wochen traten Bewegungsstörungen (Gang-, Standunsicherheit, Ataxie) in den Vordergrund. Mit zunehmendem Verlauf kam es, vor allem beim Stehen, zu grobem rhythmischen Zittern des ganzen Körpers („Kuru-Tremor“). Dies führte bei den Einheimischen zu der Bezeichnung „Kuru“. Ab dem mittleren Krankheitsstadium gehörte ein groteskes Gelächter zu den Hauptsymptomen, weshalb Kuru im englischen

## Literaturübersicht

Sprachraum auch „laughing death“ („lachender Tod“) genannt wird. Im späten Krankheitsstadium gehörten u. a. sehr schwere Koordinationsstörungen zum Krankheitsbild (HÖRNLIMANN 2001-II).

### 2.2.4 CJD

Die seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannte Erkrankung tritt in der Regel bei Menschen zwischen 50 und 60 Jahren auf. Ätiologisch können die sporadische (sCJD), die familiäre (fCJD), die iatrogene (iCJD) und die neue Variante (nvCJD) der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit unterschieden werden (BUDKA 2001). Die nvCJD soll wegen ihrer Relevanz bezüglich der BSE gesondert behandelt werden. Die Inzidenz der CJD in Deutschland, Frankreich und Großbritannien lag in den Jahren 1993/94 bei 0,72 Fällen je 1 Million Einwohner pro Jahr (GORE 1995).

Am häufigsten tritt die sporadische CJD auf (80-90% aller CJD-Fälle). Die zur Erkrankung führenden Ursachen sind unbekannt. Es sind bisher 6 Subtypen der sCJD nachgewiesen worden (BUDKA 2001). Die Erkrankungsdauer der sCJD beträgt im Durchschnitt 4 Monate (WILL 1998).

Rund 10 % aller CJD-Fälle sind familiär bedingt. Bei den betroffenen Familien liegen verschiedene Punkt- und Insertionsmutationen vor.

Die iatrogene CJD ist größtenteils auf therapeutische Verabreichung erregerehaltiger Hormonpräparate, die aus Leichenhypophysen stammten, sowie auf Transplantationen erregerehaltiger Präparate der harten Hirnhaut zurückzuführen. Weltweit sind bisher ca. 180 iatrogene Fälle bekannt geworden. Die Inkubationszeit der iCJD beträgt nach intrazerebraler Inokulation 15-28 Monate, nach Dura-mater-Transplantation 1,3-16,1 Jahre und nach peripherer Inokulation durch Hormoninjektion 4,5-30 Jahre.

Im Anfangsstadium treten bei den Patienten der sCJD, fCJD und zentral übertragenen iCJD rasch progressive Demenzercheinungen (mit Gedächtnis- und Orientierungsstörungen), Myoklonien und Ataxien auf, die im weiteren Verlauf in spastische und unwillkürliche Bewegungen sowie Sehstörungen (u. a. Halluzinationen) übergehen. Die Symptome der iCJD bei peripherer Übertragung gleichen denen der Kuru-Patienten in Papua-Neuguinea (BUDKA 2001, Kap. 2.2.3).

Für die Erkrankung an einer CJD-Form wird eine genetische Prädisposition angenommen. Bisher sind 6 verschiedene Polymorphismus-Möglichkeiten des PrP-Gens (PRNP) bekannt. Von Bedeutung hierfür ist insbesondere das Codon 129 des PRNP (MEAD et al. 2003). Als genetische Prädisposition für alle Formen der CJD kann

## Literaturübersicht

eine Homozygotie an diesem Codon gesehen werden. Eine vorliegende Valin/Methionin-Heterozygotie an diesem Codon dagegen scheint den Organismus gegenüber Prionerkrankungen zu stärken, vermutlich durch hemmende Protein-Interaktionen (BRANDEL et al. 2003). Alle nvCJD-Fälle waren im Genotyp Methionin homozygot am Codon 129 des PRNP (HILL et al. 1997). Kuru-, sCJD- und iCJD-Patienten hingegen wiesen teilweise am Codon 129 ein Valin/Methionin heterozygoten Bild auf (JACKSON et al. 2001). Kuru- sowie iCJD-Patienten mit homozygotem Codon 129 hatten eine weitaus kürzere Inkubationszeit als Patienten mit einem heterozygoten Codon. Weltweit sind innerhalb der Bevölkerung geringfügige Unterschiede in der Struktur des PRNP zu erkennen. Etwa 37 % der Bevölkerung Großbritanniens sind am Codon 129 des PRNP Methionin-homozygot, etwa 12 % sind Valin-homozygot (PALMER et al. 1991).

Das pathologische Bild der CJD ist gekennzeichnet durch spongiforme Veränderungen, astrozytäre Gliose und Nervenzellverlust sowie Plaques in der gesamten Groß- und Kleinhirnrinde. Art und Lokalisation der Ablagerung werden durch das PRNP, den Prionstamm und die molekularen Eigenschaften des Prion-Proteins determiniert (BUDKA 2001).

### 2.2.5 NvCJD

Die neue Variante der CJD trat erstmals 1995 im Vereinigten Königreich auf. Das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 74 Jahren, im Durchschnitt bei 30 Jahren. Die Betroffenen waren demnach sehr viel jünger als die der vorher bekannten Varianten der CJD (WILL 2001).

In den Jahren 1995-2000 stieg die Zahl der tödlichen nvCJD-Erkrankungen im Vereinigten Königreich jährlich um 33 % (ANDREWS 2000). In den folgenden Jahren ging die Anzahl der Erkrankungen langsam zurück. Der weitere epidemiologische Verlauf kann noch nicht realistisch eingeschätzt werden (Kap. 2.4). Bis zum 29. April 2005 sind in Großbritannien 150 Patienten an dieser neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gestorben, 5 weitere Personen sind erkrankt (DEPARTMENT OF HEALTH 2005). Weitere Fälle traten bisher auch in Frankreich (INVS 2004), Irland, Italien, Hongkong, den USA, Kanada (WHO 2002) und 2005 erstmals in Japan (THE JAPAN TIMES 2005) und den Niederlanden (MINVWS 2005) auf.

Die klinischen Symptome sowie die Erkrankungsdauer unterscheiden sich von der klassischen CJD (WILL 1998). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer von den ersten

## Literaturübersicht

Symptomen bis zum Tod liegt bei 11 Monaten. Die Anfangssymptome sind Verhaltensstörungen (Apathie, Isolation), Depressionen, Ataxien sowie schmerzhafte Parästhesien und Myoklonien. Im Spätstadium sind es vor allem Demenzercheinungen, die in einen Zustand der Hilflosigkeit übergehen. Die durchschnittliche Inkubationszeit ist unbekannt. Es könnte jedoch sein, dass sie die durchschnittliche Lebensdauer eines Menschen übersteigt. Das mittlere Sterbealter liegt bei der nvCJD ungefähr bei 30 Jahren gegenüber 66 Jahren bei der sCJD (WILL 2001).

Charakteristische pathologische Veränderungen sind neben den für die CJD typischen vor allem die vermehrte Ablagerung florider Plaques im Thalamus und in der Molekularschicht des Kleinhirns (WILL 2001).

Im Falle einer nvCJD-Erkrankung sind die Tonsillen das Gewebe mit der höchsten Infektiösität (WADSWORTH et al. 2001) und daher das Gewebe der Wahl für die Lebendiagnostik: die Diagnose ist bereits am lebenden Menschen durch eine Biopsie der Tonsillen mit anschließender Western-Blot-Analyse möglich (HILL et al. 1999).

Nach derzeitigen Erkenntnissen gibt es nur eine nvCJD-Form. Alle bisherigen Fälle der nvCJD wiesen am PrP Codon 129 ein Methionin-homozygotes Bild auf (HILL et al. 1997).

Die gegenwärtige Hypothese besagt, dass nvCJD durch den Verzehr von hochtitrig erregerehaltigem bovinem Gewebe, das im Vereinigten Königreich während der 80iger Jahre in die Lebensmittel gelangte, verursacht wurde (Kap. 2.3.2).

## 2.3 Der Zoonosencharakter der TSE

### 2.3.1 BSE im Tierseuchenrecht

Nach der WHO-Definition sind Zoonosen sämtliche Erkrankungen und/oder Infektionen, die natürlicherweise von Tieren auf den Menschen übertragen werden können (Richtlinie 92/117/EWG des Rates).

Aufgrund der in Kap. 2.3.2 dargestellten Zusammenhänge ist die Übertragbarkeit der BSE auf den Menschen sehr wahrscheinlich und die BSE wird somit zu den Zoonosen gerechnet. Nach nationalem Tierseuchenrecht ist sie eine Tierseuche und somit anzeigepflichtig (VO über Anzeigepflichtige Tierseuchen).

### 2.3.2 Zusammenhänge zwischen BSE und nvCJD

Die einzelnen Erregerstämme der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien unterscheiden sich bezüglich ihrer Inkubationszeit, den biochemischen Eigenschaften und pathologischen Veränderungen im Gehirn verschiedener Inzucht-Mauslinien. Diese Stammcharakteristika sind unabhängig vom Wirt und können dazu verwendet werden, ein formales Erregertypisierungsprotokoll zu entwickeln. Die Inkubationszeit bei experimentell mit TSE-Isolaten infizierten Mäusen ist abhängig von der Wechselwirkung zwischen TSE-Erregerstamm und genetischen Faktoren der infizierten Maus. Den Haupteinfluss neben anderen Wirtsgenen übt dabei das sogenannte *Sinc*-Gen (*Scrapie incubation period gene*) der Maus aus (BRUCE et al. 2001). Es enthält die Information für die Aminosäuresequenz des zellulären Prion-Proteins (PrP<sup>C</sup>). Routinemäßig werden TSE-Erregerstämme durch Inokulation einer Serie von Mauslinien charakterisiert, die sich in ihren *Sinc*-Genotypen und anderen Genen unterscheiden. In den verwendeten Mauslinien weist jeder Erregerstamm ein charakteristisches und hochgradig reproduzierbares Inkubationszeit-Muster auf. Demzufolge zeigt jede Kombination von TSE- Erregerstamm und Mauslinie ein charakteristisches pathologisches Bild, welches ein typisches Läsionsprofil (Darstellung der Vakuolisierung in den einzelnen Hirnregionen) ergibt (BRUCE et al. 2001). Passiert der BSE-Erreger vor Inokulation der Mäuse verschiedene andere Spezies, so hat dies keinen Einfluss auf seine Eigenschaften. Der BSE-Erreger erhält seine Identität vollständig (BRUCE et al. 1994).

## Literaturübersicht

Mit Hilfe des Mausmodells ist es möglich, den Zusammenhang zwischen natürlich auftretenden Enzephalopathien in verschiedenen Tierarten zu untersuchen. Es wurden dazu verschiedene Übertragungs- und Stammtypisierungsstudien mit Mäusen durchgeführt: BSE-Erregermaterial von nicht verwandten und epidemiologisch nicht verbundenen Rindern wurde auf Mäuse übertragen (FRASER et al. 1992; BRUCE et al. 1994). Alle untersuchten BSE-Erregerquellen erzeugten in einer Standardserie von Mauslinien ein ähnliches Inkubationszeit-Muster sowie ein sehr ähnliches Bild pathologischer Veränderungen. Dies deutet darauf hin, dass jedes Rind mit demselben Erregerstamm infiziert war (FRASER et al. 1992).

Zur Klärung der Zusammenhänge zwischen BSE, Scrapie, FSE und nvCJD infizierten BRUCE et al. (1997) Mäuse verschiedener Inzuchtlinien mit Hirnmaterial von an Scrapie erkrankten Schafen, an BSE erkrankten Rindern, an TSE erkrankten Katzen, Kudus, und Nyalas sowie von an sCJD und nvCJD erkrankten Personen. Im Anschluss konnte für jeden TSE-Typ das pathologische Bild als Läsionsprofil erstellt werden. Die Profile waren für die BSE, die FSE sowie die nvCJD sehr ähnlich, unterschieden sich jedoch von den Profilen der Scrapie und der sCJD. Die Inkubationszeiten für die BSE, FSE und nvCJD lagen für die Mäuse der Linie RIII bei ca. 300 Tagen, während die Zeiten für Scrapie stark variierten (350-600 Tage). Die Überlebenskurven der Mäuse, die mit BSE, FSE und nvCJD infiziert wurden, zeigten einen sehr rapiden Abfall ab dem 300. Tag, während die der sCJD sowie der Scrapie sehr langsam abfielen. Aus diesen Versuchen wurde gefolgert, dass die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, die Feline Spongiforme Enzephalopathie sowie die Bovine Spongiforme Encephalopathie von ein und demselben Erreger hervorgerufen werden, während die Erreger der sporadischen CJD sowie der Scrapie von diesem abzugrenzen sind.

COLLINGE et al. (1996) untersuchten die Molekularstruktur der verschiedenen CJD-Varianten nach proteolytischer Reinigung im Western-Blot-Verfahren. Ziel war es, herauszufinden, ob sich der Erregerstamm der nvCJD nach molekularen Kriterien von den bisher bekannten Prionstämmen unterscheidet. Nach enzymatischer Verdauung und anschließender Gel-Elektrophorese des Gehirnmaterials konnten mit Hilfe markierter Antikörper verschiedene Proteinase-resistente Prion-Proteine ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) dargestellt werden. Sie unterschieden sich in der Anzahl der gebundenen Zuckermoleküle.  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  konnte demnach ein, zwei oder kein Zuckermolekül enthalten. Nach der Konformation des  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ -Moleküls und der Häufigkeit der einzelnen Fraktionen konnten 4 Strukturtypen (Typ 1-4) unterschieden werden, die bei den verschiedenen CJD-Typen unterschiedlich vorlagen: bei Patienten der sCJD nahm

## Literaturübersicht

das PrP<sup>Sc</sup> die Struktur der Typen 1 oder 2 an, bei Patienten der iCJD lag meist Typ 3 vor, seltener Typ 1 oder 2. Das PrP<sup>Sc</sup> aller Patienten der neuen Variante der CJD unterschied sich von den drei bekannten Typen und wurde als eigener Typ 4 klassifiziert.

Anschließend wurden humanes-PrP<sup>C</sup>-exprimierende Mäuse mit BSE und nvCJD infiziert und die Glycosylierungsmuster verglichen. Beide Bandenmuster ähnelten sich sehr, was die Annahme unterstützt, dass BSE und nvCJD gemeinsamen Ursprungs sein könnten (COLLINGE et al. 1996).

In weiteren Untersuchungen wurden die Genotypen der verschiedenen CJD-Formen überprüft. Entscheidend hierfür war die Aminosäurenkonstellation am Codon 129 des PRNP. Die Genotypen bei der sporadischen und iatrogenen CJD variierten zwischen MM, MV und VV (M=Methionin, V=Valin). Patienten der neuen Variante waren vom Genotyp immer MM (COLLINGE et al. 1996; KRETZSCHMAR 2001).

HILL et al. (1997) inokulierten transgene (TG) Mäuse, die humanes PrP<sup>C</sup> exprimierten, mit infektiösem BSE- und nvCJD-Material. Die Mäuse zeigten ähnliche klinische Symptome sowie histopathologische Veränderungen, welche sich hingegen deutlich von denen der sCJD und iCJD abgrenzen ließen.

SCOTT et al. (1999) inokulierten TG-Mäuse, die bovines PrP<sup>C</sup> exprimierten, mit BSE, nvCJD und Scrapie. Die Inkubationszeit und Neuropathologie waren jeweils gleich bei den Mäusen, die mit BSE und nvCJD infiziert wurden, unterschieden sich jedoch von denen der mit Scrapie infizierten Mäuse. Die Spezies-Barriere Rind-Maus existierte in bovines PrP<sup>C</sup> exprimierenden TG-Mäusen nicht mehr. Die auf die Mauspassage folgende Strukturanalyse der PrP<sup>Sc</sup>-Isoformen im Western-Blot-Verfahren ergab identische Muster für nvCJD und BSE, welche sich deutlich von denen der Scrapie unterschieden.

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der BSE auf den Menschen infizierten LASMEZAS et al. (1996) Rhesusaffen experimentell mit dem BSE-Agens. Die klinische Symptomatik, das neuropathologische Bild sowie die PrP<sup>Sc</sup>-Isoform der nach der Infektion erkrankten Affen waren nahezu identisch mit den Befunden der nvCJD-Patienten, unterschieden sich jedoch deutlich von denen der sCJD-Patienten.

## 2.4 Das infektiöse Agens

### 2.4.1 Prion-Proteine in unterschiedlicher Konfiguration

Das Prion-Protein (PrP<sup>C</sup>) ist ein körpereigenes Zelloberflächenprotein, welches über einen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol- (GPI-) Anker mit der Zellmembran verbunden ist (STAHL and PRUSINER 1991). Das Molekulargewicht des PrP<sup>C</sup> beträgt je nach Glykolisierung 33-35 kDa (OESCH et al. 1985). Es findet sich vermehrt an synaptischen Endigungen im ZNS (HERMS und KRETZSCHMAR 2001) sowie in vielen Organen wie Lunge, Milz oder Muskulatur gesunder Individuen (RIESNER 2001).

Die zellulären Prion-Proteine der Säugetiere sind zu 90 % in der Aminosäuresequenz identisch (SCHÄTZL et al. 1995). Die Darstellung des PrP<sup>C</sup> der Maus kann daher als repräsentativ für alle Prion-Proteine aus Säugetieren angesehen werden (GLOCKSHUBER 2001).

Das Gen des Prion-Proteins (PRNP) besteht aus mehreren Exons und Introns. Das primäre Translationsprodukt besteht beim Menschen aus 253, bei Maus und Hamster aus 254 und beim Rind aus 256 bzw. 264 Aminosäuren. Am besten beschrieben ist die Synthese und Struktur des Maus-PrP<sup>C</sup>. Nach der Synthese in den Ribosomen wird die Vorstufe des PrP<sup>C</sup> mit Hilfe seines Signalpeptids in das Endoplasmatische Retikulum (ER) transportiert. Beim Eintritt in das ER werden am N-Terminus die 22 Aminosäuren lange Signalsequenz und am C-Terminus (am Serin 231) ein 23 Aminosäuren langer Bereich abgetrennt. Am C-Terminus wird anschließend ein GPI-Anker angehängt (SAFAR et al. 1990). Das reife PrP<sup>C</sup> der Maus besteht demnach aus 208 Aminosäuren (Abb. 2.1), die entsprechend der humanen Aminosäurennummerierung mit den Resten 23-231 bezeichnet werden (SCHÄTZL et al. 1995). Im Golgi-Apparat erfolgt dann unter anderem die Ausbildung einer Disulfid-Brücke zwischen Cystein 181 und 197 (TURK et al. 1988) und die Glykosylierungen an Asparagin 181 und 197 (ENDO et al. 1989).

Anschließend wird das PrP<sup>C</sup> an die Zelloberfläche transportiert und mit dem GPI-Anker in der Zellmembran verankert. Dort verbleibt das PrP<sup>C</sup> nicht ständig an der Zelloberfläche, sondern unterliegt einem dynamischen Prozess, in dem das Protein zyklisch endozytiert und wieder ausgeschleust wird (TARABOULOS et al. 1992).

Die Architektur des Maus-PrP<sup>C</sup> weist 2 Domänen auf, die aus den zusammenhängenden Polypeptidsegmenten 23-125 und 126-231 bestehen und sich deutlich in ihrer Raumstruktur unterscheiden (Abb. 2.1).

## Literaturübersicht

Die N-terminale Hälfte (Reste 23-120) der Polypeptidkette bildet einen ausgestreckten hochbeweglichen „Schwanz“ und zeigt keine Sekundärstrukturmerkmale (DONNE et al. 1997; Abb. 2.1). In diesem Bereich befindet sich eine Region aus fünf sich wiederholenden Sequenzen, welche auch als „Repeat-Region“ bezeichnet wird. Dort kann das Protein Kupfer-Ionen binden (HORNSHAW et al. 1995). Der C-terminale Bereich (Reste 121-231) ist in der Tertiärstruktur gekennzeichnet durch drei  $\alpha$ -Helices und einen kurzen  $\beta$ -Faltblatt-Bereich (RIEK et al. 1996). Relativ gesehen entspricht dies einem  $\alpha$ -helikalen Anteil von über 40 % (PAN et al. 1993).

Bei der Maus finden sich die drei gut ausgebildeten  $\alpha$ -Helices an den Aminosäureresten 145-155, 175-193 und 200-219. Ein antiparalleles  $\beta$ -Faltblatt ist zwischen den Resten 128-131 und 161-164 ausgebildet (Abb. 2.2). Des Weiteren ist dieser Bereich zweifach glykosyliert (Asparagin 181 und 197) und enthält eine Disulfidbrücke (zwischen Cystein 181 und 197), die für die Stabilität der dreidimensionalen Struktur des PrP<sup>C</sup> essentiell ist (MEHLHORN et al. 1996).

Die vollständige Funktion des PrP<sup>C</sup> ist noch nicht geklärt. Die Bindung von Kupfer und der Transport des gebundenen Kupfers vom synaptischen Spalt in das präsynaptische Zellplasma mittels Endozytose scheinen wichtige Funktionen des PrP<sup>C</sup> als Membranprotein zu sein. Mit Kupfer beladenes PrP<sup>C</sup> kann mit oxydativen Substanzen wie Wasserstoffperoxid und Superoxid reagieren und somit spannungsabhängige Calcium-Kanäle aktivieren. Änderungen in der intrazellulären Calcium-Konzentration beeinflussen die synaptische Aktivität an der motorischen Endplatte (VASSALLO and HERMS 2003).

Nach der „Nur-Eiweiß-Hypothese“ (PRUSINER 1982) kann das Prion-Protein zwei verschiedene Isoformen annehmen, die zelluläre (PrP<sup>C</sup>) sowie die infektiöse Form (PrP<sup>Sc</sup>). Die grundlegende Annahme dieser Hypothese besteht darin, dass PrP<sup>C</sup> und PrP<sup>Sc</sup> in ihrer Primärstruktur und den kovalenten Modifikationen identisch sind (STAHL et al. 1993) und sich nur in ihrer dreidimensionalen Struktur und somit ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden. Beide Isoformen weisen die vom PRNP des Wirtes kodierte Aminosäurezusammensetzung auf (BASLER et al. 1986).

PrP<sup>C</sup> ist in Wasser löslich, während PrP<sup>Sc</sup> bisher allen Versuchen widerstanden hat, unter Beibehaltung der Infektiosität in Lösung gebracht zu werden (RIESNER 2001).

PrP<sup>C</sup> ist durch Proteinase K vollständig abbaubar, während große Teile des PrP<sup>Sc</sup> resistent gegenüber dem Abbau durch die besonders aggressive Proteinase K sind. Durch die Einwirkung von Proteinase K wird ein je nach Stamm in der Länge

## Literaturübersicht

variierendes N-terminales Segment von PrP<sup>Sc</sup> abgespalten. Der verbleibende Rest ist ein ca. 27-30 kDa großes Fragment (OESCH 1985). Dieses sogenannte PrP 27-30 bildet sehr regelmäßige amyloide Stäbchen (Prion-Rods) bzw. Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF) und widersteht weiterer Verdauung über mehrere Stunden (RIESNER 2001).

Die Scrapie-Isoform PrP<sup>Sc</sup> wird im zentralen Nervensystem, hauptsächlich im Hirngewebe und in bestimmten lymphoretikulären Geweben akkumuliert. Während der Inkubationsphase und während der Phase der klinisch manifesten Erkrankung ist bei Prionkrankheiten weder eine entzündliche noch eine immunologische Reaktion zu beobachten (Riesner 2001). PrP<sup>Sc</sup> weist ca. 43 %  $\beta$ -Faltblatt und 30 %  $\alpha$ -Helix auf (SAFAR et al. 1993). Dies erklärt die erhöhte Resistenz gegenüber Proteinase K (OESCH et al. 1985) sowie die Bildung unlöslicher Aggregate (PRUSINER 1983).

Zur Krankheitsübertragung muss das infektiöse Agens mit wirtseigenem PrP<sup>C</sup> wechselwirken (MOORE et al. 1998).

Es existieren verschiedene Modelle, wie die Umwandlung von PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup> stattfinden kann (CAUGHEY 1995; EIGEN 1996; PRUSINER 1998). Allen Modellen gemeinsam ist, dass die Isoformen PrP<sup>C</sup> und PrP<sup>Sc</sup> nebeneinander vorhanden sind und im Gleichgewicht vorliegen. Weiterhin wird in allen Modellen davon ausgegangen, dass die Umwandlung ein autokatalytischer Prozess ist, der so lange läuft, wie neues PrP<sup>C</sup> synthetisiert wird. Es wird angenommen, dass beim Infektionsprozess das eindringende PrP<sup>Sc</sup> in engen Kontakt mit dem PrP<sup>C</sup> kommt und diesem seine pathogene Konformation aufzwingt (RIESNER 2001). Mit der Umfaltung des zellulären Prion-Proteins findet eine Konformationsumwandlung von  $\alpha$ -Helix zu  $\beta$ -Faltblatt statt (PAN et al. 1993; Abb. 2.3).

Unterschiedlich in den Modellen ist der Prozess der Umwandlung. Die zwei bekanntesten Modelle sind das „Heterodimer-Modell“ von Prusiner und das „Nucleation-Modell“ von Lansbury:

PRUSINERs „Heterodimer-Modell“ (1998) geht davon aus, dass der energetische Zustand des PrP<sup>Sc</sup> stabiler ist als der des PrP<sup>C</sup>. Ein PrP<sup>Sc</sup>-Monomer bindet an ein PrP<sup>C</sup>-Monomer. Beide zusammen bilden ein Heterodimer. Diese Heterodimer-Form bewirkt die Umfaltung des PrP<sup>C</sup> und es liegt nunmehr ein Homodimer vor. Anschließend teilt sich das Homodimer in 2 PrP<sup>Sc</sup>-Monomere. Der Zustand des PrP<sup>Sc</sup> wird durch einen bisher nicht identifizierten Faktor X stabilisiert.

Literaturübersicht

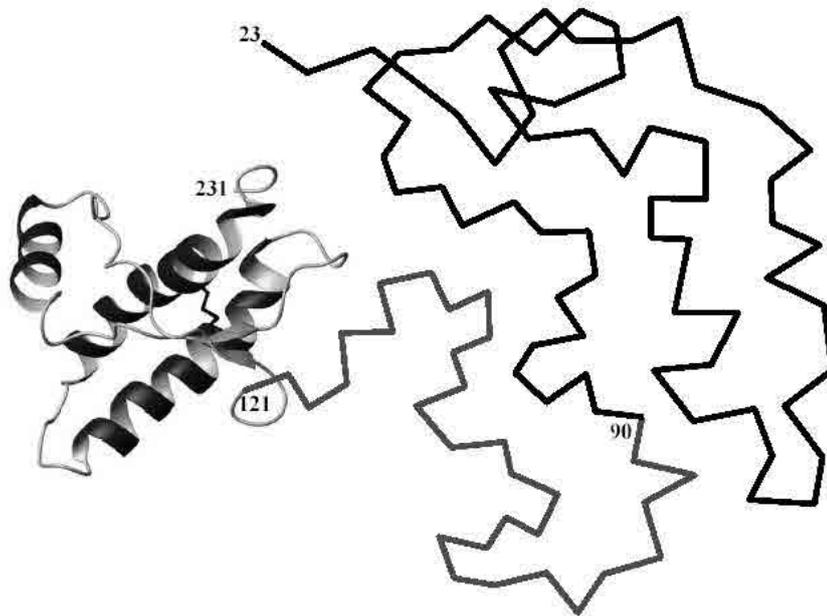


Abb. 2.1: Struktur des PrP<sup>C</sup>(23-231) der Maus

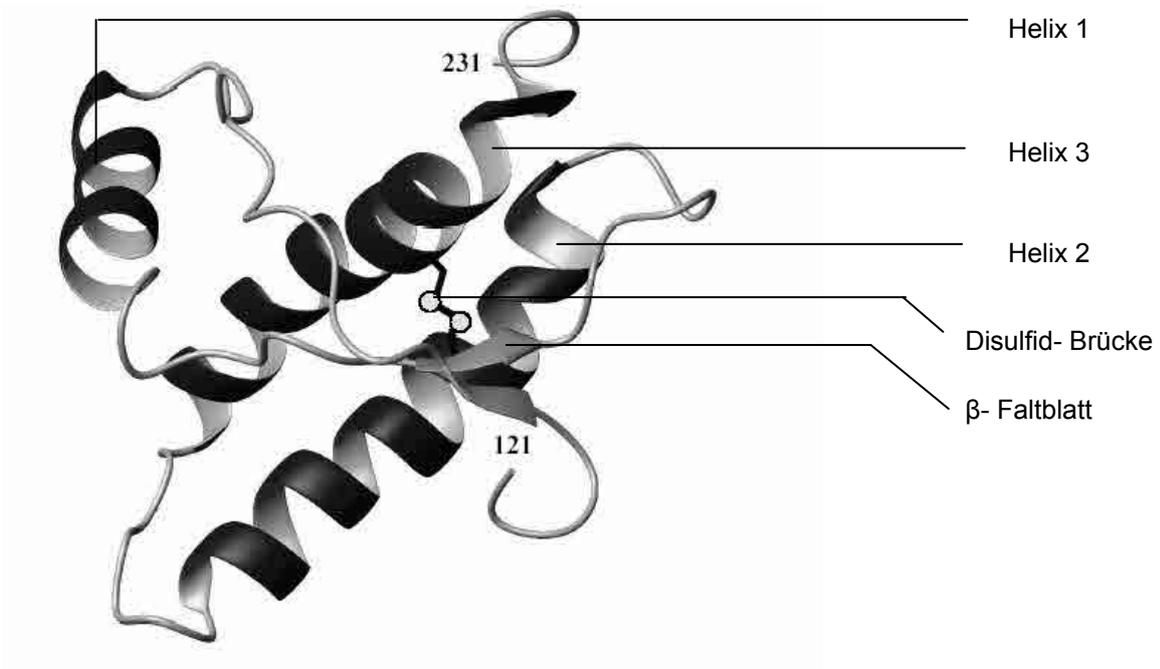


Abb. 2.2: Struktur des C-terminalen Bereichs des murinen PrP<sup>C</sup>(121-231)

## Literaturübersicht

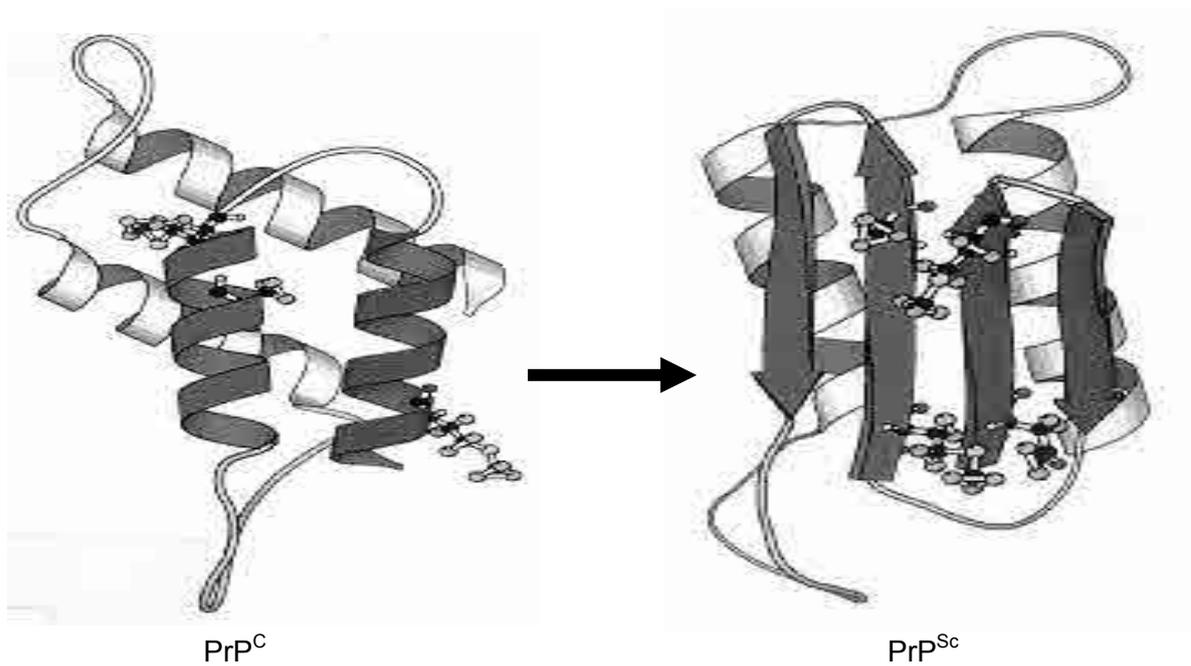


Abb. 2.3: Umwandlung des PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup> durch Konformationsänderung

LANSBURYs "Nucleation-Model" (COME et al. 1993) dagegen sieht in PrP<sup>C</sup> den stabileren Zustand der beiden Isoformen. Eine Umwandlung in PrP<sup>Sc</sup> kann nur erfolgen, wenn die Konzentration an PrP<sup>Sc</sup> sehr viel höher als die von PrP<sup>C</sup> ist. Es kommt zur Bildung von Dimeren, Trimeren und Oligomeren, bis der Status eines sogenannten „Nucleus“ erreicht wird. Dies ist die erste stabile Konformation, die unabhängig von der Konzentration beibehalten werden kann. Ab diesem Stadium kann die Agglomeration erfolgen, die dann zur Bildung der beschriebenen Plaques führt (RIESNER 2001).

## 2.4.2 Übertragbarkeit der Prionen

Die Übertragung von Prionen kann auf *natürlichem*, *iatrogenem* oder *experimentellem* Wege erfolgen.

Auf *natürlichem* Wege werden die Prionen entweder horizontal durch intensiven Kontakt der Tiere untereinander, im Rahmen des Geburtsgeschehens, bei der Nahrungsaufnahme, durch Kontakt mit kontaminierten Teilen und Ausscheidungen oder vertikal durch die Erregerweitergabe von den Eltern auf die Nachkommen über die Keimbahn übertragen (GROSCHUP et al. 2001).

Eine *iatrogene* Übertragung erfolgt ungewollt unter Mitbeteiligung des Arztes oder Tierarztes. Hierzu gehören beispielsweise die Übertragung durch Benutzung verunreinigter chirurgischer Instrumente, Verwendung verunreinigter Impfstoffe oder durch Implantation infizierter Gewebe bei operativen Eingriffen (GROSCHUP et al. 2001).

Die *experimentelle* Übertragung erfolgt unter Laborbedingungen im Tierexperiment bzw. im Bioessay. Untersucht wird die Übertragbarkeit auf die eigene Spezies sowie andere Tierarten. Im Vordergrund steht hierbei die Übertragung auf Versuchstiere, insbesondere Nagetiere, die eine Erforschung der Krankheit erleichtern (GROSCHUP et al. 2001).

### 2.4.2.1 Scrapie

#### 2.4.2.1.1 Natürliche Übertragung

Scrapie kann auf natürlichem Weg auf Schafe und Ziegen übertragen werden (GROSCHUP et al. 2001).

Dass eine Übertragung von Tier zu Tier durch Kontakt zu infizierten Schafen möglich ist, wurde schon von LEOPOLDT (1759) und später durch GREIG (1940) vermutet. Beobachtungen diesbezüglich wurden in der Literatur mehrfach beschrieben (SIGURDSON 1954; GORDON 1957).

BROTHERSTON et al. (1968) gelang es erstmals, den Nachweis für eine Tier-zu-Tier-Übertragung zu bringen. Experimentell mit Scrapie infizierte Schafe wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren mit gesunden Ziegen und Schafen zusammen gehalten. Von 17 Ziegen erkrankten 10 Tiere an Scrapie, von 11 Schafen der Rasse Scottish Blackface (bis zum damaligen Zeitpunkt war kein natürlicher Scrapie-Fall bei dieser Rasse

## Literaturübersicht

beschrieben worden) wiesen 3 typische Scrapie-Symptome auf. Die klinischen Befunde wurden durch histologische Untersuchungen belegt.

DICKINSON et al. (1974) unterlegten die Ergebnisse dieses Experiments, indem sie unter Feldbedingungen bei vorher Scrapie-freien Scottish Blackface durch alleinigen Kontakt mit natürlich infizierten Schafen Scrapie auslösen konnten. Des Weiteren zeigte der Versuch, dass eine Übertragung von den Eltern auf die Nachkommen möglich ist und eine rassebedingte genetische Komponente einen entscheidenden Einfluss auf das Infektionsgeschehen hat.

Die perinatale Übertragung scheint bei Scrapie eine bedeutende Rolle zu spielen. Insbesondere ist der enge Kontakt zwischen Mutterschafen und Lämmern von Bedeutung (PATTISON et al. 1972). Im Mutterleib können sich die Lämmer über Amnion oder Plazenta sowie durch Schlucken über die Amnionflüssigkeit anstecken. Während der Geburt infizieren sich die Lämmer durch den Kontakt mit infektiösem Fruchtwasser und Nachgeburten. Unmittelbar nach der Geburt kann die Infektion durch den Kontakt mit infektiöser Nachgeburt erfolgen (GROSCHUP et al. 2001). Zur Überprüfung dieser Hypothese verfütterten PATTISON et al. (1972, 1974) homogenisierte Fruchthüllen (Amnion, Plazenta) scrapiekranker Schafe an Schafe und Ziegen, von welchen innerhalb der 58 Monate Beobachtungszeit ein Großteil an Scrapie erkrankte. Die Erregeraufnahme erfolgt über den Verdauungstrakt, die Bindehäute (SCOTT 1993) oder Hautläsionen (GROSCHUP et al. 2001).

Zwischen erwachsenen Schafen ist eine horizontale Übertragung durch die Aufnahme infektiöser Nachgeburten und das perkutane Eindringen des Erregers aus der Umwelt nachgewiesen (GROSCHUP et al. 2001).

### 2.4.2.1.2 Iatrogene Übertragung

Im Zeitraum zwischen 1935 und 1939 wurden im Vereinigten Königreich versehentlich 18.000 Schafe mit einer Louping-III-Vaccine geimpft, welche von Schafen gewonnen wurde, die später an Scrapie erkrankten. Etwa 7 % der geimpften Tiere erkrankten an Scrapie, wodurch die Krankheit in zahlreiche zuvor Scrapie-freie Herden eingeschleppt wurde (GORDON 1957).

#### 2.4.2.1.3 Experimentelle Übertragung

Bisher gelangen experimentelle Übertragungen der Scrapie auf Labortiere wie Maus (CHANDLER 1961), Wühlmaus, Gerbil und chinesischer Hamster sowie Goldhamster (CHANDLER and TURFREY 1972) und Primaten (Neu- und Altweltaffen, jedoch keine Menschenaffen, BAKER 1993). Ebenfalls als empfänglich erwiesen sich Schafe (CUIILLÉ et CHELLE 1936), Ziegen, Nerze sowie Rinder (ROBINSON et al. 1995). Meerschweinchen (CHANDLER and TURFREY 1972) und Kaninchen (BARLOW and RENNIE 1976) konnten bisher nicht mit Scrapie infiziert werden.

Experimentelle Übertragungen der Scrapie gelangen erstmals 1936 durch CUIILLÉ et CHELLE (1936). Sie konnten den Nachweis erbringen, dass Scrapie durch intraokuläre Injektion von infektiösem Material (zerkleinertes Rückenmark natürlich erkrankter Schafe) auf Schafe übertragbar ist. Zwei Jahre später gelang ihnen in einem ähnlichen Versuch, durch epidurale und subkutane Injektion von infektiösem Material (zerkleinertes Gehirn erkrankter Schafe) bei Schafen Scrapie auszulösen (CUIILLÉ et CHELLE 1938).

Eine Übertragung der Scrapie auf andere Tierarten konnte Anfang der 60er Jahre erstmals durch CHANDLER (1961) nachgewiesen werden. Er infizierte Mäuse intrazerebral mit Gehirnmateriale von an Scrapie erkrankten Ziegen. Bei einigen Mäusen wurden klinisch neurologische Störungen festgestellt, nach Töten der Tiere konnten Scrapie-typische Veränderungen im histologischen Bild des Gehirns nachgewiesen werden.

BAKER et al. (1993) infizierten erfolgreich die zu den Primaten zählenden Krallenaffen (*Callithrix jacchus*) sowohl intrazerebral als auch intraperitoneal mit Hirnmateriale eines natürlich mit Scrapie infizierten Schafes. Auch die durch GIBBS et al. (1979) durchgeführte Übertragung auf Nicht-Primaten wie Totenkopffaffen, Klammerschwanzaffen und Javaneraffen war möglich. Die Infektion von Schimpansen und Rhesusaffen verlief jedoch negativ (GIBBS et a. 1979).

Die experimentelle Übertragung der Scrapie auf Rinder gelang mit in den USA auftretenden Scrapiestämmen, erzeugte bei diesen aber ein klinisches und pathologisches Bild, das sich von dem der britischen BSE unterschied (ROBINSON et al. 1995).

#### 2.4.2.2 BSE

##### 2.4.2.2.1 Natürliche Übertragung

Bei 20 nichthumanen Primaten (Lemuren), welche in französischen Zoologischen Gärten Futterzusätze aus britischen Rindern erhalten hatten, wurden nach der Tötung, die aufgrund eines Rasseerhaltungsprogrammes erfolgen musste, BSE-typische Veränderungen im Gehirn, Rückenmark und lymphatischen Gewebe festgestellt (BONS et al. 1999).

Im Mai 1990 berichtete ALDHOUS (1990) über das Auftreten einer spongiformen Encephalopathie bei einer Siamkatze. Spätere Untersuchungen ergaben, dass die Feline Spongiforme Encephalopathie (FSE) durch den gleichen Erreger wie die BSE hervorgerufen wird (BRUCE et al. 1997) und die Infektion sehr wahrscheinlich über das Tierfutter erfolgt war (Kap. 2.3.2).

Die in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Zusammenhänge legen eine Übertragung der BSE auf den Menschen in Form der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nahe.

##### 2.4.2.2.2 Iatrogene Übertragung

Eine iatrogene Übertragung der BSE ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

##### 2.4.2.2.3 Experimentelle Übertragung

Nach intraperitonealer oder intrazerebraler Inokulation mit dem BSE-Agens erkrankten Rinder (DAWSON et al. 1990-I), Schafe und Ziegen (FOSTER et al. 1993), Schweine (DAWSON et al. 1990-II; WELLS et al. 2003), Mäuse (FRASER et al. 1988, 1992), Ratten, Nerze (ROBINSON et al. 1994), Krallenaffen (BAKER et al. 1993) und Makaken (LASMEZAS et al. 1996).

Nach oraler Infektion konnte BSE auf Rinder (WELLS et al. 1994), Schafe und Ziegen (FOSTER et al. 1993) sowie Nerze (ROBINSON et al. 1994) und Mäuse (BARLOW and MIDDLETON 1990; FRASER et al. 1992; TAYLOR et al. 2001) übertragen werden. Die orale Infektion von Schweinen mit BSE-infiziertem Hirn führte weder zu

## Literaturübersicht

einer Erkrankung der Tiere noch konnte Infektiösität in den inneren Organen der Schweine nachgewiesen werden (WELLS et al. 2003).

Pathogenese-Studien ergaben, dass bereits die Verfütterung von 1 g infektiösen Hirngewebes von BSE-kranken Kühen an Kälber ausreicht, um diese Tiere mit BSE zu infizieren (ANDERSON et al. 1996).

### 2.4.2.3 *Kuru*

#### 2.4.2.3.1 Natürliche Übertragung

Es stellte sich die Frage nach dem Weg der natürlichen Übertragung der Kuru, die bei Jungen und Mädchen im Kindesalter auf die Geschlechter bezogen etwa gleich häufig auftrat, jedoch bei Erwachsenen stark prädominant bei Frauen festgestellt wurde (HÖRNLIMANN und ALPERS 2001).

Des Rätsels Lösung fand sich nach Studium der soziokulturellen Hintergründe durch KLITZMAN et al. (1984). Demnach war die Infektion mit dem Kuru-Erreger sowohl durch parenterale als auch durch enterale Aufnahme möglich. Enteral erfolgte der Kontakt mit dem Erreger in erster Linie durch den bis 1959 in Papua Neuguinea praktizierten Endokannibalismus. Der Verzehr der Verstorbenen war ein weit verbreitetes Ritual, wobei Frauen und Kinder die Innereien und das Gehirn verzehrten, während den Männern das Muskelfleisch vorbehalten war.

Die Inkubationszeit bei enteraler Aufnahme betrug bis zu 30 Jahre, im Durchschnitt 15-20 Jahre. Die parenterale Aufnahme des Erregers erfolgte über Mikroläsionen der Haut, über die Augen und Konjunktiven während der Zubereitung der Verstorbenen, deren Gehirn im rohen Zustand in Bambusrohre gepresst wurde. Wiederum waren Kinder und Frauen die besonders betroffenen Stammesangehörigen. Die Inkubationszeit bei parenteraler Infektion betrug bis zu 15 Jahre, im Durchschnitt 2-4 Jahre, war also wesentlich kürzer als bei enteraler Exposition mit dem Erreger (HÖRNLIMANN und ALPERS 2001).

Eine Ansteckung im Sinne einer natürlichen direkt-horizontalen Übertragung von Mensch zu Mensch wurde nie beschrieben. Kuru ist auch nie vertikal übertragen worden (HÖRNLIMANN 2001-II). Keines der nach 1959 (Verbot des Kannibalismus durch die australische Regierung) geborenen Kinder einer an Kuru erkrankten Mutter hat selbst Kuru entwickelt (RIDLEY and BAKER 1995).

#### 2.4.2.3.2 Iatrogene Übertragung

Eine direkte iatrogene Übertragung der Kuru ist in der Literatur nicht beschrieben. Die Beteiligung des Medizinmannes am Ritual der Zubereitung der Toten könnte jedoch im weiteren Sinne als iatrogen aufgefasst werden.

#### 2.4.2.3.3 Experimentelle Übertragung

Nach der Empfehlung HADLWOS (1959), Kuru-Übertragungsversuche an Schimpansen durchzuführen, infizierten GAJDUSEK et al. (1966) Schimpansen und andere Primaten intrazerebral mit Hirnmaterial von an Kuru verstorbenen Patienten. 4 Schimpansen, davon 3 weibliche und 1 männliches Tier, zeigten nach einem Beobachtungszeitraum von 18-27 Monaten Kuru-ähnliche klinische Symptome und wurden daraufhin getötet. Das histopathologische Bild zeigte typische spongiforme Hirnveränderungen ähnlich der Kuru des Menschen. Der Forschergruppe war es somit gelungen, die Kuru-Übertragbarkeit und damit erstmals die infektiöse Ursache einer Prionkrankheit des Menschen zu beweisen.

In späteren Versuchen gelang die Übertragung auch auf Neuweltaffen wie Totenkopffaffen, Kapuzineraffen, Krallenaffen und Klammerschwanzaffen sowie auf Altweltaffen wie Makaken, Rhesusaffen, Javaneraffen und Grüne Meerkatzen (BROWN et al. 1994).

Kuru konnte außerdem auf Katzen, Mäuse, Ziegen, Meerschweinchen und Nerze übertragen werden, während die Infektion von Hamstern, Schweinen, Kaninchen, Ratten und Hunden bisher ohne Erfolg verlief (GIBBS et al. 1979).

#### 2.4.2.4 *CJD*

##### 2.4.2.4.1 Natürliche Übertragung

Natürliche Übertragungen für die verschiedenen Formen der CJD wurden bisher nicht beobachtet (GROSCHUP et al. 2001). Eine CJD-Übertragung zwischen Ehepartnern oder Partnern, die in engem Kontakt zusammenleben, konnte bisher nicht nachgewiesen werden (BROWN et al. 1987).

#### 2.4.2.4.2 Iatrogene Übertragung

Die akzidentielle Infektion von Menschen im Rahmen ärztlicher Eingriffe ist mehrfach beschrieben worden (DUFFY et al. 1974; WILL 1982; BROWN 1996). Die Übertragungen erfolgten über kontaminierte chirurgische Operationsinstrumente (FARRINGTON 1995), durch die Im- bzw. Transplantation infektiöser Gewebe wie Dura mater (WEBER et al. 1993) und Cornea (HOGAN and CAVANAGH 1995) oder parenteral durch Injektion kontaminierter hypophysärer Hormone (GIBBS et al. 1985; KOCH et al. 1985; BROWN 1988). Eine weitere mögliche Übertragungsquelle könnte das Tonometer zur Messung des Augeninnendruckes während einer augenärztlichen Untersuchung gewesen sein (DAVANIPOUR et al. 1985).

#### 2.4.2.4.3 Experimentelle Übertragung

GIBBS et al. (1968) infizierten erfolgreich einen Schimpansen mit Hirnmaterial eines an CJD verstorbenen Menschen. Die klinischen Symptome und das pathologische Bild des Tieres ähnelten sehr stark einer an CJD erkrankten Person. In weiteren Versuchen wurde Material von sporadischen, familiären und iatrogenen CDJ-Fällen mit Erfolg auf nichthumane Primaten (Neuweltaffen wie Totenkopf-, Kapuziner-, Klammerschwanz- und Krallenaffen sowie Altweltaffen wie Makaken, Rhesus-, Javaneraffen und Grüne Meerkatzen) übertragen (BROWN et al. 1994).

CJD war außerdem auf Katzen (GIBBS and GAJDUSEK 1973), Mäuse (BROWNELL et al. 1975), Ziegen (HADLOW et al. 1980), Hamster (MANUELIDIS et al. 1978) und Meerschweinchen (MANUELIDIS et al. 1976; GIBBS et al. 1979) übertragbar. Andere Spezies wie Schaf, Hund, Nerz, Frettchen, Ratte, Wüstenrennmaus, Kaninchen, Huhn und Ente erkrankten nicht (GIBBS and GAJDUSEK 1973).

Die Übertragbarkeit der CJD auf den Menschen über die Augenhornhaut (MARSH and BESSEN 1993) und die Augenschleimhaut (SCOTT et al. 1993) wurde im Tierexperiment erfolgreich nachvollzogen.

2.4.2.5 *NvCJD*

2.4.2.5.1 Natürliche Übertragung

Wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse zur natürlichen Übertragbarkeit der nvCJD liegen noch nicht vor (GROSCHUP et al. 2001).

2.4.2.5.2 Iatrogene Übertragung

Eine iatrogene Übertragung ist bisher nicht beschrieben worden.

2.4.2.5.3 Experimentelle Übertragung

Die Übertragung der nvCJD gelang mit Wildtyp-Mäusen (BRUCE et al. 1997), TG-Mäusen (HILL et al. 1997) und Makaken (AGUZZI 1996; LASMEZAS et al. 1996).

## **2.5 Die Infektion und der Transfer**

### 2.5.1 Anatomische Grundlagen

#### 2.5.1.1 *Das zentrale Nervensystem (ZNS)*

##### 2.5.1.1.1 Das Rückenmark als Teil des ZNS

Das zentrale Nervensystem besteht aus dem Rückenmark und dem Gehirn. Im Gebiet des Foramen magnum gehen Rückenmark und Gehirn allmählich ineinander über. Als willkürliche Grenze werden entweder die Äste des 1. Halsnervs oder das hintere Ende der Pyramidenkreuzung angegeben (BÖHME 1992 I).

Das Rückenmark liegt im Wirbelkanal und wird von den Rückenmarkshäuten umgeben. Seine Masse (beim adulten Rind etwa 260 g, ELLENBERGER-BAUM 1943; bzw. 220-260 g, BÖHME 1992 I) entspricht beim Rind etwa der Hälfte der Masse des Gehirns (410-480 g, BÖHME 1992 II). Die Gesamtlänge beträgt beim adulten Rind je nach Rasse 160-180 cm (BÖHME 1992 II).

Das Rückenmark geht am Hinterhauptsloch aus der Medulla oblongata, dem kaudalsten Teil des Gehirns, hervor und endet kegelförmig mit dem Conus medullaris, der das Kreuz- und Schwanzmark enthält und beim adulten Rind bis etwa zum 1. Kreuzwirbel reicht. Der sich an den Conus medullaris anschließende dünne Endfaden, das Filum terminale, reicht bis zum Ende des 4. Kreuzwirbels. Beim Kalb erstreckt sich das Rückenmark mit dem Kaudalende des Conus medullaris im Alter von 2 Monaten bis zum 3., im Alter von 10 Monaten bis zum 2. Kreuzwirbel (BUDA und BUDRAS 2002).

Conus medullaris, Filum terminale und die im Wirbelkanal kaudal verlaufenden Spinalnerven bilden zusammen den sogenannten Pferdeschwanz, die Cauda equina. Nach seiner Lage im Wirbelkanal und den seitlich abgehenden Rückenmarksnerven wird das Rückenmark in das Halsmark, das Brustmark, das Lendenmark, das Kreuzmark und das Schwanzmark eingeteilt (BÖHME 1992 I).

Die Grenze zwischen Hals- und Brustmark liegt beim Rind an der Vorderkante des 1. Brustwirbels. Das hintere Ende des letzten Brustmarksegmentes reicht bis zum Vorderrand des 1. Lendenwirbels, das hintere Ende des Lendenmarkes bis vor die Hinterkante des 5. Lendenwirbels. Das Kreuzmark liegt beim Rind im Gebiet des 6. Lendenwirbels. Sein 1. Segment reicht bis zum Hinterrand des 5. Lendenwirbels.

## Literaturübersicht

Weiter kaudal finden sich nur noch das Schwanzmark und das Filum terminale, welches sich bis ins kaudale Drittel des 4. Kreuzwirbels verfolgen lässt (BÖHME 1992 I).

Für die Interpretation der vorliegenden Untersuchung sind die Leitungsstrukturen des Rückenmarks von Bedeutung und sollen daher in diesem Kapitel abgehandelt werden. In funktioneller Hinsicht fallen dem Rückenmark zweierlei Aufgaben zu:

1. Als Reflexorgan hat das Rückenmark die ihm zuströmenden Erregungen aufzunehmen, sie möglichst ohne Beteiligung des Gehirns zu verarbeiten und die entsprechenden Erregungsimpulse an die Erfolgsorgane abzugeben. Die an dieser Erregungsleitung beteiligten nervösen Bestandteile werden unter dem Begriff des „Eigenapparates“ zusammengefasst.

2. Als Leitungsorgan hat das Rückenmark die ihm zuströmenden Erregungen, die es selbst nicht verarbeiten kann, an das Gehirn weiterzuleiten und die von dort erhaltenen Impulse dann wieder an die Erfolgsorgane abzugeben. Alle zwischen Rückenmark und Gehirn verkehrenden auf- und absteigenden Bahnen bilden den „Leitungsapparat“ (BÖHME 1992 I).

### 2.5.1.1.2 Der Eigenapparat des Rückenmarks

Aus dem Rückenmark entspringt zwischen jedem Wirbel jederseits ein Rückenmarksnerv, auch Spinalnerv genannt (Abb. 2.4). Aus dem verlangsamten Rückenmarkswachstum gegenüber dem Längenwachstum der Wirbelsäule resultiert eine überwiegend kaudolaterale Verlaufsrichtung der Spinalnerven im Wirbelkanal, bevor sie durch die Zwischenwirbellöcher austreten (BUDA und BUDRAS 2002).

Mit Ausnahme des Hals- und Schwanzbereichs stimmt die Zahl der paarigen Spinalnerven mit der Anzahl der Wirbel überein. Da der 1. Halsnerv kranial des Atlas austritt und der letzte Halsnerv den Wirbelkanal zwischen dem 7. Hals- und 1. Brustwirbel verlässt, besitzt das Rind wie alle Haussäugetiere 8 Halsnerven. Die Spinalnerven werden, abgesehen von den Halsnerven, nach dem Wirbel benannt, an dem sie kaudal aus dem Wirbelkanal austreten. Sie sind durch entsprechende Symbole gekennzeichnet (cervical=C, thoracal=Th, lumbal=L, sacral=S, caudal=Ca). So wird zum Beispiel der 1. Brustnerv mit dem Symbol Th<sub>1</sub> gekennzeichnet (Rind: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, Th<sub>1</sub>-Th<sub>13</sub>, L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub>, S<sub>1</sub>-S<sub>5</sub>, Ca<sub>1</sub>-Ca<sub>5/6</sub>; BÖHME 1992 I).

Die Spinalnerven treten im Gegensatz zu den Hirnnerven nicht als einheitliche Wurzelbündel mit dem Rückenmark in Verbindung, sondern sie bestehen stets aus

## Literaturübersicht

zwei morphologisch selbständigen und funktionell verschiedenwertigen Wurzeln: einer afferente Fasern führenden Dorsalwurzel, Radix dorsalis (Nr. 11a, Abb. 2.4) und einer aus efferenten Neuronen bestehenden Ventralwurzel, Radix ventralis (Nr. 14a, 14b, Abb. 2.4). Die Zellkörper der efferenten spinalen Nervenfasern liegen in der grauen Substanz des Rückenmarks und ihre Axone verlassen das Rückenmark über die Ventralwurzel. Die Endaufzweigungen der Axone enden an den motorischen Endplatten der Skelettmuskulatur der Gliedmaßen und des Rumpfes (BÖHME 1992 I). Die afferenten Nervenfasern leiten Erregungen aus der äußeren Haut sowie aus den tieferen Körperregionen (Muskeln, Sehnen, Bändern, Gelenken und Knochen) und den Eingeweiden ins Rückenmark. Ihre Perikaryen befinden sich außerhalb des Zentralnervensystems in einem knotenartigen Gebilde, den Spinalganglien (Nr. 9, Abb. 2.4). Diese liegen im Zwischenwirbel- oder Wirbelseitenloch oder unmittelbar außerhalb davon (BÖHME 1992 I).

Die Spinalganglien setzen sich vorwiegend aus pseudounipolaren Neuronen zusammen, d. h. unweit des Zellkörpers teilt sich der Ursprungsstamm der Zelle in zwei Fortsätze, ein dendritisches (Nr. 11b, Abb. 2.4) und ein neuritisches Axon (Nr. 11a, Abb. 2.4, GOLLER et al. 1990).

Das dendritische Axon kommt aus den peripheren Körperregionen und zieht durch den Stamm des Spinalnerven (Truncus nervi spinalis, (Nr. 13, Abb. 2.4) hindurch, in welchem es mit den efferenten ventralen Wurzelfasern vereinigt wird, zum Spinalganglion (BÖHME 1992-I).

Die neuritischen Axone treten über das Dorsalhorn ins Rückenmark ein. Dort enden sie in der grauen Substanz entweder direkt an den motorischen, sympathischen oder parasympathischen Wurzelzellen der gleichen Seite oder der Gegenseite, oder es sind zwischen den afferenten und den efferenten Schenkeln weitere Neurone eingefügt, welche die Erregung im Rückenmark ausbreiten, ehe sie zu den Effektorzellen gelangt (GOLLER et al.1990).

Die Rückenmarkssegmente sind untereinander durch kurze Nervenbahnen (Fasciculi proprii) verbunden (GOLLER et al.1990).

2.5.1.1.3 Der Leitungsapparat des Rückenmarks

Der Leitungsapparat umfasst alle aufsteigenden oder absteigenden Bahnen, die zwischen dem Rückenmark und dem Gehirn Erregungen austauschen.

Bei den **aufsteigenden Bahnen** können 3 Systeme unterschieden werden, das Ventralseitenstrang-, das Kleinhirnseitenstrang- und das Dorsalstrangsystem.

Das Ventralseitenstrangsystem besteht aus den Neuriten von im Dorsalhorn gelegenen großen Ganglienzellen, die Erregungen der Schmerz-, Temperatur-, Druck-, und Berührungsempfindung über den Ventralseitenstrang zum Gehirn leiten. Zu nennen wären hier der *Tractus spinoreticularis* und der *Tractus spinothalamicus*. Der Tractus spinothalamicus hat Verbindungen zur Formatio reticularis und zum Corpus geniculatum mediale und endet im Thalamus. Der Tractus spinoreticularis ist beim Rind und Schwein besonders ausgeprägt und endet in der Formatio reticularis.

Zum Kleinhirnseitenstrangsystem zählen die *Tractus spinocerebellares ventralis et dorsalis*. Sie entstammen Nervenzellen, die dem Kleinhirn die von der Peripherie kommenden Erregungen bezüglich der Muskel- und Sehnenspannung (Tiefensensibilität) weitermelden. Der Tractus spinocerebellaris ventralis verläuft an der Medulla oblongata vorbei am rostralen Rand des Pons und steigt über das Marksegel ins Kleinhirn auf, während der Tractus spinocerebellaris dorsalis durch die Medulla oblongata hindurch zieht und auf diesem Weg das Kleinhirn erreicht (BÖHME 1992 I).

Vom Dorsalstrangsystem ist nur der *Tractus spinobulbaris* von Bedeutung, der in der Medulla oblongata endet (BERG 1993 I). In diesem Strang verlaufen alle direkt hirnwärts ziehenden Fasern des afferenten Wurzelsystems (BÖHME 1992 I).

Die **absteigenden Bahnen** sind ausschließlich im Ventralseitenstrang gelegen. Sie kommen entweder direkt aus der Großhirnrinde oder dem Hirnstamm (BÖHME 1992 I).

Die *Pyramidenbahn* (Tractus corticospinalis), welche die gewollten Bewegungen beeinflusst, kommt beiderseits von der Großhirnrinde. In Höhe des Überganges zwischen Medulla oblongata und Rückenmark überkreuzen sich beide Stränge und ziehen danach ohne Unterbrechung bis zu den motorischen Ventralhornzellen. Bei Wiederkäuern und Pferden endet die Pyramidenbahn bereits im Halsmark. Von größerer Bedeutung ist bei den Haussäugetieren die *rote Haubenbahn* (Tractus rubrospinalis, BÖHME 1992 I). Sie verläuft zwischen Mittelhirn und den motorischen Ventralhornzellen und kontrolliert den unbewussten Tonus der Körpermuskulatur sowie viele Stellreflexe. Der für die Koordination des Gleichgewichts verantwortliche *Tractus vestibulospinalis* hat seinen Ursprung in der Medulla oblongata und zieht von dort im

Literaturübersicht

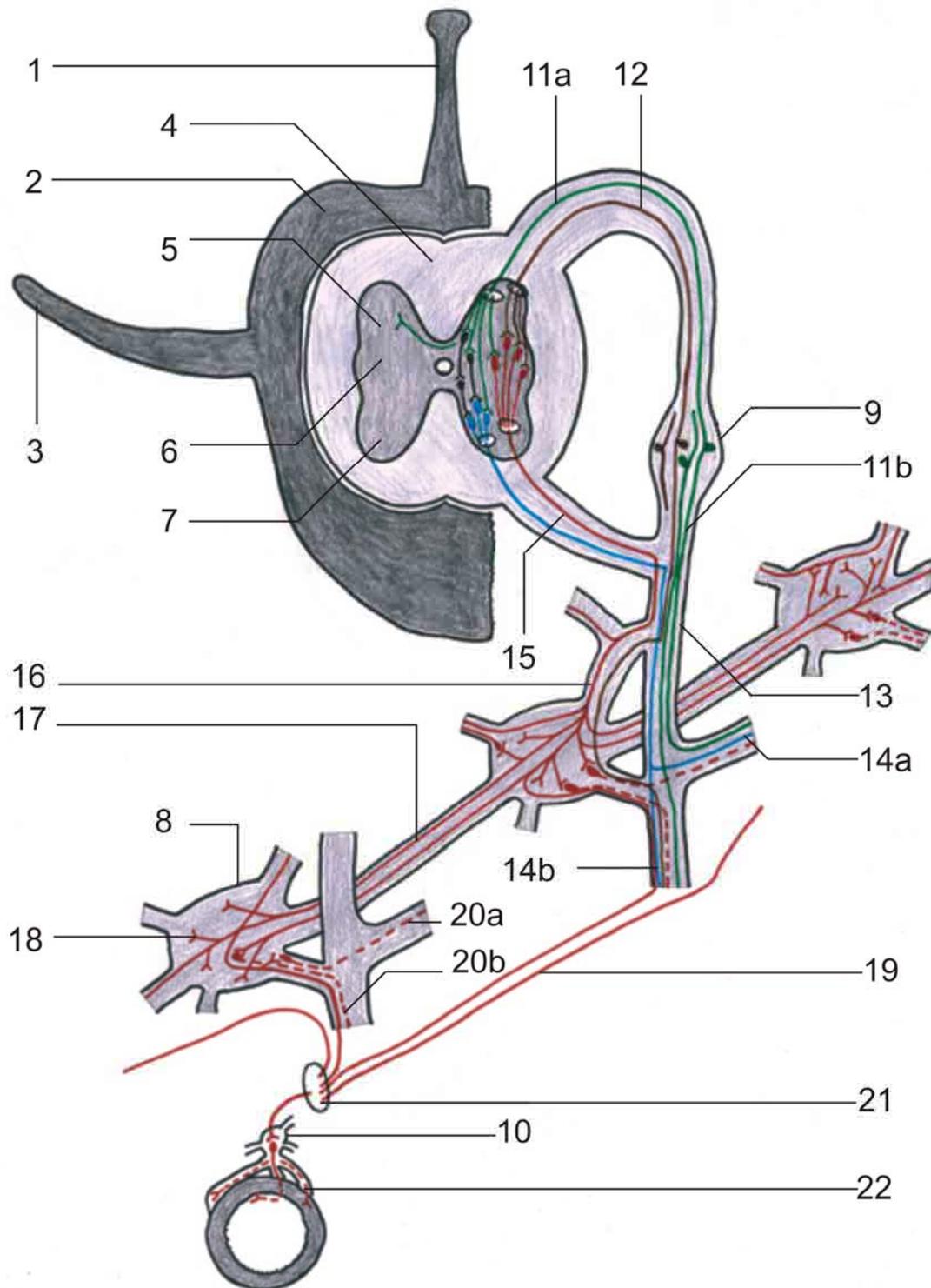


Abb. 2.4: Verflechtungen zwischen dem ZNS und dem Sympathikus, Schnitt durch die Wirbelsäule in Höhe des 6.-10. Brustwirbels (Schema nach KING 1999 und BÖHME 1992 I)

## Literaturübersicht

Abb. 2.4 Legende:

- 1: Dornfortsatz
- 2: Wirbelgrundkörper
- 3: Querfortsatz
- 4: Weiße Substanz des Rückenmark
- 5: Dorsalhorn der grauen Substanz des Rückenmarks
- 6: Lateralhorn der grauen Substanz des Rückenmarks
- 7: Ventralhorn der grauen Substanz des Rückenmarks
- 8: Sympathisches Grenzstrangganglion (Ganglion paravertebrale)
- 9: Spinalganglion
- 10: Ganglion coeliacum (Ganglion praevertebrale)
- 11a: Spinalnerv, Afferenzen, neuritisches Axon
- 11b: Spinalnerv, Afferenzen, dendritisches Axon
- 12: Sympathische Afferenzen
- 13: Truncus nervi spinalis
- 14a: Spinalnerv, Efferenzen, Dorsalast
- 14b: Spinalnerv, Efferenzen, Ventralast
- 15: Sympathische Efferenzen: praeganglionär, markhaltig
- 16: Sympathikus, Ramus communicans albus
- 17: Sympathikus, Ramus interganglionaris
- 18: Sympathische Synapse
- 19: Sympathische Efferenzen, praeganglionär, markhaltig
- 20a: Sympathikus, Ramus communicans griseus, Ramus dorsalis
- 20b: Sympathikus, Ramus communicans griseus, Ramus ventralis
- 21: Sympathikus: Nervus splanchnicus major
- 22: Sympathikus: postganglionäre Fasern

## Literaturübersicht

Ventralstrang zu den motorischen Rückenmarkszellen der Rücken- und Nackenmuskulatur (BERG 1993 I). Der zur optischen Kontrolle der Bewegungs- und Gleichgewichtsregulation und zur Leitung optischer und akustischer Flucht- und Abwehrreflexe dienende *Tractus tectospinalis* verläuft zwischen Mittelhirndach und den ersten 4 Halssegmenten des Rückenmarks (BÖHME 1992 I).

Im Rückenmark verlaufen auch **auf- und absteigende Bahnen des vegetativen Nervensystems**. Sie dienen u. a. der Steuerung des Stoffwechsels, der Atmung, des Wasser- und Wärmehaushaltes, der Harnblasen- und Genitalfunktion. Aufsteigende Bahnen ziehen in den *Tractus spinoreticularis* und *spinothalamicus* zum Kern des Tractus solitarius im Rautenhirn oder zum Limbischen System (KING 1999). Absteigende Bahnen verlaufen zwischen dem Hypothalamus und der Formatio reticularis sowie vereinzelt bis hin zum Halsmark. Auch der *Tractus reticulospinalis* enthält vegetative Fasern (BÖHME 1992 I). Die sympathischen Anteile enden im Seitenhorn der thorakalen und lumbalen Segmente, die parasymphatischen Anteile in den sakralen Segmenten (KING 1999).

Neben den genannten Bahnen verlaufen viele kleinere Nervenstränge zwischen dem Rückenmark und den verschiedenen Regionen des Gehirns (BERG 1993 I).

## Literaturübersicht

### 2.5.1.2 *Das Vegetative Nervensystem (VNS)*

Das Vegetative Nervensystem umfasst das Sympathische, das Parasympathische sowie das Intramurale Nervensystem. Alle vegetativen Nerven sind über Gehirn- und Rückenmarksnerven an das Zentralnervensystem angeschlossen. Das Sympathische Nervensystem ist das ausgedehnteste und physiologisch unterschiedlichste der drei Systeme, da es Axone in den gesamten Körper sendet. Das Parasympathische System versorgt nur wenige Zielgebiete, die im Kopf- und Rumpfbereich liegen. Das Intramurale Nervensystem ist auf den Verdauungstrakt beschränkt (BÖHME 1992 III).

#### 2.5.1.2.1 Das Sympathische Nervensystem

Der Sympathikus wird auch thorako-lumbales System genannt. In den thorakalen und ersten lumbalen Rückenmarkssegmenten gibt es neben den dorsalen (Nr. 5, Abb. 2.4) und ventralen (Nr. 7, Abb. 2.4) Hörnern noch die Seitenhörner (Nr. 6, Abb. 2.4). In diesen liegen die Ursprungperikaryen des Sympathischen Nervensystems. Die Segmente, welche sympathische Neurone enthalten, können je nach Zielgebiet in drei Gruppen unterteilt werden. Die Segmente T<sub>1</sub>-T<sub>5</sub> versorgen die Eingeweide der Brusthöhle, die Vordergliedmaße, den Nacken und den Kopf, die Segmente T<sub>6</sub>-T<sub>10</sub> die Eingeweide der Bauchhöhle und die Segmente T<sub>11</sub>-L<sub>2</sub> die Eingeweide der Beckenhöhle, die Hintergliedmaße und den Schwanz (KING 1999). Je nach Tierart liegen die Perikaryen weiter kaudal, beim Wiederkäuer befinden sie sich im Bereich T<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (BÖHME 1992 III).

Die efferenten markhaltigen sympathischen Fasern (Nr. 15, Abb. 2.4) verlassen das Rückenmark vom Seitenhorn ausgehend zusammen mit den somatomotorischen Fasern über die Ventralwurzel. Sie isolieren sich am Truncus nervi spinalis zu selbständigen Faserbündeln, die dann als Rami communicantes albi (Nr. 16, Abb. 2.4) zu den Paravertebralganglien (Nr. 8, Abb. 2.4) ziehen. Die Rami communicantes albi teilen sich häufig, insbesondere im Lendenbereich, in mehrere Äste auf und können somit mehrere Paravertebralganglien erreichen. Die Paravertebralganglien liegen ventrolateral eines jeden Wirbels und verlaufen parallel zur Wirbelsäule (BÖHME 1992 III).

Der größte Teil der sympathischen Fasern durchzieht die Ganglien lediglich. Sie ziehen als Rami interganglionares in benachbarte Paravertebralganglien. Die kranial und kaudal verlaufenden Rami interganglionares bilden gemeinsam den Grenzstrang, den

## Literaturübersicht

Truncus sympathicus. Die Paravertebralganglien werden demnach auch als Grenzstrangganglien bezeichnet. Ein Teil der Fasern endet in den Ganglien und bildet Synapsen (Nr. 18, Abb. 2.4). Bis zu diesem Punkt sind sämtliche Fasern präganglionär. Ein präganglionäres sympathisches Neuron kann auf 20 verschiedene postganglionäre Neurone des VNS übertragen, die dann ebenso viele Synapsen bilden können. In den Synapsen wird dann auf marklose Fasern umgeschaltet (KING 1999). Die marklosen postganglionären Fasern finden zu einem Großteil als Rami communicantes grisei (Nr. 20a, 20b, Abb. 2.4) wieder Anschluss an die Spinalnerven des entsprechenden Segments. Mit diesen gelangen sie in die Körperwand und zu den Gliedmaßen (BÖHME 1992 III). Alle sympathischen postganglionären Neurone, die Gewebe im somatischen Bereich versorgen, haben ihre Zellkörper in den Paravertebralganglien. Dazu zählen die vasomotorischen, die sudomotorischen und die piloerectischen Neurone. Sie innervieren entsprechend die Blutgefäße, die Schweißdrüsen und die Muskeln an der Haarwurzel (KING 1999). Letztendlich ist die Ausbreitung der postganglionären Fasern (Nr. 22, Abb. 2.4) im Zielgewebe an die Endaufzweigungen der Arterien gebunden. Die Axone der umgeschalteten Neurone ziehen in der Adventitia der Eingeweidearterien als periarterielle Plexus zu den Eingeweiden. Dort nehmen sie Kontakt mit den intramuralen Plexus auf, die entsprechend ihrer Lage Plexus subserosus, Plexus myentericus und Plexus submucosus genannt werden (BUDRAS et al. 2004 I, II).

Der in der vorliegenden Untersuchung betrachtete sympathische Grenzstrang setzt sich zusammen aus 13 thorakalen, 6 lumbalen, 5 sakralen und einigen coccygealen Ganglien (siehe auch Kap. 3.2.2) und kann dementsprechend in Brust-, Lenden-, Kreuz- und Schwanzgrenzstrang unterteilt werden.

Die Rückenmarksegmente T<sub>1</sub>-T<sub>5</sub> enthalten in den Lateralhörnern die Perikaryen der präganglionären Neurone, welche die Brusteingeweide versorgen. Die von dort abgehenden Axone bilden zum großen Teil Synapsen im Ganglion stellatum (=cervicothoracicum). Dieses gut 3 cm lange und ca. 1g schwere Ganglion (BUDA et al. 2002 I) wird durch die Fusion des kaudalen paravertebralen Halsganglion mit den ersten paravertebralen Brustganglien gebildet. Die Anzahl der zum Ganglion stellatum verschmolzenen Ganglien variiert bei den einzelnen Tierarten (KING 1999). Beim Rind sind beide Ganglien eng miteinander verbunden, zu einer Verschmelzung soll es jedoch nicht kommen (BÖHME 1992 III).

Im Ganglion stellatum liegen u. a. die Perikaryen der postganglionären Fasern, die ihre Axone zum Herzmuskel, den Koronargefäßen, der bronchialen Muskulatur sowie den

## Literaturübersicht

bronchialen Drüsen und den Lungengefäßen entsenden. Beim Rind und beim Schaf entspringen viele Fasern, die zum Herzen führen, in den Ganglien der Segmente T<sub>3</sub>-T<sub>6</sub> (KING 1999). Im Ganglion stellatum liegen des Weiteren die Perikaryen des Nervus vertebralis, welcher seine Axone in Bündeln nach kranial sendet, die dann jeweils als Rami communicantes grisei die Spinalnerven C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> begleiten (BÖHME 1992 III). Diese ziehen dann mit den Blutgefäßen zu den Zielgebieten in den Vordergliedmaßen. Die Axone der präganglionären Neurone, die das Ganglion stellatum ohne Umschaltung durchlaufen, ziehen nach kranial. Sie verlaufen zusammen mit den parasymphatischen Fasern im Truncus vagosymphaticus und enden im Ganglion cervicale craniale. Dieses liegt nahe der Schädelbasis kurz vor dem Foramen jugulare. Von dort ziehen dann die Axone postganglionärer Neurone zu den sympathischen Zielgebieten des Kopfes und zu einigen Gehirnnerven (KING 1999).

Die Rückenmarksegmente T<sub>6</sub>-T<sub>10</sub> enthalten in den Lateralhörnern die Perikaryen der präganglionären Neurone (Nr. 19, Abb. 2.4), welche die Baueingeweide versorgen. Die Axone durchziehen die zugehörigen Paravertebralganglien ohne Umschaltung, vereinigen sich zum Nervus splanchnicus major (Nr. 21, Abb. 2.4) und enden im Ganglion coeliacum (Nr. 10, Abb. 2.4) bzw. Ganglion mesentericum craniale. Ihren Namen haben sie durch die enge Lage zu den entsprechenden Aortenabgängen erhalten. In den genannten Ganglien bilden die ankommenden Neurone mit ihren Endigungen Synapsen mit circa 20 postganglionären Neuronen, deren Zellkörper in dem Ganglion liegen. Die postganglionären Neurone (Nr. 22, Abb. 2.4) senden ihre Axone zu den Blutgefäßen, zur glatten Muskulatur und den Drüsen des kranialen Magen-Darmtrakts (KING 1999).

Die Rückenmarkssegmente T<sub>11</sub>-L<sub>2</sub> enthalten in den Lateralhörnern die Perikaryen der präganglionären Neurone, welche die Beckenhöhleneingeweide versorgen. Die Axone durchziehen die zugehörigen Paravertebralganglien ohne Umschaltung und ziehen nach kaudal. Einige von ihnen gelangen als Nervi splanchnici minores zum Ganglion mesentericum caudale, wo sie mit ihren Endigungen Synapsen mit den postganglionären Neuronen bilden. Diese postganglionären Neurone verlaufen dann als Nervus hypogastricus bis in die Beckenhöhle. Dort innervieren sie die Blutgefäße, die glatte Muskulatur der Eingeweide (Harnblase, Enddarm, akzessorische Geschlechtsdrüsen, Gebärmutter) sowie das zugehörige Drüsengewebe. Ein anderer Teil der präganglionären Neurone zieht kaudal entlang des Lenden-, Kreuz- und Schwanzgrenzstrangs und bildet Synapsen in den einzelnen Paravertebralganglien. Von den Paravertebralganglien L<sub>4</sub>-S<sub>2</sub> gehen postganglionäre Fasern zu den

## Literaturübersicht

Blutgefäßen, den Drüsen und der Haut der Hintergliedmaßen und des Schwanzes (KING 1999).

Die afferenten Fasern ziehen in gegenläufiger Impulsrichtung zu den sympathischen Efferenzen. Sie übertragen in erster Linie die Schmerz Wahrnehmung von den Brust- und Bauchhöhlenorganen. Die Afferenzen durchlaufen die Prae- und Paravertebralganglien ohne Umschaltung. Ihre Nervenzellkörper liegen in den Spinalganglien. Sie sind pseudounipolare Neurone und senden einen zweiten kurzen Zellfortsatz (Nr. 12, Abb. 2.4) über die Dorsalwurzel ins Rückenmark (KING 1999).

### 2.5.1.2.2 Das Parasympathische Nervensystem

Das Parasympathische Nervensystem wird in seinem Aufbau nur grob dargestellt, da es für die vorliegende Untersuchung von untergeordneter Bedeutung ist. Wie der Sympathikus besteht auch der Parasympathikus aus afferenten und efferenten Nervenfasern. In vielen Nervenfaserbündeln überwiegen die Afferenzen. Er kann in einen kranialen Gehirnteil und einem kaudalen Sakralteil eingeteilt werden und wird daher auch als kranio-sakrales System bezeichnet.

Das *kraniale System* setzt sich aus zwei Bereichen mit parasympathischen Nervenzellansammlungen zusammen, einem im Mittelhirn gelegenen Teil, dessen präganglionäre Fasern dem III. Gehirnnerven beigemischt sind, und einem in der Medulla oblongata gelegenen Bereich, dessen präganglionäre Fasern mit den Gehirnnerven VII, IX und X (Nervus vagus) heraustreten (BERG 1993 II). Bis auf den N. vagus besitzen die genannten Gehirnnerven autonome Ganglien nahe ihrer Schädeldurchtrittsstelle bzw. unter dem Jochbogen, in denen die Umschaltung auf das 2. Neuron stattfindet. Im Gegensatz zum Sympathikus können die parasympathischen präganglionären Neurone Synapsen mit nur bis zu 3 postganglionären Neuronen bilden (KING 1999).

In Höhe des Zwerchfells besteht der Nervus vagus zu 90 % aus afferenten Nervenfasern. Seine Ursprungspereikaryen liegen im Nucleus dorsalis (parasympathicus) nervi vagi in der Obexregion. Der N. vagus gibt nach seinem Schädeldurchtritt an der Schädelbasis Äste an den Rachen und den Kehlkopf ab. Er zieht dann zusammen mit dem sympathischen Nervenstrang im Truncus vagosympathicus zum Brusteingang. Hier trennt er sich etwa auf Höhe des Ganglion cervicale medium vom Sympathikus und gibt Äste an Herz und Lunge und auf jeder Seite den Nervus laryngeus recurrens ab, der nach kranial zum Kehlkopf zieht. Die

## Literaturübersicht

Fasern des Nervus vagus verlaufen weiter kaudal und innervieren die Bauchhöhlenorgane. In der Bauchhöhle bilden die bis dahin präganglionären Axone Synapsen mit enteralen Ganglienzellen im Plexus myentericus der glatten Muskulatur der Speiseröhre, des Magens und des Darmes. Die enteralen Ganglienzellen entsprechen an den genannten Zielorganen den postganglionären Neuronen. Am Herzen und der Lunge erfolgt eine Umschaltung auf die in der Vorhof- und Bronchialwand befindlichen postganglionären Neuronen. Die Fasern des Nervus vagus, welche die Bauchspeicheldrüse innervieren, werden in den organnahen Ganglien umgeschaltet (KING 1999).

Die Ursprungszellen des *sakralen* parasymphatischen Anteils liegen in den sakralen Segmenten (Rind: S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>; (BÖHME 1992 III) des Rückenmarks. Im Gegensatz zu den sympathischen Nervenzellkörpern liegen sie verstreut zwischen dem dorsalen und ventralen Horn. Ihre präganglionären Neuriten verlassen als Nervi pelvini das Rückenmark über die ventrale Wurzel und vereinigen sich zum Nervus pelvinus. Dieser zieht mit den präganglionären Fasern zu den Beckeneingeweiden, dem absteigenden Kolon sowie dem Rektum. Dort können sie auf zwei unterschiedlichen Wegen Synapsen bilden. Entweder enden die präganglionären Axone in kleinen Ganglien nahe den Eingeweiden, wo sie auf postganglionäre Neurone umgeschaltet werden. Dies erfolgt in der Harnblasenwand, an Penis und Klitoris, sowie in der Wand von Rektum und absteigendem Kolon. Oder aber die präganglionären Axone bilden direkt Synapsen mit enteralen Ganglienzellen. Dies ist in der Wand vom absteigenden Kolon und vom Rektum sowie vom inneren Schließmuskel der Fall (KING 1999).

Die afferenten Axone begleiten die efferenten parasymphatischen Axone. Zu ihnen gehören die Geschmacksnervenfasern des VII., die die Schluck- und Speichelreflexe beeinflussenden Fasern des IX. und insbesondere die Fasern des X. Gehirnnervs, welche vom Verdauungstrakt, sowie vom Herzen und seinen Gefäßen kommen. Auch ein großer Anteil des Nervus pelvinus besteht aus afferenten Fasern. Die Nervenzellkörper der afferenten Fasern der VII. und IX. Gehirnnerven befinden sich nahe ihrer Schädeldurchtrittsstelle in Ganglien, welche den Spinalganglien homolog sind. Von dort ziehen Fasern zum Nucleus tractus solitarii und von diesem weiter in autonome Zentren des Nachhirns und zum limbischen System (KING 1999).

Die Perikaryen der Afferenzen des Nervus vagus liegen im Ganglion distale nervi vagi und senden ihre kurzen zentralen Axone zur Obexregion. Beim Rind ist das Ganglion distale makroskopisch nicht sichtbar und liegt in unmittelbarer Nähe zum Ganglion cervicale craniale an der Schädelbasis (BUDA und BUDRAS 2002).

## Literaturübersicht

Die Perikaryen der afferenten Fasern des Nervus pelvinus liegen in den Spinalganglien des Kreuzbeinbereiches.

### 2.5.1.2.3 Das Intramurale Nervensystem

Das Intramurale System ist das Erfolgssystem des Sympathikus und Parasympathikus zugleich. Sowohl das Parasympathische als auch das Sympathische Nervensystem sind anatomisch mit dem Intramuralen System verbunden und können seine Funktion beeinflussen, wobei der parasympathische Einfluss überwiegt (GOLLER et al.1990).

Das Intramurale Nervensystem befindet sich in der Wand des gesamten Verdauungstraktes, von der Speiseröhre (ab dem Beginn der glatten Muskulatur) bis zum Anus. Es besteht aus zwei Nervenplexus, dem Plexus submucosus und dem Plexus myentericus. Diese enthalten in hoher Anzahl Nervenzellen. Beide Plexus befinden sich in verschiedenen Wandschichten, kommunizieren jedoch über Faserbündel miteinander (KING 1999).

Die Plexus enthalten afferente und efferente Neurone sowie Interneurone, deren Zellkörper in Gruppen angeordnet sind. Diese Gruppen bilden die enteralen Ganglien. Wie in Kapitel 2.5.1.2.2 beschrieben, bilden der Nervus vagus und der Nervus pelvinus als Teile des Parasympathikus Synapsen in den enteralen Ganglien. Die afferenten Neurone senden die über Chemo- und Mechanorezeptoren aufgenommenen Impulse an das zentrale Nervensystem. So erfolgt die Kontrolle der Darmmotilität und Sekretion. Der Sympathikus sendet postganglionäre Axone vom Ggl. coeliacum, vom Ggl. mesentericum craniale und Ggl. mesentericum caudale (Siehe Kap. 2.5.1.2.1) zum enteralen System und bildet dort direkt Synapsen mit den enteralen Ganglienzellen (KING 1999).

Sympathische und parasympathische Fasern sind nur immunhistochemisch durch den Nachweis ihrer jeweiligen Transmitter voneinander zu unterscheiden (GOLLER et al.1990).

## Literaturübersicht

### 2.5.2 Nachweis von Prionen in verschiedenen Geweben des Körpers

In den folgenden Tabellen sind die bei Rind und Schaf auf Prionen untersuchten Gewebe zusammengefasst. Es werden alle geführten Nachweise zusammengestellt, unabhängig davon, ob ein direkter Prionnachweis erfolgte oder die Infektiösität indirekt über den Mäuse-Inokulationstest nachgewiesen wurde.

In den untersuchten Nervengeweben von Schaf und Rind konnte PrP<sup>Sc</sup> im Gehirn, in verschiedenen Abschnitten des Rückenmarks sowie in den Spinalganglien nachgewiesen werden. Der Nachweis von PrP<sup>Sc</sup> in peripheren Nerven gelang jedoch nur in mit Scrapie infizierten Schafen, nicht hingegen in BSE-infizierten Rindern. Die Brustgrenzstrangganglien wurden bisher nur beim Schaf untersucht, wo infektiöses Protein gefunden werden konnte. Beim Rind wurde lediglich das Ganglion stellatum untersucht, wobei ein negatives Ergebnis vorlag (Tab. 2.1).

Während beim Schaf in fast allen lymphatischen Organen PrP<sup>Sc</sup> nachgewiesen werden konnte, gelang dies beim Rind nur in den Tonsillen sowie im Knochenmark (Tab. 2.2).

Gleiches gilt für den Verdauungsapparat. Beim Schaf war der Nachweis in allen Abschnitten in mindestens einem Untersuchungsergebnis positiv, beim Rind hingegen wies allein das Ileum Infektiösität auf (Tab. 2.3).

Literaturübersicht

Tab. 2.1: Auf PRP<sup>Sc</sup> untersuchte Nervengewebe

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
Hirn	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1995 VAN KEULEN et al. 2000 ERSDAL et al. 2003	+	FARQUHAR et al. 1996 WELLS et al. 1996, 1998
Hirnflüssigkeit	+	HADLOW et al. 1982		
Rückenmark	+	HADLOW et al. 1982 GROSCHUP et al. 1999	+	WELLS et al. 1996, 1998
-cervikales	+	GROSCHUP et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000	+	WELLS et al. 1996, 1998
-thorakales	+	GROSCHUP et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000	+	WELLS et al. 1996, 1998
-lumbales	+	GROSCHUP et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000	+	WELLS et al. 1996, 1998
-sacrales	+	GROSCHUP et al. 1999		
-coczygeales	+	GROSCHUP et al. 1999		
Cauda equina			-	FRASER and FOSTER 1994
<b>Periphere Nerven:</b>				
N. axillaris	+	GROSCHUP et al. 1996		
N. ulnaris	+	GROSCHUP et al. 1996		
N. medianus	+	GROSCHUP et al. 1996		
N. ischiadicus	+	HADLOW et al. 1982 GROSCHUP et al. 1996	-	WELLS et al. 1996, 1998
N. tibialis	+	GROSCHUP et al. 1996		
N. fibularis	+	GROSCHUP et al. 1996		
N. saphenus	-	GROSCHUP et al. 1996		
N. splanchnicus			-	FRASER and FOSTER 1994
N. facialis			-	WELLS et al. 1996, 1998

Literaturübersicht

Fortsetzung Tab. 2.1

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
N. phrenicus			-	WELLS et al. 1996, 1998
<b>Ganglien:</b>				
Ggl. Coeliacum	+	GROSCHUP et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000		
Ggl. trigeminale	+	GROSCHUP et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000	+	WELLS et al. 1996, 1998
Ggl. nodosum	+	VAN KEULEN et al. 2000	-	WELLS et al. 1996, 1998
Ggl. stellatum			-	WELLS et al. 1996, 1998
Ggl. mesentericum craniale	+	VAN KEULEN et al. 2000		
Brustgrenzstrangganglien	+	GROSCHUP et al. 1999		
Spinalganglien:				
-cervikal	+	GROSCHUP et al. 1999	+	WELLS et al. 1996, 1998
-thorakal	+	GROSCHUP et al. 1999	+	WELLS et al. 1996, 1998
-lumbal	+	GROSCHUP et al. 1999		

\*) + Prion bzw. Infektiösität konnte nachgewiesen werden

- Prion bzw. Infektiösität konnte nicht nachgewiesen werden

Literaturübersicht

Tab. 2.2: Auf PRP<sup>Sc</sup> untersuchte Lymphatische Gewebe

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
Milz	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1996 RACE et al. 1998 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998
Tonsillen	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1996 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998
			+	EUROPEAN COMMISSION 2002
Thymus	-	ANDREOLETTI et al. 2000	-	WELLS et al. 1996, 1998
Knochenmark			+	WELLS et al. 1999
<b>Lymphknoten:</b>				
-Ln. Cervicalis superficialis	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1996 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998
-Ln. subiliacus	+	VAN KEULEN et al. 1996 VAN KEULEN et al. 2000		
-Lnn. Retropharyngeales	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1996 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002 ERSDAL et al. 2003	-	WELLS et al. 1996, 1998

\*) + Prion bzw. Infektiösität konnte nachgewiesen werden

- Prion bzw. Infektiösität konnte nicht nachgewiesen werden

Literaturübersicht

Tab. 2.3: Auf PRP<sup>Sc</sup> untersuchte Gewebe des Verdauungstrakts

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
Oesophagus	-	ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000		
-caudaler	+	VAN KEULEN et al. 1999		
Rumen	-	ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998
	+	VAN KEULEN et al. 1999		
Reticulum	-	ANDREOLETTI et al. 2000		
	+	VAN KEULEN et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000		
Omasum	-	ANDREOLETTI et al. 2000		
	+	VAN KEULEN et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000		
Abomasum	+	VAN KEULEN et al. 1999 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998
Duodenum (PP)	+	VAN KEULEN et al. 1999 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998 TERRY et al. 2003
Jejunum (PP)	+	VAN KEULEN et al. 1999 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	TERRY et al. 2003
Ileum	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1999 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	+	WELLS et al. 1996, 1998 WELLS et al. 1994 TERRY et al. 2003

Literaturübersicht

Fortsetzung Tab. 2.3

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
Caecum (PP)	+	VAN KEULEN et al. 1999 ANDREOLETTI et al. 2000 VAN KEULEN et al. 2000		
Colon	+	HADLOW et al. 1982 VAN KEULEN et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002	-	WELLS et al. 1996, 1998 TERRY et al. 2003
Rectum	-	ANDREOLETTI et al. 2000		
	+	VAN KEULEN et al. 1999 VAN KEULEN et al. 2000		

\*) + Prion bzw. Infektiösität konnte nachgewiesen werden

- Prion bzw. Infektiösität konnte nicht nachgewiesen werden

Literaturübersicht

Tab. 2.4: Auf PRP<sup>Sc</sup> untersuchte sonstige Gewebe

Organ	Nachweis bei Scrapie-infiziertem Schaf*	Quelle	Nachweis bei BSE-infiziertem Rind*	Quelle
Augen	+	GROSCHUP et al. 1999		
Drittes Augenlid	+	ANDREOLETTI et al. 2000 HEGGEBØ et al. 2002		
Nasenschleimhaut	+	HADLOW et al. 1982	-	WELLS et al. 1996, 1998
Lunge			-	WELLS et al. 1996, 1998
Niere	-	HADLOW et al. 1982	-	WELLS et al. 1996, 1998
Fettgewebe	-	EUROPEAN COMMISSION 2001		
Zunge			-	WELLS et al. 1996, 1998
Pankreas			-	WELLS et al. 1996, 1998
Leber			-	WELLS et al. 1996, 1998
Herzmuskel	-	HADLOW et al. 1982	-	WELLS et al. 1996, 1998
Herzbeutel			-	WELLS et al. 1996, 1998
Speichel	-	HADLOW et al. 1982		
Glandula parotis	-	HADLOW et al. 1982	-	WELLS et al. 1996, 1998

\*) + Prion bzw. Infektiösität konnte nachgewiesen werden

- Prion bzw. Infektiösität konnte nicht nachgewiesen werden

### 2.5.3 Pathogenese von Prionkrankheiten

Die in der Literatur beschriebenen Pathogenese-Studien beziehen sich vornehmlich auf die Scrapie oder die TME. Speziell beim Rind wurden kaum Untersuchungen durchgeführt.

Die Ausbreitung der Erkrankung bei BSE und Scrapie ist unterschiedlich. Infektiösität findet sich beim BSE-Rind vorwiegend im ZNS, während beim Scrapie-Schaf auch in den lymphatischen Organen PrP<sup>Sc</sup> gefunden werden kann (Tab. 2.1, 2.2). Für die Ausbreitung ist auch die befallene Tierart von Bedeutung: eine Infektion des Schafes mit dem BSE-Erreger führt im Gegensatz zur Infektion des Rindes zu einer Ausbreitung in lymphatische Organe (HÖRNLIMANN 2001 IV). Obwohl die intrazerebrale Verabreichung von infektiösem Material am effektivsten ist, stellt die orale Aufnahme den epidemiologisch relevanteren Infektionsweg dar. Sowohl die BSE als auch die nvCJD sind sehr wahrscheinlich auf diesem Wege übertragen worden. Daher wird in diesem Abschnitt der Weg der Prionen vom Verdauungstrakt bis hin zum Gehirn verfolgt.

#### 2.5.3.1 Pathogenese der Scrapie

Die Invasion der Prionen scheint bei der Scrapie in zwei Phasen abzulaufen. In der ersten Phase kommt es zu einer Besiedlung lymphatischer Organe durch die Prionen (Lymphoinvasion). In der zweiten Phase werden die Prionen entlang peripherer Nerven (Neuroinvasion) ins zentrale Nervensystem transportiert (GLATZEL et al. 2002). Die Prionen bedienen sich dabei verschiedener Komponenten des Immunsystems (AGUZZI 2001). Eine histopathologisch sichtbare Schädigung von Zellen durch den Befall mit Prionen ist bisher jedoch nur in zentralem Nervengewebe nachgewiesen worden (GLATZEL and AGUZZI 2000).

##### 2.5.3.1.1 Prion-Aufnahme im Darm und Transport ins Lymphgewebe

Nach oraler Aufnahme können die Prionen theoretisch durch die Schleimhäute des gesamten Verdauungstraktes sowie die Zunge in den Wirt eintreten. Zunächst wird der Magen-Darm-Trakt als Eintrittspforte betrachtet. Die mögliche Infektion über die Zunge wird in einem gesonderten Kapitel abgehandelt (Kap. 2.5.3.1.4).

## Literaturübersicht

Die Passage der Darmschleimhaut erfolgt insbesondere im Bereich des Ileums. Vermutlich werden die Prionen über lympho-epitheliale M-Zellen aufgenommen (OWEN 1999; BEEKES and MC BRIDE 2000; KAESER et al. 2001). Von den M-Zellen könnten die Prionen über die dendritischen Zellen (DC) zu den follikulär-dendritischen Zellen (FDC) in den PEYERschen Plaques (Ansammlung von Lymphknötchen)) transportiert werden (AGUZZI 2001). Nach Eindringen des Erregers in die PEYERschen Plaques erfolgt eine Verteilung im gesamten Darm-assoziierten Lymphgewebe (GALT).

Untersuchungen bezüglich der Akkumulation und Replikation der Prionen deuten auf eine Schlüsselfunktion der FDC hin. So scheint eine Konzentrationserhöhung des Scrapie-Erregers in den FDC essentiell für die weitere Verbreitung zu sein (ANDREOLETTI et al. 2000). Die Aufnahme der Prionen durch die FDC erfolgt vermutlich durch Phagozytose (KLEIN et al. 2001). Dort kommt es zu einer ersten Replikation oder lediglich zur Akkumulation der Prionen (ANDREOLETTI et al. 2000). Denkbar ist, dass die Replikation bereits in den FDC selbst erfolgt. Möglich ist auch, dass die FDC lediglich Erregerreservoir sind und der eigentliche Transport von anderen (B-Zell-abhängigen) Komponenten gesteuert wird, oder aber dass Prionen mit B-Zellen zusammen zu den Nervenendigungen transportiert werden (BRANDNER et al. 2000).

Die FDC selbst sind gewebständig und befinden sich in einem wenig innervierten Bereich, so dass auf eine Beteiligung anderer mobiler Zellen zum Lymphknoten hin und wieder weg geschlossen werden kann (KLEIN et al. 1997; HEGGEBØ et al. 2002). Hier sind eventuell die DC von Bedeutung (BRUCE et al. 2000), vermutlich die sogenannten CD<sub>68</sub>-Zellen (AGUZZI 2001). Die DC gehören zu den antigen-präsentierenden Zellen, die ihren Ursprung vermutlich im Knochenmark haben. Sie transportieren Antigene vom Darmlumen in die Mesenteriallymphknoten (HUANG et al. 2002). Sie sind in der Lamina propria (MARIC et al. 1996) des Darmes und in den PEYERschen Plaques nachweisbar, wo sie engen Kontakt zu den M-Zellen besitzen (KELSALL and STROBER 1996). Aus infektiöser Mausmilz isolierte DC führten nach intravenöser Injektion in B- und T-Zell-defizienten Mäusen zur Erkrankung (AUCOUTURIER et al. 2001). Eine Lymphoinvasion war in diesem Fall nicht notwendig. DC könnten ebenso am Transport der Prionen innerhalb des Follikels von den FDC zu den sympathischen Nervenendigungen beteiligt sein (AGUZZI 2001).

Weiterhin kommen als mobile Zellen speziell anfärbbare Makrophagen in Frage. Sie kommen im gesamten lymphatischen Gewebe vor, verdauen zerstörte B-Zellen und

## Literaturübersicht

reinigen die Endigungen der FDC-Fortsätze (RITCHIE et al. 1999). Akkumuliertes PrP<sup>Sc</sup> wurde in den Lysosomen dieser Makrophagen gefunden, woraus auf die Verdauung von PrP<sup>Sc</sup> selbst oder PrP<sup>Sc</sup>-haltigen degenerierten FDC geschlossen werden kann (JEFFREY et al. 2000).

Weitere mobile Zellen, die den Lymphknoten verlassen, sind die B-Lymphozyten. Nachgewiesen ist, dass sowohl die Lymphoinvasion als auch die Neuroinvasion abhängig von der Präsenz der B-Lymphozyten ist (KLEIN et al. 1997). Ihre Funktion ist dabei ungeklärt. Eventuell sind sie für die Aktivierung und Erhaltung der FDC notwendig (MONTRASIO et al. 2000).

Auch verschiedene Plasmaproteine sind in der Lage, Prionen zu binden (FISCHER et al. 2000).

Die Erkenntnis, dass BSE durch Bluttransfusion auf Schafe übertragen werden konnte (HOUSTON et al. 2000), verstärkt die Annahme einer Beteiligung mobiler Zellen.

### 2.5.3.1.2 Übertritt der Prionen vom Lymphgewebe ins Intramurale Nervensystem

PrP<sup>Sc</sup> kann im Intramuralen Nervensystem nahe den PEYERschen Plaques im zeitlichen Infektionsverlauf erst nach Verbreitung im lymphoiden Gewebe nachgewiesen werden. Der Übergang des Scrapie-Erregers vom Lymph- auf das Nervengewebe erfolgt höchstwahrscheinlich an den das Lymphgewebe innervierenden Nervenfasern (BEEKES and MC BRIDE 2000). Der Übertritt in das Nervengewebe kann vermutlich nur dort erfolgen, wo eine geringe bis gar keine Myelinisierung vorliegt (KIMBERLIN et al. 1983). Hierfür kommt insbesondere die Mantelzone der Lymphfollikel in Frage, welche von unmyelinisierten Nervenfasern innerviert wird (GLATZEL and AGUZZI 2000).

Zur Überprüfung, ob ein PrP<sup>C</sup>-exprimierendes lymphoretikuläres System (LRS) allein ausreicht, um die Prionen zum ZNS zu transportieren, wurde Mäusen das Prion-Protein-Gen (PRNP) entfernt. Nach anschließender peripherer Inokulation wurde bei den PRNP<sup>0/0</sup>-Mäusen kein oder ein sehr verzögerter Transport von Prionen ins Gehirn nachgewiesen (O'ROURKE et al. 1994; TAYLOR et al. 1996). In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde in PRNP<sup>0/0</sup>-Mäusen nach subletaler Bestrahlung das LRS durch PrP-exprimierende, hämatopoetische Vorläuferzellen ersetzt. Nach anschließender intraperitonealer Infektion konnten Prionen in der Milz, nicht jedoch im Gehirn, nachgewiesen werden (BLÄTTLER et al. 1997). Daraus kann geschlossen werden,

## Literaturübersicht

dass es für den Transport von Prionen vom LRS in das ZNS eines dazwischen geschalteten, PrP<sup>C</sup>-exprimierenden Gewebes bedarf (WEISSMANN 2001).

Für die Replikation des Erregers scheint jedoch das LRS nicht zwingend notwendig zu sein. Bei direkter Infektion des Nervensystems, z. B. nach experimenteller Inokulation in den Nervus ischiadicus oder das 3. Augenlid, konnte PrP<sup>Sc</sup> in der Milz erst in einem sehr späten Stadium nachgewiesen werden (GLATZEL and AGUZZI 2000). In diesem Fall wurde das lymphatische System sehr wahrscheinlich umgangen (BARTZ et al. 2002). Ebenso waren transgene Mäuse, die nur PrP<sup>C</sup> im Nervengewebe exprimieren konnten, auch bei oraler Gabe empfänglich für Scrapie (BARTZ et al. 2002). Bei intraperitonealer Verabreichung von großen Mengen infektiösen Materials erfolgte die Neuroinvasion ebenfalls in Abwesenheit eines intakten lymphatischen Systems (LASMEZAS et al. 1996; RACE et al. 2000).

### 2.5.3.1.3 Ausbreitung der Prionen vom Intramuralen Nervensystem zum ZNS

Nach dem Übertritt der Prionen in das intramurale Nervengewebe werden verschiedene Ausbreitungsmöglichkeiten zum ZNS diskutiert:

1. Die Ausbreitung erfolgt über sympathische Nervenfasern, ausgehend von den Praevertebralganglien der Nervi splanchnici major und minores lumbales sowie minores sacrales bis hin zu den sympathischen Grenzstrangganglien. Von hier führt der Weg retrograd über efferente Axone zu den Segmenten T<sub>4-9</sub> ins Rückenmark (KIMBERLIN and WALKER 1980, 1982; McBRIDE et al. 2001).

2. Ein Eindringen erfolgt über parasympathische Fasern retrograd in den efferenten Axonen des Nervus vagus zum Vaguskern (BEEKES et al. 1998; McBRIDE et al. 2001). Dabei wird das Rückenmark umgangen.

3. Der Transport der Prionen erfolgt wie unter Punkt 1 bis zu den sympathischen Grenzstrangganglien. Von dort führt der Weg dann kopfwärts über das Ganglion stellatum, die Ansa subclavia und den Truncus vago-sympathicus in die Obexregion oder schwanzwärts zum Kreuzbeinbereich (BUDA et al. 2002 II).

Die aufgeführten Thesen sind in der Literatur folgendermaßen belegt worden:

## Literaturübersicht

Studien an parenteral infizierten Mäusen und Hamstern haben gezeigt, dass der Infektionsprozess im Bereich der thorakalen Wirbelsäule in das Rückenmark vordringt und von dort in das Gehirn aufsteigt (KIMBERLIN and WALKER 1980, 1982, 1986; KIMBERLIN et al. 1983). Innerhalb des Rückenmarks kann der Transport dann entweder anterograd axonal (KIMBERLIN and WALKER 1982; BEEKES et al. 1996; GLATZEL and AGUZZI 2000) oder aber retrograd axonal über die absteigenden Bahnen (Pyramidenbahn, Tractus corticospinalis, Rote Haubenbahn, Tractus rubrospinalis, Gleichgewichtsbahn, Tractus vestibulospinalis; Kap. 2.5.1.1.3) erfolgen (BARTZ et al. 2002). Der retrograde Transport ist mit 85-430 mm/d schneller als der anterograde mit 0,5-2,0 mm/d (BARTZ et al. 2002).

Unklar ist noch immer, wie die Prionen in das Rückenmark gelangen können. Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, dass das periphere Nervensystem essentiell in die Infektionsausbreitung involviert ist (VAN KEULEN et al. 1995, 1996; GROSCHUP et al. 1996; WELLS et al. 1998; GLATZEL et al. 2002).

Eine Voraussetzung für den effizienten Transport entlang peripherer Nerven ist die Expression von PrP<sup>C</sup> auf peripheren Nerven (GLATZEL and AGUZZI 2000; WEISSMANN 2001; Kap. 2.5.3.1.2).

Sowohl parasympathische als auch sympathische Nerven sind in der Lage, den Transport von Prionen in das zentrale Nervensystem zu vermitteln (BEEKES et al. 1998; GLATZEL et al. 2001).

Für eine deutliche Beteiligung des Sympathischen Nervensystems an der Neuroinvasion sprechen Untersuchungen von GLATZEL et al. (2001). Die Inkubationszeit nach intraperitonealer Inokulation transgener Mäuse mit infektiösem Scrapie-Material verkürzte sich nach Gabe von Hormonen (Keratin 14-NGF), welche die sympathischen Nerven hyperinnervieren. Gleichzeitig war der PrP<sup>Sc</sup>-Titer in der Milz erhöht. Im Gegenzug führte eine chemische oder immunologische Sympathektomie zu einem zeitlich stark verzögerten bzw. gänzlich fehlenden Ausbruch einer Scrapie-Erkrankung. Als Schlussfolgerung können eine Abhängigkeit der Neuroinvasion von der sympathischen Innervation des lymphatischen Gewebes sowie von der Milz als extrazerebralem Prionenreservoir gesehen werden.

Untersuchungen von BALDAUF et al. (1997) und BEEKES et al. (1996) weisen darauf hin, dass es eine Route geben muss, die das Rückenmark umgeht. Diskutiert wird vor allem der Nervus vagus:

Sibirische Goldhamster wurden intraperitoneal und oral mit Scrapie infiziert, anschliessend wurden einzelne Rückenmarksabschnitte auf Infektiösität untersucht. Im

## Literaturübersicht

Ergebnis konnte bei einigen der intraperitoneal infizierten Tiere im frühen Stadium der Erkrankung Infektiösität in Teilen des Gehirns und im hinteren Teil des Rückenmarks nachgewiesen werden. Sehr häufig fehlte indes Infektiösität im gesamten Halsmark sowie in den 3. - 6. Segmenten des Brustmarks (T<sub>3-6</sub>). Hohe Infektiösität fand sich immer in der Medulla oblongata und der Pons. Dieser Bereich muss demzufolge als Eintrittspforte für eine alternative Route, welche das Rückenmark umgeht, angenommen werden. Auch im hinteren Segmentbereich T<sub>13</sub>-L<sub>2</sub> konnten hohe und teilweise isoliert vorhandene Infektiösität nachgewiesen werden, welcher somit eine weitere mögliche Eintrittspforte in das ZNS darstellt (BALDAUF et al. 1997).

Die oral infizierten Tiere zeigten ähnliche Ergebnisse, jedoch war insbesondere der Rückenmarksabschnitt zwischen dem 4. und 9. Brustwirbel (T<sub>4</sub>-T<sub>9</sub>) von hohen Infektionstitern betroffen, worauf auf einen Infektionseintritt zwischen diesen Segmenten geschlossen werden kann. Auffällig war des Weiteren die im zeitlichen Verlauf früher vorhandene hohe Konzentration an Infektiösität in den Segmenten C<sub>1-4</sub> gegenüber den Segmenten C<sub>5-7</sub>, was ebenfalls auf eine von der Medulla oblongata ausgehende retrograde Infektion hindeutet (BALDAUF et al. 1997).

In den Untersuchungen von BEEKES et al. (1996) zeigten sich zum gleichen Zeitpunkt höhere Konzentrationen in den Segmenten C<sub>1-3</sub> als in den Segmenten C<sub>4-7</sub>, was auf einen alternativen Weg mit Umgehung des Rückenmarks schließen lässt. Ihnen gelang der Nachweis der Prionen nach oraler Infektion im Bereich der Rückenmarkssegmente T<sub>4</sub>-T<sub>9</sub> zeitgleich mit den ersten Zielgebieten im Gehirn. Ausgehend von dieser Region breitet sich der Infektionsprozess in rostraler und kaudaler Richtung aus, dies mit einer Geschwindigkeit von 0,8-1,0 mm/d (BEEKES et al. 1996).

Weitere Untersuchungen von BEEKES et al. (1998) ergaben, dass das erste Zielgebiet, in dem sich die Scrapie-Infektion im Gehirn oral infizierter Labortiere durch die Ablagerung von Prionen nachweisen lässt, der parasympathische Kern des Vagusnervs (Nucleus dorsalis nervi vagi) ist. Im Rückenmark konnten erst anschließend Prionen nachgewiesen werden, wiederum zuerst zwischen den Segmenten T<sub>4</sub>-T<sub>9</sub>. Der Vagusnerv scheint also an der Prionenausbreitung beteiligt zu sein.

Unterstützt wird diese Hypothese durch die Studie von McBRIDE et al. (2001). Sie wiesen PrP<sup>Sc</sup> im zeitlichen Verlauf zuerst im Ganglion coeliacum/mesentericum craniale-Komplex und dem lateralen Rückenmark nach. Erst anschließend fand sich Infektiösität in den Spinalganglien. Weiterhin fanden sich Prionen im dorsalen

## Literaturübersicht

Vagusnerv früher als im Ganglion nodosum. Eine Wanderung der Prionen entlang der efferenten Fasern des Splanchnikus- und Vagusnerves erscheint plausibel.

Untersuchungen von BARTZ et al. (2002) haben gezeigt, dass eine Infektion auch über den Nervus ischiadicus möglich ist. Der zeitliche Nachweis des PrP<sup>Sc</sup> deutet jedoch darauf hin, dass der Transport der Prionen zum lumbalen Rückenmark mit minimaler Replikation erfolgt, welche dann erst in der grauen Substanz des Rückenmarks stattfindet. Der Nachweis des PrP<sup>Sc</sup> im späteren Verlauf resultiert dann sehr wahrscheinlich aus einer anterograden Infektion des Nerven (BARTZ et al. 2002).

Wie der Transport der Prionen innerhalb der Nerven abläuft, ist noch immer unklar. Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich der Transportmechanismus von dem des PrP<sup>C</sup> unterscheidet und nicht axonal erfolgt. In Frage kommt ein domino-ähnlicher Mechanismus entlang PrP<sup>C</sup>-haltiger Membranen (KÜNZI et al. 2002).

### 2.5.3.1.4 Aufnahme der Prionen über die Zunge

Eine weitere Eintrittsmöglichkeit des Erregers ist die Zunge. Die Effizienz der intralingualen Infektion ist 100.000-fach höher als bei oraler Exposition (BARTZ et al. 2003).

Hamster, denen infektiöses TME-Material in den Zungenmuskel appliziert wurde, erkrankten in weniger als der Hälfte der Zeit im Vergleich zu Hamstern, denen der Erreger oral oder intraperitoneal verabreicht wurde. Lediglich die intrazerebrale und intranervale (N. ischiadicus) Applikation führten noch schneller zu einer Erkrankung. Bereits 2 Wochen nach Inokulation konnte im Kern des Nervus hypoglossus (XII.), welcher die Zungenmuskulatur innerviert, PrP<sup>Sc</sup> nachgewiesen werden. Dies war zuvor in keinem anderen Experiment mit nichtneuronaler Applikation gelungen. Der Transport der Prionen erfolgte sehr wahrscheinlich retrograd axonal entlang des Nervus hypoglossus (XII.) zu seinem Kern (BARTZ et al. 2003).

Bei oraler Verfütterung infektiösen TME-Materials über eine in die Zunge gesetzte Wunde erkrankten die Hamster ebenfalls in einer kürzeren Zeit als bei oraler Verdauung. Die Zunge sollte also bei natürlicher Infektion als wichtige Alternative zum Eintritt des Erregers über den Magen-Darm-Trakt gesehen werden (BARTZ et al. 2003).

In der Mundhöhle können Prionen weiterhin über die Backenschleimhaut oder die Zahnpulpa aufgenommen werden. Die Backenschleimhaut wird von sensiblen und die Zahnpulpa von sensorischen Nervenendigungen des Nervus trigeminus (V.)

## Literaturübersicht

durchzogen, so dass die Prionen von diesen aufgenommen und dann im Ganglion trigeminale des Nervus V akkumuliert werden können (INGROSSO et al. 1999).

### *2.5.3.2 Pathogenese der BSE*

Die Pathogenese der BSE beim Rind scheint der TME beim Nerz ähnlicher zu sein als der Pathogenese der Scrapie beim Schaf, da auch bei den Nerzen nur geringe Mengen PrP<sup>Sc</sup> im extraneuralen Gewebe gefunden wurden (WELLS et al. 1996).

Die britische Pathogenese-Studie (WELLS et al. 1998, EUROPEAN COMMISSION 2002) zeigt keine Einheitlichkeit im zeitlichen Befall des Rückenmarks und des Hirnstammes (EUROPEAN COMMISSION 2003).

Als primäre Orte in der Pathogenese der BSE beim Rind werden der Nucleus tractus solitarii und der Nucleus tractus spinalis des Nervus V diskutiert (WELLS et al. 1993). Von dort soll die Neuroinvasion über viszerale (Nc. tractus solitarii: viszerale Afferenzen des VII., IX., X.) und somatische Afferenzen (Nc. tractus spinalis des V: somatische Afferenzen des V., VII., IX., X.) erfolgen (RYDER et al. 1999).

Der positive Nachweis von Infektiösität in den Tonsillen 10 Monate nach oraler Exposition (EUROPEAN COMMISSION 2002) lässt eine duale Neuroinvasion über sensorische Nerven einerseits und den weichen Gaumen bzw. die Tonsillen andererseits vermuten (EUROPEAN COMMISSION 2003).

Aus diesen Erkenntnissen und dem negativen Nachweis des BSE-Erregers in lymphatischen Geweben des Rindes haben BARTZ et al. (2002) geschlossen, dass die BSE-Infektion beim Rind im Gegensatz zur Scrapie beim Schaf direkt über das Nervengewebe ohne Involvierung des LRS erfolgt.

## **2.6 Die wirtschaftliche Bedeutung der BSE**

### 2.6.1 Die Auswirkungen der BSE-Krise in Deutschland

Nachdem die BSE in allen westeuropäischen Nachbarländern aufgetreten war, wurde am 26.11.2000 zum ersten Mal auch in Deutschland bei einem einheimischen Rind BSE festgestellt.

Die damals amtierende Gesundheitsministerin Andrea Fischer sowie der Bundeslandwirtschaftsminister Karl-Heinz Funke legten ihr Amt nieder. Die beiden Ministerien wurden neu strukturiert und das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) gegründet (MROZEK 2001 II).

Eine Woche vor Bekanntgabe des ersten BSE-Falles in Deutschland betrug der Erzeugerpreis für 1 kg Rindfleisch 3,60 DM (Angabe für Kühe). Eine Woche nach der Bekanntgabe war der Preis in Deutschland bereits auf 3,00 DM/kg gefallen. Ende Januar 2001 erreichte der Preis mit 2,55 DM/kg seinen Tiefstand (JAENICKE and REITER 2003). Bis zum Januar 2001 fiel der Rindfleischkonsum auf 30 % des vorher üblichen. Im Juni 2001 wurden allerdings bereits wieder 80 % der sonst üblichen Menge an Rindfleisch verzehrt. Im Oktober 2001 musste der Bundesbürger etwa 8,5 % mehr für das Kilogramm Rindfleisch bezahlen als ein Jahr zuvor, der Landwirt allerdings erhielt etwa 25 % weniger bei Rindern und 40 % weniger bei Kälbern (MROZEK 2001 II).

Im November 2000 wurden in Deutschland 14,48 Millionen Rinder gehalten, davon waren 4,54 Millionen Milchkühe. Drei Jahre später war die Anzahl der Rinder auf 13,35 Millionen und die der Milchkühe auf 4,33 Millionen gesunken (Statistisches Bundesamt 2000, 2004).

Im Jahre 1999 exportierte Deutschland ca. 266.000 t Rindfleisch in Drittländer und importierte im Gegenzug ca. 106.000 t (ZMP 2001). Das Jahr 2003 war von einem deutlichen Rückgang des Rinderangebotes geprägt, so dass die Rindfleischproduktion um 7,3 % abnahm. Im Außenhandel war eine starke Verringerung der Fleischexporte in Drittländer zu verzeichnen, wobei sich die Ausfuhren nach Russland fast halbierten. Dem standen höhere Einfuhren gegenüber, die zum Teil aus Südamerika, aber auch aus der Europäischen Union kamen. Im Jahre 2003 betrug der Pro-Kopf-Verbrauch in Deutschland 12,4 kg, was gegenüber dem Vorjahr einen Anstieg von 0,5 kg darstellte (WEIß 2004).

## Literaturübersicht

Ergebnisse der Risikopsychologie nach SLOVIC (1987) weisen darauf hin, dass Risiken, die vergleichsweise wenig durchschaubar, aufgezwungen und potentiell erschreckend scheinen, eine besonders geringe Akzeptanz in der Bevölkerung besitzen. Zu solchen Risiken zählen u. a. Kernkraftwerke, bestrahlte Lebensmittel, Agrarchemie, Gentechnologie und sicherlich auch die BSE. Stör- oder Schadensfälle in diesen Bereichen haben ein besonders hohes „Signalpotential“, d. h. selbst kleine, unbedeutende Ereignisse besitzen einen außerordentlich hohen Nachrichtenwert. Sie werden als Signal dafür verstanden, dass nicht nur in dem betroffenen Bereich, sondern auch in verwandten Bereichen Gefahren drohen oder Probleme bestehen. So aktivieren Informationen über die BSE-Krise viel latentes Unbehagen über die tierische Produktion allgemein, den Fleischverbrauch, die Ernährungsgewohnheiten und die moderne Landwirtschaft überhaupt. Dies führt zu einer Verzerrung der öffentlichen Wahrnehmung moderner Landwirtschaft, zu verstärkten Zweifeln an dem Sinn agrartechnologischen Fortschritts und der Agrarforschung sowie in der Politik zu ineffizienten Maßnahmen und Gesetzen.

Die durch die BSE-Krise ausgelösten Änderungen des Verbraucherverhaltens und die damit verbundenen Auswirkungen auf Politik, Gesetzgebung und Forschung könnten weit größeren Schaden auf die Land- und Volkswirtschaft ausüben als die direkten Auswirkungen der BSE-Krise auf die Agrarmärkte (VON ALVENSLEBEN 1997).

### 2.6.2 Auswirkungen der BSE-Krise auf die Europäische Union

Die BSE-Krise hat am europäischen Rindfleischmarkt sichtbare Spuren hinterlassen. Sowohl der Rindfleischverbrauch als auch der Export wurden nachhaltig gestört. Hinzu kamen ein empfindlicher Rückgang der Marktpreise sowie ein Kostenanstieg in der Produktion (Futtermittel) und in der Verarbeitung (Entsorgung von Risikomaterial, BSE-Tests, Änderungen in der Technologie). Auswirkungen auf die agrarpolitischen Rahmenbedingungen (Prämiensystem) und auf die Produktionsstrukturen sind ebenfalls abzusehen. Daneben beeinflusst die Entwicklung in Europa auch die internationalen Handelsströme. Schließlich ist die Europäische Union nach den USA der zweitgrößte Rindfleischproduzent der Welt und war bisher nach Australien und den USA der drittgrößte Exporteur von Rindfleisch auf dem Weltmarkt (ZMP 2001).

In den Jahren bis zur ersten BSE-Krise (1996) fiel der Pro-Kopf-Verbrauch an Rindfleisch innerhalb der EU drastisch von 23 kg/Jahr im Jahre 1987 (Deutschland: 24 kg) auf 19 kg/Jahr im Jahre 1996 (Deutschland: 15 kg). In den folgenden Jahren ging

## Literaturübersicht

es leicht aufwärts, so dass der Pro-Kopf-Verbrauch im Jahre 1999 im Schnitt der EU bei etwa 19,7 kg/Jahr (Deutschland: 15,2 kg) lag. Ende 2000 kam ein EU-weiter Einbruch. Mit dem Auftreten von BSE-Fällen in bisher als relativ sicher eingeschätzten Ländern wie Deutschland, den Niederlanden, Dänemark, Spanien und Italien wurde BSE zum europaweiten Problem. Die Verbraucher in den betroffenen Ländern reagierten mit massivem Konsumverzicht. Umsatzeinbußen von zwischenzeitlich mehr als 50 % waren die Folge. Im Februar 2001 leitete die EU-Kommission aufgrund der dramatischen Situation ein Interventionsprogramm ein. Zusätzlich wurde zur Marktentlastung ein Herauskaufprogramm (Vernichtung) für mehr als 30 Monate alte Rinder gestartet (ZMP 2001).

Auch die Marktpreise reagierten auf den stockenden Absatz und den Angebotsstau. Von Oktober 2000 bis Juni 2001 sanken die Preise für Jungbullen und Kühe der Handelsklasse R3 von 5,61 DM/kg auf 4,58 DM/kg Schlachtgewicht und verloren im europäischen Durchschnitt rund 18 %. Keine bis geringe Änderungen der Preissituation gab es nur in den ohnehin mit BSE konfrontierten Ländern wie Portugal (Preis unverändert), Großbritannien (-3,9%), Irland (-4,1%) und Schweden (-4,3%). Entgegen dem restlichen Europa stieg der Preis in Finnland um 5,2%. In Deutschland verringerte sich der Preis sogar um 21,6 % von 5,41 DM/kg im Oktober 2000 auf 4,24 DM/kg im Juni 2001. Zwischenzeitlich (im Februar 2001) war der Bullenpreis in Deutschland sogar auf 3,48 DM/kg Schlachtgewicht gesunken (ZMP 2001).

Mit einem Selbstversorgungsgrad (SVG) von knapp 104 % produzierten die Länder der Europäischen Union mehr Rindfleisch als sie verbrauchten. Hauptabnehmer von Rindfleisch aus der EU waren vor der BSE-Krise Russland (49%) und Ägypten (18%), weiterhin Saudi-Arabien, die Philippinen, Algerien, Südafrika, Bulgarien und Marokko. Lebende Rinder wurden vorwiegend in den Libanon (62%), nach Algerien, Ägypten und Marokko exportiert. Nach Beginn der BSE-Krise im Herbst 2000 verhängten fast alle Abnehmer Importstopps. Nach kurzer Zeit wurde das Importverbot für getestetes Fleisch von Russland und für lebende Tiere vom Libanon allerdings wieder aufgehoben. Besonders betroffen vom Wegbrechen der Exportmärkte waren als größte europäische Anbieter Irland (SVG~1093%), Deutschland (SVG~113%), die Niederlande und Frankreich (ZMP 2001).

## Literaturübersicht

### 2.6.3 Das Vereinigte Königreich

Die Britische Regierung hat die Gesamtkosten durch BSE bis zum Ende des Finanzjahres 2001/2002 auf 4,2 Milliarden Pfund (= 6,7 Milliarden €) geschätzt (HOUSE of COMMONS 2000).

Die direkten BSE-Kosten und die Folgekosten sind durch Veränderungen in vielen verschiedenen Bereichen verursacht. In den Jahren 1986-1996 gab die Britische Regierung insgesamt 288 Mio. £ für die Bekämpfung der BSE aus. Hierin enthalten sind die Kosten für die TSE-Forschung, Ausgleichszahlungen an die britischen Landwirte sowie sämtliche durch BSE erhöhte Unterhaltungskosten für den öffentlichen Bereich (BSE INQUIRY 2000 II).

Im privaten Sektor konnte eine genaue Berechnung der durch BSE verursachten Kosten nicht erfolgen. Die Farmer erlitten insbesondere Einbußen durch den Abfall des Marktpreises für Rindfleisch und Kälber von Milchkühen und die durch die Restriktion des Tiermehleinsatzes erhöhten Futterkosten (BSE INQUIRY 2000 II).

Gravierend waren die Einschnitte in der Fleischindustrie. Für Schlachtbetriebe erhöhten sich die Kosten für die Tierkörperbeseitigung um 3,5-7 £ pro Tier. Die Prozesskosten erhöhten sich durch die längere Lagerung, die größere Lagerungs- und Kühlmöglichkeiten voraussetzt, und die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit potentiell prionenhaltigem Material. Zerlege- und Verarbeitungsbetriebe hatten zusätzliche Einbußen durch die geringere Ausbeute, bedingt durch die zunehmenden Verbote der Verwendung bestimmter Tierkörper Teile für den Humanverzehr. Die Tierfutterindustrie sah sich mit gesteigerten Preisen für die Rohstoffe konfrontiert, da sie wertvollere Teilstücke verwenden musste (BSE INQUIRY 2000 II).

### 2.6.4 Ost- und Mitteleuropa

In den Ländern Ost- und Mitteleuropas haben die Rinderbestände auch in der zweiten Hälfte der 90er Jahre weiter abgenommen. Die bedeutendsten Rindfleischproduzenten im Jahr 2000 waren Polen (~330 Tsd. t), Tschechien (~228 Tsd. t), Rumänien (~173 Tsd. t) und Bulgarien (~95 Tsd. t). Die Ausfuhr von lebenden Rindern zur Weitermast (bis 300 kg) bzw. von Kälbern (bis 80 kg) in die EU ist bedeutsamer als der Fleischexport. Lediglich Polen (~35 Tsd. t) und Tschechien (~12 Tsd. t) exportierten im Jahr 2000 erwähnenswerte Mengen Rindfleisch (ZMP 2001).

### Literaturübersicht

Die BSE-Krise in der EU beeinflusste in erster Linie die Rindfleischnachfrage in den angrenzenden osteuropäischen Regionen nachteilig. Hinzu kommt, dass in der Vergangenheit Fleisch- und Knochenmehl aus der EU nach Osteuropa exportiert wurde und der Tierbestand dort somit ebenfalls mit dem BSE-Erreger in Berührung gekommen war. Auch diese Regionen wurden im Rahmen der BSE-Schutzmaßnahmen zu potentiell gefährdeten Gebieten erklärt. Sowohl in Polen (31 Fälle) als auch in der Tschechischen Republik (15 Fälle) wurden Tiere positiv auf BSE getestet (OIE 2005).

## 2.6.5 Die Auswirkungen der BSE-Krise auf den Weltmarkt

### 2.6.5.1 *Russland*

Russland ist der Hauptabnehmer der europäischen Exporte (49 % aller Exporte). Der Pro-Kopf-Verbrauch lag 2000 bei 15 kg, der Selbstversorgungsgrad bei 71 %. Deutschland exportierte im Jahre 1999 ca. 150.000 t Rindfleisch nach Russland. Die BSE-Krise in Westeuropa hat zumindest zwischenzeitlich zu einem deutlichen Rückgang der Importe aus der EU geführt. Einfuhrstopps wurden von russischer Seite immer nur für bestimmte Regionen und nicht für das gesamte Land oder die gesamte EU verhängt. Totale Importverbote bestehen für Großbritannien, Portugal und die Schweiz. Seit Juni 2001 importiert Russland nur noch entbeintes Rindfleisch (ZMP 2001).

### 2.6.5.2 *Nordamerika*

#### 2.6.5.2.1 USA

Die USA sind mit Abstand der größte Rindfleischproduzent der Welt (12,3 Mio. t). Der Pro-Kopf-Verbrauch lag im Jahre 2000 bei 45,4 kg, der Selbstversorgungsgrad knapp unter 100 %. Trotzdem sind die USA nach Australien der zweitgrößte Rindfleischexporteur der Welt. Hauptabsatzmärkte für das qualitativ hochwertige und vergleichsweise teure amerikanische Rindfleisch waren im Jahr 2000 vor allem Japan, Mexiko, Korea und Kanada. Zur Sicherung des eigenen Bedarfs sind die USA gleichzeitig der weltweit größte Importeur von Rindfleisch. Im Jahr 2000 wurde Rindfleisch insbesondere aus Australien, Kanada, Neuseeland und Südamerika eingeführt. West- oder osteuropäische Länder haben für den amerikanischen Markt weder als Rindfleischexporteur noch als Importeur Bedeutung. Dementsprechend gering wirkte sich der direkte Einfluss der europäischen BSE-Krise auf den amerikanischen Rindfleischmarkt aus (ZMP 2001).

Am 23.12.2003 wurde eine Kuh im Bundesstaat Washington positiv auf BSE getestet. Als Folge brachen fast alle Exportmärkte für Rindfleisch weg. Der heimische Markt musste das Inlandsangebot aufnehmen, allerdings zu einem geringeren Erlös, als es

## Literaturübersicht

bei einem Export möglich gewesen wäre. Von einer BSE-Panik wie 3 Jahre zuvor in Deutschland war aber bei den US-amerikanischen Verbrauchern nichts zu spüren. Der Rindfleischverbrauch blieb stabil (WÜBBEN 2004). Die von der Regierung gezogene Konsequenz war die Verdoppelung der BSE-Test von 20.000 auf 40.000 Tiere im Jahr 2004, welche auch gezielt Tiere mit neurologischen Symptomen enthalten sollen (USDA 2004). Die der Amerikanischen Fleischindustrie entstandenen Verluste durch den fehlenden Export beliefen sich im Jahr 2004 auf 3,2 bis 4,7 Milliarden Dollar (KSDA 2005).

### 2.6.5.2.2 Kanada

Kanada wies im Jahr 2000 einen Selbstversorgungsgrad von 126 % und einen Pro-Kopf-Verbrauch von 31,3 kg auf. Im gleichen Jahr wurden 540.000 t Rindfleisch vornehmlich in die USA, Japan, Mexiko und Korea exportiert. Geringe Mengen gingen nach Frankreich und Polen. Im Gegenzug wurden 275.000 t aus den USA, Australien, Neuseeland, Uruguay und Argentinien importiert (ZMP 2001).

Die Diagnose des ersten BSE-Falles in Kanada im Mai 2003 hatte eine sofortige Exportsperr von Wiederkäuern und sämtlichen Produkten zur Folge. Nach Aufhebung der Exportsperr 4 Monate später im September 2003 betrug allein die der Kanadischen Regierung entstandenen Kosten bereits 2.5 Milliarden US Dollar. Überraschenderweise und im Gegensatz zu Europa und Japan hatte die BSE-Krise in Kanada zu einem Anstieg im Rindfleischkonsum geführt. Der Grund hierfür liegt sicherlich in den niedrigen Preisen, der positiven Berichterstattung in den Medien (im Gegensatz zu Europa) und der Loyalität der Kanadier (ROWSE 2003). Bis zum 01.04.2005 wurden in Kanada 4 Rinder positiv getestet (OIE 2005).

### 2.6.5.3 *Südamerika*

Südamerika bildet nach dem nordamerikanischen Kontinent die zweitgrößte Produktionsregion für Rindfleisch auf der Welt. In der Exportmenge (im Jahre 2000: 1.2 Mio. t) nimmt Südamerika nach Nordamerika (USA, Kanada) und Ozeanien (Australien, Neuseeland) im Weltmaßstab die dritte Position ein. Im Jahr 2000 dürften die südamerikanischen Länder zusammen etwa doppelt soviel Rindfleisch exportiert haben wie die EU-Länder. Der wichtigste Produzent ist Brasilien mit einem Pro-Kopf-

## Literaturübersicht

Verbrauch von 34,8 kg Rindfleisch (im Jahre 2000), gefolgt von Argentinien (68,8 kg) und Uruguay (61,4). Die Rinder-Preise sind in den südamerikanischen Ländern aufgrund der geringeren Produktionskosten deutlich niedriger als in Nordamerika oder in Europa. Auf den internationalen Märkten ist Brasilien vorrangig im Niedrigpreissegment vertreten. Im Zeitraum zwischen Oktober 2000 und Mai 2001 verringerten sich die Marktpreise um bis zu 25 %. Diese Entwicklung stand jedoch nicht im Zusammenhang mit der BSE-Krise in Europa, sondern wurde vielmehr bedingt durch den Ausbruch der Maul- und Klauenseuche in Argentinien.

Sämtliche südamerikanische Staaten sind von der EU als „BSE-frei“ (Statusklasse 1, VO (EG) 999/2001) eingestuft worden. Der Export von Rindfleisch aus Südamerika blieb insofern mengenmäßig stabil (ZMP 2001).

### *2.6.5.4 Australien*

Der mengenmäßig bedeutendste Rindfleischexporteur der Welt ist Australien. Mit einem Selbstversorgungsgrad von 290 % wurden im Jahr 2000 1,3 Mio. t Rindfleisch auf dem Weltmarkt abgesetzt. Abnehmer waren vor allem die USA und Japan. Ein minimaler Anteil wurde nach Großbritannien (<1%) exportiert. Insgesamt spielt Europa für australische Exporteure keine Rolle. Obwohl nur geringe Mengen Rindfleisch importiert werden, hat die australische Regierung im Januar 2001 vor dem Hintergrund der BSE-Krise ein Importverbot für europäisches Rindfleisch verhängt. In den ersten Monaten des Jahres 2001 konnte Australien seinen Rindfleischexport weiter steigern. Dies führte entgegen dem Rest der Welt zu einer deutlichen Steigerung der Preise auf dem Schlachtrindermarkt. Durch das nach dem ersten BSE-Fall in den USA verhängte Importverbot für amerikanisches Fleisch in Asien bestand für Australien erneut die Möglichkeit, seinen Rindfleischsektor zu vergrößern und verstärkt nach Japan sowie Südkorea zu exportieren (WÜBBEN 2004).

### *2.6.5.5 Asien*

Der asiatische Rindfleischmarkt weist neben Ländern mit hohem Preisniveau (Japan, Korea) auch Länder mit niedrigem Preisniveau (Hongkong, Philippinen, Indonesien) auf. Nach Nordamerika ist Asien die Weltregion mit den meisten Importen. Die Importware kommt hauptsächlich aus Australien, Neuseeland und den USA.

## Literaturübersicht

Europäische Länder spielten auf dem lukrativen asiatischen Rindfleischmarkt bereits vor der BSE-Krise nur eine marginale Rolle (ZMP 2001).

### 2.6.5.5.1 Japan

In Japan wurde im September 2001 das erste BSE-Rind diagnostiziert. Im Oktober 2001 sank der Rindfleischkonsum auf 42 % des Vorjahres (EMBASSY OF JAPAN 2004). Im April 2002 betrug die Kosten für die japanische Regierung bereits 3.16 Milliarden US Dollar (OKADA 2003). Bezüglich der BSE-Überwachung in der Rinderschlachtung hat Japan die weltweit strengsten Bestimmungen. Jedes geschlachtete Rind wird auf BSE untersucht. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden 16 BSE-Fälle diagnostiziert, wobei das jüngste Tier nur 21 Monate alt war (EMBASSY OF JAPAN 2004, OIE 2005).

### 2.6.5.6 *Afrika*

Auf dem afrikanischen Kontinent spielen auf dem weltweiten Rindfleischmarkt nur Ägypten und Südafrika eine Rolle. Rund 18 % der europäischen Rindfleischexporte und 7 % der Lebendausfuhren gingen im Jahre 2000 nach Ägypten. Im November 2000 verhängten die ägyptische Regierung sowie weitere nordafrikanische Staaten (Saudi-Arabien, Algerien, Marokko) ein Einfuhrverbot für Rinder und Rindfleisch aus der EU. Die Marktanteile wurden daraufhin von Australien, Neuseeland, Indien und China übernommen (ZMP 2001).

## 2.7 Die Zerlegetechnik beim Rind

### 2.7.1 Der Zerlegeablauf

Beim Rindfleisch werden zwei verschiedene Fleischqualitäten unterschieden:

1. „Ladentiere“ wie Ochsen, Jungbullen, Färsen, sehr junge Kühe;
2. „Verarbeitungstiere“, hier können alle in Position 1 nicht genannten Kategorien (Bullen, Kühe) eingeordnet werden (FUCHS 1989).

Die Deutsche Landwirtschaftliche Gesellschaft (DLG) legte 1950 eine einheitliche Schnittführung für „Fleischteilstücke wie gewachsen“ fest, die als „allgemeiner Handelsbrauch“ im Großhandels- und Versandgeschäft bezeichnet werden kann (Abb. 2.5; KALLWEIT et al. 1988).

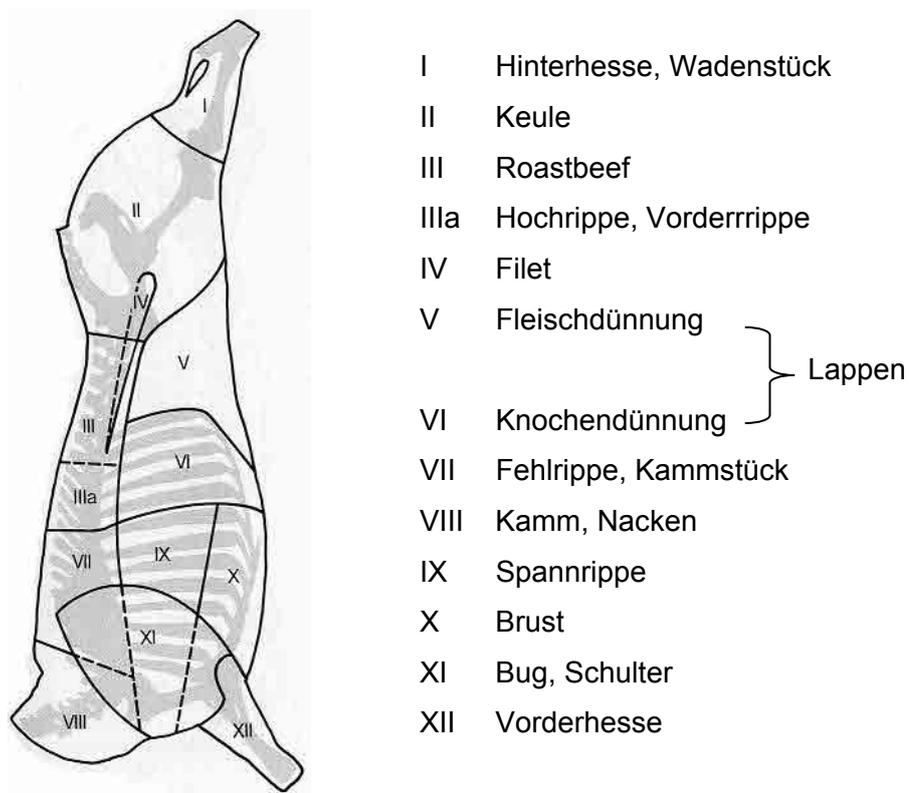


Abb. 2.5: DLG- Schnittführung

## Literaturübersicht

Die Zerlegung der Tierkörperhälften des Rindes kann in Grob- und die sich daran anschließende Feinzerlegung unterschieden werden. Die Grobzerlegung beim Rind erfolgt in Deutschland üblicherweise nach den genannten Richtlinien der DLG:

In der ersten Zerlegestufe erfolgt die Teilung in Vorder- und Hinterviertel. In den DLG-Richtlinien heißt es dazu: „Der halbe Schlachttierkörper (Rinderhälfte) wird zwischen der achten und der neunten Rippe im rechten Winkel zur Wirbelsäule durch die Rückenmuskulatur getrennt, so dass ein Vorder- und ein Hinterviertel entsteht.“ Abweichend von dieser Festlegung hat sich der Handelsbrauch im Groß- und Versandhandel in verschiedenen Regionen der Bundesrepublik dahingehend geändert, dass häufig zwischen der siebten und achten, in einigen Fällen zwischen der sechsten und siebten Rippe geteilt wird (FUCHS 1989). Fleischereibetriebe, die ihre Großtiere noch selbst schlachten, teilen nach altem Handwerksbrauch Vorder- und Hinterviertel zwischen der elften und zwölften, höchstens zwischen der zehnten und elften Rippe. Zu beachten bei der Trennung in Vorder- und Hinterviertel ist einerseits der höhere Handelswert des Hinterviertels gegenüber dem Vorderviertel und andererseits, dass der Handelswert des Hinterviertels steigt, je niedriger seine Rippenzahl ist (FUCHS 1989).

Eine weitere Schnittvariante innerhalb der DLG-Schnittführung ist der sogenannte „Pistolenschnitt“. Hier wird das Vorder- vom Hinterviertel so getrennt, dass der Lappen (V+VI, Abb. 2.5) am Vorderviertel bleibt. Dadurch bekommt das Hinterviertel, das dann nur noch aus Keule (II, Abb. 2.5) und Roastbeef mit Filet (III+IV, Abb. 2.5), Hochrippe (IIIa, Abb. 2.5) und, je nach Trennschnitt, Teilen der Fehlrippe (VII, Abb. 2.5) besteht, das Aussehen einer Pistole. Die handelsübliche Bezeichnung für das Vorderviertel heißt dann „Vorderviertel mit Lappen“. Die weitere Zerlegung der Pistolen erfolgt entsprechend dem Hinterviertel (FUCHS 1989).

### 2.7.2 Die Zerlegung des Vorderviertels

Bevor ein Vorderviertel ausgebeint wird, wird es in mindestens zwei, höchstens aber drei Teile zerlegt. Zunächst ist die Schulter abzulösen. Dies erfolgt meist am hängenden Vorderviertel (PRÄNDL et al. 1988). Das restliche Teilstück wird auch Rinderwand genannt. Diese kann dann vor dem Ausbeinen noch einmal geteilt werden, und zwar in Hochrippe mit Hals und in Brust mit Blattrippe. Ein wichtiger Aspekt der Qualitätsschnittführung ist, dass der Hals in einem Stück mit der Hochrippe ausgebeint und zugeschnitten wird. Sämtliche Knochen der Rinderwand sind sauber auszulösen.

## Literaturübersicht

Wie beim Ausbeinen der anderen Teilstücke bleiben die Knochenhäute und die zwischen Knochen und Magerfleisch liegenden Fettpolster zunächst am Fleisch. Später werden zu starke Fleischfettauflagerungen und blutige Muskulatur sowie Knochen und Knochensplinter entfernt. Beim Kernstück der Hochrippe sind auf der Rippenseite die talgigen Fettauflagerungen zu entfernen (FUCHS 1989). Hoch- und Fehlrippe können beide in Scheiben aufgeteilt und wie gewachsen als Kochfleisch verkauft werden. Für Schmorbraten werden sowohl Hoch- als auch Fehlrippe ausgebeint angeboten. Die durchwachsenen Abschnitte mit den Rippenwülsten ergeben Suppenfleisch. Die Spannrippe wird quer zu den Rippen in Streifen geschnitten (KEIM 1999). Das weitere Entbeinen der Schulter ist für die vorliegende Fragestellung nicht von Bedeutung.

### 2.7.3 Die Zerlegung des Hinterviertels

Für das Hinterviertel sieht die DLG-Schnittführung eine Unterteilung in drei Teilstücke vor: Keule, Roastbeef und Lappen (Abb. 2.5). Nach dem Abschneiden des Lappens entlang der Keule und dem Roastbeef wird das Roastbeef mit dem Filetkopf aus der Keule herausgetrennt. Es wird zuerst entlang der Fleischhaut zwischen Filetkopf und Keule und dann scharf entlang an dem unteren platten Teil des Schlossknochens (Beckenknochen) herausgelöst. Das „Roastbeef wie gewachsen“ stellt die edelsten Fleischteilstücke am Rind (FUCHS 1989). Es erstreckt sich üblicherweise vom 12. Brustwirbel bis zum 6. Lendenwirbel. Beim Auslösen des Roastbeefs wird von kaudal beginnend der Musculus longissimus dorsi unter Ablösung des Periosts von den Querfortsätzen und Rippen bzw. die Musculi multifidi von den Dornfortsätzen getrennt (PRÄNDL et al. 1988). Das Filet wird von kaudal nach kranial von den Lendenwirbeln gelöst. Dabei wird scharf entlang der Lendenwirbelknochen und den dazwischenliegenden Knochenhäuten getrennt. Beim anschließenden Ausbeinen des Roastbeefs ist so zu arbeiten, dass das Kernstück nicht verletzt wird. Die einzelnen Lendenwirbel sind sauber entlang den Knochenhäuten herauszulösen (FUCHS 1989). Beim Roastbeef werden Faszien, Sehnen, Fettauflagerungen und Muskelreste grösstenteils entfernt, so dass es zugeschnitten im wesentlichen nur noch aus dem M. longissimus dorsi und dem M. iliocostalis thoracis besteht (PRÄNDL et al. 1988). Das Filet ist so zu putzen, dass der sehnenhaltige Fleischstrang auf der einen Längsseite entfernt wird. Außerdem müssen sämtliche Fetteinlagerungen und Fetthäute sauber abgetrennt werden (FUCHS 1989). Ladenfertig zugeschnitten besteht

## Literaturübersicht

das Filet nur noch aus dem Musculus psoas major, nachdem die Kette (Teil des M. iliacus und M. psoas minor), Reste des M. sartorius, M. obturatorius und M. quadratus lumborum sowie aufliegendes Fettgewebe entfernt wurden (PRÄNDL et al. 1988 )

Das Ausbeinen der Keule beginnt am Beckenknochen. Dieser wird durch die Entfernung der inneren Beckenmuskulatur zunächst einmal freigelegt. Danach wird der Schwanzwurzelknochen entfernt und der Hüftknochen ausgelöst. Um später einen qualitativ hochwertigen Fleischzuschnitt zu bekommen, ist es wichtig, dass der Hüftknochen so ausgebeint wird, dass die Knochenhaut an der Hüfte verbleibt und unverletzt ist (FUCHS 1989). Um das Auslösen des Beckenknochens zu erleichtern, wird in der Regel die Darmbeinsäule durchgesägt und zuerst der Darmbeinflügel, dann die restlichen Teile des Beckenknochens entfernt (PRÄNDL et al. 1988).

Der weitere Arbeitsgang betrifft den von der Wirbelsäule entfernten Teil der Keule und ist für die Betrachtung des Verbleibs der sympathischen Ganglien ohne Bedeutung.