



P. Bol

BSE en andere prionziekten

Samenvatting

Trefwoorden:

- Neurodegeneratieve aandoeningen
- Boviene spongiforme encefalopathie
- Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

Datum van acceptatie:

11 januari 2001.

Adres:

Dr. P. Bol,
arts-epidemioloog
Faculteit Civiele Technieken
en Geowetenschappen
Sectie Gezondheidstechniek
TU Delft
Postbus 5048
2600 GA Delft

Prionziekten worden veroorzaakt door abnormaal gevormde exemplaren van een neuraal eiwit, prion genaamd. Stapeling van abnormale prionen leidt tot neurodegeneratie; er worden vacuolen gevormd die de hersenen een sponsachtig uiterlijk geven. Na een periode van neurologische afwijkingen overlijdt elke patiënt. Tot deze ziektegroep behoren onder andere bovine spongiforme encefalopathie (BSE) en scrapie onder dieren, en kuru en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJ) onder mensen. Een epidemie van BSE onder Brits rundvee heeft geleid tot enkele tientallen menselijke gevallen van een nieuwe variant van CJ. Deze bijdrage bespreekt de ecologische setting waarin dit heeft kunnen gebeuren.

BOL P. BSE en andere Prionziekten. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 72-73.

Gekkekoeienziekte

In het laatste anderhalf decennium werd duidelijk dat een dodelijke ziekte zich verspreidde onder het Europese rundvee. De wetenschappelijke naam luidt bovine spongiforme encefalopathie (BSE). Het eerst werd deze opgemerkt in 1986 in het Verenigd Koninkrijk, waar de epidemie later de grootste omvang heeft aangenomen. De 'Mad Cows' Disease' zoals de ziekte al spoedig werd genoemd, gaat gepaard met stoornissen in gedrag, houding en bewegingspatroon en een verhoogde prikkelgevoeligheid van de runderen. Dit deed denken aan een schapenziekte, scrapie, die al minstens tweehonderd jaar bekend was in het Verenigd Koninkrijk. Die dierenziekte wordt veroorzaakt door een prion, een verkeerd 'gevouwen' eiwit, waarover straks meer. Al spoedig werd duidelijk dat er koeien besmet waren geraakt door veevoer waarin resten van zoogdieren zoals schapen en runderen was verwerkt. Het voeren van zoogdierlijk weefsel aan herkauwers lijkt een merkwaardige zaak. Hoe heeft het zover kunnen komen?

Honderd jaar geleden maakte het bezit van twintig runderen iemand tot een grote boer. Het vee stond op een groot areaal grasland, dat tevens hooi voor de winter leverde. Momenteel staat op datzelfde areaal een veelvoud aan runderen; intensivering noemt men dit. Dat is mogelijk door grasselectie en bemesting, maar ook door bijvoeding met onder andere voederbieten. Daarnaast is er ook kant-en-klaar veevoer beschikbaar 'met alle nodige eiwitten, mineralen, vitaminen enzovoorts'. Helaas is men ertoe overgegaan om vanuit economische motieven allerlei slachthuisafval, zoals orgaanvlees, hersenen en beenderen in dat voer te verwerken. Bij goede menging kan weefsel van één koe zo circa 3.500 soortgenoten bereiken (Zaaijer, 2000a). Deze verbluffende buitenkans voor een prionziekte heeft gemaakt dat vrijwel elke Britse koe blootgesteld was aan besmettingsrisico. In 1992 werd bij bijna 40.000 (!) runderen in het Verenigd Koninkrijk de klinisch manifeste vorm van BSE gevonden, het topje van een ijsberg; vermoedelijk hebben bijna een miljoen runderen een subklinische vorm meegemaakt. Weliswaar was in 1988 al een Britse banvloek over dierlijke resten in veevoer uitgesproken, maar strikte naleving werd pas in 1991-92 afgedwongen. Daarna kon de epidemie gaan luwen; vermoedelijk werden nog jarenlang lokale voorraden stiekem gebruikt. Dat laatste geldt overigens niet exclusief voor het Verenigd Koninkrijk. Wrang

detail: tot begin jaren tachtig werd er op slachtafval voor veevoer - zoals botten - een vetextractie uitgevoerd met behulp van oplosstoffen. Deze werden gewonnen uit aardolie en de procedure werd gestopt omdat de olieprijs omhoog gingen. Achteraf gezien zijn deze oplosmiddelen een probaat middel tegen BSE geweest, want prionen zijn er niet tegen bestand. Gezien de lange incubatietijd van BSE is het logisch dat pas in 1986 werd opgemerkt dat er iets vreemds aan de hand was met het rundvee.

De oudst bekende prionziekte is scrapie onder schapen. Al honderden jaren kenden de IJslandse boeren deze 'schapendraaiziekte' die hele kuddes kon uitmoorden. Hun bittere armoede plus de voedselarmoede in vooral de winter dreef de boeren ertoe om dierlijk afval aan de schapen te geven (Laxness, 1935). De levendige dierenhandel naar het Verenigd Koninkrijk (o.a. paarden voor de mijnen) heeft waarschijnlijk scrapie geëxporteerd. Gajdusek die voor zijn ontdekking van de prionziekten in 1976 de Nobelprijs kreeg, heeft op IJsland onderzoek gedaan. Maar eerst in Nieuw Guinea, waar hij eind jaren vijftig een scrapieachtige ziekte onder mensen bestudeerde.

Daar kwam tot voor kort nog kannibalisme voor (Lorentz, 1905; Fokke en Van Everdingen, 1992). Bij het koppensnellen ('head hunting', gevolgd door 'head shrinking') werden de hersenen uit het hoofd verwijderd en opgegeten. Ook at men wel ritueel de hersenen van overleden verwanten. 'In de geest van de overledene', zou men kunnen zeggen, maar in die hersenen konden zich de prionen bevinden die 'kuru' veroorzaken, nauw verwant met scrapie en BSE (het woord betekent: 'trillen'). Onder de Fore-stam kon men vaststellen dat 2.500 van 35.000 doden aan kuru overleden waren, vooral vrouwen en kinderen, die de voornaamste consumenten van overleden stamleden waren. De ziekte openbaarde zich vooral in bewegingsafwijkingen en tremor na een incubatietijd van vaak tientallen jaren, vandaar dat er nog steeds circa 10 slachtoffers per jaar vallen (Tyler, 1998).

Prionen en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

BSE dankt zijn naam aan de vacuolen die in het hersenweefsel ontstaan. De structuur gaat lijken op een spons; na enige tijd overlijdt iedere patiënt. De ziekte heeft dus een letaliteit van 100%. Deze neurodegeneratieve aandoening wordt veroorzaakt door prionen. Dit zijn eiwitten van 250 amino-

zuren lang zonder een tot nu toe bekende functie; neuronen hebben hoge concentraties prionen. Bij de mens wordt ervoor gecodeerd op één genlocus op chromosoom 20. Het prion-proteïne kan in een afwijkende vorm voorkomen; het is driedimensionaal anders 'opgevouwen'. Deze vorm is resistent tegen proteolytische enzymen (proteasen), ongrijpbaar voor het immuunsysteem en wordt gestapeld.

Het verrassende is dat introductie van een afwijkend prion-proteïne in de omgeving het verkeerd vouwen van de daar gevormde, in principe als normaal gecodeerde, prion-proteïnen induceert. Het is als de rotte appel in de mand. Hier is dus een 'infectie' die niet gereguleerd wordt door genetisch materiaal, zoals bij virusinfecties. Hoewel de prionziekten nog lang tot de 'slow virus'-infecties zijn gerekend, hebben we hier te maken met een uniek verschijnsel dat het dogma 'RNA reguleert (elke vorm van) eiwit' doorbreekt. Deze doorbraak is bewerkstelligd door Prusiner die er in 1997 de Nobelprijs voor kreeg.

Op 21 maart 1996 werd in het Verenigd Koninkrijk bekendgemaakt dat 10 slachtoffers van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJ) vermoedelijk besmet waren geraakt door het eten van rundvlees(producten) van dieren met BSE. Men was deze subgroep van CJ-patiënten op het spoor gekomen door hun jonge leeftijd (19-41 jaar, gemiddeld 27 jaar versus 63 jaar in andere gevallen), langer ziektebeloop, de meer psychiatrische uiting van hun ziekte en het afwijkende histopathologische beeld van hun hersenweefsel bij obductie. Na jarenlange ontkenning door de autoriteiten van gevaar van BSE voor de mens veroorzaakte dit bericht grote opschudding. Britse consumenten zagen massaal af van runderproducten, Europese markten werden gesloten voor Brits rundvlees, de Tory-regering van John Major kwam onder grote druk te staan. Inmiddels zijn de gemoederen weer wat bedaard, hoewel er nog steeds een aangevochten Frans verbod op invoer van Brits rundvlees bestaat. Wat is CJ en de nieuwe variant daarvan?

In 1920 beschreven een Duitse neuroloog en psychiater, Creutzfeldt en Jakob geheten, een neurodegeneratieve aandoening die hun naam zou dragen (Fokke en Van Everdingen, 1992). Deze ziekte komt sporadisch voor (met een risico gedurende het hele leven van 1 op 10.000) en treft meest oudere personen. Komt de ziekte tot klinische symptomen dan overlijdt de patiënt na een periode van cerebellaire ataxie, myoklonie (spiertrekkingen) en dementie (Tyler, 1998). Meestal is de oorzaak onbekend, maar besmetting van mens op mens is mogelijk gebleken via transplantatiemateriaal en groeihormoon; misschien geeft ook bloedtransfusie een transmissiekans.

De hersenen vertonen vacuolen en inmiddels worden aggregaties van prion-proteïne onderkend, die wel doen denken aan de kwastjes in hersenweefsel van Alzheimerpatiënten, die andere neurodegeneratieve aandoening van ouderen. Zo'n 10% van de gevallen betreft een familiair voorkomen (autosomaal dominant); hoge genetische predispositie is onder andere gevonden bij sefardische joden.

Weet wat ge eet

Uiteraard zijn maatregelen als het niet voeren van dierlijke resten aan herkauwers en het keuren van vlees, steekproefs-

gewijs of zelfs geheel, geboden om de geschetste problematiek te bedwingen (Zaaijer, 2000b). Nederland voert het sporadisch controleren bijvoorbeeld op tot 12.000 controles in dit jaar. Maar aan het einde van de voedselketen staat de consument, en die moet ook waakzaam zijn. Maar hoe? Want bijvoorbeeld gelatine dat in vele voedingsproducten zit - zoals jam, (fruit)yoghurt en drop en allerlei kindersnoep - wordt uit beenderen van onder andere runderen gemaakt. De Europese gelatinefabrikanten (productie 20.000 ton per jaar) beweren wel dat hun product veilig is, maar ze kunnen niet aantonen waarom dan wel. Deskundigen kunnen niet uitmaken of bijvoorbeeld vleesbouillon, fonds en bouillonblokjes wel veilig zijn; officieel is de basis daarvoor spierweefsel, maar wie durft daarop te vertrouwen? Verhitten helpt niet tegen prionen, tenzij men gewend is zijn voedsel langdurig te autoclaveren onder overdruk.

Toch ook een woord van geruststelling. Tot nu is nimmer aangetoond dat melk of melkproducten zonder gelatine (zoals karnemelk en roomboter) een gezondheidsrisico zouden inhouden. Hetzelfde geldt voor biefstuk en andere producten van spierweefsel, ondanks het feit dat zich hierin bloed- en lymfevaten en vetweefsel bevinden. Zelfs wanneer men spierextracten van koeien met BSE inspoort in de hersenen van gezonde koeien, ontstond er geen BSE. Hierbij moet men optellen dat kennelijk een minderheid van de mensen gevoelig is voor de abnormale prionen van dieren met BSE. Daarom zijn er tot nu toe in het Verenigd Koninkrijk minder dan 100 dodelijke slachtoffers van CJ, ondanks het feit dat berekend is dat wel zo'n 6.000 mensen van één koe eten. Dus is er reden voor voorzichtigheid maar niet voor paniek.

Niettemin: 'Weet wat ge eet' is een loze term indien de producenten en winkelketens niet met duidelijke productinformatie komen en de consument in een niemandsland plaatsen. Voorzover de informatie wel al adequaat is, staat men af en toe verbaasd. Wie staat er bijvoorbeeld bij stil dat in kauwgom gelatine zit? Volledige voorlichting over plaats van herkomst, eventuele genetische modificatie, productiewijze en samenstelling is een zaak die de consumenten waarschijnlijk op afzienbare termijn zullen gaan afdwingen. Tot slot herhaal ik de opmerking aan het eind van de bijdrage over *E.coli* O157 van precies een jaar geleden: "De komende jaren zal er, zeker ook in Europees verband, krachtig ingegrepen dienen te worden, opdat de veehouderij weer een 'gezond' bedrijf wordt." (Bol, 2000).

Literatuur

- BOL P. Infecties met *Escherichia coli* type O157. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 73-74.
- FOKKE HE, EVERDINGEN JJE VAN. Doden om te leven. In: Everdingen JJE van, et al, red. Beesten van mensen. Overveen: Belvédère, 1992: 167-180.
- LAXNESS H. Sein eigener Herr (Sjálftaet fólk, 1935). Göttingen: Steidl Verlag, 1998.
- LORENTZ HA. Eenige maanden onder de papoea's. Leiden: Brill, 1905.
- TYLER KL. Prion diseases. In: Fauci AS, Isselbacher K, Braunwald E, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 2449-2451.
- ZAAIJER HL. Boviene spongiforme encefalopathie en de veiligheid van voedsel. Ned Tijdschr Geneesk 2000a; 144: 1052-1057.
- ZAAIJER HL. Verwarring rond bovine spongiforme encefalopathie (BSE) en het risico op de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Ned Tijdschr Geneesk 2000b; 144: 2288-2290.