

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Infektionen ohne klassische Erreger?

Prionen und ihre Bedeutung
in der Medizin

Teil 1 von 2



Geschichtliches

Enzephalopathien

Klinisches Bild

Differentialdiagnose

Der Erreger

Ursprung von BSE

Infektionen ohne klassische Erreger?

Prionen und ihre Bedeutung in der Medizin

Teil 1 von 2

Kurt Schneider¹ , Wolfgang H.-M. Raab, Michelle A. Ommerborn

Poliklinik für Zahnerhaltung und präventive Zahnheilkunde
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

¹Korrespondenzautor

Kurt Schneider
Poliklinik für Zahnerhaltung und präventive Zahnheilkunde der Universitätsklinik,
Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5,
40225 Düsseldorf, Germany
Kurt.Schneider@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Prof. Dr. med. Inga Zerr, Neurologische Klinik, Nationales Referenzzentrum für TSE, Georg-August Universität, Robert-Koch Str. 40, 37075 Göttingen

N.N.

Schlüsselwörter:

Prionen, Creutzfeldt-Jakob Krankheit, Scrapie,
Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, TSE

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs), or Prion Diseases, are a group of neurological disorders that are still inevitably fatal. For a long time, TSEs have been disorders with low incidence and hence little attention. However, with the emergence of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE, mad cow disease) they have become known to most of the population. This popularity led to raised awareness for TSEs that had - at least temporarily - an impact on consumers' habits. Although a member of this group of diseases (scrapie) has been known for more than 250 years, the causes of these disorders are only now becoming obvious. The pathogen consists mostly, if not entirely, of a protein - the prion protein (PrP) - that is synthesized by every mammal, and which can acquire at least two different conformations, one of which is pathogenic. While most of this pathogenic protein (PrP^{Sc}) is found in the central nervous system of diseased mammals, lower levels are also found in other tissues. Only recently, more and more body fluids (e. g. blood) and excretions (milk, urine, feces) hitherto considered free from infectivity were found to contain PrP^{Sc} and/or infectivity, thus necessitating a reevaluation of their risk potential. Due to the risk potential of infected animals and taking into account the longevity of the infectious agent, the question arose how to safely dispose of the carcasses. Conceivable options are incineration, burial in secured landfills, or the production of biodiesel, all of which raise the issue of safety. While no cure for TSEs is available so far, prophylactic steps have been taken to minimize the spread of these diseases. Nevertheless, efforts are on their way to develop therapies to slow disease progression and possibly even revert part of the damage that is done to the patients' bodies.

Abstrakt

Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSEs), oder Prionenkrankheiten, sind eine Gruppe neurologischer Erkrankungen mit bisher unausweichlich tödlichem Ausgang. Waren TSEs lange Zeit Krankheiten mit geringer Inzidenz und infolgedessen geringem Bekanntheitsgrad, so sind sie mit dem Auftreten der Bovinen

Spongiformen Enzephalopathie (BSE, Mad Cow Disease) in das Bewusstsein weiter Kreise der Bevölkerung gelangt. Diese Bekanntheit führte zu gesteigerter Aufmerksamkeit für TSEs und hatte, zumindest zeitweise, Einfluss auf das Konsumentenverhalten. Obwohl ein Vertreter dieser Krankheitsgruppe (Scrapie) bereits seit mehr als 250 Jahren bekannt ist, beginnen die Ursachen dieser Krankheiten erst heute klar zu werden. Der Krankheitserreger besteht überwiegend oder ausschließlich aus einem Protein, dem Prion Protein (PrP), das von jedem Säugetier exprimiert wird und mindestens zwei verschiedene Konformationen annehmen kann, von denen eine pathogen ist. Während dieses pathogene Protein (PrP^{Sc}) überwiegend im Zentralnervensystem erkrankter Säugetiere gefunden wird, findet man geringere Mengen davon auch in anderen Geweben. In mehr und mehr Körperflüssigkeiten (z. B. Blut) und Ausscheidungen (Milch, Urin, Fäzes), von denen man bisher davon ausgegangen war, dass sie kein infektiöses Material enthalten, wird PrP^{Sc} und/oder Infektiosität gefunden, was eine Neubewertung ihres Gefährdungspotentials notwendig macht. Aufgrund des Gefährdungspotentials infizierter Tiere und angesichts der Persistenz des Erregers, stellte sich die Frage, wie die Kadaver sicher entsorgt werden könnten. Denkbare Methoden sind die Verbrennung, Vergraben in gesicherten Deponien oder die Herstellung von Biodiesel. Jede dieser Vorgehensweisen wirft die Frage nach ihrer Sicherheit auf. Während es bisher keine Heilung für TSEs gibt, wurden prophylaktische Maßnahmen ergriffen, um die Ausbreitung dieser Krankheiten einzudämmen. Gleichzeitig werden Therapien entwickelt, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und möglicherweise sogar die Schäden, die in den Körpern der Patienten entstanden sind, teilweise rückgängig zu machen.

Einleitung

Schon oft waren fundamental neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Denkweisen mit einer vorangehenden Ratlosigkeit der Beteiligten verknüpft. Als Charles Darwin und Alfred Russel Wallace in der Mitte des 19. Jahrhunderts die Evolutionstheorie formulierten, war es die Artenvielfalt, für die man gar keine Erklärung hatte, und die Fülle an Fossilien ausgestorbener Arten, die

man sich nur mit der biblischen Sintflut erklären konnte. Die Sintflut wurde auch für das Auseinanderbrechen von Südamerika und Afrika verantwortlich gemacht (**Weblink 1**), deren ähnliche atlantische Küstenverläufe einer Erklärung bedurften. Diese lieferte Alfred Wegener 1915 mit seiner Theorie zur Kontinentalverschiebung. Max Planck sprach sogar von einem "Akt der Verzweiflung" (1,2), als er die bis dahin kontinuierliche Physik durch die Formulierung seiner Quantentheorie verfeinerte. All diese Theorien sind, unabhängig von ihrer heute anerkannten hervorragenden Übereinstimmung mit den Beobachtungen, anfangs heftig angefeindet worden.

Ein ähnliches Schicksal erlebte der mutige Vorschlag, Krankheiten könnten nicht durch Parasiten, Bakterien oder Viren, sondern durch völlig neuartige Agenzien, die keinerlei Nukleinsäuren enthielten und deren pathogenes Potential allein durch ihren Proteingehalt bestimmt würde, hervorgerufen werden. Der scheinbare Verstoß gegen das biochemische Dogma, welches besagt, Information zur Codierung der Aminosäuresequenz von Proteinen fließe immer nur von den Nukleinsäuren zu den Proteinen, aber niemals umgekehrt, löste sich im Zuge der weiteren Charakterisierung des pathogenen Agens auf. Tatsächlich war ein solcher Informationsfluss gar nicht notwendig, denn der Erreger stellte sich als gewissermaßen körpereigenes Protein heraus. Heute weiß man, dass sein Hauptbestandteil das Prion Protein (PrP) in einer pathogenen Konformation ist.

Immer häufiger stößt man in letzter Zeit auf Krankheitsbilder, die nicht durch körperfremde Proteine (Infektionskrankheiten, Allergien) oder durch Proteine ausgelöst werden, die unter- oder überexprimiert werden, sondern auf Krankheiten, deren Ursachen darauf zurückzuführen sind, dass ein Protein eine alternative Konformation eingenommen hat. All diese Krankheiten, zu denen Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, und die Creutzfeldt-Jakob Krankheit gehören, werden unter dem Namen "Protein Conformational Disorders" (PCDs) zusammengefasst. Eine Untergruppe dieser PCDs sind die "Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien" (TSEs) oder Prionenkrankheiten, für die bisher als einzige eine Übertragbarkeit nachgewiesen werden konnte.

Protein Conformational Disorders sind Krankheiten, die durch eine Fehlfaltung körpereigener Proteine hervorgerufen werden. Zu ihnen gehören u. a.:

- Morbus Alzheimer
- Morbus Huntington
- Creutzfeldt-Jakob Krankheit

Während die Inzidenz von M. Alzheimer mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung zunimmt und damit jedem (als Angehöriger der Heilberufe ebenso wie als potentiell zukünftiger Betroffener) ein Begriff sein dürfte, sind die TSEs - was ihre Häufigkeit angeht - lange Zeit ein Thema der Veterinärmedizin gewesen. Spätestens seit der BSE-Katastrophe jedoch sind auch sie ins Bewusstsein der Bevölkerung gelangt und haben in Form von Scrapie, dem Prototyp der TSEs, sogar in der Belletristik ihren Niederschlag gefunden (4, 5).

Geschichtliches

Lange Zeit war Scrapie (Traberkrankheit) der einzig bekannte Vertreter der Krankheiten, die wir heute als TSEs zusammenfassen. Bereits in der ersten heute noch auffindbaren Beschreibung von Scrapie war davon die Rede, dass diese Krankheit ansteckend sei (6). Dennoch lieferten sich Sachkundige ebenso wie selbsternannte Fachleute im 19. Jahrhundert heftige Diskussionen darüber, ob es sich bei dieser Krankheit um eine Infektions- (im allgemeinen Sinne), eine Geschlechts- oder eine Erbkrankheit handle (7-9). Zwar gab es durchaus Experimente, die die Übertragbarkeit von Scrapie zeigen sollten, doch litten diese an experimentellen Unzulänglichkeiten, die die Ergebnisse unbrauchbar machten. So wurden z. B. Lämmer zusammen mit ihren erkrankten Mutterschafen gehalten (10). Eine Erkrankung der Lämmer hätte dann sowohl auf eine Erb- als auch auf eine Infektionskrankheit hindeuten können. Erst 1936 gelang es zweifelsfrei, die Übertragbarkeit von Scrapie im Sinne einer Infektionskrankheit, zunächst bei Schafen (11-13) und später auch bei Ziegen (14), nachzuweisen.

Rückblickend wissen wir heute, dass Anfang der 1920er Jahre die erste TSE beim Menschen beschrieben wurde. Damals berichtete Hans Gerhard Creutzfeldt "Über eine

eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems" (15). Im Jahr darauf beschrieb Alfons Maria Jakob vier weitere Fälle (16, 17). Bereits ein weiteres Jahr später prägte Walther Spielmeier (18) den Namen "Creutzfeldt-Jakob Krankheit" (CJD). Wenige Jahre später stieß man auf die zweite humane TSE, die heute unter dem Namen Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS) bekannt ist (19, 20). Während Patienten mit CJD Einzelfälle waren, trat die GSS familiär auf. Inzwischen sind mindestens 56 betroffene Familien bekannt (21). Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts machte die Erforschung der TSEs wenig Fortschritte. Erst 1957 beschrieben D. Carleton Gajdusek und Vincent Zigas die nächste TSE: Kuru (23, 24). Noch im selben Jahr schrieb Igor Klatzo an D. Carleton Gajdusek, Kuru erinnere ihn an CJD (25). Da bis dahin jedoch weltweit nur 20 Fälle von CJD beschrieben worden waren, wurde diese Idee nicht weiter verfolgt. Zwei Jahre später jedoch stellte William J. Hadlow einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Scrapie und Kuru her. Er schlug vor, angesichts der Übertragbarkeit von Scrapie zu untersuchen, ob sich Kuru auf nichtmenschliche Primaten übertragen ließe (26). Da Scrapie eine Krankheit war, die für damalige Verhältnisse vergleichbar schwerwiegende ökonomische Konsequenzen mit sich gebracht hatte, wie heute BSE, war dies die ausschlaggebende Idee, die einen noch heute anhaltenden Forschungsboom auslöste. Entscheidend für eine Beschleunigung der Forschung war der Nachweis, dass Scrapie auf kleine Nager, wie Mäuse (27), Ratten (28) und Hamster (29) übertragbar ist. Kurz darauf konnte auch die Übertragbarkeit von Kuru (auf Schimpansen) gezeigt werden (30, 31).

Die einzelnen TSEs

Heute sind eine Reihe von TSEs bekannt, an denen Menschen und Tiere erkranken können. Zu den TSEs aus der Veterinärmedizin rechnet man (in der Reihenfolge ihrer Erstbeschreibung) Scrapie der Schafe und Ziegen, die Transmissible Mink Encephalopathy (TME) der Nerze (32-35), Chronic Wasting Disease (CWD) der Hirsche (Cervidae) (37,38), die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE, Mad Cow Disease) der Rinder (39, 40), die Exotic Ungulate Encephalopathy (EUE) bovidier Zootiere (Ku-

du, Nyala, Oryx, Eland) (41-45) und die Feline Spongiforme Encephalopathy (FSE) der Katzen (46-50).

TSEs aus der Humanmedizin sind die Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD, MIM 123400) (15-17) (Weblink 3, 4, 5), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS, MIM 137440) (19,20) (Weblink 6, 7), Kuru (der lachende Tod) (23, 24, 51) (Weblink 8), die Fatal Familial Insomnia (FFI, MIM 600072) (52) (Weblink 9) und die sporadic Fatal Insomnia (sFI) (53-56). FFI ist die dritthäufigste genetisch bedingte TSE weltweit (57), aber - möglicherweise bedingt durch einen Gründereffekt - die häufigste in Deutschland (58, 59).

Die Unterscheidung zwischen FFI und sFI deutet auf eine weitere Besonderheit mancher TSEs hin: sie treten in einer hereditären und einer infektiösen Form auf, was anfangs auf große Skepsis stieß (61). Insgesamt sind heute drei Unterformen der CJD bekannt:

- die sporadische CJD (sCJD), deren Ursachen weitgehend unbekannt sind. Es wurden zwar gelegentlich berufliche (Schäfer, Schlachter, Pathologen (62)) oder andere (Besuch desselben Zahnarztes) Risiken als mögliche Ursachen ins Spiel gebracht, doch konnte bisher - nicht zuletzt wegen der niedrigen Inzidenz (1,39 Fälle/1.000.000 pro Jahr (63)) - kein Beweis für einen Kausalzusammenhang erbracht werden. Das Maximum der Erkrankungen liegt im Alter zwischen 60 und 79 Jahren (63).
- die familiäre CJD (fCJD), deren Ursachen in verschiedenen Mutationen oder Insertionen des PrP-Gens (Weblink 10) zu finden sind und die autosomal dominant vererbt wird. Die Todesrate für genetisch bedingte TSEs (fCJD, GSS und FFI zusammen) liegt bei 0,17 Fällen/1 Mio. pro Jahr (63), für GSS alleine bei >2 Fällen/100 Mio. pro Jahr (64), das Maximum der Erkrankungen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren (63) bzw. für GSS - je nach Autor - zwischen 30 und 49 Jahren (21) oder zwischen 20 und 69 Jahren (64).
- die infektiöse CJD, unter der die iatrogene CJD (iCJD) und die varian-

te CJD (vCJD) zusammengefasst werden. Bei der iatrogenen CJD findet eine Infektion zuvor gesunder Patienten im Zuge diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen statt. Die meisten Fälle treten bei Patienten unter 39 Jahren auf (63). Die variante CJD lässt sich auf den Konsum BSE-belasteten Materials zurückführen (66,67). Patienten, die an vCJD erkranken, sind häufig sehr viel jünger (68-70) (Durchschnitt: 27 (71) bzw. 29 Jahre (72)) als sCJD oder fCJD Patienten, bei denen erste Symptome gegen Ende des zweiten Lebensdrittels auftreten. Es wurde jedoch auch schon über einen 74-jährigen vCJD Patienten berichtet (73). Das klinische Bild ist teilweise so abweichend von den konventionellen Symptomen, anhand derer CJD diagnostiziert wird, dass sieben Patienten, die in einem der ersten Berichte über vCJD beschrieben wurden (74), nicht einmal die Kriterien für "mögliche CJD" erfüllt hätten.

Nach Auftreten einer CJD sind alle diese Formen übertragbar. Die Gesamtsterblichkeit (inklusive aller Typen von TSEs) lag in den Jahren 1999 bis 2002 für 11 Länder bei 1,67/1.000.000 pro Jahr (63). Eine aktuelle Zusammenfassung der seit 1990 aufgetretenen Fälle wird von der CJD Surveillance Unit publiziert (Weblink 11)

TSEs treten in drei verschiedenen Formen auf:

- als spontane Erkrankung ohne erkennbare Ursache
- als Erbkrankheit mit einer genomischen Mutation
- als Infektionskrankheit

Sowohl die Differenzierung zwischen tier- und humanpathogenen TSEs, als auch die Unterscheidung zwischen iCJD und vCJD sind inzwischen schwierig. Einerseits konnte gezeigt werden, dass sich die vCJD auf kontaminiertes Material bovinen Ursprungs zurückführen lässt, und damit eine Zoonose darstellt, andererseits sind inzwischen auch Fälle bekannt geworden, bei denen (z. T. asymptomatische) vCJD-Patienten die Krankheit (z. B. durch Bluttransfusionen) auf Gesunde übertragen haben (75, 76).

GSS ist bisher nur als familiäre Form beschrieben worden. Kuru dagegen war eine Infektionskrankheit, die sich durch Endokannibalismus im Rahmen von Bestattungsfeiern unter Mitgliedern des Stammes der Fore in Papua Neu Guinea ausbreiten konnte. Mit dem Verbot des Kannibalismus durch die Australische Regierung gingen auch die Fälle von Kuru zurück. Dabei bot sich die Gelegenheit, eine Abschätzung der Inkubationszeit durchzuführen. Sie wird heute für Kuru auf bis zu 60 Jahre geschätzt (77-79). Da die Differenzierung zwischen den einzelnen TSEs (besonders zwischen fCJD und GSS) anhand des klinischen Bildes zum Teil schwierig ist, auf der anderen Seite aber mittels genetischer Methoden eindeutig zwischen erblichen und sporadischen TSEs unterschieden werden kann, wurde eine alternative Gliederung vorgeschlagen (77), die fCJD, GSS und FFI zur Gruppe der genetisch bedingten TSEs (gTSE) zusammenfasst. Dies erscheint auch aufgrund der teilweise geringen Penetranz, die in genetisch bedingten Fällen ohne familiäre Krankheitsgeschichte resultiert, angebracht.

Klinisches Bild

Das klinische Bild der TSEs in der Veterinärmedizin ist gekennzeichnet durch unsicheren Gang (besonders in den Hinterextremitäten) (Weblink 12), Ataxie, Hyperästhesie, übersteigerte Schreckreflexe (besonders auf akustische Reize), Zittern und Stupor (Weblink 13). Empfindungsstörungen in der Haut führen bei Schafen zum namensgebenden Wetzen und Scheuern (to scrape = kratzen) an Gegenständen, die bis zum Wollverlust führen können (**Abb. 1**). Ein charakteristisches Lippenspiel (Weblink 14) veranlasste die frühere Bezeichnung Gubberkrankheit (80- 85). Dazu gesellt sich oft Zähneknirschen, das als wichtiges Symptom beschrieben wurde (86, 87). Im späteren Stadium sind die Tiere nicht mehr in der Lage, aufzustehen, und liegen fest (siehe **Abb. 2**).

Erkrankte Menschen zeigen z. T. ähnliche Symptome (92). Je nach Krankheit (CJD, GSS, FFI, sFI, Kuru) findet man kognitive Defizite, progressive Demenz, unmotiviertes Lachen (vergl. "Der lachende Tod"), Grimassenschneiden, unsicheren Gang, Ataxie, Myoklonien, visuelle Beeinträchti-

gungen bis hin zu kortikalem Erblinden, Sensibilitätsstörungen/Pruritus, Inkontinenz, Schlaflosigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Halluzinationen und Wahnvorstellungen. TSEs führen unweigerlich einige Monate bis ca. ein Jahr (bei GSS mehrere Jahre (21, 64, 93)) nach dem Auftreten erster Symptome zum Tode.



Abb. 1: Scrapie-krankes Schaf, das sich einen Großteil seines Felles bereits abgscheuert hat. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Anna Bencsik, AFSSA

Allen TSEs gemeinsam ist das Ausbleiben einer Immunantwort (94). Dies lässt sich mit der Tatsache erklären, dass der Erreger aus einem Protein besteht, das vom Wirtsgenom selbst codiert wird (siehe "Der Erreger"). Deshalb wird es nicht als Fremdstoff erkannt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Selbst-Toleranz.

Es scheint eine altersabhängige Empfindlichkeit für die Ausbildung von TSEs zu geben. Während die meisten Berichte von Scrapie über ein Alter von zwei bis drei Jahren bei Krankheitsausbruch berichten, fällt auch beim Menschen die Häufigkeitskurve (auch nach Bereinigung bezüglich der Überlebendenzahlen) ab einem Alter von 60 Jahren wieder ab (96). Die jüngsten Opfer sind solche, die durch einen Infektionsvorgang das pathogene PrP aufgenommen haben (Kuru, iCJD, vCJD), gefolgt von Trägern einer genomischen Mutation im PrP Gen. Da bei sCJD noch keine Ursache für die Erkrankung identifiziert werden konnte, wird eine somatische Mutation (97, 98), ein Proteinprozessierungsfehler (99) oder eine spontane Konformationsänderung des Prion Proteins (98) als Ursache diskutiert.



Abb. 2: An BSE erkranktes Rind. Photo: Dr. Art Davis. Quelle: Public Health Image Library (**Weblink 15**).

Histologisch findet man den Untergang neuronaler Strukturen, ausgedehnte Vakuolisierung (daher die Bezeichnung "Spongiforme Enzephalopathie", siehe **Abb. 3**), Astrogliose und Ablagerungen pathogener Prion Proteins.

Charakteristisches Merkmal aller TSEs ist die extrem lange Inkubationszeit von Jahren (beim Menschen). Während man diese bei sCJD, fCJD, GSS, FFI und sFI nur schwer abschätzen kann, ist dies bei Kuru, iCJD und vCJD durch die Datierung der letzten kannibalistischen Male, der in Frage kommenden Behandlung(en) bzw. dem erstmaligen Auftreten von BSE gut möglich und liegt zwischen einigen und mehr als 30 Jahren (100). Für die Kalkulation der zukünftig zu erwartenden Patienten mit vCJD geht man teilweise von bis zu 60 Jahren aus (101).

TSEs sind gekennzeichnet durch:

- Inkubationszeiten von Jahren
- kognitive Defizite
- progressive Demenz
- Ataxie
- Myoclonien
- Sensibilitätsstörungen
- fehlende Immunantwort

Die heute zunehmende Zahl von TSE Erkrankungen kann vermutlich nicht nur auf die gesteigerte Aufmerksamkeit für dieses Krankheitsbild, sondern auch auf die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zurückgeführt werden.

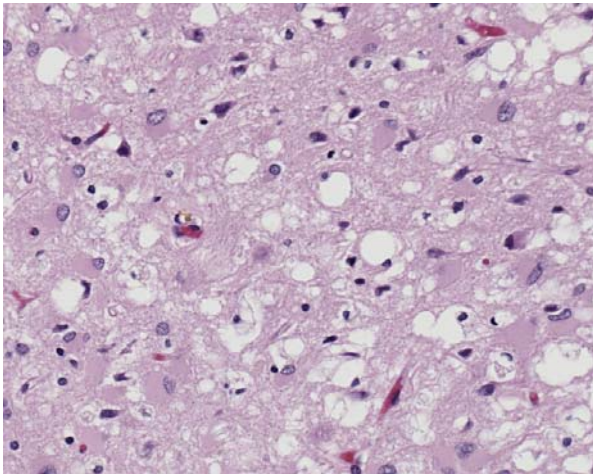


Abb. 3: Spongiforme Veränderung im Cortex eines vCJD Patienten (100-fach, H&E-Färbung) Photo: Sherif Zaki und Wun-Ju Shieh. Quelle: Public Health Image Library ([Weblink 15](#))

Differentialdiagnose

Zu den Krankheiten, die von TSEs (bei Mensch und Tieren) zu unterscheiden sind, zählen (in alphabetischer Reihenfolge): α - β -Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig Syndrom) (103), (familiäre) Alzheimer Krankheit (103-117), Amyotrophe Lateralsclerose (ALS, Lou-Gehrig-Syndrom (118)) (105-107,119), Astrozytom (105, 107), Atypische präsenile Demenz (109), Aujeszky Krankheit (120), Bilaterale Ammons-Horn Atrophie (105), Bilaterales Hämatom der Capsula interna (105), Bleivergiftung (120), Bronchogenisches Karzinom (107), Choreiforme Enzephalitis (121), Chronische Vergiftungen (121), Demenz (122, 123), Diffuse kortikale Gliose (105), Familiäre Neurodegeneration (123), Familiärer Parkinsonismus (123), Frontotemporale Demenzen (116), Glioblastom (105,107), Huntington Krankheit (103,107,109, 113,124-128), Hypomagnesämie (120), Hypomanie (129), Intermittierende Porphyrurie (103), Karzinomatöse Enzephalopathien (106), Kennedy's Syndrom (122), Ketose (120), Manie (129), Metachromatische Leukodystrophie (103), Motorneuron Erkrankungen (115, 122), Multiple Sklerose (103, 115, 121), Myoklonische Epilepsie (109), Neuroaxonale Dystrophie (105), Olivopontozerebellare Atrophie (103), Olivopontozerebellare Degeneration (123), Parkinsonismus Demenz (104, 106, 107, 111, 114, 128), Phytansäuredefizienz (Refsum's Krankheit) (103), Pick's Krankheit

(106,107,109,114,116,122,128,129), Präsenile Demenz (121,128), Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (105), Retikulosarkom (105,107), Schilddrüsenerkrankungen (103), Schizophrenes Syndrom (114, 129), Senile Demenz (111), Spinozerebellare Degeneration (103), Striatonigrale Atrophie (105), Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) (130), Tollwut (120), Toxische Enzephalopathien (106), Tumoren (und andere raumfordernde Prozesse) im ZNS (120), Vasculäre Enzephalopathie (121), Vitamin Defizienz (106), Weidelgras-Drehkrankheit (120), Wilson's Krankheit (103, 113), Zerebrale Listeriose (120) und Zerebro-cortikale Nekrose (CCN) (120).

Charakteristische histologische Befunde bei TSEs sind

- der Untergang neuronaler Strukturen,
- Vakuolisierung,
- Astrogliose und
- Ablagerungen von pathogenem Prion Protein (Prion-Plaques)

Der Erreger

Bereits kurz nach der Demonstration der Übertragbarkeit von Scrapie war klar, daß es sich beim Erreger um ein "filtrierbares" Agens handeln mußte (12). Bakterien und Eukaryonten waren damit als Ursache eliminiert. Als einzig damals bekannte Alternative blieben Viren. Was allerdings zu keinem der vorstellbaren Erreger paßte, waren die ungewöhnlich langen Inkubationszeiten. Rechnet man bei Infektionskrankheiten mit einer Spanne von Tagen bis Wochen zwischen Infektion und Ausbruch der Krankheit, so waren es bei den TSEs Jahre. Dies führte zum Begriff der "Slow Virus Diseases", den Björn Sigurdsson 1954 prägte (131).

Gegen diese Vorstellung sprachen Inaktivierungsexperimente. Während alle Erreger, die Nukleinsäuren enthielten, gut mit UV-Strahlung von 254 nm inaktiviert werden konnten, zeigte sich der Erreger der TSEs ausgesprochen resistent gegenüber einer Bestrahlung mit dieser Wellenlänge (132-136), was früh Zweifel an seiner Natur aufkommen ließ. 1967 schlug der Ma-

thematiker J. S. Griffith vor, es könnte sich bei dem Erreger um ein Protein handeln (138). Zur Erklärung der Pathogenese formulierte er drei Alternativen:

- 1) ein körpereigenes Protein, das durch einen Repressor abgeschaltet ist. Im Zuge der Infektion deaktiviert das infektiöse Agens den Repressor und aktiviert damit die Transkription seines eigenen Gens.
- 2) das infektiöse Agens, ein modifiziertes körpereigenes Protein, veranlaßt das native Protein dazu, sich an das eingeschleuste Pathogen anzuhafte, welches daraufhin wächst und sich schließlich in mehrere kleinere Fragmente spaltet, die ihrerseits wieder als Keim dienen können.
- 3) das infektiöse Agens ist ein Antikörper gegen sich selbst.

Nachdem diese Idee lange Zeit nicht aufgegriffen wurde, entwickelte Stanley B. Prusiner 15 Jahre später eine Theorie, die der zweiten Alternative von J. S. Griffith ähnelte (139). Noch immer jedoch wurde die Vorstellung, im Zuge des Infektionsprozesses werde Pathogen neu synthetisiert, nicht

in Frage gestellt. Hierzu bot der Autor zwei mögliche Erklärungen:

- 1) das pathogene Agens aktiviert die Transkription von Host-Genen oder
- 2) durch reverse Translation codiert das Pathogen für seine eigene Synthese, was jedoch dem biochemischen Dogma widersprochen hätte, daß Information immer nur von Nukleinsäuren zu Proteinen fließt, nie jedoch umgekehrt.

Kurz darauf konnte gezeigt werden, daß das Protein - das Prion Protein (PrP) - körpereigen ist (140), nahezu ubiquitär exprimiert wird (141) (Ausnahme: Nieren und Leber (142)) und mit einem Glykosyl-Phosphatidyl-Anker an der Außenseite der Zellmembran verankert ist (143). Das Primärtranskript hat (beim Menschen) eine Länge von 253 Aminosäuren, trägt fünf amino-terminale Octarepeats, zwei Glykosylierungsstellen und eine Disulfidbrücke. Durch Prozessierung verliert es sein amino- und sein carboxy-terminales Ende und erstreckt sich dann von Aminosäure 23 bis 231 (144) (siehe **Abb. 4**).

Es sind von vielen Wirbeltieren (z. B. Opos-

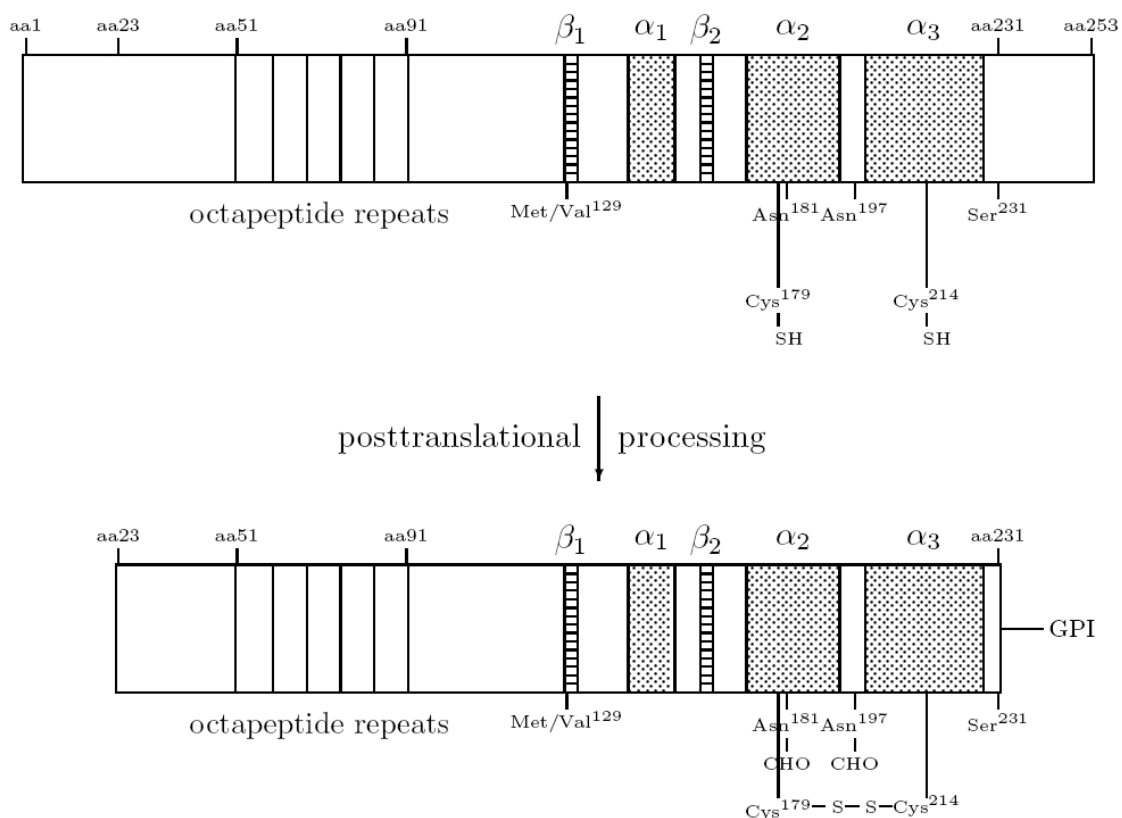


Abb. 4: Posttranslationale Prozessierung von PrP^C zum reifen Protein. (Nach Informationen aus (178, 179))

sum (145), Huhn (146-149), Schildkröte (150), Krallenfrosch (151), Pufferfisch und Lachs (152)) Proteine bekannt, die mit dem Säuger-PrP große Sequenzhomologien aufweisen (153). Unter den Säugern ist PrP hochkonserviert (148), was eine essentielle Funktion im Säugerkörper erwarten ließ.

Umso erstaunlicher war es, als man herausfand, daß PrP knockout-Mäuse vital und fertil sind, und keine offensichtlichen Phänotypen erkennen ließen (154). Die Funktion des zellulären, nicht pathogenen Prion Proteins (PrP^C) ist noch nicht aufgeklärt, doch wurde bereits eine Fülle von Prozessen beschrieben, an denen es beteiligt sein soll:

- PrP^C kann Kupferionen binden (155-160), woraufhin es endozytiert wird (161).
- PrP^C beinhaltet eine N-terminale neuroprotektive und eine C-terminale neurotoxische Domäne (162). Es ist an einer für Neuroprotektion verantwortlichen Signalkaskade beteiligt (162,163), worauf sowohl Beobachtungen an contusions- (163), als auch an ischämiebedingten (164) Läsionen hindeuten.
- PrP knockout-Mäuse zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Konvulsionen (165), was auf eine neuroprotektive Funktion von PrP^C deutet, z. B. indem es Exzitotoxizität durch Inhibition von NMDA-Rezeptoren abschwächt (166).
- PrP knockout-, wie auch scrapieinfizierte Mäuse zeigen eine reduzierte nNOS-Aktivität (167).
- PrP^C aktiviert Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI 3-Kinase) (168), bindet an bzw. aktiviert die Tyrosinkinase Fyn (169, 170) und Syk (170), und ist damit an Signalkaskaden beteiligt, die zur Phosphorylierung von ERK1/2 und Akt-Kinase führen (170-173).
- Das elektrophysiologische Verhalten hippocampaler Neurone ist in PrP knockout-Mäusen verändert (174, 175).
- PrP knockout-Mäuse zeigen Defizite in der Geruchswahrnehmung (176).

- PrP knockout-Mäuse weisen Anomalien in der Dentinstruktur der Zähne auf (177).

Aufgrund dieser Vielzahl von Interaktionen, an denen PrP^C beteiligt zu sein scheint, wird auch heftig diskutiert, ob für TSEs ein Hinzugewinn an Funktion durch das neu entstehende PrP^{Sc} oder ein Funktionsverlust durch die Elimination von PrP^C (bedingt durch seine Umwandlung in PrP^{Sc}) ursächlich verantwortlich ist. Physiologische (PrP^C, zelluläres Protein) und pathogene (PrP^{Sc}, Scrapie-assoziierte) Form des Prion Proteins unterscheiden sich nicht in ihrer Aminosäuresequenz, sondern durch eine posttranskriptionale Modifikation, die zu einer Umfaltung des Proteins führt.

Während PrP^C ein körpereigenes Protein ist, dessen Funktion noch nicht aufgeklärt werden konnte, ist PrP^{Sc} ein Protein derselben Aminosäuresequenz, aber einer anderen Sekundär- und/oder Tertiärstruktur

Im Zuge einer TSE katalysiert PrP^{Sc} die Umwandlung von PrP^C in seine eigene Konformation (180-185). Dabei erwirbt PrP einige neue Eigenschaften:

- Während PrP^C einen hohen Anteil an α -Helizes und einen geringen Anteil an β -Faltblatt aufweist (42% und 3%), hat PrP^{Sc} einen geringen Anteil an α -Helix und einen hohen Anteil an β -Faltblatt (30% und 43%) (179) (siehe **Abb. 5**).
- PrP^C wird durch Behandlung mit Proteinase K (186) vollständig abgebaut. Man findet deshalb gelegentlich auch die Bezeichnung PrP^{sen} (sensitiv gegenüber Proteinase K Verdau). Der Verdau von PrP^{Sc} dagegen liefert verschiedene (carboxyterminale) Fragmente unterschiedlicher Größe, deren Größenunterschiede, und damit elektrophoretische Mobilität, zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden. PrP^{Sc} wird daher auch häufig als PrP^{res} (resistent gegenüber Proteinase K Verdau) bezeichnet.
- PrP^C tritt in einer löslichen monomeren oder dimeren Form auf (187),

während PrP^{Sc} unlösliche Aggregate bildet.

- PrP^C hat eine hohe Turnover Rate mit einer mittleren Halbwertszeit zwischen einer Stunde oder weniger (188) und 5,2 Stunden (189). PrP^{Sc} hat einen 5-fach verringerten Turnover verglichen mit PrP^C (72), wird nicht mehr vollständig abgebaut und sammelt sich im Gewebe an.

Dieser neue Krankheitsmechanismus führte zu dem Vorschlag, zusätzlich zu Entzündungs-, degenerativen, Infektions- und neoplastischen Krankheiten die Gruppe der Konformationserkrankungen (Protein Conformational Disorders, PCD) zu etablieren (190).

Im Gegensatz zu pathogenen Prionen, die aus Prion Protein bestehen, das eine alternative Konformation angenommen hat (PrP^{Sc}), ist das zelluläre Prion Protein (PrP^C) Bestandteil eines jeden Wirbeltierkörpers und nicht pathogen

Durch die in vitro Erzeugung infektiöser PrPs (191, 192) konnte endgültig die Natur des TSE-Pathogens nachgewiesen werden. Die Vorstellung, es könnte sich um ein "Slow Virus" handeln, wurde damit widerlegt. Sie hat nur noch in der Interpretation von D. C. Gajdusek ihre Berechtigung, in der er den Begriff Virus vergleicht mit Computerviren, von denen man weiß, daß sie ebensowenig Nukleinsäure enthalten, aber dennoch infektiös sind und alles mit sich bringen, um ihre eigene Vermehrung und Verbreitung durch den infizierten Wirt zu veranlassen (100).

Erregerstämme Bei der Übertragung von TME auf Syrische Hamster wurde beobachtet, daß die Infektion - nach einer Inkubationszeit von 65 ± 1 Tagen - die Tiere übererregbar oder - nach einer Inkubationszeit von 168 ± 2 Tagen - die Tiere lethargisch werden lies (193). Man führte die widersprüchlichen Ergebnisse auf das Vorhandensein verschiedener Erregerstämme (strains) zurück, die aufgrund des Verhaltens der Tiere als hyper (HY) und drowsy (DY) (182, 194-197), manchmal auch als sleepy (198), bezeichnet wurden.



Abb. 5: PrP^C (links) und PrP^{Sc} (rechts). Man erkennt, dass PrP^C einen großen Anteil an α -Helix (blau) hat, während dieser im Vergleich dazu bei PrP^{Sc} zugunsten von β -Faltblatt (ocker) reduziert ist. Mit freundlicher Genehmigung des Labors Fred E. Cohen ([Weblink 16](#)).

Bei Scrapie-infizierten Ziegen kann man einen nervous, sleepy bzw. drowsy Typ und einen scratching Typ unterscheiden (199). Auch bei den Menschen betreffenden TSEs kennt man unterschiedliche Erregerstämme, die sich sowohl in den hauptsächlich betroffenen Gehirnregionen, als auch im elektrophoretischen Laufverhalten, also ihrer Größe bzw. ihrem Glykosylierungsmuster (un-, mono- oder diglykosyliert), unterscheiden. Diese Größenunterschiede, zusammen mit einem M/V Polymorphismus an Position 129 des menschlichen PrP, dienen der Klassifikation unterschiedlicher Formen von TSEs (200).

Resistenz gegenüber gebräuchlichen Dekontaminationsverfahren Der Erreger ist ausgesprochen stabil und durch konventionelle germizide Maßnahmen nicht zu inaktivieren. Da er keine Nukleinsäure enthält, sind Bestrahlungen mit UV-Licht wirkungslos (132-136). Auch eine thermische Behandlung, die konventionelle Proteine deaktiviert, übersteht PrP^{Sc} (201, 202).

Ursprung von BSE Diese Widerstandsfähigkeit wird letztlich für die Ursache von BSE gehalten, bei dem in den 1970er Jahren das Verfahren, um aus Schlachtabfällen Tierfutter (Fleisch- und Knochenmehl (Meat- and Bone-Meal, MBM)) herzustellen, umgestellt wurde. Die Verarbeitungstemperatur wurde abgesenkt, und auf eine vormals durchgeführte Extraktion wurde verzichtet. Dies könnte die Pforte für das infektiöse Agens geöffnet haben, über die es in den Nahrungskreislauf der Rinder gelangte. Die daraufhin verendeten oder getöteten Tiere wurden wieder in diesen Kreislauf eingeschleust und der Erreger damit erneut derselben Tierart verfüttert.

Während die Übertragung einer TSE von Spezies zu Spezies häufig schwer zu bewerkstelligen ist, gelingt sie innerhalb einer Art gut. Dies läßt auf eine Speziesbarriere schließen, zu deren Überwindung sich der Erreger erst an die fremde Sequenz des Wirts-PrPs anpassen muß. Dieses Erkenntnis ist insbesondere deshalb besorgniserregend, weil es zwar bisher keinen dokumentierten Fall einer Übertragung von Scrapie auf den Menschen, wohl aber Hin-

weise auf die Infektion von Menschen mit BSE gibt (66, 67, 203). Sollte es dem BSE Erreger nun gelingen, in Schafe oder Ziegen einzudringen, würde man sich beim Verzehr von Schaf- und Ziegenprodukten in falscher Sicherheit wiegen, denn der Erreger würde seine Eigenschaften (und damit seine Fähigkeit, den Menschen zu infizieren) beim Überqueren der Speziesgrenze weitgehend behalten.

Der Autor

Herr Kurt Schneider, 1959 geboren in Nürnberg
1978 Schulabschluß in Nürnberg, 1978-1984 Studium der Biologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 1984-1985 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Pharmakologie der Heumann Pharma GmbH, Nürnberg, 1985-1986 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Physiologische und Klinische Forschung, Bad Nauheim, 1986-1987 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 1987-1988 Programmierer bei der Data-Team Datentechnik GmbH, Fürth, 1988-1991 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Zoologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 1991-2000 freiberuflicher Trainer für Unix Systemadministration, Programmiersprachen und Netzwerktechnologie, 1993-1994 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Genetik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 1999-2000 Studium der Mathematik an der Fernuniversität Hagen, 2000-2001 Geschäftsführer der EduNetworks GmbH, Ober-Ramstadt, seit 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Westdeutschen Kieferklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Hinweis:

Teil 2 dieses Beitrages beschreibt die Erkrankungsrisiken, prophylaktische Maßnahmen, Dekontamination und therapeutische Maßnahmen.

Weblinks

- 1) <http://de.wikipedia.org/wiki/Kontinentalverschiebung>
- 2) Online Mendelian Inheritance in Man
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- 3) Online Mendelian Inheritance in Man: Creutzfeldt-Jakob Disease
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=123400>
- 4) Film eines CJD-Patienten
<http://www.youtube.com/watch?v=daU1Lx7g6hA>
- 5) Who Named It? Creutzfeldt-Jakob Disease
<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/696.html>
- 6) Online Mendelian Inheritance in Man: Gerstmann-Sträussler Disease
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=137440>
- 7) Who Named It? Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome
<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2269.html>
- 8) Film über Kuru-Patienten
<http://www.youtube.com/watch?v=C8tmgpOiWRw>
- 9) Online Mendelian Inheritance in Man: Fatal Familial Insomnia
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600072>
- 10) The Official Mad Cow Disease Home Page: Prion Point Mutations
http://www.mad-cow.org/prion_point_mutations.html
- 11) Fälle von CJD seit 1990
<http://www.cid.ed.ac.uk/figures.htm>
- 12) Kurzer Film zum Gang Scrapie-kranker Schafe
<http://www.neurocenter-bern.ch/download/Gang.mpg>
- 13) Kurzer Film zum Verhalten Scrapie-kranker Schafe
<http://www.neurocenter-bern.ch/download/Verhalten1.mpg>
- 14) Kurzer Film zum Lippenspiel Scrapie-kranker Schafe
<http://www.neurocenter-bern.ch/download/Gnubbern.mpg>
- 15) Public Health Image Library
<http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>
- 16) Labor von Fred E. Cohen
<http://www.cmpharm.ucsf.edu/cohen/>
- 17) Risk assessment for vCJD and dentistry
http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4084662

Literatur

Da zu beiden Teilen dieses Übersichtsartikel ein sehr ausführliches Literaturverzeichnis mit insgesamt 367 Zitaten gehört, finden Sie das gemeinsame Verzeichnis diesmal in einer separaten Datei unter:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

(siehe März 2009). Auf diese Weise bleibt der Seitenumfang des Artikels so begrenzt, dass ein sparsamer Ausdruck möglich ist.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>