

Einige Autoren definieren Prionoide als Proteine, die eine alternative Konformation einnehmen können, welche sich von allein fortpflanzt. Früher wurden Prionen ausschließlich als Verursacher der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien, wie z. B. der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), betrachtet. Inzwischen gibt es immer mehr Belege dafür, dass die Aggregation von Proteinen auch häufigeren Krankheiten wie der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Parkinson-Krankheit zugrunde liegt. Die letztgenannten Erkrankungen beruhen allerdings auf der Ablagerung von A β und Tau im Falle der Alzheimer-Erkrankung und von α -Synuklein im Falle der Parkinson-Krankheit.

Das oben beschriebene Konzept deklariert alle krankheitsauslösenden Proteine, die eine alternative sich selbst fortpflanzende Konformation einnehmen, als echte Prion-Pathogene (*bona fide prions*). Zur notwendigen Definition der Prionenerkrankungen gehört aber die Übertragbarkeit zwischen Individuen, dies spiegelt sich auch im synonym verwendeten Oberbegriff für die Erkrankungen Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) wider. Mit der Gleichstellung anderer pathogener Proteine unter dem Begriff Prion wird faktisch impliziert, dass all diese Erkrankungen potenziell transmissibel oder infektiös zwischen Individuen sind. Konsequenterweise würde dies die wie bei TSE übliche (siehe Versorgung von CJD-Patienten) höhere Biosicherheitsklassifikation und die damit verbundenen erhöhten Vorsichtsmaßnahmen nach sich ziehen. Dies hätte entsprechend weitreichende Konsequenzen auf das Gesundheitswesen, insbesondere auch finanzieller Natur. Deshalb bevorzugen wir eine andere Nomenklatur und bezeichnen krankheitsauslösende Proteine, welche durch Missfaltung gekennzeichnet sind und eine Zell-zu-Zell-Propagation zeigen, als Prionoide. Hingegen sollte der Begriff eines echten Prion-Pathogens in unserer Sicht nur für Prionoide verwendet werden, bei denen eine Transmission zwischen Individuen als wissenschaftlich bewiesen gilt. Gegenwärtig ist dies nur für die Entitäten, die unter dem Begriff TSE zusammengefasst werden, gegeben.

Die Krankheit verläuft unaufhaltsam progredient und führt normalerweise innerhalb von 9 Monaten nach Krankheitsbeginn zum Tod. Die meisten der betroffenen Patienten sind zwischen 50 und 75 Jahre alt; es wurden jedoch auch Fälle bei 17- und 83-Jährigen beschrieben.

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gehört zur Gruppe der Krankheiten, die durch Prionen aus dem Prionprotein (PrP) verursacht werden. PrP-Prionen vermehren sich durch die Bindung an die normale zelluläre Isoform des Prionproteins (PrP^C) und die Stimulation der Konversion von PrP^C in die krankheitsauslösende Isoform PrP^{Sc}. PrP^C besitzt viele α -helikale Bereiche und wenige β -Faltblattstrukturen, während PrP^{Sc} vorwiegend aus β -Faltblattstrukturen besteht (Abb. 453e-1). Diese α -zu- β -Strukturänderung der Prionproteine (PrP) liegt allen Prionkrankheiten zugrunde (Tab. 453e-1), womit es sich um Erkrankungen durch fehlerhafte Proteinkonformation handelt.

Vier neue Erkenntnisse gingen aus der Prionforschung hervor: (1) Prionen sind die einzigen übertragbaren Pathogene, die keine informationstragenden Nukleinsäuren enthalten. Alle anderen Infektionserreger besitzen Genome, die entweder aus RNS oder DNS bestehen und ihre Vermehrung steuern. (2) Prionkrankheiten können sich als infektiöse, genetische oder sporadische Störungen manifestieren, die alle prinzipiell übertragbar sind. Kaum eine andere Gruppe von Erkrankungen, die auf einer einzigen Ursache beruht, weist ein derart weites Spektrum klinischer Manifestationsformen auf. (3) Prionkrankheiten gehen mit der Ansammlung von PrP^{Sc} einher, dessen Konformation sich grundsätzlich von der seines Vorgängers PrP^C unterscheidet. (4) Bestimmte Prionstämme weisen unterschiedliche biologische Eigenschaften auf, die epigenetisch vererbt werden. PrP^{Sc} scheint in verschiedenen Konformationen zu existieren, von denen jede einen spezifischen Krankheitsphänotyp hervorruft.

Wie eine spezifische Konformation des PrP^{Sc}-Moleküls bewirkt, dass während der Prionreplikation aus PrP^C neues PrP^{Sc} mit derselben Konformation entsteht, ist unbekannt. Auch ist unklar, welche Faktoren bestimmen, wo im ZNS sich ein bestimmtes PrP^{Sc}-Molekül ablagert.

SPEKTRUM DER PRIONKRANKHEITEN

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) ist die häufigste humane Prionkrankheit. Sie ist für etwa 85 % aller humanen Prionkrankheiten verantwortlich, während erbliche Prionkrankheiten 10–15 % aller Fälle ausmachen (Tab. 453e-2). Die familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (fCJD), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die fatale familiäre Insomnie (FFI) sind dominant vererbte Prionkrankheiten, die auf Mutationen des PrP-Gens beruhen.

Obwohl infektiöse Prionkrankheiten weniger als 1 % aller Fälle ausmachen und Infektionen keine große Bedeutung für die natürlich vorkommenden Spielarten dieser Erkrankungen zu haben scheinen, ist die Übertragbarkeit von Prionen ein wichtiges biologisches Merkmal. Man nimmt an, dass *Kuru*, eine Erkrankung,

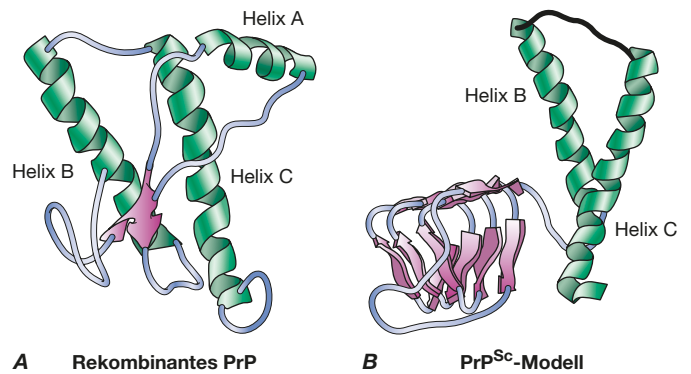


Abbildung 453e-1 Strukturformen von Prionproteinen. **A**, NMR-Struktur des rekombinanten (rec) PrP(90–231) des syrischen Hamsters. Man nimmt an, dass die Struktur der α -helikalen Form von recPrP(90–231) der von PrP^C gleicht. recPrP(90–231) ist von der Seite gezeigt, an der es wahrscheinlich durch PrP^{Sc} gebunden wird. Gezeigt sind: α -Helices A (Position 144–157), B (172–193) und C (200–227). Die breiten Bänder repräsentieren β -Faltblattstrukturen S1 (129–131) und S2 (161–163). (A mit *frdl.* Genehmigung aus SB Prusiner: *N Engl J Med* 344:1516, 2001.) **B**, Modell der möglichen Tertiärstruktur von PrP^{Sc}. Der Bereich zwischen Aminosäure 90 und 160 ist als beta-helikale Struktur dargestellt. Der carboxyterminale Bereich mit α -Helices B und C ist erhalten wie in PrP^C. (Bildbearbeitung durch C Govaerts.)

TABELLE 453e-1 Glossar der Prionterminologie

Prion	<i>Proteinaceous Infectious Particle</i> ohne Nukleinsäure. Prionen bestehen vollständig aus alternativ gefalteten Proteinen, die sich selbst fortpflanzen. Bestimmte Prionstämme weisen unterschiedliche biologische Eigenschaften auf, die epigenetisch vererbt werden. PrP-Prionen lösen bei Schafen und Ziegen Scrapie aus, den Rinderwahnsinn und verwandte neurodegenerative Erkrankungen, wie die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, beim Menschen.
PrP ^{Sc}	Krankheitsassoziierte Isoform des Prionproteins. Dieses Protein ist das einzige Makromolekül, das in gereinigten Scrapie-Prionpräparationen identifiziert werden kann.
PrP ^C	Zelluläre Isoform des Prionproteins. PrP ^C ist das Vorläufermolekül von PrP ^{Sc} .
PrP 27-30	Bei limitiertem Verdau von PrP ^{Sc} mit Proteinase K entsteht PrP27-30 durch Abspaltung des N-Terminus.
PRNP	PrP-Gen, beim Menschen auf Chromosom 20.
Prion Rod	Ein Aggregat von Prionen, das überwiegend aus PrP27-30-Molekülen besteht. Es entsteht durch Extraktion mit Detergenzien und limitierte Proteolyse aus PrP ^{Sc} und ist morphologisch und histochemisch von vielen Amyloidarten nicht zu unterscheiden.
PrP-Amyloid	PrP-haltiges Amyloid im Gehirn von Tieren oder Menschen mit Prionkrankheiten; es akkumuliert oft in Form von Plaques.

TABELLE 453e-2 Prionkrankheiten

Erkrankung	Wirt	Pathomechanismus
Beim Menschen		
Kuru	Menschen des Volksstamms Fore in Papua-Neuguinea	Infektion durch rituellen Kannibalismus
iCJD	Menschen	Infektion durch mit Prionen kontaminiertem Wachstumshormon (hGH), Dura-mater-Transplantate etc.
nvCJD	Menschen	Infektion durch prionenkontaminiertes Rindfleisch
fCJD	Menschen	Keimbahnmutation in <i>PRNP</i>
GSS	Menschen	Keimbahnmutation in <i>PRNP</i>
FFI	Menschen	Keimbahnmutation in <i>PRNP</i> (D178N, M129)
sCJD	Menschen	Somatische Mutation oder spontane Konversion von PrP ^C zu PrP ^{Sc} ?
sFI	Menschen	Somatische Mutation oder spontane Konversion von PrP ^C zu PrP ^{Sc} ?
Beim Tier		
Scrapie	Schafe	Infektion genetisch prädisponierter Schafe
BSE	Rinder	Infektion durch mit Prionen kontaminiertes Tiermehl (MBM)
TME	Nerz	Infektion durch Prionen von Schafen oder Rindern
CWD	Maultierhirsch, Rotwild, Elch	Unbekannt
FSE	Katzen	Infektion durch mit Prionen kontaminiertes Rindfleisch
Enzephalopathien exotischer Paarhufer	Großes Kudu, Nyala, Oryx	Infektion durch mit Prionen kontaminiertes Tiermehl

Abkürzungen: BSE = bovine spongiforme Enzephalopathie; CJD = Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; CWD = Chronic Wasting Disease; fCJD = familiäre CJD; FFI = fatale familiäre Insomnie; FSE = feline spongiforme Enzephalopathie; iCJD = iatrogene CJD; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom; hGH = Human Growth Hormone; MBM = Meat and Bone Meal; nvCJD = neue Variante der CJD; sCJD = sporadische CJD; sFI = sporadische fatale Insomnie; TME = Transmissible Mink Encephalopathy.

die bei den Menschen des Volksstamms Fore in Papua-Neuguinea vorkam, durch den Verzehr von Gehirnen toter Verwandter im Rahmen von rituellem Kannibalismus hervorgerufen wurde. Mit dem Verbot des rituellen Kannibalismus in den späten 1950er-Jahren verschwand Kuru fast vollständig, abgesehen von einigen wenigen kürzlich aufgetretenen Fällen, die somit Inkubationszeiten von fast 40 Jahren aufweisen. Die iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJD) wird durch versehentliche Inokulation von Material von Patienten mit Prionen verursacht. Die neue Variante der CJD (nvCJD) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Europa ist durch den Verzehr kontaminierten Rindfleischs von Rindern bedingt, die mit boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) infiziert waren. Obwohl auch weiterhin gelegentlich Fälle einer iatrogenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auftreten, wird diese Form der Krankheit durch die öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen zur Prävention der Ausbreitung von PrP-Prionen immer seltener.

Eine neue bekannte Form ist die variable Protease-sensitive Prionopathie (VPSPr). Diese manifestiert sich klinisch vor allem mit Verhaltensauffälligkeiten und Stimmungsschwankungen. Typisch sind auch längere Krankheitsverläufe als bei der sCJD, im Mittel bis zu zwei Jahren. Namensgebend ist eine höhere Sensitivität der pathologischen Prionproteinablagerungen gegenüber einem Protease-Verdau. Diese Erkrankungen sind auch von konzeptuellem Interesse, da sie verdeutlichen, dass das Agens bei Prionopathien nicht allein mit den Protease-resistenten Ablagerungen gleichgesetzt werden kann.

Im Tierreich sind sechs weitere Prionkrankheiten bekannt (Tab. 453e-2). Scrapie bei Schafen und Ziegen ist der Prototyp der Prionkrankheit. Man nimmt an, dass die übertragbare Nerzenzephalopathie (TME), die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE), die feline spongiforme Enzephalopathie (FSE) und die Enzephalopathie exotischer Huftiere durch Verfütterung von mit Prionen kontaminiertem Futter hervorgerufen werden. Die Ursache für die Chronic Wasting Disease, eine endemische Prionkrankheit bei Rotwild und Elchen in bestimmten Regionen Nordamerikas, ist ungewiss. Im Gegensatz zu anderen Prionkrankheiten ist die Chronic Wasting Disease stark übertragbar. Fäzes von asymptomatischen infizierten Cervidae enthielten Prionen, die vermutlich für die Verbreitung der Krankheit verantwortlich waren.

■ EPIDEMIOLOGIE

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) kommt weltweit vor. Die Inzidenz der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit liegt bei 1–3 Fällen auf 1.000.000 Einwohner und Jahr. Damit ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit für etwa jeden 10.000. Todesfall verantwortlich. Die durchschnittliche Anzahl registrierter Todesfälle durch die sporadische CJD pro Jahr und Million Einwohner liegt in Österreich (A) bei 1,4, in der Schweiz (CH) bei 1,7 und in Deutschland (D) bei 1,2 (Quelle: EuroCJD Jahre 1993–2013). Da die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vor allem ältere Menschen betrifft und der Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung wächst, ist eine stetige Zunahme der CJD-Inzidenz zu erwarten. Es existieren viele Regionen mit erhöhter CJD-Inzidenz. Hier liegt oft eine regionale Häufung von Mutationen des PrP-Gens vor, welche zu einer Veränderung der PrP-Aminosäuresequenz führt. Für sporadische und familiäre Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit konnte nie ein äußerer auslösender Faktor als Ursache gefunden werden. So wurde nie durch epidemiologische Studien bewiesen, dass der Verzehr von mit Scrapie infiziertem Schaf- oder Ziegenfleisch beim Menschen eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hervorrufen kann, obwohl es immer noch Spekulationen über diesen potenziellen Infektionsweg gibt. Von besonderem Interesse sind Jäger, die eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entwickeln und Kontakt zu Herden hatten, in denen bei bis zu 90 % des erlegten Wilds CWD-Prionen nachweisbar sind. Ob Prionkrankheiten von Hirschen und Elchen auf Kühe, Schafe oder direkt auf Menschen übertragen werden können, ist unbekannt. Versuche mit Nagetieren haben gezeigt, dass eine orale Infektion mit Prionen möglich ist, wobei dieser Infektionsweg im Vergleich zur intrazerebralen Inokulation ineffizient ist.

■ PATHOGENESE

Humane Prionkrankheiten wurden anfangs als neurodegenerative Erkrankungen unbekannter Ätiologie klassifiziert, denen lediglich pathologische Veränderungen des zentralen Nervensystems zugrunde liegen. Nachdem die Übertragbarkeit von Kuru und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) auf Primaten nachgewiesen worden war, begann man diese Erkrankungen zu den Slow-Virus-Infektionskrankheiten des zentralen Nervensystems zu rechnen. Obwohl für eine Untergruppe von CJD-Fällen eine familiäre Ursache beschrieben war, wurde die Bedeutung dieser Beobachtung durch die Erkenntnisse aus den neuen Transmissionsstudien verschleiert. Schließlich wurde die

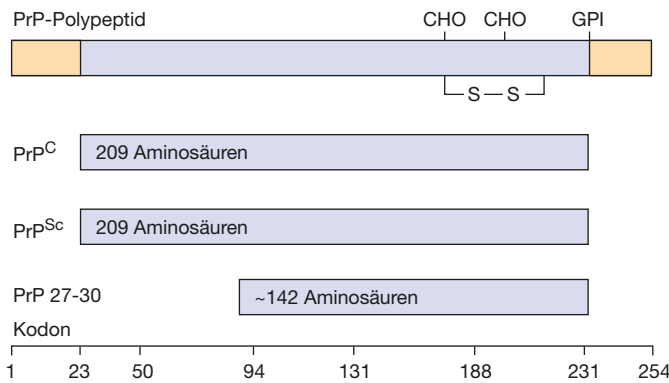


Abbildung 453e-2 Prionprotein-Isoformen. Balkendiagramm vom PrP-Molekül des syrischen Hamsters, das aus 254 Aminosäuren besteht. Nach Abspaltungen am NH₂- und COOH-Terminus bestehen sowohl PrP^C als auch PrP^{Sc} aus 209 Aminosäuren. Durch limitierte Proteolyse wird der NH₂-Terminus des PrP^{Sc}-Moleküls abgespalten, und es entsteht PrP²⁷⁻³⁰, das aus ungefähr 142 Aminosäuren besteht.

Bedeutung von erblicher Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch die Entdeckung von Mutationen im PrP-Gen dieser Patienten geklärt. Das Prionkonzept erklärt, wie eine Krankheit sowohl erblich als auch infektiös verursacht sein kann. Darüber hinaus ist das gemeinsame Kennzeichen aller Prionkrankheiten, ob sporadisch, dominant erblich oder infektiös erworben, der gestörte Metabolismus des Prionproteins.

Eines der wichtigsten Unterscheidungskriterien zwischen Prionen und Viren ist die Tatsache, dass beide Isoformen des Prionproteins durch ein chromosomales Gen codiert werden. Das menschliche *PrP*-Gen wird als *PRNP* bezeichnet und ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 lokalisiert. Eine limitierte Proteolyse von PrP^{Sc} führt zu einem kleineren, proteaseresistenten Molekül aus etwa 142 Aminosäuren, dem PrP²⁷⁻³⁰. PrP^C jedoch wird unter denselben Reaktionsbedingungen vollständig hydrolysiert (Abb. 453e-2). Wird PrP²⁷⁻³⁰ Detergenzien ausgesetzt, aggregiert es zu Amyloid. Prionamyloid, das durch limitierte Proteolyse und Extraktion mit Detergenzien erzeugt wird, kann nicht von Filamenten, die sich im zentralen Nervensystem zu PrP-Amyloidplaques aggregieren, unterschieden werden. Diese „Prion Rods“ und die PrP-Amyloidfilamente im Hirngewebe zeigen eine ähnliche ultrastrukturelle Morphologie und stellen sich nach Kongorotfärbung im polarisierten Licht grüngold und doppelbrechend dar.

Hauptsächlich wurden drei verschiedene Eintrittspforten für die Transmission von Prionen in den Körper beschrieben; oral, parenteral und direkt intrazerebral (iatrogen). Unter Laborbedingungen ist eine Übertragung über Aerosole ebenfalls möglich. Dies ist von praktischer Bedeutung für die Biosicherheitsstandards, beispielsweise im Rahmen von CJD-Obduktionen, welche konsequent eingehalten werden müssen. Nach peripherer Aufnahme spielt das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Es kommt zu einer Ansammlung und Replikation in lymphatischen Organen, follikuläre dendritische Zellen sind dafür die hauptsächlich verantwortliche Zelltyp. Prionen gelangen letztendlich über eine Invasion peripherer (vorwiegend autonomer) Nervenbahnen ins ZNS.

Ungeklärt sind noch immer die genauen Mechanismen, durch welche PrP^{Sc} zum Absterben von Neuronen im ZNS führt. Eine Vielzahl an experimentellen Ergebnissen zeigt, dass PrP^{Sc} seine Toxizität nur auf Zellen ausüben kann, welche PrP^C auf ihrer Oberfläche tragen. Demnach könnte ein realistischer therapeutischer Ansatz in der Suppression von PrP^C bestehen. Interessant in diesem Zusammenhang sind erste, kontrovers diskutierte Anhaltspunkte, dass PrP^C auch in die Pathogenese des Morbus Alzheimer involviert sein könnte.

Prionstämme

Bestimmte Prionstämme weisen unterschiedliche biologische Eigenschaften auf, die epigenetisch vererbt werden. Die Existenz verschiedener Prionstämme warf die Frage auf, wie vererbare biologische Information in einem anderen Molekül als Nukleinsäure enthalten sein kann. Prionstämme wurden durch eine spezifische Inkubationszeit sowie durch charakteristische Verteilungsmuster neuronaler Vakuolen definiert. Außerdem wurde gezeigt, dass das Muster der PrP^{Sc}-Ablagerung mit dem Profil der Vakuolisierung korreliert, woraufhin diese Muster ebenfalls zur Charakterisierung von Prionstämmen benutzt wurden.

Ein überzeugender Beweis, dass die stammspezifische Information in der Tertiärstruktur des PrP^{Sc} enthalten ist, kommt von Transmissionsstudien, in denen zwei verschiedene erbliche humane Prionkrankheiten auf Mäuse übertragen wurden, die ein chimäres Menschen-Maus-PrP-Transgen exprimieren. Bei fataler familiärer Insomnie hat das proteaseresistente PrP^{Sc}-Fragment nach Deglykosylierung ein Molekulargewicht von 19 kDa, während es bei familiärer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und den meisten sporadischen Prionkrankheiten ein Molekulargewicht von 21 kDa aufweist (Tab. 453e-3). Das unterschiedliche Molekulargewicht wurde auf verschiedene Spaltstellen für Proteasen am Aminoterminus der beiden humanen PrP^{Sc}-Moleküle zurückgeführt, die auf der unterschiedlichen Tertiärstruktur beruhen. Diese verschiedenen Konformationen waren zu erwarten, weil sich die Aminosäuresequenzen der Prionproteine unterscheiden.

Hirnextrakte von Patienten mit fataler familiärer Insomnie übertragen die Erkrankung auf Mäuse, die das chimäre Mensch-Maus-PrP-Transgen exprimieren, und induzieren die Bildung eines PrP^{Sc} mit einem Molekulargewicht von 19 kDa, während familiäre und sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei denselben Mäusen die Bildung von 21-kDa-PrP^{Sc} induzieren. Nach einer zweiten Passage bestanden diese Unterschiede weiter, was bewies, dass chimäres PrP^{Sc} in zwei verschiedenen Konformationen existieren kann, die sich in der Größe des proteaseresistenten Fragmentes widerspiegeln, auch wenn die PrP^{Sc}-Aminosäuresequenz gleich ist.

Diese Analysen wurden vertieft, als Patienten mit sporadischer fataler Insomnie (sFI) beschrieben wurden. Obwohl sie keine PrP-Genmutation aufwiesen, war ihr klinisch-pathologischer Phänotyp nicht von demjenigen der Patienten mit fataler familiärer Insomnie zu unterscheiden. Daneben ließ sich das 19-kDa-PrP^{Sc} in ihren Gehirnen nachweisen, und nach Übertragung dieser Prionkrankheit auf Mäuse, die ein chimäres Menschen-Maus-PrP-Transgen exprimieren, wurde PrP^{Sc} gefunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Phänotyp der Erkrankung durch die Konformation von PrP^{Sc} und nicht durch die Aminosäuresequenz bestimmt wird. PrP^{Sc} könnte dabei als Vorlage für die Konversion von PrP^C zu neu gebildetem PrP^{Sc} fungieren.

TABELLE 453e-3 Bestimmte Prionstämme von Patienten mit erblichen Prionkrankheiten und ihre Übertragung auf transgene Mäuse^a

Inokulum	Wirtsspezies	Wirt-PrP-Genotyp	Inkubationszeit (Tage ± SEM; n/n ₀)	PrP ^{Sc} (kDa)
Keines	Mensch	FFI (D178N, M129)		19
FFI	Maus	Tg (MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
FFI → Tg(MHu2M)	Maus	Tg (MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Keines	Mensch	fCJD (E200K)		21
fCJD	Maus	Tg (MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
fCJD → Tg(MHu2M)	Maus	Tg (MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

^a Tg(MHu2M)-Mäuse exprimieren ein chimäres Menschen-Maus-PrP-Gen.

Merke: Der klinisch-pathologische Phänotyp wird durch die Konformation von PrP^{Sc} im Zusammenspiel mit den Resultaten der Übertragungsstudien von humanen Prionen von Patienten mit FFI auf transgene Mäuse bestimmt.

Abkürzungen: Siehe Tabelle 453e-2.

Suttrop et al., Harrisons Innere Medizin (ISBN 978-3-940615-50-3), © 2016 ABW Wissenschaftsverlag

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

All rights reserved. Usage subject to terms and conditions of license.

Ausgehend von in Bakterien produziertem rekombinantem PrP (recPrP) wurden viele neue Prionenstämme generiert. In den entsprechenden Studien wurde recPrP zu Amyloidfibrillen polymerisiert und in transgene Mäuse inokuliert, die ein Wildtyp-Prionprotein überexprimieren. Mehr als 500 Tage später starben diese Mäuse an einer Prionenerkrankung. Die Inkubationszeiten dieser „synthetischen Prionen“ hingen bei den Mäusen von dem zur Polymerisation der Amyloidfibrillen verwendeten Verfahren ab. Hoch stabile Amyloide führten zu stabilen Prionen mit langen Inkubationszeiten und wenig stabile Amyloide zu Prionen mit kurzen Inkubationszeiten. Intermediär stabile Amyloide erzeugten Prionen mit intermediärer Stabilität und intermediären Inkubationszeiten. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studien, in denen die Inkubationszeiten von synthetischen und natürlichen Prionen direkt proportional zur Stabilität des Prionproteins sind.

Speziesbarriere

Die Erforschung der Rolle der Primär- und Tertiärstruktur von PrP für die Übertragung von Prionkrankheiten führte zu neuen Erkenntnissen über die Pathogenese dieser Krankheiten. Die PrP-Aminosäuresequenz bestimmt einen Teil der speziestypischen Eigenschaften der Prionen, zumal das Prion seine PrP^{Sc}-Sequenz vom letzten Säugtier erhält, in dem es sich repliziert hat. Die Primärstruktur von PrP ist wahrscheinlich am wichtigsten für die Tertiärstruktur von PrP^C. PrP^{Sc} hingegen scheint die Funktion einer Vorlage zu besitzen, indem es die Tertiärstruktur der aus PrP^C neu gebildeten PrP^{Sc}-Moleküle bestimmt. Die Diversität von Prionen scheint unterschiedliche Konformationen von PrP^{Sc} widerzuspiegeln und so könnte es sich bei Prionstämmen um unterschiedliche Konformationen von PrP^{Sc} handeln.

Im Allgemeinen ist die Übertragung von Prionkrankheiten von einer Spezies auf die andere ineffizient, dabei entwickeln nicht alle intrazerebral inokulierten Tiere die Erkrankung, und die Inkubationszeiten können sehr lange sein und sogar an die natürliche Lebenserwartung des Tieres heranreichen. Diese „Speziesbarriere“ für Übertragbarkeit korreliert mit dem Grad der Homologie zwischen der Aminosäuresequenz von PrP^C im inokulierten Wirt und derjenigen des PrP^{Sc} im Prioninokulum. Die Bedeutung dieser Sequenzhomologie zwischen Wirts- und Spender-PrP lässt darauf schließen, dass PrP^C während der Prionkonversion direkt mit PrP^{Sc} interagiert.

SPORADISCHE UND ERBLICHE PRIONKRANKHEITEN

Verschiedene Szenarien könnten die Entwicklung einer sporadischen Erkrankung erklären: (1) Theoretisch könnte die sporadische Erkrankungsform mit einer somatischen Mutation beginnen, wodurch ähnliche Prozesse ablaufen würden wie bei den Keimbahnmutationen der erblichen Erkrankung. Bei einer somatischen Mutation muss das mutierte PrP^{Sc} die Fähigkeit besitzen, Wildtyp-PrP^C anzugreifen. Dies ist bei einigen Mutanten möglich, bei anderen jedoch weniger wahrscheinlich. (2) In seltenen Fällen könnte die aktivierte Energiebarriere, die eine spontane Konversion von Wildtyp-PrP^C nach PrP^{Sc} verhindert, durchbrochen werden. Wenn man die Gesamtbevölkerung betrachtet, würden die meisten Individuen verschont bleiben und eine Inzidenz von etwa einem auf eine Million Einwohner vor allem bei den älteren Menschen wäre erklärbar. (3) PrP^{Sc} könnte in sehr niedrigen Konzentrationen auch in normalen Zellen vorkommen, wo es eine wichtige, wenn auch bislang unbekannt Funktion wahrnimmt. Dabei müsste die Konzentration so niedrig sein, dass sie dem Nachweis mit herkömmlichen Bioassays entgeht. Unter bestimmten Bedingungen wird dann der zelluläre Mechanismus zur Entfernung von PrP^{Sc} gestört, sodass die Bildungsrate von PrP^{Sc} die Abbaukapazität der Zelle überschreitet. Dieser dritte mögliche Mechanismus ist daher verlockend, weil PrP^{Sc} nicht als fehlgefaltetes Protein angesehen wird, sondern als ein alternativ gefaltetes Molekül mit eigener Funktion. Die zuvor beschriebene Vielzahl an konformationellen Zuständen, die PrP^{Sc} einnehmen kann, weist auf die Möglichkeit hin, dass PrP^{Sc} oder ein prionähnliches Protein an einem Prozess wie dem Kurzzeitgedächtnis beteiligt ist. Die konformationellen Zustände könnten an der Speicherung von Information in der Abwesenheit von Proteinbiosynthese beteiligt sein.

Bei erblichen humanen Prionkrankheiten wurden bislang mehr als 40 verschiedene Mutationen im *PRNP*-Gen gefunden, welche die Aminosäuresequenz verändern. Missense-Mutationen und Expansionen der repetitiven Oktapeptidsequenzen sind ebenfalls für familiäre Formen von Prionkrankheiten verantwortlich.

Obwohl die klinischen Krankheitsbilder innerhalb von Familien dramatisch variieren können, sind spezifische Phänotypen meist mit bestimmten Mutationen assoziiert. Ein klinischer Phänotyp, der nicht von der typischen sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zu unterscheiden ist, wird normalerweise bei Mutationen der Kodons 180, 183, 200, 208, 210 und 232 beobachtet. Mutationen der Kodons 102, 105, 117, 198 und 217 sind mit der GSS-Variante der Prionkrankheiten assoziiert. Die normale humane PrP-Sequenz enthält fünf repetitive Octa- oder Nonapeptidsequenzen. Insertionen von zwei bis zu neun zusätzlichen repetitiven Octapeptiden sind häufig mit variablen Phänotypen assoziiert; in diesen Fällen ist alles möglich – von einem Krankheitsbild, das genauso wie die sporadische CJD verläuft, bis zu einer langsam über viele Jahre progressiven Demenz. Eine Mutation im Kodon 178, die zum Austausch von Asparagin durch Aspartat führt, ist die Ursache der fatalen familiären Insomnie, wenn zugleich das polymorphe Kodon 129 desselben Allels für Methionin codiert. Eine typische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird hingegen beobachtet, wenn die D178N-Mutation auftritt, bei der Position 129 desselben Allels für Valin codiert.

HUMANE PRNP-GEN-POLYMORPHISMEN

Polymorphismen beeinflussen die Empfänglichkeit für sporadische, erbliche und infektiöse Formen von Prionkrankheiten. Der Methionin/Valin-Polymorphismus bei Position 129 beeinflusst nicht nur das Alter, indem bei einigen erblichen Prionkrankheiten Symptome auftreten, sondern bestimmt auch den klinischen Phänotyp. Der Einfluss des Kodon-129-Polymorphismus auf iatrogene und sporadische Formen von Prionkrankheiten wurde ebenfalls dokumentiert. Die Erkenntnis, dass Homozygotie des Kodons 129 für eine sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit prädisponiert, spricht für ein Modell der Prionproduktion, bei dem es bevorzugt zu PrP-Interaktionen zwischen homologen Proteinen kommt.

Eine Substitution des basischen Lysins an Position 218 des Mäuse-PrP führt zu dominant negativer Inhibition der Prionreplikation bei transgenen Mäusen. Dasselbe Lysin bei Position 219 wurde bei 12 % der japanischen Bevölkerung gefunden, die gegenüber Prionkrankheiten nahezu resistent zu sein scheint. Eine dominant negative Inhibition der Prionreplikation wurde auch bei Substitution des basischen Arginins an Position 171 gefunden; Schafe mit Arginin an dieser Stelle sind resistent gegen Scrapie, aber empfindlich gegenüber den BSE-Prionen, sofern diese intrazerebral inokuliert werden.

INFEKTIÖSE PRIONKRANKHEITEN

IATROGENE CREUTZFELDT-JAKOB-KRANKHEIT

Korneatransplantationen, Implantation kontaminierter Elektroenzephalogramm(EEG)-Elektroden und chirurgische Eingriffe haben zur versehentlichen Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auf den Menschen geführt. Korneatransplantate von Spendern mit inapparenter Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurden gesunden Empfängern transplantiert, die anschließend nach prolongierten Inkubationszeiten eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entwickelten. Dieselben unzureichend dekontaminierten EEG-Elektroden, welche bei zwei jungen Patienten mit therapieresistenter Epilepsie eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verursachten, führten nach 18-monatiger Inkubationszeit bei einem Schimpansen, dem diese Elektroden experimentell implantiert worden waren, zu einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Chirurgische Eingriffe könnten zu versehentlicher Inokulation von Patienten mit Prionen während der Operation geführt haben, wahrscheinlich nachdem Instrumente oder Apparate im Operationssaal während der Operation eines CJD-Patienten kontaminiert wurden. Obwohl die Epidemiologie dieser Studien daran denken lässt, gibt es keinen Beweis für solche Episoden. Während sich die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit offenbar nicht über Bluttransfusionen übertragen lässt, sind bereits vier Fälle von transfusionsbedingter Übertragung von nvCJD bekannt geworden. Die Dunkelziffer präsymptomatischer nvCJD-Träger lässt vermuten, dass solche Fälle künftig vermehrt auftreten werden.

Dura-mater-Transplantate

Mehr als 160 Fälle von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nach Übertragung von Dura-mater-Transplantaten wurden beschrieben. Man nimmt an, dass diese Transplantate von einem einzigen Hersteller stammen, dessen Herstellungsverfahren inadäquat für die Inaktivierung

rung humaner Prionen war. Ein Fall von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit trat bei einem Patienten nach Implantation einer Perikardplastik bei Trommelfellperforation auf.

Therapie mit humanem Wachstumshormon und hypophysärem Gonadotropin

Die Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch kontaminierte Präparate von humanem Wachstumshormon (hGH) aus menschlichen Hypophysen ist bei mehr als 180 Patienten zwischen 10 und 41 Jahren für eine fatale zerebelläre Störung mit Demenz verantwortlich. Diese Patienten hatten 4–12 Jahre lang alle 2–4 Tage Injektionen von hGH erhalten. Man nimmt an, dass diese Patienten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nach Injektionen von prionkontaminierten hGH-Präparaten entwickelten, wobei die mögliche Inkubationszeit zwischen 4 und 30 Jahren lag. Inzwischen wird nur noch rekombinantes humanes Wachstumshormon verwendet, sodass nicht länger die Gefahr einer Kontamination mit Prionen besteht. Vier Fälle von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind bei Frauen aufgetreten, die humane Hypophysengonadotropin erhalten hatten.

■ NEUE VARIANTE DER CREUTZFELDT-JAKOB-KRANKHEIT

Das regional begrenzte Auftreten sowie der zeitliche Zusammenhang zwischen BSE und nvCJD Fällen ließen an eine mögliche Übertragung von BSE-Prionen durch kontaminiertes Rindfleisch auf Menschen denken. Bislang sind mehr als 200 nvCJD-Fälle aufgetreten, und davon mehr als 80 % in Großbritannien. Weiterhin kamen Fälle von nvCJD bei Menschen vor, die in Frankreich, Irland, Italien, den Niederlanden, Portugal, Spanien, Saudi-Arabien, den Vereinigten Staaten von Amerika, Kanada oder Japan gelebt hatten bzw. aus diesen Ländern stammten.

Der stete Rückgang der Erkrankungszahlen in den letzten 10 Jahren spricht dafür, dass es in Europa keine Epidemie humaner Prionkrankheiten mit ähnlichen Ausmaßen wie BSE oder Kuru geben wird. Sicher ist jedoch, dass mit Prionen kontaminiertes Fleisch nicht in die menschliche Nahrungskette gelangen sollte.

Der überzeugendste Beweis, dass nvCJD von BSE-Prionen herührt, stammt aus Experimenten mit Mäusen, die ein bovines PrP-Transgen exprimieren. Sowohl BSE als auch nvCJD-Prionen sind effizient auf diese transgenen Mäuse übertragen worden. Im Gegensatz zu sCJD-Prionen konnte nvCJD nicht effizient auf Mäuse übertragen werden, die ein chimäres Menschen-Maus-Transgen exprimieren. Frühere Studien mit nicht transgenen Wildtypmäusen führten zu der Annahme, dass nvCJD und BSE dieselbe Quelle haben könnten, da beide Inokula die Krankheit mit ähnlicher, aber sehr langer Inkubationszeit übertrugen.

Die Versuche, den Ursprung der BSE- und nvCJD-Prionen aufzudecken, stützten sich vor allem auf Passage-Studien an Mäusen, von denen einige bereits oben beschrieben wurden, sowie auf Untersuchungen der Konformation und Glykolysierung von PrP^{Sc}. Eine Möglichkeit besteht darin, dass während des Herstellungsvorgangs eine bestimmte bovine PrP^{Sc}-Konformation durch ihre Hitzeresistenz selektiert wurde. Durch Verfütterung von Knochen- und Fleischmehl an Rinder, die anschließend geschlachtet wurden und deren Überreste erneut zu Tierkörpermehl verarbeitet wurden, gelangten die Prionen dann immer wieder in den Kreislauf. Die nvCJD ist durch den Schutz der Rindfleischversorgung in Europa fast vollständig verschwunden.

■ NEUROPATHOLOGIE

Die Gehirne von Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit weisen oft bei makroskopischer Betrachtung keinerlei erkennbare Veränderungen auf. Patienten, die einige Jahre lang überleben, zeigen eine Hirnatrophie variablen Ausmaßes.

Histologisch-mikroskopisch sind die pathologischen Hauptmerkmale der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit spongiforme Degeneration, Astrogliose und ausgedehnte Mikroglia proliferation. Das Fehlen einer Entzündungsantwort bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderen Prionkrankheiten ist ein wichtiges pathologisches Kennzeichen dieser degenerativen Erkrankungen. Die spongiforme Degeneration ist durch viele 1–5 µm große Vakuolen im Neuropil zwischen den Nervenzellkörpern charakterisiert. Der Begriff spongiform ist von spongiösen Veränderungen zu unterscheiden; Letzteres bezeichnet eine unspezifische Gewebsauflockerung wie sie beispielsweise im Rahmen eines hypoxischen Schadens zu sehen ist. Im Allgemeinen treten diese spongiformen Veränderungen im zerebralen Kortex, Putamen,

Nucleus caudatus, Thalamus und in der Molekularzellschicht des Kleinhirns auf. Die astrozytäre Gliose ist ein konstantes, wenn auch unspezifisches Kennzeichen von Prionkrankheiten. In mit CJD-Prionen infizierten Gehirnen findet sich eine ausgedehnte Proliferation fibröser Astrozyten in der gesamten grauen Substanz. Astrozytenfortsätze, die mit glialen Filamenten angefüllt sind, bilden ausgedehnte Netzwerke.

Amyloidplaques findet man bei etwa 10 % der CJD-Fälle. Aufgereinigte CJD-Prionen von Menschen und Tieren zeigen ultrastrukturell und histochemisch Eigenschaften von Amyloid, wenn sie während limitierter Proteolyse mit Detergenzien behandelt werden. Nach einer Passage einiger humaner CJD-Fälle aus Japan wurden Amyloidplaques in Maushirnen gefunden, welche sich immunhistochemisch mit gegen PrP gerichteten Antisera anfärben ließen.

Die Amyloidplaques bei Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) unterscheiden sich morphologisch von denjenigen bei Kuru oder Scrapie. GSS-Plaques bestehen aus einem zentralen dichten Amyloidkern, der kokardenartig von kleineren Amyloidglobuli umgeben ist. Ultrastrukturell bestehen sie aus einem radiären fibrillären Netzwerk aus Amyloidfibrillen mit nur geringer oder fehlender neuronaler Degeneration. Die Plaques können im gesamten Gehirn verteilt sein, finden sich aber am häufigsten im Kleinhirn. Sie liegen häufig in der Nachbarschaft von Blutgefäßen. Bei einigen GSS-Fällen wurde eine kongophile Angiopathie beschrieben.

Ein typisches Kennzeichen der nvCJD ist das Auftreten von floriden Plaques mit einem zentralen Kern aus PrP-Amyloid, der von Vakuolen umgeben wird, die wie Blütenblätter angeordnet sind (florid = blühend).

■ KLINISCHES BILD

Bei einem Drittel der Patienten treten unspezifische Prodromalsymptome, wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Angst, Schwindel, Übelkeit und unbestimmte Schmerzen auf. Die meisten CJD-Patienten präsentieren sich mit Defiziten höherer kortikaler Funktionen. Weitere definierende Symptome sind oft psychische Symptome wie Depression, Psychose und optische Halluzinationen. Diese schreiten fast immer innerhalb von Wochen oder Monaten zu einer schweren Demenz mit Gedächtnisverlust, eingeschränktem Urteilsvermögen und schweren Defiziten bei fast allen intellektuellen Funktionen fort. Einige Patienten zeigen entweder Sehstörungen oder zerebelläre Gang- und Koordinationsstörungen. Auf diese zerebellären Störungen folgt häufig schnell eine progressive Demenz. Sehstörungen beginnen häufig mit Verschwommensehen und verminderter Sehschärfe, worauf schnell eine Demenz folgt.

Weitere Symptome sind extrapyramidale Störungen (Rigidität, selten Maskengesicht oder choreatische Bewegungsstörungen); Pyramidenbahnzeichen (meist mild), epileptische Anfälle (meist generalisiert motorisch) und weniger häufig Hypästhesie, supranukleäre Blickparese, Optikusatrophy oder vegetative Symptome wie Gewichtsveränderungen, Schwitzen, Störungen der Temperaturregulation und Menstruationsstörungen.

Myoklonus

Bei den meisten CJD-Patienten (etwa 90 %) kommt es zu einem Myoklonus, der sich in unterschiedlichen Stadien des Krankheitsverlaufes manifestieren kann. Im Gegensatz zu anderen unwillkürlichen Bewegungen besteht ein Myoklonus auch während des Schlafes. Häufig kommt es zu Reflexmyoklonien, d. h. Myoklonien, die durch laute Geräusche oder helles Licht ausgelöst werden. Ein Myoklonus ist jedoch nicht spezifisch für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und tritt meist erst spät im Krankheitsverlauf auf. Eine Demenz mit Myoklonus kann ebenso bei der Alzheimer-Krankheit (Kap. 448), Demenz mit Lewy-Körperchen (Kap. 448), der Kryptokokkenmeningitis (Kap. 239) und bei der Myoklonus-Epilepsie Unverricht-Lundborg (Kap. 445) auftreten.

Klinischer Verlauf

In dokumentierten Fällen von versehentlicher Übertragung einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auf den Menschen entwickelten sich klinische Symptome nach einer Inkubationszeit von 1,5–2 Jahren. In anderen Fällen geht man von Inkubationszeiten von bis zu 30 Jahren aus. Die meisten CJD-Patienten überleben nach Beginn der klinischen Symptome 6–12 Monate, wobei die Überlebenszeit gelegentlich bis zu 5 Jahre beträgt.

■ DIAGNOSTIK

Die Kombination aus Demenz, Myoklonus und periodischen Potentialen im EEG bei einem 60-jährigen, afebrilen Patienten spricht im Allgemeinen für eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist nur das zentrale Nervensystem betroffen. Befunde wie Fieber, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytose oder Liquorpleozytose sollten den Arzt an eine andere Ursache der zentralnervösen Störungen denken lassen, obwohl es selten Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gibt, bei denen eine leichte Liquorpleozytose besteht.

Wichtige Abweichungen vom typischen CJD-Krankheitsverlauf kommen bei bestimmten erblichen und übertragenen CJD-Krankheitsformen vor. Bei der familiären Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind die Patienten im Durchschnitt bei Krankheitsbeginn jünger als bei der sporadischen Form. Beim Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom ist die Ataxie normalerweise das Hauptsymptom, während eine Demenz erst später im Krankheitsverlauf auftritt. Ein Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom kann sich früher als die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit manifestieren (Durchschnittsalter 43 Jahre) und ist typischerweise langsamer progredient als eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Es kommt meist innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tod. Die fatale familiäre Insomnie ist durch Insomnie und autonome Funktionsstörungen gekennzeichnet; eine Demenz kommt nur in der terminalen Krankheitsphase vor. Seltene Fälle sporadischer fataler Insomnie wurden beschrieben. Die nvCJD hat einen ungewöhnlichen klinischen Verlauf. Es kommt häufig zunächst zu psychiatrischen Prodromalsymptomen, eventuell visuellen Halluzinationen, früh entwickelt sich eine Ataxie, während eine deutliche Demenz meist ein Spätzeichen von nvCJD ist (siehe unten).

Die sichere Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit setzt zurzeit eine neuropathologische Untersuchung voraus. Die diagnostischen Kriterien (WHO 2013) einer wahrscheinlichen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit umfassen bestimmte klinische Symptome und Befunde apparativer oder laborchemischer Untersuchungen. So gehen neben den klinischen Symptomen EEG-Befunde und der Nachweis des Proteins 14-3-3 im Liquor in die diagnostischen Kriterien einer sCJD ein, bei der nvCJD sind es neben den klinischen Symptomen in erster Linie MRT-Befunde.

Aufgrund von neueren diagnostischen Möglichkeiten (RT-QuIC; siehe Abschnitt Labordiagnostik) ist es wahrscheinlich, dass diese Kriterien in der nächsten Zeit angepasst werden.

■ DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

Auf den ersten Blick können viele Krankheiten der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ähneln. Demenz mit Lewy-Körperchen (Kap. 448) wird relativ häufig fälschlicherweise für eine CJD gehalten. Dabei können sich die Patienten mit subakut auftretendem Delir, Myoklonus sowie extrapyramidalen Symptomen präsentieren. Andere neurodegenerative Erkrankungen (Kap. 448), die in differenzialdiagnostische Überlegungen mit einbezogen werden müssen, sind die Alzheimer-Krankheit, die frontotemporale Demenz, die kortikobasale Degeneration, die progressive supranukleäre Blickparese, die Zeroidlipofuszinose und die progressive myoklonische Epilepsie mit Lafora-Körpern (Kap. 445). Der fehlende Nachweis CJD-typischer Veränderungen in der FLAIR-MRT erlaubt in der Regel die Unterscheidung.

Die seltene Hashimoto-Enzephalopathie, die sich mit einer subakuten progressiven Enzephalopathie und einem Myoklonus mit periodischen triphasischen Komplexen im EEG manifestiert, sollte bei Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit immer ausgeschlossen werden. Die Diagnose wird anhand hoher Titer von Antikörpern gegen Thyreoglobulin und thyreoidale Peroxidase im Serum gestellt. Glukokortikoide führen zu einer Besserung der Symptome. Im Gegensatz zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit kommt es bei der Hashimoto-Enzephalopathie häufig zu Fluktuationen des klinischen Schweregrades.

Intrakranielle Vaskulitiden (Kap. 385) können fast alle bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auftretenden Symptome hervorrufen, manchmal ohne systemische Störungen. Ein Myoklonus ist bei zerebralen Vaskulitiden die Ausnahme, jedoch können fokale epileptische Anfälle zu Verwechslungen führen, andererseits fehlt der Myoklonus bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit häufig in den frühen Krankheitsstadien. Eine allmähliche Verschlechterung der Symptome, auffällige Kopfschmerzen, ein pathologischer Liquorbefund, fokale MRT- oder angiografische Veränderungen sprechen für eine Vaskulitis.

Paraneoplastische Syndrome (Kap. 122), insbesondere die limbische Enzephalitis, können sich wie eine CJD manifestieren. Oftmals treten diese Symptome auf, bevor ein Tumor diagnostiziert wird, in manchen Fällen wird niemals ein Tumor gefunden. Der Nachweis paraneoplastischer Antikörper ist dann der einzige Weg, paraneoplastische Syndrome von CJD abzugrenzen.

Weitere Erkrankungen, die eine CJD simulieren können, sind Neuroleues (Kap. 206), die HIV-Enzephalopathie (Kap. 226), die progressive multifokale Leukenzephalopathie (Kap. 164), die subakute sklerosierende Panenzephalitis, die progressive Röteln-Panenzephalitis, die Herpes-simplex-Enzephalitis (Kap. 164), ein diffuser intrakranieller Tumor (Gliomatosis cerebri; Kap. 118), die anoxische Enzephalopathie, durch Dialyse bedingte Demenz, Urämie, die hepatische Enzephalopathie, die Autoimmunenzephalopathie der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (VGKC) und die Intoxikation mit Lithium oder Bismut.

■ LABORDIAGNOSTIK

Die einzigen spezifischen diagnostischen Tests für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere humane Prionkrankheiten weisen PrP^{Sc} nach. Am häufigsten wird dazu eine begrenzte Proteolyse eingesetzt, welche PrP²⁷⁻³⁰ herstellt, das nach der Denaturierung mittels Immunoassay nachgewiesen wird. Der konformationsabhängige Immunoassay (CDI) basiert auf immunreaktiven Epitopen, die bei PrP^C exponiert, bei PrP^{Sc} jedoch versteckt sind. Beim Menschen kann die Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch eine Hirnbiopsie gesichert werden, bei der PrP^{Sc} nachgewiesen wird. Sofern kein PrP^{Sc}-Nachweis geführt wird, aber in einer Hirnbiopsie die bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit häufige Konstellation pathologischer Veränderungen gefunden wird (siehe oben, Neuropathologie), ist die Diagnose ziemlich sicher. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität des Cortical Ribboning und der signalreichen Basalganglien in der FLAIR und diffusionsgewichteten MRT für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit besteht bei Krankheitsverdacht kaum noch eine Indikation für eine Gehirnbiopsie. Da PrP^{Sc} nicht gleichmäßig im zentralen Nervensystem verteilt ist, bedeutet das Fehlen in einer kleinen Gewebeprobe nicht zwangsläufig den Krankheitsausschluss. Daher sollten bei einer Autopsie auch ausreichend Gewebeprobe entnommen werden, die dann sowohl mittels PrP^{Sc}-Immunoassay – vorzugsweise CDI – als auch immunhistochemisch untersucht werden können. Ob es möglich sein wird, einen Test zu entwickeln, der ante mortem, z. B. mittels CDI, PrP^{Sc} im Blut nachweist, ist unklar. Eine weitere Möglichkeit ist der Nachweis der PrP^{Sc}-Bildung im Muskel. Die PrP^{Sc}-Bildung scheint bei Mäusen auf die Streckmuskulatur begrenzt zu sein, während sie bei Hamstern weiter verteilt ist. Ob bei Menschen und Viehbeständen Muskeln gefunden werden, die grundsätzlich PrP^{Sc} enthalten, bleibt abzuwarten.

Zur Diagnosesicherung einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder familiärer Prionkrankheiten muss das PRNP-Gen sequenziert werden. Der Nachweis der Wildtyp-PRNP-Sequenz erlaubt die Diagnose einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, sofern anamnestic keine Hinweise auf eine Exposition gegenüber prionhaltigem Material vorliegen. Der Nachweis einer Mutation in einer Sequenz des PRNP-Gens, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führt, spricht für eine familiäre Prionkrankheit.

Der Liquorbefund ist fast immer unauffällig, wobei es zu einer minimalen Erhöhung der Proteinkonzentration oder zur geringgradigen Pleozytose kommen kann. Zwar ist das Stress-Protein 14-3-3 im Liquor der meisten Patienten mit sporadischer CJD erhöht, allerdings werden ähnliche Spiegel bei Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis, Multiinfarkt-demenz und Schlaganfall gefunden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ist das Protein 14-3-3 im Allgemeinen nicht erhöht. Im Serum mancher CJD-Patienten findet man ein erhöhtes S-100-Protein, aber wie bei 14-3-3 ist auch dieser Befund nicht spezifisch.

Die Konzentration an pathologischem Prionprotein im Liquor bei CJD-Patienten ist sehr gering, weshalb bis vor kurzem kein direkter Nachweis in dieser relativ einfach zugänglichen Patientenprobe möglich war. Basierend auf einem Amplifikationsschritt und dem Nachweis von entstandenen Prionaggregaten mithilfe des fluoreszierenden Farbstoffs Thyoflavin T ist die Analyse auf pathologisches Prionprotein im Liquor nun möglich. Im deutschsprachigen Raum wird diese als Real-Time „quaking-induced conversion“ (RT-QuIC) bezeichnete Methode bald in Ergänzung zum Nachweis einer 14-3-3 Erhöhung

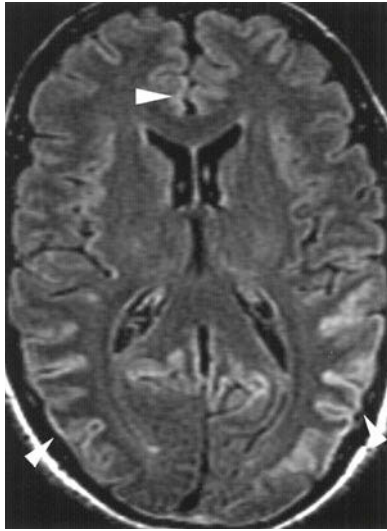


Abbildung 453e-3 MRT in T2-Wichtung (FLAIR-Sequenz) zeigt Hyperintensitäten im Kortex bei einem Patienten mit sporadischer CJD. Diese kortikalen Hyperintensitäten, zusammen mit Hyperintensitäten in den Basalganglien in der T2- oder in der Diffusionswichtung, können die Diagnose einer sporadischen CJD unterstützen.

im Liquor in der Routinediagnostik zur Verfügung stehen (im Nationalen Referenzzentrum für Prionenerkrankungen am Institut für Neuropathologie des Universitätsspitals Zürich voraussichtlich ab 2017).

Die Computertomografie (CT) kann unauffällig sein oder bei weit fortgeschrittenen Fällen eine kortikale Atrophie zeigen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist eine wertvolle Methode zur Unterscheidung von CJD von den meisten anderen differenzialdiagnostisch infrage kommenden Erkrankungen. In FLAIR-Sequenzen (*Fluid-attenuated Inversion Recovery*) oder in der Diffusionswichtung zeigen mehr als 90 % aller Patienten mit sCJD Hyperintensitäten in den Basalganglien und/oder im Kortex (Abb. 453e-3). Bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen treten diese Hyperintensitäten nicht auf, sie können jedoch in seltenen Fällen bei viraler Enzephalitis, paraneoplastischen Syndromen oder epileptischen Anfällen vorkommen. Treten diese sCJD-typischen Hyperintensitäten in der MRT zusammen mit weiteren diagnostischen Kriterien einer sCJD auf, ist die Diagnosestellung relativ einfach. Allerdings weisen nicht alle Patienten mit einer sCJD dieses typische Muster der Hyperintensitäten in der MRT auf. In diesen Fällen sind weitere diagnostische Verfahren notwendig.

Bei der nvCJD ist der kernspintomografische Nachweis von Hyperintensitäten im Thalamus, das so genannte „Pulvinar Sign“, von großer diagnostischer Bedeutung. Es hat eine Sensitivität von 78–90 % und eine Spezifität von 100 %.

Bei der nvCJD findet man unspezifische EEG-Veränderungen, aber nicht die für sCJD typischen periodischen Sharp-Wave-Komplexe. Der Nachweis von Protein 14-3-3 gelingt hier nur in etwa der Hälfte der Fälle. Ebenfalls im Liquor erhöht, aber unspezifisch für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, sind die neuronenspezifische Enolase und Tau.

Die Elektroenzephalografie (EEG) hilft oft bei der Diagnosestellung der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, jedoch weisen nur etwa 60 % der Patienten typische Befunde auf. In der frühen Krankheitsphase ist es meist unauffällig oder zeigt eine diffuse Theta-Aktivität. In weit fortgeschrittenen Fällen findet man repetitive tri- und polyphasische scharfe Wellen hoher Amplitude, ein Phänomen, das jedoch oft nur intermittierend auftritt. Diese werden als periodische Sharp-Wave-Komplexe (PSWCs) bezeichnet. Das Auftreten dieser stereotypen periodischen Potenziale, die 100–600 ms andauern und alle 1–2 Sekunden auftreten, macht die Diagnose einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sehr wahrscheinlich. Diese Potenziale treten oft symmetrisch auf, allerdings können auch Seitendifferenzen bezüglich der Amplitude vorkommen. Schreitet die Erkrankung fort, wird die Grundaktivität verlangsamt, schlechter strukturiert und diskontinuierlich.

■ VERSORGUNG VON CJD-PATIENTEN

Man muss betonen, dass die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit keine ansteckende Krankheit ist, dennoch ist sie übertragbar. Obwohl das Risiko einer versehentlichen Inokulation durch Aerosole sehr klein ist, soll-

ten Tätigkeiten, bei denen Aerosole entstehen können, in zertifizierten Biosicherheitslaboratorien durchgeführt werden. Für die Labor Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verlangen die meisten nationalen Behörden BL-2- oder BL-3-Biosicherheitsstandards. Das Hauptproblem bei der Pflege von CJD-Patienten ist die versehentliche Infektion von Pflegepersonal durch Nadel- und Stichverletzungen. Elektroenzephalografie- und Elektromyografienadeln sollten nach Untersuchungen an CJD-Patienten nicht wieder verwendet werden.

Für Pathologen und Sektionsassistenten besteht kein Grund, vor Autopsien von Patienten mit der klinischen Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zurückzuschrecken. Mikrobiologische Standards, wie hier beschrieben, zusammen mit spezifischen Empfehlungen für die Dekontamination, scheinen adäquate Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit CJD-Patienten und infektiösen Proben zu sein.

Im deutschen Sprachraum müssen CJD-Verdachtsfälle der zuständigen Gesundheitsbehörde gemeldet werden (A: Gesundheitsministerium; CH: Bundesamt für Gesundheit; D: zuständiges Gesundheitsamt des Bundeslandes). Nationale Referenzzentren führen im Austausch mit den staatlichen Behörden Referenzdatenbanken, verfügen über die nötigen Labore zur Sicherstellung der Biosicherheit und bieten verschiedene diagnostische Leistungen im Rahmen der Prionenerkrankung an (neuropathologische Diagnostik, Western Blotting zur Bestimmung von PrP^{Sc}, CJD-Obduktion, molekulare Diagnostik, Genetik). Sie sind die Anlaufstelle für Kliniker und externe pathologische Institute bei Fragen zur Versorgung von Patienten mit Prionenerkrankungen (A: Österreichisches Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionen-Erkrankungen [ÖRPE] in Wien; CH: Nationales Referenzzentrum für Prionenerkrankungen [NRPE] am Institut für Neuropathologie des Universitätsspitals Zürich [www.neuropathologie.usz.ch]; D: Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien [NRZ TSE] der Universitätsmedizin Göttingen sowie das Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München).

■ DEKONTAMINATION VON CJD-PRIONEN

Prionen sind extrem resistent gegenüber herkömmlichen Inaktivierungsstrategien, wobei eine gewisse Uneinigkeit über die optimalen Sterilisationsbedingungen besteht. Einige Forscher empfehlen, CJD-kontaminierte Materialien einmal mit 1N NaOH bei Raumtemperatur zu behandeln; wir hingegen halten dieses Vorgehen im Rahmen der Sterilisation für ungeeignet. Um Prionen zu sterilisieren, sollten die Materialien über 5 Stunden bei 134 °C autoklaviert oder für einige Stunden mit 2 N NaOH behandelt werden. Der Begriff *Sterilisation* impliziert die vollständige Destruktion von Prionen; jede Restinfektiosität stellt ein Risiko dar. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass an rostfreien Stahl gebundene sCJD-Prionen resistent gegenüber der Inaktivierung durch 2-stündiges Autoklavieren bei 134 °C sind. Werden die gebundenen Prionen vor dem Autoklavieren mit saurer, detergentienhaltiger Lösung behandelt, können sie inaktiviert werden.

■ PRÄVENTION UND THERAPIE

Es ist keine effektive Therapie zur Behandlung und Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bekannt. Die zurzeit erforschten therapeutischen Strategien zielen entweder auf die Hemmung der Aggregation von PrP^{Sc} (z. B. Pentosan Polysulphat und andere Polyanionen), auf die Beschleunigung des Abbaus von PrP^{Sc} (passive Immuntherapie mit Anti-PrP^{Sc}-Antikörpern), auf eine Amyloid hyperstabilisierende Funktion (luminescent conjugated polythiophenes) ab oder greifen an der toxischen Kaskade an, die durch das pathologische Prionprotein getriggert wird (Inhibitoren der „unfolded protein response“). Die Beobachtung, dass Phenothiazine und Acridine die PrP^{Sc}-Bildung in Zellkulturen verhindern konnten, führte zu klinischen Studien. Leider konnte Quinacrin die kognitive Verschlechterung bei CJD-Patienten nicht verlangsamen. Ursache ist vermutlich, dass die im Gehirn erzielten Wirkstoffkonzentrationen zu gering waren. Obwohl die Hemmung des P-Glycoprotein (Pgp)-(Genprodukt des MDR1-Gens, MDR = *Multiple Drug Resistance*)-Transportsystems eine beträchtliche Erhöhung der Quinacrin-Konzentration im Gehirn von Mäusen bewirkte, ließ sich die Inkubationszeit der Prionen dadurch nicht verlängern. Ob dieser Ansatz therapeutisch bei der Behandlung von CJD Patienten nutzen kann, bleibt abzuwarten.

Ebenso wie Acridine können auch Anti-PrP-Antikörper PrP^{Sc} aus Zellkulturen entfernen. Außerdem konnten diese Antikörper nach Injektion (passive PrP-Immuntherapie) oder Produktion durch ein Transgen bei Mäusen die Entwicklung einer Prionkrankheit verhindern, sofern die Prionen peripher, z. B. durch intraperitoneale Inokulation, zugeführt wurden. Leider waren die Antikörper bei Mäusen nach intrazerebraler Inokulation der Prionen in einer Studie unwirksam, jedoch konnte mittels einer intraventriculären Applikation von Antiprionenantikörpern in einer anderen Studie die Überlebenszeit verlängert werden. Passive Immunotherapien bleiben damit ein wichtiger Ansatzpunkt in der Erforschung von neuen Therapeutika. Mehrere Substanzen, wie Pentosanpolysulphat, Porphyrin und Phenolhydrazin, verzögern den Krankheitsbeginn bei Tieren, die intrazerebral mit Prionen inokuliert wurden, sofern sie in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Inokulation verabreicht werden.

PRIONARTIGE PROTEINE, DIE ZU ANDEREN NEURODEGENERATIVEN KRANKHEITEN FÜHREN

Immer mehr aktuelle Literatur weist darauf hin, dass neben PrP auch andere Proteine, wie Amyloid beta (A β), Tau, α -Synuklein und Huntingtin zu Prionen werden können (Kap. 444e) respektive zu der Gruppe der Prionoide gezählt werden können (siehe Einleitung). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass transgene Mäuse, die ein mutiertes Amyloid-Precursor-Protein (APP) exprimieren, etwa 1 Jahr nach Inokulation von synthetischen A β -Peptiden, die zu Amyloidfibrillen polymerisiert wurden, oder Extrakten aus dem Gehirn von Alzheimer-Patienten Amyloidplaques entwickeln, die Fibrillen aus Amyloid-beta-Peptid (A β) enthalten. Mutierte Tau-Aggregate in transgenen Mäusen und Zellkulturen können die Aggregation von Tau in Bündel, ähnlich Fibrillenbündeln und Pick-Körpern, auslösen, die bei Alzheimer-Krankheit, frontotemporalen Demenzen, Pick-Krankheit und einigen posttraumatischen Schädelverletzungen gefunden wurden, die jeweils vermutlich durch Prionisoformen von A β und/oder Tau verursacht werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom, denen fetale Substantia-nigra-Neurone transplantiert wurden, fanden sich etwa 10 Jahre nach der Transplantation in den transplantierten Zellen Lewy-Körperchen mit β -Sheet-reichem α -Synuklein. Diese Befunde sprechen für einen axonalen Transport des fehlgefalteten α -Synukleins mit Übergang in die transplantierten Neurone, wo es zur Aggregation des naszenten α -Synukleins zu Fibrillen führt, die sich zu Lewy-

Körperchen zusammenlagern. Diese Befunde sprechen ebenso wie Studien der Multisystematrophie (MSA) dafür, dass die Synukleinoopathien durch Prionen verursacht werden. Gehirnhomogenate von MSA-Patienten, die transgenen Mäusen injiziert wurden, übertrugen eine nach etwa 3 Monaten letal verlaufende Neurodegeneration, und rekombinantes Synuklein, das Wildtyp-Mäusen injiziert wurde, führte zur Ablagerung von Synukleinfibrillen.

Zusammenfassend gibt es immer mehr Belege dafür, dass Proteine, die zur Demenz vom Alzheimer-Typ, der Pick-Krankheit, den frontotemporalen Demenzen, der amyotrophen Lateralsklerose und sogar zur Chorea Huntington führen, alternative Konformationen aufweisen müssen, die sich selbst fortpflanzen. Jede dieser neurodegenerativen Krankheiten entsteht durch ein anderes Protein, dessen Konformation sich so ändert, dass es zum Prion wird. Prionen erklären viele der Eigenschaften, die allen neurodegenerativen Krankheiten gemein ist: (1) die mit dem Alter zunehmende Inzidenz, (2) die über Jahre konstante Progredienz, (3) die Ausbreitung von einer ZNS-Region auf eine andere, (4) Proteinablagerungen aus Amyloidfibrillen und (5) spät einsetzende hereditäre Formen der neurodegenerativen Krankheiten. Amyloidplaques mit PrP^{Sc} sind bei Menschen und Tieren ein nicht obligatorisches Merkmal von Prionkrankheiten. Außerdem korrelieren zwar die Amyloidplaques bei der Alzheimer-Krankheit nicht mit dem Ausmaß der Demenz, der Spiegel des löslichen (oligomeren) A β -Peptids korreliert aber mit dem Gedächtnisverlust und anderen intellektuellen Defiziten.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- AGUZZI A, BAUMANN F, BREMER J: The prion's elusive reason for being. *Annu Rev Neurosci* 31:439–77, 2008
- AGUZZI A, CALELLA AM: Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 89(4):1105–52, 2009
- AGUZZI A, O'CONNOR T: Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 9(3):237–48, 2010
- AGUZZI A, LAKKARAJU AK: Cell biology of prions and prionoids: a status report. *Trends Cell Biol* 26(1):40–51, 2016
- ORRU CD, WILHAM JM, VASCELLARI S, HUGHSON AG, CAUGHEY B: New generation QuIC assays for prion seeding activity. *Prion* 6(2):147–52, 2012