

BSE und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Hans A. Kretzschmar

Zusammenfassung

Ohne Zweifel ist die BSE eine oral übertragbare Krankheit der Rinder, die nach ihrem ersten Auftreten in Großbritannien jetzt mit viel geringerer Prävalenz in zahlreichen Ländern Europas beobachtet wird und die durch den Handel mit erregerehaltigen Futtermitteln vermutlich auch auf andere Kontinente verschleppt wurde. Alles spricht dafür, dass eine vorher nie beobachtete neue Prionkrankheit des Menschen, die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) und die BSE vom selben Erregerstamm verursacht werden, wenngleich der Übertragungsmodus, die mittlere Inkubationszeit und die molekularen Mechanismen der Prionvermehrung noch ungenügend bekannt sind. Maßnahmen zur Minimierung der weiteren Ausbreitung der BSE bei Nutztieren und der Übertragung auf den Menschen sind in den Ländern der Europäischen

Union getroffen worden. Ferner wird es in Zukunft darauf ankommen, die Forschung massiv zu fördern, um den Infektionsmechanismus aufzuklären, die Diagnostik zu verbessern, therapeutische Strategien zu entwickeln und die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Schlüsselwörter: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, BSE, Prion, Scrapie

Summary

BSE and the new Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease

There is no doubt that BSE is an orally transmissible disease of cattle which is now being observed in numerous European countries at a much lower prevalence than after its first appearance in the United Kingdom. International

commerce with infectious fodder may have spread the disease to other continents. The available evidence indicates that a previously unknown prion disease of humans, the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and BSE are caused by the same strain of infectious agent, although the mode of infection, the mean incubation time, and the molecular mechanism of prion amplification are insufficiently known. Measures have been taken in member states of the European Community to minimize the risk of further spread of BSE among farm animals and to humans. A continuous support of research will be necessary to elucidate the mechanisms of infection, to improve diagnosis, to develop therapeutic strategies, and to guarantee consumer safety.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, BSE, prion, scrapie

Seit dem Nachweis der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) in Deutschland herrscht Besorgnis über die Möglichkeit einer Epidemie der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD). Diese tödlich verlaufende Krankheit betrifft überwiegend junge Patienten. Epidemiologische und experimentelle Beobachtungen sprechen dafür, dass die vCJD ihren Ursprung in der BSE hat. Der Übertragungsmodus, die mittlere Inkubationszeit und die Anzahl der zu erwartenden Fälle sind unbekannt, und die Besorgnis ist groß. Die jetzt getroffenen Maßnahmen werden eine weitere Verbreitung der BSE bei Rindern unterbinden und das Übertragungsrisiko auf den Menschen minimieren. Gleichwohl müssen wir davon ausgehen, dass die BSE ein globales Problem ist und wir noch Jahre mit dieser Problematik leben müssen.

Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Diese Krankheit wird vorwiegend bei jungen Leuten beobachtet, das Durchschnittsalter ist um die 30, die jüngste Pa-

tientin war 14 der älteste Patient war 74. Die Betroffenen sind anfangs depressiv und ziehen sich zurück, sie haben häufig Dysästhesien oder Parästhesien (*Textkasten 1*) (12). CJD-typische Symptome wie Myoklonien und Demenz treten erst später auf, CJD-typische EEG-Veränderungen werden nicht beobachtet, das MRI zeigt spezifische Veränderungen im Pulvinar (*Abbildung 1*). Die sichere Diagnose ist derzeit nur durch Untersuchung des Gehirns möglich. Die neuropathologischen Veränderungen sind außergewöhnlich und zeigen ausgedehnte Ablagerungen des Prionproteins in verschiedenen Arealen des Gehirns in einer Form, wie sie bisher nur bei hereditären Fällen beschrieben sind. Zusätzlich finden sich „floride“ Plaques mit einer zentralen PrP-Ablagerung, die von Vakuolen umgeben ist, wie sie bei humanen Prionkrankheiten bislang in dieser Form nicht beobachtet wurden (*Abbildung 2*).

Die Hypothese, dass die vCJD vom selben Erreger verursacht wird wie die BSE muss heute als sehr wahrscheinlich

angenommen werden. Dies wurde durch Experimente, bei denen die BSE auf Makaken übertragen wurde und dort ein pathologisches Bild hervorrief, das der vCJD sehr ähnelt, unterstützt. Überträgt man die vCJD und die BSE auf Mäuse, rufen sie dort nach derselben Inkubationszeit ein identisches pathologisches Bild hervor, während sich die sporadische CJD und alle untersuchten Scrapie-Stämme deutlich davon unterscheiden (1, 10). Die Übertragungswege vom Rind auf den Menschen sind allerdings nicht bekannt. Man nimmt an, dass die bis jetzt in Großbritannien Erkrankten sich durch den Verzehr von erregerehaltigem Gehirn und Rückenmark infiziert haben. Andere Übertragungswege sind nicht definitiv ausgeschlossen.

Die mittlere Inkubationszeit bei der Übertragung der BSE auf den Menschen ist nicht bekannt. Sie wird wohl länger sein als bei der Übertragung innerhalb einer Spezies; beim Rind sind es fünf Jahre. Sehr lange Inkubationszeiten bis zu 40 Jahren wurden bei Kuru, einer vormals in Neuguinea durch rituellen Kannibalismus übertragenen Prionkrankheit, beobachtet. Da man

Institut für Neuropathologie (Vorstand: Prof. Dr. med. Hans A. Kretzschmar), Ludwig-Maximilians-Universität, München

Textkasten 1

Diagnostische Kriterien für die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

- I. A. Progressive neuropsychiatrische Störung
- B. Krankheitsdauer über 6 Monate
- C. Routineuntersuchungen legen keine alternative Diagnose nahe
- D. Kein Hinweis auf potenzielle iatrogene Exposition
- II. A. Frühe psychiatrische Symptome
- B. Persistierende sensorische Symptome
- C. Ataxie
- D. Myoklonie oder Chorea oder Dystonie
- E. Demenz
- III. A. Das EEG zeigt nicht die für die sporadische CJD typischen Veränderungen
- B. Das MRI zeigt bilateral hohe Signale im Pulvinar

Definitiv: IA (progressive neuropsychiatrische Störung) und neuropathologische Bestätigung einer vCJD
 Wahrscheinlich: I und D/E von II und IIIA und IIIB
 Möglich: I und D/E von II und IIIA

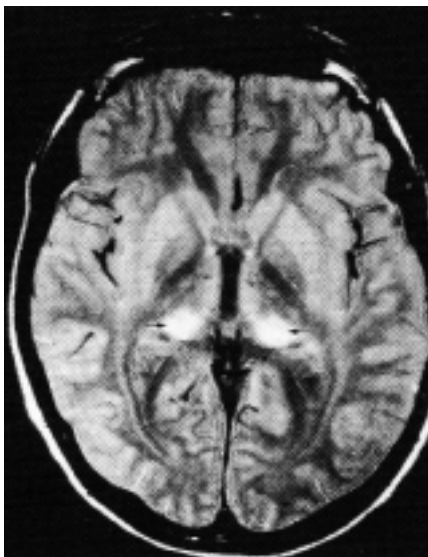


Abbildung 1. In Kernspinnuntersuchungen zeigen sich im Pulvinar bilateral und symmetrisch hohe Signale in axialen T2- und/oder protonengewichteten Aufnahmen (Pfeile). Diese Veränderungen fanden sich bei 20 von 26 untersuchten vCJD-Fällen (77 Prozent) in Großbritannien (aus [2] mit Genehmigung des Verlags).

die mittlere Inkubationszeit und die Art der Übertragung der BSE auf den Menschen nicht kennt, ist es unmöglich, seriöse Vorhersagen über den Verlauf der vielleicht zu erwartenden Epidemie zu machen.

Es gibt keine Hinweise für eine Übertragung der sporadischen CJD (sCJD)

durch Blut oder Blutprodukte. Bei dieser Form der CJD lässt sich PrP^{Sc}, also der entscheidende Bestandteil des infektiösen Agens, des Prions, mit bisherigen Untersuchungsmethoden nur im Gehirn, im Rückenmark und im Auge nachweisen. Ganz anders bei der vCJD: Hier finden sich PrP^{Sc}-Ablagerungen in den Tonsillen, in der Appendix und in anderen lymphoretikulären Organen. Der Erreger der vCJD könnte daher auch im Blut vorhanden sein. Entsprechende Untersuchungen dazu werden in Großbritannien und in Frankreich durchgeführt. Vorsorgliche Maßnahmen, die eine mögliche Verbreitung der vCJD über Blut oder Blutprodukte verhindern können, wurden in Deutschland bereits getroffen, weitere werden erwogen.

An der vCJD sind in Großbritannien bislang 83 Patienten verstorben (*Grafik 1*). Die Zahlen für die einzelnen Jahre zeigen einen ansteigenden Verlauf (1995: 3, 1996: 10, 1997: 10, 1998: 18, 1999: 15, 2000: 28 Erkrankungsfälle). Drei Fälle wurden in Frankreich beobachtet. In Deutschland wird die Epidemiologie der CJD seit 1993 systematisch untersucht, seit 2000 von der CJD-Suveillance Unit München/ Göttingen (München [H. Kretzschmar]: Neuropathologie und Genetik; Göttingen [S. Poser]: Klinik und Frühdiagnose). Diese Untersuchung wird in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut in Berlin durchgeführt, sie wird vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Am Institut für Neuropathologie der LMU München, dem Referenzzentrum für Prionkrankheiten der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie, werden die Gehirne der CJD-Patienten zentral ausgewertet. Es wurde bislang kein Fall der vCJD in Deutschland beobachtet. Wenn sich durch die jetzt durchgeführten Testverfahren herausstellen sollte, dass die BSE in Deutschland keine so seltene Erkrankung ist, wie früher angenommen, werden vCJD-Fälle auch in Deutschland nicht auszuschließen sein. Für die Entdeckung solcher Verdachts-

fälle ist die CJD Surveillance Unit natürlich auf die Zusammenarbeit mit Hausärzten, Neurologen, Psychiatern und Pathologen angewiesen. Die Bedeutung der Autopsie, durch die die vCJD eindeutig zu diagnostizieren ist, kann kaum genug betont werden. Unverständlicherweise wird dieses sehr effektive Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin immer seltener in Anspruch genommen. Anfragen zu Patienten, die unter nicht geklärten neurologischen Symptomen verstorben sind, und bei denen trotzdem keine Autopsie durchgeführt wurde, können

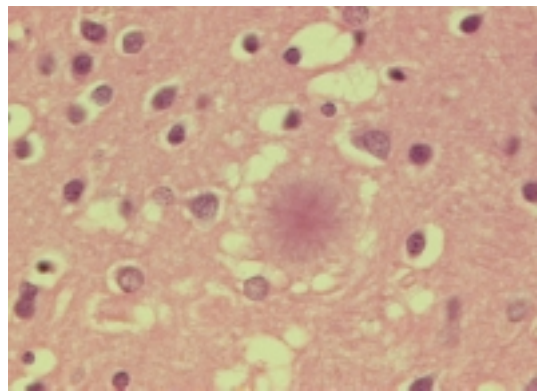


Abbildung 2. Globuläre Prionproteinablagerung mit umgebenden spongiformen Veränderungen, so genannte „floride Plaques“ bei einem Fall der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD). Diese floriden Plaques wurden bei allen untersuchten vCJD-Fällen gefunden. Sie werden beim Menschen nur bei der vCJD beobachtet und gelten als pathognomonisch (Präparat von J. Ironside, Edinburgh).

deshalb immer häufiger nicht beantwortet werden.

Eine kausale Therapie der Prionkrankheiten ist bis jetzt nicht bekannt. Die Therapieforschung wird von der Pharmaindustrie vernachlässigt, da man für so seltene Krankheiten wie die humanen Prionkrankheiten keinen zukünftigen Markt sieht. Dies mag sich durch das Auftreten der vCJD ändern. Gegenwärtig werden mehrere Ansätze verfolgt. Zum einen sind Substanzen bekannt, die in vitro, zum Teil auch in Zellkultur die Aggregation von PrP-Molekülen verhindern, oder sogar in Tierversuchen die Inkubationszeit verlängern. Es muss weiterhin an chemischen Modifizierungen dieser Substanzen gearbeitet werden, da sie überwiegend toxisch sind oder die Blut-Hirn-Schranke nicht gut passieren. Bei einem

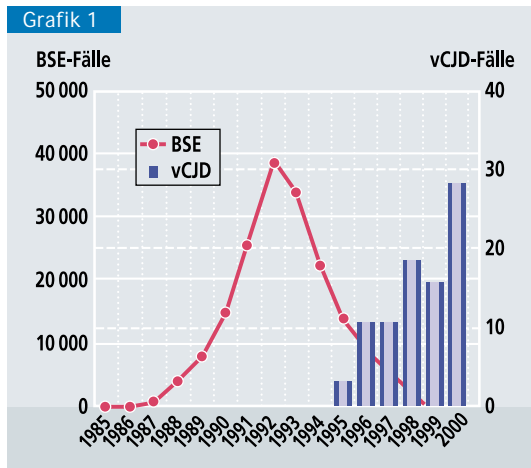
anderen experimentellen Ansatz versucht man, veränderte Prionproteine oder die entsprechenden Gene so einzusetzen, dass die krankheitsursächliche Konformationsänderung von PrP behindert wird. Schließlich wird versucht, das Immunsystem speziell gegen PrP zu aktivieren. Hier sind bereits Fortschritte zu verzeichnen (4).

Bovine spongiforme Enzephalopathie

Der Ursprung der BSE liegt im Dunklen. Die ältere Hypothese geht davon aus, dass Scrapie, die Traberkrankheit des Schafes, durch die veränderte Verarbeitung von Tiermehlen, insbesondere niedrigere Verarbeitungstemperaturen, auf Rinder übertragen wurde und dort die BSE auslöste. Die Suche nach dem Scrapie-Stamm, der am Anfang der BSE gestanden haben könnte, war bislang allerdings erfolglos. Die BSE könnte auch, ähnlich wie man das bei der sporadischen CJD annimmt, eine spontan entstandene Krankheit sein, die sich durch die veränderte Tiermehlaufbereitung in Großbritannien ausbreiten konnte. Wo auch immer der Ursprung der BSE sein mag, es besteht kein Zweifel, dass sie sich durch die Verfütterung von mangelhaft verarbeitetem Tiermehl über Großbritannien und Europa ausgebreitet hat. Die Verbreitung dieser Tiermehle über die Grenzen der Europäischen Union hinaus, auch auf andere Kontinente, und deren möglichen Folgen sollten analysiert und diskutiert werden. Wir müssen davon ausgehen, dass die BSE ein globales Problem ist. In welchem Ausmaß BSE maternell übertragen wird, oder ob es einen „dritten Weg“ gibt, ist nicht gut untersucht.

Der BSE-Erreger wurde beim Rind bislang nur im Gehirn, Rückenmark, Auge und im terminalen Ileum nachgewiesen. Der Nachweis wurde durch intrazerebrale Inokulation in Mäusen erbracht. Da diese Nachweismethode nicht sehr sensitiv ist, wissen wir nicht mit Sicherheit, ob in den anderen getesteten Organen, Geweben oder Flüssigkeiten geringe Erregermengen vorhanden sind.

BSE ist oral auf das Schaf übertragbar. Die Unterscheidung von BSE und



Bestätigte BSE- und vCJD-Fälle pro Jahr in Großbritannien

Scrapie im Schaf ist klinisch nicht möglich und gelingt bislang auch unter Einsatz laborchemischer Methoden nicht sicher. Da BSE vom Schaf auch auf den Menschen übertragbar sein könnte, sind spezifische Risikomaterialien vom Schaf nicht für den Verzehr freigegeben. Anders beim Schwein: BSE lässt sich zwar intrazerebral auf Schweine übertragen, oral jedoch nicht. Diese Behauptung beruht auf einem Fütterungsversuch mit insgesamt zehn Schweinen, die innerhalb von drei Tagen je 1,2 kg BSE-infiziertes Rindergehirn fraßen. Wenn man bedenkt, dass man über mögliche, genetisch bedingte Unterschiede in der Suszeptibilität verschiedener Schweinerassen nichts weiß, kann man obigen Versuch bestenfalls als unvollständig bezeichnen.

Die eingesetzten so genannten BSE-Schnelltests werden an Hirngewebe geschlachteter Tiere durchgeführt, ihre Sensitivität reicht aus, um bereits erkrankte Tiere zu identifizieren. Die Tests sind auch sensitiv genug, um zumindest einen Teil der Tiere in den letzten Monaten der Inkubationszeit zu identifizieren. Genaue Daten dazu gibt es gegenwärtig nicht. An sensitiveren Tests wird vielerorts intensiv gearbeitet. Da Untersuchungs-gewebe aus der Inkubationszeit der BSE nicht oder nicht in ausreichendem Maße vorhanden

ist, wird es allerdings noch länger dauern, bis die Tests zufriedenstellend validiert sind.

Das Ziel der Ausrottung der BSE wurde in verschiedenen Ländern unterschiedlich angegangen. In Großbritannien werden seit jeher nur die klinisch erkrankten Tiere getötet. In den übrigen Ländern der EU einschließlich Deutschland wird die Herdenkeulung durchgeführt, das heißt beim Nachweis eines erkrankten Rindes oder beim Vorliegen eines positiven Tests müssen alle Tiere in der Herde getötet und unschädlich beseitigt werden. Seit Juli 2001 kann die zuständige Behörde Ausnahmen zulassen. In der Schweiz wurden von 1990 bis 1996 nur die klinisch erkrankten Tiere getötet, von 1996 bis 1999 wurde die Herdenkeulung durch-

Textkasten 2

Prionkrankheiten bei Mensch und Tier

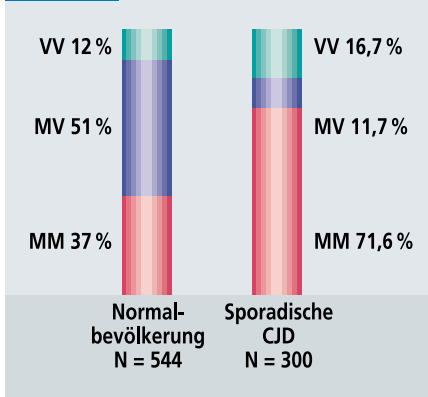
Prionkrankheiten des Menschen

Idiopathisch:	Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) Sporadic fatal insomnia (SFI, sporadische tödliche Insomnie)
Erworben:	iatrogene CJD (iCJD) (Neue) Variante der CJD (vCJD) Kuru
Hereditär:	Familiäre CJD (fCJD) Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) Fatal Familial Insomnia (FFI, tödliche familiäre Insomnie)

Prionkrankheiten im Tierreich

Scrapie („Traberkrankheit“):	Schaf, Ziege
Transmissible Mink Encephalopathy (TME):	Mink (nordamerikanischer Nerz)
Chronic Wasting Disease (CWD):	Hirsche in den Rocky Mountains: Mule Deer (Langohrhirsch) und Elk (Wapiti)
Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE):	Rind
Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE):	Hauskatze (auch einzelne Fälle bei Puma und Gepard)
Exotic Ungulate Encephalopathy:	Kudu, Nyala (aufgetreten in britischen Zoos)

Grafik 2



Polymorphismus am Codon 129 in der Normalbevölkerung und bei Patienten der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. M, Methionin; V, Valin

geführt, seitdem wird die Kohortenkeulung angewandt; das heißt es werden lediglich die Tiere einer Herde, die zwölf Monate vor und nach einem positiv getesteten Tier geboren wurden und die unmittelbar mit diesem Tier verwandten Tiere getötet und unschädlich beseitigt.

Ausgehend von den Erfahrungen in der Schweiz und in Großbritannien scheint die Kohortenkeulung eine genügende Sicherheit zu bieten. Dies wird damit begründet, dass in vielen

Herden nur wenige Tiere befallen waren, und zwar ganz überwiegend solche aus der „Geburtskohorte“. Darüber hinaus werden überall in Europa die Risikomaterialien („specified risk material“, SRM) von allen Schlachtrindern, die älter als zwölf Monate sind, entfernt und Fleisch nur von getesteten Tieren über 24 Monate beziehungsweise von nicht getesteten Tieren unter 24 Monaten zum Verkauf zugelassen.

Wenn, wie zu erwarten, bald sensitivere Tests auf den Markt kommen und neue Schlachtungstechniken angewendet werden, bei denen nicht mehr das Rückenmark eröffnet wird und dadurch die Sicherheit vor erregerehaltigem Material weiter erhöht wird, gibt es kaum noch überzeugende Gründe, der Herdenkeulung weiterhin das Wort zu reden.

Die Prionkrankheiten

Spongiforme Enzephalopathien des Menschen (*Textkasten 2*) wurden in den frühen 20er-Jahren unseres Jahrhunderts als seltene neurodegenerative Krankheiten von Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Jakob beschrieben. Bei einer der ersten Be-

schreibungen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), handelte es sich um einen familiären Fall, bei dem später eine Mutation des Prionproteingens nachgewiesen werden konnte. Die spongiformen Enzephalopathien des Menschen galten von Anfang an und für eine lange Zeit als rein neurodegenerative und erbliche Leiden. Erst in den 60er-Jahren, nachdem William Hadlow Ähnlichkeiten zwischen Scrapie bei Schafen und Kuru diskutiert hatte und Kuru experimentell auf Primaten übertragen worden war, konnte gezeigt werden, dass auch CJD, die in wesentlichen pathologischen Charakteristika der Kuru-Krankheit ähnelt, eine experimentell übertragbare Krankheit ist. Eine erbliche spongiforme Enzephalopathie, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS) des Menschen wurde erstmals 1981 experimentell auf Primaten übertragen. Das infektiöse Agens der Prionkrankheiten, das Prion, besteht aus einem körpereigenen Protein, dem Prionprotein (PrP^C), das in einem noch wenig verstandenen Prozess in eine infektiöse Proteinform (PrP^{Sc}) umgewandelt wird. Dies entspricht der Prionhypothese in ihrer einfachsten Form, sie ist sicher erst lückenhaft verstanden und

Tabelle

Molekulare Klassifikation der sporadischen CJD

PrP-Typ	Prozentualer Anteil des PRP-Genotyps	Erkrankungsalter (Jahre)	Dauer (Monate)	PSWC-Symptomatik (%)	Klinik	Pathologie
MM1 und MV1	7 0	65	4	80	Rasch progredienter Verlauf mit Demenz, Myoklonie, häufig Beeinträchtigung des Sehvermögens, häufig einseitiger Beginn	Spongiforme Veränderungen, „Synaptische“ PrP-Färbung
VV2	1 6	61	6,5	7	Erstsymptom häufig Ataxie, Demenz oft erst spät	Plaques-ähnliche und perineuronale PrP-Färbung
MV2	9	59	17	7	Ausgeprägte Ataxie und progressive Demenz	Kuru-Plaques
MM2-T	2	52	17	0	Insomnie und nächtliche Hyperaktivität, Ataxie und subkortikale Demenz	Atrophie des Thalamus und der Olive, Spongiosität minimal oder abwesend
MM2-C	2	64	16	0	Progressive Demenz	Große konfluierende Vakuolen
VV1	1	39	15	0	Progressive Demenz	Ausgeprägte spongiforme Veränderung im Kortex

M, Methionin; V, Valin (Polymorphismus an Codon 129 des PRP-Gens, die Zahlen beziehen sich auf Typ 1 und 2 des PRP^{Sc}); PSWC, Periodic Sharp Wave Complex

mag in dieser sehr simplen Darstellung auch nur unvollständig richtig sein.

Für die tägliche Praxis sind die Prionkrankheiten vor allem aus zwei Gründen von Bedeutung: Zum einen ist es wichtig bei der Differenzialdiagnose neurodegenerativer Krankheiten wie dem M. Alzheimer oder der Demenz mit Lewy-Körperchen an die Prionkrankheiten zu denken. Dabei sollte man sich vergegenwärtigen, dass mit modernen neuropathologischen Methoden auch Prionkrankheiten mit ungewöhnlicher Symptomatik wie etwa bei der familiären oder sporadischen tödlichen Insomnie und bei relativ jungen Patienten mit Sicherheit diagnostiziert werden können. Zum anderen hat die epidemiologische Überwachung der Prionkrankheiten im Zusammenhang mit der BSE an Bedeutung gewonnen.

Prionkrankheiten des Menschen können als hereditäre Erkrankungen, verursacht durch Mutationen des Prionproteingens (PRNP), als erworbene infektiöse Erkrankungen oder – in circa 90 Prozent der Fälle – idiopathisch (sporadisch) auftreten (13). Es sind über 25 verschiedene Punktmutationen und weitere Insertionsmutationen beschrieben, die mit einer Penetranz von 100 Prozent zu familiären Prionkrankheiten führen. Daneben kennen wir beim Menschen einen Methionin-/Valin-Polymorphismus an der Aminosäureposition 129 des Prionproteins. Dieser Polymorphismus bestimmt in gewissem Umfang die Suszeptibilität und Inkubationszeit der Prionkrankheiten beim Menschen. (1) Unter den Fällen der sporadischen CJD sind Methionin-homozygote Individuen im Vergleich zur Normalbevölkerung überrepräsentiert, wogegen Heterozygote unterrepräsentiert sind (Grafik 2) (3). Bei iatrogen übertragenen CJD-Fällen hatten Methionin-Homozygote eine kürzere Inkubationszeit als Heterozygote (5). Alle bislang untersuchten Erkrankungsfälle der vCJD waren Methionin-homozygot. Es liegt die Vermutung nahe, dass Methionin-/Valin-heterozygote Individuen eine längere Inkubationszeit und eventuell eine reduzierte Suszeptibilität gegenüber dem Erreger der vCJD haben. Auch bei Schafen wurden mehrere Polymorphismen des Prionproteins identifiziert, die

Textkasten 3

Diagnostische Kriterien für die sporadische CJD

- Die definitive Diagnose CJD kann derzeit nur durch Untersuchung des Hirngewebes erfolgen, und zwar durch eine neuropathologische Untersuchung einschließlich des Nachweises von PrP^{Sc} durch
 - immunhistochemische Darstellung mit spezifischen Antikörpern oder
 - durch Nachweis des PrP^{Sc} im Westernblot.
- Die Diagnose wahrscheinliche CJD wird gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Progressive Demenz und mindestens zwei der folgenden vier Veränderungen
 - Myoklonien
 - Visuelle oder zerebellare Veränderungen
 - Pyramidale oder extrapyramidale Dysfunktion
 - Akinetischer Mutismus und typische EEG-Veränderungen (periodische scharfe Wellen) unabhängig von der Dauer der klinischen Erkrankung und/oder Protein-14-3-3-Nachweis im Liquor bei einer klinischen Krankheitsdauer bis zum Tode von unter 2 Jahren.
- Die Diagnose mögliche CJD wird gestellt, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind. Progressive Demenz und atypisches oder nicht vorhandenes EEG und Verlauf unter 2 Jahren und mindestens 2 der folgenden vier klinischen Charakteristika: Myoklonie, visuelle oder zerebellare Störung, pyramidale/extrapyramidale Dysfunktion, akinetischer Mutismus.

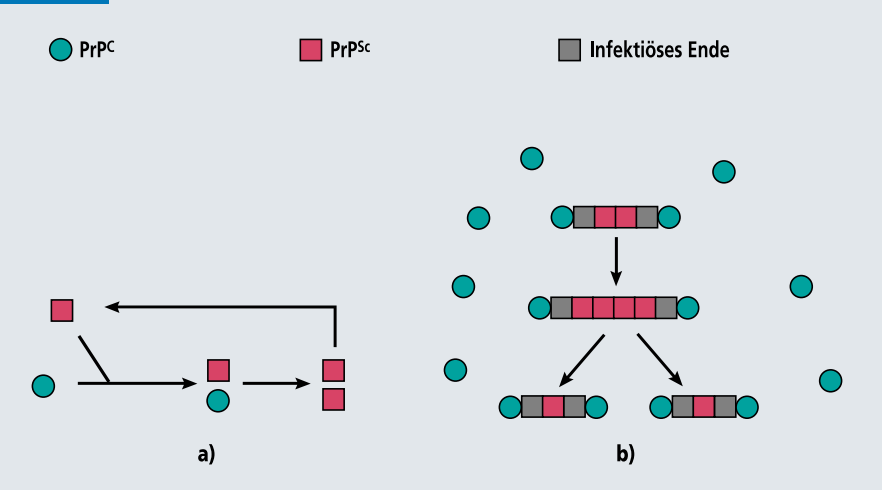
manche Tiere besonders anfällig gegenüber dem Scrapieerreger machen und andere Tiere relativ resistent. Beim Rind sind ebenfalls Polymorphismen des Prionproteins beschrieben; bemerkenswert ist, dass es nicht gelungen ist, einen Zusammenhang zwischen den Polymorphismen des bovinen Prionproteins und dem Auftreten der BSE herzustellen.

Die sporadische CJD betrifft vorwiegend Menschen im siebten Lebensjahrzehnt. Sie geht mit einer großen Zahl unterschiedlicher neurologischer Zeichen und Symptome einher. In frühen Stadien steht häufig eine Demenz im Vordergrund. Bei detaillierter Betrachtung lassen sich mehrere klinische und pathologische Subtypen klassifizieren,

die durch einen Methionin-/Valin-Polymorphismus am Codon 129 des Prionproteingens und zwei unterschiedliche Formen von PrP^{Sc} determiniert werden (Tabelle) (7). Die CJD führt nach kurzem klinischem Verlauf, häufig nach sechs Monaten, sehr selten nach länger als zwei Jahren, zum Tode.

Für die klinische Diagnostik hat sich die Bewertung besonders wichtiger Veränderungen nach einem einheitlichen Schema bewährt, das zu einer klinischen Klassifizierung in „wahrscheinliche“, „mögliche“ und „unwahrscheinliche“ Fälle führt. Dies bildet die Grundlage für die Vergleichbarkeit epidemiologischer Untersuchungen (Textkasten 3). Die sichere Diagnose kann derzeit nur durch neuropathologische

Grafik 3



Modelle der Prionreplikation. a) autokatalytisches Umfaltungsmodell, b) Nukleationsmodell

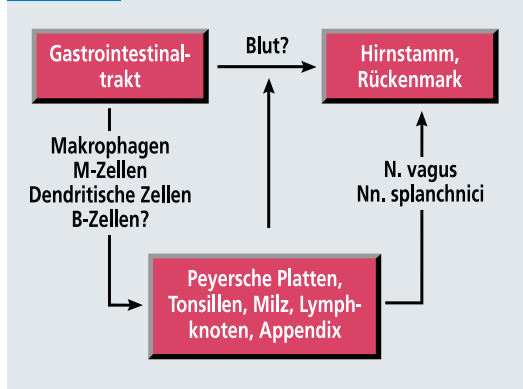
oder biochemische Untersuchung des Gehirns gestellt werden. Der Erreger, das Prion, lässt sich mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht im Blut und nicht sicher im Liquor nachweisen. Moderne Methoden der Einzelmolekül-erkennung mögen hier in absehbarer Zukunft zu großen Fortschritten führen. Eine israelische Arbeitsgruppe hat kürzlich im nichtinfektiösen Urin von Hamstern und Rindern sowie von Patienten mit einer erblichen CJD proteaseresistentes PrP nachgewiesen (11). Dieser Befund – obgleich völlig unverständlich – könnte die Grundlage für einen ganz neuartigen Lebendtest sein; er bedarf aber weiterer Bestätigung. Die kürzlich dargestellte zyklische Amplifikation von proteaseresistentem PrP könnte die Diagnose der Prionkrankheit revolutionieren (9). Vorläufig wird mit Surrogatmarkern im Liquor gearbeitet, die mit unterschiedlicher Spezifität für das Vorliegen einer Prionkrankheit sprechen. Am besten hat sich der Nachweis des 14-3-3-Proteins im Liquor bewährt, der in einem Westernblot-Verfahren durchgeführt wird (14). Der Nachweis dieses Proteins hat eine relativ hohe Spezifität und Sensitivität, er kann jedoch auch bei Herpes-simplex-Enzephalitis, hypoxischem Hirnschaden, intrazerebralen Metastasen, metabolischer Enzephalopathie und auch bei M. Alzheimer positiv sein. Mit Ausnahme des M. Alzheimer sind diese Erkrankungen klinisch ohne Schwierigkeiten von CJD zu unterscheiden. Unglücklicherweise ist der 14-3-3-Nachweis auch bei erblichen Prionkrankheiten und bei atypisch verlaufenden Prionkrankheiten mitunter negativ. Gerade in diesen Fällen ist es besonders wichtig, nach dem Tode des Patienten eine autoptische Untersuchung zu erwirken und schon zu Lebzeiten eine genetische Untersuchung durchführen zu lassen.

Molekularpathologie der Prionkrankheiten

Bei allen bislang untersuchten Säugtierarten wurde ein PrP-Gen (*prnp*) gefunden. Dieses Gen ist in der Evolution hochkonserviert, sogar bei Vogelarten wurde ein verwandtes Gen iden-

tifiziert. Gentechnologische Ausschaltung von *prnp* bei Knockout-Mäusen (*Prnp0/0*-Mäuse) führt bei diesen überraschenderweise nur zu subtilen Verhaltensänderungen, in Zellkulturuntersuchungen lassen sich in *Prnp0/0*-Zellen Veränderungen der Calciumhomöostase und Kaliumströme finden. Es mehren sich Hinweise darauf, dass PrP^C in der Oktarepeatregion in der N-terminalen Domäne des Proteins mehrere Kupferionen binden kann (6). Ei-

Grafik 4



Neuroinvasion. Der erste Schritt, die Überwindung der Darmwand, ist noch am wenigsten verstanden, hier könnten Makrophagen, M-Zellen oder dendritische Zellen eine wichtige Rolle spielen. In manchen Modellsystemen vermehren sich Prionen dann zunächst im lymphoretikulären System. Beispielsweise ist PrP^{Sc} bei der vCJD in Tonsillen und Appendix schon lange vor Ausbruch der klinischen Krankheit nachweisbar. Als Eintrittspforte in das ZNS ließen sich nach oraler Verabreichung im Tierexperiment der dorsale Vaguskerne und das Rückenmark in Höhe des Eintritts der Nervi splanchnici darstellen. Das bedeutet, dass Prionen das ZNS über die peripheren Nerven des Verdauungstraktes erreichen. Ein weiterer Weg direkt über das Blut oder bestimmte Blutzellen ist nicht ausgeschlossen.

ne wesentliche Funktion von PrP^C scheint im Transport von Kupferionen vom synaptischen Spalt in die Präsynapse zu bestehen. Isolierte Synaptosomen von *Prnp0/0*-Mäusen zeigen im Vergleich zu denen von Wildtypmäusen um die Hälfte verminderte Cu²⁺-Konzentrationen (5).

Die Prionhypothese, die 1982 von Stanley Prusiner aufgestellt wurde, erklärt in eleganter Weise die Entstehungsmechanismen infektiöser, hereditärer und spontan entstehender Krankheiten durch die Konformationsänderung des physiologischen PrP^C in die infektiöse Form, PrP^{Sc} (8). Dabei ist vieles noch unverständlich, der

Umwandlungsprozess von PrP^C zu PrP^{Sc} ist noch nicht *in vitro* gelungen, und die Prionhypothese ist deshalb bis heute nicht wirklich bewiesen. Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass höchstens sehr kurze Nukleinsäureabschnitte bis maximal 50 Nukleotide mit einer infektiösen Einheit assoziiert sein können und deshalb ein Virus als infektiöses Agens der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien nicht infrage kommt. Die Formierung infektiöser PrP^{Sc}-Moleküle scheint intrazellulär, nahe der Zelloberfläche vor sich zu gehen. Zwei Modelle wurden für diesen Vorgang vorgeschlagen (Grafik 3). Im so genannten Umfaltungsmodell (*refolding model*) kommt es zu einer Interaktion zwischen einem PrP^{Sc} und einem PrP^C-Molekül, bei der – unter Überwindung einer hohen Energiebarriere, vielleicht mithilfe von Chaperonen (Proteine, die an der Faltung von anderen Proteinen beteiligt sind) und unter vorübergehender Entfaltung – PrP^C dergestalt verändert wird, dass es die Konformation von PrP^{Sc} annimmt. Dieses Modell entspricht einer autokatalytischen Strukturumwandlung. Im „Nukleationsmodell“ vermehren sich aus PrP^{Sc} bestehende Amyloidketten in zwei Schritten. Die Aggregate binden als „Nuclei“ zunächst an ihren Enden PrP^C-Moleküle, welche dabei in PrP^{Sc}-Moleküle umgewandelt werden, ähnlich einer Polymerisation. Im zweiten Schritt zerfallen die Amyloidketten in kleinere Untereinheiten, wodurch es zu einer exponentiellen Vermehrung der infektiösen PrP^{Sc}-Einheiten kommt.

Ungeklärt sind auch die neurotoxischen Mechanismen, die zum Untergang einer großen Anzahl von Neuronen und schließlich zum Tod der betroffenen Organismen führen. *In vitro* sind bestimmte PrP-Peptide und Amyloid-Aggregate neurotoxisch für Nervenzellen. Diese Neurotoxizität ist von der PrP^C-Synthese der exponier-

ten PrP^C-Moleküle, welche dabei in PrP^{Sc}-Moleküle umgewandelt werden, ähnlich einer Polymerisation. Im zweiten Schritt zerfallen die Amyloidketten in kleinere Untereinheiten, wodurch es zu einer exponentiellen Vermehrung der infektiösen PrP^{Sc}-Einheiten kommt.

Ungeklärt sind auch die neurotoxischen Mechanismen, die zum Untergang einer großen Anzahl von Neuronen und schließlich zum Tod der betroffenen Organismen führen. *In vitro* sind bestimmte PrP-Peptide und Amyloid-Aggregate neurotoxisch für Nervenzellen. Diese Neurotoxizität ist von der PrP^C-Synthese der exponier-

ten Nervenzellen abhängig. Es ist jedoch keineswegs sicher, ob dies auch der entscheidende neurotoxische Mechanismus *in vivo* ist. Es gibt Argumente dafür, dass Pr^{PC} zusätzlich zur üblichen Orientierung an der Zelloberfläche – das heißt Verankerung des C-Terminus des Proteins über ein Glykosylphosphatidylinositol-Molekül an der extrazellulären Oberfläche – auch in einer transmembranen Form beobachtet werden kann (CtmPrP), dessen Konzentration mit neurodegenerativen Veränderungen gut korreliert.

Der Weg der Prionen nach oraler Aufnahme vom Gastrointestinaltrakt in das Zentralnervensystem ist noch nicht restlos geklärt (*Grafik 4*) (3), möglicherweise gibt es unterschiedliche Wege, die bei verschiedenen Spezies und Erregertypen (Strains) eine unterschiedliche Rolle spielen. Der erste Schritt, die Überwindung der Darmwand, ist noch am wenigsten gut verstanden, hier mögen Makrophagen, M-Zellen oder dendritische Zellen eine wichtige Rolle spielen. In manchen Modellsystemen vermehren sich Prionen dann zunächst im lymphoretikulären System. Beispielsweise ist Pr^{Sc} bei der vCJD in Tonsillen, Lymphknoten, Milz und Appendix schon lange vor Ausbruch der klinischen Krankheit nachweisbar. Als Eintrittspforte in das ZNS ließen sich nach oraler Verabreichung der dorsale Vaguskerne und das Rückenmark in Höhe des Eintritts der Nervi splanchnici darstellen. Das bedeutet, dass Prionen das ZNS über die peripheren Nerven des Verdauungstraktes erreichen. Ein weiterer Weg direkt über das Blut oder bestimmte Blutzellen ist keineswegs ausgeschlossen. Während sich also manche Teilstationen des Ausbreitungsweges der Prionen vom Gastrointestinaltrakt in das ZNS in den letzten Jahren klären ließen, sind bestimmte Details wie etwa die Rolle der follikulär dendritischen Zellen (FDC) sowie alternative Ausbreitungswege noch wenig erforscht. Diese Überlegungen sind nicht nur von theoretischen Interesse sondern können auch eine große Bedeutung bei der Entwicklung therapeutischer Strategien erlangen.

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 2001; 98: A 2576–2583 [Heft 40]

Literatur

1. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al.: Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 489–501.
2. Coulthard A, Hall K, English PT, Ince PG, Burn DJ, Bates D: Quantitative analysis of MRI signal intensity in new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Radiol* 1999; 72: 742–748.
3. Glatzel M, Aguzzi A: Peripheral pathogenesis of prion diseases. *Microbes Infect* 2000; 2: 613–619.
4. Heppner FL, Musahl C, Arrighi I, et al.: Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science* 2001; 293: (in press) PMID: 11546838.
5. Herms JW, Tings T, Gall S, et al.: Evidence of presynaptic location and function of the prion protein. *J Neurosci* 1999; 19: 8866–8875.
6. Kramer ML, Kratzin HD, Schmidt B, Romer A, Windl O, Liemann S, Hornemann S, Kretzschmar H: Prion protein binds copper within the physiological concentration range. *J Biol Chem* 2001; 276: 328–331.
7. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichenberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar HA: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Arch Neurol* 1999; 46: 224–233.
8. Prusiner SB: Prions. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998; 95: 13363–13383.
9. Saborio GP, Permann B, Soto C: Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001; 411: 810–813.
10. Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB: Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 15137–15142.
11. Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R: A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion disease. *J Biol Chem* 2001; 276: 31479–31482.
12. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921–925.
13. Windl O, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Skworz K, Arendt S, Oberdieck C, Bodemer M, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA: Molecular genetics of human prion diseases in Germany. *Hum Genetics* 1999; 105: 244–252.
14. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schroter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlerberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S: Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000; 48: 323–329.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Hans A. Kretzschmar

Institut für Neuropathologie

Referenzzentrum für Prionkrankheiten

Ludwig-Maximilians-Universität

Marchioninistraße 17

81377 München

E-Mail: Hans.Kretzschmar@inp.med.uni-muenchen.de

Referiert

Schmerz bei terminal kranken Patienten

Die ärztliche Versorgung von Patienten im Endstadium ihrer Krankheit konnte in den USA unter anderem durch Schmerzspezialisten verbessert werden. Dennoch scheint ein Großteil der Patienten noch nicht zufriedenstellend therapiert zu sein. Nach Auswertung der Daten einer standardisierten Befragung von 988 terminal kranken Patienten zeigte sich, dass immerhin 52 Prozent von ihnen in den letzten vier Wochen vor der ersten Befragung Kontakt mit ihrem ärztlichen Betreuer hatten und 20 Prozent sogar von Schmerzspezialisten behandelt wurden.

Die Hälfte der Patienten klagte in den Fragebögen über mäßige bis starke Schmerzen, doch nur knapp ein Drittel verlangte nach einer intensiveren Schmerztherapie. Die von den Patienten als sehr unangenehm empfundenen Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika (Verwirrung, chronische Obstipation), aber auch die immer noch sehr verbreitete Angst vor einer Abhängigkeit (besonders unter den schwarzen Studienteilnehmern), scheinen die Patienten dazu zu bewegen, auch große Schmerzen auszuhalten.

Präfinale Patienten beschrieben mehr schwere Schmerzzustände, insgesamt stand jedoch das Ausmaß der Schmerzen in keinem Verhältnis zu der Grunderkrankung (51 Prozent Tumorerkrankungen, 18 Prozent kardiale Erkrankungen und 11 Prozent COPD) oder der Erkrankungsdauer. Damit sind, so die Autoren, nicht nur die Onkologen gefordert, sich mit den komplexen Aspekten einer für den jeweiligen Patienten optimalen Schmerztherapie auseinander zu setzen.

goa

Weiss SC et al.: Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet* 2001; 357: 1311–1315.

Stefan C Weiss, Department of Clinical Bioethics, Warren G Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA, E-Mail: sweiss@nih.gov.