

Aufbau, Entstehung und Übertragung von Prionen

Prionen-Erkrankungen bei Mensch und Tier

Diagnostik und Therapie von Prionen-Erkrankungen

## Anhang A

# Prionen – ein Exkurs in die Welt der Proteine

In diesem Kapitel werden Ihnen die Prionen vorgestellt – was sie sind, wie sie entstehen und wie sie übertragen werden. Als Zusatz bekommen Sie einen kurzen Abriss über die ereignisreiche Geschichte der Prionen-Forschung und werden mit den einzelnen Erkrankungen vertraut gemacht, die diese »Erreger« verursachen können. Prionen sind keine Lebewesen und gehören somit (eigentlich) auch nicht hierher. Bevor die genaue Natur der »Erreger« geklärt war, wurden die Prionen-Erkrankungen als Slow-Virus-Infektionen bezeichnet, daher habe ich sie aus historischen Gründen doch mit ins Boot geholt.

## Infektiöse Proteine – mal ganz ohne Nukleinsäuren!

Die Abkürzung **Prion** ist von »**P**roteinaceous **i**nfectious **p**article« abgeleitet, auf Deutsch »infektiöses Protein-Partikel«. Normale zelluläre Prionen (**PrP<sup>c</sup>**, wobei das »c« für »cell« steht) werden von den Nervenzellen gebildet und lassen sich in der Membran der Nervenzellen und in Zellen des lymphatischen Systems nieder. Sie kommen physiologisch vor und sind nicht infektiös. Warum sie dort sind und was sie dort tun, ist noch nicht so ganz klar. Bekannt ist, dass sie bei allen Säugetieren und sogar schon bei Hefen vorkommen. Mitunter sind diese Proteine aber nicht so, wie sie sein sollten. Dann kann eine Prionen-Erkrankung die Folge sein. Solche Erkrankungen können

- ✓ **spontan** (ungeklärte Ursache) auftreten,
- ✓ durch eine Mutation im **Prion-Gen** (familiär bedingt) entstehen

- ✓ oder durch eine **Infektion** mit einem »**kranken**« **Prion** verursacht werden, zum Beispiel durch den Verzehr von infektiösem Rindfleisch, durch die Transplantation von Hornhäuten Infizierter oder die Verwendung von unzureichend aufbereitetem OP-Besteck.

Durch den Kontakt mit den krankhaft veränderten, pathogenen Prionen können die normalen Prion-Proteine ihre Form ändern und sich ebenfalls in pathogene Prionen umfalten (**PrP<sup>sc</sup>**, das »sc« steht für »scrapie«). Während das normale Prion aus vier  $\alpha$ -Helices besteht, besitzt die veränderte Variante lediglich zwei  $\alpha$ -Helices, hat dafür aber vier  $\beta$ -Faltblattstrukturen (Abbildung a.1). Durch diese **Konformationsänderung** wird das Protein weniger gut wasserlöslich und fällt schneller aus. Prionen enthalten übrigens weder RNA noch DNA.

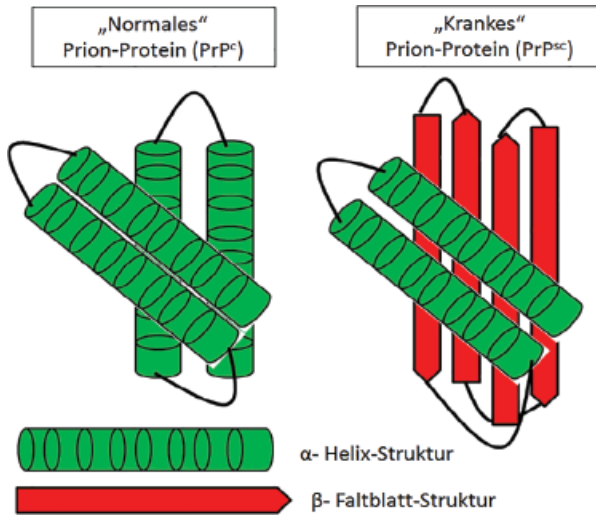
### Helices und Faltblätter – Protein-Origami

Die Ausdrücke » $\alpha$ -Helix« und » $\beta$ -Faltblatt« beschreiben die Sekundärstruktur von Eiweißen (Proteinen).

- ✓ **Primärstruktur** = Abfolge der einzelnen Aminosäuren in der Kette. Diese Reihenfolge ist genetisch festgelegt.
- ✓ **Sekundärstruktur** = Erste Faltung des Proteins. Die Form wird von der Abfolge der Aminosäuren in der Kette festgelegt. Eine Aminosäure geht nur mit bestimmten anderen Aminosäuren der gleichen Kette eine Verbindung ein. Die zwei häufigsten Formen sind:
  - **$\alpha$ -Helix**: Die Primärstruktur ist schraubenförmig gewunden. Die Verbindungen zwischen den Aminosäuren (Wasserstoffbrücken) liegen innerhalb der Struktur.
  - **$\beta$ -Faltblatt**: Die Primärstruktur liegt zickzackförmig vor. Die Verbindungen können in die Struktur hineinreichen oder nach draußen zeigen. Es ergeben sich völlig andere Eigenschaften des Moleküls.
- ✓ **Tertiärstruktur** = dreidimensionale Struktur des Proteins; diese entsteht aus der Verwindung der Sekundärstruktur. Hier verbinden sich die Seitenketten der Aminosäuren miteinander.
- ✓ Last, but not least, die **Quartärstruktur**. Sie ergibt sich aus dem Zusammenschluss von mehreren Proteinuntereinheiten.

Falls Sie mehr über Proteine, ihren Aufbau und ihre Synthese wissen möchten, kann Ihnen die »Biochemie für Dummies« wunderbar weiterhelfen.

Das pathogene Prion-Protein hat komplett andere Eigenschaften als das normale Prion. Während die normale Variante von den körpereigenen Enzymen (Proteasen) zerstört werden kann, können die pathogenen Prionen nicht zerstört und damit auch nicht entsorgt

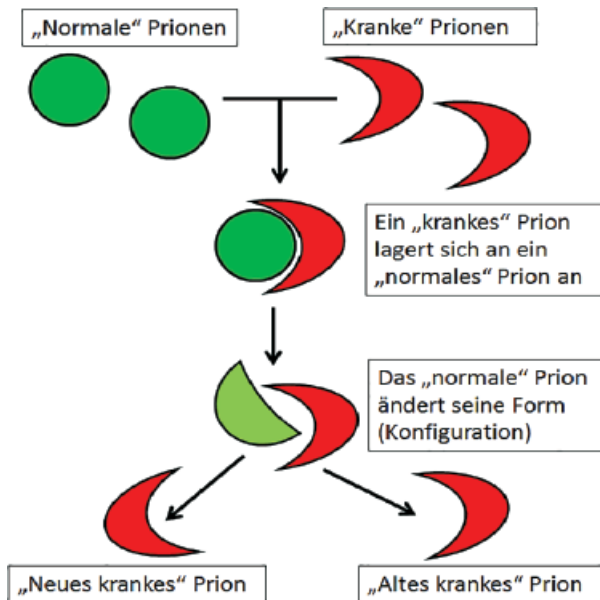


**Abbildung a.1:** Schematischer Aufbau eines normalen (rechts) und eines veränderten Prion-Proteins (links)

werden. Sie lagern und reichern sich in den Zellen an und lösen eine Amyloidose aus. Eine **Amyloidose** ist ganz allgemein eine Ablagerung von veränderten Proteinen in einem Gewebe, und zwar in Form kleiner Fasern. Diese Ablagerungen führen in der Regel zu einer Störung der Stoffwechselprozesse. Als Folge erleiden die Zellen irreparable Schäden und sterben ab. Daraus ergibt sich dann ein Funktionsverlust des betroffenen Organs. Die Prionen-Erkrankungen von Mensch und Tier werden unter dem Begriff »**Transmissible spongiforme Enzephalopathien**« (TSE, »übertragbare schwammartige Hirndegenerationen«) zusammengefasst. Sie enden immer (!) tödlich. Die veränderten Prionen sind im Gegensatz zu ihren normalen Vertretern sehr resistent gegenüber chemischen (Verdau durch Proteasen) und physikalischen (UV- und ionisierende Strahlung, 30 min bei Temperaturen über 130 °C) Einflüssen.

## Die Vermehrung von Prionen – reden wir über Gruppenzwang!

Woher das erste pathogene Prion kommt, sei einmal dahingestellt (spontanes Auftreten, familiär bedingt oder Infektion), aber dabei bleibt es nicht. Abbildung a.2 zeigt die Vermehrung von Prionen. Wie oben schon erwähnt, werden die normalen Prionen durch den Kontakt mit den pathogenen Proteinen zu einer Veränderung ihrer Form gezwungen. Aus ihnen werden nach Kontakt ebenfalls »krankmachende« Exemplare, die dann wiederum andere normale Prionen umwandeln können – quasi eine Art Domino-Effekt. Da die Krankheit auf körpereigenen Proteinen beruht, bleibt eine Immunantwort aus.



**Abbildung a.2:** Bei Kontakt mit pathogenen Prionen verändern die normalen Proteine ihre Form und werden ebenfalls zu pathogenen Prionen.

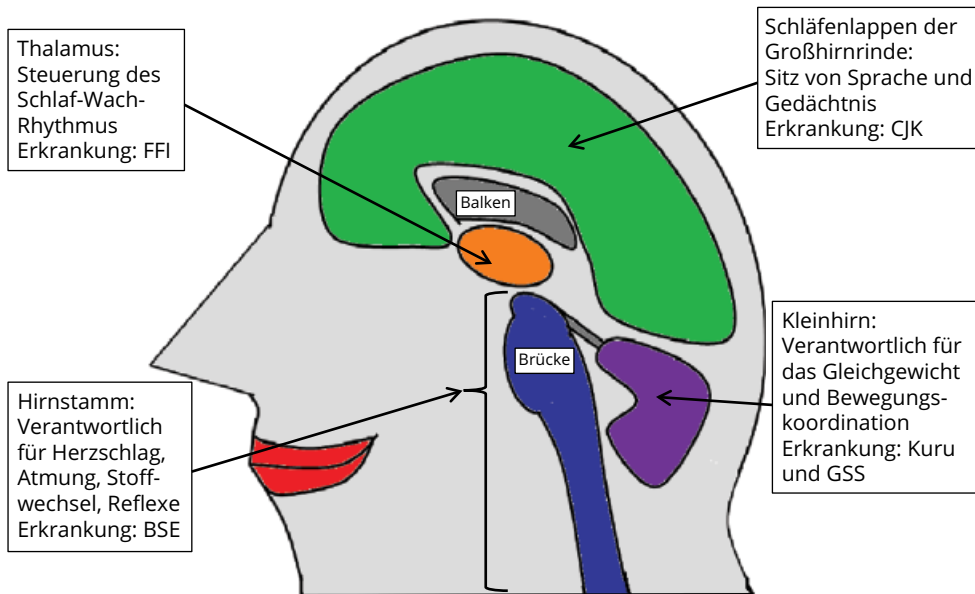
## Noch seltsamer als Viren

Im Jahr 1972 begann sich Prof. **Stanley B. Prusiner** für Prionen zu interessieren, als einer seiner Patienten an der **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)** starb. Aus der Literatur erfuhr er von Scrapie und Kuru. Als Erreger dieser Erkrankungen wurden damals langsam verlaufende Virus-Infektionen vermutet, allerdings gelang es nie, den Erreger nachzuweisen. Acht Jahre später extrahierte Prusiner mit seiner Arbeitsgruppe in San Francisco aus dem Gehirn von mit **Scrapie** infizierten Hamstern das infektiöse Agens. Sie unterzogen es einer Reihe von Nukleinsäure-(RNA-, DNA-)zerstörenden Tests. Trotz allem blieb der Erreger erstaunlicherweise infektiös. Daraus schlossen die Wissenschaftler, dass der Erreger hauptsächlich aus Proteinen bestehen müsse. Um ihn von den anderen bekannten Erregerklassen (Viren, Bakterien und andere) abzugrenzen, prägte Prusiner den Begriff »Prion«. Als Nächstes kam die Frage nach der Bauanleitung der Prionen auf. Wo verbarg sich hinter der Festung aus Proteinen die DNA oder die RNA? 1984 lösten zwei Arbeitsgruppen das Rätsel: die Gruppe um Prusiner zusammen mit dem Team von **Leroy Hood** am California Institut of Technology in Pasadena und das Team von **Bruce Chesebore** vom Rocky-Mountain-Laboratorium der amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstitute in Hamilton (Montana). Mit molekularen Sonden wiesen sie das Prion-Gen auf den Chromosomen in Säugetierzellen nach. Die Überraschung: Das Gen war die meiste Zeit über aktiv. Das heißt, dass in den Zellen das Prion-Protein praktisch immer gebildet wird. In den folgenden Jahren wurden weitere Gene gefunden, die für die normalen zellulären Prion-Proteine codieren. Eine

Frage war beantwortet, die nächsten drängen sich direkt auf. Wie vermehren sich die gefährlichen Prionen ohne DNA oder RNA? Wie kann man sich schützen? Wie können Prionen-Erkrankungen therapiert werden? Seit damals wurden einige Rätsel dieser seltenen »Erreger« gelöst. Bei anderen Fragen sind wir noch genauso ratlos, wie zum Beispiel bei dieser verzwickten Sache mit der Therapie.

## Prionen-Erkrankungen – es spielt sich alles im Kopf ab

In diesem Abschnitt werden Ihnen verschiedene Prionen-Krankheiten (auch Prionopathien oder Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE genannt) bei Mensch und Tier vorgestellt. Abbildung a.3 zeigt die Angriffspunkte der einzelnen Krankheiten.



**Abbildung a.3:** Schematische Darstellung des Gehirns mit den »Angriffspunkten« der Prion-Proteine

### Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) – weder Geist noch Körper sind willig

Die CJK (englisch: CJD) wurde nach den beiden Neurologen benannt, die diese Erkrankung in den Jahren 1920/21 erstmals beschrieben. Hans G. Creutzfeldt aus Kiel und Alfons Jakob aus Hamburg teilten die CJK in vier Formen ein.

- ✓ Bei der **sporadischen Form der CJK (sCJK)** ist die Entstehung unbekannt. Die Krankheit tritt im Alter von 30 bis 80 (im Durchschnitt von 68) Jahren auf. Die Patienten leiden unter einer raschen Zunahme von Demenz, dem Verlust der Bewegungskoordination (Ataxie), ruckartigen und kurzen Zuckungen einzelner Muskeln (Myoklonien) und **Pyramidenbahnzeichen**. Die Pyramidenbahnen sind Nervenfasern, die in der Großhirnrinde starten und sich bis zum Rückenmark hinziehen. Sie sind wichtig für willkürliche Bewegungsimpulse der Körpermuskulatur und unterbinden das Zustandekommen von Muskeleigenreflexen. Bei zunehmender Demenz führt diese Form in den meisten Fällen nach wenigen Monaten zum Tod.
- ✓ Die **familiär bedingte CJK** ist (was auch sonst?) erblich. Die Mutationen liegen im Prion-Gen (PRNP-Gen, das für PrP<sup>c</sup> codiert) auf dem Chromosom 20. Diese Form weist die gleichen Symptome auf wie die sCJK, tritt allerdings familiär gehäuft auf.
- ✓ Die **erworbene CJK (iCJK, i = iatrogene Übertragung)** zum Beispiel durch Hornhauttransplantationen von sCJK-Patienten oder der Übertragung durch unzureichend aufbereitete, kontaminierte Medizinprodukte (OP-Besteck). Die Symptome entsprechen der sCJK.
- ✓ Durch den Verzehr von **BSE-kontaminiertem** Rindfleisch kann die **vCJK** (v = Variante) ausgelöst werden. Diese Form beginnt mit psychiatrischen Symptomen, im Verlauf treten Demenz, der Verlust der Bewegungskoordination und Muskelzuckungen auf. Bei zunehmender Demenz und der Hemmung aller Sprechfunktionen (Stummheit, akinetischer Mutismus) führt diese Form ebenfalls zum Tod des Patienten.

## Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom – zum Glück gibt es Abkürzungen wie GSS

Der Neurologe Joseph G. Gerstmann (in Wien und New York tätig) beschrieb mit seinen beiden Mitarbeitern Ernst Sträussler und Isaac Scheinker erstmals die Erkrankung im Jahr 1936. GSS kommt extrem selten, dann allerdings **familiär gehäuft** vor, ist also vermutlich vererbbar. Die Degeneration des ZNS führt zur Geistesschwäche und zu einem Verlust der Bewegungskoordination. Der Tod tritt innerhalb von zwei bis sechs Jahren ein.

## Die letale (fatale) familiäre Insomnie (FFI) – schlaflos durchs Leben

Dieser Prionen-Erkrankung, die ausnahmsweise mal nicht nach ihren Entdeckern Elio Lugaresi, Rosella Medori und Pierluigi Gambetti benannt ist, liegt ebenfalls eine ererbte **Mutation** zugrunde. Wie der Name schon sagt, geht die Erkrankung mit Schlafstörungen bis hin zur Schlaflosigkeit einher. Zum Verlust der Bewegungskoordination, der Demenz und den unkontrollierten Muskelzuckungen tritt eine Unfähigkeit zum Essen auf. Auch die bereits im Abschnitt über die sCJK erwähnten Pyramidenbahnen werden hier geschädigt. Der Tod tritt typischerweise nach einem Jahr ein.

## Kuru – lachend in den Tod

Diese Erkrankung wurde im Jahr 1957 von Vincent Zigas und Carlteon Gajdusek beschrieben. Sie trat ab 1900 bei einem Eingeborenenstamm, den Fore, im Regenwald Neuguineas auf. Wahrscheinlich infizierten sich die Menschen durch den Verzehr von kontaminiertem Gehirn- und Rückenmarksgewebe beim **rituellen Kannibalismus**, bei dem während einer Trauerzeremonie der Verstorbene von den Angehörigen verspeist wird. Es wird vermutet, dass die weißen Siedler und Forschungsreisenden die Erkrankung mit auf die Insel brachten und von den Fore überfallen, getötet und verzehrt wurden. Als die Regierung den Kannibalismus 1957 verbot, ebte die Seuche ab. Sie hat heute nur noch eine historische Bedeutung, obwohl vermutet wird, dass die Opferbestecke, mit denen die Verstorbenen zerlegt wurden, noch immer infektiös sind. Nach einer Inkubationszeit von 4–40 Jahren traten unkontrolliertes Kichern, Demenz, ein Verlust der Bewegungskoordination und Zittern am ganzen Leib auf. Nach ein paar Monaten verstarben die Betroffenen.

### Prionen-Erkrankungen bei Tieren

Auch der Rest der Tierwelt hat mit den entarteten Prion-Proteinen zu kämpfen. Bekannt sind:

- ✓ Die **Traberkrankheit**, auch **Scrapie** genannt, ist die älteste bekannte Prionen-Erkrankung (seit 1732 in England, seit 1957 in Deutschland bekannt). Sie tritt bei Schafen und Ziegen auf. Die Übertragung ist noch unklar. Möglich wäre die Übertragung vom Muttertier über die Plazenta, während der Geburt oder durch die Muttermilch auf das Lamm. Innerhalb der Herde könnte sich die Erkrankung durch den Verzehr von infektiösen Nachgeburtsteilen ausbreiten. Den Namen hat diese Seuche durch den schwankenden trabenden Gang, da die Tiere ihre Bewegungen zuerst nicht mehr koordinieren und später noch nicht mal mehr stehen können. Neben der Schreckhaftigkeit leiden einige Tiere unter extremem Juckreiz. Dieser geht so weit, dass die Tiere sich das Fell aufscheuern und abkratzen. Daher kommt der zweite Name (englisch »scrape« = kratzen).
- ✓ Die **Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)**, von den Medien nicht ganz unzutreffend »**Rinderwahnsinn**« genannt, wurde im Jahr 1986 von Gerald A. H. Wells und John W. Wilesmith erstmals beschrieben. Diese schwammartige Veränderung des Rinderhirns wird wahrscheinlich durch die Verfütterung von Tiermehl aus mit Scrapie infizierten Schafen übertragen. Betroffene Tiere können ihre Bewegungen nicht mehr koordinieren, sie taumeln und stürzen. Auch psychische Veränderungen treten auf. Die Rinder werden ängstlich oder aggressiv, sie reagieren empfindlich auf Geräusche und Berührungen. 1985 trat diese Seuche erstmals in Großbritannien auf; in den Jahren 1992/93 erreichte sie ihren Höhepunkt. Seit 1994 die Verfütterung von Tiermehl an Wiederkäuer verboten wurde, gehen die Krankheitszahlen zurück.
- ✓ Die **Transmissible Mink Enzephalopathie (TME)** (übertragbare Enzephalopathie bei Nerzen) wurde im Jahr 1947 in den USA bei Zuchtnerzen (Nerze gehören

zur Familie der Marder, der amerikanische Nerz wird auch Mink genannt) entdeckt. Sie tritt nur sehr selten auf.

- ✓ Die »**Exotic Ungulate Encephalopathy**« (Enzephalopathie exotischer Klauentiere). Unter diesem Begriff werden übertragbare schwammartige Enzephalopathien bei einigen Antilopenarten (Nyala und Großes Kudu) zusammengefasst. Unter dieser Erkrankung litten einige Tiere in britischen Zoos.
- ✓ Die »**Feline spongiforme Enzephalopathie**« (FSE) tritt offiziell seit 1990 bei in Zoos lebenden Großkatzen und bei Hauskatzen in Britannien auf.
- ✓ Die »**Chronic Wasting Disease**« (CWD) kommt bei wild lebenden und in Gefangenschaft gehaltenen Elchen und Großohrhirschen in einigen Gebieten Nordamerikas vor.

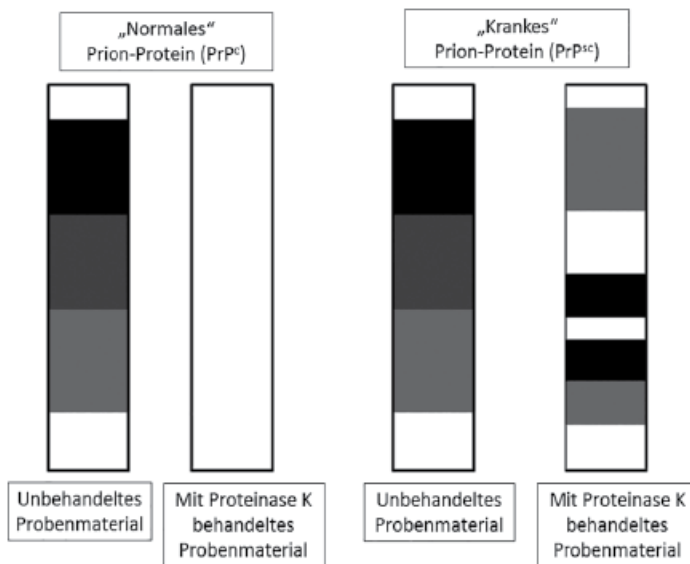
## Die Diagnostik von Prionen-Erkrankungen

Wie können Sie nun Prionen-Erkrankungen in der Klinik erkennen, und welche diagnostischen Hilfsmittel stehen Ihnen zur Verfügung?

- ✓ **Das klinische Bild (die Symptome):**
  - fortschreitende Demenz (Geistesschwäche)
  - Verlust der Bewegungskoordination
  - Schädigungen der Pyramidenbahnen (zusätzliche, pathologische Reflexe beim Auslösen eines anderen Reflexes)
  - kurze, unkontrollierte Muskelzuckungen (Myoklonien)
  - Sehstörungen
  - Hemmung aller Sprechfunktionen (akinetischer Mutismus)
  - bei FFS: Schlafstörungen bis Schlaflosigkeit
- ✓ **Elektroenzephalogramm (EEG):** Die Messung der Hirnströme kann pathologische Veränderungen aufweisen, diese sind aber nicht spezifisch für TSE.
- ✓ **Magnetresonanztomografie (MRT):** So können Sie sich die (relativ typischen) Veränderungen im Gehirn besser anschauen.
- ✓ **Liquoruntersuchungen** im Labor für Klinische Chemie: Die Routineparameter (Glukose, Zellzahl und Gesamt-Protein) sind meistens im Normalbereich. Einzelne Proteinarten können aber erhöht sein. Auch diese Werte sind nicht spezifisch für TSE, sondern lediglich ein Zeichen für das Absterben von Nervenzellen.



- ✓ **Hirnbiopsie** für die Histologie, um die typischen schwammartigen Veränderungen, eine reaktive Gliose (pathologische Ansammlung von Gliazellen, den Zellen des Hüll- und Stützgewebes) und den Nervenzellverlust im Gehirn nachzuweisen. Sie können das pathologische Prion-Protein auch mit spezifischen **Antikörpern** mit immunhistologischen Methoden (ähnlich der Immunserologie) markieren und nachweisen. Hierbei gilt: Ein negativer Befund schließt eine TSE nicht aus! Es kann ja sein, dass Sie bei der Entnahme der Biopsie zufällig eine gesunde Stelle erwischt haben.
- ✓ Nachweis des pathologischen proteaseresistenten Prion-Proteins aus Hirngewebe: Dafür wird das Material zuerst mit dem Enzym **Proteinase K** versetzt. Das normale Prion wird hierdurch komplett verdaut und somit zerstört. Das pathologische Prion-Protein hingegen ist durch seine veränderte Molekülstruktur proteaseresistent und bleibt zum größten Teil unversehrt. Das Ergebnis wird anschließend mittels einer Wanderung von Proteinen in einem elektrischen Feld in einer Matrix (Elektrophorese) und einer Immunoblotanalyse mit markierten Prion-Protein-AK sichtbar gemacht, wie in Abbildung a.4 schematisch gezeigt.
- ✓ **Die Genetik** untersucht die Polymorphismen (Veränderungen im Gen) auf den betroffenen Chromosomen. Je nach Subtyp des Prion-Proteins müssen Sie Zusatzuntersuchungen durchführen.



**Abbildung a.4:** Links: Normales Prion-Protein ist nach Auftrennung und Behandlung mit Proteinase K in der Elektrophorese nicht mehr nachweisbar, im Gegensatz zum pathogenen Prion-Protein (rechts).

Die aktuellen Diagnosekriterien und den Ansprechpartner im Referenzzentrum für Prionen-Erkrankungen erfahren Sie über die Internetseite des Robert-Koch-Instituts (RKI) [www.rki.de](http://www.rki.de).

## Prophylaxe und Therapie – wer wenig weiß, kann nicht viel tun

Eine spezifische Therapie gibt es nicht; Sie können nur symptomatisch behandeln. Als Prophylaxe ist hier vor allem der Schutz vor einer Übertragung zu nennen, zum Beispiel eine sorgfältige Auswahl von Blut- und Gewebespendern (was allerdings schwierig ist, da es noch keinen Labortest gibt, der bei der Spendertesting eingesetzt werden könnte).

Die Inaktivierung und Entfernung von Prionen von Oberflächen (zum Beispiel OP-Besteck) ist aufgrund ihrer außerordentlichen Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen eine Herkulesaufgabe. Es sollten mindesten zwei verschiedene Methoden verwendet werden: zum Beispiel eine Behandlung mit 2,5 % Natriumhypochlorit- oder 1M Natriumhydroxidlösung mit anschließender Dampfsterilisation bei kuschligen 134 °C für mindestens 18 Minuten. Allerdings bleibt anzumerken, dass einige Prionen selbst nach dieser Tortur noch infektiös bleiben. Ganz abzusehen davon, dass es keine Möglichkeit der Kontrolle der Sterilisationsmaßnahmen gibt, wie es in der Bakteriologie oder der Virologie möglich ist.



Der Verdacht, die Erkrankung und der Tod aufgrund von TSE sind **namentlich meldepflichtig!**



- ✓ **metabolische Ursachen**, zum Beispiel Wernicke-Korsakow-Syndrom = Enzephalitis im Erwachsenenalter durch Thiaminmangel (Vitamin B<sub>1</sub>)
- ✓ **toxische Ursachen**: Alkohol oder Drogen
- ✓ **infektiöse und entzündliche Ursachen**, zum Beispiel Enzephalitis durch Viren oder Bakterien
- ✓ **neurodegenerative Erkrankungen** wie zum Beispiel Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington = erbliche Erkrankung, die zu regelmäßigen, unwillkürlichen Bewegungen führt (»Veitstanz«)