

Ätiologie und Pathogenese der menschlichen Prion-Erkrankungen

Klinik und Poliklinik
für Neurologie
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden

Zusammenfassung

Prion-Erkrankungen zählen zur Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen. In den meisten Fällen treten sie sporadisch auf, seltener kommen sie als erbliche Formen vor oder können übertragen werden. Die menschlichen Prion-Erkrankungen zeigen klinisch sehr unterschiedliche Krankheitsbilder: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom, fatale familiäre Insomnie, sporadische fatale Insomnie, neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und Kuru. Eine Vielzahl klinischer und experimenteller Beobachtungen spricht

für die Annahme, dass es sich bei dem übertragbaren Agens der Prion-Erkrankungen um eine modifizierte pathologische Isoform des physiologischen Prion-Proteins (cellular prion protein, PrP^C), welches vom Wirts-eigenen Prion-Gen *PRNP* abgelesen wird, handelt.

Schlüsselwörter

Creutzfeldt-Jakob Krankheit, Prionen, Prion-Erkrankungen, Neurodegeneration

Prion-Erkrankungen (übertragbare oder transmissible spongiforme Enzephalopathien, TSE) können als einzige bekannte Erkrankungsgruppe sporadisch oder erblich auftreten und sind übertragbar. Sie nehmen somit eine nosologische Sonderstellung ein.

1. Pathophysiologische Grundlagen

Ursprünglich wurde angenommen, dass „langsame Viren“ die Erreger der spongiformen Enzephalopathien darstellen („slow virus“ Hypothese, Sigurdsson, 1954). Ein solcher Erreger wurde jedoch nie identifiziert. Gegen eine virale Ätiologie spricht zudem unter anderem die bemerkenswerte Widerstandsfähigkeit des infektiösen Erregers gegenüber verschiedenen Verfahren, die üblicherweise viruzid wirken (zum Beispiel ultraviolettes Licht, ionisierende Strahlen). Aufgrund der außergewöhnlichen Resistenz stellte Griffith Ende der sechziger Jahre die Hypothese auf, dass der Erreger der spongiformen Enzephalopathien lediglich aus einem replizierenden Protein ohne Nukleinsäure bestehe (Griffith, 1967). Diese These wurde später aufgrund experimenteller Befunde von Prusiner modifiziert. Er bezeichnete den infektiösen Erreger als Prion (proteinaceous infectious particles) (Prusiner, 1982). Für die experimentelle Bestätigung wesentlicher Bestandteile dieser Theorie erhielt Prusiner den Medizin-Nobelpreis. Die pathophysiologischen Grundlagen, die diesem ungewöhnlichen Verhalten zugrunde liegen, werden allerdings weiterhin kontrovers disku-

tiert (Aguzzi und Weissmann, 1997; Farquhar et al., 1998). Hauptbestandteil des übertragbaren Erregers ist gemäß der prion only-Hypothese eine modifizierte Form des physiologischen Prion-Proteins des Wirtes (prion cellular protein, PrP^C). Die physiologische Isoform PrP^C wird vom wirts-eigenen Prion-Gen (*PRNP*) kodiert, das beim Menschen auf Chromosom 20 liegt. PrP^C weist die selbe Aminosäuresequenz wie die pathologische Isoform auf. Die pathologische Isoform wird als „prion Creutzfeldt-Jakob-disease“ (PrP^{CJD}) bezeichnet. Physiologisches PrP^C und pathologisches PrP^{CJD} unterscheiden sich

voneinander lediglich in ihrer Tertiär- und Quartärstruktur, das heißt der räumlichen Anordnung des Proteins. Allerdings liegt beiden die gleiche Aminosäuresequenz zugrunde. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass das physiologische PrP^C vier zentrale α -Helices enthält. Das pathologische PrP^{CJD} hingegen weist einen höheren Anteil an β -Faltblattstruktur auf.

Die Umwandlung von PrP^C in PrP^{CJD} erfolgt durch die Einwirkung der pathologischen Isoform PrP^{CJD} auf die physiologische Isoform PrP^C (Abb. 1). Tatsächlich erkranken gentechnisch veränderte Mäuse, denen das physiologische PrP^C

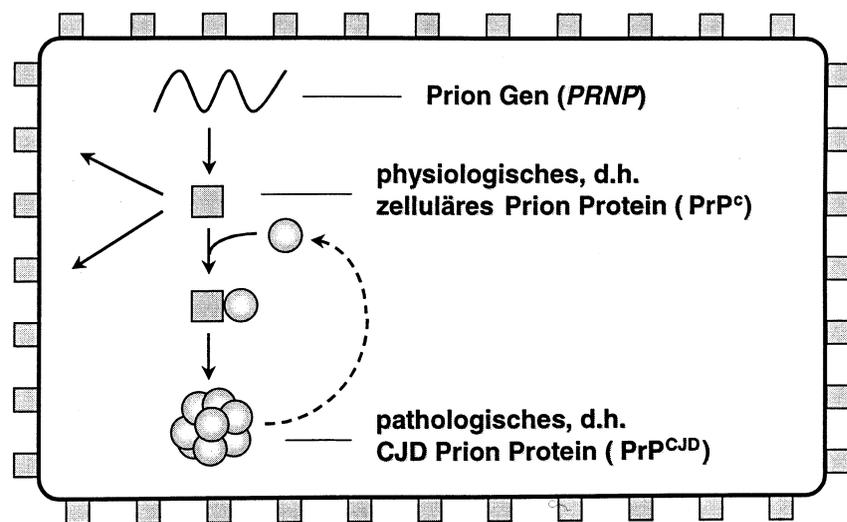


Abbildung 1: Das zelluläre Prion Protein (PrP^C) wird vom Wirts-eigenen Prion-Gen kodiert. Das Protein wird in der Zellmembran verankert. Die physiologische Funktion des Prion ist nicht vollständig geklärt. Die „prion only“-Hypothese besagt, dass PrP^C unter Einwirkung des pathologischen Prion Protein (PrP^{CJD}) seinerseits in pathologisches PrP^{CJD} umgewandelt wird. PrP^C und PrP^{CJD} unterscheiden sich nicht in ihrer Aminosäuresequenz, aber in ihrer räumlichen Struktur voneinander. PrP^{CJD} wird von außen zugeführt (zum Beispiel iatrogene CJD), entsteht spontan (zum Beispiel hereditäre CJD) oder wird infolge von Prion-Gen Mutationen gebildet (zum Beispiel hereditäre CJD).

fehlt, nach Inokulation des pathologischen PrP^{CJD} nicht an einer Prion-Erkrankung; das heißt, das physiologische PrP^C stellt für die Ausbildung einer Prion-Erkrankung eine notwendige Bedingung dar (Bueler et al., 1993). Neben anderen experimentellen Befunden bestätigten insbesondere diese Versuche wesentliche Bestandteile der „protein only“ Hypothese. Bei hereditären Prion-Erkrankungen (familiäre Creutzfeldt-Jakob Krankheit, Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom, fatale familiäre Insomnie) sind verschiedene, jeweils krankheitsspezifische, Mutationen innerhalb des Prion-Gens bekannt. Diese Mutationen erhöhen offensichtlich die Wahrscheinlichkeit, dass sich die pathologische Isoform PrP^{CJD} bildet und damit den Ausgangspunkt für die Umwandlung von physiologischem Prion-Protein PrP^C in pathologisches Prion-Protein PrP^{CJD} darstellt (Abb. 1). Im Fall iatrogenen Prion-Erkrankungen steht am Beginn des Umwandlungsprozesses die Aufnahme des pathologischen Prion-Proteins PrP^{CJD} über kontaminierte Instrumente oder Transplantate. Die Ursache spontan auftretender Prion-Erkrankungen (zum Beispiel sporadische Creutzfeldt-Jakob Krankheit, sporadische fatale Insomnie) ist unbekannt. Möglicherweise sind seltene Ereignisse wie somatische Mutationen im Prion-Gen für die Umwandlung des physiologischen Prion-Proteins PrP^C in das pathologische Prion-Protein PrP^{CJD} verantwortlich (Prusiner und DeArmond, 1994).

Die physiologische Isoform PrP^C ist von der pathologischen Isoform PrP^{CJD} auf der Grundlage herkömmlicher Verfahren, die Antikörper zur Unterscheidung von Proteinen verwenden, nicht zu differenzieren. Im Gegensatz zum physiologischen PrP^C weist das pathologische PrP^{CJD} eine partielle Resistenz gegenüber einem Eiweiß-verdauendem Enzym (zum Beispiel Proteinase K) auf. Ist nach einer definierten Proteinase K-Behandlung eine verkürzte Form des Prion-Proteins mit PrP-spezifischen Antikör-

pern nachweisbar, so handelt es sich bei diesem Protein um PrP^{CJD}. Dieses veränderte Verhalten der pathologischen Isoform wird diagnostisch bei der Identifizierung von PrP^{CJD} genutzt (Oesch et al., 1985). **Die definitive Diagnose einer Prion-Erkrankung** wird aufgrund der typischen histopathologischen Veränderungen postmortal gestellt (Budka et al., 1995; Weber und Aguzzi, 1997):

1. *spongiforme Veränderungen (kleine Vakuolen im Neuropil des zerebralen beziehungsweise zerebellären Kortex oder der subkortikalen grauen Substanz)*
2. *Neuronenverlust*
3. *astrozytäre Gliose*

2. Die menschlichen Prion-Erkrankungen

2.1 Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Die Erstbeschreibungen der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (Creutzfeldt-Jakob-disease, CJD) erfolgten durch die Namensgebenden deutschen Creutzfeldt und Jakob (Creutzfeldt, 1920; Jakob, 1921). Die Inzidenz ist mit ungefähr 1 : 1.000.000 Personen niedrig (Parchi et al., 1996). Das typische Erkrankungsalter liegt bei 50 - 60 Jahren. Männer und Frauen erkranken gleich häufig. Weniger als 10 % aller Fälle von CJD sind autosomal vererbt (Gajdusek, 1996). Diese hereditäre CJD ist nach Inokulation auf entsprechende Versuchstiere übertragbar. Es wurden verschiedene Punktmutationen (Codon 171, 178, 180, 200, 210 und 232) sowie Insertionen von Oktarepeats innerhalb des *PRNP*-Gens beschrieben (Abb. 2) (Gajdusek, 1996; Samaia et al., 1997).

Jeder Mensch kodiert auf seinen beiden Prion-Gen Allelen entweder für die Aminosäure Methionin oder Valin am sogenannten Codon 129 (ein Codon wird von drei Nukleotiden gebildet und enthält die Erbinformation für je eine Aminosäure). Dieser Polymorphismus am Codon 129 stellt keine Mutation dar. Vielmehr handelt es sich um ein Merk-

mal, das rein zufällig in der Bevölkerung verteilt ist (in Mitteleuropa: 50 % Methionin/Methionin. 10 % Valin/Valin und 40 % Methionin/Valin). Verschiedene Studien konnten mittlerweile zeigen, dass eine Homozygotie für Methionin beziehungsweise Valin am polymorphen Codon 129 des *PRNP*-Gens zur Entwicklung einer sporadischen oder iatrogenen CJD prädisponiert (Abb. 2) (Laplanche et al., 1994; Deslys et al., 1994; Palmer et al., 1991; Salvatore et al., 1994; Schulz-Schaeffer et al., 1996). Das selbe gilt für die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit.

Ungefähr 1 % aller CJD-Fälle wurden über infiziertes Material übertragen. So erfolgte eine Übertragung der Erkrankung durch kontaminiertes Wachstumshormon beziehungsweise kontaminierte Dura mater- oder Cornea-Transplantate. Die menschlichen Spender litten wahrscheinlich vor ihrem Tod an einer subklinischen Prion-Erkrankung. Nach der Verwendung kontaminierter Operationsinstrumente und der Implantation infizierter EEG-Silberelektroden ist es ebenfalls zur Übertragung von CJD gekommen (Gajdusek, 1996).

Die CJD ist im Allgemeinen durch eine rasch fortschreitende Demenz gekennzeichnet (Tab. 1). Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei fast allen Patienten zu Myoklonien. Diese lassen sich häufig durch plötzlich dargebotene sensorische Reize verstärken. Ungefähr 30 % aller Patienten klagen über neuropsychiatrische Symptome (Erschöpfung, Depressionen, Gewichtsverlust sowie Schlaf- und Appetitstörungen). Während früher Erkrankungsphasen sind die Patienten zudem häufig verwirrt und agitiert. Andere leiden unter Halluzinationen oder Illusionen. Bei vielen Patienten treten zudem Wesensänderungen, Störungen der Merkfähigkeit und später auch der Orientierung auf. Weiterhin können Aphasie, Alexie, Apraxie und Agnosie auftreten. Extrapyramidale Symptome (Rigor, Tremor, athetotische und choreatiforme Bewegungsstörungen) sind eben-

falls häufig nachweisbar. Als Zeichen der zerebellären Beteiligung kommt es zudem vielfach zu Ataxie, Sprechstörung, Intentionstremor sowie Dysdiadochokinese (Scheid, 1983; Gajdusek, 1996).

2.1.2. Zusatzuntersuchungen bei CJD

2.1.2.1. Elektroenzephalografie

Nahezu 60 bis 80 % der Creutzfeldt-Jakob Patienten entwickeln charakteristische EEG-Veränderungen. Diese bestehen in generalisierten 0,5 - 2Hz bi-/triphasischen periodischen Komplexen, die häufig synchron mit Myoklonien auftreten. Sie sind aber auch bei Patienten nachweisbar, die keine Myoklonien aufweisen (Scheid, 1983; Gajdusek, 1996). Die beschriebenen EEG-Veränderungen wurden nie bei Kuru, der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit oder bei klassischem Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom gesehen. Eine durch die WHO initiierte Stellungnahme von Fachleuten schlägt folgende EEG-Kriterien vor (Anonymus, 1998):

- Streng periodische Aktivität
 - die Variabilität der zwischen den Komplexen gelegenen Intervalle ist < 500 ms
 - die periodische Aktivität hält für eine mindestens 10 s dauernde Periode an
 - bi- oder tri-phasische Gestalt der periodischen Komplexe
 - die Mehrzahl der Komplexe rangiert zwischen 100 und 600 ms
 - periodische Komplexe können generalisiert oder lateralisiert auftreten, aber nicht regional oder asynchron.
- Diese CJD-typischen EEG – Veränderungen treten selten bei anderen Erkrankungen (zum Beispiel metabolischen Erkrankungen) auf.

2.1.2.2. Laboruntersuchungen

Die Routineparameter im Blut sind zu meist unauffällig. Bei einem Drittel der CJD-Patienten sind die Leberwerte (insbesondere Transaminasen) aus unbekanntem Gründen leicht erhöht (Anonymus, 1998).

Der Liquor enthält typischerweise keine

entzündlichen Zellen. Es kommt aber in ungefähr einem Drittel der Fälle zu erhöhten Eiweißwerten im Liquor. Üblicherweise sind keine oligoklonalen Banden nachweisbar (Anonymus, 1998). Ein Anstieg der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) und des Protein tau im Liquor weisen auf einen raschen Neuro nenerfall hin, wie es bei einem typischen Krankheitsverlauf einer Prion-Erkrankung zu erwarten ist (Weber et al., 1997). Den sensitivsten und spezifischsten Marker für das Vorliegen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung stellt momentan der Nachweis von sogenanntem 14-3-3 Protein im Liquor dar (Hsich et al., 1996). Die meisten iatrogenen CJD - Fälle sind positiv für Protein 14-3-3. Bei familiären Prion-Erkrankungen sind die Ergebnisse uneinheitlich. Da das 14-3-3 Protein auch bei anderen Erkrankungen positiv getestet wird, sollte der Test nicht als allgemeiner Such-Test, sondern nur bei einem begründeten Verdacht angewandt werden (Anonymus, 1998). Die definitive Diagnose einer CJD ist allerdings nur durch den Pathologen zu stellen (Tab. 1).

2.1.2.3. Bildgebung

Es gibt keine MRT oder CT-Veränderungen, die für die CJD typisch sind. In späten Krankheitsstadien zeigt sich eine Rindentrophie. Mit Hilfe bildgebender Verfahren sind insbesondere andere Erkrankungen auszuschließen. Möglicherweise ist in einer größeren Anzahl der CJD-Fälle ein erhöhtes Signal in den Basalganglien auf T2- und Protonen-Dichte-gewichteten Aufnahmen nachweisbar (Finkenstaedt et al., 1996). FLAIR- und Diffusions-gewichtete Aufnahmen können diese Basalganglienveränderungen verdeutlichen (Anonymus, 1998).

2.1.3. Therapie bei CJD

Es gibt bisher keine kausale Therapie für Prion-Erkrankungen. Symptomatisch können gegen die Myoklonien bei CJD Valproinsäure und Clonazepam eingesetzt werden. Ansonsten werden allge-

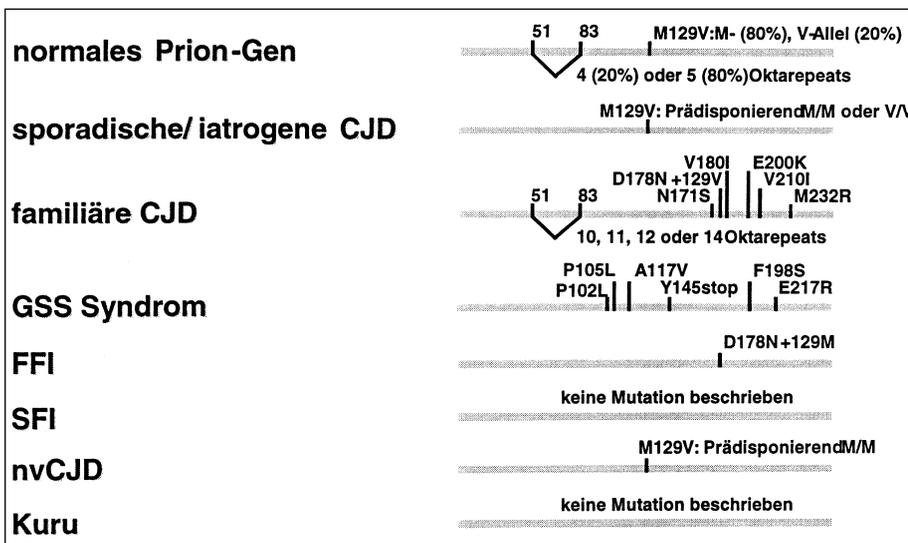


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Prion-Gen Mutationen bei den verschiedenen humanen Prion-Erkrankungen (Creutzfeldt-Jakob Krankheit; CJD; Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom, GSS; fatale familiäre Insomnie, FFI; sporadische fatale Insomnie, SFI; neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit, v-CJD und Kuru. Die oberhalb der skizzierten Gene bei Normalpatienten beziehungsweise bei Patienten mit Prion-Erkrankungen angegebenen Ziffern geben die Position eines Codon innerhalb des Prion-Genes an. Ein Codon besteht aus drei Nucleotiden und diese kodieren jeweils für eine bestimmte Aminosäure. Der vor der Zahl stehende Buchstabe entspricht der normalerweise an dieser Position stehenden Aminosäure, der hinter der Zahl stehende Buchstabe entspricht der neuen Aminosäure als Folge einer Mutation. Die Position an Codon 129 entspricht keiner Mutation, sondern einem sogenannten Polymorphismus (siehe Text).

meine palliative Maßnahmen empfohlen (Schulz und Weller, 1998).

2.2. Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

Die Neurologen Gerstmann und Sträussler sowie der Neuropathologe Scheinker beschrieben als Erste das später nach ihnen benannte Krankheitsbild des Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndroms (GSS) (Gerstmann et al., 1936). Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Bei GSS wurden unterschiedliche Punktmutationen des menschlichen Prion-Gens (Codon 102, 105, 117, 145, 198 und 217) beschrieben (Gajdušek, 1996). Charakteristischerweise sind autoptisch multizentrische PrP-Plaques (GSS-Typ) nachweisbar (Budka et al., 1995).

Klinisch kann die sogenannte ataktische Form des GSS selbst innerhalb der selben Familie sehr unterschiedlich in Erscheinung treten. So kommen zerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Dysarthrie und okuläre Dysmetrie vor. In späten Krankheitsstadien sind die Patienten geistig verwirrt und zeigen Verhaltensauffälligkeiten. Die sogenannte telenzephal Form des GSS ist vornehmlich durch eine progressive Demenz gekennzeichnet. Teilweise geht diese mit Dysarthrie, Rigor, Tremor und gesteigerten Reflexen einher. Das sogenannte GSS mit neurofibrillären Tangles zeichnet sich durch die Symptome Ataxie, Parkinsonismus und Demenz aus (DeArmond und Prusiner, 1997).

2.3. Fatale familiäre Insomnie

Die fatale familiäre Insomnie (FFI) wird autosomal dominant vererbt. Sie ist durch eine Mutation an Codon 178 gekennzeichnet, die zu einem Austausch von Aspartat zu Asparagin führt. Die selbe Mutation wurde auch bei hereditärer CJD beschrieben (Manetto et al., 1992; Medori et al., 1992a; Medori et al., 1992b). Es wurde nachgewiesen, dass dieses mutierte Gen bei der FFI am Codon 129 für Methionin kodiert. Im

Tabelle 1: Überarbeitete WHO-Definition der CJD-Subtypen (Anonymus, 1998)

Sporadische CJD	Definitiv	<ul style="list-style-type: none"> – mit Hilfe neuropathologischer Standardtechniken diagnostiziert <i>und/oder</i> – immunzytochemisch <i>und/oder</i> – mit Western blot gesichertes Protease-resistentes PrP <i>und/oder</i> – Anwesenheit Scrapie-assoziiierter Fibrillen
	Wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> – progressive Demenz <i>und</i> wenigstens zwei der folgenden vier klinischen Zeichen: – Myoklonus – Sehstörungen oder zerebelläre Störungen – pyramidale/extrapyramidale Störungen – akinetischer Mutismus <i>und</i> – ein typisches EEG während einer Erkrankung beliebiger Dauer <i>und/oder</i> – ein positiver 14-3-3 Liquor-Befund und ein klinischer Verlauf bis zum Tod von weniger als 2 Jahre
	Möglich	<ul style="list-style-type: none"> – progressive Demenz <i>und</i> wenigstens zwei der folgenden vier klinischen Zeichen: – Myoklonus – Sehstörungen oder zerebelläre Störungen – pyramidale/extrapyramidale Störungen – akinetischer Mutismus <i>und</i> – ein EEG liegt nicht vor oder atypisches EEG <i>und</i> – Verlauf von weniger als 2 Jahren
Iatrogene CJD		<ul style="list-style-type: none"> – ein progressives zerebelläres Syndrom bei einem Empfänger von menschlichem Hypophysen-Hormon, das aus Leichen gewonnen wurde <i>oder</i> – sporadische CJD mit einem bekannten Expositionsrisiko (zum Beispiel Dura mater Transplantat)
Familiäre CJD		<ul style="list-style-type: none"> – definite/wahrscheinliche CJD plus definite/wahrscheinliche CJD bei einem Verwandten ersten Grades <i>und/oder</i> – neuropsychiatrische Erkrankung plus Krankheits-spezifische PrP-Gen - Mutation

Gegensatz dazu kodiert das Prion-Gen bei hereditärer CJD (neben der Mutation an Codon 178) am Codon 129 für Valin (Goldfarb et al., 1992). Neuropathologisch sind eine Degeneration des Thalamus und spongiforme Veränderungen des Großhirns nachweisbar (Budka et al., 1995). Der Krankheitsbeginn liegt zwischen 35 und 61 Jahren. Der Verlauf ist progredient und dauert von 7 bis 36 Monaten. Zu Beginn treten Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auf, nachfolgend kommt es zu Insomnie und schließlich Koma. Zudem sind Myoklonien, Ataxie, Sprechstörungen und Pyramidenbahnzeichen nachweisbar. Als Zeichen einer autonomen Dysregulation kommt es zu Hyperhydrosis, tachykarden Herzrhythmusstörungen und Fieber (Manetto et al., 1992; Medori et al., 1992a; Medori et al., 1992b; DeArmond und Prusiner, 1997).

2.4. Sporadische fatale Insomnie

Vor kurzem wurde eine sporadische Prion-Erkrankung bei insgesamt sechs Patienten beschrieben, die der FFI klinisch und histopathologisch ähnelt. Allerdings weist keiner dieser Patienten die Krankheits-typische (D178N) Mutation des *PRNP*-Gens auf. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Erkrankung um eine „sporadische Form der FFI“. Aus diesem Grund wurde sie als „sporadische fatale Insomnie“ bezeichnet (Parchi et al., 1999; Gambetti und Parchi, 1999; Mastrianni et al., 1999).

2.5. Neue Variante der

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Im Jahr 1996 wurden in Großbritannien zehn CJD-Patienten identifiziert, wobei die Betroffenen ungewöhnlich jung waren (Durchschnittsalter unter 30 Jahren). In allen Fällen waren Prion-Plaques nachweisbar, die im Gegensatz zu sporadischer CJD an typische Kuru-Plaques erinnern. Im Gegensatz zur klassischen CJD fehlten die typischen EEG-Veränderungen (Will et al., 1996). Mittlerweile wurde bei über 40 Patienten die Diag-

nose „new variant“ Creutzfeldt-Jakob-Disease (v-CJD oder nv-CJD) gestellt.

Verschiedene Argumente stützen die Annahme, dass sich betroffene Patienten mit kontaminiertem Rindergewebe infiziert haben. Dieses Rindergewebe entstammte Tieren, die zuvor an boviner spongiformer Enzephalopathie erkrankt waren (BSE, „mad cow disease“) (Anonymus, 1998):

1. *Das nahezu ausschließlich auf Großbritannien beschränkte Auftreten lässt einen engen zeitlichen und räumlichen Zusammenhang mit der BSE-Epidemie bei britischen Rindern erkennen.*

2. *Das neuropathologische Erscheinungsbild ähnelt demjenigen bei Makakken, die intrazerebral mit BSE-kontaminiertem Hirngewebe inokuliert wurden (Lamas et al., 1996).*

3. *Gentechnisch-veränderte transgene Mäuse, die lediglich humanes Prion-Protein herstellen können, sind mit BSE infizierbar (Hill et al., 1997a).*

4. *Der biologische „Stamm“ des v-CJD Agens (definiert über die Übertragungscharakteristika in Inzucht-Mäusestämmen) und der molekulare „Stamm“ (definiert über das Prion-Protein Glycosylierungsmuster) ähnelt stark denjenigen Merkmalen, die bei experimentell und natürlicherweise BSE-infizierten Tieren auftreten. Sie unterscheiden sich aber von denjenigen, die bei sporadischer CJD gesehen werden.*

Die Frühdiagnose der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist möglicherweise über den Nachweis von pathologischem PrP^{CJD} in Rachenmandel-Biopsien zu stellen (Hill et al., 1997b; Hill et al., 1999).

2.6. Kuru

Kuru wurde durch den rituellen Verzehr von Gehirnen und anderer Organe verstorbener Angehöriger in Papua Neuguinea übertragen (Gajdusek, 1997; Alpers, 1979). Die Krankheitsübertragung auf Schimpansen gelang nach intrazerebraler Inokulation von Kuru-Hirnsuspensionen (Gajdusek et al., 1966; Gajdu-

sek et al., 1967). Der Begriff „Kuru“ bedeutet in der Sprache der Einheimischen „Zittern“. Er beschreibt damit die bei dieser Prion-Erkrankung im Vordergrund stehende zerebelläre Symptomatik. Der Verlauf ist progredient und führt gewöhnlich innerhalb von drei bis neun Monaten zum Tod. Nach Einstellung des rituellen Kannibalismus verschwand Kuru während der letzten Jahre nahezu vollständig. Inzwischen werden neue Erkrankungs-Fälle nur noch bei solchen Patienten beschrieben, die vor 1959 geboren wurden (Alpers, 1979).

3. Ausblick

Die derzeitigen Bemühungen konzentrieren sich insbesondere darauf, die molekularen Grundlagen der Prion-Erkrankungen aufzuklären. Auf diese Weise sollen Medikamente entwickelt werden, die den Krankheitsverlauf modifizieren können. Zudem sollen diagnostische Tests entwickelt werden, die vor Krankheitsausbruch das Vorliegen einer Prion-Erkrankung anzeigen (Anonymus, 1998). Verschiedene experimentelle und klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass das Prion-Gen und seine Geneprodukte möglicherweise an der Ausbildung peripherer neurologischer Erkrankungen beteiligt ist. In diesem Zusammenhang wird eine langsam progrediente Muskelerkrankung des Erwachsenenalters, die sporadische Einschlusskörperchenmyositis (sporadic inclusion body myositis, s-IBM) unter anderem in unserer Dresdner Arbeitsgruppe, intensiv untersucht (Askanas et al., 1993; DeArmond und Prusiner, 1995; DeArmond und Prusiner, 1997; Lampe et al., 1999).

Literatur beim Verfasser

Anschrift der Verfasser

Korrespondierender Autor:

Dr. Johannes Bernhard Lampe

Universitätsklinikum Neurologie

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Tel. (03 51) 4 58 - 25 24,

Fax: (03 51) 4 58 - 43 65

e-mail: jlampe@fnz.med.tu-dresden.de

Artikel eingegangen: 6. 9. 1999

Artikel angenommen: 8. 11. 1999