Frühtests auf Rinderwahnsinn

Deutsche Behörden registrierten 2004 noch über sechzig BSE-Rinder. Empfindlichere Tests erlauben es inzwischen, die Infektion immer früher zu diagnostizieren. Der NOBELPREISTRÄGER STANLEY B. PRUSINER ist überzeugt, dass bald Medikamente gegen Prionenkrankheiten zur Verfügung stehen werden.

Von Stanley B. Prusiner

Bis vor vier Jahren wähnte sich Deutschland BSE-frei. Doch dann schockierte im November 2000 der erste hier zu Lande diagnostizierte Fall die Öffentlichkeit. Noch 2004 fanden die Labors bei über 60 Schlachtrindern Anzeichen für die Prionen, die eine bovine spongiforme Encephalopathie (»Rinderhirnschwamm«) verursachen, inzwischen addiert es sich auf über 350. Noch länger glaubte sich Nordamerika von der Gefahr verschont. Für einigen Aufruhr sorgte deswegen der erste erkannte Fall in den USA kurz vor Weihnachten 2003, nachdem im selben Jahr auch Kanada seine erste im eigenen Land geborene BSE-Kuh entdeckt hatte.

Weniger überraschten diese Nachrichten die Experten, die sich mit BSE und ähnlichen Krankheiten befassen. Dass es schwer sein würde, die Ausbreitung der BSE-Prionen zu verhindern, haben die Forscher schon lange erkannt. Gleiches gilt für die Sicherheitsgarantie von Fleisch und daraus gewonnenen Nahrungsmitteln. Die Übertragbarkeit der Erreger auf den Menschen war lange unklar, gilt inzwischen aber als erwiesen. Die bisher stets tödliche Erkrankung wird als neue Variante der länger bekannten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (englisch abgekürzt CJD) eingestuft.

Nach einer Infektion vergehen bis zu den ersten Symptomen einer Erkrankung – Verhaltens- und Bewegungsstörungen – beim Rind Jahre, beim Menschen wohl auch Jahrzehnte. Deswegen suchen die Wissenschaftler dringend nach immer besseren Verfahren, um einerseits infiziertes, möglicherweise ansteckendes Vieh zu erkennen – andererseits aber, um Menschen mit einer drohenden Prionenerkrankung frühzeitig zu therapieren.

Gewagte Theorie

Den Begriff »Prion« prägte ich Anfang der 1980er Jahre als Bezeichnung für proteinartige infektiöse Partikel. Damals entwarf ich die These, dass CJD und die Traberkrankheit der Schafe durch ein Agens verursacht würden, das nichts weiter sei als ein schädliches Protein (siehe meinen Artikel in Spektrum der Wissenschaft, 12/1984, S. 48). Zu jener Zeit war BSE noch nicht bekannt, wohl aber seit über zwei Jahrhunderten die Traberkrankheit, im Englischen Scrapie genannt, weil sich die Tiere dauernd kratzen. Auch rätselten Antropologen seit den 1950er Jahren über die Gehirnkrankheit Kuru, die damals bei den Fore grassierte, einem Stamm in Neuguinea mit einem Totenkult, bei dem man das Gehirn von Verstorbenen aß.

Anfangs nahm mich kaum jemand ernst. Pathogene ohne Erbgut, also ohne DNA oder RNA, widersprachen jeder wissenschaftlichen Erfahrung. Wie sollten sie sich vermehren können? Doch bisher bewährte sich mein Konzept in der Forschung. Wir kennen heute verschiedene von Prionen verursachte Erkrankungen bei Mensch und Tier, so auch eine Form, die in Nordamerika Hirsche heimsucht (siehe meinen Artikel in Spektrum der Wissenschaft 3/1995, S. 44). Die Experten bezeichnen die Prionenkrankheiten insgesamt auch als TSE (transmissible spongiforme Enzephalopathien).

Was von den Forschungsergebnissen am meisten verblüffte: In ihrer Normalform schaden Prionproteine, kurz PrP, gar nicht! Alle soweit untersuchten Tiere tragen dafür Gene. Die Normalversion, bezeichnet als PrP^{C} (C für englisch *cellular*), tritt hauptsächlich in Nervenzellen auf. Erst wenn sie eine falsche Gestalt annehmen, wirken die Proteine fatal (siehe Kasten S. 65). Die abnorme Form bezeichnen die Forscher als PrP^{Sc}, wobei Sc für Scrapie steht, die bis vor Kurzem bestuntersuchte Prionenkrankheit. Der klaren Unterscheidung halber spreche ich nur bei der infektiösen Form von Prionen, ansonsten von Prionproteinen.

Anders als die Normalversion neigen die deformierten Proteine zum Verklumpen. In dem Zustand widerstehen sie den üblichen Desinfektionsverfahren durch Hitze, Bestrahlung oder chemische Substanzen. Eigentlich gefährlich macht die abnormen Eiweißstoffe aber, dass sie ihre falsche Form normalen Prionproteinen aufzwingen (siehe Kasten auf S. 67).

An sich schützen sich Zellen vor falsch gefalteten Proteinen, indem sie

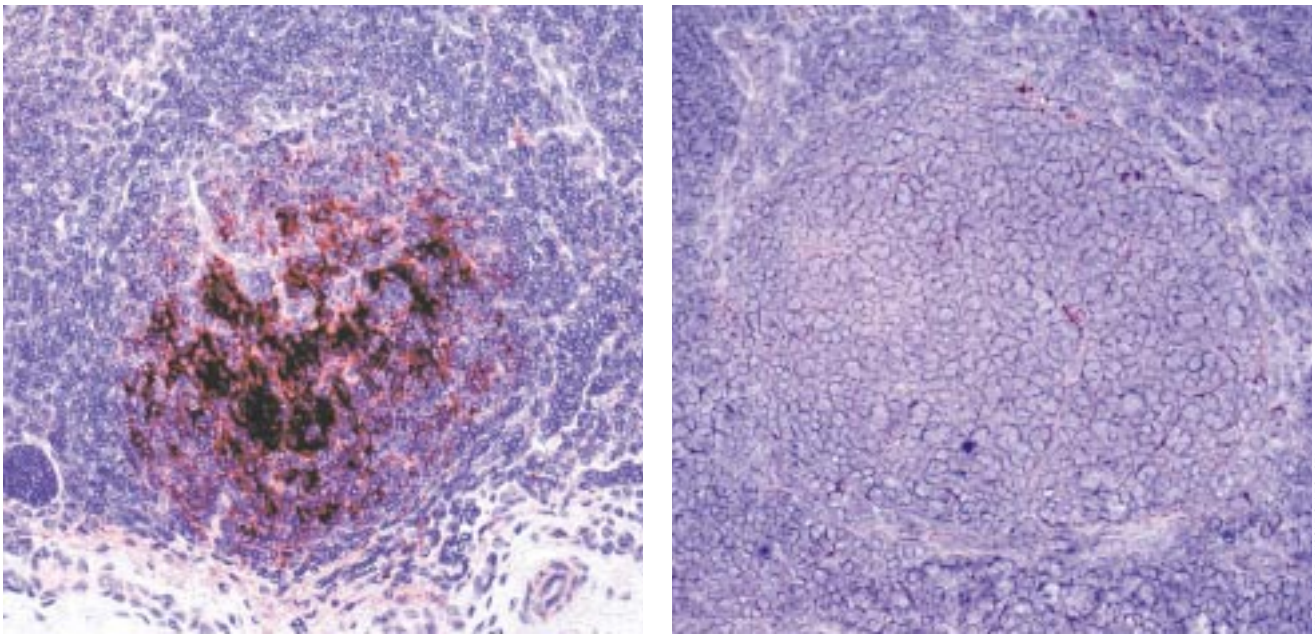
YUN SUK-BONG / EPA

Die BSE-Epidemie hat den internationalen Lebensmittelmarkt schwer getroffen. Hier nimmt eine Mitarbeiterin in Südkorea Proben, um die Herkunft der Ware zu überprüfen.

diese vernichten. Wenn aber neues PrP^{Sc} schneller entsteht als sie abbauen können, reichern sich die verklumpten Moleküle an, bis die Zellen zerbersten. In mikroskopischen Präparaten von krankem Hirngewebe sind sowohl die Ablagerungen zu erkennen wie auch viele winzige löchrige Stellen. Es wundert nicht, dass solche fast schwammig zerstörten Gehirne nach und nach den Dienst versagen.

Nicht jede Prionenkrankheit beruht auf einer Infektion, auch nicht beim Menschen. Viel öfter kommt es dazu ohne erkennbare Ursache – sporadisch, wie die Mediziner sagen. Auch die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) tritt meistens spontan auf, im Jahr etwa bei einem von einer Million Menschen und gewöhnlich bei älteren Personen. Deutlich seltener sind vererbte Formen von CJD sowie zwei ähnliche erbliche Leiden: das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom und die tödliche familiäre Schlaflosigkeit. Diese Krankheiten gehen auf Mutationen im Priongen zurück, von denen Forscher bisher über dreißig verschiedene aufgezeigt haben.

Der Rinderwahnsinn trat Mitte der 1980er Jahre in Großbritannien auf (siehe Kasten S. 69). Wir wissen heute, dass ▷



BEIDE BILDER: NICOLE SALES / CEA

Deutlich ist der Befall mit Prionen im linken Präparat einer Affenmandel erkennbar. Das Tier wurde mit dem BSE-Erreger infiziert. Das rechte Präparat stammt von einem gesunden Affen.

▷ infiziertes Tiermehlfutter die Epidemie verursachte. Es dauerte damals einige Jahre, bis Experten und Behörden darauf aufmerksam wurden, die Krankheit als solche erkannten und endlich erste Gegenmaßnahmen ergriffen. Die Zusammenhänge waren selbst für die Wissenschaft zu unerwartet, um gleich Erklärungen zu finden und die Infektionswege aufzudecken. Wie sollte hitzebehandeltes Tiermehl, selbst wenn es von kranken Schafen oder Rindern stammte, Erreger übertragen können?

Die lange Inkubationszeit erschwerte die Sache. Jahrelang verfütterten britische Landwirte ihren Kühen Produkte aus BSE-Rinderkadavern und verbreiteten so den Erreger. Zögerlich verhängte die britische Regierung 1989 erste Futterverbote. Unter Kontrolle kam die Situation auf dem Inselreich aber erst nach 1996 mit dem strikten Untersagen jeglicher Verfütterung von Tierprodukten. Bis heute registrierten die britischen Behörden in über 180 000 Fällen BSE. Auf dem Höhepunkt der Epidemie im Jahr 1992 verzeichnete Großbritannien 37 280 infizierte Stück Vieh. Noch im Jahr 2003 gab es 612 offizielle britische BSE-Fälle, auch 2004 nicht wesentlich weniger. Nach epidemiologischen Modellen dürfte die Gesamtzahl der britischen BSE-Rinder um den Faktor zehn höher liegen als registriert.

Die anfänglichen Beteuerungen der britischen Regierung, der Mensch könne sich an Rindfleischprodukten von infizierten Tieren nicht anstecken, erwiesen sich als falsch. Im März 1996 berichteten Robert Will, James Ironside und Jeanne Bell von der Nationalen CJD-Überwachungseinheit in Edinburgh von elf britischen Teenagern und jungen Erwachsenen, die an einer bis dahin unbekannten Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gestorben waren (Mediziner nennen die neue Variante vCJD). Die Prionenablagerungen in den Gehirnen der Verstorbenen unterschieden sich deutlich von dem Muster bei anderen CJD-Patienten. Auch die Krankheit selbst verläuft anders.

Anfangs bezweifelten viele Wissenschaftler den vermuteten Zusammenhang zwischen BSE und der neuen Creutzfeldt-Jakob-Variante. Mich selbst überzeugte schließlich eine Anzahl einschlägiger wissenschaftlicher Studien. Beispielsweise injizierten Michael Scott und Stephen DeArmond von der Universität von Kalifornien in San Francisco in Mäuse Prionen, die entweder von BSE-Rindern stammten oder von Menschen mit CJD. In das Erbgut der Nager hatten sie das Rinder-PrP-Gen eingeschleust, die Tiere für Prionen also praktisch zu Rindern gemacht. Neun Monate nach der Infektion des mutmaßlich infektiösen Materials wurden die Mäuse krank. Die Symptome für eine Hirnzerstörung waren in beiden Teilgruppen der Tiere die gleichen.

Zwischen 1995 bis Ende 2004 sind in Großbritannien etwa 150 Menschen an der neuen Creutzfeldt-Jakob-Variante gestorben, in anderen Ländern schon

IN KÜRZE

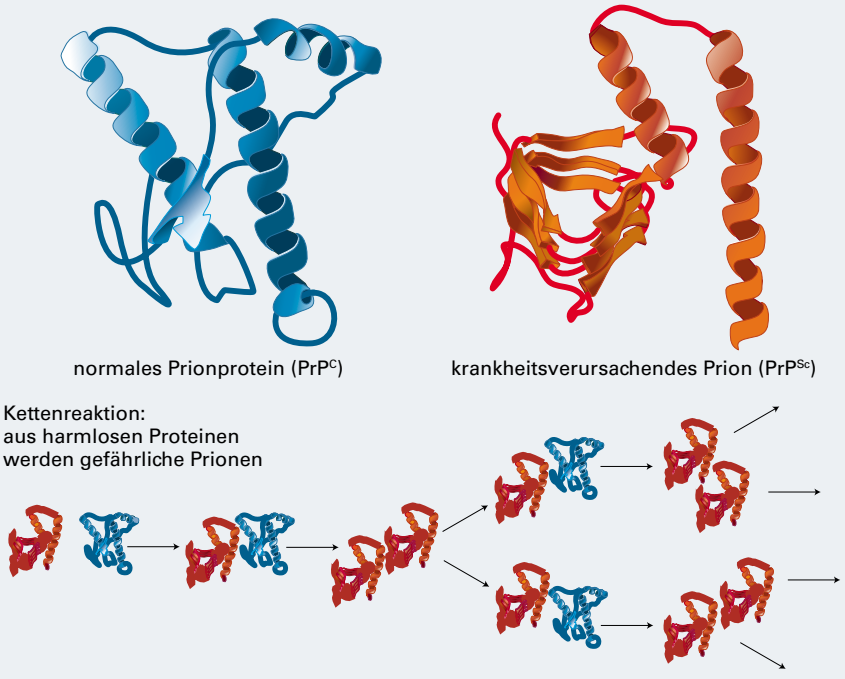
- Der durch **Prionen** übertragbare **Rinderwahnsinnn** BSE hat sich nach bisheriger Kenntnis in rund dreißig Länder ausgebreitet, teils nur durch Einzelfälle belegt. Fast 190 000 BSE-Rinder sind bisher aufgetaucht, davon weit über 180 000 allein in Großbritannien.
- Infektionsstadien vor Ausbruch der Krankheit sind mit älteren Prüfverfahren nicht nachweisbar. Nun stehen **neuere Tests** zur Verfügung, die sich auch zur Untersuchung jüngerer und äußerlich gesunder Rinder eignen. Zukünftig sollen damit auch Bluttests möglich werden.
- Der Autor plädiert für eine **lückenlose Überprüfung** aller Schlachtrinder mit den empfindlichsten Tests, die zur Verfügung stehen, solange das Verhalten der Prionen nicht völlig geklärt ist.

über zehn, allein sieben davon in Frankreich (siehe Kasten S. 69). Wie viele bisher Gesunde gefährliche Prionen in sich tragen, weiß niemand. Nach manchen epidemiologischen Modellrechnungen sind noch ein paar dutzend Kranke zu erwarten. Allerdings könnten einige zu Grunde gelegte Annahmen falsch sein, etwa die, dass nur Menschen mit einer bestimmten genetischen Veranlagung gefährdet sind. Neuerdings äußerten Forscher den Verdacht, dass die Krankheit bei anderer genetischer Ausstattung vielleicht mit noch größerer Zeitverzögerung auftritt und vielleicht auch langsamer verläuft.

Bei vCJD-Patienten reichert sich das abnorme Prionprotein nicht nur im Gehirn an, sondern auch in den lymphatischen Organen – wie Mandeln und Blinddarm. Nachweislich lassen sich bei Tieren Prionen nicht nur durch infiziertes Tiermehl, sondern auch durch Bluttransfusionen übertragen. Der Verdacht besteht, dass auch beim Menschen CJD durch Blut oder medizinische Geräte übertragbar ist. Deswegen haben manche Länder für den Menschen diesbezüglich scharfe Bestimmungen erlassen. In Großbritannien dürfen Kinder, die nach 1996 geboren sind, kein Blut von Einheimischen erhalten. Für ältere Jahrgänge gilt das nicht, weil sie schon ein Risiko aus der Zeit vor den strengen Futtererlassen tragen. In den USA darf kein Blut spenden, wer zwischen 1980 und 1996 mindestens drei Monate in Großbritannien gelebt hat. In Deutschland sind keine Blutspenden von Personen zugelassen, die sich zwischen 1986 und 1996 insgesamt länger als sechs Monate auf dem Inselreich aufgehalten haben.

Vermehrung durch Dominoeffekt

Wodurch normale Prionproteine PrP^C (blau) der abnorm gefalteten Version PrP^{Sc} (rot) zum Opfer fallen und sich selbst in krankheitsverursachende Prionen verwandeln, wissen die Forscher noch nicht genau. Irgendwann können befallene Zellen die Übermacht verkehrter Proteine offenbar nicht mehr beherrschen, und das Hirngewebe geht zu Grunde.



ALLE GRAFIKEN: LUCY READING

BSE-Kuh zu Hundefutter

Ich halte die rigiden Maßnahmen für gerechtfertigt. In Großbritannien gab es Blutspender, die später an vCJD erkrankten. Ein Empfänger starb vor gut einem Jahr an der gleichen Krankheit. Da die Bluttransfusion über sieben Jahre zurücklag, könnte er sich im Grunde genauso gut irgendwann über Nahrung infiziert haben. Sein Alter spricht eher dagegen. Er starb mit 69 Jahren. Die meisten vCJD-Patienten waren nicht einmal halb so alt.

Rund dreißig Länder verzeichnen heute BSE-Fälle. Die meisten der Rinder lebten in Europa, aber auch Japan ist seit 2001 betroffen und registrierte inzwischen etwa ein Dutzend Nachweise. Welche Folgen ein mangelndes Gefahrenbewusstsein haben kann, zeigt der Fall einer BSE-Kuh aus Kanada. Sie wurde im Januar 2003 geschlachtet und zu Hunde- und Katzenfutter verarbeitet, das in die USA ging. Erst im April des Jahres testeten die kanadischen Veterinärbehörden Proben von der Kuh auf BSE.

Durch den Rinderwahnsinn leidet natürlich auch die Fleischwirtschaft betroffener Länder. Wohl wäre die beste Gewähr für die Sicherheit des Verbrauchers, alles Schlachtvieh sofort auf abnorme Prionen zu untersuchen und befallene Tiere grundsätzlich von der Nahrungsmittelproduktion auszuschließen. Doch das ist leichter gesagt als getan.

Zum einen sind lückenlose Tests aufwändig und teuer. Die meisten zugelassenen Verfahren zeigen Prionen außerdem erst bei hoher Konzentration an, auch die meisten üblichen Schnelltests. Bei infizierten Rindern, die noch nicht erkrankt sind, also auch bei infiziertem Jungvieh, gelingt der Nachweis damit in der Regel nicht. Auch wissen wir bisher nicht, ob die Milch von BSE-Kühen Prionen enthalten kann. Dies wird derzeit in meinem Labor geprüft.

Die Verfahren zum Nachweis der Rinderseuche werden zwar immer genauer und empfindlicher, sind aber noch lange nicht ideal. In der EU sind gegenwärtig fünf so genannte Schnelltests zugelassen, mit denen eine BSE-Infektion im fortgeschrittenen Stadium an geschlachteten Tieren binnen einiger Stunden nachweisbar ist. Wesentlich besser wären Tests am lebenden Tier, etwa anhand von Blutuntersuchungen. Firmen entwickeln solche Verfahren bereits.

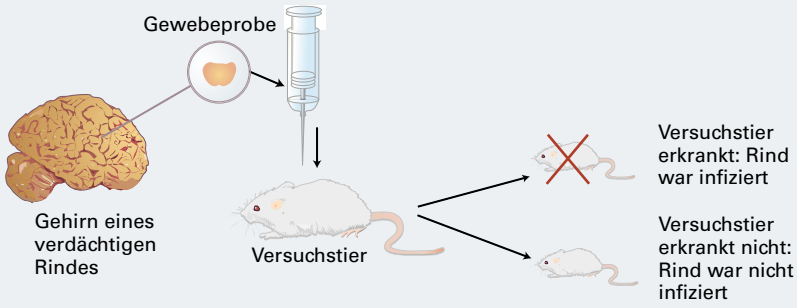
In den USA wird noch die etwas umständliche Methode angewandt, Gewebeproben von verdächtigen geschlachteten Rindern mit Antikörpern gegen Prionen zu versetzen und nach einigen Tagen jede einzelne Probe unter dem Mikroskop zu prüfen (siehe Kasten S. 66). Das Verfahren ist zwar recht zuverlässig, jedoch langsam und für Massenuntersuchungen zu aufwändig.

Auf der Suche nach schnelleren, leistungsstärkeren Prüfmethoden entwickel- ▷

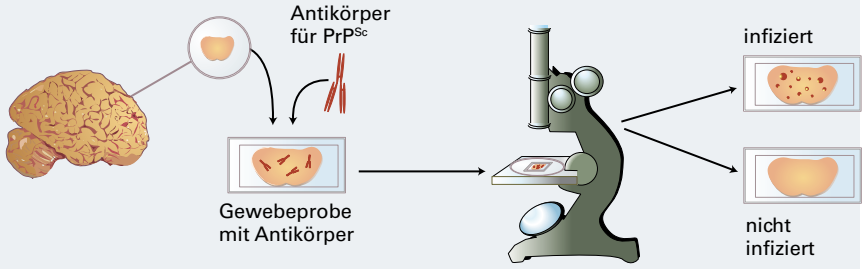
Tests zum Prionennachweis

Früher dauerte ein BSE-Test mindestens einige Monate – bis ein künstlich infiziertes Versuchstier erkrankte. Bald kamen schnellere Immuntests hinzu. Die heutigen Schnelltests liefern binnen Stunden ein Ergebnis (in der EU waren Ende 2004 fünf solche Verfahren zugelassen). Jetzt ist das Bestreben, die Empfindlichkeit für Prionen zu steigern, damit auch Diagnosen an infizierten, noch gesunden Rindern möglich werden, idealerweise am lebenden Tier durch Blut oder gegebenenfalls Urin.

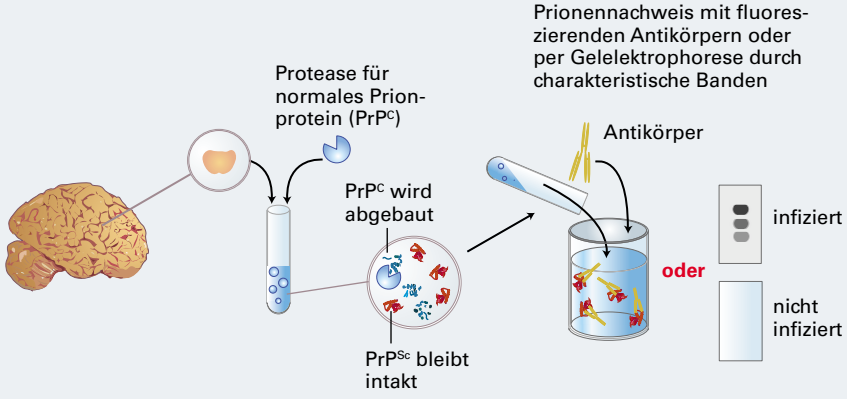
Labortiere als Testobjekte
langwierig und teuer;
verrät anhand der Dauer, bis das Versuchstier erkrankt, wie infektiös die Gewebeprobe war;
Versuch kann verschiedene Prionenstämme erkennen lassen



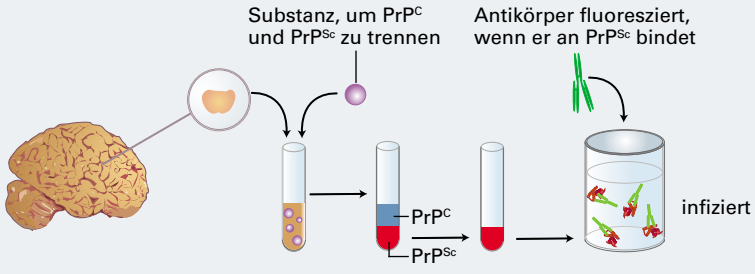
Immuntests an Gewebeproben
erster spezifischer Test zum Prionennachweis, an dem sich die neueren Methoden messen müssen;
die Einzelprüfung der Präparate ist zeitaufwändig;
nicht für lückenlose Reihenuntersuchungen geeignet



gebräuchliche Immunschnelltests
von verschiedenen Firmen als automatisierte Tests angeboten;
geeignet zur gleichzeitigen Untersuchung Hunderter von Proben;
Ergebnis binnen acht Stunden;
nur bei hohen Prionenkonzentration geeignet



CDI – auf die Molekülstruktur zielender Immunschnelltest
sehr empfindlicher automatisierter Test;
Ergebnis binnen fünf Stunden;
zeigt die Prionenmenge in der Probe an, ohne dass vorher normale Prionproteine entfernt werden müssen (was auch manche Prionen trifft) – daher zuverlässiger;
zurzeit auch an Gewebeproben lebender Tiere untersucht;
möglicherweise für Bluttests geeignet



LUCY READING

ten Forscher in meinem und anderen Labors Mitte der 1980er Jahre neue Antikörper, die Prionen erkennen. Weil diese Antikörper allerdings auch mit normalem Prionprotein reagieren, muss Letzteres vor dem Test aus der Probe komplett verschwinden. Man setzt zu dem Zweck eine Protease zu, ein Enzym, das Proteine zerlegt. Da das krankmachende PrP^{Sc} solchen Enzymen gegenüber oft gefeit ist, bleibt es allein übrig. Mit den Antikörpern bestimmt man dann die übrig gebliebene Prionenmenge.

Drei bis fünf Jahre bis zum Ausbruch der Krankheit

Für dieses Verfahren bieten mehrere Firmen eigene Antikörper und Testsets an, darunter Prionics in der Schweiz und Bio-Rad in Frankreich. Das Ergebnis erhält man schon nach ein paar Stunden. In Europa und Japan werden diese schnellen, recht einfach handhabbaren Tests heute verbreitet eingesetzt.

Doch diese Art Schnelltest hat ihre Grenzen. Ein positiver Nachweis gelingt nur, wenn das Gehirn des Tiers schon eine Menge PrP^{Sc} aufweist. Vieh wird oft mit zwei Jahren oder jünger geschlachtet. Bis sich BSE manifestiert, können nach der Infektion aber leicht drei bis fünf Jahre verstreichen. Tiere mit geringen Prionenmengen, also auch junge infizierte Rinder, würden bei solchen Tests nicht auffallen.

Um geringere Prionenmengen als bisher nachweisen zu können, gibt es mehrere neue Ansätze. Einer davon zielt darauf, die Menge abartiger Prionen in der Probe, idealerweise sogar in einer Blutprobe, künstlich zu erhöhen – ein Ansatz, den ein Team um Claudio Soto bei Serono Pharmaceuticals entwickelt. In den Studien vermengten die Forscher Hirnpräparate von normalen und scrapieinfizierten Hamstern. Die Mischung behandelten sie mit Schallpulsen. Dadurch sollte sich das verklumpte infektiöse PrP^{Sc} auflösen und nun gesunde Schwestermoleküle aus dem nicht infizierten Gehirn in die schädliche Form zwingen. Tatsächlich stieg die PrP^{Sc}-Menge in den Proben auf das Zehnfache. Ähnliche Ergebnisse erzielte Surachai Supattapone von der Dartmouth Medical School in Hanover (New Hampshire).

Ein weiterer Ansatz zielt auf die abnorme Gestalt – englisch *conformation* – der Prionen (siehe Kasten links, ganz unten). Und zwar entwickelten Jiri Safar und ich an der Universität von Kalifornien in San Francisco einen Test, bei dem bestimmte Antikörper nur normale, andere nur krankhaft gestaltete Moleküle erkennen. Die Antikörper binden sich an eine Stelle des Prions beziehungsweise Prionproteins, die in der jeweils anderen Version verdeckt ist. Dadurch entfällt die Vorbehandlung mit Proteasen. Wie wir heute wissen, kommen Prionen nämlich durchaus auch in einer für das Enzym angreifbaren Form vor. Unter Umständen entfernen die Proteasen also auch einen Großteil, vielleicht bis zu 90 Prozent, des PrP^{Sc}. Die Belastung der Probe wäre dann wesentlich höher als der Test anzeigt.

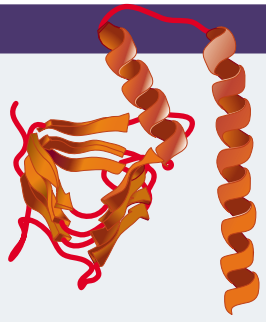
In Europa ist der CDI-Test (*conformation-dependent immunoassay*) seit 2003 zugelassen. Auch er könnte für Blutuntersuchungen empfindlich genug sein. Im Herbst 2003 wurde er in Japan angewandt – im Falle eines erst 23 Monate alten Rindes. Äußerlich wirkte die junge Kuh noch neurologisch gesund. Zwei kommerzielle BSE-Tests ergaben dennoch unklare Resultate. Der CDI-Test wies dann abnorme Prionen im Hirnstamm nach.

Zur gleichen Zeit diagnostizierten die Japaner bei einer weiteren symptomfreien jungen Kuh BSE. Dieses Tier war erst 21 Monate alt. In Europa wären diese Fälle schon deswegen unentdeckt geblieben, weil BSE-Tests an für den menschlichen Verzehr vorgesehenen Schlachtrindern in Deutschland erst ab dem Alter von 24 Monaten, EU-weit ab dreißig Monaten vorgeschrieben sind. Die japanische Regierung hatte zunächst vor, die europäischen Richtlinien zu übernehmen, ließ sich aber unter dem Druck von Verbraucherschützern dazu bewegen, jedes einzelne geschlachtete Tier, auch jüngere, zu testen.

Zurzeit wird in Deutschland diskutiert, die Altersgrenze für BSE-Tests bei Schlachtvieh gemäß den geltenden EU-Richtlinien auf dreißig Monate anzuheben, weil jüngere Tiere nach aller Logik seit dem Verfütterungsverbot von Tiermehl nicht mehr infiziert sein können. In den USA wurden in den vergangenen Jahren von offensichtlich krankem Schlachtvieh nur Stichproben auf BSE getestet. Dort laufen erst jetzt umfangreichere Untersuchungen an.

Angesichts der Situation wie auch unseres Wissensstands halte ich die Untersuchung jedes einzelnen Schlachtrinds mit möglichst empfindlichen Tests für die einzig vernünftige Lösung. Schnellere und sensiblere Methoden sollten das

Jenseits der Viren



Wer Prionen ähnlich wie manche Viren bewertet, unterschätzt ihre Eigenschaften und ihr Gefahrenpotenzial. Zwar sind sie übertragbar und Prionenkrankheiten damit ansteckend. Doch treten Prionen offenbar immer wieder spontan und unvermutet auf. Vor Viren kann man sich beispielsweise durch strenge Quarantäne schützen – vor Prionen nicht unbedingt. Im Prinzip kann jedes Säugetier, der Mensch eingeschlossen, irgendwann ohne ersichtlichen Grund solche abnorm gefalteten Eiweißstoffe bilden.

Jährlich erkrankt einer von einer Million Menschen wahrscheinlich durch eine Spontanmutation an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Mutmaßlich ging die Kuru-Epidemie bei den Fore auf Neuguinea im 20. Jahrhundert auf solch eine spontane Hirnerkrankung eines Stammesmitglieds zurück – und wurde durch das rituelle Verspeisen von Gehirnen Verstorbener weitergegeben.

Wir wissen nicht, ob die jüngsten BSE-Fälle in Nordamerika ebenfalls ein spontanes Auftreten von Prionen bei diesen Rindern zur Ursache hatten. Zweifellos ging die fast schon weltweite BSE-Epidemie von Großbritannien aus, und in diesen Fällen wurde die Krankheit tatsächlich auf Grund unseres Unwissens weitergegeben. Doch selbst ohne solche Kontakte können wahrscheinlich, wenn auch vereinzelt, immer wieder BSE-Tiere auftauchen. Ich kann mir vorstellen, dass das seit Menschengedenken geschieht, nur bisher weniger beachtet wurde.

Prionenkrankheiten lassen sich nie völlig ausrotten, weil sie jederzeit neu erscheinen können. Wir müssen weiter denken – vor Prionen sollten wir uns auch zukünftig in Acht nehmen.

www.wissenschaft-online.de

wissenschaft-online zeigt sich ab Februar mit neuem Gesicht. Frisch und übersichtlich werden die aktuellen Artikel unter anderem aus spektrumdirekt, Spektrum der Wissenschaft, Gehirn & Geist, der Zeit und The Lancet präsentiert. Themenübergreifend sowie fachgebietsbezogen.

Eine besondere Technologie erlaubt die schnelle und umfassende Suche in verschiedenen Datenbanken und Archiven. Damit konzentriert sich das Internetangebot von wissenschaft-online künftig auf die aktuelle Berichterstattung aus der Wissenschaft sowie komfortable Recherchemöglichkeiten.

Damit sich jeder einen Eindruck von den Inhalten bei wissenschaft-online machen kann, werden in den ersten zwei Februarwochen spektrumdirekt und ausgewählte lexikalische Werke frei zugänglich sein.

www.wissenschaft-online.de

▷ demnächst möglich machen. Man mag argwöhnen, dass ich den lückenlosen CDI-Test aus Eigeninteresse propagiere. Eine andere Möglichkeit als hochempfindliche Schnelltests, um dem Verbraucher Sicherheit zu gewähren, sehe ich allerdings nicht.

Als wir den CDI-Test entwickelten, entdeckten wir zu unserer Überraschung, dass wir es genau genommen nicht mit einer Sorte von »abnormem Prion« zu tun haben, sondern mit unterschiedlichen Abarten. Sie sind gegenüber den Proteine zerschneidenden Proteasen verschieden empfindlich. Lange bevor die enzymatisch unangreifbaren Formen des Scrapie-Prions auftreten, erscheinen verletzbare Versionen.

Ob diese aber Zwischenstufen darstellen, aus denen letztlich die resistenten, robusten Prionen hervorgehen, ist noch unklar. In jedem Fall würde ein Test wie CDI, der empfindliches PrP^{Sc} erkennt – bei dem es also nicht zwangsläufig zusammen mit normalem Prionprotein entfernt wird –, eine Infektion anzeigen können, lange bevor die ersten Krankheitssymptome auftreten.

Vor allem auch könnte man mit Bluttests beim Menschen Infektionen zeitig genug erkennen, um mit Therapien, die sich bereits ankündigen, das Schlimmste zu verhüten. Mit dem CDI-Test gelang uns im Blut von Nagetieren und auch von Menschen bereits der Nachweis geringer Mengen solcher verletzlicher PrP^{Sc}-Prionen. Vorläufige Ergebnisse, dass auch Urin abnorme Prionen enthalten kann, haben sich nicht bestätigt.

Neu ist die Erkenntnis, dass Prionen in Muskeln vorkommen. Patrick Bosque vom Zentrum für Gesundheitswissenschaften der Universität von Colorado in Denver und ich fanden sie in der Hinterbeinmuskulatur von Mäusen hunderttausendmal höher konzentriert als im Blut. Wir wiesen sie auch in anderen Muskelgruppen der Nager nach, allerdings dort deutlich weniger. Dagegen entdeckten Michael Beekes und Mitarbeiter am Robert Koch-Institut in Berlin, die Hamster mit Prionen gefüttert hatten, dass die deformierten Proteine in allen Muskeln und dort überall in größerer Menge vorkamen. Den Grund für die unterschiedlichen Befunde wissen wir nicht.

Erste Behandlungsversuche bei Prionenkranken

Auch manche Creutzfeldt-Jakob-Patienten weisen in Muskeln PrP^{Sc} auf, so zeigten Safar und DeArmond. Adriano Aguzzi von der Universität Zürich und seine Mitarbeiter entdeckten die fatalen Moleküle in Muskelgewebe jeder vierten von ihnen untersuchten kranken Person.

Ebenso dringlich wie bessere und frühere Diagnosemethoden wäre, die Vermehrung der gefährlichen Prionen im Körper von vornherein zu verhindern oder wenigstens befallene Zellen darin zu unterstützen, die deformierten Moleküle effektiver zu beseitigen. Bisher kennt die Forschung mehr als zwanzig

Die Vielfalt der Prionen

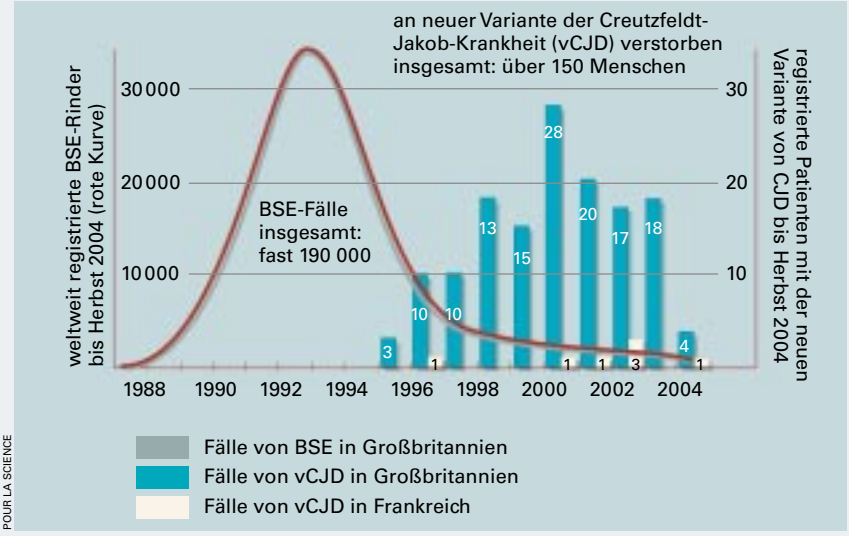
Prionen treten in einer Vielzahl von Formen auf, regelrechten Stämmen, die sich in Struktur und Eigenschaften unterscheiden. Genauer wissen die Forscher allerdings nur, dass die Stämme unterschiedliche Krankheiten auslösen. Beim Menschen gehen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Kuru, die familiär bedingte tödliche Insomnie und das Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom jeweils auf unterschiedliche Prionenvarianten zurück. Von der Traberkrankheit der Schafe sind zwanzig verschiedene Formen bekannt. Auch BSE kommt möglicherweise in mehreren Varianten vor. So fand sich bei einer 23 Monate alten Kuh aus Japan und einer aus der Slowakei ein ungewöhnliches Scrapie-Prion, das in großer Menge nicht wie gewöhnlich im Hirnstamm, sondern im Mittelhirn vorkam.

Wie wichtig die Unterscheidung der Prionenstämme ist, erweisen Studien an Schafen. Eine Schafrasse (der ARR/ARR-Genotyp) ist gegen Scrapie gefeit. Deswegen züchten manche Länder diese Rasse nun bevorzugt. Allerdings erkranken diese Tiere, wenn man sie mit BSE-Prionen behandelt. Die Gefahr besteht, dass hier ein neuer Herd der für den Menschen gefährlichen Erreger entstünde. Scrapie ist für uns offenbar nicht ansteckend. Mit den neuen Prionen befallene Schafe könnten es sein.

BSE und die Folgen

Zu spät erkannten die britischen Behörden, dass der Erreger des Rinderwahnsinns auch für Menschen tödlich sein kann. Erst nach dem Höhepunkt der Epidemie, die in den 1980er Jahren in Großbritannien ausbrach, starben Menschen an einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Fast alle Länder Westeuropas verzeichnen inzwischen BSE-Fälle, außer Deutschland sind unter anderem Frankreich, die Schweiz, Portugal und Spanien besonders betroffen.

Deutschland registrierte im Jahr 2004 noch über 60 BSE-Rinder. Im Jahr 2001, kurz nach Aufdeckung der ersten Fälle, waren es 125. Experten erwarten für 2005 einen weiteren deutlichen Rückgang. Insgesamt wurden in Deutschland bisher fast 360 BSE-Rinder bestätigt.



POUR LA SCIENCE

Substanzen, die solches zumindest in der Zellkultur leisten. Mehrere Stoffe zeigten auch bei infizierten Tieren Wirkung: Damit behandelte Mäuse und Hamster überlebten länger. Allerdings musste der Wirkstoff etwa zeitgleich mit den Prionen verabreicht werden. Später nützte er nichts mehr. Viele der bisher geprüften Substanzen funktionieren jedoch nur in so hohen Dosen, dass die Nebenwirkungen für den Einsatz beim Menschen wohl nicht tragbar wären.

Eine Hürde ist die für Medikamente oft schwer passierbare Blut-Hirn-Schranke. In der Zellkultur unterdrückt Chlorpromazin (Megaphen), ein älterer Wirkstoff gegen Schizophrenie, die Prionenbildung. Gleiches gilt für einige andere Substanzen, die im Gehirn aktiv sind. Das erkannten Carsten Korth von der Universität Düsseldorf und ich sowie, unabhängig voneinander, Katsumi Doh-ura von der Kyushu-Universität in Hakozaki (Japan) und Byron Caughey vom amerikanischen Nationalen Institut für Allergien und Infektionskrankheiten in Bethesda (Maryland).

Noch etwa zehnmal wirkungsvoller als Chlorpromazin ist das Malariamittel Quinacrin, das eine ähnliche Struktur hat. Dieses verabreichten wir Mäusen sechzig Tage, nachdem wir ihnen Prionen ins Gehirn gespritzt hatten. Das Quinacrin verlängerte die Phase, bis die ersten Krankheitszeichen auftraten, um fast ein Fünftel. Um es beim Menschen einzusetzen, müsste man allerdings erreichen, dass Patienten die erforderlichen hohen Dosierungen verkraften. Alternativ könnte man danach streben, die Wirksamkeit der Substanz zu erhöhen. Daran arbeiten Barnaby May und Fred E. Cohen von der Universität von Kalifornien in San Francisco. In der Zellkultur konnten sie dessen Effektivität durch Aneinanderkoppeln von jeweils zwei Quinacrin-Molekülen um das Zehnfache steigern.

Bei einem anderen therapeutischen Ansatz versuchen mehrere Forscherteams, in kultivierten Zellen die Bildung der Prionen mit Antikörpern gegen PrP^{Sc} zu hemmen – bereits mit einigem Erfolg. Auch Mäuse, die Prionen über den Verdauungstrakt aufgenommen hatten und mit entsprechenden Antikörpern behandelten wurden, erkrankten später als Kontrolltiere.

Mit menschlichen Patienten gibt es für das alles noch nicht viel Erfahrung. Einige Betroffene erhalten Quinacrin – Personen mit allen Formen von CJD. Geheilt wurde bisher niemand. Doch finden sich Anzeichen, dass die Krankheit zumindest langsamer fortschreitet. Auch gibt es erste ärztliche Versuche gegen die neue Variante von CJD mit Pentosanpolysulfat, einem Mittel gegen Blasenleiden. Weil der Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke wegen seiner zahlreichen elektrischen Ladungen höchstwahrscheinlich nicht passieren kann, injiziert man ihn direkt in einen Gehirnventrikel. Bei einem jungen Mann scheint die Substanz bewirkt zu haben, dass die Symptome nicht mehr so rasant zunehmen. Jedoch kann sich das Medikament vermutlich nicht gut im Gehirn verteilen. Zumindest ist das von anderen Molekülen mit ähnlichen Ladungsverhältnissen bekannt.

Auch wenn der Weg bis zu einer Therapie von Prionenkrankheiten noch weit ist, so haben doch die letzten fünf Jahre die Forschung um einiges weiter gebracht. Sobald es einmal eine effektive Behandlung der Gehirnzersetzung geben wird, steht zu hoffen, dass die Mediziner hierdurch auch herausfinden, wie sie andere, viel häufigere neurodegenerative Erkrankungen behandeln können – wie Alzheimer, Parkinson oder die amyotrophe Lateralsklerose. Bei ihnen allen bilden falsch geformte Proteine unerwünschte Verklumpungen. ◁

Stanley B. Prusiner hat an der Universität von Kalifornien in San Francisco eine Professor für Neurologie und Biochemie. Für die Entdeckung der Prionen gewann er 1997 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

AUTOR UND LITERATURHINWEISE

Prionen und Prionenkrankheiten. Von Beat Hörnlimann et al. Gruyter, 2001

Prion biology and diseases. Von Stanley B. Prusiner (Hg.). Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004 (2. Aufl.)

Advancing prion science: Guidance for the national prion research program. Von R. Erdtmann und L. B. Sivitz (Hg.). National Academy Press, 2004

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.