

In der Diskussion: Können die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit durch selbstreplizierende Proteinpartikel übertragen werden?

Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen gehen häufig mit Störungen von Proteinverarbeitung und -abbau sowie der Aggregation und Ablagerung fehlgefalteter körpereigener Proteine im Nervensystem einher. Dies ist auch bei der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit der Fall.

Im Gehirn von Patienten mit der Alzheimer-Krankheit finden sich als charakteristisches Merkmal zwei Arten von auffälligen Proteinablagerungen, extrazelluläre senile Plaques (**Abbildung 1 A**) und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel (**Abbildung 1 B**) (1). Senile Plaques enthalten Partikel aus aggregiertem Amyloid-beta (A β), einem Teilstück des zellulären Amyloid-Vorläuferproteins (engl. „Amyloid Precursor Protein“, APP). Neurofibrilläre Bündel bestehen zu einem wesentlichen Teil aus fehlgefaltetem, faserartig zusammengelagertem tau-Protein. Schon Alois Alzheimer hat diese beiden neuropathologischen Kardinalläsionen der nach ihm benannten Krankheit beschrieben. Die Schwere der Schädigung von Nervenzellen und der kognitiven Beeinträchtigungen bei der Alzheimer-Krankheit korreliert eng mit der Ausprägung neurofibrillärer Ablagerungen im Gehirn (1). Zerebral abgelagerte Faserbündel aus aggregier-

tem tau sind nicht nur ein Merkmal der Alzheimer-Krankheit, sondern auch kennzeichnend für eine Reihe weiterer, zusammenfassend als „Tauopathien“ bezeichneter neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise der frontotemporalen Demenz (2).

Patienten mit der Parkinson-Krankheit zeigen im Gehirn ebenfalls charakteristische Proteinablagerungen. Dabei handelt es sich um zytosmatische Einschlüsse in Nervenzellen und Proteinpartikel in Nervenzellfortsätzen, die als „Lewy-Körperchen“ bzw. „Lewy-Neuriten“ bezeichnet werden. Sie beinhalten als einen wesentlichen Bestandteil das fehlgefaltete und aggregierte Protein α -Synuklein (3). Lewy-Körperchen (**Abbildung 1 C**) und Lewy-Neuriten (**Abbildung 1 D**) sind kennzeichnend für den Formenkreis der „Synukleinopathien“, zu denen neben der Parkinson-Krankheit auch die „Parkinson-Krankheit mit Demenz“ und die „Demenz mit Lewy-Körperchen“ zählen.

Zerebrale Ablagerungen eines weiteren pathologisch aggregierten körpereigenen Proteins, des Prionproteins, sind typisch für eine Gruppe neurodegenerativer Krankheiten, die im Menschen nur relativ selten auftritt: Übertragbare, oder transmissible, spongiforme Enzephalopathien

PD Dr. Michael Beekes, Prof. Dr. Reinhard Burger
Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Zusammenfassung

Die Alzheimer-Krankheit und die Parkinson-Krankheit gehen - wie Prionerkrankungen - mit einer Fehlfaltung und Aggregation körpereigener Proteine im zentralen Nervensystem einher, der mutmaßlich als gemeinsames molekulares Prinzip eine sogenannte „nukleationsabhängige“ Proteinpolymerisation zugrunde liegt. Dabei wirken krankheitsassoziierte Proteinpartikel quasi wie Kristallisationskeime (engl. „Seeds“), die fortlaufend neue Proteinmonomere anlagern. Wenn derartige Proteinpartikel zerfallen, können die entstandenen Tochter-Seeds die Proteinpolymerisation weiter fortpflanzen.

Aktuelle experimentelle Befunde zeigen, dass die Fehlfaltung und Aggregation der Alzheimer-assoziierten Proteine Amyloid-beta (A β) und tau sowie des Parkinson-assoziierten Proteins α -Synuklein durch Injektion von Materialien, die entsprechende Proteinaggregate enthalten, in Tiermodellen beschleunigt und auch übertragen werden können. Dies hat die Frage einer möglichen Übertragbarkeit der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit durch vermehrungsfähige pathologische Proteine, z. B. über medizinisches Instrumentarium oder die Gabe von Blut oder Blutprodukten, aufgeworfen.

Aus den vorliegenden Forschungsergebnissen zur experimentellen Übertragbarkeit von Alzheimer- oder Parkinson-assoziierten Proteinpartikeln lassen sich für den Bereich der Hämotherapie momentan keine vorsorglichen risikominimierenden Maßnahmen ableiten.

Summary

The misfolding and aggregation of endogenous proteins in the central nervous system is a neuropathological hallmark of Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) as well as prion diseases. The underlying molecular pathomechanism is referred to as nucleation-dependent protein polymerization, or protein seeding. In this process, disease-associated protein particles act as nuclei (seeds) that recruit cellular proteins and incorporate them, in a misfolded form, into their growing aggregate structure. When the pathological protein aggregates break up into smaller units, these daughter seeds can propagate further protein polymerization.

Several different experimental studies have shown that the seeding of AD- and PD-associated proteins amyloid beta (A β) and tau, or α -synuclein, respectively, can be accelerated or transmitted in laboratory models by inoculation of pathological A β -, tau-, or α -synuclein-aggregates. This has raised the question of whether AD or PD can be transmitted akin to certain human prion diseases between individuals by self-replicative protein particles potentially present on medical instruments or in blood or blood products.

The current state of research on the experimental transmissibility of AD- or PD-associated protein seeding does not allow to deduce specific precautionary measures in the context of hemotherapy.

Proteinablagerungen im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-, Parkinson- oder Prion-erkrankungen

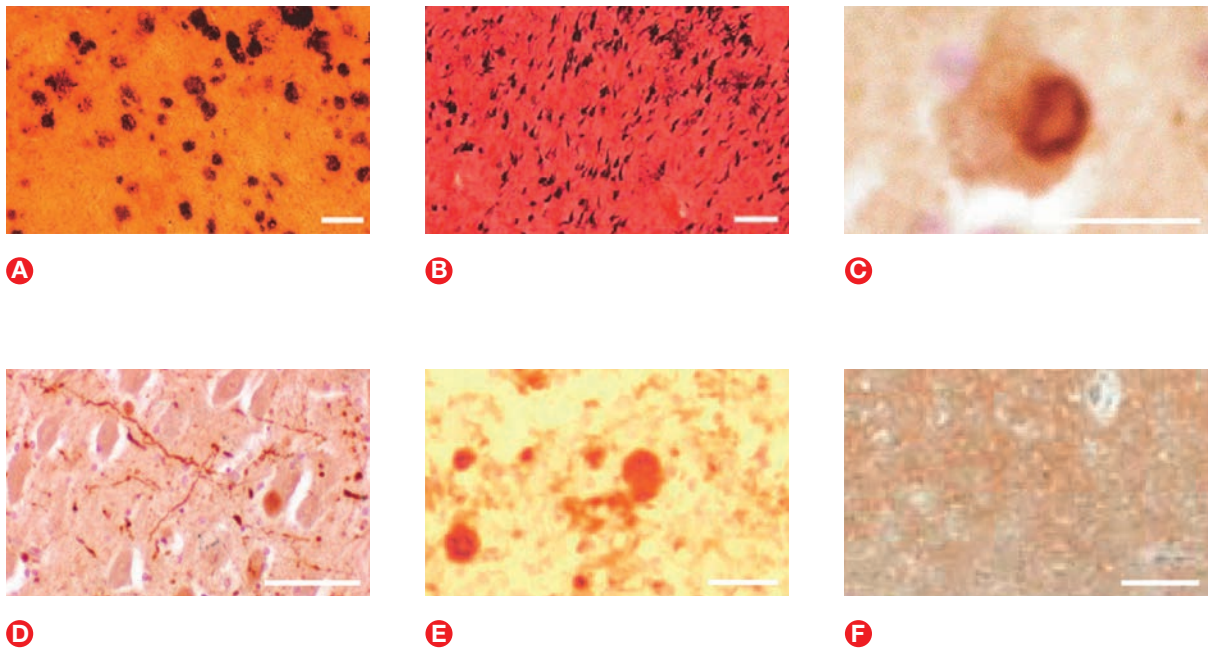


Abbildung 1

Senile Plaques (A, Silberfärbung nach Campbell-Switzer, Balken = 100 µm) und neurofibrilläre Bündel (B, Färbung nach Gallyas, Balken = 100 µm) bei der Alzheimer-Krankheit; Lewy-Körperchen (C, immunhistochemische Färbung, Balken = 25 µm) und Lewy-Neuriten (D, immunhistochemische Färbung, Balken = 400 µm) bei Synukleinopathien (zu deren Formenkreis neben der Parkinson-Krankheit auch die Parkinson-Krankheit mit Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen zählen); Plaques (E, immunhistochemische Färbung, Balken = 25 µm) und granulär-feinverteilte („synaptische“) Ablagerungen (F, immunhistochemische Färbung, Balken = 125 µm) bei der varianten bzw. einer familiären Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Mit Modifikationen reproduziert aus Maarouf et al. (60) (A & B), Huang & Halliday (61) (C & D), Notari et al. (62) (E) und Roeber et al. (63) (F).

(TSE, **Abbildung 1 E & F**) (4, 5). Beispiele für diese Krankheiten sind im Tierreich die Scrapie und die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE), sowie beim Menschen die klassische und variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK/vCJK).

Es gilt inzwischen als erwiesen, dass die mit transmissiblen spongiformen Enzephalopathien assoziierten Proteinpartikel Auslöser und Überträger dieser Krankheiten sind. In Abgrenzung zu konventionellen Krankheitserregern wie Bakterien, Viren oder Pilzen werden sie als „Pri-

onen“ (von engl. „proteinaceous infectious particles“) bezeichnet (6, 7).

Prionkrankheiten des Menschen treten wie die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit in der Mehrzahl der Fälle sporadisch, d. h. ohne erkennbare äußere Ursache auf, und zu einem geringeren Anteil genetisch bedingt. Daneben können sie durch eine Infektion mit Prionen übertragen bzw. erworben werden.

Die mit Alzheimer-, Parkinson- und Prionerkrankungen assoziierten Proteinablagerungen bestehen aus Pro-

teinen unterschiedlicher Aminosäuresequenz. Dennoch zeigen sie auffällige gemeinsame Strukturmerkmale, insbesondere sogenannte β -Faltblatt- und Cross- β -Struktur, die sich elektronenmikroskopisch in einer fibrillären Morphologie niederschlägt (**Abbildung 2 A-D**) (8). Schon seit längerem wurde dies als möglicher Hinweis darauf angesehen, dass der Proteinaggregation bei diesen unterschiedlichen Krankheiten zumindest teilweise ähnliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen. In den vergangenen Jahren sowie aktuell berichtete Forschungs-

Faserartige Morphologie von Amyloid-beta-, tau-, α -Synuklein- und PrP-Aggregaten

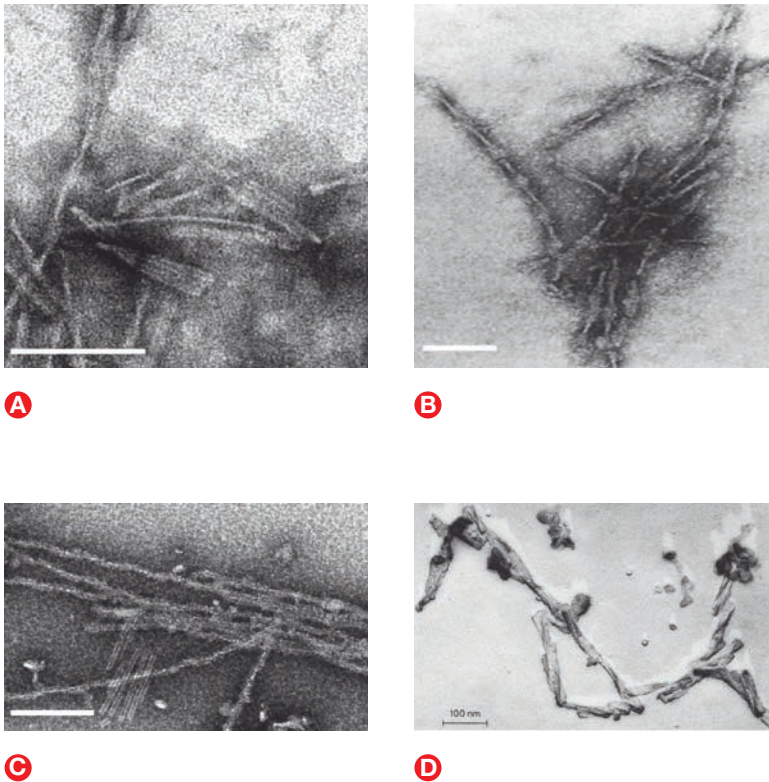


Abbildung 2

Elektronenmikroskopische Aufnahmen von:
 $A\beta$ -Fibrillen (A, Balken = 100 nm);
 tau-Fibrillen (B, Balken = 100 nm);
 α -Synuklein-Fibrillen (C, Balken = 200 nm);
 PrP-Fibrillen (D, Balken = 100 nm).

Mit Modifikationen reproduziert aus Anderson & Webb (64) (A & C) und Wang et al. (65) (B), bzw. freundliche Gabe von M. Özel & H. Diring (Robert Koch-Institut, D).

verursacht so eine weitere autokatalytische Replikation des pathologischen Proteinzustandes.

Die Prionreplikation löst eine in weiten Teilen noch unbekannt pathogene Kaskade aus. Diese bewirkt, möglicherweise unter anderem über eine von einem eukaryontischen Translationsinitiationsfaktor (eIF2 α -P) vermittelte globale Verminderung der Proteinbiosynthese (12), die Schädigung und den Untergang von Neuronen, was schließlich zur Ausprägung klinischer TSE-Symptome führt.

Der Mechanismus der nukleationsabhängigen PrP-Polymerisation kann ebenso zwanglos die spontane oder erblich bedingte Entstehung und Vermehrung von Prionen erklären, wie ihre Wirkung als Infektionserreger. Durch selbstreplizierende PrP^{TSE}-Aggregate kann sich die Fehlfaltung und Polymerisation des Prionproteins

- von Molekül zu Molekül,
- zwischen Zellen, und

ergebnisse scheinen dies nun zunehmend zu bestätigen, und haben gleichzeitig die Frage aufgeworfen, ob die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit ähnlich den Prionkrankheiten möglicherweise ebenfalls durch vermehrungsfähige pathologische Proteine übertragen werden können.

Übertragbare Proteinfehlfaltung und -aggregation bei Prionkrankheiten

Prionen bestehen im Wesentlichen aus einer pathologisch aggregierten Isoform des körpereigenen Prionproteins mit deutlich erhöhtem Anteil an β -Faltblattstruktur. Die Prion-bildenden Konformere des PrP werden als

PrP^{Sc} oder PrP^{TSE} („Sc“ für Scrapie und „TSE“ für transmissible spongiforme Enzephalopathie) bezeichnet (6, 7, 9). Prionen vermehren sich mutmaßlich durch einen Mechanismus, der Ähnlichkeit zum Wachstum von Kristallisationskeimen aufweist (Abbildung 3) (10, 11). Dieser Replikationsprozess wird als „nukleationsabhängige“ Polymerisation des Prionproteins bezeichnet. Dabei rekrutieren PrP^{TSE}-Oligomere oder -Polymere das zelluläre Prionprotein (PrP^C) und bauen es in fehlgefalteter Form in ihre wachsende Aggregatstruktur ein. Wenn PrP^{TSE}-Aggregate schließlich in kleinere Fragmente zerbrechen, führt dies zu einer Vervielfachung von PrP-Partikeln und

- in Geweben befallener Organismen, sowie auch
- zwischen Individuen fortpflanzen.

Die Selbstvermehrung von mit transmissiblen spongiformen Enzephalopathien oder anderen Krankheiten assoziierten Proteinkonformeren durch nukleationsabhängige Proteinpolymerisation wird im Fol-

genden in Anlehnung an die englischsprachige Literatur als „Seeding“ bezeichnet, und Proteinpartikel, die diesen Prozess auslösen können, als „Seeds“.

Prionen besitzen die Fähigkeit, eine krankheitsverursachende Proteinfaltung und -aggregation zwischen Tieren, vom Tier auf den Menschen (und umgekehrt), sowie zwischen

Menschen zu übertragen. Sie gelten daher als genuine Infektionserreger.

Zwischen Menschen wurden Prioninfektionen in der Vergangenheit unter anderem durch medizinische Maßnahmen übertragen. Nach einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 sind weltweit bisher folgende Fälle der iatrogenen CJK beschrieben worden (13):

Postulierter Mechanismus der Prion-Replikation durch nukleationsabhängige Polymerisation des Prionproteins

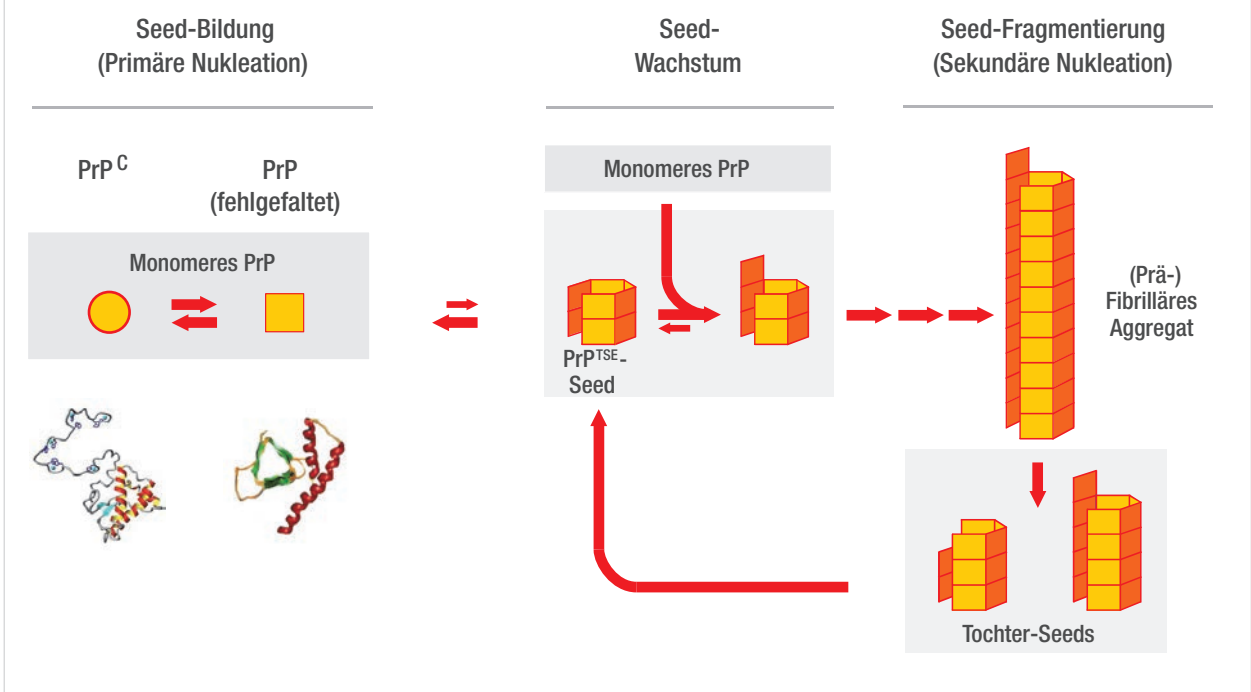


Abbildung 3

Das Prionprotein (PrP) kann verschiedene Raumstrukturen einnehmen. Normales Prionprotein (PrP^C) hat einen relativ großen Anteil an α -Helix-Struktur, steht aber in einem Konversionsgleichgewicht mit PrP -Konformeren, die stark erhöhte Anteile von β -Faltblatt-Struktur aufweisen. β -Faltblattreiche PrP -Monomere können sich unter bestimmten Umständen zu größeren intermolekularen β -Faltblattstrukturen zusammenlagern. Eine solche „primäre Nukleation“ muß eine hohe kinetische Barriere überwinden, kann aber ohne erkennbare äußere Ursache als stochastisches Ereignis (wie z. B. mutmaßlich bei sporadischen Formen menschlicher Prionkrankheiten) oder erblich bedingt (d. h. infolge von aggregationsfördernden Mutationen im humanen Prionprotein-Gen) auftreten. Sind auf diese Weise stabile PrP -Aggregate mit einer kritischen Größe entstanden, oder werden sie von außen in den Körper eingebracht (Infektion), können sie quasi wie Kristallisationskeime („Seeds“) wirken: Sie lagern nunmehr relativ schnell weitere PrP -Monomere in einer β -faltblattreichen Konformation an. Bei Erreichen einer kritischen Größe fragmentieren die „gewachsenen“ PrP -Aggregate und bilden neue Tochter-Seeds („Sekundäre Nukleation“), die die Polymerisation des Prionproteins weiter fortpflanzen können. Die Strukturen von PrP^C und fehlgefaltetem PrP wurden reproduziert aus Watts et al. (66).

- 226 nach Behandlung mit Wachstumshormon
- 228 nach Transplantation von Dura mater
- 4 nach Behandlung mit Gonadotropin
- 4 nach neurochirurgischen Eingriffen mit nicht ausreichend aufbereitetem Operationsbesteck
- 2 nach Transplantation von Kornea
- 2 nach Anwendung unzureichend aufbereiteter invasiver EEG-Elektroden.

Zusätzlich wurden mutmaßliche iatrogene Übertragungen von vCJK-Infektionen durch Blut oder Blutprodukte berichtet (14):

- 3 Fälle klinisch manifester vCJK nach Transfusion von nicht-leukozytendepletierten Erythrozyten
- 1 Fall prä- oder subklinischer vCJK nach Transfusion von nicht-leukozytendepletierten Erythrozyten.

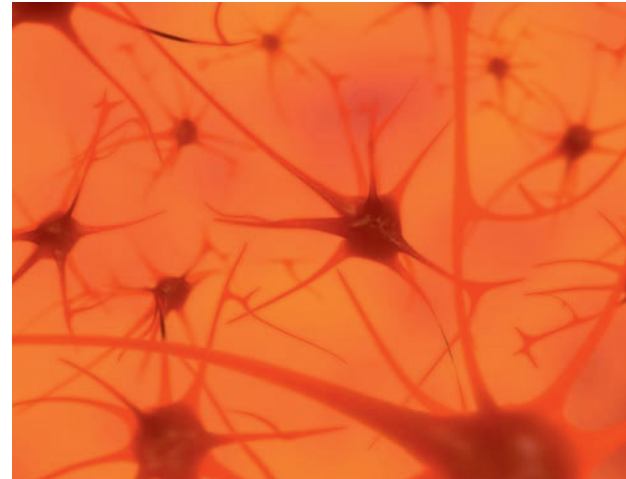
In einem weiteren Fall wurde eine prä- oder subklinische vCJK-Infektion in einem Hämophilie-Patienten festgestellt, der u. a. Faktor-VIII-Konzentrat erhalten hatte. 9.000 Einheiten des zur Behandlung des Patienten verwendeten Faktor-VIII-Konzentrates waren aus Blutplasma hergestellt worden, in das auch eine Spende aus einem vCJK-infizierten Spender eingeflossen war (15).

Im Hinblick auf BSE und menschliche Prionerkrankungen ist den Themen „Proteinfehlfaltung und Sicherheit von Medizinprodukten“, bzw. „Proteinfehlfaltung und Sicherheit von Blut und Blutprodukten“ in den vergangenen Jahren erhebliche Aufmerksamkeit gewidmet worden. In diesem Zusammenhang wurden auch Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zur Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten (16) und des Arbeitskreises Blut zur Blutversorgung angesichts vCJK (17) erarbeitet.

Prionähnliche Seeding-Mechanismen bei der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit

Welche Schlussfolgerungen und Lehren aus der zunehmend besser verstandenen Ätiologie von Prionerkrankungen und den Erfahrungen mit iatrogenen Prioninfektionen im Hinblick auf die pathologisch aggregierten Proteine bei der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit gezogen werden können, muss differenziert betrachtet werden.

Die Ausbreitung der Proteinfehlfaltung und -aggregation im Nervengewebe bei Alzheimer-, Parkinson- und Prionerkrankungen zeigt auffällige grundsätzliche Gemeinsamkeiten.



Untersuchungen an experimentell oder natürlich infizierten Tieren haben ergeben, dass die Ausbreitung von Prionen im Nervensystem mit charakteristischen zeitlich-räumlichen Verlaufsmustern entlang synaptisch verschalteter neuronaler Projektionen verläuft (18). Auch bei der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit zeigt das Auftreten von A β -, tau- und α -Synuklein-Ablagerungen jeweils mehr (tau, α -Synuklein) oder weniger (A β) stereotypische zeitlich-räumliche Verlaufsmuster zwischen unterschiedlichen, durch Nervenbahnen verbundenen Hirnregionen (19-21).

Inzwischen liefert eine Vielzahl experimenteller Befunde aus zellfreien Testsystemen sowie Zellkultur- und Tiermodellen überzeugende Belege dafür, dass prionähnliche Seeding-Mechanismen auch bei der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit auf

molekularer, zellulärer und gewebebezogener Ebene in die Vermehrung oder Ausbreitung krankheitstypischer aggregierter Proteine involviert sind (20, 22-26). Dies legt es nahe, eingehender zu untersuchen, wie weit die Ähnlichkeiten zwischen Prionen und Alzheimer- oder Parkinson-assoziierten Proteinaggregaten tatsächlich gehen. Im Mittelpunkt des Interesses steht dabei momentan vor allem die Frage, ob A β -, tau- oder α -Synukleinaggregate proteinöse infektiöse Partikel darstellen, die als exogene Seeds tödliche neurodegenerative Krankheiten übertragen können. Walker et al. haben eine Modifikation der Koch'schen Postulate vorgeschlagen, um die Krankheitsübertragung durch infektiöse Proteine zu überprüfen bzw. nachzuweisen (27). Untersuchungen zur Übertragung exogener Protein-Seeds in Tiermodellen, wie sie im Folgenden vorgestellt werden, sind dabei von essentieller Bedeutung.

Tiermodelle zur Übertragung exogener Amyloid-beta-, tau- und α -Synuklein-Seeds

Amyloid-beta (A β)

In den vergangenen Jahren hat eine wachsende Anzahl von Tierstudien gezeigt, dass die Aggregation von A β



in transgenen Mäusen unter dem Einfluß exogener A β -Partikel beschleunigt wird. In verschiedenen dieser Studien wurden transgene Mäuse verwendet, die APP des Menschen mit prädisponierenden Mutationen für familiäre Formen der Alzheimer-Krankheit exprimierten. Ohne die Anwesenheit exogener Seeds entwickelten solche Mäuse erst im späteren Lebensalter A β -Plaques. Nach intrazerebraler Inokulation von Probenmaterial, das A β -Partikel aus Alzheimer-Patienten oder aus transgenen APP-Mäusen enthielt, trat die A β -Ablagerung im Gehirn der Empfängertiere erheblich früher, d. h. schon in jüngerem Lebensalter auf (28, 29). Ein ähnlicher Effekt war auch nach intrazerebraler Implantation von mit aggregiertem A β kontaminierten Stahlstiften (einem üblichen Surrogatmodell für chirurgische Instrumente) und selbst nach peri-

pherer, nämlich intraperitonealer Applikation von A β -Seeds zu beobachten (30, 31).

Kürzlich haben Stöhr et al. (2012) darüber hinaus gezeigt, dass die Ausprägung von A β -Ablagerungen in ähnlichen APP-transgenen Mäusen auch durch die intrazerebrale Inokulation von aufgereinigten A β -Fibrillen aus Hirnhomogenaten oder die Verabreichung von rekombinant hergestellten A β -Aggregaten (die außer diesem Protein keine weiteren Bestandteile enthielten) beschleunigt wird (32).

Experimentell wohl am stringentesten lässt sich das von Protein-Seeds ausgehende Übertragungs- bzw. Infektionsrisiko für Menschen in Primaten prüfen, denn diese Tiere weisen eine besonders enge phylogenetische Beziehung zum Menschen auf.

Nach der intrazerebralen Inokulation von Hirnmaterial aus insgesamt 9 Patienten mit sporadischer und 5 Patienten mit familiärer Alzheimer-Krankheit wurde in einer Langzeitstudie (Dauer >20 Jahre) ein im Vergleich zu verschiedenen Gruppen von Kontrolltieren häufigeres oder früheres Auftreten von A β -Ablagerungen im Gehirn beobachtet (33-35). Dabei traten allerdings in keinem Tier dieser Studie neurofibrilläre Ablagerungen oder für die Alzheimer-Krankheit typische Krankheitszeichen auf.

Auch in Übertragungsversuchen, die mit Probenmaterial aus mehr als 100 Alzheimer-Patienten an den National Institutes of Health (NIH) der USA durchgeführt wurden, entwickelten inokulierte Primaten keine motorischen oder Verhaltensauffälligkeiten, die für eine Übertragung der Krankheit gesprochen hätten (36). Nach Auskunft aus der betreffenden Arbeitsgruppe am NIH (P. Brown, D. Asher) soll bei neuropathologischen Untersuchungen in den Primaten auch post mortem keine Evidenz für eine prä- oder subklinische Übertragung der Alzheimer-Krankheit gefunden worden sein (37). Dem stehen 300 Fälle von Prionerkrankungen gegenüber, die im gleichen Zeitraum an den National Institutes of Health in Primaten übertragen wurden (36).

Die vorgestellten Befunde belegen zwar eine Beschleunigung und/oder Verstärkung der genetisch bedingten oder altersbedingten Aggregation von A β in transgenen Mäusen bzw. Primaten durch Inokulate, die A β -Seeds enthielten, aber genau genommen keine Übertragung der A β -Pathologie (38). Neuere Studien haben diesem Einwand Rechnung getragen, indem nunmehr transgene Mäuse oder Ratten verwendet wurden, die während ihrer Lebenszeit normalerweise keine A β -Ablagerungen ausbilden (39, 40). Die Mäuse exprimierten normales humanes APP, und die Ratten menschliches APP, das mit familiären Alzheimer-Formen assoziierte Mutationen aufwies. Auch in diesen beiden Tiermodellen trat nach der intrazerebralen Injektion von Inokulaten, die A β -Partikel enthielten eine Aggregation und Ablagerung von A β im Gehirn auf. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Aggregation von A β hier erst durch die injizierten Inokulate ausgelöst, und somit tatsächlich übertragen wurde.



Mehrere Arbeitsgruppen haben allerdings bereits hervorgehoben, dass im Gehirn von Modelltieren mit genetisch oder exogen induzierten A β -Ablagerungen in den meisten Fällen, außer in der unmittelbaren Umgebung von A β -Plaques, keine offensichtlichen neurodegenerativen Schädigungen zu beobachten waren (20, 41). Sofern Nervenzellschädigungen auftraten, und ggf. mit kognitiven Defiziten in Tiermodellen einhergingen, war dies nach Ashe und Aguzzi (41) möglicherweise eher auf die Raumforderung modellbedingt übermäßig massiver A β -Akkumulationen zurückzuführen, als auf pathophysiologische Prozesse, die repräsentativ für die menschliche Alzheimer-Krankheit sind. In ihrem Beitrag warnen diese Autoren auch vor einer einfachen Gleichsetzung von Seeding- und Prionaktivität, da A β -Seeds anders als Prionen in Tiermodellen bisher keine tödlichen Krankheiten verursacht haben.

Modellsysteme zur Übertragbarkeit von Amyloid-beta-Seeds durch Blut

Auf mehreren Fachtagungen wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe in den vergangenen Jahren berichtet, dass übertragbare A β -Seeds auch im Blut von transgenen Mäusen vorkommen, die mensch-

liches APP mit einer für familiäre Formen der Alzheimer-Krankheit prädisponierenden Mutationen exprimierten. Diese Arbeitsgruppe von Claudio Soto an der University of Texas Medical School hat Blut aus alten Spendertieren zweier transgener Mausstämmen, die jeweils bereits A β -Ablagerungen im Gehirn aufwiesen, in gleichartige junge Mäuse transfundiert, die noch keine A β -Pathologie zeigten. Dabei wurde beobachtet, dass eine zweimalige (aber keine einmalige) Blutübertragung die Aggregation und Ablagerung von A β im Gehirn der Empfängertiere deutlich beschleunigte (42, 43). Zur weitergehenden fachlichen Einschätzung dieser Befunde bleibt deren Veröffentlichung mit den experimentellen Details in einer begutachteten wissenschaftlichen Fachzeitschrift abzuwarten.

Tau

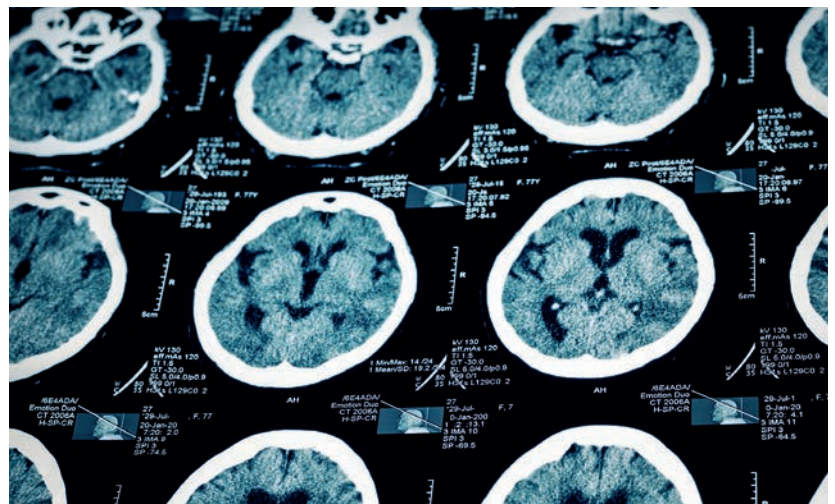
Auch die Aggregation von tau ließ sich im Tierversuch übertragen (44). Als Empfängertiere wurden dabei transgene Mäuse verwendet, die normales menschliches tau überexprimierten und während ihrer Lebenszeit normalerweise keine tau-Ablagerungen im Gehirn ausbildeten. Diesen Tieren wurden Hirnextrakte aus Modellmäusen für Tauopathien, die menschliches tau mit einer be-

stimmten Mutation exprimierten und mit steigendem Alter zunehmend faserartige tau-Ablagerungen im Gehirn bildeten, intrazerebral injiziert. Daraufhin entwickelten sich in den beimpften Tieren ebenfalls Hirnablagerungen aus aggregiertem tau. Klare Anzeichen einer begleitenden Neurodegeneration oder deutliche Krankheitssymptome traten in den beimpften Tieren während des Beobachtungszeitraums der Studie allerdings nicht auf.

α -Synuklein

Um die Übertragbarkeit der Fehlfaltung und Aggregation von α -Synuklein im Tierexperiment zu untersuchen, wurden zunächst Mäuse verwendet, die menschliches α -Synuklein mit einer Mutation exprimierten, die für eine familiäre Form der Parkinson-Krankheit prädisponiert

(TgM83-Mäuse) (45). Diese Mäuse bilden mit zunehmendem Alter zerebrale Ablagerungen von aggregiertem α -Synuklein aus, die von axonalen Degenerationsprozessen begleitet sind. Klinisch zeigen sie das Bild einer mit schweren Bewegungsstörungen und Lähmungserscheinungen einhergehenden, tödlich verlaufenden Erkrankung. Tyrosin-Hydroxylase-positive Neuronen der Substantia nigra, die essentiell in die Entstehung menschlicher Parkinson-Erkrankungen involviert sind und dort typischerweise Lewy-Körperchen und -Neuriten aufweisen sowie absterben, zeigen in den transgenen Mäusen keine α -Synuklein-Ablagerungen, und anscheinend auch keine Degeneration. Wenn Hirnextrakte aus alten und erkrankten Tieren in junge und gesunde TgM83-Mäuse injiziert wurden, bewirkte dies eine deutliche Beschleunigung der α -Synuklein-



Aggregation im Gehirn sowie des Auftretens der motorischen Erkrankung (46).

Auch durch intrazerebrale Inokulation von α -Synuklein-Fibrillen, die aus rekombinantem humanen α -Synuklein hergestellt worden waren, wurden in TgM83-Mäusen die Aggregation von α -Synuklein und der Krankheitsausbruch beschleunigt (47). Durch die stereotaktische Inokulation von α -Synuklein-Seeds in den Neokortex und das Striatum wurde in dieser Studie eine Ablagerung von aggregiertem α -Synuklein in Neuronen der Substantia nigra induziert. Dies ging mit einer Reduktion von immunhistochemisch nachweisbarer Tyrosin-Hydroxylase, und somit maßlich einer Verringerung der Dopamin-Biosynthese einher, wie sie auch bei der Parkinson-Krankheit auftritt. Allerdings wurde offenbar auch in diesem Modellsystem kein Parkinson-typischer Verlust dopaminerger Neuronen beobachtet (48).

In einem neuen Versuchsansatz, der den Vorteil bot, dass keine transgenen Tiere verwendet wurden, führten Luk et al. Übertragungsexperimente mit aggregiertem α -Synuklein in Wildtyp-Mäusen durch (48). Dazu injizierten sie diesen Tieren aus rekombinantem, murinen α -Synuklein hergestellte Protein-Fibrillen stereo-

taktisch in das Striatum. Dies löste eine neurodegenerative Kaskade aus. Dabei beobachteten die Forscher eine sich im Gehirn der Tiere räumlich ausbreitende Aggregation von α -Synuklein und Bildung von Nervenzelleinschlüssen, die Lewy-Körperchen oder -Neuriten ähnelten. In der Folge trat ein fortschreitender Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta auf, wie er auch für die Parkinson-Krankheit des Menschen typisch ist. Dieser ging mit einer Verminderung der lokalen Dopaminkonzentration einher und kulminierte in Störungen der Bewegungskoordination sowie einer geschwächten motorischen Kraftentfaltung und beeinträchtigten Körperbalance. Darüber hinausgehende motorische oder Verhaltensabnormalitäten konnten während der Beobachtungsdauer der Studie nicht festgestellt werden.

Wildtyp-Mäuse wurden auch in weiteren, kürzlich veröffentlichten Übertragungsexperimenten verwendet. Masuda-Suzukake et al. (49) inokulierten in dieser Studie aggregiertes α -Synuklein aus Patienten mit einer Demenz mit Lewy-Körperchen sowie Fibrillen aus rekombinant hergestelltem, murinen oder menschlichen α -Synuklein stereotaktisch in die Substantia nigra von C57BL6/6J-Mäusen. Alle Inokulate lösten im Gehirn

der Empfängertiere eine weiträumig ausgedehnte Ablagerung von pathologisch aggregiertem endogenem α -Synuklein aus.

Die α -Synuklein-Pathologie zeigte dabei auffallende morphologische Ähnlichkeiten zu Lewy-Neuriten, und zum Teil auch zu Lewy-Körperchen. In Mäusen, denen Fibrillen aus rekombinantem, humanem α -Synuklein injiziert wurde, war die α -Synuklein-Pathologie bereits 6 Monate nach der Inokulation in zahlreichen Hirnregionen deutlich ausgeprägt, ohne dass die Tiere zu diesem Zeitpunkt motorische oder kognitive Defizite zeigten. In bestimmten Hirnregionen war zwar eine Verringerung der Menge des Neurotransmitters Enkephalin zu beobachten, doch fanden sich auch 15 Monate nach der Fibrillen-Inokulation keine Hinweise auf eine Degeneration dopaminerger Neuronen.

An den National Institutes of Health der USA wurden auch Übertragungsexperimente in Primaten mit Probenmaterial aus 24 Fällen von Parkinson-Erkrankungen mit Demenz durchgeführt. Dabei entwickelten die inokulierten Tiere keine für eine Krankheitsübertragung sprechenden klinischen Symptome (36). Nach Informationen aus der betreffenden Arbeitsgruppe am NIH (*P. Brown, D. Asher*) lieferten auch post mortem

durchgeführte neuropathologische Untersuchungen keine Evidenz für eine prä- oder subklinische Krankheitsübertragung (37).

Bewertung der Übertragung exogener Amyloid-beta, tau- und α -Synuklein-Seeds in Tiermodellen

Die in den vorgestellten Studien verwendeten Tiermodelle bilden mit unterschiedlichen Limitationen jeweils nur Teilaspekte von Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen ab. Daher ist zur Zeit unklar, inwieweit die in Ihnen erhobenen Befunde auf den Menschen übertragen werden können.

Ungeachtet dessen belegen die vorliegenden Befunde aber, dass seeding-aktive A β -, tau- und α -Synuklein-Partikel die Aggregation monomerer Formen dieser Proteine in unterschiedlichen Tiermodellen beschleunigen bzw. auslösen (d. h. übertragen) können.

Diese Befunde könnten auf eine mögliche prionartige Übertragbarkeit der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit durch A β -, tau- und α -Synuklein-Seeds hinweisen. Die Weitergabe solcher Seeds wäre hypothetisch etwa über kontaminierte (und unzureichend aufbereitete) chirurgische

Instrumente oder die Applikation von Blut oder Blutprodukten vorstellbar.

Allerdings wurde in keiner der vorliegenden Tierstudien die Übertragung einer schweren oder gar tödlichen neurodegenerativen Krankheit beobachtet. Vielmehr trat nach der Inokulation von Protein-Seeds in einem Mausmodell (TgM83) die Beschleunigung einer solchen Krankheit auf, und in den übrigen Fällen lediglich eine relativ schwache oder gar keine Symptomatik.

Insbesondere wurde nach der Inokulation von Probenmaterial aus dem Gehirn von Alzheimer- und Parkinson-Patienten in Primaten keine Ausprägung krankheitstypischer Symptome beobachtet. Dies gilt auch für solche Primaten, in denen nach Inokulation von Alzheimer-Proben eine Beschleunigung oder Verstärkung der A β -Akkumulation im Gehirn festgestellt wurde. In Übereinstimmung mit diesem experimentellen Befund ist seit langem bekannt, dass zerebrale A β -Ablagerungen zwar ein notwendiges, aber kein hinreichendes Merkmal für die Alzheimer-Krankheit darstellen, und dass A β -Aggregate im Gehirn älterer Menschen auch ohne eine begleitende neurodegenerative Demenz vorkommen können (50-53).



Die anscheinende Trennung zwischen der Übertragung des Protein-Seedings und der Auslösung schwerer Alzheimer- oder Parkinson-Symptome in den vorgestellten Tierstudien kann einerseits schlicht darauf beruhen, dass die verwendeten Tiermodelle nicht alle Facetten dieser komplexen Krankheiten abzubilden vermögen (41). Andererseits könnten die Befunde aber auch darauf hindeuten, dass exogene A β -, tau- oder α -Synuklein-Seeds trotz ihrer Replikationsaktivität und teilweise beobachteten neurotoxischen Wirkung nicht in der Lage sind, schwere klinische Beeinträchtigungen oder gar die Gesamtsymptomatik der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit auszulösen bzw. zu übertragen.

Epidemiologische Studien

Aktuell gibt es keine epidemiologischen Hinweise darauf, dass es sich bei der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit um übertragbare Erkrankungen handelt.

In verschiedenen Beobachtungs- und Kohortenstudien wurden keine beeinflussbaren starken Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit gefunden (54, 55). Einzelne Studien beleuchteten speziell einen möglichen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Erkrankungen und Bluttransfusionen. Nach Ergebnissen einer Studie von Kokmen et al. (56) stellen Bluttransfusionen keinen Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit dar. Zwei weitere Fall-Kontroll-Studien zu dieser Frage von O'Meara et al. (57) und Bohnen et al. (58), die insgesamt mehr als 550 Fälle und entsprechende Kontrollen umfassten, ergaben unabhängig von der Latenz zwischen Transfusion und Erkrankung, der Anzahl an Transfusionen oder bestimmten genetischen Veränderungen ebenfalls keine Assoziation zwischen Blutübertragungen und der Alzheimer-Krankheit. Auch in einer großangelegten Analyse von Todesursachen bei mehr als 6.000 Hämophilen im Vereinigten Königreich, die zeitlebens viele Blutprodukte erhalten hatten, ergab sich

kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (59). Zwischen der Alzheimer-Krankheit und dem Erhalt von Bluttransfusionen oder Blutprodukten ließ sich epidemiologisch somit bisher kein Zusammenhang nachweisen.

In einer kürzlich publizierten Studie von Irwin et al. (37) wurde das Risiko einer möglichen Übertragung von Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankungen in Empfängern von menschlichem Wachstumshormon, das aus Hypophysen verstorbener Spender gewonnen worden war (c-hGH, für engl. „cadaveric human growth hormone“), untersucht. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass nach Anwendung von c-hGH weltweit über 200 Patienten an einer iatrogenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK) erkrankt sind. Das verabreichte c-hGH

enthielt in diesen Fällen offenbar infektiöse PrP^{TSE}-Seeds, die aus dem Hypophysengewebe von Spendern mit einer prä- oder subklinischen Prionerkrankung stammten. Vor diesem Hintergrund wird das Auftreten möglicherweise iatrogen bedingter Erkrankungen in Empfängern von c-hGH deshalb seit längerem im Rahmen verschiedener epidemiologischer Studien sorgfältig überwacht.

Irwin et al. haben nun untersucht, ob in c-hGH-Empfängern auch gehäuft Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankungen auftreten. Dabei konnte die Forschergruppe einerseits zeigen, dass pathologische Ablagerungen von A β -, tau- und α -Synuklein in der Hypophyse normaler Individuen und von Patienten mit neurodegenerativen Krankheiten nachweisbar sind. Andererseits ergab ihre epidemiologische Analyse, dass von

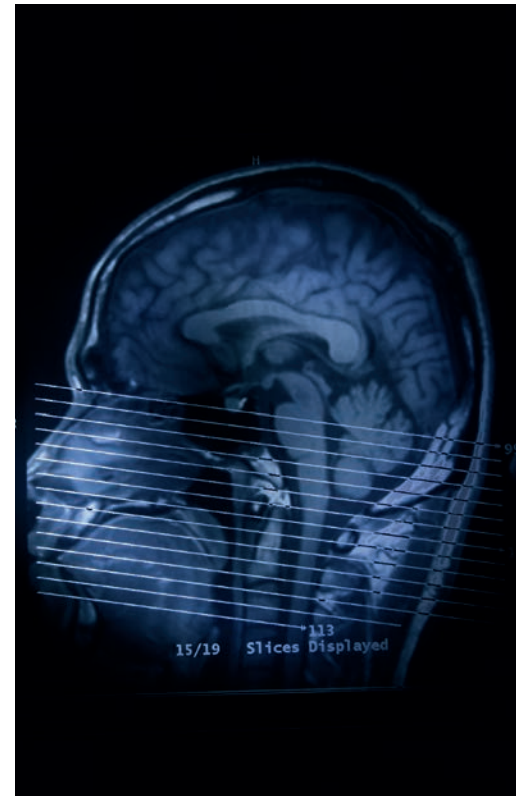


796 verstorbenen c-hGH-Empfängern, die im Rahmen des US-amerikanischen „National Hormone and Pituitary Program“ erfasst worden waren, offenbar keiner an der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit erkrankt war. Die Inzidenz der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit übertrifft diejenige menschlicher Prionkrankheiten um mindestens drei bzw. zwei Größenordnungen. Unter der Annahme, dass sich Alzheimer- oder Parkinson-assoziierte Proteinpartikel bei der Extraktion von c-hGH ähnlich wie PrP^{TSE}-Seeds verhalten, müssten Empfänger des Wachstumshormons daher mit einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit pathologisch aggregiertem A β -, tau- und α -Synuklein als Prionen ausgesetzt gewesen sein. Dies sollte noch umso mehr gelten, als A β -, tau- und α -Synuklein-Aggregate auch in Hypophysengewebe von Kontrollpatienten gefunden wurde. Alternativ wäre allerdings auch vorstellbar, dass A β -, tau- und α -Synuklein-Seeds bei der Extraktion von c-hGH effektiver als Prionen entfernt oder inaktiviert wurden. Unabhängig davon, welcher Erklärungsansatz tatsächlich zutrifft, ist aus der Studie von Irwin et al. bei Empfängern von c-hGH trotz ihres merklich erhöhten Risikos für iCJK kein erhöhtes Risiko für die Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit zu erkennen. Für eine prionähnliche Übertragung

dieser Krankheiten durch A β -, tau- und α -Synuklein-Seeds haben sich somit auch in einem Studienkollektiv keine Anhaltspunkte ergeben, das zur Abschätzung des von diesen Proteinen ausgehenden Gefährdungspotentials besonders geeignet erscheint.

Fazit und Ausblick

- Eine inzwischen erhebliche Zahl an Studien zeigt, dass mit der Alzheimer- oder der Parkinson-Krankheit assoziierte Proteinpartikel aus aggregiertem A β , tau oder α -Synuklein in Tiermodellen die Fehlfaltung und Aggregation monomerer Formen dieser Proteine beschleunigen oder auslösen (d. h. übertragen) können.
- Während die experimentelle Inokulation solcher Proteine in Tiermodellen teilweise Nervenzellschädigungen und klinische Abnormalitäten (z. B. motorische Störungen) ausgelöst hat, lieferte keine der vorliegenden Studien einen Beleg für die Übertragung einer schweren oder gar tödlichen Krankheit durch A β -, tau- oder α -Synuklein-Seeds.
- Aus epidemiologischen Studien liegen ebenfalls keine Hinweise auf eine Übertragbarkeit von Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankungen zwischen Menschen vor.



- Im Gegensatz zu den wesentlich selteneren Prionkrankheiten wurde eine Übertragbarkeit der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit über Blut, Blutprodukte oder auf anderem Wege somit bisher weder im Menschen beobachtet, noch in Tiermodellen belegt.
- Aus den tierexperimentellen Hinweisen auf eine Übertragbarkeit des Seedings von Alzheimer- oder Parkinson-assoziierten Proteinen zwischen unterschiedlichen Individuen ergeben sich gegenwärtig noch nicht abschließend zu überblickende Implikationen.

- Dies gilt beispielsweise im Hinblick auf eine mögliche Beschleunigung genetisch prädisponierter Formen der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit, oder die Verursachung neurotoxischer Effekte und klinischer Symptome, wie sie in Wildtypmäusen nach der Injektion von synthetischen α -Synuklein-Fibrillen beobachtet wurden. Auch ist die Abwesenheit experimenteller oder epidemiologischer Evidenz für eine Übertragbarkeit von Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankungen kein Beweis für deren Nicht-Übertragbarkeit. Vor diesem Hintergrund erfordert die aktuelle Datenlage zu prionähnlichen Übertragungs- und Ausbreitungsmechanismen des Seedings Alzheimer- oder Parkinson-assoziiierter Proteine eine erhöhte Wachsamkeit in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens einschließlich der Transfusionsmedizin.
- Das Paul-Ehrlich-Institut und der Arbeitskreis Blut am Robert Koch-Institut verfolgen aufmerksam die aktuelle Entwicklung, um gegebenenfalls rechtzeitig Maßnahmen für die Sicherheit von Blut und Blutprodukten zu ergreifen. Dies gilt nicht zuletzt im Hinblick auf bisher nur vorläufig kommunizierte Befunde, die auf eine Übertragbarkeit von A β -Seeds durch Blut von transgenen APP-Mäusen hindeuten. Dabei muss der Nutzen etwaiger vorsorglicher Schutzmaßnahmen (z. B. ein Ausschluss älterer Menschen von der Blutspende) immer auch im Hinblick auf epidemiologische Erkenntnisse über die postulierten Zusammenhänge betrachtet, und sorgfältig gegen mögliche nachteilige Auswirkungen (etwa ein verringertes Spendeaufkommen) abgewogen werden. Nach Maßgabe dieser Abwägung empfiehlt der Arbeitskreis Blut im Hinblick auf Proteinaggregationskrankheiten derzeit keine Änderung der Maßnahmen, die der Sicherheit von Blut und Blutprodukten dienen (25).
- Angesichts der Häufigkeit von Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen besteht weiterer epidemiologischer und experimenteller Forschungsbedarf, um die von übertragbaren A β -, tau- oder α -Synuklein-Partikeln möglicherweise ausgehenden Risiken umfassender abzuklären. In diesem Zusammenhang wäre es u. a. wünschenswert, die Menge und Verteilung der Seeding-Aktivität dieser Proteinaggregate im Körper betroffener Patienten zu bestimmen, um sie mit dem Titer und der Verteilung von PrP^{TSE}-Seeds bei Prionkrankheiten vergleichen zu können. Daneben ist das Verhalten von aggregiertem A β , tau oder α -Synuklein gegenüber Abreicherungs- und/oder Inaktivierungsverfahren für eine weitere Risikoeinschätzung im Zusammenhang mit Blut und Blutprodukten sowie der Aufbereitung wiederverwendbarer chirurgischer Instrumente von Bedeutung. Das Robert Koch-Institut beteiligt sich unter anderem im Rahmen einer vom Bundesministerium für Gesundheit finanzierten Studie an der Untersuchung dieser Fragen.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de