

Sicherheit von Blut und Blutprodukten angesichts aktueller Berichte über die Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit im Tierexperiment

Erläuterung zur Stellungnahme

Bei der 73. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 27.06.2012 wurde folgende wissenschaftliche Erläuterung zur Stellungnahme verabschiedet:

Aktuelle Situation

In der Fachliteratur und Presse wird der Frage, ob die Alzheimer-Krankheit (AK) – ähnlich den Prionkrankheiten – durch ein vermehrungsfähiges pathologisches Eiweiß ausgelöst und übertragen werden kann, zunehmend größere Aufmerksamkeit gewidmet. Anlass dafür sind u. a. neue Befunde aus Tierversuchen, die die bisherige Auffassung infrage stellen, dass die Alzheimer-Krankheit und die Parkinson-Krankheit (PK) sowie weitere Proteinkonformationskrankheiten (Proteinopathien) grundsätzlich nicht übertragbar sind.

Eine Fülle übereinstimmender experimenteller Daten spricht inzwischen dafür, dass eine „Keim-abhängige“ Proteinpolymerisation bei Proteinopathien der fortschreitenden Fehlfaltung und Aggregation unterschiedlicher krankheitsassoziiierter Eiweiße als gemeinsames mechanistisches Prinzip zugrunde liegt. Dies gilt nicht nur für Prionkrankheiten, die Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-Krankheit und andere neurodegenerative Proteinopathien, sondern auch für nicht neurodegenerative Proteinkonformationskrankheiten wie die Amyloid-A-Amyloidose, die Apolipoprotein-A-II-

Amyloidose und die Leichtketten-(AL-) Amyloidose bei Erkrankungen der Plasmazellen. Gleichwohl galten Proteinopathien bisher, abgesehen von den Prionkrankheiten und der auf natürlichem Wege nur zwischen Geparden übertragenen Amyloid-A-Amyloidose, als nicht übertragbar oder gar infektiös. Im Licht der im Folgenden vorgestellten Befunde wird nunmehr allerdings eine mögliche Übertragbarkeit vor allem der Alzheimer-Krankheit (aber auch der Parkinson-Krankheit und anderer Proteinopathien) von Mensch zu Mensch, etwa durch die Gabe von Blut oder Blutprodukten, diskutiert.

Die vorgestellten Befunde sind noch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und werfen sowohl grundsätzliche als auch praktische Fragen auf. Die aktuelle Datenlage zu prionähnlichen Übertragungs- und Ausbreitungsmechanismen bei Proteinopathien erfordert eine erhöhte Wachsamkeit in der Transfusionsmedizin und anderen Bereichen des Gesundheitswesens gegenüber neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen auf diesem Gebiet. Wegen der potenziellen Tragweite der Hinweise auf eine mögliche prionähnliche Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit und der Parkinson-Krankheit oder anderer Proteinopathien ist es notwendig, dass diese unabhängig von unterschiedlichen Wissenschaftlergruppen überprüft und die Thematik experimentell sowie nach Möglichkeit auch

epidemiologisch eingehender untersucht wird.

Das Paul-Ehrlich-Institut und der Arbeitskreis Blut am Robert Koch-Institut verfolgen aufmerksam die aktuelle Entwicklung, um ggf. rechtzeitig Maßnahmen für die Sicherheit von Blut und Blutprodukten zu ergreifen. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf bisher nur vorläufig kommunizierte Befunde, die auf die Übertragbarkeit von A β -Keimen durch Blut von transgenen APP-Mäusen hindeuten.

Eine Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit und anderer Proteinopathien (ausgenommen Prionkrankheiten wie der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, vCJK) von Mensch zu Mensch über Blut, Blutprodukte oder auf anderem Wege ist in zahlreichen Studien zur Ätiologie der AK bisher nicht beobachtet worden. Die beschriebenen Tierversuchsdaten wurden in sehr experimentellen Versuchsanordnungen erhoben und sind derzeit nicht auf eine zu diskutierende Exposition bei der Anwendung von Blutprodukten übertragbar. Dies zum einen, weil bei den Untersuchungen artifizielle Übertragungswege (z. B. Applikation direkt ins Gehirn) angewandt wurden, und zum anderen, weil die Versuche in genetisch modifizierten Nagetieren stattfanden. Daher ist bei derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand nicht von einem hinreichenden Risikoverdacht auf die Übertragung von Proteinopathien (ausgenom-

men Prionkrankheiten) durch pathologische Proteinkeime („Seeds“) auszugehen. Aus diesem Grund sind vorsorgliche Risikominimierungsmaßnahmen (z. B. der hypothetische Ausschluss ganzer Altersgruppen von der Spende), die ihrerseits erhebliche Risiken und Nachteile für die Versorgungssicherheit hätten, aktuell nicht gerechtfertigt.

Nach Maßgabe dieser Abwägung empfiehlt der Arbeitskreis Blut im Hinblick auf Proteinkonformationskrankheiten derzeit keine spezifische Änderung der Maßnahmen, die der Sicherheit von Blut und Blutprodukten dienen. Die allgemein bekannten und anerkannten Grundsätze der optimalen Anwendung von Blutprodukten („optimal use“) sollten stets beachtet werden.

Hintergrund

Übertragbare Proteinfehlfaltung und -aggregation bei Prionkrankheiten

Prionen nehmen eine Sonderstellung unter den Krankheitserregern ein. Sie sind die Erreger transmissibler spongiformer Enzephalopathien (TSE) wie der Scrapie (Sc), der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) oder der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und ihrer varianten Form (vCJK). Ihr infektiöses Prinzip unterscheidet sich grundlegend von Bakterien, Viren oder Pilzen. Sie bestehen hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich, aus einer fehlgefalteten und pathologisch aggregierten Isoform des wirtseigenen Prionproteins (PrP), die als PrP^{Sc} oder PrP^{TSE} bezeichnet wird [1, 2, 3].

Prionen vermehren sich mutmaßlich über eine „Keim“-abhängige Polymerisation des Prionproteins [4, 5, 6]. Dabei verhalten sich PrP^{TSE}-Oligomere oder -Polymere als Aggregationskeime (engl.: „seeds“), die zelluläres Prionprotein (PrP^C) rekrutieren und in fehlgefalteter Form in ihre Aggregatstruktur einbauen. Wenn PrP^{TSE}-Aggregate durch Fragmentierung in kleinere Einheiten zerfallen, führt dies zu einer Erhöhung der proteinabhängigen Keimaktivität (engl.: „seeding activity“) und einer autokatalytischen Vermehrung pathologischer PrP-Aggregate.

Im Zusammenhang mit der Prionreplikation auftretende aberrante PrP-Isoformen entfalten über noch weitgehend unbekannte Mechanismen toxische Effekte vor allem auf Neuronen, was zu deren Schädigung oder Untergang und letztendlich zur Ausprägung klinischer TSE-Symptome führt.

Durch keimaktive PrP^{TSE}-Aggregate kann sich die PrP-Fehlfaltung und -Polymerisation auf unterschiedlichen Ebenen in befallenen Organismen fortpflanzen:

1. von Molekül zu Molekül,
2. zwischen Zellen,
3. in Geweben.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, eine krankheitsverursachende Proteinfehlfaltung und -aggregation auch zwischen Tieren und vom Tier auf den Menschen sowie zwischen Menschen zu übertragen, werden Prionen als Infektionserreger eingestuft [7].

Die Themen „Proteinfehlfaltung und Sicherheit von Medizinprodukten“ bzw. „Proteinfehlfaltung und Sicherheit von Blut und Blutprodukten“ sind im Hinblick auf die BSE/vCJK-Problematik in den vergangenen Jahren ausführlich bearbeitet worden. Empfehlungen des RKI zur Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten [8] und des AK Blut zur Blutversorgung angesichts vCJK [9] wurden erarbeitet.

Prionartige Phänomene bei Alzheimer- und Parkinson-Krankheit sowie anderen Proteinopathien

Bei der Alzheimer-Krankheit finden sich in den Gehirnen der Betroffenen auffällige Proteinablagerungen. Neuropathologisch sind 2 Merkmale im Gehirn betroffener Patienten kennzeichnend: extrazelluläre senile Plaques und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel [10]. Während senile Plaques β -Amyloid-Protein ($A\beta$) aus aggregierten Teilstücken des zellulären $A\beta$ -Vorläuferproteins (engl. „Amyloid Precursor Protein“, APP) enthalten, bestehen neurofibrilläre Bündel zu einem wesentlichen Teil aus fehlgefaltetem, faserartig zusammengelagertem tau-Protein. Auch Patienten mit der Parkinson-Krankheit zeigen im Gehirn auffällige

Proteinablagerungen [11]. Dazu zählen u. a. zytoplasmatische Einschlüsse in Nervenzellen, die sog. „Lewy-Körperchen“, aus fehlgefaltetem, aggregiertem α -Synuclein und anderen Komponenten.

Die Alzheimer- und die Parkinson-Krankheit sowie weitere Proteinkonformationskrankheiten galten lange als nicht übertragbar oder infektiös. Jedoch sind in den vergangenen Jahren zunehmend prionähnliche Phänomene bei diesen Erkrankungen berichtet worden (zur Übersicht s. [7, 12, 13, 14, 15]). Dazu zählen im Hinblick auf die oben genannte pathologische Proteinfehlfaltung bzw. -aggregation u. a. folgende Beobachtungen:

1. In zellfreien biochemischen Testsystemen sowie Zellkulturen ließ sich die Fehlfaltung und Polymerisation der AK-assoziierten Proteine tau und $A\beta$ oder des PK-assoziierten Proteins α -Synuclein durch die Applikation von Materialien induzieren, die tau-, $A\beta$ - bzw. α -Synuclein-Keime enthielten [14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].
2. In Zellkulturen zeigte sich eine Ausbreitung von fehlgefaltetem, aggregiertem $A\beta$, tau und α -Synuclein zwischen Zellen [14, 23].
3. Die tau- und α -Synuclein-Pathologie bei der Alzheimer- bzw. Parkinson-Krankheit breitet sich im Gehirn von Patienten in definierten zeitlich-räumlichen Mustern entlang synaptisch verschalteter neuronaler Leitungsbahnen aus [24].

Bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit (iPK) zeigt sich früh eine ausgeprägte Ablagerung von pathologisch aggregiertem α -Synuclein im Nervensystem des Magen-Darm-Traktes (enterisches Nervensystem). Im Gehirn Betroffener tritt pathologisch aggregiertes α -Synuclein zuerst im dorsalen motorischen Kern des Vagusnerven (DMNV) auf. Vor diesem Hintergrund wurde von Braak et al. die Hypothese aufgestellt, dass die α -Synuclein-Aggregation bei der iPK im enterischen Nervensystem beginnt, dann über den Vagusnerven zum DMNV im Hirnstamm aufsteigt und sich von dort aus weiter im Hirn ausbreitet [25, 26]. Dieser mutmaßliche Ausbreitungsweg zeigt bemerkenswerte Ähnlichkeiten zum Weg der

Prionenausbreitung wie er nach oraler Infektion von Hamstern mit Scrapie-Erregern und auch für auf natürliche Weise über die Nahrung erworbene Prioninfektionen [Scrapie, BSE, chronische Auszehrung (engl. „Chronic Wasting Disease“, CWD) und variante CJK] beobachtet wurde [27]. Vor diesem Hintergrund wird seit Längerem die Möglichkeit diskutiert, dass ein unbekanntes Pathogen außerhalb des zentralen Nervensystems in die Entstehung der iPK involviert sein könnte. Zur A β -Amyloidose der Alzheimer-Krankheit wurde in transgenen APP-Mausmodellen nach intrazerebraler Inokulation von A β -Keimen eine Ausbreitung zwischen nicht benachbarten, aber axonal verbundenen Hirnregionen beobachtet [12].

4. Verschiedene Studien belegen zunehmend auch eine „experimentelle Induzierbarkeit“ bzw. „molekulare Übertragbarkeit“ der A β -Aggregation in vivo, d. h. zwischen Individuen. Hierzu verwendete man im Tierversuch genetisch veränderte Mäuse, die APP des Menschen herstellen können. Diese Veränderung stellt eine prädisponierende Mutation für eine familiäre Form der Alzheimer-Krankheit (fAK) dar. Solche Mäuse entwickeln üblicherweise in späteren Lebensaltern genetisch bedingt zerebrale A β -Ablagerungen. Nach intrazerebraler Injektion von A β -haltigen Aufarbeitungen aus Alzheimer-Patienten oder transgenen APP-Mäusen in diese transgene Mäuse, trat die A β -Amyloidose im Gehirn der Empfängertiere deutlich früher auf, d. h. bereits in jüngeren Lebensaltern [28]. Ähnliche Befunde ergaben sich auch nach intrazerebraler Implantation von A β -kontaminierten Stahlstiften (einem üblichen Surrogatmodell für chirurgische Instrumente) und selbst nach peripherer Applikation von A β -haltigem Probenmaterial in die Bauchhöhle [29, 30]. Der letzte Befund zeigt, dass sich die für die Alzheimer-Krankheit typische A β -Aggregation im Körper der Labortiere zum Gehirn hin ausbreiten konnte.

Verschiedene Experten deuten die beschriebenen Befunde in transgenen AK-

Modelltieren als Hinweise auf eine mögliche Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit. Andere Fachleute haben allerdings darauf hingewiesen, dass die dargestellten Phänomene nicht notwendigerweise eine genuine Infektion darstellen, sondern eher eine Prozessbeschleunigung der A β -Amyloidose in genetisch prädisponierten Individuen [31]. Kürzlich veröffentlichte Studien tragen diesem Einwand Rechnung. Darin wird berichtet, dass auch in transgenen Mäusen und Ratten, die normales humanes APP exprimieren, durch intrazerebrale Injektion von A β -haltigen Inokulaten die Aggregation und Ablagerung von A β induziert wird [32, 33]. Bereits zuvor hatten Clavaguera et al. [34] die Entwicklung filamentöser tau-Ablagerungen im Hirn von transgenen Mäusen beobachtet, die normales humanes tau-Protein exprimierten und denen intrazerebral tau-filamenthaltiges Probenmaterial verabreicht worden war. Die in den Studien von Morales et al. [32], Rosen et al. [33] und Clavaguera et al. [34] verwendeten Tiere bilden während ihrer Lebenszeit natürlicherweise keine Amyloid- oder tau-Ablagerungen aus, was die Schlussfolgerung nahelegt, dass die in ihnen induzierten neuropathologischen Merkmale durch eine prionartige Übertragung A β - bzw. tau-assoziiierter Keimaktivität verursacht wurden.

Experimentell wohl am stringentesten lässt sich das von Proteinopathien ausgehende Übertragungs- bzw. Infektionsrisiko für Menschen in Primaten prüfen, da diese Tiere eine besonders enge phylogenetische Beziehung zum Menschen aufweisen. Nach intrazerebraler Inokulation von Hirnmaterial aus Alzheimer-Patienten wurde von einer Arbeitsgruppe die Induktion einer A β -Amyloidose in Primaten beobachtet [35, 36]. Demgegenüber stehen Berichte über gescheiterte Übertragungsversuche mit Inokulaten aus mehr als 100 AK-Fällen, die an den National Institutes of Health (NIH) der USA durchgeführt wurden [37]. Nachträgliche Untersuchungen sollen allerdings – wie kürzlich in der Presse berichtet [38] – ergeben haben, dass es seinerzeit auch in den NIH-Versuchen in einigen Fällen unerkannt zur Übertragung einer A β -Amyloidose auf Totenkopffaffen und sogar auf ein oder zwei Schimpansen gekom-

men ist. Durch die intrazerebrale Verabreichung von A β -haltigen Inokulaten von Alzheimer-Patienten an Primaten wurden allerdings in keiner der Studien AK-typische Krankheitssymptome in den Empfängertieren ausgelöst.

Die Übertragbarkeit der Fehlfaltung und Aggregation von α -Synuclein in vivo wurde in transgenen M83-Mäusen untersucht, die α -Synuclein des Menschen mit einer prädisponierenden Mutation für eine familiäre Form der Parkinson-Krankheit (fPK) exprimierten. Diese Mäuse entwickeln in späteren Lebensaltern zerebrale Ablagerungen von pathologisch aggregiertem α -Synuclein sowie typische motorische Krankheitssymptome. Wenn Hirnextrakte aus solcherart erkrankten transgenen fPK-Mäusen intrazerebral in junge transgene fPK-Mäuse injiziert wurden, bewirkte dies eine wesentliche Beschleunigung des Auftretens der α -Synuclein-Aggregation im Gehirn und der klinischen Symptome [39]. In diesen experimentellen Untersuchungen konnte somit nicht nur eine beschleunigte Bildung von α -Synuclein-Aggregaten im Gehirn induziert werden, sondern auch die beschleunigte Ausprägung eines Synucleopathie-typischen motorischen Krankheitsbildes. Kürzlich berichteten Luk et al. [40], dass sich das Auftreten zerebraler α -Synuclein-Ablagerungen und neurologischer Symptome in M83-Mäusen auch durch intrazerebrale Inokulation synthetischer α -Synuclein-Fibrillen aus rekombinantem humanen α -Synuclein beschleunigen ließ.

Modellsysteme zur Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit durch Blut

Für besondere Aufmerksamkeit sorgten kürzlich auf verschiedenen wissenschaftlichen Fachtagungen kommunizierte Befunde der Arbeitsgruppe von Claudio Soto (University of Texas Medical School, Houston, Texas, USA), nach denen A β -Keime auch im Blut von transgenen Mäusen mit fAK-assoziiertem APP vorkommen sollen. In einem Poster berichtete diese Arbeitsgruppe auf der Tagung „Prion 2011“, dass eine Bluttransfusion aus alten fAK-APP-Mäusen in jüngere, offenbar gleichartig transgene Empfängermäuse in diesen wesentlich den Beginn der

A β -Amyloidose und des Auftretens klinischer Abnormalitäten beschleunigte [41]. Auch auf der Tagung „Prion 2012“ stellte die Arbeitsgruppe Soto wieder ein Poster zu dieser Thematik aus [42]. Wie bereits zuvor berichteten die Autoren darin, dass eine Beschleunigung des Auftretens der A β -Amyloidose nach 2-maliger, nicht jedoch nach 1-maliger Blutübertragung nachweisbar war und sich die Befunde aus dem ursprünglich verwendeten Mausmodell (tg2576-Mäuse) in einem zweiten Mausmodell (APP_{SWE}/PSEN1 Δ E9-Mäuse) reproduzieren ließen. Im Vergleich zum Prion 2011-Poster wurden in der aktuellen Posterpräsentation keine wesentlichen neuen Daten vorgestellt. Bisher ist zu diesen Befunden aus der Arbeitsgruppe Soto noch keine begutachtete Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift erschienen, sodass eine weitergehende fachliche Einschätzung der Daten zurzeit nicht möglich ist.

Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Alzheimer-Erkrankung und Bluttransfusion

Zahlreiche Beobachtungs- und Kohortenstudien haben sich mit der Erfassung von Risikofaktoren für die Alzheimer-Erkrankung befasst (Übersicht unter [43, 44]). In keiner dieser Studien konnten beeinflussbare starke Risikofaktoren für die Entwicklung einer AK gefunden werden. Einzelne derartige Studien haben auch die Frage nach Bluttransfusionen adressiert und keinen Zusammenhang zwischen AK und Transfusionen gefunden [45]. Bei diesen ist jedoch zu beachten, dass abhängig von der anzunehmenden Inzidenz und Inkubationszeit der Erkrankung die Stichprobengröße nicht ausreichend war, um ein derartiges Ereignis sicher zu erfassen. In einer großen Analyse von Todesursachen bei mehr als 6000 Hämophilen in Großbritannien, die zeitlebens viele Blutprodukte erhalten hatten, zeigte sich kein Hinweis auf vermehrtes Auftreten von CJK oder anderer fortschreitender neurologischer Erkrankungen [46].

Bewertung

Es ist derzeit noch ungewiss, ob bzw. inwieweit die vorliegenden Befunde im Hinblick auf ein Übertragungsrisiko insbesondere der Alzheimer-Krankheit zwischen Menschen relevant sind. Wie bereits oben vermerkt, wurde bisher bis auf 2 Ausnahmen in allen Übertragungsstudien mit transgenen APP-Nagermodellen genau betrachtet „lediglich“ eine Beschleunigung der A β -Amyloidose nach Verabreichung von A β -haltigen Inokulaten in genetisch prädisponierten Tieren beobachtet. Auch ohne eine spezifische AK-prädisponierende Mutation im humanen APP-Transgen muss möglicherweise immer noch von dessen Überexpression und somit erneut von einer artifiziellen genetischen Einflussgröße in den betreffenden Mäusen ausgegangen werden. Ferner kann sich die Gewebespezifität der Proteinexpression in transgenen Mausmodellen grundsätzlich von der Situation im Menschen unterscheiden. Des Weiteren ist bezüglich der Studien in transgenen APP-Tiermodellen zu bedenken, dass diese zwar AK-typische Hirnveränderungen und damit eine A β -Amyloidose entwickelten, aber die Symptome eines Alzheimerkranken nicht an ihnen beobachtet werden konnten. Auch nach der intrazerebralen Verabreichung von A β -haltigem Material aus dem Gehirn von Alzheimer-Patienten an Primaten wurde keine krankheitstypische Symptomatik in den Versuchstieren beobachtet – unabhängig davon, ob in diesen eine zerebrale A β -Amyloidose induziert wurde oder nicht. Bei der Beurteilung der berichteten Übertragungen der A β -Amyloidose in Versuchstieren sollte zudem berücksichtigt werden, dass die A β -Pathologie zwar ein notwendiges, aber kein hinreichendes Merkmal für die Alzheimer-Krankheit darstellt. Zum einen ist bei der Alzheimer-Krankheit neben A β pathologisch aggregiertes tau-Protein essenziell in das Krankheitsgeschehen involviert, zum anderen können A β -Ablagerungen im Gehirn älterer Menschen auch ohne eine begleitende neurodegenerative Demenz beobachtet werden [47, 48, 49, 50].

Es gibt aktuell auch keine epidemiologischen Hinweise darauf, dass es sich bei der AK um eine übertragbare Erkrankung handelt.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage sind keine weiteren vorsorglichen risikominimierenden Maßnahmen für die Herstellung von Blutprodukten angezeigt.

Die beschriebenen neueren Entwicklungen und Hinweise sind noch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und werfen sowohl grundsätzliche als auch praktische Fragen auf (zur Übersicht s. [12]). Der Arbeitskreis Blut sieht Forschungsbedarf, diesen Fragestellungen sowohl durch experimentelle als auch epidemiologische Untersuchungen nachzugehen. Unter anderem wäre es in diesem Zusammenhang vordringlich, die Verteilung und Menge der proteinösen Keimaktivität bzw. ggf. Infektiosität in unterschiedlichen Geweben (wie z. B. Hirn, Blut oder im Falle der Parkinson-Krankheit auch Gastrointestinaltrakt) zu bestimmen, um eine bessere Einschätzung des evtl. vorhandenen Gefährdungspotenzials im Vergleich zu bekannten Prionkrankheiten zu erhalten. Auch Fragen zum Verhalten von Proteinaggregaten gegenüber Abreicherungs- und/oder Inaktivierungsverfahren wären für eine weitere Risikoeinschätzung von Bedeutung.

Literatur

1. Prusiner SB (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216:136–144
2. Prusiner SB (1998) Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13363–13383
3. Brown P, Cervenakova L (2005) A prion lexicon (out of control). *Lancet* 365:122
4. Come JH, Fraser PE, Lansbury PT Jr (1993) A kinetic model for amyloid formation in the prion diseases: importance of seeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5959–5963
5. Soto C (2011) Prion hypothesis: the end of the controversy? *Trends Biochem Sci* 36:151–158
6. Beekes M (2010) Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). *Epidemiologie und Schutzmaßnahmen gegen eine Übertragung von Mensch zu Mensch*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 53:597–606
7. Moreno-Gonzalez I, Soto C (2011) Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Semin Cell Dev Biol* 22:482–487
8. Task Force v CJK (2002) Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). *Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente – Abschlussbericht der Task Force vCJK zu diesem Thema*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45:376–394

9. Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“ (2006) Bericht der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“. <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/gesamtstrategie-bericht-2006.pdf>
10. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G (2009) Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 24:95–121
11. Davie CA (2008) A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 86:109–127
12. Jucker M, Walker LC (2011) Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 70:532–540
13. Guest WC, Silverman JM, Pokrishevsky E et al (2011) Generalization of the prion hypothesis to other neurodegenerative diseases: an imperfect fit. *J Toxicol Environ Health A* 74:1433–1459
14. Polymenidou M, Cleveland DW (2011) The seeds of neurodegeneration: prion-like spreading in ALS. *Cell* 147:498–508
15. Walker LC, LeVine H, Mattson MP, Jucker M (2006) Inducible proteopathies. *Trends Neurosci* 29:438–443
16. Friedrich RP, Tepper K, Ronicke R et al (2010) Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of Abeta pathogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1942–1947
17. Wischik CM, Edwards PC, Lai RY et al (1996) Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:11213–11218
18. FINDER VH, GLOCKSHUBER R (2007) Amyloid-beta aggregation. *Neurodegener Dis* 4:13–27
19. Kim HJ, Chatani E, Goto Y, Paik SR (2007) Seed-dependent accelerated fibrillation of alpha-synuclein induced by periodic ultrasonication treatment. *J Microbiol Biotechnol* 17:2027–2032
20. Giehm L, Lorenzen N, Otzen DE (2011) Assays for alpha-synuclein aggregation. *Methods* 53:295–305
21. Frost B, Ollesch J, Wille H, Diamond MI (2009) Conformational diversity of wild-type Tau fibrils specified by templated conformation change. *J Biol Chem* 284:3546–3551
22. Petkova AT, Leapman RD, Guo Z (2005) Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. *Science* 307:262–265
23. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR (2012) Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of beta-amyloid. *J Neurosci* 32:8767–8777
24. Lee SJ, Lim HS, Masliah E, Lee HJ (2011) Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: problems and perspectives. *Neurosci Res* 70:339–348
25. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 110:517–536
26. Braak H, Del Tredici K (2008) Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70:1916–1925
27. Beekes M, McBride PA (2007) The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J* 264:588–605
28. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T et al (2006) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313:1781–1784
29. Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M et al (2009) Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:12926–12931
30. Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J et al (2010) Peripherally applied Abeta-containing inoculants induce cerebral beta-amyloidosis. *Science* 330:980–982
31. Caughey B, Baron GS, Chesebro B, Jeffrey M (2009) Getting a grip on prions: oligomers, amyloids, and pathological membrane interactions. *Annu Rev Biochem* 78:177–204
32. Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J et al (2011) De novo induction of amyloid-b deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 17:1347–1353
33. Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J et al (2012) Exogenous seeding of cerebral beta-amyloid deposition in betaAPP-transgenic rats. *J Neurochem* 120:660–666
34. Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA et al (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 11:909–913
35. Baker HF, Ridley RM, Duchon LW et al (1994) Induction of beta (A4)-amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. Comparison with transmission of spongiform encephalopathy. *Mol Neurobiol* 8:25–39
36. Maclean CJ, Baker HF, Ridley RM, Mori H (2000) Naturally occurring and experimentally induced beta-amyloid deposits in the brains of marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Neural Transm* 107:799–814
37. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P et al (1994) Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35:513–529
38. Stollorz V (2011) Am Dogma wird gerüttelt. *Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung* 06. November 2011:68–69
39. Mougnot AL, Nicot S, Bencsik A et al (2011) Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging* 33:2225–2228
40. Luk KC, Kehm VM, Zhang B et al (2012) Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 209:975–986
41. Soto C, Salvadores-Bersezio N, Moreno-Gonzalez I et al (2011) Transmission of Alzheimer disease and type 2 diabetes by a prion mechanism. *Prion* 5 Supplement April/May/June:14
42. Duran-Aniotz C, Morales R, Estrada L et al (2012) Induction of amyloid deposition and memory impairments in animal models of Alzheimer disease by blood transfusion. *Prion* 6 Supplement April/May/June:79
43. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A et al (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol* 68:1185
44. Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR et al (2010) Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 153:11
45. Kokmen E, Beard CM, O'Brien PC, Kurland LT (1996) Epidemiology of dementia in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71:275–282
46. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al (2007) Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 110:815–825
47. Snowdon DA (1997) Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 37:150–156
48. Snowdon DA (2003) Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 139:450–454
49. Tyas SL, Snowdon DA, Desrosiers MF et al (2007) Healthy ageing in the Nun Study: definition and neuropathologic correlates. *Age Ageing* 36:650–655
50. Rafalowska J, Barcikowska M, Wen GY, Wisniewski HM (1988) Laminar distribution of neuritic plaques in normal aging, Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Acta Neuropathol* 77:21–25