

## Robert Koch-Institut – Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

### Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) bzw. humane übertragbare (transmissible) spongiforme Enzephalopathien (TSE)

#### 1 Wissensstand über den Erreger

##### 1.1 Erregerigenschaften

Übertragbare (transmissible) spongiforme Enzephalopathien (TSE) sind degenerative Hirnerkrankungen, die bei einer Reihe von Säugetieren und beim Menschen beobachtet werden. Beispiele sind die seit über 200 Jahren bekannte Traberkrankheit (Scrapie) bei Schafen, die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern; beim Menschen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), die als sporadische, familiäre sowie als iatrogen übertragene Form bekannt ist, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI) und Kuru.

Kuru war in einem eng umschriebenen Gebiet Papua-Neuguineas bei den Eingeborenen in großer Häufigkeit aufgetreten – 1957 wurden ca. 200 Erkrankungen pro Jahr erfaßt. Die Übertragung erfolgte durch kannibalische Riten; sie wurden Ende der 50er Jahre aufgegeben. Heute beschränkt sich die Zahl der Erkrankungen auf vereinzelte Fälle ausschließlich bei Personen über 40 Jahre.

Gemeinsam ist diesen Erkrankungen ein schwammartiges Erscheinungsbild der feingeweblichen Schnitte des Gehirns mit lochartigen Defekten im Neuronengeflecht (Neuropil), die überwiegend durch den Untergang einzelner Neurone bedingt sind. Daneben sind amyloidartige Ablagerungen zu finden, entweder als lichtmikroskopisch sichtbare Plaques oder als allein elektronenmikroskopisch sichtbare Fibrillen. Sie bestehen aus durch sterische Umlagerung unlöslich gewordenem Prionprotein (pathologisches Prionprotein). Das unveränderte, physiologische Prionprotein ist Bestandteil der Zellmembran. Ein bekanntes Kennzeichen des pathologisch veränderten Prionproteins ist seine Resistenz gegenüber Proteasen, die bei Laboruntersuchungen eine wichtige Rolle spielt (Überblick bei Gajdusek [1], Prusiner 1996 [2]).

TSE können mit infiziertem Gewebe oral oder parenteral innerhalb der Spezies und über Speziesgrenzen hinweg übertragen werden. Im Tierexperiment ist die höchste Übertragungsrate gewöhnlich durch die intrazerebrale Injektion zu erreichen; unter Umständen ist diese Route der alleinige Weg, über den eine Übertragung bzw. ein Erregernachweis gelingt. Bei speziesüberschreitender Übertragung ist in der Regel mit längeren Inkubationszeiten zu rechnen als bei Übertragungen innerhalb einer Spezies, und es ist eine höhere infektiöse Dosis notwendig [3].

Das übertragbare Agens ist extrem widerstandsfähig gegenüber den gebräuchlichen Desinfektions- und Sterilisationsverfahren; nur wenige stark denaturierende Verfahren sind als wirksam anzusehen [4] (s. dazu auch 4.2). Aufgrund der Gemeinsamkeiten des pathologischen Bildes und des Verhaltens gegenüber physikalischen und chemischen Inaktivierungsverfahren geht man von einem für alle TSE gemeinsamen Erregertypus aus.

Die Natur des Erregers ist noch nicht ausreichend bekannt: Die bisherigen Erkenntnisse führen zu seiner Charakterisierung als einem sehr kleinen proteinhaltigen Agens mit hoher Resistenz gegenüber physikalischen und chemischen Inaktivierungsverfahren. Diskutiert wird vorwiegend ein »infektiöses Protein«, identisch mit dem pathologischen Prionprotein. Daneben wird ein Nukleinsäure enthaltendes Agens postuliert, das zur Ausbildung des pathologischen Prionproteins im infizierten Organismus führt. Bisher ist es aber nicht gelungen, eine derartige spezifische Nukleinsäure zu identifizieren.

Aufgrund des Wirtsspektrums, unterschiedlicher Krankheitsbilder, pathologischer Erscheinungsformen und definierter Inkubationszeiten wurden bei dem Erreger von Scrapie, dem in Maus und Hamster experimentell am gründlichsten erforschten TSE-Erreger, unterschiedliche Stämme identifiziert. Unabhängig von der Diskussion um die Ätiologie wird dem pathologischen Prionprotein in der Pathogenese der TSE eine wichtige Funktion eingeräumt; transgene Mäuse, denen das Genom für das Prionprotein fehlt, können nicht an TSE erkranken [5].

Der Erreger ruft nach dem bisherigen Kenntnisstand keine Abwehrreaktion des Organismus hervor.

Im März 1996 wurde im Vereinigten Königreich über eine neue, bislang noch nicht beobachtete Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) berichtet, die sich im klinischen und pathologischen Erscheinungsbild von der »klassischen« Creutzfeldt-Jakob-Krankheit unterscheidet [6]. Die Zahl der Fälle hat sich von anfänglich zehn auf 21 erhöht [7]. Ein weiterer Fall ist in Frankreich aufgetreten [8]. Aufgrund einer Reihe von Befunden ist eine Übertragung von BSE auf den Menschen wahrscheinlich:

– zeitlicher und geographischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BSE und vCJK [6],

- biochemische Ähnlichkeit zwischen Prionprotein von BSE und vCJK [9],
- effiziente Übertragbarkeit von BSE- und vCJK-Isolaten auf normale Mäuse sowie vergleichbare Inkubationszeiten und Pathologie [10],
- vergleichbare Ergebnisse mit transgenen Mäusen [11].

##### 1.2 Infektion und Infektionskrankheit

Bisher ist es nicht möglich, eine CJK vor Auftreten der klinischen Symptomatik festzustellen. Als Inkubationszeit der Erkrankung sind Jahre bis Jahrzehnte belegt [12]. Nach dem heutigen Verständnis liegt den bisher beim Menschen vorgefundenen TSE eine gleichartige Pathogenese zugrunde, auch wenn die Krankheiten in klinisch unterschiedlichen Formen auftreten.

Die klinische Verdachtsdiagnose wird bei der »klassischen« sporadischen CJK von einer rasch fortschreitenden Demenz, dem Auftreten von Myoklonus und einem in typischer Weise (durch bi- oder triphasische scharfe Komplexe) veränderten EEG bestimmt. Visuelle und pyramidale wie extrapyramidale Störungen können hinzutreten. Die endgültige Diagnose einer TSE ist gegenwärtig nur aufgrund histopathologischer Ergebnisse – autoptisch oder biotisch gewonnen – zu stellen. Surrogatmarker im Liquor (z. B. neuronspezifische Enolase und 14-3-3 Gehirnprotein) werden gegenwärtig auf ihre Eignung für die Diagnostik geprüft [13, 14].

Verschiedene Krankheitsbilder wurden und werden auf Grund des klinischen Bildes als selbständige Einheiten abgetrennt, wie das Gerstmann Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS-Syndrom) und die fatale familiäre Insomnie (FFI). Sequenzunterschiede im Gen des Prionproteins sind für die Erkrankung von Bedeutung. Dies wurde bei der familiären Form der CJK, beim GSS-Syndrom und bei der FFI nachgewiesen.

Aus dem Krankheitsverlauf der iatrogen übertragenen TSE und Kuru ließ sich ableiten, daß die klinische Ausprägung der Erkrankung auch von der Infektionsroute bestimmt wird. Dabei wird der intrazerebrale Übertragungsweg vom peripheren, d. h. perkutanen oder oralen Übertragungsweg unterschieden. CJK, die nach intramuskulärer oder subkutaner Behandlung mit Hypophysenhormon auftrat, und Kuru weisen einen zerebellar betonten Beginn auf; erst gegen Ende der Erkrankung kann die bei der klassischen CJK von Anfang an vor-

herrsche Demenz beobachtet werden [12]. Die neue britische Variante ist hinsichtlich der zerebellaren Betonung zu Beginn der Erkrankung den peripher erworbenen TSE ähnlich. Histopathologisch ist die neue Variante zudem Kuru sehr ähnlich; sie weist ebenfalls die wegen ihrer Größe auffallenden amyloidartigen Aggregate – »Kuruplaques« – auf. Dies spricht für eine periphere Aufnahme des Erregers der neuen Variante und wäre so mit der Hypothese vereinbar, daß die neue Variante von CJK eine Folge der Aufnahme des BSE-Erregers ist [6, 15].

### 1.3 Epidemiologie

Für CJK wird weltweit seit Jahren eine Häufigkeit von etwa 1 : 1 000 000 angegeben. Davon entfallen auf die sporadische Form ca. 90 %, auf die familiären Formen der CJK ca. 10 % einschließlich der klinischen Sonderformen GSS und FFI. Diaplazentare Übertragungen sind bei CJK nicht bekannt.

Iatrogen sind TSE unter verschiedenen Umständen übertragen worden. Bekannt sind die folgenden Übertragungswege [1], wobei sich die genannten Zahlen auf weltweit bekannt gewordene Erkrankungsfälle [16] beziehen:

- Behandlung mit Wachstumshormonen (STH, 94 Erkrankungsfälle) bzw. Gonadotropin (vier Erkrankungsfälle), die aus humanen Leichenhypophysen extrahiert wurden.
- Transplantationen von humaner Dura mater und Cornea (69 Fälle nach Dura-mater-Übertragung, drei Fälle nach Cornea-Transplantation).
- Eingriffe mit nicht adäquat sterilisierten intrazerebralen Elektroden und chirurgischen Instrumenten am zentralen Nervensystem (sechs Fälle).

Die Gefahr der beschriebenen iatrogenen Übertragungen kann heute als weitestgehend ausgeschlossen angesehen werden: STH wird ausschließlich gentechnisch hergestellt, Gonadotropin wird aus Urin isoliert oder auch gentechnisch hergestellt. Die in Deutschland zugelassenen Dura-mater-Präparate sind zur Inaktivierung mit 1M Natronlauge behandelt (s. 4.2); chirurgische Instrumente, die bei Patienten mit Verdacht auf CJK eingesetzt worden sind, sollten nach der Empfehlung eines deutschen Expertenkreises [16] generell nicht wiederverwendet werden (Einsatz von Einwegmaterialien) oder, wo unumgänglich, mit wirksamen Sterilisationsmaßnahmen behandelt werden (s. 4.2).

### 1.4 Nachweismethoden und deren Aussagekraft

Die gesicherte Diagnose einer TSE ist bisher nur durch histopathologische Untersuchungen an Hirngewebe zu stellen. Der diagnostische Wert von Surrogatmarkern im Liquor wird gegenwärtig untersucht (s. 1.2). Ebenso wird Biopsiematerial aus den Tonsillen auf seine Eignung als diagnostisches Untersuchungsmaterial geprüft [17]. Das in typischer Weise veränderte EEG ist fester Bestandteil in der Diagnostik der »klassischen« CJK. Bei der

neuen Variante der CJK wurden diese EEG-Veränderungen jedoch nicht beobachtet.

Alle genannten Verfahren werden zur Diagnostik eingesetzt, wenn eine entsprechende klinische Symptomatik den Verdacht einer CJK ergibt. Für Untersuchungen vor Auftreten der klinischen Symptomatik sind sie nicht geeignet.

## 2 Blut- und Plasmaspender

### 2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Es wurden bisher keine gezielten Erhebungen zur Häufigkeit von CJK in Spenderkollektiven veröffentlicht. Einzelne Berichte über CJK bei Blutspendern liegen vor. Da ein Risiko für sporadische CJK bisher nicht definiert werden kann, ist hinsichtlich der Häufigkeit von CJK in Spenderkollektiven von der Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung auszugehen (s. 1.3).

### 2.2 Definition von Ausschlußkriterien

Nach den 1996 novellierten »Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)« [18], Abschnitt 3.2.2.1, sind im Hinblick auf ein CJK-Risiko Personen als Blutspender auszuschließen,

- »die jemals mit Hypophysenhormonen (z. B. Wachstumshormon) humanen Ursprungs behandelt worden sind,
- bei denen in der Familie die Creutzfeldt-Jakobsche Erkrankung aufgetreten ist,
- die Dura-mater- und Cornea-Transplantate erhalten haben«.

Es könnte auch ein Risiko bei Spendern bestehen, die neurochirurgischen oder stereotaktischen Eingriffen am Zentralen Nervensystem ausgesetzt waren. Wegen der Seltenheit der beschriebenen Fälle und wegen der Schwierigkeit, die in der Vergangenheit erfolgten, risikobehaftete Eingriffe zu ermitteln, können neurochirurgische oder stereotaktische Eingriffe am Zentralen Nervensystem nicht als Ausschlußkriterium definiert werden.

### 2.3 Spendertestung und deren Aussagekraft

Bisher stehen keine im Blutspendewesen anwendbaren Nachweisverfahren zur Verfügung, die das Vorhandensein eines TSE-Erregers in einer klinisch gesunden Person erkennen lassen.

### 2.4 Spenderbefragung

Die anamnestische Erhebung zielt auf die unter 2.2 aufgeführten Ausschlußkriterien.

Die familiäre Belastung mit humanen TSE soll durch die individuelle Befragung nach TSE, z. B. CJK, innerhalb der Blutsverwandtschaft ermittelt werden.

Eine iatrogene Übertragungsmöglichkeit der humanen TSE ist über eine vorangegangene Behandlung von Kleinwuchs oder angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit humanem Wachstumshormon und die Behandlung von Unfruchtbarkeit (fast ausschließlich bei Frauen) mit humanen Gonadotropinen aus Leichenhypophysen zu erfragen. Während

eine Cornea-Transplantation leicht zu ermitteln ist, könnte sich dies hinsichtlich einer Dura-mater-Übertragung schwieriger gestalten. Nicht jeder Empfänger eines Dura-mater-Transplantates dürfte davon auch wissen.

### 2.5 Spenderinformation und -beratung

Für den Spendewilligen lassen sich bei Ablehnung der Spende keine ärztlich vertretbaren Konsequenzen ableiten. Eine Spenderinformation und -beratung sollte den individuellen Bedingungen und Bedürfnissen des Spendewilligen angepaßt werden.

## 3 Empfänger

### 3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Die Übertragbarkeit von CJK bzw. TSE von Mensch zu Mensch ist durch die iatrogenen Infektionen nach Gehirneingriffen, Dura-mater-Transplantationen und nach Behandlung mit Hormonen aus Leichenhypophysen (s. 1.3) sowie durch die Ausbreitung der Kuru-Erkrankung von den Gehirnen Verstorbener auf Stammesmitglieder, die an den karnibalenischen Trauerritten beteiligt waren (s. 1.1), belegt.

Vielfältige Bemühungen wurden darauf gerichtet, durch klinische und epidemiologische Beobachtungen oder durch tierexperimentelle Untersuchungen zu klären, ob CJK durch die Anwendung von Blutkomponenten oder Plasmoderivaten übertragen werden kann. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise darauf, daß der Erreger von CJK und anderer »klassischer« humaner TSE durch Blutkomponenten oder Plasmoderivate übertragbar ist (Übersicht Löwer [19]).

### Klinische Studien

Verschiedenartige klinische Untersuchungen und infektionsepidemiologische Erhebungen liegen zu diesem Thema vor. Die Bewertung der klinischen Studien und der Einzelfallberichte hat eine Reihe von Besonderheiten und methodischen Schwierigkeiten zu berücksichtigen, die bei der CJK in einzigartiger Weise zusammentreffen und ihre Aussagefähigkeit einschränken:

- Die geringe Zahl an Erkrankungen erlaubt es nicht, zu statistisch befriedigenden Aussagen zu kommen.
- Die Diagnose einer TSE kann zur Zeit nur über die Untersuchung von Gehirngewebe abgesichert werden. Da nicht jede klinische Diagnose durch eine histopathologische Untersuchung – in der Regel durch Autopsie – verifiziert wurde, ist die Erfassung unzutreffend diagnostizierter Erkrankungsfälle nicht auszuschließen. Andererseits wurde im Gefolge der Berichte über die neue Variante der CJK verschiedentlich die Befürchtung geäußert, daß in der Vergangenheit nicht alle klinischen Formen humaner TSE erkannt worden sind.
- Die Interpretation der klinischen Daten wird dadurch erschwert, daß verlässliche Erkenntnisse zum Ablauf der Infektion fehlen,

d. h., ob und wann während der Inkubationszeit das infektiöse Agens im Blut zirkuliert und ob Unterschiede zwischen peripher ausgelöst und sporadischen CJK existieren. Tierexperimentelle Beobachtungen sind nur beschränkt aussagefähig, weil der Zeitpunkt einer CJK-Übertragung bzw. -Entstehung beim Menschen in den meisten Fällen im Dunkeln liegt. Weiter ist zu beachten, daß der Ablauf der Infektion in den verschiedenen Tierspezies, z. B. Mäuse im Vergleich zu Hamstern, unterschiedlich ist. Die Aussagekraft der bisherigen tierexperimentellen Ergebnisse für die menschliche Erkrankung ist daher eingeschränkt.

- Bei Fall-Kontroll-Studien erfordern die langen Inkubationszeiten der TSE weit zurückgreifende »look back«-Untersuchungen. Wegen der in der Vergangenheit häufig unzureichenden Dokumentation über Spender und Empfänger von Blut und Blutprodukten sind hier Beschränkungen vorgegeben. Es sollten daher Patienten, die zelluläre Blutkomponenten und/oder Frischplasma von später an CJK erkrankten Spendern erhalten haben, in geeigneter Form anonymisiert registriert werden.
- Aufgrund der langen Inkubationszeiten ist nicht damit zu rechnen, daß jede CJK-Infektion manifest wird; andere Ursachen können zwischenzeitlich zum Tod führen und eine Infektion mit CJK unerkannt lassen. Dieses Argument hat bei Transfusionsempfängern besonderes Gewicht, da man davon ausgehen muß, daß bis zu 50 % dieser Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits in den ersten Jahren nach der Transfusion sterben [20]. Ebenso muß man berücksichtigen, daß Hämophile bis zur Verfügbarkeit von hochgereinigten Gerinnungspräparaten eine geringere Lebenserwartung hatten, und schließlich viele von ihnen durch HIV-kontaminierte Präparate infiziert wurden und an AIDS starben. So sind Kohortenstudien zum Auftreten der CJK unter den Dauerempfängern von Plasmapräparaten, die naturgemäß lange Inkubationszeiten in Rechnung stellen müssen, unter solchen Gegebenheiten nicht hinreichend aussagefähig.
- Bei den Fall-Kontrollstudien könnte eine unsachgemäße Auswahl der Kontrollgruppen und eine mit zu wenig Sorgfalt durchgeführte Befragung der Angehörigen von CJK-Patienten zu erheblichen Verfälschungen der Ergebnisse führen [21].

In den Industrieländern hätte in den letzten zwanzig Jahren die Häufigkeit an CJK ansteigen müssen, wenn von Blut und Blutprodukten eine Übertragungsgefahr ausginge. Seit ca. 40 Jahren wird in großem Umfang transfundiert, seit etwa 20 Jahren mit hochgereinigten Gerinnungsfaktoren behandelt, die aus mehreren tausend Einzelspenden hergestellt werden. Bei der Beurteilung der Fallzahlen ist die in den letzten 40 Jahren gestiegene Lebenserwartung der Bevölkerung von Bedeutung, da die sporadische CJK als eine Erkrankung des höheren Lebensalters gilt. Ein zeitweiser Anstieg an Meldungen kann auch auf eine erhöhte Auf-

merksamkeit gegenüber dieser Erkrankung und der damit verbundenen größeren Bereitschaft zur Autopsie zurückgehen. Bisher sprechen die Meldezahlen der Industrieländer nicht für einen Anstieg der CJK.

Geht von einem Arzneimittel oder einer bestimmten Charge eines Arzneimittels eine Infektion aus, wird dies durch Cluster-Bildung deutlich, d. h., es werden Erkrankungen bei mehreren mit diesem Präparat behandelten Patienten festgestellt. Im Falle der Übertragung von CJK mit humanem Hypophysenhormon war trotz der relativ langen Inkubationszeit der CJK eine Clusterbildung zu beobachten, sie machte die Infektionsquelle erkennbar. Dergleichen ist bei der Anwendung von Blutkomponenten oder Plasmaderivaten bisher nicht aufgetreten. Weder Clusterbildung noch belegbare Einzelinfektionen wurden beobachtet.

Innerhalb der Bevölkerungsgruppen, die zeit ihres Lebens Gerinnungsfaktoren oder Immunglobuline erhalten, wie Hämophile oder Immundefiziente, ist von keiner Zunahme an CJK oder allgemein Demenzerkrankungen berichtet worden. Eine durch die Anwendung von Blut oder Blutprodukten steigende Erkrankungshäufigkeit sollte in dieser Gruppe deutlicher zu erkennen sein als in der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb Deutschlands ist bisher keine CJK oder eine andere mit Demenz einhergehende neurologische Erkrankung bei Hämophilen bekannt geworden, abgesehen von den mit AIDS verbundenen Formen von Demenz. Auch in einer kalifornischen Studie war bei hämophilen Patienten, die an AIDS erkrankt waren, sowie bei Empfängern von Einzelblutkonserven keine erhöhte Demenzrate festgestellt worden [22]. Weitere Studien ähnlichen Designs sind noch nicht abgeschlossen; die bisherigen Zwischenergebnisse lassen auf keine Abweichungen von den bisherigen Erkenntnissen schließen.

Kasuistiken sind im Anhang zusammengefaßt.

### *Tierexperimentelle Ergebnisse*

In verschiedenen tierexperimentellen Ansätzen wurde versucht, Hinweise zur Übertragbarkeit der CJK durch Blut und Blutkomponenten zu erhalten (zusammenfassende Darstellung bei Brown [23]). Dies wurde auf zwei Wegen versucht. Der erste war die Inokulation von Blutkomponenten von Tier zu Tier, entweder innerhalb der Spezies oder zwischen den Spezies. Der zweite Weg war die Inokulation des Blutes von CJK-Patienten auf Versuchstiere.

Bei Übertragungsversuchen von Tier zu Tier (meist Mäuse oder Hamster) wurde die intrazerebrale Inokulationsroute benutzt. Einer Reihe von Untersuchern gelang damit der Nachweis der Infektiosität in Blutbestandteilen. Von einigen Autoren wurde eine Assoziation der Infektiosität an die zellulären Bestandteile des Blutes, im wesentlichen Leukozyten, beschrieben. Die Übertragung der Erkrankung durch Blut von natürlicherweise scrapieinfizierten Schafen und Ziegen auf Mäuse gelang nicht. Ebenso wenig gelang die

Infektion von Primaten durch Transfusion mit Blut CJK-erkrankter Patienten.

Bei Übertragungsversuchen mit Blut von CJK-Patienten gelang einigen Untersuchern die Übertragung der Erkrankung auf Versuchstiere, aber nur über die intrazerebrale Inokulationsroute.

Die Ergebnisse bieten insgesamt ein inkonsistentes Bild. Auch bei gleichem Versuchsschema wurden von verschiedenen Experimentatoren Übertragungen gefunden, von anderen dagegen nicht. Diese Widersprüche ließen sich bis heute nicht erklären.

Von P. Brown aus den National Institutes of Health sind im Frühjahr 1997 (WHO-Experten-Treffen in Genf) erste Ergebnisse zweier Versuchsserien vorgestellt worden, die möglicherweise eine Aussage zur tierexperimentellen Übertragbarkeit von CJK durch Blut und Blutprodukte liefern. In der ersten Versuchsserie wurde humanes Blut verwendet, das mit infektiösem Hamstergehirnhomogenat versetzt (»spiked blood«) worden war. In der zweiten Versuchsserie wurde Blut von Mäusen, die mit einem Mäuse-adaptierten CJK-Stamm intrazerebral infiziert worden waren, untersucht. Das Blut wurde den Tieren 16 Wochen nach der Infektion abgenommen, zu einem Zeitpunkt, wo die Infektiosität in Gehirn und Blut weiter anstieg, während sie in der Milz schon deutlich abgesunken war. Das Blut wurde in zelluläre und plasmatische Bestandteile und das Plasma in Kryopräzipitat und verschiedene Cohnfraktionen zerlegt. Infektiosität wurde durch intrazerebrale Injektion in Mäuse überprüft. Die erste Versuchsserie ist abgeschlossen, von der zweiten Versuchsserie wurden bisher nur Teilergebnisse vorgetragen, die noch keine abschließende Beurteilung zulassen.

Im mit Gehirnhomogenat versetzten Blut war die Infektiosität in den zellulären wie in allen Plasmafraktionen wie dem Kryopräzipitat und den Cohnfraktionen nachweisbar. Die vorläufigen Ergebnisse der zweiten Versuchsserie weisen auf eine vergleichsweise hohe Infektiosität in Plasma und Kryopräzipitat hin.

Wenngleich die Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe des NIH keine Aussage liefern können zur Übertragbarkeit von CJK durch Transfusionen, so vermitteln sie doch den Eindruck, daß die von anderen Autoren gefundene enge Assoziation des Agens an die zellulären Anteile des Blutes möglicherweise nicht relevant ist. Das infektiöse Agens scheint über alle Fraktionen des Blutes verteilt und nicht an eine bestimmte zelluläre oder plasmatische Fraktion bevorzugt gebunden zu werden. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu beachten, daß sie durch Fraktionierung von humanem Blut, das mit einer den CJK-Erreger enthaltenden Gehirnsuspension versetzt worden war, gewonnen wurden. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um bewerten zu können, ob die Ergebnisse auf Blut CJK-infizierter Personen übertragbar sind.

Weder aus den Experimenten von P. Brown noch aus denen früherer Experimentatoren lassen sich auf die Übertragbarkeit der CJK

durch Blut und Blutprodukte gültige Aussagen ableiten. Die wesentlichen Gründe dafür sind:

- die artifizielle intrazerebrale Inokulationsroute bei den erfolgreichen Übertragungen, die eine weit höhere Effizienz hat als die intravenöse oder intramuskuläre Applikation,
- die teilweise speziesüberschreitende Inokulation, die mit einer verminderten Nachweisbarkeit einhergeht,
- die im Vergleich zur Transfusion deutlich geringere Menge an appliziertem Material.

Die bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnisse wurden mit dem Erreger der sporadischen CJK durchgeführt. Befunde von Experimenten zur Übertragbarkeit mit dem Erreger der neuen Variante der CJK liegen nicht vor.

*Zusammenfassend* ist festzustellen, daß die Erkenntnisse der klinischen Epidemiologie, der Infektionsepidemiologie und der experimentellen Forschung zur Übertragbarkeit des CJK-Erregers auf die Empfänger von Blut und Blutprodukten noch unzureichend sind. Das theoretisch denkbare Risiko der Übertragung läßt sich auf dieser Grundlage weder belegen noch ausschließen. Es gibt derzeit keinen vertretbaren Grund, Empfänger von Blutzubereitungen zu informieren, wenn sich nachträglich herausstellt, daß diese von einem später an CJK erkrankten Spender stammen.

### 3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Alter, exogene Faktoren)

Die bisherigen Befunde sprechen dafür, daß es keine spezifische oder unspezifische Abwehr des befallenen Organismus gibt. Das gleiche gilt für nicht-humane TSE.

Eine Übertragung des Erregers dürfte nach gegenwärtiger Einschätzung nicht immer zu einer Erkrankung führen. So ist nur ein kleiner Teil der Empfänger von nachweislich belastetem Wachstumshormon bisher erkrankt [12]. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand führt man das auf eine unzureichende Empfänglichkeit sowie auf eine allgemein oder individuell zu geringe Dosis zurück. Eine genetische Disposition wird hierfür mit verantwortlich gemacht [24] (s. auch 1.2).

Die sporadische CJK kommt in den meisten Fällen jenseits des 50. Lebensjahres zum Ausbruch. Die jüngsten Erfahrungen mit der neuen Variante, aber auch die iatrogenen Übertragungsfälle sprechen dafür, daß die Erkrankung in allen Altersgruppen auftreten kann.

### 3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Die CJK verläuft immer tödlich, gewöhnlich innerhalb eines Jahres oder weniger. Das klinische Bild ist gekennzeichnet von rasch fortschreitender Demenz, Myoklonien, zunehmender motorischer Dysfunktion und einem typisch veränderten EEG-Muster. Die anderen schon länger bekannten humanen TSE, wie z. B. das GSS-Syndrom, unterscheiden sich in ihrer klinischen Erscheinungsform und der Dauer der Erkrankung. Gemeinsam ist ihnen die Kopplung von Demenz und distinkten neurologischen Ausfallserscheinungen.

Die im Frühjahr 1996 erstmals beschriebene neue CJK-Variante fiel zu Beginn der Erkrankung nur durch eine psychiatrische Symptomatik auf: Halluzinationen, Verstimmung und Verängstigung. Da die Erkrankung zudem sehr viel jüngere Personen - durchschnittlich 27 Jahre - erfaßte und sich ihr Verlauf auf etwa zweieinhalb Jahre erstreckte, richtete sich der klinische Verdacht zunächst nicht auf eine CJK. Erst durch die histopathologische Untersuchung ließ sich die Erkrankung den TSE zuordnen [6]. Es ist zu beachten, daß eine TSE, die über eine periphere Infektionsroute zustande kommt, nicht das klinische Bild der sporadischen CJK aufweisen muß (s. dazu auch 1.2).

### 3.4 Therapiemöglichkeiten

Eine Therapie der TSE ist derzeit nicht möglich.

### 3.5 Infektiosität

Eine HIV oder den Hepatitis-Erregern vergleichbare Übertragung des Erregers durch zwischenmenschliche und auch sexuelle Kontakte ist nach dem jetzigen Erkenntnisstand ausgeschlossen.

### 3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Aus der heute möglichen Sicht besteht zwischen dem Auftreten von CJK und der Applikation von Blut und Blutprodukten kein Zusammenhang (vergl. 3.2). Auch wenn das Blut in der Inkubationszeit den Erreger enthalten sollte, dürfte die Konzentration nach den bisherigen Erfahrungen nicht ausreichen, um durch die Anwendung von Blutkomponenten oder Plasmaprodukten die Erkrankung zu übertragen (s. dazu ausführliche Darstellung in 3.1). In den jüngsten tierexperimentellen Ergebnissen der Arbeitsgruppe des NIH gibt es Hinweise darauf, daß die plasmatischen Teile des Blutes in ähnlicher Weise belastet sind wie die zellulären Komponenten. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß aus den tierexperimentellen Ergebnissen nur sehr vorsichtig Rückschlüsse auf die Infektion beim Menschen gezogen werden können.

## 4 Blutprodukte

### 4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Wie unter 3.1. dargestellt, konnte bisher experimentell nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob das Blut oder Plasma eines Spenders in der Inkubationsphase oder der akuten Phase der CJK infektiös ist, d. h. die CJK übertragen kann. Unabhängig davon ist damit zu rechnen, daß in eine größere Anzahl von Plasmapools Spenden von Spendern gelangen, die sich in der Inkubationsphase befinden.

### 4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung oder Inaktivierung von Infektionserregern

Das TSE verursachende infektiöse Agens ist ungewöhnlich resistent gegenüber der Behandlung mit chemischen und physikalischen

Inaktivierungsmethoden. Geeignete Verfahren zur Inaktivierung von TSE Erregern sind

- Autoklavieren bei 134 °C, 1 Stunde;
- Behandlung mit 1 M NaOH, 24 Stunden bei Raumtemperatur;
- Behandlung mit 2,5-5 % Natriumhypochlorit, 24 Stunden bei Raumtemperatur;
- Kochen in 3 % Natriumdodecylsulfat (SDS) für mindestens 10 min;
- Behandlung mit 3-6 M Guanidiniumthiocyanat (3 M: 24 h; 4 M: 1 h; 6 M: 15 min).

Diese oder ähnliche Methoden sind bei der Herstellung von Plasmaproteinen nicht anwendbar. Sie würden die biologische Aktivität der Plasmaproteine zerstören. Von der Plasma-Fraktionierung ist keine wirksame Entfernung des TSE-Erregers zu erwarten.

### 4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Eliminierung/Inaktivierung von Infektionserregern

Produktbezogene Untersuchungen zur Prüfung der Wirksamkeit der für die Isolierung und Reinigung von Plasmaproteinen eingesetzten Methoden zur Entfernung des TSE-Erregers liegen nicht vor.

Entsprechende Experimente sind sehr schwierig durchführbar und lassen zur Zeit keine verwertbaren Aussagen erwarten: Das bei anderen Erregern übliche Verfahren, humanes Plasma mit dem isolierten Erreger zu versetzen und die Verteilung oder Inaktivierung des Erregers in einzelnen Schritten während des Fraktionierungsprozesses mittels eines In-vitro-Testes zu verfolgen, ist hier nicht möglich. Als Erregermaterial stehen bei den TSE für diesen Zweck nur Gehirngewebe von intrazerebral infizierten Mäusen oder Hamstern oder daraus angereichertem Material zur Verfügung. Bei der Aufarbeitung des Gehirnmaterials müssen Detergenzien eingesetzt werden, die in der Präparation verbleiben. Gehirnmateriale und Detergenzien verändern die Zusammensetzung der Zwischenprodukte so, daß die Bedingungen des modellartig mit diesem Erregermaterial durchgeführten Fraktionierungsverfahrens nicht mehr dem Herstellungsverfahren entsprechen. Es ist außerdem zu erwarten, daß das im Gehirnmateriale enthaltene Prionprotein mit Gehirnbestandteilen assoziiert ist und seine Verteilung bzw. Eliminierung im Verfahren nicht dem möglicherweise im Plasma vorhandenen pathologischen Prionprotein entspricht. Es sind daher aus solchen Versuchen keine eindeutigen Schlußfolgerungen auf die Eliminierung des infektiösen TSE-Agens durch das Herstellungsverfahren für Plasmaproteine möglich.

## 5 Bewertung

Epidemiologische Beobachtungen ergeben keinerlei Hinweise auf eine Übertragung von CJK von Mensch zu Mensch. Die Häufigkeit der CJK hat sich über die vergangenen Jahrzehnte nicht geändert, obwohl mehrfach dokumentiert ist, daß Blut von später an CJK erkrankten transfundiert oder zur weiteren Aufarbeitung zur Verfügung gestellt wurde. Aus

diesem Grunde sollten trotz der teilweise langen Inkubationszeit vereinzelte Fälle von nachweisbaren Übertragungen gefunden worden sein. Das ist jedoch nicht der Fall.

Versuche, TSE durch Blutbestandteile zu übertragen, sind vor allem dann gelungen, wenn kleine Labortiere (Hamster, Maus, Meerschweinchen) sowohl als Spender (nach intrazerebraler Infektion mit TSE-haltigem Material) wie auch als Empfänger untersucht wurden. Die Daten sind inkonsistent, wenn als Ausgangsmaterial Blut von natürlich erkrankten Tieren oder von CJK-Patienten verwendet wurde. Insbesondere war es nicht möglich, Primaten mit Blutbestandteilen zu infizieren. Aus diesem Grunde erscheint derzeit eine Extrapolation von Ergebnissen bei kleinen Labortieren auf die Situation beim Menschen nicht zulässig.

Bei kritischer Würdigung des derzeitigen Wissensstandes erscheint die Forderung nicht gerechtfertigt, aus gepooltem Plasma hergestellte End- und Zwischenprodukte zurückzurufen, wenn von einem der Plasmaspender im nachhinein bekannt wurde, daß er entweder einem Risiko ausgesetzt ist, an CJK zu erkranken, oder daß er bereits an CJK erkrankt ist. Es gibt keine konkreten Hinweise auf eine Übertragbarkeit von CJK beim Menschen durch Blutbestandteile. Selbst unter der Annahme, daß eine Übertragbarkeit tatsächlich bestünde, wäre ein Rückruf einzelner Chargen nicht wirksam. Eine hypothetische Kontamination ließe sich nicht auf bestimmte Chargen begrenzen, da nur manifest an CJK Erkrankte erkannt werden können, sich aber weit mehr Spender in der langjährigen, nicht erkennbaren Phase der Inkubation befinden. Der fragwürdigen Wirksamkeit eines Rückrufs stünde ein Verlust von wertvollen Blutprodukten in großem Umfang mit der Gefahr von Versorgungsengpässen gegenüber. Davon unberührt bleiben die gültigen Spenderausschlusskriterien hinsichtlich CJK und die Vernichtung aller noch erreichbaren Einzelspenden.

Erkenntnisse zur Übertragbarkeit von CJK durch Blutprodukte wurden bisher nur hinsichtlich des Erregers der »klassischen« CJK gewonnen. Hinsichtlich der Übertragbarkeit des Erregers der neuen Variante durch Blut sind weder Untersuchungen noch Erfahrungen bekannt. Hier sind experimentelle Untersuchungen dringend erforderlich. Bei allen an der neuen Variante Erkrankten sind Nachforschungen erforderlich, inwieweit sie Blutspender waren und wie ggf. ihre Spenden verwendet wurden. Aufgrund des gegenwärtig beschränkten Kenntnisstandes ist es ratsam, alle unter Verwendung derartiger Blutspenden hergestellte Komponenten und Plasmaprodukte zu ermitteln und, soweit noch erreichbar, zurückzurufen und jegliche Verwendung mit Ausnahme wissenschaftlicher Untersuchungen zu unterbinden. Von bereits transfundierten Produkten sind die Empfänger zu ermitteln und in einer geeigneten Weise zu beobachten, die dem wissenschaftlichen Klärungsbedarf ebenso wie der Vermeidung einer nicht gerechtfertigten psychischen Belastung Rechnung trägt.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 7. 10. 1997 und vom Arbeitskreis Blut am 18. 11. 1997 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe »Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger« des Arbeitskreises Blut: Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Volker Kretschmer, Dr. Hans Lefèvre, PD Dr. Johannes Löwer, Dr. Thomas Montag-Lessing, PD Dr. Rainer Neumann, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen.

## Anhang

### Kasuistiken

Bei den veröffentlichten Kasuistiken gingen die Aussagen nicht über einen möglichen Zusammenhang zwischen Spende und Erkrankung hinaus.

In einer Einzelfalldarstellung aus Frankreich wurde über eine Patientin berichtet, die zwei Jahre nach einer Lebertransplantation an autoptisch gesicherter CJK erkrankt war [25]. Der klinische Ablauf wies einen zerebellar betonten Beginn auf, wie er typisch, aber nicht ausschließlich ist für die periphere Infektionsroute (s. 1.2). Dies weckte den Verdacht auf das Vorliegen einer iatrogenen Infektion. Zwei Möglichkeiten wurden dafür in Betracht gezogen: möglicherweise CJK-belastetes Albumin oder das Transplantat. Die Patientin hatte anlässlich der Transplantation insgesamt 220 g Albumin erhalten, das nach den Berechnungen der Autoren zu 0,17 % (< 0,5g) potentiell mit dem CJK-Erreger hätte belastet sein können. Ein Spender, von dem Material in das Albumin gelangt war, war zwei Jahre nach dieser Spende an den klinischen Zeichen einer CJK verstorben (nicht autoptisch verifiziert). Gegen eine albuminbedingte Entstehung der Erkrankung sprach die ungewöhnlich kurze Inkubationszeit von zwei Jahren. Es mußte offen bleiben, ob die verdächtige Spende überhaupt belastet war. Höher bewerteten die Autoren die Alternative einer Infektion durch die transplantierte Leber. Von Seiten des Organspenders gab es auf CJK keine Hinweise, was eine Infektion jedoch nicht ausschließt. Der Empfänger einer Niere des gleichen Spenders, die zwei Monate später durch eine weitere Spenderniere ersetzt werden mußte, war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung in guter Verfassung.

Andere Kasuistiken weisen häufig noch weniger Anhaltspunkte für eine Übertragung des Erregers durch eine Transfusion auf [26]. Wie auch im dargestellten Fall geht es meist darum, für eine Erkrankung, die auch als sporadische CJK gelten könnte, eine iatrogene Ursache zu reklamieren. Da die Beweismittellage in der Regel dürftig ist, bleibt ein vager Verdacht, der definitiv auch nicht auszuräumen ist.

In einer britischen Fall-Kontroll-Studie wurden CJK-Erkrankte mit Transfusionen in der Vorgeschichte CJK-Erkrankten ohne Transfusionen in der Vorgeschichte hinsichtlich des Krankheitsverlaufs gegenübergestellt [27]. Als

dritte Gruppe fungierten CJK-Erkrankte, die mit hypophysärem Wachstumshormon behandelt worden waren. Vom Alter und Geschlecht her vergleichbare Patienten wurden in den neurologischen Kliniken als Kontrollgruppen ausgewählt. Grundannahme war, daß eine auf peripherem Wege zustandgekommene Infektion den zerebellar betonten Krankheitsverlauf zeigen sollte, wie er bei den mit Hypophysenhormon behandelten CJK-Patienten beobachtet worden ist. Durch Transfusionen erfolgte Infektionen sollten in Übereinstimmung mit diesem Konzept ebenfalls dem peripheren Typ folgen. Würden bei den CJK-Patienten mit Transfusionen in der Vorgeschichte Krankheitsverläufe vom peripheren Typ gefunden werden und bei der Vergleichsgruppe nicht, wäre das als Hinweis auf eine transfusionsvermittelte CJK-Übertragung zu werten. Das Ergebnis war, daß in beiden Gruppen nur Verläufe vom sporadischen Typ gefunden wurden.

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie, die durch Zusammenführung der Daten aus drei Einzelstudien auf größerem Zahlenmaterial aufbaute, konnte auch kein höheres CJK-Risiko bei Transfusionsempfängern ausmachen [28].

In einer deutschen Kohortenstudie [29] wurden 55 Konserven eines an CJK verstorbenen Spenders zurückverfolgt, die er zwischen 1971 bis 1991 gespendet hatte. Die Diagnose der CJK war autoptisch verifiziert. Es ließen sich 27 sicher identifizierte Empfänger ausfindig machen sowie acht wahrscheinliche Empfänger. 18 dieser Empfänger waren verstorben. Bei keinem war als Todesursache Demenz oder eine allgemein neurologische Erkrankung angegeben, noch waren bei ihnen Zeichen einer Demenz oder eines geistigen Abbaus beobachtet worden. Die Überlebenszeiten bewegten sich zwischen null und 14 Jahren. Bei den noch lebenden Empfängern mit maximal 20jähriger Überlebensdauer war keine neurologische oder psychiatrische Abnormalität in Erfahrung zu bringen. Der besondere Vorzug dieser Arbeit, beispielsweise gegenüber der britischen Studie, wurde darin gesehen, daß bei der Vielzahl der Spenden einer einzigen Person es eher wahrscheinlich ist, auch Konserven zu erfassen, die in einem »virämischen« Abschnitt der Inkubationszeit gespendet worden sind.

Zur Zeit läuft in den USA eine große Kohortenstudie bei der American Association of Blood Banks (AABB), bei der alle Empfänger von Konserven später an CJK erkrankter Spender rückverfolgt werden, und deren Todesursache aus den Totenscheinen oder ähnlichen Dokumenten ermittelt wird. Bei 80 von inzwischen verstorbenen 147 Empfängern ließ sich für 65 eine Non-CJK-Ursache feststellen. In Canada beginnt 1997 eine umfassende Studie gleicher Zielsetzung (s. dazu Ricketts [21]).

### Literatur:

- [1] Gajdusek, D. C.: Infectious amyloids: Subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. In: Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., et al.: Virology (3d edition), Philadelphia: Lippincott-Raven (1996) 2851-2900.

- [2] Prusiner, S. P.: Prions. In: Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., et al.: *Virology* (3d edition), Philadelphia: Lippincott-Raven (1996) 2901–2950.
- [3] Diringer, H.: Durchbrechen von Speziesbarrieren mit unkonventionellen Viren. *Bundesgesundhbl.* 33 (1990) 435–440.
- [4] Chesebro, B., and Fields, B. N.: Transmissible spongiform encephalopathies: a brief introduction. In: Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., et al.: *Virology* (3rd edition), Philadelphia: Lippincott-Raven, (1996) 2845–2849.
- [5] Büeler, H., Aguzzi, A., Sailer, A., Greiner, R. A., Augenried, P., Aguet, M., and Weissmann, C.: Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 93 (1993) 1339–1347.
- [6] Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., and Smith, P. G.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347 (1996) 921–925.
- [7] Zeidler, M., Stewart, G. E., Barraclough, C. R., Bateman, D. E., Bates, D., Burn, D. J., Colchester, A. C., Durward, W., Fletcher, N. A., Hawkins, S. A., Mackenzie, J. M., and Will, R. G.: New Variant Creutzfeldt-Jacob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 350 (1997) 903–907.
- [8] Chazot, G., Brousolle, E., Lapras, C., Blättler, T., Aguzzi, A., and Kopp, N.: New variant of Creutzfeldt-Jacob disease in a 26-year-old french man. *Lancet* 347 (1996) 1181.
- [9] Collinge, J., Sidle, K. C. L., Meads, J., Ironside, J., and Hill, A. F.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of »new variant« CJD. *Nature* 383 (1996) 685–90.
- [10] Bruce, M. E., Will, R. D., Ironside, J. W., McConnell, I., Drummond, D., Suttie, A., McCordle, L., Chree, A., Hope, J., Birkett, C., Cousens, S., Fraser, H., and Bostock, C. J.: Transmissions to mice indicate that »new variant« CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389 (1997) 498–501.
- [11] Hill, A. F., Desbruslais, M., Joiner, S., Sidle, K. T. S., Gowland, I., and Collinge, J.: The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 389 (1997) 448–450.
- [12] Brown, P., Preece, M. A., and Will, R. G.: »Friendly fire« in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 340 (1992) 24–27.
- [13] Zerr, I., Bodemer, M., Racker, S., Grosche, S., Poser, S., Kretschmar, H. A., and Weber, T.: Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 345 (1995) 1609–1610.
- [14] Hsich, G., Kenney, K., Gibbs, C. J., Lee, K. H., and Harrington, M. G.: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 924–930.
- [15] Simon, D.: Zusammenhänge zwischen menschlichen und tierischen übertragbaren spongiformen Enzephalopathien. *RKI InfFo* 1/97 1–6.
- [16] Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jacob-Erkrankungen. *Bundesgesundhbl.* 39 (1996) 282–283.
- [17] Hill, A. F., Zeidler, M., Ironside, J., and Collinge, J.: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 349 (1997) 99–100.
- [18] Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). *Bundesgesundhbl.* 39 (1996) 468–489.
- [19] Löwer, J.: Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung: Zur Diskussion um das Risiko einer Übertragung durch Blut und Blutprodukte. *Bundesgesundhbl.* 39 (1996) 284–289.
- [20] Glück, D., Elbert, G., Dengler, T., Gossrau, E., Gräßmann, W., Grimm, M., Holzberger, G., Sternberger, J., Weise, W., und Kubanek, B.: HIV-Lookback-Studie der DRK-Blutspendedienste in der BRD. *Infusionsmed.* 21 (1994) 368–375.
- [21] Ricketts, M. N., Cashman, N. R., Stratton, E. E., and ElSaadany, S.: Is Creutzfeldt-Jacob disease transmitted in blood? *Emerging Infectious Diseases* 3 (1997) 155–163.
- [22] Operskalski, E. A., and Mosley, J. W.: Pooled plasmaderivatives and Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 346 (1996) 1223.
- [23] Brown, P.: Can Creutzfeldt-Jacob disease be transmitted by transfusion? *Curr. Opin. Hematol.* 2 (1995) 472–477.
- [24] Masson, C., Delalande, I., Deslys, J. P., Hélin, D., Fallet-Bianco, C., Dormont, D., and Leys, D.: Creutzfeldt-Jacob disease after pituitary-derived human growth hormone therapy: Two cases with valine 129 homozygous genotype. *Neurology* 44 (1994) 179–180.
- [25] Créange, A., Gray, F., Cesaro, P., Adle-Bissette, H., Duvoux, C., Cherqui, D., Bell, J., Pardi, P., Gambetti, P., and Degos, J.-D.: Creutzfeldt-Jacob disease after liver transplantation. *Ann. Neurol.* 38 (1995) 269–272.
- [26] Klein, R., and Dumble, L. J.: Transmission of Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 341 (1993) 768.
- [27] Esmonde, T. F. G., Will, R. G., Slattey, J. M., Knight, R., Harries-Jones, R., de Silva, R., and Matthews, W. B.: Creutzfeldt-Jacob disease and blood transfusion. *Lancet* 341 (1993) 205–207.
- [28] Wientjens, D. P. W. M., Davinipour, Z., Hofman, A., Kondo, K., Matthews, W. B., Will, R. G., and van Duijn, C. M.: Risk factors for Creutzfeldt-Jacob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 46 (1996) 1287–1291.
- [29] Heye, N., Hensen, S., and Müller, N.: Creutzfeldt-Jacob disease and blood transfusion. *Lancet* 343 (1994) 298–299.
- [30] WHO Report of a WHO consultation on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies. *WHO/EMC/ZOO/97.3-WHO/BLG/97.2* (1997).

## Parvovirus B19

### 1 Wissensstand über den Erreger

#### 1.1 Erregerigenschaften

Das Parvovirus B19 gehört zur Familie Parvoviridae, Subfamilie Parvovirinae, Genus Erythrovirus. Die Subfamilie der Parvovirinae besteht aus drei Genera: Parvovirus, Erythrovirus und Dependovirus. Das Parvovirus B19, ein krankmachender Erreger beim Menschen, ist der einzige Vertreter des Genus Erythrovirus.

Parvoviren sind nicht-umhüllte, isometrische Viren mit einem Durchmesser von 18 bis 26 nm. Die Partikel sind aus 60 Kopien des Kapsidproteins aufgebaut und enthalten einsträngige DNA positiver und negativer Polarität. Das B19-Genom hat eine Länge von 5596 Nukleotiden (nt). Die kodierende Sequenz von 4830 nt ist rechts und links von terminalen repetitiven Sequenzen mit einer Länge von je 383 nt eingegrenzt. DNA-Stränge mit positi-

ver und negativer Polarität sind in den Virionen gleich häufig verteilt.

**Replikation:** Während der Replikation können mindestens neun sich überlappende mRNA-Transkripte nachgewiesen werden, die alle am gleichen Promoter (P6) initiieren. Es gibt zwei Gruppen von mRNA, die für die Virusstrukturproteine VP1 und VP2 sowie die beiden Proteine mit 11 kDa und 7,5 kDa kodieren, jedoch nur eine mRNA-Spezies, die für das Nicht-Strukturprotein NS1 mit einem Molekulargewicht von 77 kDa kodiert.

**Strukturproteine:** Die beiden Strukturproteine VP1 und VP2 (Kapsidproteine) werden von der 3'-terminalen Hälfte des Genoms kodiert. Das Hauptstrukturprotein VP2 (58 kDa) unterscheidet sich von VP1 (84 kDa) durch eine Verkürzung des Leserahmens um 226 (227) Aminosäuren. Wie alle Parvoviren enthält B19 60 Kopien des Kapsidproteins. Viruspräparationen enthalten 95–96 % VP2 und 4–5 % VP1.

**Nicht-Struktur-Proteine (NS1):** Zwischen den NS1-Proteinen verschiedener Parvoviren besteht eine hohe Homologie; konservierte Bereiche zeigen eine signifikante Homologie zum T-Antigen von Polyomaviren und zum E1-Protein von Papillomviren.

In B19-infizierten Zellen ist NS1 im Kern lokalisiert und möglicherweise an der Regulation der Parvovirus-DNA-Synthese beteiligt. Über die biologische Funktion der 7,5 kDa- und 11 kDa-Proteine ist bisher nichts bekannt.

**Wirtszellbereich:** B19 hat einen engen Wirtszellbereich mit einem ausgeprägten Tropismus zu sich teilenden humanen erythroiden Zellen in der späten Phase des Zellzyklus. Der zelluläre Rezeptor ist das Blutgruppe-P-Antigen (Globosid, Tetrahexoseceramid). Personen mit dem seltenen p-Phänotyp sind natürlicherweise resistent gegenüber B19-Virusinfektionen. Die Anwesenheit von P-Antigen in verschiedenen Geweben spiegelt den Zelltropis-