

Variante Creutzfeldt- Jakob-Krankheit

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern wird als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundheitsbl., 41, 53, 1998).

Frühere Beiträge befassten sich mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, dem Parvovirus B19 und dem GB-Virus Typ C (Hepatitis-G-Virus) (alle Bundesgesundheitsbl. 41, 78–90, 1998), HTLV-I/-II (Bundesgesundheitsbl. 41, 512–517, 1998), *Yersinia enterocolitica* (Bundesgesundheitsbl. 42, 613–621, 1999), *TT-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 43, 154–156, 2000), Hepatitis-B-Virus (HBV) (Bundesgesundheitsbl. 43, 240–248, 2000) und Humanes Cytomegalovirus (HCMV) (Bundesgesundheitsbl. 43, 653–659, 2000), Hepatitis-A-Virus (Bundesgesundheitsbl. 44, 844–850, 2001), *Treponema pallidum* (Bundesgesundheitsbl. 45, 818–826, 2002), Hepatitis-C-Virus (Bundesgesundheitsbl. 46, 712–722, 2003), Humanes Immunschwächevirus (HIV) (Bundesgesundheitsbl. 47, 83–95, 2004), Arboviren – durch Arthropoden übertragbare Viren (Bundesgesundheitsbl. 47, 910–918, 2004) und *Coxiella burnetii* – Erreger des Q-(query) Fiebers (Bundesgesundheitsbl. 48, 814–821, 2005).

1 Wissensstand über die Erreger

Im Jahr 1996 wurden im Vereinigten Königreich erstmals Fälle von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) beschrieben, welche sich von den bisher bekannten Formen der CJK, die zu den übertragbaren (transmissiblen) spongiformen Enzephalopathien gehört (■ **Tabelle 1**), abgrenzen ließen [1, 2]. Die Patienten waren im Durchschnitt wesentlich jünger (16–53 Jahre) als diejenigen, die an den bis dahin bekannten CJK-Formen erkrankten. Der Krankheitsverlauf sowie das histopathologische Muster (Ablagerungen des Prionproteins in sog. Plaques, umgeben von spongiformen Veränderungen, zusammen auch „floride Plaques“ genannt), und die Zellerstörung im Gehirn waren ebenfalls von der klassischen CJK unterscheidbar. Diese Form der CJK wurde daher als neue Variante CJK (nvCJK) und später als Variante CJK (vCJK) bezeichnet.

Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) sind degenerative Hirnerkrankungen, die bei verschiedenen Säugetieren und beim Menschen beobachtet werden (■ **Tabelle 1, 2**). Scrapie, in Deutschland auch unter dem Namen Traberkrankheit der Schafe bekannt, wurde bereits vor mehr als 200 Jahren beschrieben, wohingegen die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) der Rinder erstmals 1986 im Vereinigten Königreich beobachtet wurde. Neben der CJK wurden beim Menschen TSE beschrieben, die vererbbar sind: etwa das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) oder die letale familiäre Insomnie (FFI). Kuru

hingegen trat ausschließlich bei den Eingeborenen Papua-Neuguineas auf. Als Übertragungsweg für Kuru wurden Ende der 1950er-Jahre kannibalistische Riten identifiziert, die auf Druck der australischen Protektorsbehörden aufgegeben wurden. Die Inzidenz von Kuru sank daraufhin beständig innerhalb von 10 Jahren. Vereinzelt Erkrankungsfälle werden auch heute noch beobachtet, jedoch ausschließlich bei Personen, die älter als 50 Jahre sind.

1.1 Erregerigenschaften

Experimentell lässt sich die Erkrankung durch Injektion von Suspensionen aus Gehirnen erkrankter Tiere oder Menschen auf Labortiere übertragen. Die Inkubationszeit ist abhängig von der Infektionsdosis und dem Infektionsweg. Der effektivste Weg ist die intrazerebrale (i.c.) Injektion. Als eine infektiöse Einheit (intrazerebrale infektiöse Dosis 50%, ID_{50i.c.}) wird die Dosis angegeben, die bei 50% der i.c.-inokulierten Tiere eine Erkrankung hervorruft. Bei parenteraler oder oraler Infektion werden höhere Dosen benötigt, wobei sich bei gleicher Dosis die Inkubationszeit gegenüber der i.c.-Infektion in Abhängigkeit vom Infektionsweg (intrazerebral < intravenös < intraperitoneal < subkutan < oral) verlängert. Bei Transspeziesübertragungen beobachtet man Adaptationsphänomene, die zu einer Verlängerung der Inkubationszeit führen bzw. höhere Dosen benötigen.

Das infektiöse Agens zeichnet sich durch ungewöhnliche Eigenschaften aus.

Tabelle 1

Übertragbare (transmissible) spongiforme Enzephalopathien des Menschen (TSE)

Krankheit	Abkürzung	Ätiologie
Kuru		Infektion mit Gehirnmateriale
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	CJK	
spontan	sCJK	somatische Mutation, spontane Umfaltung?
familiär	fCJK	genetisch (PRNP-Mutationen)
iatrogen	iCJK	Infektion, z. B. durch Präparate aus Hypophysen oder Implantation von Dura mater, durch kontaminierte neurochirurgische Instrumente
Variante CJK	vCJK	BSE-kontaminierte Nahrungsmittel
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS)	GSS	genetisch (PRNP-Mutationen)
Letale familiäre Insomnie		
Fatal familial insomnia	FFI	genetisch (PRNP-Mutationen)
Sporadic familial insomnia	SFI	somatische Mutation, spontane Umfaltung?

Quelle: Johnson und Gibbs [9]

Tabelle 2

TSE bei Tieren

Erkrankung	Natürlicher Wirt/ Infektionsquelle	Erstbeschreibung	Übertragungsweg
Scrapie (Traberkrankheit)	Schaf, Ziege, Mufflon	15. Jhd., 1732, 1946	transplazentar, oral?
Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Rind	1986	oral
Chronic Wasting Disease (CWD)	amerikanische Hirsche (<i>Odocoileus hemionus</i> ; <i>Cervus elaphus</i> <i>Canadensis</i> ; <i>Odocoileus virginianus</i>)	1980	?
Übertragbare Enzephalopathie der Nerze (TME)	Nerz, kontaminiertes Futter?	1947	oral
Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)	Infektion mit Prion-(BSE-)kontaminiertem Futter	1990	oral
Exotische Huftier-Enzephalopathie (Kudu, Nyala, Oryx)	Infektion mit Prion-(BSE-)kontaminiertem Futter	1990	oral

Quelle: Sigurdson und Miller [11]

Es ist unempfindlich gegenüber UV- und Gammabestrahlung und weist eine hohe Hitzestabilität auf. In gereinigten Präparationen aus Scrapie-infizierten Gehirnen lässt sich das Agens im Elektronenmikroskop als Fibrillen darstellen, die durch Aggregation von PrP^{Sc} entstehen (Abb. 1). In der Proteinanalyse solcher Präparationen werden in der Polyacrylamidgelelektrophorese nach Verdau mit Proteinase K

drei Proteinbanden dargestellt, die im Bereich von 27–30 kD liegen (PrP^{27–30}). Die 3 Banden des PrP^{27–30} stellen unterschiedlich glykosylierte Formen des Proteins dar (Abb. 2) [3].

In den zurückliegenden Jahren wurden zunehmend experimentelle Daten erhoben, die darauf hinweisen, dass es sich bei dem Erreger von TSE um ein infektiöses Proteinpartikel handelt [4, 5]. Stanley Prusiner

prägte den Begriff Prion (englisch *proteinaceous infectious particles*) und nannte die Krankheiten Prionerkrankungen [6]. Nach der jetzigen Definition sind Prionen übertragbare Krankheitserreger, die keine Nukleinsäure enthalten und ausschließlich aus einem faltungsmodifizierten Protein PrP^{Sc} bestehen (Sc=Scrapie). Brown und Cervenakova schlugen 2005 vor, den klaren Begriff PrP^{TSE} einzuführen [7]. Da dieser sich jedoch noch nicht eingebürgert hat, wird in diesem Text weiterhin die Abkürzung PrP^{Sc} verwendet. Das normale zelluläre Prionprotein (PrP^c; kodiert vom PRNP-Gen auf Chromosom 20 des Menschen) wird durch posttranslationale Prozesse in das Protease-resistente PrP^{Sc} umgewandelt. Dieses zeichnet sich durch einen hohen Anteil an beta-Faltblattstrukturen aus, d. h. PrP^{Sc} hat die gleiche Primärstruktur wie das zelluläre Protease-sensitive PrP^c, jedoch eine veränderte Sekundär- und Tertiärstruktur. PrP^c ist ein Glykoprotein, das auf der Oberfläche, insbesondere von Nervenzellen und Zellen des Immunsystems, verankert ist. Die physiologische Funktion von PrP^c ist bisher nicht ausreichend verstanden. PrP^c ist Voraussetzung für die Entwicklung einer TSE, da PrP^c-knock-out-Mäuse nach Infektion keine Symptome entwickeln. Das Fortschreiten der Infektion und das Auftreten von Krankheitssymptomen ist mit der Akkumulation von PrP^{Sc} in Nervengewebe (Gehirn) assoziiert [8].

1.2 Infektion und Infektionskrankheit

Alle bisher bekannten übertragbaren spongiformen Enzephalopathien bei Mensch und Tier lassen sich experimentell auf Versuchstiere, sowohl durch intrazerebrale Infektion [9, 10, 11, 12] als auch häufig auf oralem Weg übertragen, wobei bei Spezies überschreitenden Infektionen in der ersten Passage höhere Infektionsdosen benötigt werden. Bei verschiedenen TSE der Tiere wird angenommen, dass die orale Aufnahme, z.B. von TSE-Erregerhaltigem Futter, einen Hauptweg der Übertragung dargestellt hat (Tabelle 2).

Die verschiedenen Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit werden in spontane (oder sporadische) CJK (sCJK), familiäre CJK (fCJK), iatrogen übertragene CJK (iCJK) und Variante CJK (vCJK) unter-

teilt (■ **Tabelle 1**). Während die Ursache der sCJK ungeklärt ist, werden fCJK durch Mutationen im *PRNP*-Gen verursacht und sind autosomal-dominant vererbbar. Iatrogene Übertragungen sind überwiegend durch Dura-mater-Präparationen (z.B. Transplantate) und durch Wachstumshormonpräparate aus Hirnanhangdrüsen Verstorbener erfolgt (■ **Tabelle 3**).

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass Kuru und BSE/vCJK auf dem alimentären Weg erworben werden. Experimentelle Untersuchungen zum Infektionsverlauf zeigen, dass lymphatische Zellen bzw. Gewebe eine wichtige Rolle bei der Transmission des Erregers spielen [13]. Während die Erreger der BSE und der sCJK im natürlichen Wirt hauptsächlich im Nervengewebe lokalisiert sind, findet man PrP^{Sc} und Infektiosität sowohl bei Scrapieinfizierten Schafen als auch bei vCJK-Patienten auch in lymphatischen Geweben, vor allem in follikulärendritischen Zellen, in Tonsillen, Milz und Lymphknoten [13].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass nicht nur lymphatische Gewebe betroffen sein können, sondern – wenn auch nur in geringen Mengen – PrP^{Sc} auch im Muskelgewebe von experimentell infizierten Tieren nachweisbar ist, ebenso wie bei Patienten, die an vCJK verstorben waren [14, 15, 16].

1.2.1 sCJK

Nach Auftreten von Symptomen (■ **Tabelle 4**) verläuft die sCJK als rasche, progressive, in der Regel neuropsychiatrische Erkrankung, gewöhnlich bei Personen über 60 Jahren. Erste Symptome sind häufig Demenz und/oder Ataxie. Im mittleren Krankheitsstadium beobachtet man im EEG periodische Sharp-wave-Komplexe. Der Liquor ist hinsichtlich der Standardparameter unauffällig. Eine Abgrenzung der CJK gegenüber anderen neurodegenerativen Erkrankungen ist über den Nachweis der 14-3-3-Proteine möglich mit einer Spezifität von weniger als 90% [17]. In der Kernspintomographie können typischerweise hyperintense Basalganglien nachgewiesen werden [18]. Zur klinischen Diagnose des Verdachts auf eine CJK werden mindestens 2 der folgenden Symptome herangezogen: Myoklonien, visuelle oder zerebelläre Krankheitszeichen, pyra-

midale oder extrapyramidale Krankheitszeichen und akinetischer Mutismus [19]. Die Erkrankung führt in wenigen Monaten bis zu 2 Jahren zum Tod.

Die Inzidenz ist in Deutschland mit 1–1,5 pro 1 Million Einwohner und Jahr über 20 Jahre konstant geblieben [20]. Es besteht weder eine familiäre Disposition noch ist eine Exposition zu infektiösem Prionprotein zu erkennen. Man vermutet, dass somatische Mutationen des *PRNP*-Gens in Zellen auftreten, die die Missfaltung des PrP^C begünstigen oder dass spontane Umfaltungsprozesse stattfinden, die zu PrP^{Sc} führen. Bei sCJK findet man wie bei den anderen humanen TSE eine ausgeprägte Assoziation der Erkrankung mit einer Homozygotie (Methionin bzw. Valin) am Codon 129 des *PRNP*-Gens, bevorzugt bei Personen, die homozygot für Methionin an dieser Position sind (■ **Tabelle 5**).

1.2.2 Genetisch bedingte CJK

Etwa 10% aller CJK-Fälle sind genetisch bedingt. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Vererbung autosomal dominant ist; die Patienten weisen mindestens ein Allel eines mutierten *PRNP*-Gens auf. Die Anamnese einer neurodegenerativen Erkrankung in der Familie ist den Angehörigen jedoch häufig nicht bekannt.

Auch die Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Erkrankung (GSS) ist genetisch determiniert mit Mutationen im *PRNP*-Gen (■ **Tabelle 6**). Auch hier findet man bevorzugt eine Assoziation mit einer Homozygotie im Codon 129 (Met/Met). In Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung mit Gehirnhomogenaten auf Schimpansen und andere Affenarten sowie auf transgene Mäuse übertragbar ist [12].

Die letale familiäre Insomnie (FFI) ist eine sehr seltene Erkrankung, die ebenfalls mit definierten Mutationen im *PRNP*-Gen assoziiert ist (■ **Tabelle 6**). Zudem findet man im Codon 129 des *PRNP*-Gens bei Erkrankten homozygot Methionin. Die Übertragung der Erkrankung auf transgene Mäuse belegt deren infektiösen Charakter [6, 21].

1.2.3 Kuru

Kuru wurde in den 1950er-Jahren als Erkrankung beim Fore-Stamm auf Papua-

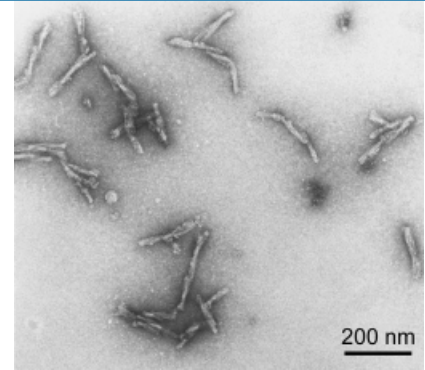


Abb. 1 ▲ Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF), aus Gehirnen experimentell mit Scrapie infizierter Hamster isoliert und mit biochemischen Methoden gereinigt (Prof. Dr. Diring, RKI). Die Darstellung erfolgte im Transmissions-elektronenmikroskop (TEM) unter Anwendung der Negativ-Kontrastierungsmethode mit 1% Uranyl-Acetat. Mit SAF – bestehend aus dem Prionprotein PrP^{Sc} – ist die Infektiosität assoziiert. Die Aufnahme wurde von Herrn Dr. M. Özel, RKI, zur Verfügung gestellt.

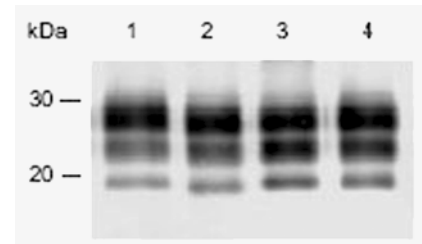


Abb. 2 ▲ Western Blot – Nachweis von pathologischem Prionprotein aus Hirnhomogenat von Hamstern, die mit drei verschiedenen Hamster-adaptierten Scrapie-Stämmen (1=263K; 3=ME7-H; 4=22A-H) und einem Hamster-adaptierten BSE-Stamm (2=BSE-H) intrazerebral infiziert worden waren.

Nach Proteaseverdau wurden die PrP-Proteine im Polyacrylamidgel aufgetrennt und mit einem monoklonalen Antikörper (3F4) markiert. Der Nachweis erfolgte mit Hilfe eines enzymmarkierten zweiten Antikörpers. Die untere Bande stellt die nicht glykosylierte Form, die mittlere Bande die einfach und die obere Bande die zweifach glykosylierte Form des Prionproteins dar.

Neuguinea beschrieben. Epidemiologische Untersuchungen belegten, dass vor allem der Verzehr von, und möglicherweise auch das Einreiben mit Gehirngewebe verstorbener Stammesmitglieder ursächlich für die Übertragung der Erkrankung war. Die Ende der 1950er-Jahre eingeleiteten Maßnahmen, die zur Einstellung des Verzehrs von Gehirn führten, resultierten längerfristig in einem Rückgang an Neuin-

Tabelle 3

CJK durch Erregerübertragung

Erkrankung	Fallzahlen	Inkubationszeit ^a	Codon 129 (Met/Met)
Iatrogene CJK			
hGH-assoziiert	> 114	12 Jahre	79%
Gonadotropin	4	13 Jahre	
Dura mater	> 139	6 Jahre	81%
Cornea	3	16–20 Monate	
Stereotaktische Elektroden	2	16, 40 Monate	
neurochirurgische Instrumente	5		
vCJK	174		100% ^b

^a Angegeben ist die mittlere Inkubationszeit. ^b 100% der Erkrankten, die auf die Varianz im Codon 129 untersucht wurden; in einem weiteren Fall wurde bei einem asymptomatischen, heterozygoten (Met/Val) Patienten vCJK-Prionprotein nachgewiesen (Will [23]; http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/mcj/donnees_mcj.html).

Tabelle 4

Charakteristika der verschiedenen TSE-Erkrankungen des Menschen

Erkrankung	Charakteristika
sCJK (idiopathische oder sporadische bzw. spontane CJK)	Krankheitsbeginn 55 Jahre oder älter, Demenz, Ataxie, Myoklonus, Koma, Tod häufig durch Lungenentzündung. In der Regel schneller Verlauf innerhalb von 4–6 Monaten. Man geht davon aus, dass weltweit pro Jahr 1–1,5 CJK-Fälle pro 1 Million Einwohner auftreten.
GSS	Krankheitsbeginn zwischen 50 und 60 Jahren, familiäre Häufung, zerebelläre Ataxie, seltener Demenz zu Beginn, langsame Progression (5 Jahre bis Tod); Häufigkeit 1 in 18 Millionen.
Iatrogene CJK	Krankheitsbeginn ca. 10 Jahre nach Exposition, Verlauf vergleichbar zur spontanen CJK bei neuronalem Infektionsweg und vergleichbar zu GSS bei intramuskulärer Infektion (z. B. durch Wachstumshormone).
Kuru	Krankheitsbeginn ca. 5–7 Jahre nach oraler Aufnahme, zerebelläre Ataxie, Verhaltensänderungen, Demenz im Spätstadium, Myoklonus.
vCJK	Alter bei Krankheitsbeginn 11–72 (im Mittel=28), psychiatrische Auffälligkeiten, Dysästhesien, progressive zerebelläre Dysfunktion, Demenz, Myoklonus, in der Regel langsamer Krankheitsverlauf.

fektionen. Der Beweis für die Übertragbarkeit der Erkrankung wurde durch Übertragungsversuche auf Schimpansen geführt [12, 22, 23, 24].

1.2.4 Iatrogene CJK

Der Krankheitsverlauf bei iatrogen übertragenen CJK-Infektionen durch Dura mater ist vergleichbar mit dem der sCJK. Neben Infektionen durch CJK-Erreger-kontaminierte Dura-mater-Präparate fanden Infektionen überwiegend durch menschliche Wachstumshormonpräparate statt, die aus Hypophysen Verstorbener gewonnen worden waren (■ Tabelle 3). Bisher

wurde von etwa 260–270 iatrogenen CJK-Fällen berichtet [23]; http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/mcj/donnees_mcj.html). Bei diesen Empfängern steht ein subakutes zerebelläres Syndrom mit einer nur milde ausgeprägten Demenz klinisch im Vordergrund. In den 1980er-Jahren wurde die Produktion von menschlichen Wachstumshormonen auf gentechnisch hergestellte Präparate umgestellt, sodass die Infektionsquelle, das aus Hypophysen Verstorbener hergestellte Wachstumshormon (hGF), eliminiert wurde. Andere Infektionsquellen bei iatrogenen Übertragungen betrafen 3 Corneatransplantate und in 2 Fällen Elektro-

den, die in das Gehirn implantiert wurden (■ Tabelle 3). In den vergangenen Jahren wurde die iatrogene Übertragung durch chirurgische Instrumente intensiv in Expertengremien diskutiert und Empfehlungen für die Reinigung und Sterilisation erarbeitet, um das Risiko einer Übertragung durch chirurgische Instrumente zu minimieren [25, 26, 27, 28]. Für die Anwendung und Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten wurden Empfehlungen erarbeitet, die das Risiko einer Übertragung weitgehend ausschließen.

1.2.5 vCJK

Etwa 10 Jahre nach Beginn der BSE-Epidemie bei den Rindern im Vereinigten Königreich trat erstmals im Jahr 1996 die Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) beim Menschen auf. Histologische und biochemische Untersuchungen wiesen auf vergleichbare Erregerereigenschaften (z.B. Läsionsmuster, PrP^{Sc}-Proteinmuster) wie bei BSE hin, was durch Tierexperimente weiter erhärtet werden konnte [29]. Diese Befunde und die Epidemiologie der BSE legten nahe, dass Personen mit vCJK sich über den Verzehr von mit BSE-Erreger kontaminierten Nahrungsmitteln vom Rind infiziert hatten. Die vCJK verläuft als progressive neuropsychiatrische Erkrankung. Sie ist langsamer progredient als sCJK. Die Dauer der Erkrankung ist in der Regel im Median 14 Monate. Klinische Kennzeichen sind früh auftretende psychiatrische Symptome (Depressionen, Angstzustände, Apathie, Zurückgezogenheit, Wahnvorstellungen), persistierende schmerzhaftes Dysästhesien, Ataxie, Myoklonus, Chorea oder Dystonie und Demenz.

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der CJK beträgt weltweit 1–2 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr. 85–90% aller CJK-Fälle sind so genannte spontane oder idiopathische CJK-Fälle, die sich in 6 Subtypen einteilen lassen. Etwa 10% betreffen genetisch bedingte CJK. GSS und FFI sind seltene bzw. sehr seltene Erkrankungen [20]. Über diaplazentare Übertragungen wurde bisher nicht berichtet.

Iatrogene Übertragungen der CJK (■ Tabelle 3) wurden berichtet. Sie wurden durch hGF und Gonadotropin verur-

sacht, die aus Hirnanhangdrüsen Verstorbener isoliert wurden, oder durch Transplantationen von Dura mater und Cornea sowie durch intrazerebral angewendete Elektroden, die nicht ausreichend sterilisiert worden waren.

Das Risiko einer Übertragung durch Wachstumshormone und Dura mater wurde durch Einführung geeigneter Maßnahmen weitgehend ausgeschlossen. Wachstumshormone werden seit Mitte der 1980er-Jahre gentechnisch hergestellt und Dura-mater-Präparationen einem speziellen Aufbereitungsverfahren (1 M NaOH, 24 h) unterzogen, das den Erreger inaktiviert.

Der Polymorphismus (Methionin bzw. Valin) an Position 129 der Aminosäuresequenz des PrP spielt möglicherweise eine Rolle sowohl bei der Empfänglichkeit für die Erkrankung als auch beim Krankheitsverlauf. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CJK häufiger homozygot an dieser Position sind (im Wesentlichen Met/Met). Während in der „Allgemeinbevölkerung“ zwischen 40% und 50% heterozygot sind (Met/Val), sinkt der Anteil der Heterozygoten auf 10–15% bei Personen mit TSE-Erkrankungen, vgl. Tabelle 5 [30, 31, 32, 33, 34].

Die überwiegende Anzahl von vCJK-Erkrankungen ist bisher im Vereinigten Königreich aufgetreten (■ **Tabelle 7**), wobei die ersten Fälle 1996 beschrieben wurden. Seither werden in einer Vielzahl von Ländern alle Verdachtsfälle auf das Vorliegen einer vCJK untersucht und durch nationale bzw. europäische Netzwerke erfasst (u.a. www.cjd.ed.ac.uk; www.invs.sante.fr). Vergleichbare Erfassungssysteme wurden auch für BSE-Fälle bei Rindern etabliert (http://oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm und http://oie.int/eng/info/en_esbru.htm). In Deutschland werden seit dem 1. Juni 1993 CJK-Verdachtsfälle nach einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll erfasst [20, 35]. In der EU hat man im Jahre 1993 damit begonnen, alle humanen TSE-Fälle zu erfassen, um geographische Verbreitung und Häufung zu ermitteln [20].

Retrospektive Untersuchungen an Tonsillen und Appendices im Vereinigten Königreich an über 16.000 fixierten Gewebeproben, von denen etwa 13.000 auswertbar waren, zeigten bei 3 Appendixproben in der Immunhistochemie Ablagerungen von abnormalem Prionprotein [36, 37, 38].

Tabelle 5

Codon 129 Genotypverteilung			
	% der untersuchten Personen		
	Met/Met	Met/Val	Val/Val
Normalbevölkerung (n=544)	39–48	42–50	10–13
sCJK (n=265)	69–78	12–15	10–16
vCJK	100	0 ^a	0

^a Ein Fall einer asymptomatischen vCJK-Infektion. Quellen: Diringer [30], Alperovitch et al. [31], Kretzschmar [32], Ironside und Head [33], Brandel et al. [34], Nurmi et al. [63]. Die Prozentzahlen variieren in den verschiedenen Publikationen.

Tabelle 6

Assoziation von Mutationen im PRNP-Gen mit Krankheitsbildern			
Spontane/genetische CJK	Inzidenz	medianes Alter (Jahre) bei Krankheitsbeginn	durchschnittliche Krankheitsdauer (Monate)
Spontane CJK	1–2/10 ⁶	66	8 (2–24)
Familiäre CJK	1–2/10 ⁷		
Codon 178		46	23
Codon 183		45	50
Codon 200 E/K, Q		55	8
GSS	5/10 ⁸		
Codon 102		48	60
Codon 105		44	106
Codon 117		38	41
Codon 198		52	72
FFI			
Codon 178		49	13

Quelle: Gambetti et al. [64]

Inwieweit die Ergebnisse einen Anhaltspunkt auf die Durchseuchung mit vCJK im Vereinigten Königreich geben, wird kontrovers diskutiert, da diese Befunde nicht durch weitere Untersuchungsmethoden bestätigt werden können und sich bei 2 der 3 positiven Proben ein hinsichtlich der Morphologie und Verteilung des angefärbten Prionproteins für vCJK zuvor unbekanntes Anreicherungsbild zeigte. Unter der Annahme, dass diese Ergebnisse die Prävalenz in der Gruppe der 10-bis 50-Jährigen in den Jahren zwischen 1995 und 1999 widerspiegeln, würde sich eine Prävalenz von 237 pro 1 Million Einwohner (95% Konfidenzintervall 49–692) in dieser Personengruppe ergeben [37, 38].

Meldepflicht bei Verdacht auf bzw. bei Erkrankung und Tod besteht seit 1994 und wird im § 6 Abs. 1 Nr. 1 Buchst. d des IfSG geregelt. Nach § 11 Abs. 1 IfSG meldet das Gesundheitsamt der zuständigen Landesbehörde Fälle, die der Falldefinition (§ 4

Abs. 2 Nr. 2 Buchst. a IfSG) entsprechen (<http://www.rki.de>).

1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

Bisher gibt es keine diagnostischen Verfahren, die eine TSE zweifelsfrei im Blut nachweisen können. Eine endgültige Bestätigung der Diagnose kann nur durch eine immunhistopathologische Untersuchung von Gehirngewebe erfolgen. Bei der vCJK hat sich gezeigt, dass Prionprotein auch im peripheren lymphatischen Gewebe wie Tonsillen und Appendix nachweisbar ist [29, 37, 38, 39, 40, 41]. Welche Bedeutung der Nachweis dieses Proteins bei noch nicht Erkrankten für den zeitlichen Verlauf der Infektion hat, ist ebenso unbekannt wie der Zeitpunkt nach Infektion, ab wann der Nachweis von PrP^{Sc} in Geweben von vCJK-infizierten Personen möglich ist. Prinzipiell lässt sich der

Tabelle 7

Zusammenfassung der vCJK-Fälle (Stand August 2005)

Land	Fallzahlen
Vereinigtes Königreich^a(VK)	
• Tod durch bestätigte vCJK	107
• Tod durch wahrscheinliche vCJK (nicht neuropathologisch bestätigt)	43
• Anzahl der bestätigten/wahrscheinlichen vCJK-Todesfälle	150
• Anzahl der noch lebenden bestätigten/wahrscheinlichen vCJK-Fälle	7
• Anzahl der noch lebenden und verstorbenen bestätigten/wahrscheinlichen vCJK-Fälle im Vereinigten Königreich	157
Frankreich^b	13
Italien	2
Irland^c	2
Kanada^d	1
USA^d	1
Japan^e	1
Hongkong^d	1
Niederlande	1
Portugal	1
Gesamtzahl (bestätigte/wahrscheinliche vCJK)	180

^a Quelle: <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>. ^b http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/mcj/donnees_mcj.html. ^c Ein Patient hat längere Zeit in VK gelebt. ^d Die Patienten haben geraume Zeit in VK gelebt. ^e Patient hat sich einen Monat in VK aufgehalten.

Nachweis von pathologischem Prionprotein in Tonsillenbiopsien durchführen [8, 37, 38] (http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_EPH_2001.5.pdf).

Inwieweit die Entwicklung von Antigen-nachweisverfahren auf der Basis von konformationsabhängigen Epitopen sich für eine breite Anwendung eignet, muss weiter untersucht werden [21].

Im EEG lassen sich bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit sCJK typische Veränderungen (Sharp-wave-Komplexe) nachweisen. Vergleichbare Veränderungen findet man jedoch bei Patienten mit vCJK nicht [8, 42, 43]. Der diagnostische Wert des Nachweises von Surrogatmarkern in der Zerebrospinalflüssigkeit von Verdachtsfällen wie der Proteine 14-3-3, neuronenspezifische γ -Enolase oder S100 als Hinweis auf eine Neuronendegeneration oder Astrozytenaktivierung wird weiterhin untersucht. Bisher gibt es keine diagnostischen Tests, die eine CJK- bzw. vCJK-Infektion in Blut nachweisen [8, 42]. Inwieweit sich neuere Testverfahren wie der protein misfolding cyclic amplification- (PMCA-)Test als Suchtest für PrP^{Sc} eignen, muss überprüft werden [44].

2 Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Bisher gibt es keine ausreichend gut dokumentierten Untersuchungen zur Prävalenz von CJK-Fällen unter Blut- und Plasmaspendern. Man geht davon aus, dass die Prävalenz von CJK unter Blutspendern zur Prävalenz in der Normalbevölkerung vergleichbar ist (s. 1.3). Intensive Untersuchungen zu Blutspendeaktivitäten der im Vereinigten Königreich erkannten vCJK-Fälle belegen, dass bisher insgesamt 15 Personen, die später an einer vCJK erkrankten, Blutspender waren und aus den Spenden insgesamt 55 Präparate gewonnen wurden [45, 46].

2.2 Definition von Ausschlusskriterien

Nach den Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) (<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Blutprodukte/Haemo.pdf>) werden in Deutschland Personen von der Blutspende ausgeschlossen,

die mit aus menschlichem Gewebe isolierten Wachstumshormonen oder anderen Hormonpräparaten aus menschlicher Hypophyse (Behandlung vor 1993) behandelt wurden, Dura-mater- oder Cornea-Transplantate erhielten bzw. die aus Familien mit CJK-Erkrankungen stammen. Des Weiteren werden solche Personen ausgeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1. Januar 1980 und 31. Dezember 1996 insgesamt mehr als 6 Monate im Vereinigten Königreich gelebt haben, oder die dort nach dem 1. Januar 1980 operiert wurden oder eine Transfusion erhalten haben (http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/scmp/documents/out40_en.pdf).

2.3 Spendertesting und Aussagekraft

Bisher gibt es keine Testsysteme zur Untersuchung von Blutspendern oder Blutspendern auf TSE.

2.4 Spenderbefragung

In der Spenderbefragung sollten die unter 2.2 gelisteten Ausschlusskriterien abgeklärt werden. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung, ob Blutsverwandte an CJK erkrankten und ob wegen Wachstumsstörungen (Zwergwuchs) Wachstumshormone menschlichen Ursprungs eingesetzt wurden (s. Angaben zur Verwendung von human growth hormone (hGH) aus Hirnanhangdrüsen). Ebenso sollte nach Behandlungen mit Gonadotropin bei Hormonbehandlung (vor 1993) gefragt werden. Die Befragung, ob Corneatransplantationen stattgefunden haben, lässt sich in der Regel einfach durchführen, wohingegen selten die Frage nach Erhalt von Dura-mater-Transplantaten beantwortet werden kann.

Besonderer Wert sollte auf die Befragung nach Zeitraum und Aufenthaltsdauer sowie nach ärztlichen Behandlungen, insbesondere operativen Eingriffen und Transfusionen, im Vereinigten Königreich gelegt werden.

2.5 Spenderinformation und -beratung

Potenzielle Spender sollten individuell über die Gründe eines Spenderausschlusses aufgeklärt werden.

3 Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Die bisher vorliegenden Daten zu Prävalenz und Inzidenz von menschlichen TSE-Erkrankungen legen nahe, diese Erkrankungen im Hinblick auf das Risiko einer Übertragung durch Blut in 2 Gruppen einzuteilen. Es gibt bislang keine Hinweise darauf, dass ein erkennbares Risiko einer Übertragung durch Blut oder Blutkomponenten von Personen mit spontaner oder genetisch bedingter (oder iatrogen) CJK besteht [25]. Die getroffenen Maßnahmen zur Spenderbefragung und zum Spenderausschluss dieser Personen sind jedoch angesichts einer stets tödlich verlaufenden Erkrankung als Vorsorgemaßnahme gerechtfertigt [47].

Anders verhält es sich nach dem heutigen Kenntnisstand bei der vCJK. Im vergangenen Jahr wurde über den ersten Fall einer vCJK-Erkrankung bei einem Blutempfänger [46] in England berichtet. Dieser Empfänger (homozygot im Codon 129 Met/Met) hatte 6,5 Jahre vor Erkrankung eine Transfusion erhalten. Der Spender war 3,5 Jahre nach der identifizierten Spende an vCJK erkrankt und verstorben. Der zweite Fall des Nachweises einer vCJK-Erregerübertragung erfolgte bei einem Mann, der an der Ruptur eines Aneurysmas verstarb und bis dahin keine Zeichen einer vCJK entwickelt hatte. Da in England alle Empfänger von Blut oder Blutkomponenten, die von Spendern stammten, die nachfolgend an einer vCJK erkrankten, identifiziert worden waren [48], wurde in dem genannten Fall eine Obduktion durchgeführt und mit immunhistologischen und biochemischen Methoden auf Anwesenheit von vCJK-spezifischem PrP^{Sc} untersucht. Sowohl im Gehirn als auch in den lymphatischen Geweben konnte PrP^{Sc} nachgewiesen werden. Dieser Patient wies zum Zeitpunkt des Todes keine neurologischen Symptome auf und war heterozygot (Met/Val) für Codon 129 des PRNP-Gens [49].

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

Die bisher vorliegenden Erkenntnisse zu Empfänglichkeit und Erkrankungshäufigkeit bei menschlichen TSE legen nahe, dass es eine genetische Prädisposition gibt, die vor allem im Gen für PrP lokalisiert ist. Für die Empfänglichkeit spielt vor allem der Polymorphismus am Codon 129 dieses Gens eine wichtige Rolle (■ **Tabelle 5**). Dabei beeinflusst der Genotyp am Codon 129 die Suszeptibilität und die Inkubationszeit. Methionin-Homozygote erkranken früher und häufiger als Heterozygote. Für vCJK wurde nachgewiesen, dass alle bisher an der vCJK Erkrankten homozygot für Met/Met im Codon 129 sind. Ob auch Personen, die homozygot (Val/Val) oder heterozygot (Met/Val) sind, an vCJK erkranken oder verlängerte Inkubationszeiten aufweisen, ist bisher ungeklärt [50].

3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

TSE-Erkrankungen verlaufen immer tödlich. Für die verschiedenen Erkrankungsformen liegen Daten zur mittleren Krankheitsdauer vor (■ **Tabelle 6**). Für vCJK können bisher nur Schätzungen über die Inkubationszeit gemacht werden. Diese beziehen sich auf den Zeitpunkt des möglichen Expositionsrisikos durch mit BSE-Erreger kontaminierte Nahrungsmittel, wobei ein hohes Expositionsrisiko insbesondere im Zeitraum zwischen 1980 und 1996 angenommen wird. Auch die bisher dokumentierten Fälle der möglichen Übertragung durch Blutkomponenten können nur einen ersten Hinweis auf die Inkubationszeit (3–7 Jahre oder länger) nach Infektion über eine Bluttransfusion geben.

3.4 Therapie und Prophylaxe

Bisher gibt es keine kausale Therapie. Aufgrund von Tierexperimenten wird zurzeit an Behandlungen mit Quinacrine bzw. Pentosanpolysulphat gearbeitet [51].

3.5 Übertragbarkeit

Eine Übertragung von TSE-Erreger durch soziale Kontakte ist beim Menschen ausgeschlossen. Übertragungen wurden für humane TSE-Erreger vor allem durch Wachstumshormone und Transplantate (Dura mater, Cornea) beobachtet. Die vorliegenden Erkenntnisse zur Übertragung durch Blut und Blutprodukte ergeben keinen Hinweis darauf, dass die Erreger der spontanen CJK durch Blut übertragen werden, wohingegen offenbar vCJK übertragbar ist. Die Übertragung der vCJK durch Blut ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen in Tierversuchen, in denen der Erreger in lymphatischen Geweben wie bei der vCJK nachgewiesen werden kann. Als Beispiel ist hier vor allem die Übertragung von TSE bei Schafen durch Bluttransfusion zu nennen [52]; Übersicht bei Ironside und Head [33]. Patienten mit sCJK haben über die Blutspende keine Erkrankung übertragen [53].

3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Bisher gibt es keine Erkenntnisse, ob eine häufige Anwendung von Blut oder Plasmaprodukten das Risiko einer Infektion mit TSE-Erregern kumulativ begünstigt. Epidemiologische Untersuchungen von Hämothilen ergaben keine Hinweise auf eine Übertragung durch Plasmaprodukte [54]. Mehrere tausend Empfänger von potenziell kontaminierten Plasmaprodukten, in die Spenden von Donoren eingegangen sind, die später an vCJK erkrankten, haben bisher keine Symptome entwickelt.

4 Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Bisher gibt es keine Testverfahren, die eine Überprüfung des Infektionsstatus eines Spenders ermöglichen und keine Verfahren, die einen Erregernachweis in Blut- oder Plasmaspenden führen können. Im Zuge der Testentwicklung wird auch zu klären sein, in welcher Weise Rückstellproben und Nachuntersuchungsproben gewonnen und aufbewahrt werden sollen.

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Auf Grund der Stabilität des TSE-Erregers [55] gibt es bisher keine Verfahren zur Inaktivierung des Erregers in Blut und Blut- bzw. Plasmaprodukten. Da gezeigt werden konnte, dass follikulärendendritische Zellen und B-Lymphozyten eine wesentliche Rolle bei der Etablierung der TSE spielen [56], wurde in verschiedenen Ländern die Leukozytendepletion teilweise mit der Begründung eingeführt, das Risiko einer Übertragung von humanen TSE durch Blutkomponenten zu reduzieren. Gleichzeitig wurden damit die Qualität erhöht und die immunologische Verträglichkeit verbessert. Untersuchungen an Blut von mit TSE-Erregern infizierten Hamstern belegen, dass durch Leukozytendepletion der TSE-Erregertiter in Erythrozytenkonzentraten um etwa 40% abgesenkt werden kann [57]. Leukozytendepletion wird daher als ein Schritt zur teilweisen Entfernung von zellgebundenen TSE-Erregern angesehen, der jedoch das Risiko einer Übertragung nicht ausschließt.

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

In den zurückliegenden Jahren wurden zudem umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, um die verschiedenen Produktionsschritte im Hinblick auf eine Reduktion des TSE-Erregertiters in Plasmaprodukten zu validieren [58, 59]. Dazu wurden sowohl Untersuchungen an Plasma durchgeführt, das mit Gehirnsuspensionen infizierter Tiere bzw. mit TSE-Erreger angereicherten Fraktionen gespeikt worden war, als auch an Gehirnsuspensionen von Menschen, die an vCJK, sCJK bzw. GSS verstorben waren [60]. Zudem wurden Untersuchungen mit dem Blut infizierter Tiere durchgeführt [61]. Foster [62] fasst die bisherigen Untersuchungen mit endogen vorhandenen TSE-Erregern und mit zugeführtem (exogenem) infektiösem Material zusammen. Insgesamt wird in den Modellversuchen durch Fraktionierung, Chromatographie und Filtrationschritte eine deutliche Reduktion des Titers der TSE-Erreger um 10^4 - 10^7 erreicht [62].

In Modellversuchen zur Entfernung von animalen TSE-Erregern mittels Nano-

filtration werden hohe Reduktionsraten beobachtet. Allerdings hängt die Kapazität der Erreger-Rückhaltung dieser Filter sehr stark vom Aggregationszustand des im Experiment eingesetzten Erregermaterials ab. In einem Versuch mit hoch dispergiertem Erregermaterial fand eine Passage selbst durch die engporigen 15 nm Filter statt. Da der Aggregationszustand des vCJK-Erregers in den Zwischenprodukten bei der Gewinnung von Plasmaproteinen nicht bekannt ist, bleibt der tatsächliche Nutzen der Nanofiltration im Hinblick auf die vCJK-Sicherheit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Dies trifft auch für die Untersuchung der anderen Produktionsschritte mit gespeiktem Material zu. Die Schlüsse, die aus den Untersuchungen zur Eliminierung von TSE-Erregern aus dem Blut infizierter Tiere gezogen werden können, sind vor allem durch die niedrigen Infektionstiter limitiert, da nur geringe Reduktionsfaktoren errechnet werden können.

5 Bewertung

Eine Übertragung von TSE-Erregern durch Blut und Blutkomponenten oder deren Derivate konnte in Tierexperimenten nachgewiesen werden. Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass die sporadische, familiäre oder iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK, fCJK, iCJK) durch Blut oder Blutkomponenten übertragen werden kann. In 2 Fällen in Großbritannien legen die epidemiologischen Untersuchungen jedoch nahe, dass der Erreger der Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) durch Blutkomponenten übertragen wurde. Grundsätzlich ist daher nicht auszuschließen, dass auch in Deutschland eine vCJK-Übertragung durch eine Transfusion erfolgen kann.

Die bisher in Deutschland und anderen Ländern ergriffenen Maßnahmen zur Reduzierung des geringen Risikos einer TSE durch Transfusionen beruhen auf Annahmen zur Prävalenz der Infektionen mit humanpathogenen TSE-Erregern und zur Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Blut und Blutprodukte. Als eine wesentliche Maßnahme wird dabei der Ausschluss von Spendern gesehen, die sich in den Jahren 1980-1996 für insgesamt länger als 6 Monate in Großbritannien aufgehalten haben bzw. dort nach Anfang 1980 eine Transfusion erhalten hatten oder operiert

wurden. Die im Vergleich mit anderen Ländern hohe Zahl von vCJK-Fällen in Großbritannien legt den Schluss nahe, dass nach heutigem Kenntnisstand dort in den Jahren 1980-1996 ein erhöhtes Infektionsrisiko durch den Verzehr von BSE-kontaminierten Nahrungsmitteln bestand. Da die Anzahl der BSE-infizierten Rinder in Deutschland um etwa 2 Größenordnungen niedriger war als in Großbritannien, kann angenommen werden, dass die Exposition der Bevölkerung entsprechend niedriger war. Da in naher Zukunft kein Test für den TSE-Erregernachweis im Blut des Menschen zur Verfügung stehen wird, ist die Spenderauswahl die derzeit einzige Möglichkeit, das TSE-Übertragungsrisiko zu reduzieren.

Die Leukozytendepletion kann nach den Ergebnissen in experimentellen Systemen nur einen Teil der Infektiosität durch Reduktion der weißen Blutkörperchen entfernen. Inwieweit dieses Verfahren das vCJK-Übertragungsrisiko erniedrigt, bleibt aufgrund der wenigen bisher erfolgten Transmissionen und der geringen Anzahl von erkannten vCJK-infizierten Spendern offen. Es müssen Verfahren zur Entfernung von TSE-Erregern aus zellulären Blutkomponenten und Plasma zur Transfusion etabliert werden, um das Risiko einer vCJK-Erreger-Übertragung zu senken.

Die bisher erhobenen Befunde zur Eliminierung von TSE-Erregern in verschiedenen Produktionsschritten zur Herstellung von Plasmaderivaten legen nahe, dass eine ausreichend hohe Sicherheit der Produkte im Hinblick auf das Risiko einer Übertragung durch Plasmaderivate vorhanden ist. Da jedoch nur durch Zusatz von Präparationen aus TSE-haltigen Gehirnen genügend hohe Titer für diese Untersuchungen erzielt werden, wird diskutiert, ob diese Präparationen die im Blut vorliegenden infektiösen Agentien widerspiegeln. Im Blut von infizierten Tieren hingegen werden nur niedrige Titer erreicht, sodass die tatsächliche Kapazität der Verfahren zur Entfernung des Erregers nicht abgebildet werden kann. Die Entwicklung verbesserter Nachweismethoden sollte dazu führen, dass die Nachweishgrenze in den experimentellen Systemen erniedrigt und damit der Erfolg der Eliminierung des TSE-Erregers besser verfolgt werden kann.

Forschungsbedarf besteht für die Entwicklung sowohl von Nachweisverfahren

humanpathogener TSE-Erreger bei asymptomatischen Trägern als auch von Therapeutika zur Behandlung von Personen, die mit diesen Erregern infiziert sind.

Dieses Papier wurde fertig gestellt am 3.5.2005 und vom Arbeitskreis Blut am 8.6.2005 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut:

Dr. Johannes Blümel, Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Walter Hitzler, Prof. Dr. Dr. Bernd Jansen, Dr. Horst Klamm, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Thomas Montag-Lessing, Dr. Ruth Offergeld, Dr. Arnold Paessens, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Uwe Schlenkrich, Dr. Volkmar Schottstedt, Dr. Hannelore Willkommen, unter Mitarbeit von Dr. Michael Beekes und Prof. Dr. Inga Zerr

Literatur

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347 (9006): 921-925
2. Collinge J (1999) Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 354: 317-323
3. Lawson AV, Collins SJ, Masters CL, Hill AF (2005) Prion protein glycosylation. *J. Neurochem.* 93:793-801
4. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HOB, et al. (2004): Synthetic Mammalian Prions. *Science* 305: 673-676
5. Castilla J, Saá P, Hetz C, Soto C (2005): In vitro generation of infectious Scrapie Prions. *Cell* 121: 195-206
6. Prusiner SB (2001) Shattuck Lecture – Neurodegenerative diseases and prions. *N. Engl. J. Med.* 344: 1516-1526
7. Brown P, Cervenakova L (2005) A prion lexicon (out of control). *Lancet* 365: 122
8. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL (2004) Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 363: 51-61
9. Johnson RT, Gibbs CJ (1998) Creutzfeldt-Jakob Disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 339: 1994-2004
10. Brown P, Will RG, Bradley R, et al. (2001) Bovine Spongiform Encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob Disease: Background, evolution, and current concerns. *Emerg. Infect. Dis.* 7 (1): 6-16
11. Sigurdson CJ, Miller MW (2003) Other animal prion diseases. *Br. Med. Bull.* 66: 199-212
12. Tyler KL (2004) Commentary. Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek CD. Oral Transmission of Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and Scrapie to Non-human Primates. *J Infect Dis* 1980; 142:205-208. *J. Infect. Dis.* 190: 653-660
13. Mabbott NA, Bruce ME (2001) The immunobiology of TSE diseases. *J. Gen. Virol.* 82: 2307-2318
14. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A (2003) Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *N. Engl. J. Med.* 349: 1812-1820
15. Ramasamy I, Law M, Collins S, Brooke F (2003) Organ distribution of prion proteins in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Review. Lancet Infect. Dis.* 3: 214-222
16. Thomzig A, Schulz-Schaeffer W, Kratzel C, Mai J, Beekes M (2004) Preclinical deposition of pathological prion protein PrP^{Sc} in muscles of hamsters orally exposed to scrapie. *J. Clin. Invest.* 113: 1465-1472

17. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, et al. (2000a) Current clinical diagnosis of CJD: identification of uncommon variants. *Ann. Neurol.* 48: 323-329
18. Meißner B, Köhler K, Körtner K, et al. (2004) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63: 450-456
19. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. (2000b) Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55: 811-815
20. Zerr I, Poser S (2001a) Die Epidemiologie und Risikofaktoren der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.) Prionen und Prionkrankheiten. de Gruyter, Berlin/New York, pp. 299-305
21. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, et al. (2005) Diagnosis of human prion disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102 (9): 3501-3506
22. Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, et al. (1980) Oral transmission of Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and Scrapie to nonhuman primates. *J. Infect. Dis.* 142: 205-208
23. Will RG (2003) Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br. Med. Bull.* 66: 255-265
24. Goldfarb LG, Cervenakova L, Gajdusek DC (2004) Genetic studies in relation to kuru: an overview. *Curr. Mol. Med.* 4(4): 375-384
25. Simon D, Pauli G (1998) Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen. *Bundesgesundhbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* 41 (7): 279-285
26. Task Force 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. *Bundesgesundhbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* 45: 376-394
27. Beekes M, Mielke M, Pauli G, et al. (2004) Aspects of risk assessment and risk management of nosocomial transmission of classical and variant Creutzfeldt-Jakob disease with special attention to German regulations. *Contrib. Microbiol.* 11: 117-135
28. Bertram J, Mielke M, Beekes M, et al. (2004) Inaktivierung und Entfernung von Prionen bei der Aufbereitung von Medizinprodukten – Ein Beitrag zur Prüfung und Deklaration geeigneter Verfahren. *Bundesgesundhbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* 47: 36-40
29. Ironside JW, McCauley L, Horsburgh A, et al. (2002) Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS* 110: 79-87
30. Diringer H (1996) Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 347: 1332-1333
31. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, et al. (1999) Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 353: 1673-1674
32. Kretzschmar HA (2001) Die Pathologie und Genetik der Prionkrankheiten beim Menschen. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.) Prionen und Prionkrankheiten. Berlin/New York: de Gruyter, pp. 207-224
33. Ironside JW, Head MW (2003) Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood. *J. Thromb. Haemostasis* 1: 1479-1486
34. Brandel JP, Preece M, Brown P, et al. (2003) Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* 362: 128-130
35. Zerr I, Gefeller O, Kretzschmar H, Poser S (2001) Die epidemiologische Erfassung der Prionkrankheiten des Menschen. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.) Prionen und Prionkrankheiten. de Gruyter, Berlin/New York, pp. 306-311
36. Hilton DA, Fathes E, Edwards P, et al. (1998) Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352: 703-704
37. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. (2002) Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 325: 633-634
38. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. (2004) Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J. Pathol.* 203: 733-739
39. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. (1999) Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 353: 183-189
40. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, et al. (2000) Retrospective study on prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 355: 1693-1694
41. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW (2001) Detection of variant CJD infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 358: 208-209
42. Zerr I, Poser S (2001b) Die klinischen Diagnostikmethoden bei Prionkrankheiten des Menschen. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.) Prionen und Prionkrankheiten. de Gruyter, Berlin/New York: pp. 261-271
43. Zerr I, Poser S (2002) Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 110(11): 88-98
44. Saa P, Castilla J, Soto C (2005) Cyclic amplification of protein misfolding and aggregation. *Methods Mol. Biol.* 299: 53-65
45. Ironside JW, Head MW (2004) Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 10 Suppl 4: 64-69
46. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al. (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417-421
47. Wilson K, Ricketts M (2004) Transfusion transmission of vCJD: a crisis avoided? *Lancet* 364: 477-479
48. Boulton F (2003) The impact of variant CJD on transfusion practices in the UK. *Transfus. Apheresis Sci.* 28: 107-116
49. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364: 527-529
50. Wadsworth JDF, Asante EA, Desbruslais M, et al. (2004) Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 306: 1793-1796; published online 11 November 2004 [DOI: 10.1126/science.1103932]
51. Dyer O (2004) Research groups fail to reach agreement on protocol for treatment trials for CJD. *Br. Med. J.* 328 (7440): 603
52. Houston F, Foster JD, Chong A, et al. (2000) Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356: 999-1000
53. Heye N, Hensen S, Müller N (1994) Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 343: 298-299
54. Farrugia A (2002) Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease from factor concentrates: current perspectives. *Haemophilia* 8: 230-235
55. Oberthür RC (2001) Die Inaktivierung von Prionen durch Hitze. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.) Prionen und Prionkrankheiten. de Gruyter, Berlin/New York, pp. 389-398
56. Huang FP, Farquhar CF, Mabbot NA, et al. (2002) Migrating intestinal dendritic cells transport PrP^{Sc} from the gut. *J. Gen. Virol.* 83: 267-271
57. Gregori L, McCombie N, Palmer D, et al. (2004) Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 264: 529-531
58. Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, et al. (2003) Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 43: 1687-1694
59. Gregori L, Maring JA, MacAuley C, et al. (2003) Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. *Biologicals* 32: 1-10
60. Stenland CJ, Lee DC, Brown P, et al. (2002) Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 42: 1497-1500
61. Gregori L, MacAuley C, Holada K, et al. (1999) Distribution of PrP in blood of scrapie infected and uninfected hamsters. *Society for Neuroscience* 25: 41
62. Foster PR (2004) Removal of TSE agents from blood products. *Vox Sang.* 87 (suppl. 2): S7-S10
63. Nurmi MH, Bishop M, Strain L, et al. (2003) The normal population distribution of PRNP codon 129 polymorphism. *Acta Neurologica Scandinavica* 108: 374-378
64. Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. (2003) Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br. Med. Bull.* 66: 213-239