

S. Poser, M. Bartl, U. Jastrow,
K. Körtner, B. Mollenhauer,
M. Schneider-Dominco, I. Zerr

Prioninduzierte Erkrankungen

Seit 1993 werden alle Verdachtsfälle einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit von Göttingen aus flächendeckend in Deutschland untersucht und klassifiziert. Von den 1487 gemeldeten Fällen erwiesen sich 488 als neuropathologisch gesichert. 424 als wahrscheinlich und 96 als möglich. Die restlichen 393 Fälle erfüllten die Kriterien nicht und mussten somit als andere Demenzformen eingeordnet werden. 5 iatrogene und 81 genetische Fälle wurden diagnostiziert, jedoch (noch) keine neue Variante. In Europa sind in Großbritannien derzeit 129 und in Frankreich 6 dieser Unterformen registriert worden.

Während es für die sporadischen Fälle bisher keinen Hinweis auf Übertragung durch Blut oder peripheres Gewebe gibt, weist der Nachweis von pathologischem Prionprotein in lymphatischen Organen (Tonsillen, Appendix) bei der neuen Variante auf ein Risiko hin. Bei chirurgischen Eingriffen müssen deshalb die Instrumente mit Verfahren desinfiziert werden, die auch pathologisches Prionprotein inaktivieren. Bisher gibt es noch kein Verfahren, das in vivo pathologisches Prionprotein nachweisen kann, deshalb müssen pragmatisch bestimmte Risikopatienten von Blut- und Organspenden ausgeschlossen werden.

Schlüsselwörter:

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Blutspende, Organspende

Prion Induced Diseases

An epidemiological study was performed in Germany during the last 10 years to establish the frequency of Creutzfeldt-Jakob-disease (CJD). 1487 cases were reported as suspected CJD. 488 of these were definite (autopsy proven), 424 probable and 96 possible cases. 393 patients did not fulfil the diagnostic criteria. They had other diagnoses. Alzheimer dementia and Lewy-body-disease were the most important differential diagnosis. The new variant of CJD was not yet observed in Germany. As long as no diagnostic test is available during life, precautions are necessary. Persons at risk are excluded from blood- and organ donation.

Key words:

Creutzfeldt-Jakob-disease, blood donation, organ donation

Prionforschungsgruppe an der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen

Poser S, Bartl M, Jastrow U, Körtner K, Mollenhauer B, Schneider-Dominco M, Zerr I (2003) Prioninduzierte Erkrankungen. Tx Med 15: 60-63

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) ist eine seltene, seit Anfang des letzten Jahrhunderts beschriebene neurologische Erkrankung, die erst nach Auftreten des Rinderwahns (BSE) ins Bewusstsein der Öffentlichkeit gedrungen ist. Die Bevölkerung bewegt hauptsächlich die Frage, ob der Verzehr von Rindfleisch ein Risiko für ein späteres Auftreten einer CJK darstellt. Seit der Beschreibung einer neuen Unterform, der sog. neuen Variante der CJK (vCJK) 1996 muss diese Möglichkeit auch für Deutschland in Betracht gezogen werden. Zwar haben unsere Untersuchungen bisher keinen Hinweis ergeben, dass es diese vCJK in Deutschland schon gibt, aber BSE ist immerhin seit November 2000 bei 236 einheimischen Rindern durch systematische Testverfahren auf Schlachthöfen diagnostiziert worden (Stand: Januar 2003).

Unsere Arbeitsgruppe erfasst seit 1993 systematisch alle gemeldeten Fälle von sporadischer CJK in ganz Deutschland. Diese häufigste Form ist in ihrer Entstehung noch unklar, man diskutiert eine somatische Mutation, die zu einer Erkrankungshäufigkeit von einem Fall pro 1 Million Einwohner pro Jahr führt. Andere menschliche Prionkrankheiten sind in ihrer Entstehung inzwischen aufgeklärt (Tabelle 1): Bei Kuru und der neuen Variante nimmt man einen oralen Übertragungsweg an, bei den iatrogen übertragenen Formen ist eine intracerebrale (Dura-mater-Transplantate) oder hämatogene (Wachstumshormon aus Leichenhypophysen) Infektion anzunehmen. Die genetisch bedingten Prionkrankheiten des Menschen entstehen durch eine Mutation im Prionproteingen.

Bei den zwischen 1993 und 2002 untersuchten 1487 Fällen stellten sich 912 als gesicherte oder wahrscheinliche sporadische Erkrankungen heraus, 96 blieben möglich und 393 konnten einer anderen Diagnose zugeordnet werden (Tabelle 2).

In einer Fall-Kontrollstudie, die europaweit im Rahmen eines EU-Projekts durchgeführt wurde, ergab sich – bei Befragung von Krankenhauskontrollen – kein Hinweis auf zunächst vermutete Risikofaktoren wie vermehrter Konsum von Rindfleisch, Kontakt zu Rindern oder CJK-Patienten, Blutübertragungen oder chirurgische Eingriffe (van Duyn et al. 1998). Eine Korrelation zu Verzehr von rohem Fleisch, Hirngewebe und Kontakt zu Leder und Hornspänen

Tab. 1: Übertragbare spongiforme Enzephalopathien und ihre Entstehungsursache

Infektion	➤ Kuru ➤ iatrogene CJK ➤ neue Variante der CJK (vCJK)
?	➤ sporadische CJK
PrP-Mutation	➤ familiäre CJK ➤ Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) ➤ fetale familiäre Insomnie (FFI)

Tab. 2: Klassifikation der untersuchten CJK-Verdachtsfälle - CJK Surveillance Göttingen/München: gesamt 1487 Patienten (6/1993 - 10/2002)

sicher (neuropathologisch bestätigt)	488	}	912
wahrscheinlich	424		
möglich	96		
iatrogen	5 (4 Dura mater, 1 Cornea)		
familiäre CJK	49	}	81
GSS	10		
FFI	22		
CJK unwahrscheinlich bzw. keine CJK	393		

wurde festgestellt. Da diese Befunde jedoch nur in einigen Ländern signifikant waren und die Studie vor Auftreten der vCJK durchgeführt wurde, musste die Interpretation offen bleiben.

Eine erneute Fall-Kontrollstudie, in der statt der Krankenhauskontrollen Bevölkerungskontrollen befragt wurden, zeigte ein signifikant häufigeres Vorkommen von chirurgischen Eingriffen insgesamt, besonders von gynäkologischen Operationen (Ward et al. 2002). Eine negative Korrelation ergab sich hingegen für Tonsill- und Appendektomien (Abbildung 1). Bestätigt werden konnte, dass Blutübertragungen und Transplantationen offensichtlich nicht mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Allerdings ist die Zahl der Transplantationen gering (3/336 bei CJD vs. 1/238 bei Kontrollen). In der Literatur ist bisher nur ein Fall beschrieben (Creange et al. 1995), in dem zwei Jahre nach einer Lebertransplantation eine CJK aufgetreten ist.

Der Spender der Leber hatte keinen Hinweis für eine CJK. Es ließ sich jedoch nachträglich feststellen, dass einer der vielen Plasmaspender, deren Plasma der Patientin übertragen wurde, an einer CJK erkrankte. Dieser Fall muss – vor allem auch wegen der kurzen Inkubationszeit – in seiner Entstehung offen bleiben.

Systematische Übertragungsversuche von Gewebe von CJK-Verstorbenen sind in der Literatur erstaunlich spärlich. Die größte Versuchsserie liegt schon viele Jahre zurück: Brown übertrug am NIH Gewebe verschiedener Organe intracerebral auf Versuchstiere und konnte keine Infektion mit Blut, peripherem Nervengewebe, Skelettmuskel, Herz u. a. (Tabelle 3) auslösen, wohl aber in einem gewissen Prozentsatz mit Niere, Leber, Lunge u. a. (Tabelle 4) (Brown et al. 1994). Aus Großbritannien sind interessanterweise kaum Daten zur Übertragbarkeit bei sporadi-

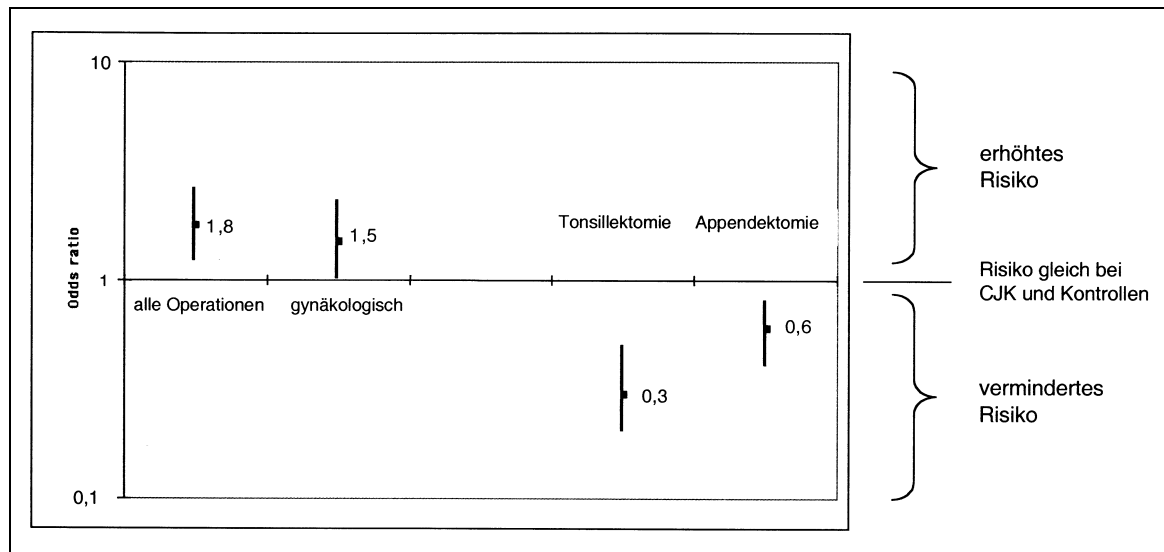


Abb. 1: Risikofaktor Operationen bei sporadischer CJK (Ward et al. 2002)

Tab. 3: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung: Inokulationsversuche (Brown et al. 1994)

nicht infektiöses Gewebe
➤ peripheres Nervengewebe
➤ Blut und Blutbestandteile
➤ Ausscheidungen
➤ Skelettmuskel
➤ Knochenmark
➤ Nebennieren
➤ Herz

Überlebensdauer 24 - 70 Monate

(i.c. Inokulation mit 0,05 – 0,10 ml einer 1 – 20-%igen Salzlösung bzw. unverdünnten Körperflüssigkeiten)

Tab. 4: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung: Inokulationsversuche (Brown et al. 1994)

infektiöses Gewebe	übertragen/inokuliert
Niere	5/28
Auge	4/5
Rückenmark	4/6
Liquor	4/27
Leber	4/35
Milz	3/31
Lymphknoten	3/15
Lunge	2/4

(i.c. Inokulation mit 0,05 – 0,10 ml einer 1 – 20-%igen Salzlösung bzw. unverdünnten Körperflüssigkeiten)

scher CJK publiziert. Hingegen ist das Auftreten der neuen Variante Anstoß gewesen, das Infektionsrisiko verschiedener Gewebe und Organe zu untersuchen. So ließ sich in den lymphatischen Organen (Milz, Lymphknoten, Tonsillen) bei vCJK Prionprotein nachweisen (Wadsworth et al. 2001, Bruce et al. 2001), was bei der sporadischen Form nicht gelang. Umstritten ist das Vorkommen in der Appendix.

Das Auftreten der neuen Variante hat in Großbritannien und vielen anderen Ländern zu einer einschneidenden Änderung im Transfusionswesen geführt. Obwohl bisher kein Fall bekannt geworden ist, bei dem eine Übertragung über Blut erfolgt ist, sind die Vorsichtsmaßnahmen weitreichend: In Großbritannien wird grundsätzlich eine Leukodepletion (Entfernung der Leukozyten) durchgeführt und Plasmaproducte werden aus dem BSE-freien Ausland bezogen. In den USA und Kanada werden alle Blutspender ausgeschlossen, die in den entsprechenden Jahren mehr als 3 Monate in Großbritannien gelebt haben. In Deutschland sind Personen von Blut- oder Organ-spende ausgeschlossen, die länger als 6 Monate in Großbritannien gelebt haben, zusätzlich Spender, die jemals Wachstumshormon oder Duratransplantate erhalten haben, ferner Patienten mit unklarer Demenz bzw. unklaren Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie Patienten, die in psychiatrischen Institutionen verstorben sind und Personen mit Angehörigen mit CJK.

All diese Vorsichtsmaßnahmen wären überflüssig, wenn ein Test zur Verfügung stünde, der zu Lebzeiten eine Prionerkrankung bzw. schon die Infektion ohne klinische Symptome nachweisen könnte. Die bisher verfügbaren Testsysteme können nur am betroffenen Gewebe, also meist nach dem Tod, das pathologische Protein identifizieren. Die im Liquor gefundenen Proteine, wie z.B. das 14-3-3- und das Tau-Protein sind zwar nützliche Parameter, um die CJK von anderen rasch verlaufenden Demenzen abzugrenzen. Diese sog. Surrogatmarker werden aber immer dann positiv, wenn Nervengewebe rasch untergeht, also auch bei Herpesenzephalitis, Schlaganfall oder Status epilepticus.

Verschiedene Ansätze zum Nachweis des pathologischen Prionproteins sind in Entwicklung (Tabelle 5). Da vermutlich nur ganz geringe Mengen in Blut, Liquor oder Urin vorhanden sind, muss die Methode extrem sensitiv sein. Mit der Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie, die ursprünglich von dem Nobelpreisträger Eigen für ganz andere Fragestellungen entwickelt wurde, sollen einzelne Moleküle nachweisbar werden. Bisher ließ sich allerdings in nur 20 % der Liquorproben von CJK-Patienten das pathologische Protein nachweisen (Bieschke et al. 2000). Mit der Kapillarelektrophorese konnte bei Scrapieinfizierten Schafen das pathologische Prionprotein im Blut nachgewiesen werden (Schmerr et al. 1999), Befunde bei CJK-Patienten liegen noch nicht

Tab. 5: Nachweis des pathologischen Prionproteins in vivo

- Konfokale Fluoreszenzkorrelationspektroskopie
- Kapillarelektrophorese
- Westernblot-Chemiluminiszenz nach Präzipitation mit Phosphorwolframsäure
- Zyklische Prionproteinamplifikation

Tab. 6: Vorkommen der vCJK weltweit (Stand 11/2002)

Vereinigtes Königreich	N=129	
Frankreich	N=6	
Irland		} N=1
Italien		
USA		
Kanada		

vor. Die Westernblot-Chemiluminiszenz nach Präzipitation mit Phosphorwolframsäure hat sich an Gewebeschnitten schon bewährt (Wadsworth et al. 2001) muss aber ebenso wie die zyklische Prionproteinamplifikation (Saborio et al. 2001) als In-vivo-Test erst erprobt werden.

Solange ein spezifischer Test nicht zur Verfügung steht, müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, die eine vernünftige Relation zwischen erwartetem Risiko und vertretbaren Kosten aufweisen. Wichtig ist eine sorgfältige Instrumentendesinfektion vor allen chirurgischen Eingriffen. Die herkömmlichen Verfahren sind nicht immer ausreichend, um die extrem resistenten Erreger abzutöten. Das Robert-Koch-Institut hat die notwendigen Verfahren veröffentlicht (Anforderungen 2002). Weiterreichende Maßnahmen wie z.B. grundsätzliche Verwendung von Einmalinstrumenten bei Tonsill- und Appendektomien werden in Großbritannien anders aussehen müssen als auf dem Festland, da die größte Gefahr sicherlich von den vCJK-Fällen ausgeht. Während 129 Fälle in England diagnostiziert wurden, sind es nur vereinzelte auf der übrigen Welt (Tabelle 6). Die Frage, ob wir in Deutschland mit vCJK rechnen müssen, kann derzeit niemand beantworten, vermutlich werden es aber Einzelfälle bleiben.

Acknowledgement

Die Studie wird seit 1993 vom Bundesministerium für Gesundheit (Az: 325-4471-02/15) gefördert.

Literatur

1. Anforderungen an die Hygiene bei der Aufarbeitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2002; 45: 395-411
2. Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W et al. (2000) Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. PNAS 97: 5468-73
3. Brown P, Gibbs CJ, Jr., Rodgers-Johnson P et al. (1994) Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 35: 513-29
4. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW (2001) Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. Lancet 358: 208-9
5. Creange A, Gray F, Cesaro P et al. (1995) Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. Ann Neurol 38: 269-72
6. Saborio GP, Permanne B, Soto C (2001) Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. Nature 411: 810-3
7. Schmerr MJ, Jenny AL, Bulgin MS et al. (1999) Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy. J Chromatogr A 853: 207-14
8. van Duyn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C et al. (1998) Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Lancet 351: 1081-85
9. Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF et al. (2001) Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. Lancet 358: 171-80
10. Ward HJT, Everington D, Croes EA et al. (2002) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery - a case control study using community controls. Neurology 59: 543-8

Prof. Dr. Sigrud Poser
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
D-37075 Göttingen