

Spongiforme Enzephalopathien - Entstehung und Prävention -

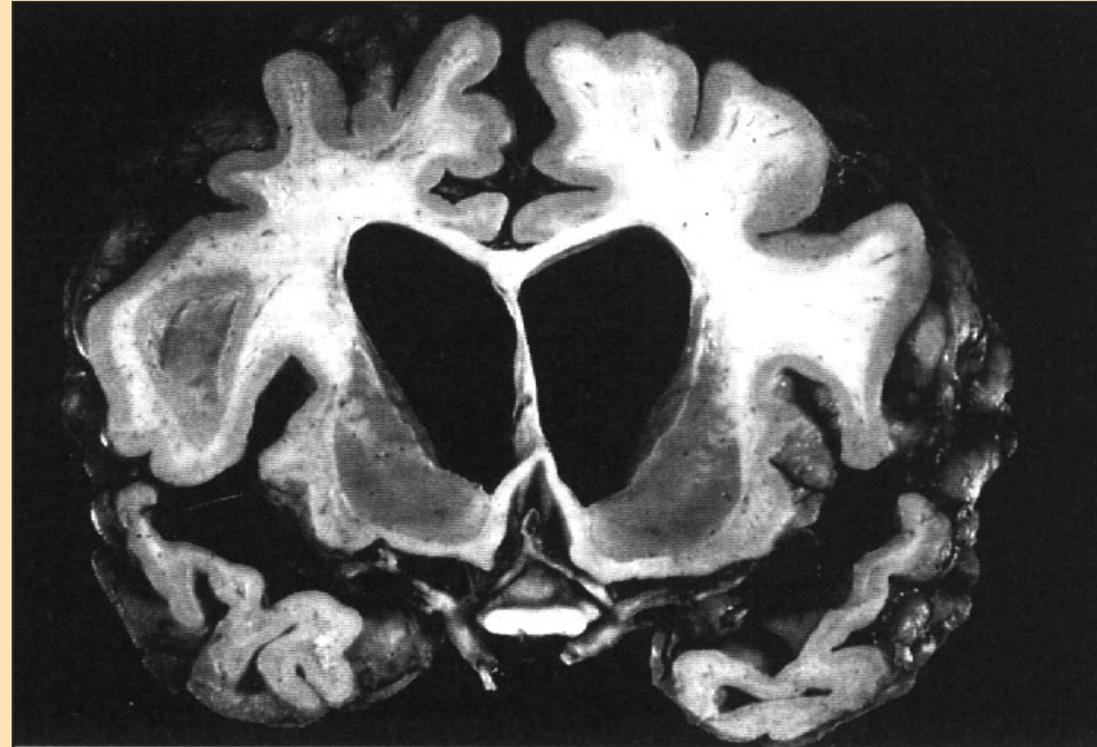


Ute Linz
Anke Steffan
Markus Bergmann

• CJK • PRIONEN • BSE •

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

- ◆ **Historie**
1920: Hans Creutzfeldt,
der "lachende Tod"
1921: Alfons Jakob,
spast. Pseudosklerose
- ◆ **Symptome**
rasche Demenz
Gangstörung
Muskelkrämpfe
- ◆ **Histologie**
schwammartige
Gehirnveränderungen
Lochdefekte im Neuropil



**Zerebrale Atrophie von Cortex u. BG mit
Ventrikeldilatation u. Verlust weißer Subst.**

• CJK • PRIONEN • BSE •

Kuru - der lachende Tod

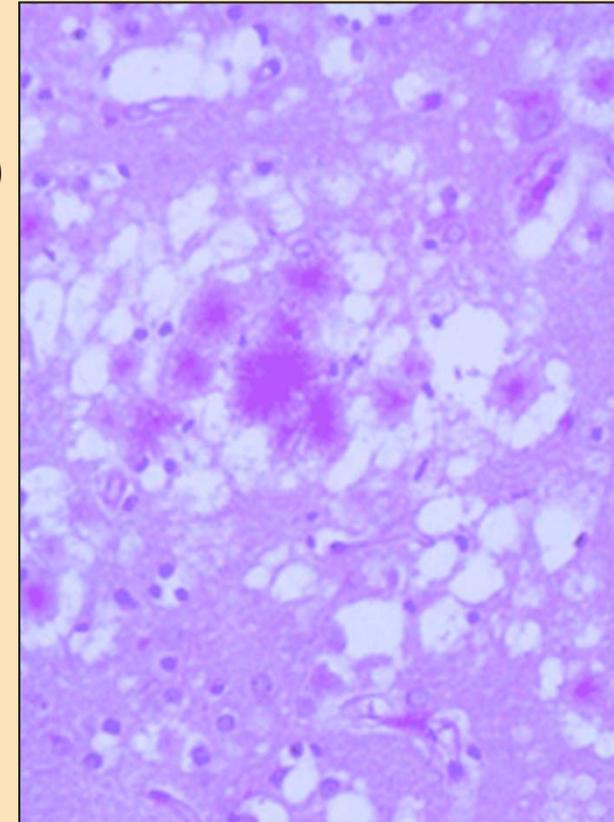
- ◆ **Historie**
1950-55: Epidemie bei den Foré
Vincent Zigas
Carlton Gajdusek
Michael Alpers
- ◆ **Symptome**
Gangstörung
Zittern, Krämpfe
Tod innerhalb v. Wochen
- ◆ **Histologie**
schwammartige
Gehirnveränderungen, insbes. KH
- ◆ **Epidemiologie**
Frauen, Kinder > Männer
Inkubationszeit > 1 Jahr
Kannibalismus als Ursache ?



• CJK • PRIONEN • BSE •

CJK, Kuru : Was sonst noch ?

- ◆ **Traberkrankheit bei Schafen u. Ziegen (Scrapie)**
seit über 200 Jahren bekannt; Europa
- ◆ **Gerstmann-Sträußler-Scheinker Syndrom (GSSS)**
seit ca. 70 Jahren bekannt; ca. 25 Familien
- ◆ **Übertragbare Nerzenzephalitis (TME)**
seit ca. 40 Jahren bekannt; Nerzfarmen
- ◆ **Chronische Auszehrung bei Rotwild (CWD)**
seit ca. 30 Jahren bekannt; 4 US Wildparks
- ◆ **Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)**
1986 erstmals beschrieben; Schwerpunkt UK
- ◆ **Neue Variante der CJK (nv-CJD)**
seit ca. 1994 bekannt



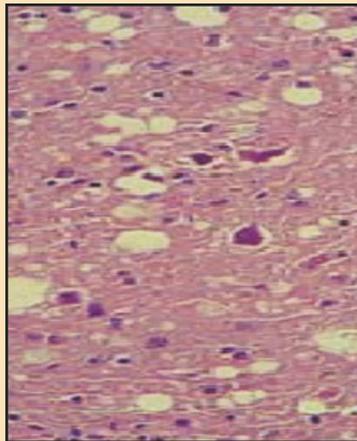
Plaques und Poren
im frontalen Kortex

• CJK • PRIONEN • BSE • Bovine Spongiforme Enzephalopathie



- ◆ Symptome
Angst, Aggression
Gangstörung
Gewichtsverlust
Tod innerhalb v. Wochen

Wahnsinn!!



- ◆ Histologie
schwammartige
Gehirnveränderungen
Proteinase-resist. Plaques

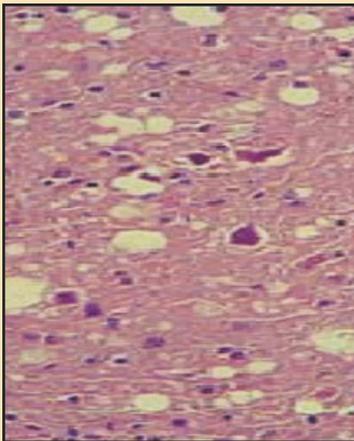
◆ Epidemiologie



• CJK • PRIONEN • BSE • Bovine Spongiforme Enzephalopathie



- ◆ Symptome
Angst, Aggression
Gangstörung
Gewichtsverlust
Tod innerhalb v. Wochen



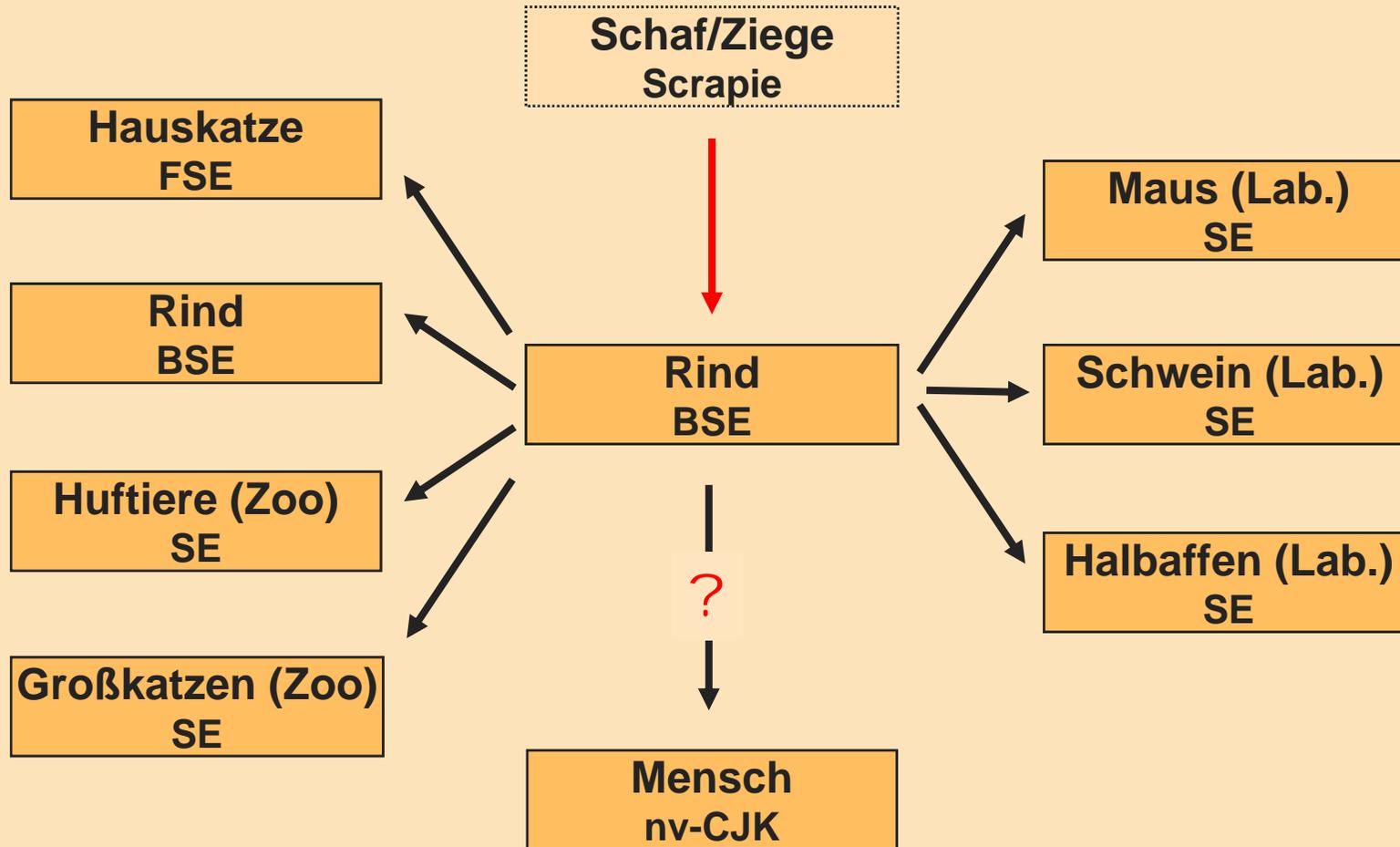
- ◆ Histologie
schwammartige
Gehirnveränderungen
Proteinase-resist. Plaques

◆ Epidemiologie



• CJK • PRIONEN • BSE •

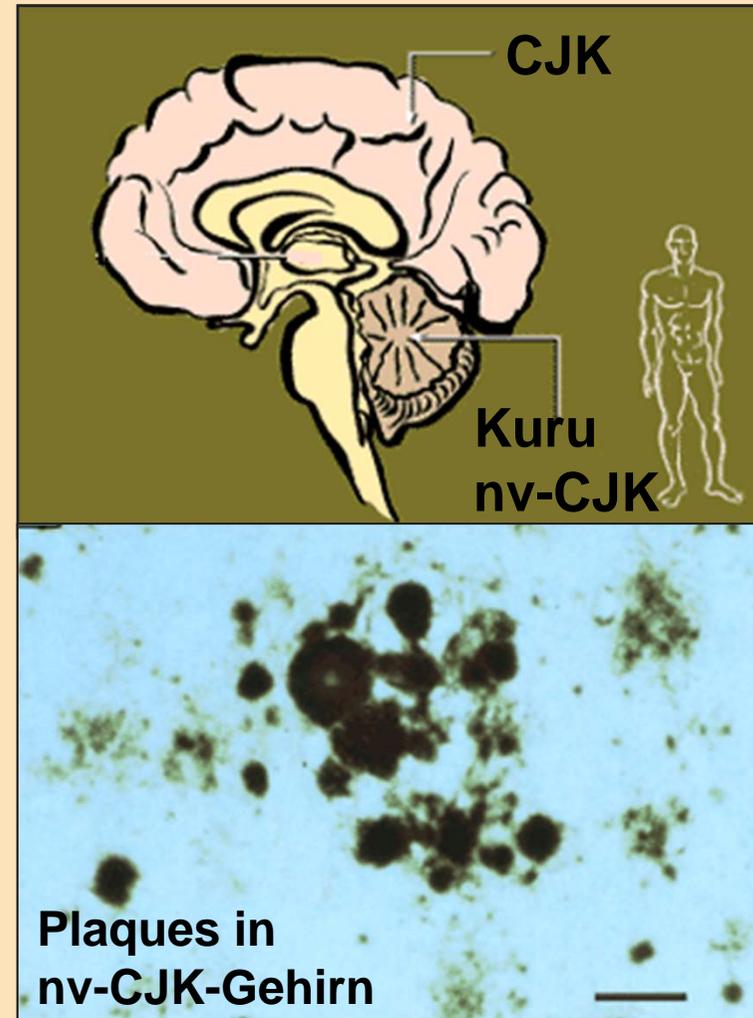
BSE: Übertragbarkeit



• CJK • PRIONEN • BSE •

CJK vs. nv-CJK

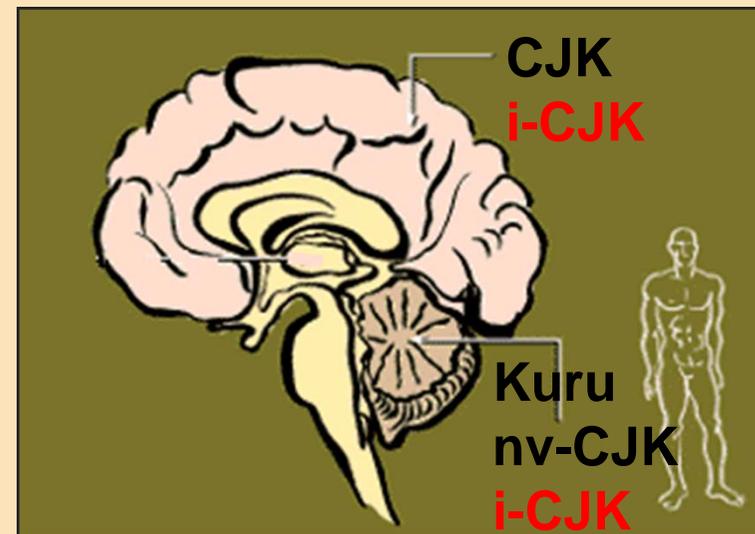
- ◆ **Alter**
> 60 J vs. < 30 J
- ◆ **Krankheitsdauer**
> 1 J vs. < 1 J
- ◆ **frühe Symptome**
Demenz vs. Angst, Depression
Gangstörung < 60% vs. 100%
- ◆ **Häufung der Schäden**
Großhirn vs. Kleinhirn
- ◆ **Übertragung (?)**
intrazerebral vs. peripher



• CJK • PRIONEN • BSE •

SE beim Menschen: periphere vs. intrazerebrale Übertragung

- ◆ **Kuru**
Totenrituale und Kannibalismus → unterschiedl. Infektiosität v. Organen
Gehirn, KM > Leber, Milz, LK > Muskelfleisch > Milch
- ◆ **iatrogene CJK**
Hypophysenhormonbehandlung (STH, GnTn) : ca. 100 Fälle
Corneatransplantation: 3 Fälle
Hirnhauttransplantation: ca. 70 Fälle
Hirnelektroden, chirurg. Bestecke: 6 Fälle
Blut(produkte), Plasmaproteine: bisher Ø
- ◆ **nv-CJK**
ähnlich Kuru und HH-Behandlung
zeitl. und regional korreliert mit BSE
→ periphere Übertragung vom Rind ?



• CJK • PRIONEN • BSE •

Analogien: Kuru und BSE

◆ Kuru

Totenrituale und Kannibalismus → unterschiedl. Infektiosität v. Organen
Gehirn, KM > Leber, Milz, LK > Muskelfleisch >> Milch

◆ BSE

Laborexperimente → unterschiedl. Infektiosität v. Organen.

hochinfektös:

Hirn, KM, Auge

mittelinfektös:

Darm, LK, Placenta,
Hypophyse, Hirnhäute

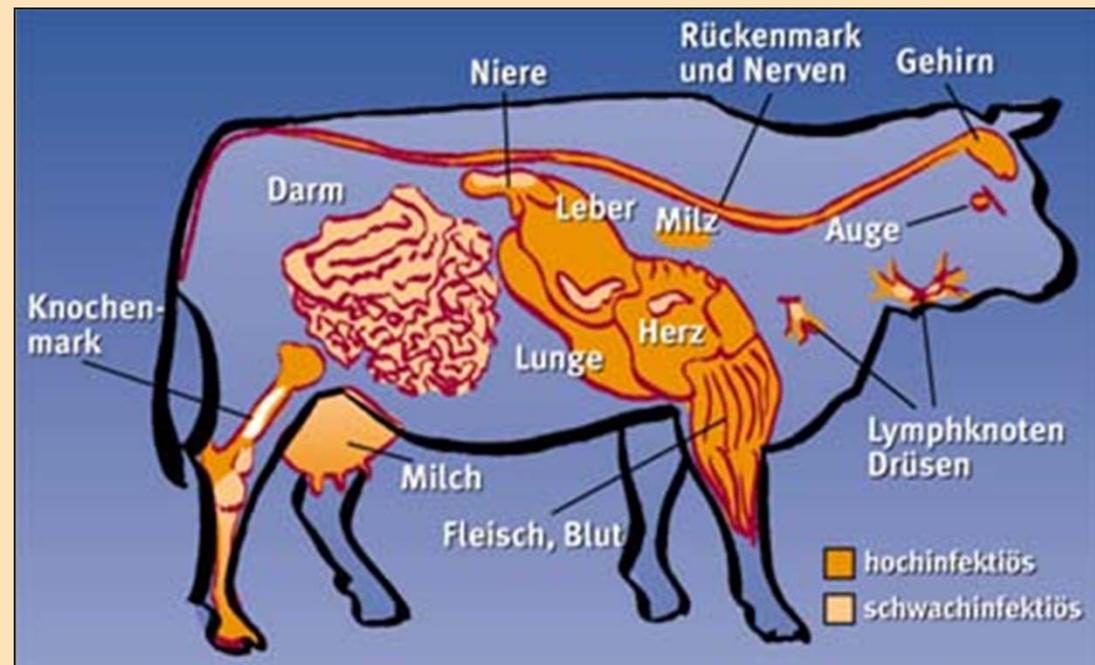
niedriginfektös:

Leber, Lunge, Thymus

nicht nachweisbar:

Herz, Muskeln, Niere

Haut, Bindegewebe, Milch



• CJK • PRIONEN • BSE •

Analogien: i-CJK und BSE

◆ iatrogene CJK

geeignete Inaktivierungsverfahren:

Autoklavieren: 134°C, 1h; 1M NaOH od. 3-5% NaOCl, 24 h
6M Gua-SCN, 15 min; 3% SDS, 100°C, 10 min

ungeeignete Inaktivierungsverfahren :

EtOH, Formalin, H₂O₂, Ethylenoxid, UV, Röntgen,
Phenol- u. Jodhaltige Desinfektionsmittel

◆ BSE

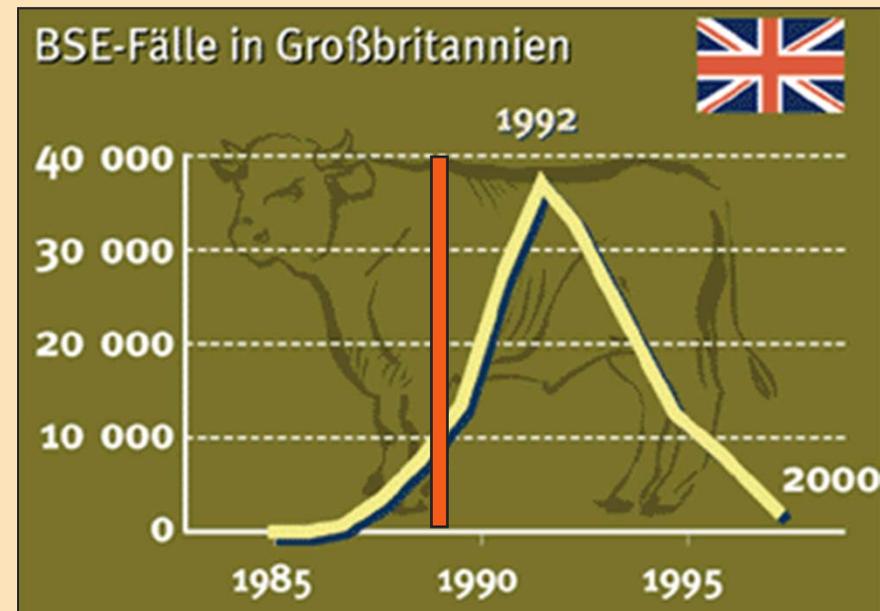
geeignete Inaktivierung von

Krafftutter aus Tierabfällen:

Extraktion und Dampf-Destillation
(<1977, >1988)

ungeeignete Inaktivierung :

Dampf-Druck u. Zentrifugation (T*)
(1977- 1988)



• CJK • PRIONEN • BSE •

Massnahmen zur Prävention von SE bei Tier und Mensch

◆ Tierhaltung und Kraftfutter

1988: Meldepflicht

1988: Tötung von betroffenen Herden

1988: Verbot des Zentrifugationsverfahrens

1990: kein Recycling von Scrapie-Schafen und BSE-Rindern

◆ Verbraucherschutz

1989: Verwertungsverbot von Kopf, Mark, Milz, Darm, Thymus (SRM) für menschl. Verzehr

1996: Importverbot für UK Rindfleisch

1997: Entbeinen von Rindfleisch vorgeschrieben

1997: Verwertungsverbot von SRM in kosmet. und pharmazeut. Produkten

◆ Sonstige Massnahmen

keine Blutspenden von CJK-Patienten, HH- u. Transplantat-Empfängern

Entfernung von Leukozyten aus Blutkonserven

Entwicklung von Testverfahren (derzeit in früher Erprobung)

• CJK • PRIONEN • BSE •

SE: Was ist das infektiöse Agenz?

◆ Hypothesen

1965 slow virus, Gajdusek (Nobelpreis 1976!)

1967 selbstreplizierendes Protein, Griffiths

1967 repliz. Membran-Polysaccharid, Gibbons u. Hunter

1973 Viroid, Diener

1982 Prion (Proteinartiges infektiöses Agenz), Prusiner (Nobelpreis 1997)

1988 Virino, Dickinson u. Outram

◆ Eigenschaften

hitzebeständig bis 120°C

Filtrierbarkeit wie kleine RNA-Viren (~ 30 nm)

resistent gegen DNase, RNase, Protease, UV (>254 nm), Röntgenstrahlung

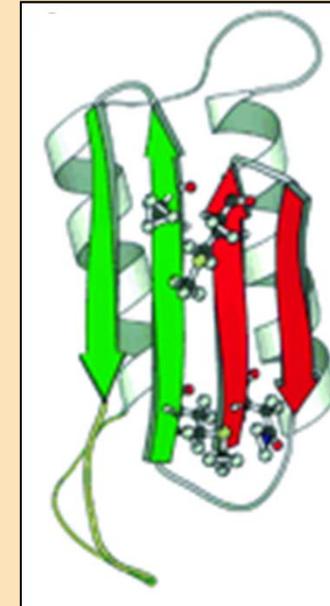
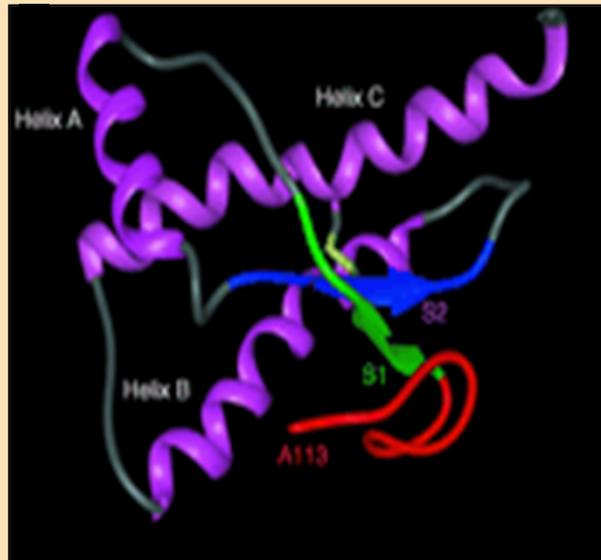
empfindlich f. Kombination Röntgenstrahlung + Sauerstoff

keine Immunantwort

keine Nukleinsäure

• CJK • PRIONEN • BSE •

SE: Die Prionenhypothese



- ◆ helikal
- ◆ Protease-sensitiv
- ◆ metastabil (?)
- ◆ spontan mutierend (?)
- ◆ Alterungsprotein (?)

- ◆ **Faltblatt-Struktur**
- ◆ **Protease-resistent**
- ◆ **stabil (?)**
- ◆ **Nukleationskeim (?)**
- ◆ **infektiös (?)**

• CJK • PRIONEN • BSE •

SE: Derzeitiger Status

Erkrankung

- ◆ **Mensch**
 - sporadische CJK
 - fam. CJK
 - GSSS
 - fam. tödl. Schlaflosigkeit
 - Kuru (Foré-Volk)
 - iatrogene CJK
 - nv-CJK
- ◆ **Tier**
 - Traberkrankheit/Scrapie (Schaf)
 - BSE (Rind)
 - TME (Nerz)
 - Chron. Auszehrung (Rotwild)
 - FSE (Katzenartige)
 - Exot. Huftier-E. (Gnu, Oryx,..)

Pathogenese

- somat. Mut./spont. Konversion PrPC \rightarrow PrP^{Sc}
- Keimbahnmutation im PrP-Gen
- Keimbahnmutation im PrP-Gen
- Keimbahnmutation im PrP-Gen
- Kannibalismus
- Infektion mit Prion-kontam. Produkten
- Infektion mit bovinen Prionen (?)
- Infektion von genet. prädisponierten Schafen
- Infektion mit Prion-kontam. Futter
- Infektion mit Prion-kontam. Futter
- ?
- Infektion mit Prion-kontam. Futter
- Infektion mit Prion-kontam. Futter (Zoo)

• CJK • PRIONEN • BSE •

SE: Ungelöste Probleme



Diagnostik

bisherige Verfahren zu kompliziert (2D-Elektrophorese)
zu wenig spezifisch (monoklonale Ak)
zu spät (post-mortem EM)
→ schnelle, einfache und sichere Diagnostik fehlt !

Infektiosität

Infektiöse Dosis unbekannt
synth. Prion nicht infektiös
Virusbeteiligung, Kofaktoren?
keine Immunantwort gegen Prionen

Übertragungswege

Blutübertragungsweg von Mensch zu Mensch unklar
unklares Risiko bei Produkten tierischen Ursprungs,
z.B. Gelatine, Kollagen