

Prionen und Prionkrankheiten

herausgegeben von

Beat Hörnlimann

gemeinsam mit

Detlev Riesner und Hans Kretzschmar



Walter de Gruyter
Berlin • New York 2001

Inhaltsverzeichnis

Themenbereich I: Geschichte

1	Historische Einführung: Prionen und Prionkrankheiten	3
	<i>Beat Hörnlimann</i>	
1.1	Einleitung	3
1.2	Zur Ursache der Prionkrankheiten	3
1.3	Scrapie: Archetyp der Prionkrankheiten	5
1.4	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere Prionkrankheiten des Menschen	6
1.5	Die Scrapie-Kuru-Connection	10
1.6	Die ätiologische Vielfalt der Prionkrankheiten	10
1.7	Eine neue Ära der Infektiologie	12
1.8	„Neue“ Prionkrankheiten	14
1.9	Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität) versus Übertragbarkeit (Transmissibilität)	16
1.10	Zusammenfassung: Gemeinsamkeiten von Prionkrankheiten bei Mensch und Tier	17
1.11	Synopsis historischer Ereignisse, Entdeckungen und Erkenntnisse von 1732-2000	19
2	Die Geschichte der Kuru-Forschung	21
	<i>Beat Hörnlimann</i>	
2.1	Einleitung	21
2.2	Von der Steinzeit in die Neuzeit: Die Fore People	21
2.3	Die Entdeckung der Kuru	22
2.4	Das Ritual „Tukabu“	23
2.5	Der Anfang der Kuru-Forschung	25
2.6	Ein Kuru-Spital in Okapa	26
2.7	Die Ausbreitung der Kuru	27
2.8	Das pathologische Bild	27
2.9	Die Nahrung der Fore	28
2.10	Die geographische Ausbreitung der Epidemie und die verwandtschaftliche Beziehung der Kuru-Opfer	29
2.11	Der Ahnenkult	30
2.12	Zu den sozialen Auswirkungen	31

2.13	Die Entdeckung der Übertragbarkeit	32
2.14	Des Rätsels Lösung	34

3	Die Geschichte der Erforschung von Prionen	36
	<i>Stanley B. Prusiner</i>	
3.1	Einleitung	36
3.2	Tier und Mensch betroffen	37
3.3	Auf der Suche nach der Ursache	38
3.4	Unglaubliche Entdeckung	39
3.5	Bestimmte Prionkrankheiten können vererbt werden	41
3.6	Ein Protein - zwei Gesichter	43
3.7	Das Geheimnis der Erregerstämme	45
3.8	Überwindung der Artenschanke (Speziesbarriere)	46
3.9	Prion-Krankheiten können womöglich spontan entstehen	48
3.10	Fehlende Therapie	48
3.11	Verblüffende Ähnlichkeiten	49

Themenbereich II: Molekularbiologie und -genetik

4	Die verschiedenen Erreger-Hypothesen	53
	<i>Detlev Riesner</i>	
4.1	Einleitung	53
4.2	Das Prion-Modell und seine Nomenklatur	53
4.3	Die Virus-Hypothese	54
4.4	Die Virino-Hypothese	55
4.5	Das Nukleinsäureproblem	55
5	Die biophysikalische Charakterisierung des zellulären Prion-Proteins PrP ^c	61
	<i>Rudi Glockshuber</i>	
5.1	Einleitung	61
5.2	Die Herstellung des rekombinanten PrP ^c und die Identifizierung seiner gefalteten C-terminalen Domäne, PrP(121-231)	62

5.3	Vergleichende spektroskopische Charakterisierung des gesamten rekombinanten PrP ^c und seiner C-terminalen Domäne, PrP(121-231).	63	9	Die Phylogenetik des PrP.	92
5.4	Die reversible Faltung der C-terminalen Domäne des PrP ^c und die Identifizierung eines durch niedrige pH-Werte induzierten Gleichgewichts-Entfaltungsintermediats von PrP(121-231).	65		<i>Hermann M. Schätz!</i>	
6	Die Bestimmung der dreidimensionalen Struktur des zellulären Prion-Proteins PrP ^c	69	9.1	Einleitung	92
	<i>Kurt Wüthrich</i>		9.2	Die Organisation des PrP-Gens	92
6.1	Einleitung	69	9.3	Die vergleichende Analyse von PrP-Genen und Prion-Proteinen.	93
6.2	NMR-Strukturermittlung des rekombinanten PrP ^c der Maus (MoPrP ^c).	70	10	Modifizierte Mäuse in der Prionforschung	103
6.3	Erste Folgerungen aus der Kenntnis der dreidimensionalen MoPrP ^c -Struktur.	72		<i>Charles Weissmann, Eckhard Flechsig, Alex J. Raeber, Antonio Cozzio und Adriano Aguzzi</i>	
7	Die Funktion des zellulären Prion-Proteins PrP ^{Sc} als kupferbindendes Protein an der Synapse.	74	10.1	Einleitung	103
	<i>Jochen W. Herms und Hans Kretzschmar</i>		10.2	Erzeugung und Eigenschaften von PrP-losen Mäusen.	103
1A	Einleitung	74	10.3	Reverse Genetik: Struktur-Funktionsstudien an PrP.	109
7.2	Bindungspartner von PrP ^c	74	10.4	Hirntransplantate zur Untersuchung der Scrapie-Pathogenese und des Priontransports.	114
7.3	Funktionsverluste bzw. -Veränderungen in Pr ^u / ^v 00-Mäusen.	74	11	Die TSE-Erregerstämme.	117
7.4	Lokalisation von PrP ^c	74		<i>Martin H. Groschup und Thorsten Kuczjus</i>	
7.5	Elektrophysiologische Untersuchungen an V ^u / ^v 0m-Mäusen.	75	11.1	Einleitung	117
7.6	Kalziumaktivierte Kaliumströme in iVn ^u / ⁰ -Mäusen.	77	11.2	Definition des Begriffs „Erregerstämme“.	117
7.7	PrP ^c als kupferbindendes Protein.	78	11.3	Eigenschaften von TSE-Erregerstämmen.	118
7.8	Zusammenhang von Kupferbindung und elektrophysiologischen Eigenschaften.	79	11.4	Adaptation und Selektion.	125
8	Die Scrapie-Isoform des Prion-Proteins p _{Pr} Sc _m Vergleich zur zellulären Isoform PrP ^c	81	11.5	Bekannte TSE-Erregerstämme bei verschiedenen Spezies.	126
	<i>Detlev Riesner</i>		11.6	Erklärungsansätze zur Entstehung und Existenz von TSE-Stämmen.	131
8.1	Einleitung	81	12	Die Konformation des Prion-Proteins codiert für quantitative Charakteristika von Prionstämmen.	132
8.2	Biologische und immunologische Eigenschaften von PrP ^{Sc}	81		<i>Jiri G. Safar, Fred Cohen und Stanley B. Prusiner</i>	
8.3	Chemische, biochemische und physikalische Eigenschaften von PrP ^c und PrP ^{Sc}	81	12.1	Einleitung	132
8.4	Modelle für die Umwandlung von PrP ^c in PrP ^{Sc}	84	12.2	Priondiversität	132
			12.3	Neue Hilfsmittel für das Studium von Prionisolaten	134
			12.4	Erkennung zahlreicher PrP ^{Sc} -Konformationen mit dem konformationspezifischen Immunoassay (CDI) <i>in situ</i>	135
			12.5	Mögliche Weiterentwicklung.	138

Themenbereich III: Portraits der Prionkrankheiten

13 Portrait der Kuru141
Beat Hörnlimann

13.1 Geschichte.141
 13.2 Formen oder Varianten.141
 13.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.141
 13.4 Symptome und Verlauf der Krankheit . 142
 13.5 Differentialdiagnosen.144
 13.6 Epidemiologie.144
 13.7 Pathologie.144
 13.8 Ist Kuru eine neue Krankheit?.145
 13.9 Risikofaktoren.145
 13.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.146

14 Portrait der Creutzfeldt-Jakob-
 Krankheit (CJD).147
Herbert Budka

14.1 Geschichte.147
 14.2 Formen oder Varianten.147
 14.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.148
 14.4 Symptome und Verlauf der Krankheit . 148
 14.5 Differentialdiagnosen.148
 14.6 Epidemiologie.149
 14.7 Pathologie.149
 14.8 Ist CJD eine neue Krankheit?.149
 14.9 Risikofaktoren.149
 14.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.150

15 Portrait der neuen Variante der
 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
 (nvCJD).152
Robert G. Will

15.1 Geschichte.152
 15.2 Formen oder Varianten.152
 15.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.152
 15.4 Symptome und Verlauf der Krankheit . 153
 15.5 Differentialdiagnosen.153
 15.6 Epidemiologie.153
 15.7 Pathologie.154
 15.8 Ist nvCJD eine neue Krankheit?.155
 15.9 Risikofaktoren.155
 15.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.156

16 Portrait des Gerstmann-Sträussler-
 Scheinker-Syndroms (GSS).158
Herbert Budka

16.1 Geschichte.158
 16.2 Formen oder Varianten.158
 16.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.158
 16.4 Symptome und Verlauf der
 Krankheit.159
 16.5 Differentialdiagnosen.159
 16.6 Epidemiologie.159
 16.7 Pathologie.159
 16.8 Ist GSS eine neue Krankheit?.160
 16.9 Risikofaktoren.160
 16.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.161

17 Portrait der letalen familiären
 Schlaflosigkeit (FFI).162
Herbert Budka

17.1 Geschichte.162
 17.2 Formen oder Varianten.162
 17.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.162
 17.4 Symptome und Verlauf der
 Krankheit.162
 17.5 Differentialdiagnosen.163
 17.6 Epidemiologie.163
 17.7 Pathologie.163
 17.8 Ist FFI eine neue Krankheit?.164
 17.9 Risikofaktoren.164
 17.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.164

18 Portrait der Traberkrankheit bei
 Schaf und Ziege (Scrapie).165
Linda Detwiler

18.1 Geschichte.165
 18.2 Formen oder Varianten.165
 18.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
 Empfänglichkeit.166
 18.4 Symptome und Verlauf der
 Krankheit.167
 18.5 Differentialdiagnosen.168
 18.6 Epidemiologie.168
 18.7 Pathologie.169
 18.8 Ist Scrapie eine neue Krankheit?.169
 18.9 Risikofaktoren.169
 18.10 Maßnahmen zur Überwachung,
 Prävention und Bekämpfung.170

Portrait der BSE beim Rind	173	22	Portrait der übertragbaren spongi-	
<i>Beat Hörnlimann</i>			formen Hirndegeneration der	
Geschichte	173		Nerze (TME)	191
Formen oder Varianten	175		<i>William J. Hadlow</i>	
Inkubationszeit, Übertragbarkeit und		22.1	Geschichte	191
Empfänglichkeit	176	22.2	Formen oder Varianten	191
Symptome und Verlauf der		22.3	Inkubationszeit, Übertragbarkeit und	
Krankheit	176		Empfänglichkeit	191
Differentialdiagnosen	177	22.4	Symptome und Verlauf der	
Epidemiologie	177		Krankheit	192
Pathologie	178	22.5	Differentialdiagnosen	193
Ist BSE eine neue Krankheit?	178	22.6	Epidemiologie	193
Risikofaktoren	179	22.7	Pathologie	195
	180	22.8	Ist TME eine neue Krankheit?	195
20 Portrait der Prionkrankheiten bei		22.9	Risikofaktoren	195
Zootieren	181	22.10	Maßnahmen zur Überwachung,	
<i>James K. Kirkwood</i>			Prävention und Bekämpfung	196
Geschichte	181	23 Portrait der übertragbaren spongi-		
Formen oder Varianten	181	formen Hirndegeneration der		
Inkubationszeit, Übertragbarkeit und		Katzen (FSE)		197
Empfänglichkeit	181	<i>Marion Hewicker- Trautwein</i>		
Symptome und Verlauf der		23.1	Geschichte	197
Krankheit	182	23.2	Formen oder Varianten	197
Differentialdiagnosen	182	23.3	Inkubationszeit, Übertragbarkeit	
Epidemiologie	182		und Empfänglichkeit	197
Pathologie	184	23.4	Symptome und Verlauf der	
Sind BSE und FSE bei Zootieren neue			Krankheit	197
Krankheiten?	184	23.5	Differentialdiagnosen	198
Risikofaktoren	184	23.6	Epidemiologie	198
	185	23.7	Pathologie	198
21 Portrait der chronisch zehrenden		23.8	Ist FSE eine neue Krankheit?	198
Krankheit der Hirschartigen		23.9	Risikofaktoren	199
(CWD)	186	23.10	Maßnahmen zur Überwachung,	
<i>Elizabeth S. Williams</i>			Prävention und Bekämpfung	199
21.1	Geschichte	186	24 Portrait der experimentellen	
21.2	Formen oder Varianten	186	Prionkrankheit beim Schwein	200
21.3	Inkubationszeit, Übertragbarkeit und		<i>Joachim Pohlenz</i>	
Empfänglichkeit	186	24.1	Geschichte	200
21.4	Symptome und Verlauf der		24.2	Formen oder Varianten
Krankheit	188	24.3	Inkubationszeit, Übertragbarkeit und	200
21.5	Differentialdiagnosen		Empfänglichkeit	200
21.6	Epidemiologie	188	Symptome und Verlauf der Krankheit	200
21.7	Pathologie	188	24.5	Differentialdiagnosen
21.8	Ist CWD eine neue Krankheit?	188	24.6	Epidemiologie
21.9	Risikofaktoren	188	24.7	Pathologie
21.10	Maßnahmen zur Überwachung,	189	24.8	Ist SSE eine (neue) Krankheit?
Prävention und Bekämpfung	190	24.9	Risikofaktoren	201
		24.10	Maßnahmen zur Überwachung,	
			Prävention und Bekämpfung	201

25 Portrait der spongiformen Hirn-
degeneration ohne gesicherte
Übertragbarkeit beim Strauß 202
Joachim Pohlenz

25.1 Geschichte 202

25.2 Formen oder Varianten 202

25.3 Inkubationszeit, Übertragbarkeit und
Empfänglichkeit 202

25.4 Symptome und Verlauf der Krankheit 202

25.5 Differentialdiagnosen 202

25.6 Epidemiologie 203

25.7 Pathologie 203

25.8 Ist ASE eine (neue) Krankheit? 203

25.9 Risikofaktoren 203

25.10 Maßnahmen zur Überwachung,
Prävention und Bekämpfung 203

Themenbereich IV: Pathologie

26 Die Pathologie und Genetik der
Prionkrankheiten beim Menschen 207
Hans Kretzschmar

26.1 Einleitung 207

26.2 Allgemeines zur Neuropathologie der
humanen Prionkrankheiten 207

26.3 Das humane Prion-Protein und das
PRNP 213

26.4 Polymorphismen des *PRNP* 214

26.5 Spezielles zur Neuropathologie der
einzelnen Formen des Menschen 215

26.6 Genetik der Prionkrankheiten des
Menschen 220

27 Die Pathologie der Prionkrank-
heiten beim Tier 225
*Marion Hewicker-Trautwein, William
J. Hadlow, Linda Detwiler, Elizabeth
S. Williams und Joachim Pohlenz*

27.1 Einleitung 225

27.2 Pathologie der Scrapie 225

27.3 Pathologie der TME 226

27.4 Pathologie der CWD 226

27.5 Pathologie der BSE 227

27.6 Pathologie der FSE 227

27.7 Pathologie der experimentell
transmissiblen Suiden Spongiformen
Enzephalopathie (SSE) 229

27.8 Pathologie der Spongiformen Enze-
phalopathie beim Strauß (ASE) 229

28 Die Pathophysiologie von
Prionkrankheiten nach peripherer
Übertragung 231
*Walter J. Schulz-Schaeffer,
Michael Beekes und Hans Kretzschmar*

28.1 Einleitung 231

28.2 Verabreichung des Erregers in
Tierexperimenten 231

28.3 Zellkultorexperimente 231

28.4 Periphere Infektionswege 232

28.5 Bedeutung des hämatopoetischen
Systems, insbesondere der Milz 232

28.6 Speziesspezifische Unterschiede 233

28.7 Die neuronale Ausbreitung des
Infektionsprozesses zum ZNS 233

Themenbereich V: Erfassung, Klinik und Diagnostik

29 Die Überwachung der Prionkrank-
heiten des Menschen 239
*Beat Hörnlimann, Hans Kretzschmar,
Otto Windl und Adriano Aguzzi*

29.1 Einleitung 239

29.2 Überwachung in der ambulanten und
stationären Medizin 239

29.3 Überwachung in der Neuropathologie
und in Diagnostiklaboratorien 242

29.4 Die internationale Zusammenarbeit
und die Rolle der nationalen Gesund-
heitsbehörden 245

29.5 Epidemiologische Überwachung und
Fallkontrollstudien 245

30 Die Klinik der Prionkrankheiten
des Menschen 247
Matthias Sturzenegger

30.1 Einleitung 247

30.2 Differentialdiagnose und paraklinische
Zusatzabklärungen 249

30.3 Klinik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
(CJD) 251

30.4 Klinik der neuen CJD-Variante
(nvCJD) 257

30.5 Klinik des Gerstmann-Sträussler-
Scheinker Syndroms (GSS) 257

30.6 Klinik der Fatal Familial Insomnia
(FFI) 258

30.7 Klinik der Kuru 260

XX Inhaltsverzeichnis

31	Die klinischen Diagnostikmethoden bei Prionkrankheiten des Menschen	261	35	Die immunologische Diagnose der BSE	290
	<i>Inga Zerr und Sigrid Poser</i>			<i>Bruno Oesch und Markus Moser</i>	
31.1	Einleitung	261	35.1	Einleitung	290
31.2	Probleme der klinischen Klassifikationskriterien	261	35.2	Unterscheidung von normalem und krankheitsspezifischem Prion-Protein	290
31.3	Elektroenzephalogramm (EEG)	261	35.3	Immunologischer Nachweis von PrP ^{Sc} in Hirngewebe	291
31.4	Liquordiagnostik	262	35.4	Diagnostische Methoden, die auf physikalischen Eigenschaften von PrP ^{Sc} beruhen	294
31.5	Liquordiagnostik bei der neuen Variante der CJD (nvCJD)	266			
31.6	Liquordiagnostik bei genetisch bedingten (familiären) Formen von Prionkrankheiten	266	Themenbereich VI: Epidemiologie		
31.7	Andere biochemische Parameter	267	36	Die Epidemiologie und Risikofaktoren der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	299
31.8	Prion-Protein-Nachweis	267		<i>Inga Zerr und Sigrid Poser</i>	
31.9	Bildgebung	267	36.1	Einleitung	299
31.10	Zuverlässigkeit diagnostischer Zusatzverfahren	269	36.2	Deskriptive Epidemiologie	300
32	Die Überwachung der Prionkrankheiten des Tieres	272	36.3	Risikofaktoren der sporadischen CJD (sCJD)	301
	<i>Beat Hörnlimann, Marcus G. Doherr und Martin H. Groschup</i>		36.4	Epidemiologie und Risikofaktoren der erworbenen CJD-Formen	302
32.1	Einleitung	272	36.5	Inkubationszeit und deren Einflußfaktoren	304
32.2	„Passive“ Überwachung von Prionkrankheiten	272	36.6	Genetischer Hintergrund der familiären Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (fCJD)	305
32.3	„Aktive“ Überwachung von Prionkrankheiten	275	37	Die epidemiologische Erfassung der Prionkrankheiten des Menschen	306
33	Die Klinik der BSE	277		<i>Inga Zerr, Olaf Gefeieler, Hans Kretzschmar und Sigrid Poser</i>	
	<i>Ernst Schicker</i>		37.1	Einleitung	306
33.1	Einleitung	277	37.2	Hintergrund der epidemiologischen Datenerfassung	306
33.2	Anamnese und Verlauf	277	37.3	Diagnostische Erfassung	307
33.3	Differentialdiagnosen zur BSE	278	37.4	Abgleich der erfaßten Daten	308
33.4	Befunde der klinischen Allgemeinuntersuchung	278	37.5	Epidemiologische Erfassung	308
33.5	Befunde der neurologischen Untersuchung	278	37.6	Berechnung der Inzidenz (Krankheitshäufigkeit)	309
33.6	Laborbefunde	282	37.7	Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz	310
34	Die Klinik der Scrapie	284	38	Die Epidemiologie der Kuru	312
	<i>Martha J. Ulvund</i>			<i>Beat Hörnlimann und Michael Alpers</i>	
34.1	Einleitung	284	38.1	Einleitung	312
34.2	Anamnese	284	38.2	Häufigkeit der Fälle und Verlauf der Epidemie	312
34.3	Befunde der klinischen Allgemeinuntersuchung	284			
34.4	Differentialdiagnosen zur Scrapie	285			
34.5	Verlauf	286			
34.6	Befunde der neurologischen Untersuchung	287			
34.7	Laborbefunde	289			

38.3 Die geographische Verbreitung und damit verbundene kulturelle Begebenheiten 314

38.4 Verteilung nach Geschlechts- und Altersklassen 314

38.5 Soziokulturelle Hintergründe der Geschlechts- und Altersverteilung 316

38.6 Erklärung der Überlebenszeitkurve (Infektionszeitpunkt und infektiöse Dosis). 316

38.7 Erklärung der Kuru-Fälle bei Kindern (Übertragungswege). 318

38.8 Fazit und heutige Bedeutung der Kuru . 319

39 Der Verlauf der BSE-Epidemie und Parameter, die darauf Einfluß nehmen 320
Beat Hörnlimann und Susanne Dahms

39.1 Einleitung 320

39.2 Epidemiologische Grunddaten der britischen BSE 320

39.3 Parameter, die den Verlauf der Epidemiekurve determinieren. 323

40 Die Ursache der BSE-Epidemie 330
Susanne Dahms, Beat Hörnlimann und John W. Wilesmith

40.1 Einleitung 330

40.2 Die Fall-Serie-Studie: Entstehung der Mischfutterhypothese. 330

40.3 Die Fall-Kontroll-Studie: Prüfung der Mischfutterhypothese. 332

41 BSE außerhalb Großbritanniens: Einschleppung durch Rinder oder Tiermehl. 337
Beat Hörnlimann

41.1 Einleitung 337

41.2 BSE in der Welt 337

41.3 BAB-BSE-Subepidemie am Beispiel der Schweiz 342

41.4 Epidemiologische Daten 343

41.5 Spezifische Studienfragen zu der BAB-BSE-Subepidemie 347

41.6 Maßnahmen. 354

41.7 Die Überwachungsqualität als Determinante der BSE-Inzidenz einzelner Länder. 355

Themenbereich VII: Übertragbarkeit

42 Die „natürliche“ und iatrogene Übertragbarkeit der Prionkrankheiten 361
Martin H. Groschup, Beat Hörnlimann und Anne Buschmann

42.1 Einleitung 361

42.2 Natürliche Übertragungen innerhalb der betroffenen Spezies 363

42.3 Natürliche Übertragungen der Scrapie-Erreger über Speziesgrenzen hinweg 366

42.4 Natürliche Übertragungen des BSE-Erregers über Speziesgrenzen hinweg ... 367

42.5 Iatrogene Übertragungen in der Human- und Veterinärmedizin 367

42.6 Genetisch determinierte Empfänglichkeit 369

43 Die experimentelle Übertragbarkeit der Prionkrankheiten. 371
Martin H. Groschup und Anne Buschmann

43.1 Einleitung 371

43.2 Kurzer geschichtlicher Überblick 371

43.3 Versuchsaufbau experimenteller Übertragungsstudien. 372

43.4 Experimentelle Übertragbarkeit von Prionkrankheiten des Menschen 373

43.5 Experimentelle Übertragbarkeit von Prionkrankheiten des Tieres. 374

43.6 Untersuchungen zum Erregergehalt in peripheren Organen 375

43.7 Infektionsversuche zur Erforschung der Erregerausbreitung im Organismus. 376

Themenbereich VIII: Erreger-Inaktivierung

44 Die chemische Desinfektion und Inaktivierung von Prionen 381
Beat Hörnlimann, Albert Leutwiler, Radulf C. Oberthür und Hans-Rudolf Widmer

44.1 Einleitung 381

44.2 Grundlagen der chemischen Inaktivierung von Prionen. 381

44.3 Voraussetzungen für die Wirksamkeit chemischer Desinfektionsmittel 384

44.4 Wirksamkeitsprüfung von potentiellen Wirkstoffen gegen Prionen. 384

44.5 Geeignete chemische Desinfektionsmittel zur Inaktivierung von Prionen 385

44.6 Denaturierungsmittel 387

44.7 Ungeeignete oder weniger geeignete Desinfektionsmittel 387

45 Die Inaktivierung von Prionen durch Hitze 389
Radulf C. Oberthür

45.1 Einleitung 389

45.2 Physiko-Chemie der Hitzeeinwirkung auf komplexe biogene Strukturen 389

45.3 Kinetik der thermischen Denaturierung und Inaktivierung 390

45.4 Versuchsaufbau zur thermischen Inaktivierung 391

45.5 Ergebnisse der bisherigen Versuche 394

45.6 Praktische und theoretische Bedeutung bisheriger Erkenntnisse 397

Themenbereich IX: Prävention

46 Die Prävention von Prionkrankheiten in der Arzneimittel- und Kosmetikproduktion 401
Michael Ruffing und Helena Windemann

46.1 Einleitung 401

46.2 Regelungen zur Prävention bei Arzneimitteln und Kosmetika 401

46.3 Die Bewertung der Arzneimittel-Sicherheit hinsichtlich Prionkrankheiten 405

46.4 Regelungen zur Prävention bei Gelatine 409

46.5 Regelungen zur Prävention bei Talg und Talgderivaten 414

47 Die Prävention von Prionkrankheiten im medizinischen Bereich _____ 415
Beat Hörnlimann, Georg Pauli, Stefan Harbarth, Hans-Rudolph Widmer und Dietrich Simon

47.1 Einleitung 415

47.2 Krankenversorgung durch Pflegepersonal 416

47.3 Akzidentelles Übertragungsrisiko im beruflichen Bereich 416

47.4 Iatrogenes Übertragungsrisiko im medizinischen Bereich 416

47.5 Prävention bei Eingriffen, von denen ein erhöhtes Übertragungsrisiko ausgeht 418

47.6 Prävention bei der Gewinnung und Weiterverarbeitung von Untersuchungsmaterial 419

47.7 Desinfektion und Sterilisation kontaminierter Instrumente und Materialien 419

47.8 Dekontamination nach Eingriffen an Patienten, von denen ein erhöhtes Übertragungsrisiko ausgeht 419

47.9 Dekontamination nach Eingriffen an Patienten, von denen kein erhöhtes Übertragungsrisiko ausgeht 420

47.10 Prävention in fachspezifischen Bereichen 420

47.11 Zum Umgang mit dem Leichnam bis zur Bestattung 422

47.12 Abfallentsorgung in Krankenhaus und Laboratorium 422

48 Die Prävention in der Pathologie bei Verdacht auf eine Prionkrankheit 423
Walter J. Schulz-Schaeffer, Armin Giese und Hans Kretzschmar

48.1 Einleitung 423

48.2 Durchführung der Autopsie 424

48.3 Dekontamination und Erregerresistenz 425

49 Die Prävention von Prionkrankheiten im Forschungslabor 427
Alex J. Raeber und Adriano Aguzzi

49.1 Einleitung 427

49.2 Einstufung von Prionen in Risikogruppen 427

49.3 Risikobewertung für Arbeiten mit Prionen oder Prion-Proteinen (PrP) 428

49.4 Risikoklassifizierung für den Umgang mit Prionen oder Prion-Proteinen (PrP) 428

49.5 Sicherheitsmaßnahmen für den Umgang mit Prionen 429

49.6 Inaktivierung von Prionen im Forschungslabor 429

49.7 Postexpositionelle Prophylaxe nach Verschüttungen und Unfällen 430

Themenbereich X: Risikoeinschätzung und Bekämpfung

50 Der Zusammenhang zwischen der neuen CJD-Variante und der BSE 435
Moirra E. Bruce, Robert G. Will, James W. Ironside und Hugh Fraser

50.1 Einleitung 435

50.2	Erregerstamm-Typisierung mit Hilfe von Mäusen	435	53.9	Bemerkungen zu unbedenklichen Lebensmitteln und Bestandteilen boviner Herkunft	485
50.3	Übertragungen von TSE des Tieres auf Mäuse	436	53.10	Impfstoffe, Arzneimittel und -hilfsstoffe (Talg, Pharmagelatine) sowie Kosmetika	488
50.4	Übertragungen von TSE des Menschen auf Mäuse: nvCJD und sCJD	438	53.11	Maßnahmen im Rahmen des internationalen Handels	488
50.5	Schlußfolgerung	439			
51	Die Risikoeinschätzung einer Übertragung von Prionkrankheiten durch Blut, Augenhornhaut und Hirnhaut	440	54	Die Kontrolle der Einhaltung des Tiermehl-Beimischungsverbotes durch Mikroskopie	494
	<i>Johannes Löwer</i>			<i>Daniel Guidon</i>	
51.1	Einleitung	440	54.1	Einleitung	494
51.2	Blut	440	54.2	Futtermittelkontrolle als vorgelagerte Lebensmittelkontrolle	494
51.3	Augenhornhaut (Cornea)	451			
51.4	Harte Hirnhaut (Dura mater)	454	55	Die Scrapie-Bekämpfung: international empfohlene Maßnahmen	497
52	Die Risikoeinschätzung und -minimierung von BSE	456		<i>Marcus G. Doherr und Nora Hunter</i>	
	<i>Radulf C. Oberthür, Bram E. Schreuder, Aline A. de Koeijer</i>		55.1	Einleitung	497
52.1	Einleitung	456	55.2	Beurteilungskriterien des Scrapie-Status eines Landes	497
52.2	Hintergründe der vorliegenden Methodik zur Risikoeinschätzung	456	55.3	Überwachungssysteme	498
52.3	Definition des Begriffs „Risiko“	458	55.4	Maßnahmen zur Bekämpfung von Scrapieausbrüchen	499
52.4	Dosis-Wirkungsbeziehungen bei der BSE	460	55.5	Geschichtliche Entwicklung und potentielle Einschleppungsrouten	499
52.5	Die Reproduktionszahl	463	55.6	Nationale Tier-Identifikationssysteme und Tierverkehrskontrollen	500
52.6	Die Reproduktionszahl in Großbritannien im Laufe der Zeit	465	55.7	Genetische Einflüsse	500
52.7	Maßnahmen zur Verringerung der Reproduktionszahl	468	56	Der PrP-Genotyp als Marker für Scrapie-Empfänglichkeit	502
52.8	Praktische Bedeutung einer Risikoeinschätzung	469		<i>Nora Hunter</i>	
53	BSE-Bekämpfung zum Schutz der Verbraucher und der Tierpopulation: international zu empfehlende Maßnahmen	470	56.1	Einleitung	502
	<i>Beat Hörnlmann und Paul Infanger</i>		56.2	Experimentelle Scrapie und PrP-Genotypen beim Schaf	502
53.1	Einleitung	470	56.3	Natürlich vorkommende Scrapie und PrP-Genotypen beim Schaf	503
53.2	Ziel der BSE-Bekämpfung, -Prävention und -Überwachung	471	56.4	Zu einigen Methoden der PrP-Genotypisierung von Schafen	503
53.3	Erreichbarkeit des Zieles	471	57	Die Scrapie-Bekämpfung auf nationaler Ebene	506
53.4	Maßnahmen im Überblick	471		<i>Kristin Thorud und Gunnar Hagen</i>	
53.5	Überwachungsmaßnahmen im einzelnen	474	57.1	Einleitung	506
53.6	Präventionsmaßnahmen: Unbedenkliche versus gefährliche Bestandteile von Rindern	476	57.2	Scrapie-Überwachung	506
53.7	Maßnahmen bei Feststellung von BSE	480	57.3	Bekämpfung und Ausrottung von Scrapie	507
53.8	Risikoreduktion im Schlachtbetrieb	483	57.4	Maßnahmen zur Scrapie-Prävention	508

58	Scrapie versus BSE im Schaf: Risiko- abwägung für Mensch und Tier	510	Abkürzungen, Terminologie und Zeichen- erklärung	523
	<i>Beat Hörnlimann</i>		Literaturverzeichnis	529
58.1	Einleitung	510	Ausgewählte Internetadressen zu Prionen und Prionkrankheiten	579
58.2	Scrapie: Risikoabwägung für Mensch, Menschenaffen und Fleischfresser (Käthen)	510	Autorenverzeichnis	581
58.3	BSE im Schaf: Risikoabwägung für Mensch und Tier	515	Lebenslauf der Herausgeber	585
			Register	587
	Schlußwort	521		