

Transmissible spongiforme Enzephalopathien beim Menschen

C. Rogivue¹, J. Gottwein², A. Aguzzi², M. Glatzel²

¹Bundesamt für Gesundheit, Bern und ²Institut für Neuropathologie der Universität Zürich, nationales Referenzzentrum für menschliche Prion-Erkrankungen, Zürich

Zusammenfassung

Seit dem letzten Jahrhundert sind verschiedene übertragbare spongiforme Enzephalopathien (transmissible spongiforme Enzephalopathien, TSE) des Menschen bekannt. Unter diesen kommt die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) am häufigsten vor, gefolgt von einer familiären und einer iatrogenen Form. 1996 wurde erstmals die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) in Grossbritannien beschrieben. Bis im August 2002 sind weltweit 131 Fälle aufgetreten. Biochemische und neuropathologische Untersuchungen lassen eine eindeutige diagnostische Unterscheidung zwischen vCJD und sCJD zu und sprechen für die Hypothese, dass vCJD auf einer Übertragung von BSE Prionen auf den Menschen beruht. Trotz intensiver Forschung können menschliche TSE weder frühzeitig diagnostiziert werden, noch stehen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die einzige Möglichkeit der Krankheitsbekämpfung besteht deshalb in Präventionsmassnahmen zur Verhinderung möglicher Prion-Übertragungen vom Tier auf den Menschen und von Mensch zu Mensch. Weltweit wurde die Überwachung von TSE Fällen stark intensiviert. In der Schweiz, in der die Bevölkerung theoretisch ebenfalls BSE Prionen ausgesetzt war, ist noch kein Fall von vCJD aufgetreten. Seit 2001 ist jedoch ein bisher ungeklärter Anstieg der sCJD-Fälle zu beobachten.

Schlüsselwörter: TSE – sporadische Creutzfeldt-Jakob Krankheit (sCJD) – variante Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJD) – BSE – Prion

Transmissible spongiform encephalopathies in humans

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) are dementing diseases and have been known to affect humans for over 90 years. The most common of these is the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), followed by its familial (fCJD) and an iatrogenic (iCJD) form. 1996 a variant of CJD (vCJD) has been described in the UK, of which so far 131 cases have been observed worldwide. Specific biochemical and neuropathological signatures allow to distinguish between vCJD and sCJD and lead to the hypothesis that vCJD is due to transmission of BSE prions to humans. Although promising therapeutical approaches are being investigated, human TSE remain untreatable entities. Thus preventive measures are essential. In Switzerland the population has been exposed to BSE prions, too, but no case of vCJD as described in the UK has been observed until now. Since 2001, however, a so far unexplained increase of sCJD cases is being observed.

Key words: TSE – sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) – variant of Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) – BSE – prion

Einleitung

Beim Menschen treten Prionen-Erkrankungen äusserst selten auf. Die Inzidenz ist weltweit in allen Ländern mit funktionierendem Überwachungssystem sehr ähnlich und beläuft sich auf ca.

1 bis 1.4 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/EUROINDEX.htm>). Die Erstbeschreibung einer möglichen menschlichen Prionen-Erkrankung erfolgte durch

A.M. Jakob und H.G. Creutzfeldt im Jahre 1920 (Jakob, 1921).

Patienten versterben innerhalb von 6 Monaten nach Krankheitsbeginn.

Formen menschlicher TSE

Kuru

Kuru wurde von westlichen Forschern 1956 bei einem Volksstamm in Papua-Neuguinea als endemisch vorkommende Krankheit entdeckt und beschrieben (Zigas und Gajdusek, 1957). Heute gilt als erwiesen, dass Kuru durch Endokannibalismus und die damit in Zusammenhang stehenden Handlungen zur Zubereitung von rituellen Mahlzeiten aus Geweben der Verstorbenen verursacht ist. Obwohl Kannibalismus in Papua-Neuguinea seit den frühen 1960er-Jahren nicht mehr praktiziert wird, werden sogar noch heute einzelne Fälle von Kuru registriert (Collinge, persönliche Mitteilung). Die Inkubationszeit menschlicher Prionen-Erkrankungen dürfte somit ≥ 40 Jahre betragen.

Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD)

sCJD ist die häufigste menschliche TSE (ca. 90% aller beobachteten Fälle). Ihre Inzidenz ist weltweit konstant, ohne dass ihre Ursache bekannt ist. Das Hauptmerkmal der sCJD ist eine extrem rasch fortschreitende Demenz. Parallel oder im Vorfeld entwickeln sich motorische Störungen, häufig begleitet von Sprachstörungen und Myoklonien. Im weiteren Krankheitsverlauf stehen Hypo- oder Akinesie, starke Rigidität oder Spastik im Vordergrund. Der Verlauf ist obligat letal: Die meisten

Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (fCJD)

Rund 10–15% aller menschlichen TSE sind autosomal dominant vererbt. Insgesamt wurden mehr als 20 Mutationen im Leseraster des Gens nachgewiesen, welches das Prionprotein (*PRNP*) kodiert (Collins et al., 2000). Für mindestens 5 dieser Mutationen ist ein eindeutiger Zusammenhang zwischen genetischer Veränderung und Erkrankung nachgewiesen. Sonderformen der fCJD sind das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom und die Fatale Familiäre Insomnie (FFI), wobei von letzterer neuerdings auch eine sporadische Form beschrieben wurde (Parchi et al., 1999).

Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJD)

Die iatrogene CJD ist die Folge einer versehentlichen Prion-Übertragung im Rahmen von ärztlichen Interventionen. So könnten Prion-kontaminierte chirurgische Instrumente oder andere medizinische Geräte, aber auch direkte Übertragung von Prionen enthaltendem Gewebe (z.B. Dura Mater- oder Cornea-Transplantate) von Individuen, die später an CJD erkrankten, zur versehentlichen Infektion von Patienten geführt haben. Auch die Verabreichung von kontaminiertem Wachstumshormon ist mit Fällen von iCJD in Verbindung gebracht worden. Weltweit sind etwas mehr als 250 Fälle von iatrogen ausgelöster Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beschrieben (Brown et al., 2000). Sie stellen jedoch weniger als 1% aller beobachteten Fälle dar.

Tabelle 1: Vergleich der diagnostischen Kriterien für sCJD und vCJD.

Kriterium	Klassische CJD	vCJD
Beginn und Verlauf	Plötzlich: schneller geistiger Abbau Koordinationsstörungen Krämpfe, visuelle Störungen Lähmung Alter 50–80 Jahre, Ø 66 J.	Schleichend: psychiatrische Symptome, Verhaltensveränderungen Sensibilitätsstörungen Geistiger Abbau, Lähmung Koordinationsstörungen Alter 19–73 Jahre Ø 29 Jahre
Dauer	< 1 Jahr (Schweiz: 1–10 Monate) Ø 2.6 Monate	> 6 Monate (8–38 Monate) Ø 14 Monate
Auftreten	Bekannt seit 1920 (1/10 ⁶) Auf der ganzen Welt	> 120 Todesfälle seit 1996 insbes. Länder mit hoher BSE Inzidenz (Grossbritannien)
Diagnostik am Lebenden	Typisches EEG, 14–3-3 Protein im Liquor, Genetik Klinik Biopsie (nur Gehirn): Typischer Westernblot Typische Histologie	EEG unauffällig, Genetik, MRI Klinik Biopsie (Gehirn, Tonsillen): Typischer Westernblot Typische Histologie

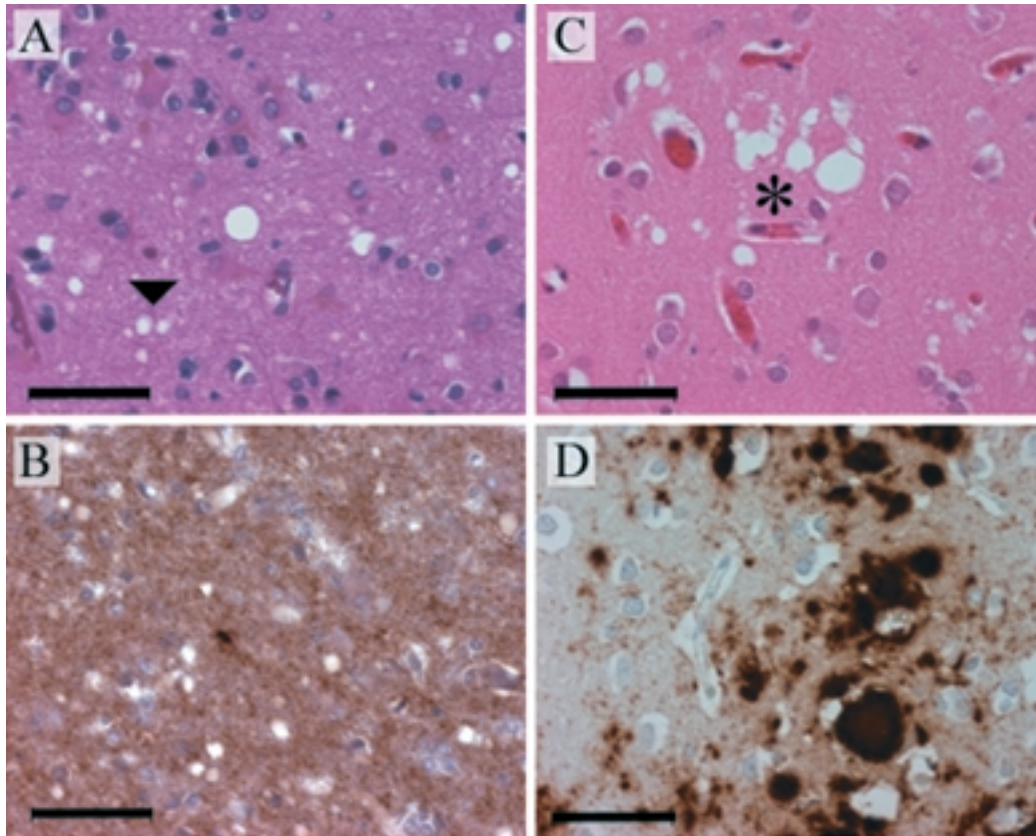


Abbildung 1: Histopathologische Merkmale der sCJD (A + B) sowie der vCJD (C+D). Während sich PrP^{Sc} bei der sCJD vorwiegend synaptisch abgelagert (immunohistochemische Färbung für PrP in B) erkennt man bei vCJD eine Ablagerung von PrP^{Sc} in Plaques (D). Diese Plaques sind umgeben von spongiformen Veränderungen (* in C).

Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD)

Eine relativ neue Entität der menschlichen TSE ist die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Diese Erkrankung wurde erstmals 1996 beschrieben (Will et al., 1996). Bis dato (Juli 2002) sind über 120 Fälle in Grossbritannien, 6 Fälle in Frankreich, 1 Fall in Italien, 1 Fall in Irland und jeweils 1 Fall in Canada, USA und Hong-Kong offiziell bekannt geworden ([Http://www.eurocjd.ed.ac.uk/EURO-INDEX.htm](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/EURO-INDEX.htm)). Sowohl epidemiologisch als auch klinisch und histopathologisch unterscheidet sich

vCJD in mehreren wesentlichen Punkten von den «klassischen» CJD Formen (sCJD, fCJD und iCJD) (Tab. 1). sCJD tritt vor allem bei älteren Menschen auf, wohingegen vorwiegend junge Patienten an vCJD erkranken (Cousens et al., 1999). Im Vergleich zu sCJD sind die initialen Symptome bei vCJD Persönlichkeitsstörungen oder Psychosen, ausserdem ist der Verlauf von vCJD langsamer (Zeidler et al., 1997). Auch pathologisch-anatomisch weist vCJD Besonderheiten auf: Eine Spongiose und plaqueartige Ablagerungen von PrP^{Sc} können sich sowohl bei vCJD als auch bei sCJD zeigen (Abb. 1). Die PrP^{Sc}-Plaques sind jedoch

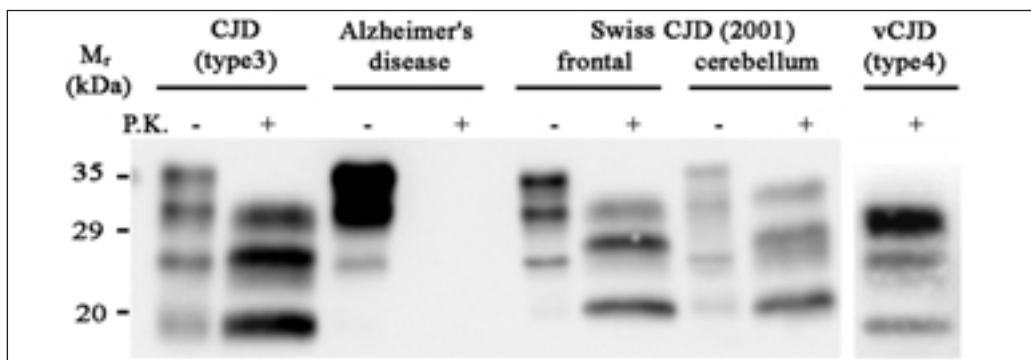


Abbildung 2: Darstellung von PrP^{Sc} mittels biochemischer Methoden (Westernblot). PrP^{Sc} ist partiell Proteinase resistent (Proteinase K Verdau angezeigt durch +) und stellt sich in Form von 3 diagnostischen Banden dar. Die Beurteilung des Bandenmusters erlaubt eine Zuordnung der verschiedenen humanen Prionen-Erkrankungen (z. B. vCJD).

bei vCJD von einem Ring aus spongiformen Veränderungen umgeben, die wie Blütenblätter angeordnet sind. Aus diesem Grund werden diese Plaques auch als «floride Plaques» bezeichnet. Proteinchemisch ergibt sich bei vCJD im Westernblot auf Grund des spezifischen Glykosilierungsmusters und Laufverhaltens des Prionproteins ein deutlich unterschiedliches Bandenmuster als dasjenige bei sCJD (Abb. 2).

Diagnostik menschlicher TSE

Wie beim Tier erfolgt auch beim Menschen die definitive Diagnose einer Prionen-Erkrankung histologisch und proteinbiochemisch durch den Nachweis von pathologischem Prionprotein (PrP^{Sc}) im Hirngewebe. Bei vCJD kann PrP^{Sc} auch in peripherem lymphatischem Gewebe (z. B. Tonsillen) nachgewiesen werden – theoretisch sogar bereits vor Krankheitsausbruch (Hill et al., 1999). Sowohl Hirn- als auch Tonsillenbiopsien stellen jedoch einerseits risikobehaftete invasive Eingriffe dar, andererseits kommt es bei ihrer Durchführung potentiell zu einer hochgradigen Prion-Kontamination der verwendeten Instrumente. Aus diesen Gründen werden bei Verdacht auf eine Prionen-Erkrankung Biopsien nur dann entnommen, wenn differentialdiagnostisch behandelbare Krankheiten zur Diskussion stehen (z. B. atypische entzündliche Erkrankungen des Gehirns).

Die Beobachtung des klinischen Verlaufs und der Resultate diverser diagnostischer Zusatzuntersuchungen erlaubt jedoch in den meisten Fällen bereits zu Lebzeiten der Patienten die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Prionen-Erkrankung. Bei den Zusatzuntersuchungen handelt es sich v. a. um Elektroenzephalographie (EEG), biochemische Liquordiagnostik, Kernspintomographie (MRI) und molekulargenetische Untersuchungen. Die international akzeptierten Kriterien für die Einteilung der Prionen-Erkrankungen sowie ihre Gradierung in möglich, wahrscheinlich und definitiv wurden von Expertengremien festgelegt und werden laufend aktualisiert ([Http://www.Cjd.Ed.Ac.Uk/Protocol.Html](http://www.Cjd.Ed.Ac.Uk/Protocol.Html)).

Ist vCJD die menschliche Form von BSE?

Welche Beweise existieren für die Behauptung, dass vCJD beim Menschen durch eine Ansteckung mit BSE-Prionen ausgelöst wird? Wenn man alle Hinweise hierfür isoliert betrachtet, ist diese Hypothese nicht sicher bewiesen. Betrachtet man jedoch die Fülle der Daten im Kontext, so ist sie wahrschein-

lich richtig. Die biochemischen Charakteristika der pathogenen Agenzien von vCJD und BSE sind identisch (Collinge et al., 1996). Bei Transmissionsstudien wurden Hirnhomogenate von vCJD erkrankten Menschen und BSE erkrankten Rindern intrazerebral in verschiedene Mausstämme sowie in Sonderfällen in Primaten inokuliert und anschliessend Inkubationszeit, klinischer Verlauf und histopathologisches Bild beobachtet. Daten aus diesen Studien weisen sowohl im Maus- als auch im Primatenmodell darauf hin, dass die beiden Erreger identisch sind (Hill et al., 1997; Lasmezas et al., 1996). Letztendlich sind auch die epidemiologischen Daten eindeutig: So ist die höchste Inzidenz von vCJD in Grossbritannien anzutreffen, welches die höchste Inzidenz von BSE aufweist. Weitere Fälle von vCJD traten in Frankreich auf, einem Land mit ebenfalls beträchtlicher BSE-Inzidenz. Bei vCJD Patienten aus Ländern ohne BSE (Canada, USA und Hong-Kong) liess sich anamnestisch jeweils ein längerer Grossbritannienaufenthalt während der «Hochrisikophase» zwischen 1986 und 1996 eruieren ([Http://www.Oie.Int/Status/a_Bse.Htm](http://www.Oie.Int/Status/a_Bse.Htm)).

Therapie menschlicher TSE

An der Entwicklung möglicher Therapien für menschliche TSE wird intensiv geforscht. Viele bereits registrierte Arzneimittel wurden auf mögliche anti-Prion Effekte hin untersucht. Im Bereich der Immunologie wird mit verschiedenen interessanten Ansätzen nach Möglichkeiten der Prä- und Postexpositionsprophylaxe gesucht (Heppner und Aguzzi, 2002; Heppner et al., 2001). Das Problem eines jeden Therapiekonzeptes besteht jedoch in der Tatsache, dass bei Ausbruch einer TSE das Gehirn bereits fortgeschritten und irreversibel geschädigt ist und bislang einfach einsetzbare Testmethoden zur Feststellung einer präklinischen TSE fehlen (Aguzzi et al., 2001).

Präventionsmöglichkeiten

Von allen menschlichen TSE können prinzipiell nur die «erworbenen» TSE wie iCJD und höchstwahrscheinlich auch vCJD durch Prävention verhindert werden. Dabei geht es einerseits um die Verhinderung einer möglichen Prion-Übertragung vom Tier auf den Menschen (z. B. vCJD). Andererseits ist auch die Verhinderung einer möglichen Prion-Übertragung von Mensch zu Mensch (z. B. iCJD) sehr wichtig, da bei allen menschlichen TSE, unabhängig von ihrer Entstehungsweise, die Betroffenen schon Jahre vor Ausbruch der Erkran-

kung infektiöse Prionen in sich tragen und diese somit theoretisch auf andere übertragen werden können. Sämtliche direkt wirkende Präventionsmassnahmen sind deshalb entweder im Bereich der Regulierung von Lebensmitteln, Heilmitteln und Gebrauchsgegenständen, oder im Bereich der Regulierung von ärztlichen Interventionen angesiedelt. In beiden Fällen geht es darum, zu verhindern, dass kontaminiertes Material weder gegessen oder anderweitig aufgenommen, noch iatrogen auf Patienten übertragen wird. Bei Unterlassung von Präventionsmassnahmen ist theoretisch die Gefahr einer eventuell epidemienartigen Ausbreitung von menschlichen Prionen-Erkrankungen gegeben.

Menschliche TSE international

Seit dem Auftreten von BSE 1986 in Grossbritannien wurde europaweit und seit kurzem auch in USA, Kanada, Japan und Australien kontinuierlich die epidemiologische Beobachtung aller beim Menschen vorkommenden TSE intensiviert. Seit 1993 existiert das BIOMED-Programm «Surveillance of Creutzfeldt-Jakob-Disease in the European Community» welches zunächst auf die EU begrenzt war, unterdessen aber viele andere Länder, inklusive die Schweiz, umfasst. Obwohl die Meldepflichten sowie die Infrastrukturen in den angeschlossenen Ländern sehr unterschiedlich sind, wird angestrebt, die Überwachung menschlicher TSE auf der Basis der klinischen und neuropathologischen Diagnostik so vergleichbar wie möglich zu gestalten. Die Resultate werden an halbjährlich stattfindenden Treffen zusammengetragen, gemeinsam interpretiert und auf der EUROCID-Homepage der Allgemeinheit zugänglich gemacht (<http://www.Eurocid.Ed.Ac.Uk/Euroindex.Htm>, 2002).

Menschliche TSE in der Schweiz

In der Schweiz werden menschliche TSE seit 1987 obligatorisch überwacht. Seit 1999 ist bereits der Verdacht auf eine menschliche TSE meldepflichtig. Die klassischen CJD-Formen wurden regelmässig mit einer Häufigkeit von 6 bis 11 Fällen pro Jahr erfasst. Bis Juli 2002 sind in der Schweiz noch keine Fälle der v.a. aus Grossbritannien bekannten vCJD

aufgetreten. Da jedoch auch die Schweizer Bevölkerung vor der Einführung der Präventionsmassnahmen (seit 1990 sind spezifische Risikomaterialien wie Gehirn von der menschlichen Ernährung ausgeschlossen) BSE Prionen ausgesetzt war, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass in der Schweiz gesunde Träger von vCJD sowie in Zukunft auch Patienten mit vCJD vorkommen. Seit der zweiten Hälfte 2000 hat sich jedoch in der Schweiz ein neues Phänomen im Bereich der menschlichen TSE abzeichnen begonnen: Die während Jahren stabile Zahl der gemeldeten Fälle sporadischer CJD begann plötzlich in signifikantem Masse anzusteigen. Dieser Trend ist immer noch anhaltend und ohne Erklärung. Die beobachtete Inzidenz hat sich zur Zeit im Vergleich zu den Schweizer Fall-Zahlen 1996–2000 sowie im Vergleich zum internationalen Durchschnitt nahezu verdreifacht. Ein naheliegender Grund könnte in der erhöhten Aufmerksamkeit der meldenden Ärzte liegen. Andere europäische Länder mit vergleichbaren Überwachungssystemen und ähnlicher Inzidenz beobachten jedoch zur Zeit keinen Anstieg klassischer CJD-Fälle. Weitere Hypothesen postulieren, dass ein Teil der Fälle auf Übertragungen im Rahmen von ärztlichen Interventionen zurückzuführen ist, oder dass ein neuer Zoonosemechanismus analog BSE/vCJD in Gang gekommen ist (Glatzel et al., 2002; <http://www.Bag.Admin.Ch/Infekt/Krank/D/Creutzfeldt.Htm>, 2002).

Aussicht auf die Entwicklung von vCJD

Prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung der Inzidenz von vCJD zu treffen, ist sehr schwer, da harte Daten fehlen, die als Basis für eine verlässliche Prognose notwendig wären. Modellrechnungen liegen jeweils unbewiesenen Annahmen zugrunde. So differieren Schätzungen denn auch um mehrere Grössenordnungen (Ghani et al., 2000; Valleron et al., 2001). Da entscheidende Faktoren wie notwendige infektiöse Dosis, Inkubationszeit sowie Prädispositionsfaktoren bei einzelnen Individuen nicht bekannt sind, bleiben die meisten Schätzungen Spekulation. In Anbetracht dessen, besteht die Strategie in einer möglichst genauen Beobachtung der Fallzahlen und intensiver Forschung.

Literatur

- Aguzzi A., Glatzel M., Montrasio F., Prinz M., Heppner F.L.: Interventional strategies against prion diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001, 2: 745–9.
- Brown P., Preece M., Brandel J.P., Sato T., Mcshane L., Zerr I., Fletcher A., Will R.G., Pocchiari M., Cashman N.R., D'aignaux J.H., Cervenakova L., Fradkin J., Schonberger L.B., Collins S.J.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000, 55: 1075–81.
- Collinge J., Sidle K.C., Meads J., Ironside J., Hill A.F.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996, 383: 685–90.
- Collins S., Boyd A., Fletcher A., Byron K., Harper C., Mclean C.A., Masters C.L.: Novel prion protein gene mutation in an octogenarian with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 2000, 57: 1058–63.
- Cousens S.N., Linsell L., Smith P.G., Chandrakumar M., Wilesmith J.W., Knight R.S., Zeidler M., Stewart G., Will R.G.: Geographical distribution of variant CJD in the UK (excluding Northern Ireland). *Lancet* 1999, 353: 18–21.
- Ghani A.C., Ferguson N.M., Donnelly C.A., Anderson R.M.: Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000, 406: 583–4.
- Glatzel M., Rogivue C., Ghani A., Streffer J., Amsler L., Aguzzi A.: Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 2002, 360: 139–141.
- Heppner F.L., Aguzzi A.: Immunity against prions? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002, 127: 328–30.
- Heppner F.L., Musahl C., Arrighi I., Klein M.A., Rulicke T., Oesch B., Zinkernagel R.M., Kalinke U., Aguzzi A.: Prevention of Scrapie Pathogenesis by Transgenic Expression of Anti-Prion Protein Antibodies. *Science* 2001, 294: 178–182.
- Hill A.F., Butterworth R.J., Joiner S., Jackson G., Rossor M.N., Thomas D.J., Frosh A., Tolley N., Bell J.E., Spencer M., King A., Al-Sarraj S., Ironside J.W., Lantos P.L., Collinge J.: Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999, 353: 183–9.
- Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K.C., Gowland I., Collinge J., Doey L.J., Lantos P.: The same prion strain causes vCJD and BSE [letter] [see comments]. *Nature* 1997, 389: 448–50.
- [Http://www.Bag.Admin.Ch/Infekt/Krank/D/Creutzfeldt.Htm](http://www.Bag.Admin.Ch/Infekt/Krank/D/Creutzfeldt.Htm), BAG (2002): Creutzfeldt-Jakob.
- [Http://www.Cjd.Ed.Ac.Uk/Protocol.Html](http://www.Cjd.Ed.Ac.Uk/Protocol.Html), National CJD Surveillance Unit (2002): National Creutzfeldt Jakob disease surveillance protocol.
- [Http://www.Doh.Gov.Uk/Cjd/Stats/Aug02.Htm](http://www.Doh.Gov.Uk/Cjd/Stats/Aug02.Htm), Department of Health (2002): Monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics.
- [Http://www.Eurocjd.Ed.Ac.Uk/Euroindex.Htm](http://www.Eurocjd.Ed.Ac.Uk/Euroindex.Htm), Jan Mackenzie, National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh (2002): The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD (EUROCJD).
- [Http://www.Oie.Int/Status/a_Bse.Htm](http://www.Oie.Int/Status/a_Bse.Htm), Number of reported cases of BSE worldwide.
- Jakob A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z. ges. Neurol. Psychiatr.* 1921, 64: 147–228.
- Lasmez C.I., Deslys J.P., Demaimay R., Adjou K.T., Lamoury F., Dormont D., Robain O., Ironside J., Hauw J.J.: Bse Transmission to Macaques. *Nature* 1996, 381: 743–744.
- Parchi P., Capellari S., Chin S., Schwarz H.B., Schechter N.P., Butts J.D., Hudkins P., Burns D.K., Powers J.M., Gambetti P.: A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999, 52: 1757–63.
- Valleron A.J., Boelle P.Y., Will R., Cesbron J.Y.: Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001, 294: 1726–8.
- Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens S.N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Smith: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996, 347: 921–925.
- Zeidler M., Stewart G.E., Barraclough C.R., Bateman D.E., Bates D., Burn D.J., Colchester A.C., Durward W., Fletcher N.A., Hawkins S.A., Mackenzie J.M., Will R.G.: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997, 350: 903–7.
- Zigas V., Gajdusek D.C.: Kuru: Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med. J. Austral.* 1957, 2: 745–754.

Korrespondenzadresse

Dr. Colette Rogivue, Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern
 Fax 031 322 62 33, e-mail: colette.rogivue@bluewin.ch

Manuskripteingang: 30. August 2002

In vorliegender Form angenommen: 20. September 2002