



Bericht der Aktivitäten

1996-1999

Verantwortlicher Leiter:

Prof. Dr. Adriano Aguzzi, MRCPATH

UniversitätsSpital Zürich
Institut für Neuropathologie
Schmelzbergstr. 12
CH-8091 Zürich, Switzerland
Tel.: +41 (01) 255 2107
Direct line: +41 (01) 255 2869
Telefax: +41 (01) 255 4402
Email: adriano@pathol.unizh.ch

Mitarbeiter:

Dr. med. Ivan Hegyi, Assistenzarzt (1996-1998)
Dr. med. Markus Glatzel, Assistenzarzt (seit 1999)
Herr Mauri Peltola, Laborant (seit 1998)

Bericht der Aktivitäten

1) Zweck des NRPE

Das NRPE wurde 1995 mit Hilfe des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) gegründet, um in enger Zusammenarbeit mit anderen Prionen-Referenzzentren in Europa die Inzidenz und Charakteristika von Prionenkrankheiten zu studieren. Zu diesem Formenkreis gehören z.B. die Creutzfeldt-Jakobsche Erkrankung (CJD), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die Fatale Familiäre Insomnie (FFI). Besonderer Wert wird auf eventuelle Veränderungen gelegt, die im Zusammenhang mit der im Jahre 1996 beschriebenen neuen Variante der CJD stehen könnten, wie zum Beispiel in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Veränderungen der epidemiologischen Verteilung menschlicher Prionenerkrankungen, welche im Zusammenhang mit der neuen Variante der CJD stehen könnten:

- Erhöhte Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob'schen Erkrankung
- Erhöhte Inzidenz dementieller Erkrankungen unklarer Genese.
- Verschiebungen des Durchschnittsalters
- Veränderungen des klinischen Erscheinungsbildes
- Veränderungen der histopathologischen Befunde
- Veränderung des Bandenmusters des Prionenproteins im Western-Blot [1, 2].

Das Aufgabenfeld des NRPE ist zweigeteilt. Der diagnostische Teil beinhaltet die sichere Erkennung von Prionenkrankheiten. Anhand dieser Daten können epidemiologische Studien wie z.B. Veränderungen der Inzidenz oder Durchschnittsalters vorgenommen werden. Der wissenschaftliche Teil beinhaltet die Etablierung einer Gewebekbank bestehend aus Gewebeproben von CJD- und entsprechenden Kontrollpatienten. Diese Gewebekbank erlaubt es uns, molekulare Mechanismen von Prionenerkrankungen zu untersuchen. Die Gewebeentnahme erfolgt meist im Rahmen einer Autopsie. Aus dem Zentralen Nervensystem (ZNS) werden Proben aus definierten Hirnarealen und aus dem Rückenmark asserviert. In Anbetracht der noch nicht vollständig geklärten Transportmechanismen von Prionen aus der Peripherie in das (ZNS) wird routinemässig auch Gewebe, welches nicht aus dem ZNS stammt entnommen, wie z.B. peripherer Nerv, Haut, Muskel, Dünndarm, Milz, Blut, Tonsille und Lymphknoten (Tabelle 3) [3, 4]

Diese umfassende Gewebekbank steht wissenschaftlichen Studien zur freien Verfügung:

Kooperative Arbeiten mit anderen wissenschaftlichen und diagnostischen Einrichtungen werden aktiv gefördert.

Diagnostische Kriterien der neuen Variante CJD (vCJD)

I A- Progressive neuropsychiatrische Störungen
B- Dauer der Erkrankung < 6 Monate
C- Untersuchungen lassen keine andere Ursache der Demenz vermuten
D- Iatrogene Exposition ausgeschlossen

II A- Frühe psychiatrische Symptome
B- Persistierende schmerzhafte Dysästhesien
C- Ataxie
D- Myoclonus, Chorea oder Dystonie
E- Demenz

III A- Keine CJD typischen EEG Veränderungen
B- Bilaterale hyperintense Läsionen (Pulvinar) im MRI

VI A- Positive Tonsillenbiopsie

Definitive vCJD IA und neuropathologische Diagnose einer vCJD

Wahrscheinliche vCJD I und 4 (von 5) aus II sowie III A und III B oder I und VI A

Tab. 2: Diagnostische Kriterien für vCJD

Im Verlaufe der Arbeit des NRPE konnten wertvolle Informationen über die Entwicklung der Epidemiologie sowie über Pathomechanismen von Prionenerkrankungen gewonnen werden [5, 6].

| Nationales Referenzzentrum für Prionenerkrankungen | | Nr | Datum | Postmortalzeit |
|--|--------------------------|-----------------|--------------------------|----------------|
| | | NRPE __ | __. | __ h |
| Asservat Nummer | Areal | Gefriermaterial | Formalin, Paraffinblöcke | Notizen |
| 1 | Cortex frontal | X | A | |
| 2 | Cortex temporal | X | I | |
| 3 | Cortex parietal | x | G | |
| 4 | Cortex occipital | x | H | |
| 5 | Hippocampus | x | C | |
| 6 | Caudatum | x | | |
| 7 | Putamen | x | | |
| 8 | Pallidum | x | B | |
| 9 | Thalamus | x | | |
| 10 | Rückenmark cervical oder | x | | |
| 10a | Mittelhirn tegmentum | x | | |
| 11 | Mittelhirn | x | D | |
| 12 | Pons | x | E | |
| 13 | Medulla oblongata | x | | |
| 14 | Kleinhirn- Vermis | x | | |
| 15 | Kleinhirn-Hemisphäre | x | | |
| 16 | Kleinhirn- Ncl. Dentatus | x | F | |
| 17 | Muskel | x | | |
| 18 | Haut | x | | |
| 19 | Milz | x | | |
| 20 | Dünndarm | x | | |
| 21 | periph. Nerv | x | | |
| 22 | Tonsille | x | | |
| 23 | Lymphknoten | x | | |

Tabelle 3: Asservierungsbogen für CJD Fälle

2) Wissenschaftlicher Hintergrund

Prionenerkrankungen wie z.B. die Creutzfeldt-Jakobsche Erkrankung (CJD), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die Fatalen Familiären Insomnie (FFI) gehören zu den übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (TSE). Es handelt sich hierbei um neurologische Erkrankungen die durch übertragbare Pathogene, die man als Prionen bezeichnet, verursacht werden. TSE kommen bei einer Vielzahl von Spezies vor unter anderem auch bei Schafen (Scrapie) und Rindern (Rinderwahnsinn, Bovine spongiforme Enzephalopathie) [7, 8]. Die humane Form dieser Erkrankung, die CJD existiert in einer hereditären, einer sporadischen und einer iatrogenen Form [9]. Das Auftreten einer Epidemie an BSE Fällen in England und das im Zusammenhang damit stehende Auftreten einer neuen Variante der CJD (vCJD) hat das öffentliche Interesse auf diese Erkrankung gelenkt. Die vCJD unterscheidet sich deutlich von den anderen humanen Prionenerkrankungen. Unterschiede bestehen im Durchschnittsalter der Patienten, im klinischen Erscheinungsbild und im histopathologische Befund (Tabelle 2, 4) [1]. Die Übertragbarkeit von BSE auf Menschen wurde durch eine Vielzahl von Studien belegt und kann mittlerweile als höchstwahrscheinlich angesehen werden [10-12].

Tabelle 4: Unterschiede zwischen sporadischer und neuer Variante CJD

| | Sporadische CJD | neue Variante CJD |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Manifestationsalter | 55-70 J | 19-39 (median 28) J |
| Klinisches Bild | Demenz, Myoklonie | Verhaltens- auffälligkeiten, Ataxie, Dysaesthesie |
| PRNP Genotyp (Codon 129) | Überwiegend homozygot | 100% Met/Met homozygot |
| PrP^{Sc} Ablagerungen | Synaptisch, selten plaqueartig | Floride plaques |
| PrP^{Sc} Bandenmuster | Typ 1 und typ 2* | Typ 4 (ähnlich Experimentellem BSE in Mäusen, Macaquen und anderen Spezies) |

*Typ 3: iatrogene Fälle bei intramuskulären Injektionen

3) Aktivitäten des NRPE

a) Asservierung des Materials

Wenn möglich wird von den untersuchten Fällen eine Palette an verschiedenen Geweben asserviert (Tabelle 3). Die Entnahme sowie die Aufbewahrung dieser Gewebeproben erfolgt wenn möglich unter einer Biosicherheitsstufe, die „P3“ entspricht.

Labors der Biosicherheitsstufe 3 müssen folgende Anforderungen erfüllen:

- Alle Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen können müssen an einer Sicherheitswerkbank durchgeführt werden.
- Ein Autoklav muss im Labor vorhanden sein.
- Daten wie die Namen des Laborpersonals müssen mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden.
- Kontaminierte Abfälle müssen inaktiviert werden.
- Im Labor sollte Unterdruck herrschen.
- Die Abluft sollte filtriert werden.

Die Verarbeitung der Proben geschieht nach folgenden Richtlinien:

- Gefriermaterial: Die Proben werden direkt in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschliessend in sauberen Probebehältern auf minus 80°C gehalten. Aus diesen Proben werden Homogenate für die Western-Blot Untersuchungen gewonnen. Bei besonderen Fragestellungen kann aus diesen Geweben ebenfalls DNA für genetische Untersuchungen extrahiert werden.

- Formalin-fixiertes Gewebe: Nach der Entnahme erfolgt die Fixierung in 4% Formalin (ca. 24 Stunden), anschließend eine Dekontamination rch 98% Ameisensäure (ca. 1 Stunde) und eine erneute Fixierung in 4% Formalin (ca. 48 Stunden). Die Proben werden schliesslich in Paraffinblöcke gegossen. Der Versand von Material von auswärtigen Instituten nach Zürich sowie von Zürich zu auswärtigen Instituten erfolgt in speziell dafür vorgesehenen Biosicherheitsbehältern (Abbildung 1) nach klar definierten Richtlinien.

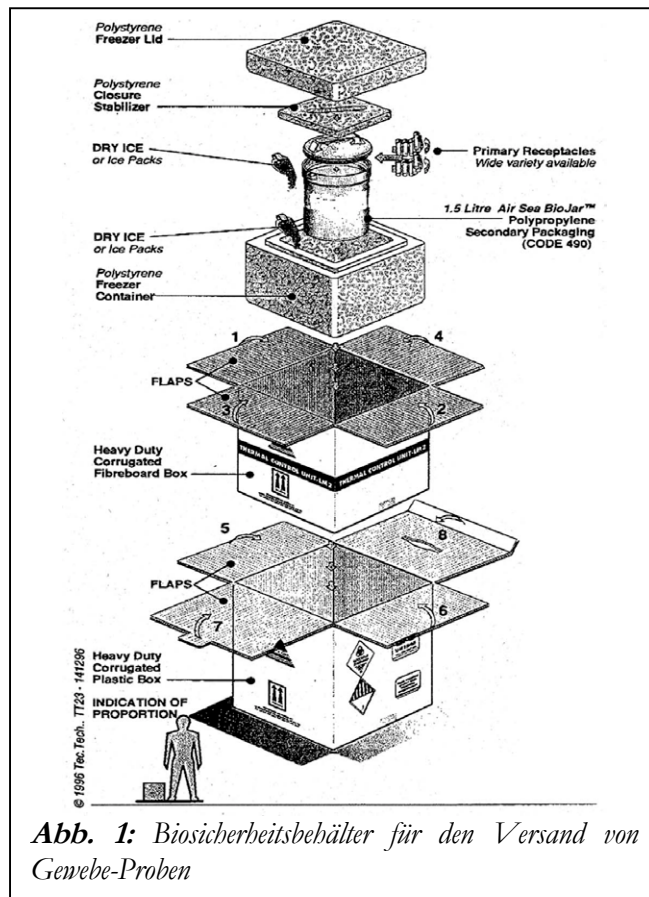


Abb. 1: Biosicherheitsbehälter für den Versand von Gewebe-Proben

b) Verarbeitung der gewonnenen Gewebeproben

Die Verarbeitung der gewonnenen Gewebeproben erfolgt nach folgendem Schemata:

Histologie

Von allen Paraffinblöcken werden Mikrotomschnitte (7 μm) angefertigt: Folgende Färbungen werden durchgeführt:

- Hämatoxylin-Eosin
- Alzian Blau
- Versilberung nach Bielschowsky

Von ausgewählten Blöcken werden folgende immunhistochemische Färbungen durchgeführt:

- Saures Gliafaserprotein (GFAP)
- βA4 - Protein
- Tau- Protein
- α -Synuclein
- PrP (Prionenprotein) (Abb. 2)

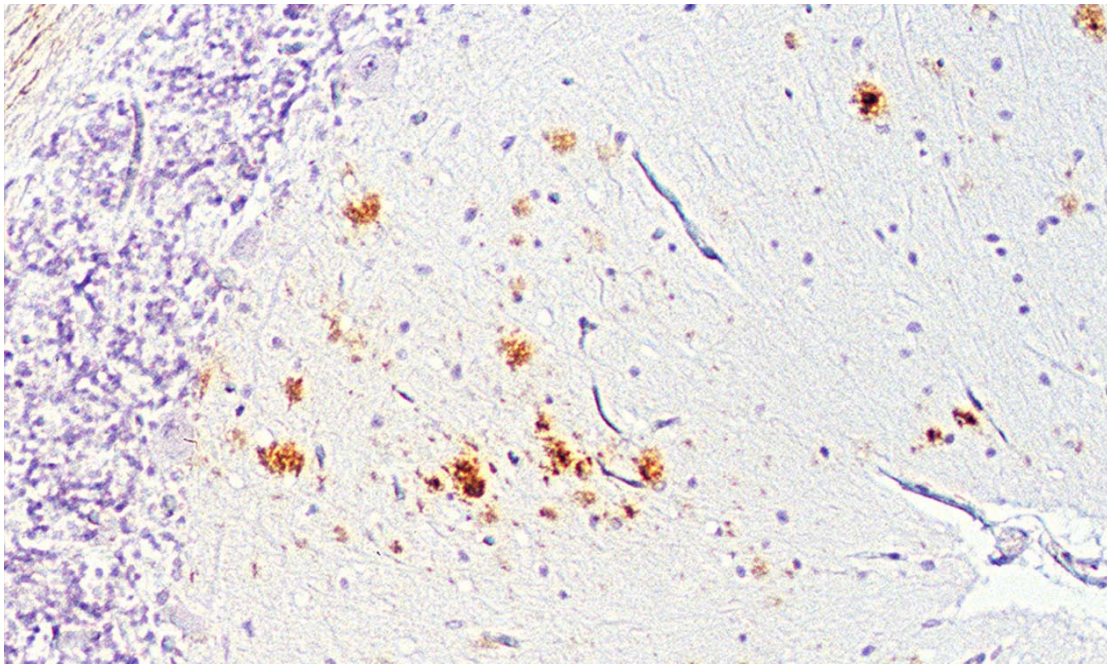
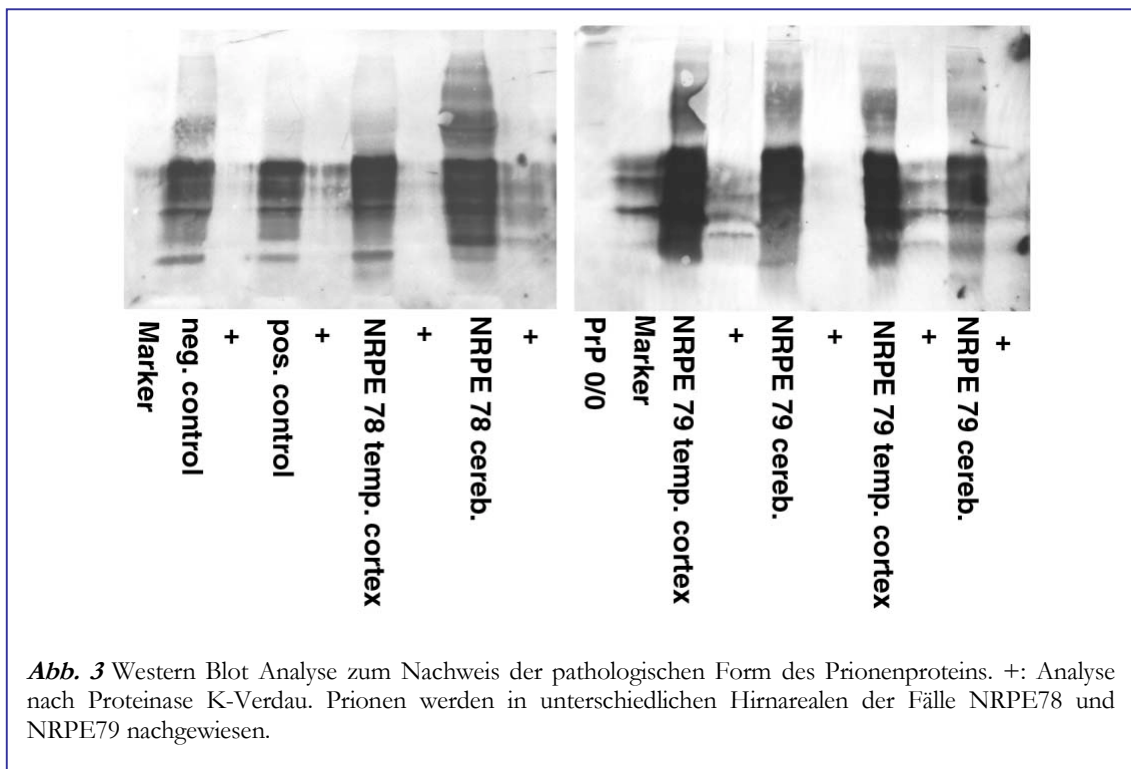


Abb. 2 Immunhistochemische Färbung für das Prionenprotein

Anhand dieser Färbungen kann die Diagnose einer Prionenerkrankung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Durch die immunhistochemischen Färbungen für β A4, Tau sowie α -Synuclein, können die wichtigsten differentialdiagnostisch relevanten Erkrankung ausgeschlossen werden wie z. B. Erkrankungen aus dem Alzheimer oder Parkinson Formenkreis.

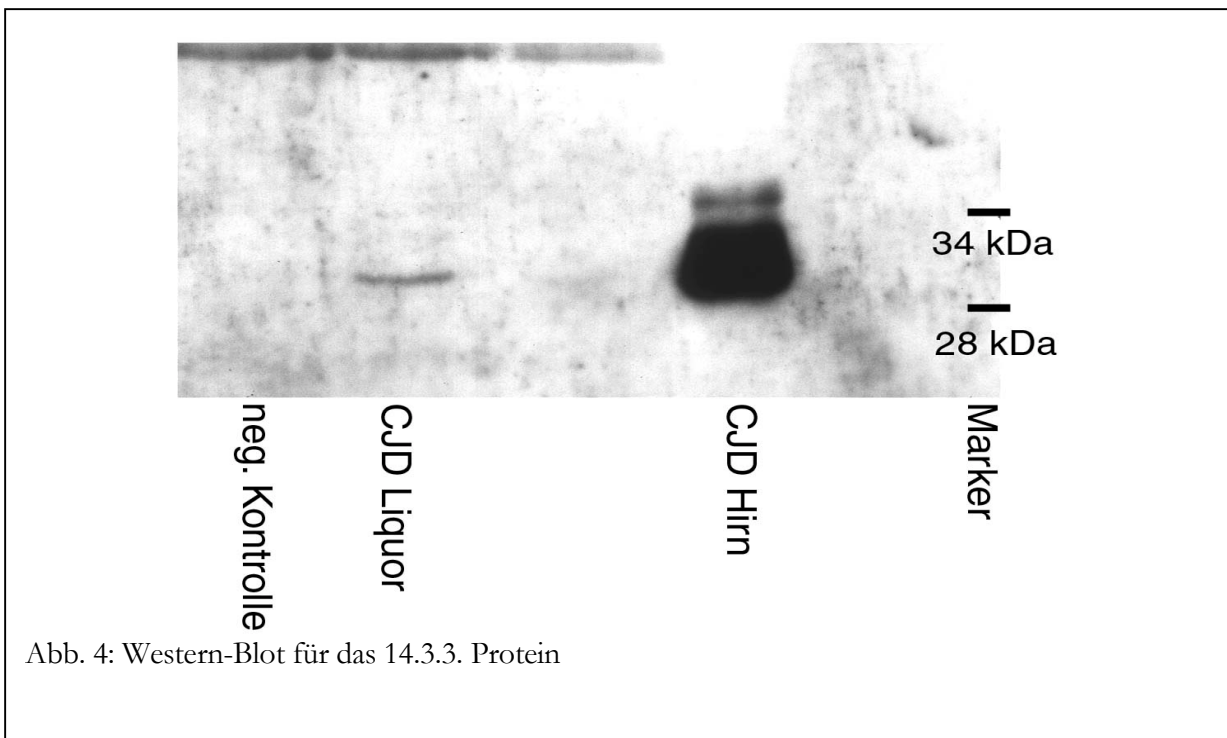
Western-Blot für das Prionenprotein



Bei allen diagnostisch anspruchsvollen Fällen sowie bei besonderen Fragestellungen wird eine Western-Blot Untersuchung für das Prionenprotein durchgeführt. Hierbei ist durch partiellen Verdau der Proben mit Proteinase K eine Unterscheidung zwischen der zellulären und der pathologischen Isoform des Prionenproteins möglich. Eine Beurteilung des typischen Bandenmusters erleichtert die Unterscheidung verschiedener Glykosylierungszustände der pathologischen Form des Prionenproteins (Abbildung 3) [2]. Bei Fällen die mittels einer konventionellen Western-Blot Untersuchung nicht eindeutig zu klären sind verwenden wir eine Proteinfällungsmethode. Bei dieser Methode wird die pathologische Isoform des Prionenproteins in einem relativ kleinen Volumen angereichert. Die Anreicherung geschieht mittels einer Proteinfällung durch Phosphorwolframsäure und konsekutiven Zentrifugationsschritten. Hierdurch wird die Sensitivität dieser Untersuchung erheblich erhöht

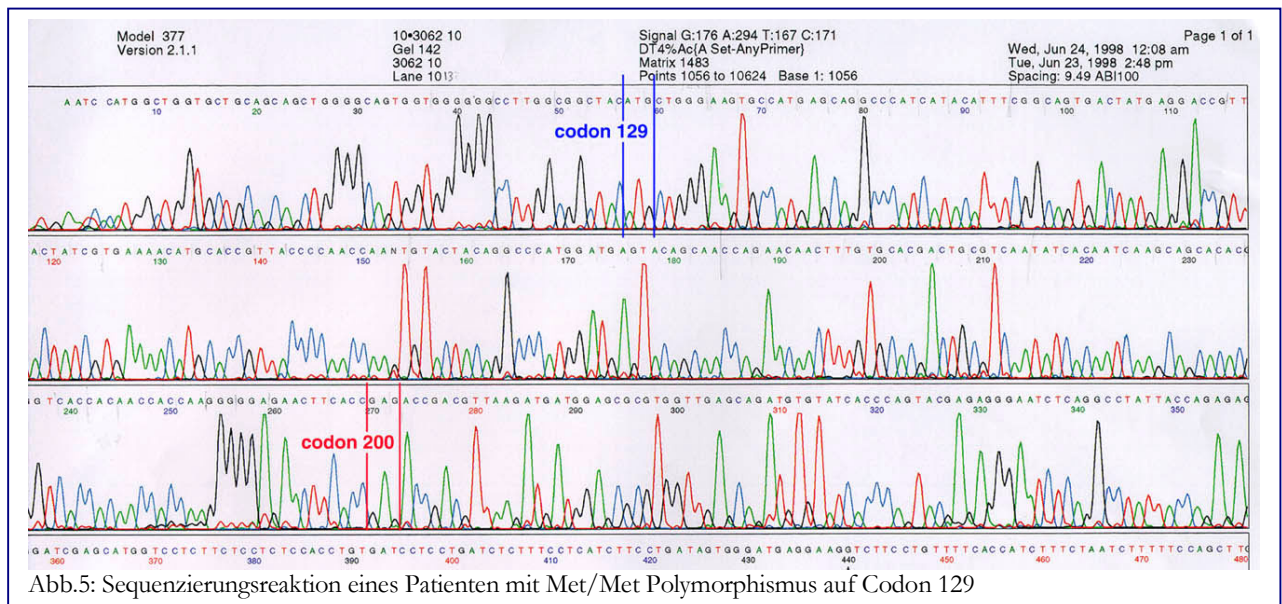
Western-Blot für das 14.3.3 Protein

Das 14.3.3 Protein wird bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen im ZNS vermehrt gebildet und ist in Folge dessen im Liquor nachzuweisen. In Zusammenschau mit dem klinischen Erscheinungsbild eines CJD-Verdachtsfalles kann diese Untersuchung die Diagnose einer möglichen CJD unterstützen [13]. Der Nachweis dieses Proteins geschieht üblicherweise mittels einer Western-Blot Untersuchung (Abbildung 4). Das Verfahren für den Nachweis dieses Proteins wurde in unserem Labor vor kurzem etabliert und wird in Zukunft bei ausgewählten CJD Verdachtsfällen durchgeführt.



DNA Analyse

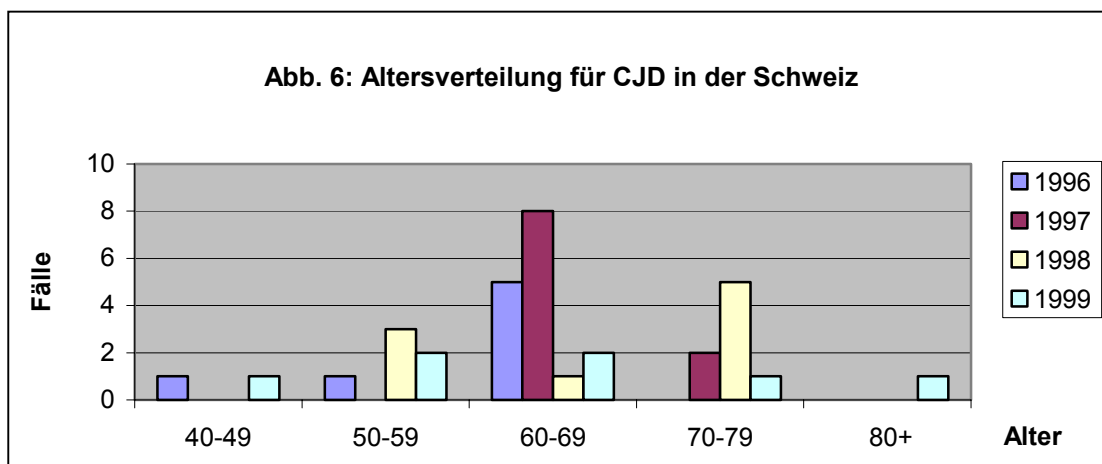
Bei Verdacht auf eine hereditäre Form der CJD sowie zur Bestimmung verschiedener den Krankheitsverlauf beeinflussender Polymorphismen führen wir eine Sequenzierungsreaktion durch. Die Extraktion der DNA geschieht üblicherweise aus Blut mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Kits. Die Analyse der extrahierten DNA durch eine Sequenzierungsreaktion wird in Zusammenarbeit mit dem Department of Neurogenetics in London erstellt. Besonderer Wert wird hierbei auf die Analyse des Polymorphismus auf Codon 129 gelegt da ein Met/Met Polymorphismus auf Codon 129 für vCJD zu prädisponieren scheint [14] (Abb. 5).



4) Zusammenstellung der analysierten Fälle von 1996-2000

Insgesamt wurden im Zeitraum von 1996-2000 65 Fälle untersucht. Aus diesen Daten ergeben sich folgende Inzidenz und die Alterverteilung (siehe Abbildung 6) für CJD in der Schweiz:

- 1996: 1.41 (Fälle /mio. Einwohner)
- 1997: 1.41
- 1998: 1.27
- 1999: 0.99
- 2000: noch nicht bestimmbar



5) Ausblick

Die Hauptaufgabe des NRPE wird auch in der Zukunft darin liegen, die Qualität der diagnostischen Leistungen auf dem modernsten Niveau zu erhalten. Die Palette an diagnostischen Methoden ist im letzten Jahr erheblich erweitert worden. So kann die Diagnose einer Prionenerkrankung histologisch, biochemisch und genetisch gestellt werden.

- Die *histologische* Diagnosestellung erfolgt mittels den immunhistochemischen Spezialfärbungen für das Prionenprotein (Abb. 2).
- Die *biochemische* Diagnosestellung anhand einer Western-Blot Untersuchung erlaubt die sichere Identifikation der pathologischen Form des Prionenproteins (Abb. 3).
- Die *genetische* Diagnosestellung anhand einer Sequenzierungsmethode dient der Erkennung von hereditären Prionenerkrankungen (Abb. 5).

Mittels der Western-Blot Untersuchung für das 14.3.3 Protein im Liquor sind wir in der Lage, einen Beitrag zur Früherkennung von CJD zu leisten (Abb.4).

Die über die Jahre gewachsene Gewebekbank bestehend aus Gefrier- sowie formalinfixiertem Material von CJD-Fällen beziehungsweise von Kontrollfällen hat zu einer umfassenden Sammlung am Gewebeprobe geführt. Dies erlaubt uns nun Analysen die in den vergangenen Jahren nicht möglich gewesen sind. Geplant sind unter anderem eine Analyse der Glykosylierungsmuster der pathologischen Form des Prionenproteins mittels Western-Blot Untersuchungen [2].

Internationale Kooperationen

Das NRPE steht in Kontakt mit anderen Prionen-Referenzzentren in Europa: so werden die genetischen Analysen in Kollaboration mit dem Department of Neurogenetics in London erstellt. Diagnostisch anspruchsvolle Fälle werden in Zusammenarbeit mit anderen Prionen-Referenzzentren bearbeitet. Selbstverständlich steht die gesamte Sammlung am Gewebeprobe anderen Prionen-Referenzzentren zur Verfügung. Wissenschaftliche Kollaborationen bestehen mit dem Department of Neurogenetics in London.

Wissenschaftliche Publikationen aus dem NRPE in den Jahren 1996-2000. Nur Publikationen mit direktem Bezug zu spongiformen Encephalopathien sind aufgeführt.

Originalarbeiten des NRPE (Schlüsselarbeiten in blau):

1. Brandner, S., Isenmann, S., Raeber, A., Fischer, M., Sailer, A., Kobayashi, Y., Marino, S., Weissmann, C., and Aguzzi, A. (1996) Normal host prion protein required for scrapie neurotoxicity. *Nature* 379, 339-343
2. Fischer, M., Rüllicke, T., Räber, A., Sailer, A., Oesch, B., Brandner, S., Aguzzi, A., and Weissmann, C. (1996) Prion protein (PrP) with amino terminal deletions restoring susceptibility of PrP knockout mice to scrapie. *EMBO J.* 15, 1255-1264
3. Brandner, S., Raeber, A., Sailer, A., Blättler, T., Fischer, M., Weissmann, C., and Aguzzi, A. (1996) Normal host prion protein (PrP^C) required for scrapie spread within the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 13148-13151
4. Blättler, T., S. Brandner, A. Raeber, M. A. Klein, T. Voigtländer, C. Weissmann, and A. Aguzzi (1997) PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature* 389, 69-73
5. Raeber, A.J., Race, R.E., Brandner, S., Priola, S.A., Sailer, A., Bessen, R.A., Mucke, L., Manson, J., Aguzzi, A., Oldstone, Weissmann, C., Chesebro, B. (1997) Astrocyte-specific expression of hamster prion protein (PrP) renders PrP knockout mice susceptible to hamster scrapie. *EMBO J* 16, 6057-6065
6. Aguzzi, A., and Collinge, J. (1997) Post-exposure prophylaxis for prion diseases. *Lancet* 350, 1519-1520
7. Klein, M., Frigg, R., Flechsig, E., Raeber, A. J., Kalinke, U., Bluethmann, U., Bootz, F., Suter, M., Zinkernagel, R. M., and Aguzzi, A. (1997) A crucial role for B-cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 390, 687-690
8. Hegyi I., Hainfellner, H., Flicker, H., Ironside, J., Hauw, J.J., Tateishi, J., Haltia, M., Bugiani, O., Aguzzi A., and Budka, H. (1997). Prion protein immunohistochemistry: reliable staining protocol, immunomorphology, and diagnostic pitfalls. *Clin Neuropathol.* 16: 262-263
9. S. Brandner, S. Isenmann, G. Kühne, and A. Aguzzi (1998) Identification of the end stage of scrapie using infected neural grafts. *Brain Pathol.* 8:19-27
10. D. Shmerling, I. Hegyi, M. Fischer, T. Blättler, S. Brandner, J. Götz, T. Rüllicke, E. Flechsig, A. Cozzio, C. Holtz, A. Aguzzi and C. Weissmann (1998) Expression of amino terminally truncated PrP in the mouse leading to ataxia and specific cerebellar lesions. *Cell* 93: 203-214
11. Zanusso G, Liu D, Ferrari S, Hegyi I, Yin X, Aguzzi A, Hornemann S, Liemann S, Glockshuber R, Manson JC, Brown P, Petersen RB, Gambetti P, Sy MS (1998) Prion protein expression in different species: Analysis with a panel of new monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 8812-8816
12. Michael A. Klein, Rico Frigg, Alex J. Raeber, Eckhard Flechsig, Ivan Hegyi, Rolf M. Zinkernagel, Charles Weissmann, and Adriano Aguzzi (1998) PrP expression in B-lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. *Nature Medicine*, 4(12): 1429-33.
13. Vingerhoets FJ, Hegyi I, Aguzzi A, Myers P, Pizzolato G, Landis T (1998) An unusual case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 51:617-619
14. Alex J. Raeber, Michael A. Klein, Rico Frigg, Eckhard Flechsig, Adriano Aguzzi and Charles Weissmann (1999) PrP-dependent association of prions with splenic but not circulating lymphocytes of scrapie-infected mice. *EMBO J.* 18(10): 2702-2706
15. Raeber AJ, Sailer A, Hegyi I, Klein MA, Rüllicke T, Fischer M, Brandner S, Aguzzi A, Weissmann C (1999) Ectopic expression of prion protein (PrP) in T lymphocytes or hepatocytes of PrP knockout mice is insufficient to sustain prion replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 96(7): 3987-92
16. Rico Frigg, Michael A. Klein, Ivan Hegyi, Rolf M. Zinkernagel, and Adriano Aguzzi (1999) Scrapie pathogenesis in subclinically infected B cell deficient mice. *J. Virol.* 73: 9584-9588
17. Markus Glatzel, Eckhard Flechsig, Beatriz Navarro, Michael A. Klein, Jean C. Paterna, Hansruedi Büeler, and Adriano Aguzzi (2000) Adenoviral and adeno-associated viral transfer of genes to the peripheral nervous system. *PNAS* 97: 442-447

Übersichtsartikel:

18. Aguzzi, A. (1996) Pathogenesis of spongiform encephalopathies: an update. *Int. Arch. Allerg. Immunol.* 110, 99-106
19. Budka, H., Aguzzi, A., Brown, P., Brucher, J.M., Bugiani, O., Collinge, J., Diringer, H., Gullotta, F., Haltia, M., Hauw, J.-J., Ironside, J.W., Kretzschmar, H.A., Lantos, P.L., Masullo, C., Pocchiari, M., Schlote, W., Tateishi J., and Will R.G. (1996). Konsensusbericht: Gewebsbehandlung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere spongiforme Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen. *Pathologe* 17:171-176
20. Aguzzi, A., and Weissmann, C. (1996) Sleepless in Bologna. Transmissibility of fatal familial insomnia. *Trends Microbiol.* 4, 129-131

21. Aguzzi, A., Brandner, S., Marino, S., and Steinbach, J. P. (1996) Transgenic and knockout mice in the study of neurodegenerative diseases. *J. Mol. Med.* 74, 111-126
22. Aguzzi, A., and Brandner, S. (1996) Molekulare Mechanismen der Prion-Toxizität. *Neuroforum* 2,19-24
23. Aguzzi, A. (1996) Wie gefährlich ist der Rinderwahnsinn? Eine Risikoabschätzung NZZ 24.9.1996
24. Aguzzi, A. (1996) [Between cows and monkeys. Nature 381, 734-735](#)
25. Isenmann, S., Brandner, S., and Aguzzi, A. (1996) Neuroectodermal grafting: A new tool for the study of neurodegenerative diseases. *Histol. Histopathol.* 11, 1063-1073
26. Aguzzi, A., and Weissmann, C. (1996) A suspicious signature. *Nature* 383, 666-667
27. Aguzzi, A., Brandner, S., Klein, M., and Blättler, T. (1996) Molekulare Pathogenese der spongiformen Enzephalopathien. *Schw. Arch. Neurol. Psych.* 147, 133-140
28. C. Weissmann, M. Fischer, A. Raeber, H. Büeler, A. Sailer, D. Shmerling, T. Rüllicke, S. Brandner, and A. Aguzzi (1996) The use of transgenic mice in the investigation of transmissible spongiform encephalopathies *Int. J. Exp. Pathol.* 77, 283-293
29. Weissmann, C., Fischer, M., Raeber, A., Büeler, H., Sailer, A., Shmerling, D., Rüllicke, T., Brandner, S., and Aguzzi, A. (1996) The role of PrP in the pathogenesis of experimental scrapie. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* LXI 61: 511-522.
30. Aguzzi, A. (1997) [Neuro-immune connection in spread of prions in the body? Lancet 349, 742-743](#)
31. Aguzzi, A., Blättler, T., Klein, M., Räber, A., Hegyi, I., Brandner, S., Weissmann, C. (1997) Tracking prions: the neurografting approach. *Cell Mol. Life Sci.* 53: 485-495
32. C. Weissmann and A. Aguzzi (1997) Bovine spongiform encephalopathy and early onset variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Current Opinions Neurobiol.* 7: 695-700
33. Aguzzi A. (1997) Neuer Immuntest für übertragbare spongiforme Enzephalopathien. *Schw. Med. Wochenschr.* 127, 1042
34. Aguzzi, A., and Weissmann, C. (1997) [Prion research: the next frontiers. Nature 389: 795-798](#)
35. Aguzzi, A. (1997) Prions and antiprions. *Biol. Chemistry* 378: 1393-1395
36. Weber, T., and Aguzzi, A. (1997) The spectrum of transmissible spongiform encephalopathies. *Intervirolog.* 40:198-212
37. Aguzzi, A. (1997) Molekulare Pathogenese der spongiformen Enzephalopathien. *Verh. Dt. Ges. Pathol.* 81:35-47
38. Aguzzi, A., Maddalena, A., Brandner, S., and Klein, M.A. (1997) Patogenesi molecolare delle encefalopatie spongiformi. *Pathologica* 89: 481-490
39. Aguzzi A., Barbara J., Brown P., Budka H., Diringer H., Dormont D., Flanagan P., Heeschen W., Hope J., Hornlimann B., Kenney K., Masters C., Macnaughton MR., Pocchiari M., Rohwer RG., Safar J., Somogyi A., Tateishi J., Taylor D., van Duijn CM., Wilesmith JW., Will R., Wisher M., Asher D., Cuesta JD., Feek C., Hasebe K., Horaud F., Lower J., Minor P., Nandapalan P., Pavlov A., Perez AC., Ricketts M., Vicari G., van Aken WG., Beal R., Menache-Aronson D., Bradley R., Bailey A., Chalumeau HP., Garland A., Brooks W., Schrieber R., Sprengers E., Andjaparidze AG., Bolis CL., Emmanuel JC., Griffiths E., Heymann DL., Kaboyo W., Meslin FX., Miyagawa S., Marroquin AP., Schudel A., Zeidler M. (1997) Medicinal and other products and human and animal transmissible spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin Of The World Health Organization* 75: (6) 505-513
40. Budka H, Hainfellner JA, Jellinger K, Kleinert R, Maier H, Pilz P, Sciò R, Martin JJ, Bojsen Møller M, Laursen H, St Tegljaerg P, Haltia M, Kovanen J, Delisle MB, Dormont D, Lasmezas C, Gray F, Hauw JJ, Seilhean D, Heldt N, Mikol J, Vital C, Foncin JF, El Hachimi K, Kopp N, Bergmann M, Bilzer T, Cervos Navarro J, Diringer H, Feiden W, Goebel HH, Bohl J, Gullotta F, Jendroska K, Kretschmar HA, Linke RP, Meyermann R, Boellaard JW, Mehraein P, Schlote W, Schroder JM, Schroder R, Volk B, Walter GF, Hori A, Wiestler OD, Balloyannis SJ, Davaki P, Patsouris E, Georgsson G, Farrell M, Keohane C, Bugiani O, Macchi G, Masullo C, Costanzi G, Pocchiari M, Rizzutto N, Schiffer D, Trabattoni GR, Giangaspero F, Jansen GH, Grinde B, Mork SJ, Skullerud K, Lima C, Pimentel J, Cruz Sanchez FF, Berciano JA, Martinez Lage J, Navarro C, Cabello A, Brun A, Kristensson K, Lundberg PO, Olsson Y, Collinge J, Esiri MM, Graham D, Ironside JW, Lantos PL, MacKenzie JM, Scaravilli F, Weller RO, Will RG, Allen IV, Mirakhor M, Majtenyi K, Liberski PP, Petrescu A, Mitrova E, Popovic M, Aguzzi A, Janzer RC, Pizzolato G, Stamm B, Vandeveld M, Masters CL, Tateishi J, Kitamoto T, Brown P (1997) The human prion diseases: from neuropathology to pathobiology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23:416-422
41. Raeber, A. J., Klein, M. A., Frigg, R., Brandner, S., Blättler, T. and Aguzzi A. (1998) Die Bedeutung des Prion-Proteins in der Ausbreitung von Prionen und in der Pathogenese der spongiformen Enzephalopathien. *Wiener Med. Wochenschr.* 148: 74-77
42. Aguzzi, A., and Weissmann, C. (1998) [The prion's perplexing persistence. Nature 392, 763-764](#)
43. Aguzzi, A. (1998) Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 128, 835
44. Weissmann, C., Fischer, M., Raeber, A., Büeler, H., Sailer, A., Shmerling, D., Rüllicke, T., Brandner, S., and Aguzzi, A. (1998) The use of transgenic mice in the investigation of transmissible spongiform encephalopathies. *Rev. sci. tech. off. Int. epiz.* 17; 278-290

45. * Aguzzi, A. (1998) Mad cows and secret agents. *Nature* 393, 321
46. * Aguzzi, A. (1998) Protein conformation dictates prion strain. *Nature Medicine*. 1998 Oct;4(10):1125-6
47. Aguzzi, A. (1998) Grafting mouse brains: from neurocarcinogenesis to neurodegeneration. *EMBO J.* 1998 Nov 2;17(21):6107-6114
48. Aguzzi A., Raeber AJ (1998) Neurodegeneration: of (transgenic) mice and men. *Brain Pathol* 1998 Oct;8(4):695-7
49. Raeber AJ, Brandner S, Klein MA, Benninger Y, Musahl C, Frigg R, Roeckl C, Fischer MB, Weissmann C, Aguzzi A (1998) Transgenic and knockout mice in research on prion diseases. *Brain Pathol* 1998 Oct;8(4):715-33
50. Aguzzi, A. (1999) Die Biologie des Rinderwahnsinns: ein «progress report». *NZZ* 13.10.1999
51. Aguzzi, A. (1999) Creutzfeldt-Jakob als Operationsrisikofaktor? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129:1949-50
52. * Aguzzi, A. and Brandner, S. (1999) Shrinking prions: new folds to old questions *Nature Medicine* 5: 486-487
53. * Aguzzi, A. and Brandner, S. (1999) The genetics of prions: a contradiction in terms? *The Lancet* 354 Suppl 1: S122-5
54. * Charles Weissmann and Adriano Aguzzi (1999) PrP's double causes trouble. *Science* 286: 914-915
55. Aguzzi, A. (2000) Prion diseases, blood and the immune system: concerns and reality. *Haematologica* 85: 3-10
56. Raeber A.J. and Aguzzi, A. (2000) Engulfment of prions in the germinal centre. *Immunol. Today* 21:66-67
57. Brandner, S., Klein, M., and Aguzzi, A. (2000) Mechanismen der Neuroinvasion von Prionen: molekulare Grundlagen und aktueller Stand der Forschung. *Schw. Med. Wochenschr.* 130 (in press)

Buchkapitel:

58. Aguzzi, A., Blättler, T., Klein, M., Räber, A., Weissmann, C., and Brandner, S. (1996) Telencephalic Brain Grafts in the Study of Scrapie Pathogenesis In: *III International symposium on transmissible spongiform encephalopathies: prion diseases.* (eds: Court & Dormont), 173-182
59. Aguzzi, A. (1997) Rinderwahn und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. In: *Genetik: Einführung und Kontroverse* (ed: W. R. Baier; Leykam Verlag, Graz)
60. Steinbach, J.P., and Aguzzi, A. (1997) Neurodegenerative Erkrankungen. In: *Klinische Neurobiologie* (eds: Herdegen, T., Tölle, T.R., and Bähr, M.; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg), 221-243.
61. Aguzzi, A. (1997) Towards a better understanding of the pathogenesis of prion diseases. In: *Neurosciences, Neurology, and Health* (ed: C.L. Bolis; WHO/RPS/ACHR, Geneva), 129-146
62. Aguzzi, A., Blättler, T., Klein, M., Räber, A., and Brandner, S. (1998) Telencephalic Brain Grafts in the Study of Scrapie Pathogenesis In: *27. Hämophilie-Symposium, Hamburg 1996* (Eds. I. Scharrer and W. Scharrer).
63. Weissmann, C., Fischer, M., Raeber, A. J., Büeler, H., Sailer, A., Shmerling, D., Rüllicke, T., Brandner, S., and Aguzzi, A. (1998) The use of transgenic mice in the investigation of transmissible spongiform encephalopathies. In: *Prions and brain diseases in animals and humans* (Ed.: D.R.O. Morrison; Plenum Press: New York), 49-58
64. Aguzzi, A. and Brandner, S. (1998) Scrapie pathogenesis in brain grafts. In: *Prions and brain diseases in animals and humans* (Ed.: D.R.O. Morrison; Plenum Press: New York), 187-197
65. Aguzzi, A., Klein, M.A., Musahl, C., Räber, A.J., Blättler, T., Hegyi, I., Frigg, R., and Brandner, S. (1998) Use of brain grafts to study the pathogenesis of prion diseases. In: *Essays in Biochemistry: Molecular Biology of the Brain* (Ed.: S.J. Higgins; Portland Press: London), 133-146
66. Aguzzi, A., Blättler, T., Klein, M., Räber, A.J., Hegyi, I., Frigg, R., Weissmann, C., and Brandner, S. (1999) Neurotoxicity and neuroinvasiveness of prions in neuroectodermal transplants. In: *Prions: Molecular and Cellular Biology* (Ed.: David Harris; Horizon Scientific Press), 107-124
67. Weissmann, C., Raeber, A. J., Shmerling, D., Cozzio, A., Flechsig, E., and Aguzzi, A. (1999) The use of genetically modified mice in prion research. In: *Prions: Molecular and Cellular Biology* (Ed.: David Harris; Horizon Scientific Press), 87-106
68. Chiodi, F., Elovaara, I., Samuelsson, A., and Aguzzi, A. (1999) HIV-1-Enzephalopathie: Neuropathologie und Pathogenese. In: *Handbuch der molekularen Medizin* (Ed.: D. Ganten and K. Ruckpaul, Hrsg., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Band 5), 395-410
69. Aguzzi, A. (1999) HIV-1-Enzephalopathie: Neuropathologie und Pathogenese. In: *Handbuch der molekularen Medizin* (Ed.: D. Ganten and K. Ruckpaul, Hrsg., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Band 5), 395-410
70. Aguzzi, A. (1999) Ernst Jung-Preis für Medizin - Annahme und Dank. In: *Forschung und Klinik an der Schwelle zum 3. Jahrtausend* (Ed.: W. Siegenthaler und R. Haas, Georg Thieme Verlag Stuttgart)
71. Klein, M., Aguzzi, A. (1999) Involvement of B-cells in peripheral scrapie pathogenesis. In: *Risk Management in Blood Transfusion: The Virtue of Reality* (Ed.: C.Th. Smit Sibinga and H.J. Alter, Hrsg., Kluwer Academic Publishers, Volume 34), 133-140
72. Aguzzi, A., Klein, M., Flechsig, E., Frigg, R., Fischer, M.B., Huber, G.F., D'Angelo, M.G., Raeber, A.J., Röckl, Ch., Musahl, Ch., Furukawa, H., Glatzel, M., Hegyi, I., Rüllicke, Th., Weissmann, Ch., Brandner, S. (1999)

Pathophysiologie der Prionen-Krankheiten. In: *Neue Erkenntnisse in der Infektiologie* (Ed.: H. Lode und W. Siegenthaler, Georg Thieme Verlag Stuttgart)

73. Weissmann, C., Raber, A.J., Shmerling, D., Aguzzi, A., Manson, J.C. (1999) Knockouts, Transgenics, and Transplants in Prion Research. In: *Prion Biology and Diseases* (Ed.: Cold Spring Harbor Laboratory Press)

Im Text zitierte Literatur anderer Arbeitsgruppen:

- 1 Will R, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, 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.
- 2 Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996;383: 685-90.
- 3 Aguzzi A: Neuro-immune connection in spread of prions in the body? *The Lancet* 1997;349: 742-743.
- 4 Klein MA, Frigg R, Flechsig E, Raeber AJ, Kalinke U, Bluethmann H, Bootz F, Suter M, Zinkernagel RM, Aguzzi A: A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997;390: 687-90.
- 5 Vingerhoets FJ, Hegyi I, Aguzzi A, Myers P, Pizzolato G, Landis T: An unusual case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1998;51: 617-9.
- 6 Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, van Duijn C, Will RG: Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease . *Lancet* 1999;353: 1673-4.
- 7 Prusiner SB: Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95: 13363-83.
- 8 Aguzzi A: Pathogenesis of spongiform encephalopathies: an update. *Int.Arch.Allerg.Immunol.* 1996;110: 99-106.
- 9 Brown P, Preece MA, Will RG: "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease . *Lancet* 1992;340: 24-7.
- 10 Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gowland I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P: The same prion strain causes vCJD and BSE . *Nature* 1997;389: 448-50.
- 11 Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB: Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96: 15137-42.
- 12 Aguzzi A, Weissmann C: Spongiform encephalopathies: a suspicious signature. *Nature* 1996;383: 666-7.
- 13 Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T: Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease . *Ann Neurol* 1998;43: 32-40.
- 14 Windl O, Dempster M, Estibeiro JP, Lathe R, Desilva R, Esmonde T, Will R, Springbett A, Campbell TA, Sidle KCL, Palmer MS, Collinge J: Genetic Basis of Creutzfeldt-Jakob Disease in the United Kingdom - a Systematic Analysis of Predisposing Mutations and Allelic Variation in the Prnp Gene. *Human Genetics* 1996;98: 259-264.