

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung: eine rasch progrediente, tödliche Prionenkrankheit

Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) ist eine weltweit vorkommende, rasch progrediente, tödlich verlaufende Prionenkrankheit mit klinischen Symptomen der Demenz, motorischen Störungen, Myoklonien sowie periodischen triphasischen EEG-Komplexen. In den meisten Fällen kann die Diagnose erst post mortem gesichert werden. Eine wirksame Therapie ist bisher nicht bekannt.

Die nach H. G. Creutzfeldt (1920) und A. Jakob (1921) benannte neurodegenerative Erkrankung gehört zur Gruppe der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien und ist eine tödlich verlaufende Erkrankung des Zentralnervensystems beim Menschen. Sie wird durch ein übertragbares pathologisches Protein hervorgerufen, das als Prion bezeichnet wird (proteinaceous infectious agent). Das pathogene Protein hat die gleiche Aminosäuresequenz wie seine Isoform, das physiologisch vorkommende zelluläre Prionprotein, dessen Funktion bis heute nicht bekannt ist. Das pathogene

Prionprotein und das zellulär vorkommende Prionprotein unterscheiden sich letztlich nur in der Tertiärstruktur.

Das Prionprotein-Gen ist beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 lokalisiert. Das überwiegend im Gehirn vorkommende Prionprotein wird erst in Anwesenheit eines pathologischen Prionproteins über einen bisher nicht geklärten Mechanismus in seiner Konformation so verändert, dass es in nicht abbaubarer Form kumuliert. Das pathogene Prionprotein hat die Fähigkeit, die Umwandlung, durch die es selbst erzeugt wurde, im ZNS des Wirtsorganismus zu induzieren. Pathologisch-anatomisch kommt es zu einem kortikalen und subkortikalen Neuronenverlust, der mit einer reaktiven Gliose einhergeht, sowie zu spongiformen Gewebsveränderungen ohne entzündliche Reaktion.

■ ETWA 85% DER FÄLLE SIND SPORADISCH

Die CJD tritt sporadisch, familiär-hereditär oder iatrogen bedingt auf. Im Vordergrund steht die sporadische CJD (sCJD), die in etwa 85% der Fälle vorkommt und deren Ursache bisher weitgehend ungeklärt ist. Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 1:1.000.000 auf. Frauen erkranken im Verhältnis 1,5:1 häufiger als Männer. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 75 Jahren mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Die Inkubationszeit wird auf 10 bis 30 Jahre geschätzt, der Krankheitsverlauf beträgt bei 90% der

Patienten weniger als ein Jahr, bei 5% zwei Jahre.

In 10 bis 15% wird die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit autosomal-dominant vererbt (fCJD). Ursache für das bei der familiären Form nachweisbare pathologische Protein sind Punktmutationen innerhalb des Prionprotein-Gens. In einigen Fällen ist CJD iatrogen auf den Menschen übertragen worden (iCJD). Dies geschah durch Kornea- und Dura-transplantationen, durch den Gebrauch von EEG-Tiefenelektroden und anderen neurochirurgischen Instrumenten und durch Injektion von Wachstumshormonen, die aus menschlichen Hypophysen gewonnen worden waren. Bis 1994 gab es 62 Fälle einer iatrogenen Übertragung.

1996 wurden in Großbritannien erstmals Fälle einer bis zu diesem Zeitpunkt unbekannten neuen Variante der CJD (vCJD) beobachtet. Die vCJD tritt im Gegensatz zur sporadischen CJD bei jüngeren Patienten auf (Durchschnittsalter ca. 30 Jahre) und zeigt einen insgesamt längeren Krankheitsverlauf. Es wird angenommen, dass die vCJD mit der Aufnahme der Erreger der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) über die Nahrung im Zusammenhang steht.

■ ERSCHEINUNGSBILD DER BSE

1985 wurden in Großbritannien die ersten vereinzelt Fälle einer bisher unbekannten Rindererkrankung beobachtet, die mit zentralnervösen Degenerationen einhergingen. Im darauffolgenden Jahr wurde diese Erkrankung als eigenständige Erkrankung erkannt und als „bovine spongiforme Enzephalopathie“ bezeichnet. Als Infektionsquelle wurden ungenügend inaktivierte Tier- und Knochenmehle gefunden, die v. a. in der Mast und bei Milchkühen

Tab. 1: Diagnosestellung

Diagnose **wahrscheinlich**, wenn

- im EEG bi- oder triphasische Komplexe scharfer Wellen,
- progrediente Demenz von weniger als 2 Jahren Dauer,
- zwei der nachfolgend aufgeführten Symptome:
 - Visuelle u./o. cerebelläre Symptome (z.B. Gangunsicherheit),
 - pyramidale und/oder extrapyramidale Symptome,
 - Myoklonien,
 - akinetischer Mutismus.

Diagnose **möglicherweise zutreffend**, wenn die charakteristischen EEG-Veränderungen fehlen, aber die beiden anderen Kriterien erfüllt sind.

als Kraftfutter eingesetzt wurden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Rinder liegt bei vier bis sechs Jahren. Neben Verhaltensänderungen wie Ängstlichkeit oder Aggressivität treten Bewegungsstörungen auf, die zum plötzlichen Niederstürzen der Tiere führen können. Nach einer fortschreitenden Schwäche kommt es zum endgültigen Festliegen der Tiere. Eine Therapie gibt es nicht, die Krankheit endet immer tödlich. Aufgrund der Übertragbarkeit der Erkrankung – durch den Verzehr von BSE-infiziertem Rindergewebe und bestimmten Folgeprodukten aus Rindern – und wegen der typischen Veränderungen im Gehirn wird BSE zu den transmissiblen spongiformen Enzephalopathien gezählt.

Die meisten vCJD-Fälle wurden weltweit bislang in Großbritannien beschrieben. Über vereinzelte vCJD-Fälle wurde auch aus anderen europäischen Ländern sowie aus Kanada und den USA berichtet. In Deutschland ist bisher noch kein Fall von vCJD bekannt geworden.

■ „NEURASTHENE“ SYMPTOME ALS FRÜHWARNZEICHEN

Die Symptomatik entwickelt sich in drei Stadien. Das Prodromalstadium ist durch Schlaflosigkeit, Gedächtnis-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, erhöhte Reizbarkeit, vegetative Regulationsstörungen und in 30% auch durch Visusminderung und Nystagmus gekennzeichnet. Im 2. Stadium entwickelt sich eine fortschreitende Demenz, bei 80% der Kranken begleitet von Myoklonien, die auch als „startle reaction“ sensorisch ausgelöst werden und mit oder ohne Beziehung zu charakteristischen EEG-Veränderungen auftreten. Ferner finden sich Pyramidenbahnzeichen, cerebelläre Gangstörung und andere Kleinhirnsymptome sowie choreoathetotische Hyperkinesen.

Das Finalstadium ist durch Rigor und Spastik charakterisiert und mündet in einen Zustand von akinetischem Mutismus. Schließlich kommt es zur

Dezerebrationsstarre. Die Patienten versterben an einer Pneumonie oder vegetativen Regulationsstörungen.

Die Varianten der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung unterscheiden sich in Symptomatik und Verlauf. So tritt die so genannte „neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit“ in weit jüngem Erkrankungsalter auf und hat eine längere Krankheitsdauer. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Verhaltens- und Sensibilitätsstörungen, im weiteren Verlauf treten Myoklonien, andere motorische Störungen sowie Symptome einer Demenz auf. Ferner fehlen die periodischen Komplexe im EEG.

■ DIAGNOSE MEIST ERST POST MORTEM MÖGLICH

Charakteristisch sind periodische (1/s) bi- oder triphasische Sharp-wave-Komplexe im EEG, die im Vollbild der Erkrankung nach wiederholter Ableitung bei 90% der Patienten nachzuweisen sind. Im kranialen CT findet man eine unspezifische Hirnvolumenminderung. Das cMRT zeigt häufig in der T2-Gewichtung eine Signalanhebung in den Basalganglien. Im Liquor kann die neuronenspezifische Enolase (NSE) bestimmt werden. Die NSE ist unspezifisch, jedoch richtungsweisend und somit als Screeningparameter geeignet. Darüber hinaus gelingt es meist, das Protein 14-3-3 durch polyklonale Antikörper nachzuweisen. Die Spezifität soll bei Verdacht auf eine spongiforme Enzephalopathie über 90% betragen. Zusammen mit einer Erhöhung der neuronenspezifischen Enolase scheint hiermit die Möglichkeit gegeben zu sein, eine Frühdiagnose zu stellen. Eine Aussage über Schweregrad der Krankheit und Verlaufsdynamik ist damit jedoch ebenso wenig möglich wie der Rückschluss auf eine bestimmte Ätiologie.

Bei fehlendem Nachweis des Proteins 14-3-3 sollte allerdings keinesfalls die Diagnose Creutzfeldt-Jakob

Tab. 2: Diagnostik

- EEG
- CCT
- CMRT
- Liquor: NSE, 14-3-3 Protein
- Immunhistochemischer Nachweis
- Biopsie

ausgeschlossen werden. Die Diagnose kann letztendlich nur pathologisch-anatomisch (Biopsie) und immunhistochemisch gesichert werden.

Differenzialdiagnostisch müssen neben anderen genetischen Prion-Erkrankungen die wesentlich häufigeren mit Demenz verbundenen neurodegenerativen Krankheiten wie M. Alzheimer und Chorea Huntington sowie mitochondriale Enzephalopathien und M. Wilson in Betracht gezogen werden. Diese gehen jedoch nicht mit den für Creutzfeldt-Jakob-Krankheit typischen EEG-Veränderungen und selten mit Myoklonien einher.

■ BISHER NUR SYMPTOMATISCHE THERAPIEMAßNAHMEN

Eine kausale Therapie ist bisher nicht bekannt. Bei der familiären Form sollte eine genetische Beratung stattfinden. Bei Diagnosestellung ist die Einhaltung allgemeiner krankenhaushygienischer Maßnahmen ausreichend. Es besteht Meldepflicht bei Erkrankung und Tod.

Referenzzentrum: Prionforschungsgruppe Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel: 0551/39 – 6636 oder – 8401, Fax: 0551/39 – 7020; Untersuchungen der Patienten vor Ort und Untersuchung der Liquorparameter durch Mitglieder der Forschungsgruppe.

■ *Uta Eichmann,
Dr. med. Richard Mahlberg
Psychiatrische Universitätsklinik der
Charité im St. Hedwig-Krankenhaus
e-Mail: uta.eichmann@charite.de*