Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine menschliche Prionenerkrankung // Creutzfeldt-Jakob-Disease, a human prion disease

Klotz S, Gelpi E

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2020; 21 (1), 14-22

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

76. Jahrestagung
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DGNC
Joint Meeting mit der Französischen Gesellschaft für Neurochirurgie
© Westend61; naka – stock.adobe.com
2025
1.–4. Juni
HANNOVER
www.dgnc-kongress.de
Im Spannungsfeld zwischen Forschung und Patientenversorgung
PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
64. JAHRESTAGUNG
der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
10.–13. Juni 2026
Würzburg
© CTW Dietmar Denger/Kooto/KARL70

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine menschliche Prionenerkrankung

S. Klotz[1,2], E. Gelpi[1,2,3]

Kurzfassung: Prionenerkrankungen sind seltene und ausnahmslos letal endende neurodegenerative Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die durch das fehlgefaltete, übertragbare Prion-Protein ausgelöst werden. Diese Übertragbarkeit bringt Verunsicherung mit sich und ist der Grund, weshalb Prionenerkrankungen aktiv überwacht werden, um so eine unbeabsichtigte Übertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern. Man unterscheidet mehrere Prionenerkrankungen, welche wiederum diverse Ätiologien aufweisen.

Die häufigste Form der menschlichen Prionenerkrankungen ist die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Diese führt in ihrer klassischen Form zu einer rasch progredienten Demenz verbunden mit Bewegungsstörungen und bestimmten MRT-, EEG- und Liquor-Veränderungen. Eine krankheitsmodifizierende Therapie existiert derzeit noch nicht, weshalb die Fälle üblicherweise rasch zum Tode führen und auch erst dann eine definitive Diagnose gestellt werden kann. Interessanterweise können Prionenerkrankungen auch als sogenannte Modellerkrankungen für andere neurodegenerative Erkrankungen fungieren und sind daher von hohem Forschungsinteresse.

Schlüsselwörter: Neurodegeneration, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Prionenerkrankung

Abstract: Creutzfeldt-Jakob-Disease, a human prion disease. Prion diseases, also referred to as transmissible spongiform encephalopathies (TSE), are rare lethal neurodegenerative diseases in humans and animals which are caused by the misfolded, transmissible prion protein. The fact that these diseases are transmissible raises concern and shows why an active surveillance of prion diseases is crucial to prevent an inadvertent transmission between humans. Prion disease is an umbrella term for a group of different conditions with different etiologies which can clinically present in different ways. The most common is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In its classical form it presents with a rapid progressive dementia combined with movement disorders and certain MRI, EEG and CSF abnormalities. Currently, no disease-modifying therapies are known, which is why all cases are usually rapidly lethal and only then a definite diagnosis can be established. An interesting and scientifically challenging aspect of prion diseases is that they also constitute a model disease for other neurodegenerative diseases. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2020; 21 (1): 14–22.**

Keywords: Neurodegeneration, Creutzfeldt-Jakob disease, prion, TSE

Einleitung

Prionenerkrankungen, auch transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE), sind seltene, letale neurodegenerative Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die unter bestimmten Bedingungen übertragbar sind und dadurch einerseits für wissenschaftliche Faszination und andererseits für sozial-gesundheitliche Verunsicherung sorgen. Tatsächlich ist die Übertragbarkeit von Prionenerkrankungen in der Regel deutlich geringer als die erregerbedingter Erkrankungen. Nichtsdestotrotz ist eine aufmerksame epidemiologische Überwachung von Prionenerkrankungen unabdingbar, um eine ebensolche Übertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern. Unter dem Überbegriff Prionenerkrankungen werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, deren Kenntnis für die klinische Diagnose, aber auch für die Überwachung notwendig ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt von Prionenerkrankungen ist, dass diese auch als sogenannte Modellerkrankungen für andere neurodegenerative Erkrankungen fungieren.

Im Folgenden soll ein Überblick über Prionenerkrankungen mit dem Fokus auf die häufigste menschliche Prionenerkrankung, die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, gegeben werden.

Eingelangt am 29.11.2019, angenommen nach Review am 30.01.2020, Pre-Publishing Online am 28.02.2020

Aus dem [1]Klinischen Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; [2]Österreichischen Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen; [3]Neurological Tissue Bank of the Biobanc, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

Korrespondenzadresse: Ellen Gelpi, MD, PhD, EFN, Institute of Neurology, Medical University of Vienna, AKH [4]J, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Vienna, Austria, E-mail: ellen.gelpi@meduniwien.ac.at

Zum Prion-Protein

Die physiologische Form des Prion-Proteins, das sogenannte PrP^{c} (c für cellular, zellulär), ist ein kleines Glykoprotein der Zelloberfläche, das besonders in Synapsen angereichert ist. Bei Prionenerkrankungen kommt es zu einer sog. Konformationsänderung des Proteins. Das physiologische Prion-Protein besteht primär aus Alpha-Helices, die pathologische Form (verschiedene Nomenklaturen: PrP^{Sc}: Sc steht für Scrapie, eine Form von Prionenerkrankungen in Schafen; PrP^{D}: D steht für Disease-related, PrP^{TSE} steht für transmissible spongiform encephalopathy, PrP^{res} steht für Proteinase-K-resistent) besteht vermehrt aus Beta-Faltblatt-Strukturen (amyloidogen).

Das pysiologische PrP^{c} wird von der pathologischen Form des Prion-Proteins selbst in die pathologische Form gebracht. Aufgrund der Konformationsänderung verändern sich die Eigenschaften des Proteins. So wird die pathologische Form resistent gegen den Abbau durch Proteasen, insbesondere Proteinase K. Insgesamt ist das pathologische Prion-Protein resistenter gegen eine Vielzahl von Reinigungsmechanismen. Dies ist für den klinischen Alltag von Bedeutung, da Prionen gegen die üblichen Desinfektionsmaßnahmen resistent sind und auf besondere Vorsicht hinsichtlich einer Übertragung durch Risikoeingriffe geachtet werden muss.

Geschichte

Der Name der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung geht auf die Neurologen Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Maria Jakob zurück, die in den 1920er-Jahren die Erkrankung unabhängig voneinander als neue Krankheitsentität beschrieben haben [1, 2].

Scrapie, eine Prionenerkrankung von Schafen und Ziegen, war jedoch schon lange zuvor bekannt und wurde bereits im 18. Jahrhundert beschrieben [3]. Eine Übertragbarkeit zwischen den einzelnen Tieren wurde bereits damals vermutet, ohne jedoch einen klaren Mechanismus feststellen zu können.

Einen Meilenstein in der Geschichte der Prionenerkrankung stellte 1957 die Untersuchung von Kuru, einer Prionenerkrankung, die in Papua-Neuguinea auftrat und durch rituellen Endokannibalismus übertragen wurde, dar [4]. Verstorbene wurden im Rahmen eines Rituals von den Hinterbliebenen verspeist. Frauen und Kinder verspeisten üblicherweise das infektiöse Gehirn, weshalb die Erkrankung primär bei diesen auftrat [5]. Nachdem die kannibalistischen Praktiken eingestellt worden waren, wurden keine weiteren Fälle berichtet. Im Jahr 1959 stellte der Veterinärpathologe William John Hadlow erstmals eine Verbindung zwischen Scrapie und Kuru fest [6]. Wenngleich nun eine Verbindung zwischen diesen unterschiedlichen Prionenerkrankung erkannt wurde und die Übertragbarkeit der Erkrankung bereits bekannt war, so war das auslösende Agens noch unbekannt. Verschiedene Theorien wurden diesbezüglich aufgestellt und untersucht, bis schließlich im Jahr 1967 von Tikvah Alper und John Stanley Griffith die Hypothese eines übertragbaren Proteins geprägt wurde [7, 8]. 1982 gelang es schließlich Stanley Benjamin Prusiner, das pathologische Protein zu isolieren, wofür er schließlich auch den Nobelpreis erhielt [9]. Dieses pathologische Prion-Protein wurde schließlich als Prion, von „**Pro**teinacious **in**fectious particle", bezeichnet.

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelangte mit Auftreten der sogenannten neuen Variante der CJK (vCJK) in den 1990er Jahren durch Übertragung der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE), einer Prionenerkrankung bei Rindern, auf den Menschen, wieder in das Zentrum des öffentlichen Interesses und der Medien, da die leichtere Übertragbarkeit dieser Form der Prionenerkrankung für öffentliche Beunruhigung sorgte und noch immer sorgt [10]. In den letzten Jahren hat sich auch die „chronic wasting disease" bei Wildtieren insbesondere in Nordamerika und Kanada relativ weit verbreitet und wird bereits seit einer Weile überwacht [11]. Seither wurden die Prionenerkrankungen weiter charakterisiert, diverse Subtypen der einzelnen Erkrankungen definiert und neue Formen der Prionenerkrankungen beschrieben.

Beunruhigung & Missverständnisse

In Folge des Auftretens der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kam es in der Bevölkerung zu einer Beunruhigung im Hinblick auf Prionenerkrankung, da sich gezeigt hatte, dass es hierbei zu einer Übertragung über kontaminierte Lebensmittel und auch iatrogen über Blutprodukte kommen konnte [12]. Zudem wurden bei der vCJK, im Gegensatz zur sporadischen CJK, auch Prionen in lymphatischen Geweben wie Appendizes nachgewiesen, was zu einer vermehrten Beunruhigung und schließlich auch einer genaueren Überwachung und Sicherheitsmaßnahmen führte [13, 14]. In den meisten Ländern wurden infolgedessen auch nationale Referenzzentren zur epidemiologischen Überwachung von Prionenerkrankungen etabliert, um eine erneute solche Krise zu verhindern.

In Österreich wurde bisher kein Fall von vCJD registriert und trotz der tatsächlichen Übertragbarkeit der Prionenerkrankung im Allgemeinen sind diese Erkrankungen mit mehr Verunsicherung verbunden, als objektivierbar ist. Tatsächlich ist eine Übertragung der in Österreich bisher registrierten CJK-Formen nur in bestimmten außergewöhnlichen Situationen gegeben, nämlich nach Dura-mater-Transplantation. Weltweit wurden auch iatrogene Formen nach Verabreichung von humanem Wachstumshormon (vor 1985) oder Einzelfälle nach Cornea-Transplantation berichtet.

Es wurden entsprechende Richtlinien zum Schutz vor Übertragung der CJK vom Bundesministerium für Gesundheit erstellt [15]. Hierbei sei erwähnt, dass laut dem heutigen Wissensstand keine Gefahr der Übertragung bei pflegerischen Handlungen oder im zwischenmenschlichen Umgang mit erkrankten Personen besteht, anders als von der Allgemeinbevölkerung zum Teil angenommen wird. Nichtsdestotrotz ist angesichts des Auftretens neuer Erkrankungsformen stete Aufmerksamkeit und Überwachung von Prionenerkrankungen geboten.

Meldepflicht

Prionenerkrankungen sind meldepflichtig. Hierbei sind nicht nur Todesfälle, sondern auch Erkrankungs- und Verdachtsfälle an das Gesundheitsamt zu melden. Die Meldung erfolgt an das österreichische epidemiologische Melderegister (EMS), wie auch bei anderen meldepflichtigen Erkrankungen. Da eine neuropathologische Untersuchung zur endgültigen Diagnosesicherung notwendig ist, ist nach dem Ableben der Patienten die Durchführung einer Hirnobduktion verpflichtend. Dies ist nicht zuletzt bei Verdacht auf eine stattgehabte Übertragung auch von rechtlicher Bedeutung.

Ätiologie

Drei verschiedene Formen bzw. Ätiologien von Prionenerkrankungen wurden beschrieben. Die häufigste ist die sogenannte sporadische Form (ca. 80 %), für die keine klare Ursache bekannt ist. Zudem gibt es genetische Prionenerkrankungen (10–15 %) und schließlich auch erworbene Formen, einerseits iatrogen, andererseits durch kontaminierte Lebensmittel bzw. orale Aufnahme.

Sporadisch

Für die sporadischen oder auch idiopathischen Formen der CJK wurde bisher noch keine Ursache gefunden, sie tritt spontan auf. Risikofaktoren, abgesehen vom Alter, sind nicht bekannt. Es wird eine spontane Konversion von physiologischem zu pathologischem Prion-Protein oder eine spontane Mutation des Prion-Protein-Gens *(PRNP)* diskutiert.

Genetisch

Genetische Formen der Prionenerkrankungen werden durch Mutationen im Prion-Protein-Gen *(PRNP)*, welches in Chromosom 20 für das Prion-Protein kodiert, ausgelöst. Es sind über 30 verschiedene Mutationen bekannt [16]. Die häufigste Mutation ist die E200K-Mutation [16]. Genetische Formen müssen nicht zwangsläufig familiär auftreten, Spontanmutationen können gelegentlich vorkommen.

Die Phänotypen dieser Erkrankungen können sich unterschiedlich präsentieren. Einerseits kann ein der sporadischen CJK entsprechendes Krankheitsbild ausgelöst werden, andererseits kann auch ein völlig anderer Phänotyp wie die fatale familiäre Insomnie mit ausgeprägten Schlafstörungen, Dysautonomie, Ataxie und Agitation ausgelöst werden, oder auch eine langsam fortschreitende spastische Paraparese mit Ataxie und später Demenz, wie sie bei Gerstmann-Sträussler-Schein-

ker beschrieben wird. Interessanterweise variiert die Penetranz bei bestimmten genetischen Formen (insbesondere bei der E200K-Mutation) teilweise sehr [17, 18]. Auch der Erkrankungsbeginn kann selbst innerhalb derselben Familie variabel sein. Bisher konnte noch kein Faktor identifiziert werden, der dies verursacht.

Übertragene Form

Eine Übertragung über medizinische Prozeduren wie durch neurochirurgische Eingriffe oder menschliche (aus Leichen-Hypophysen extrahierten) Wachstumshormon-Gaben kann die seltene iatrogene Form der CJK hervorrufen [19]. Aufgrund amyloidogener Eigenschaften und der Stabilität des pathologischen Prion-Proteins, welches auch gerne an metallischen Oberflächen haftet, wird das neurochirurgische Instrumentarium durch die üblichen Reinigungsmechanismen nicht ausreichend dekontaminiert.

In Österreich wurden bisher insgesamt fünf Fälle von iatrogenen Formen festgestellt. Diese wurden durch Duratransplantationen und Wachstumshormon-Gaben (vor 1985) übertragen. Die Übertragbarkeit der Prionen variiert in den unterschiedlichen Geweben und zudem ist die Übertragbarkeit vom ätiologischen Subtyp und auch vom genetischen Hintergrund des Empfängers abhängig. So ist das Gewebe von Patienten mit vCJK infektiöser als jenes der sporadischen CJK, bzw. sind bei vCJK Gewebe infektiös, bei denen bei der sporadischen oder genetischen Erkrankung keine Gefahr der Übertragung besteht. Als wichtige Beispiele wären hierbei lymphatisches Gewebe oder auch Blutprodukte zu nennen, die bei vCJK infektiös sind, nicht hingegen bei sCJK oder gCJK [20, 21].

Eine wichtige Maßnahme zur Verhinderung solcher Fälle besteht in einer genauen Überwachung und Aufmerksamkeit durch die Kliniker. Um eine Übertragung zu verhindern, muss vor jedem Risikoeingriff eine Risikoanalyse durchgeführt werden und entsprechende Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Die vCJK stellt eine zumeist durch kontaminierte Nahrungsmittel übertragene Form der CJK dar. Als ursächlich wird eine Übertragung des Agens der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) der Rinder auf den Menschen gesehen [22]. Diese Erkrankung, die ihren Erkrankungsgipfel um die Jahrtausendwende hatte, mit seither stark rückläufigen Zahlen, trat überwiegend in Großbritannien auf. Insgesamt wurden bis Oktober 2019 232 Fälle registriert, wobei in den letzten 5 Jahren nur 3 Fälle berichtet wurden [23, 24]. Klinisch präsentieren sich Patienten mit vCJK üblicherweise anders als Patienten mit sporadischer CJK. Der Erkrankungsbeginn ist üblicherweise früher und die Erkrankungsdauer länger. Die Symptomatik beginnt meist mit psychiatrischen Symptomen, schmerzhaften Missempfindungen und einer Ataxie mit einem erst späteren Auftreten einer Demenz [24].

Eine weitere übertragene Form der Prionenerkrankungen ist die sogenannte Kuru-Krankheit, die in den 1950er Jahren in Papua-Neuguinea beschrieben wurde [6]. Ursächlich war hierbei ritualistischer Endokannibalismus, in Rahmen dessen auch Gehirne von Angehörigen der Verstorbenen verspeist wurden und dadurch die Erkrankung übertragen wurde. Seitdem die kannibalistischen Praktiken eingestellt wurden, kam es zu keiner weiteren Übertragung.

Epidemiologie

Die Inzidenz der CJK in Österreich ist mit etwa bei 2 Fällen/Million Einwohner/Jahr im Vergleich zu internationalen Zahlen an der höheren Grenze [25, 26]. Dies dürfte wohl primär an der aktiven Überwachung im Rahmen des Referenzzentrums für Prionenerkrankungen liegen. Klinische Verdachtsfälle werden so nicht nur durch die Kliniker, sondern auch durch das Referenzzentrum selbst an das Bundesministerium gemeldet und es wird bei Verdachtsfällen Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gehalten, um eine möglichst lückenlose Dokumentation zu gewährleisten. Das Ausmaß der aktiven Surveillance wurde bereits als grundlegender Faktor für eine erhöhte Prävalenz beschrieben [27]. Ein weiterer Faktor dürfte wohl auch die höhere Autopsie-Rate in Österreich sein. Besonders bei klinisch nicht eindeutigen Fällen ist eine Autopsie oftmals die einzige Möglichkeit, eine Diagnose zu stellen. So können in Österreich auch atypische Fälle von Prionenerkrankungen entdeckt werden, was für das tiefere Verständnis der Erkrankungen von ausgesprochener Wichtigkeit ist.

Bezüglich der Ätiologie ist die sporadische Form in Österreich mit > 90 % die häufigste Form. Genetische Fälle werden zuweilen beobachtet, iatrogen verursachte Fälle wurden bisher insgesamt 5 registriert und es gab bisher keinen Fall der vCJK.

Je nach Ätiologie weist die Erkrankung verschiedene Erkrankungsalter und auch eine unterschiedlich lange Erkrankungsdauer auf. Der Erkrankungsgipfel bei Patienten mit sporadischer CJK liegt um das 60. Lebensjahr. Es gibt jedoch auch – wenngleich selten – atypische Fälle in besonders alten Personen oder auch in Kindern [28]. Das jüngste beschriebene Kind mit sporadischer CJK erkrankte mit 11 Jahren [29]. Die älteste Person mit sporadischer CJK erkrankte mit 98 Jahren [30]. Die mediane Erkrankungsdauer der sporadischen CJK liegt bei 5 Monaten [29].

Klinische Symptome

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen können sich auf verschiedene Arten manifestieren, wenngleich ein bestimmter klassischer Phänotyp die häufigste und auch bekannteste Form darstellt. Dieser Subtyp, die sogenannte Heidenhain-Variante, ist gekennzeichnet durch eine rasche dementielle Entwicklung, kortikale Sehstörungen und Myoklonien. Allerdings können sich Patienten mit CJK auch andersartig präsentieren. Eine rasch progrediente Demenz ist ein wichtiges Hauptsymptom, kann jedoch auch erst später im Krankheitsverlauf auftreten. Je nach anatomischer Verteilung der neuropathologischen Veränderungen können Patienten auch primär eine ausgeprägte Ataxie, Schlafstörungen, Pyramidenbahnzeichen oder epileptische Anfälle aufweisen.

Ein wichtiger Punkt ist der rasche Befall verschiedener, auch anatomisch entfernter Systeme. Anhand bestimmter neuropathologischer und molekularbiologischer Muster können die unterschiedlichen Subtypen morphologisch, aber auch

Tabelle 1: Vergleich der molekularpathologischen Subtypen der sporadischen CJK anhand der Klinik sowie der neuropathologischen Veränderungen und des Verteilungsmusters (adaptiert nach [31]).

Molekularer Subtyp	Klassische klinische Symptomatik	Neuropathologie	Verteilung
MM1/MV1	Rasch progrediente Demenz, Sehstörungen, Parkinsonismus, Myoklonien	Kleinvakuolige Veränderungen in der grauen Substanz. Fein synaptisches PrP^{D}-Ablagerungsmuster	Primär kortikal, vor allem okzipital, geringer Stammganglien und Kleinhirn
MM2C/MV2C	Rasch progredientente Demenz, Myoklonien	Größere gröbere, konfluierende Vakuolen mit perivakuolär grobem PrP^{D}-Ablagerungsmuster	Primär kortikal
MV2K	Ataxie, Demenz, psychiatrische Symptome, längerer Verlauf	Mittelgroße Vakuolen in tiefen Rindenschichten, perineuronales, synaptisches und plaqueartiges PrP^{D}-Ablagerungsmuster Zudem PrP^{D}-Amyloid-Plaques im Kleinhirn.	Vor allem subkortikal, in kortikalen Bereichen eher tiefe Rindenschichten betroffen
MM2T	Schlafstörungen, Agitiertheit, Ataxie	Minimale spongiforme Veränderungen, geringe fein synaptische PrP^{D}-Ablagerung	Thalamus, untere Olive, Kleinhirn
VV1	Junge Patienten, Demenz	Klein bis mittelgroß-vakuoliges Muster, äußerst zartes bis fast fehlendes, fein-synaptisches PrP^{D}-Ablagerungsmuster	Kortikal und Stammganglien mit Aussparung von Hirnstamm und Kleinhirn
VV2	Ataxie, Demenz erst später im Verlauf	Mittelgroße Vakuolen in tiefen Rindenschichten, perineuronales, synaptisches und plaqueartiges PrP^{D}-Ablagerungsmuster	Primär subkortikal, prominente zerebelläre Beteiligung

Legende: M: Methionin; V: Valin; 1: PrP Typ1; 2: PrP Typ2; K: Kuru-type plaques; T: thalamic; C: cortical/confluent; PrP^{D}: disease related PrP

klinisch und radiologisch unterschieden werden. Die typische Symptomkonstellation wird in Tabelle 1 beschrieben.

Molekularpathologische Subtypen

Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann anhand molekularer Merkmale in unterschiedliche Subtypen unterteilt werden, die auch von klinischer Relevanz sind. Die molekularen Subtypen können anhand zweier Faktoren eingeteilt werden [31].

Einerseits ist ein bestimmter Polymorphismus auf Codon 129 des *PRNP* auf Chromosom 20 von Bedeutung. Abhängig davon, ob die Person an dieser Stelle Methionin- (MM) oder Valin-homozygot (VV) oder -heterozygot (MV) ist, leitet sich dadurch ein klinischer und neuropathologischer Subtyp ab. Die drei verschiedenen Varianten des Polymorphismus auf Codon 129 werden zur Subtypisierung kombiniert mit zwei Arten des Proteinase-K-resistenten Fragments des pathologischen Prion-Proteins, die anhand von ihrem Molekulargewicht und Glykosylierungsmuster im Western-Blot unterschieden werden können. So können Typ 1 (21 kDa) und Typ 2A (19 kDa) unterschieden werden. Durch Kombination dieser 2 Merkmale können somit 6 verschieden Subtypen unterschieden werden: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2. Da allerdings MM1 und MV1 sich neuropathologisch und klinisch nicht unterscheiden lassen, werden diese beiden unter einem Subtyp zusammengefasst. MM2 hingegen kann neuropathologisch in zwei verschiedenen Formen auftreten, je nachdem ob primär der Kortex (MM2C) oder der Thalamus (MM2T) betroffen ist. MV2 kann auch in 2 verschiedenen Formen auftreten (MV2K, mit unizentrischen PrP-Plaques im Kleinhirn [auch als „Kuru-type plaques“ bezeichnet, daher das K] und MV2C, von MM2C nicht unterscheidbar). Neuropathologisch lassen sich somit, auch unter Zuhilfenahme von immunhistochemischen Färbungen, diese verschiedenen Subtypen gut unterscheiden, die auch verschiedenen klinischen Phänotypen entsprechen (siehe Tabelle 1). Allerdings sind auch gewisse Mischformen der Subtypen bekannt, da zwei verschiedene PrP-Typen im selben Patienten vorhanden sein können, auf diese soll jedoch im Folgenden nicht genauer eingegangen werden.

Histologie

Die diversen Prionenerkrankungen zeigen unterschiedliche neuropathologische Veränderungen, anhand deren Muster unterschiedliche neuropathologische Subtypen definiert und unterschieden werden können. Bestimmte Merkmale ziehen sich allerdings durch die verschiedenen Subtypen und einen diese. Als wohl bemerkenswertester Aspekt finden sich in Prionenerkrankungen Gewebsauflockerungen im Bereich der grauen Substanz mit Ausbildung von Vakuolen, die dem Gewebe eine spongiforme, schwammartige Struktur verleihen. Die Ausbildung von Vakuolen stellt einen degenerativen Prozess in Neuronen dar, tritt bereits früh im Krankheitsverlauf auf und kann nur unter dem Mikroskop festgestellt werden [32]. Die Vakuolen können klein und einheitlich konfiguriert sein und so ein diffuses feinvakuoliges Muster aufweisen (Abb. 1A) oder es können sich grobe, konfluierende Vakuolen (Abb. 1D) zeigen. Zudem finden sich bei Prionenerkrankungen neben dem Neuronenverlust eine reaktive Astrogliose und Mikrogliaaktivierung [33]. Mittels immunhistochemischer Färbungen zur Visualisierung der Ablagerung des pathologischen Prion-Proteins im Gewebe können verschiedene Muster unterschieden werden. Man kann ein feinkörniges Muster in der grauen Substanz zwischen den Nervenzellen – das sogenannte synaptische Muster –, ein grobes fleckförmiges Muster um große konfluierende Vakuolen – perivakuolär –, eine perineuronale Ablagerung und PrP-Amyloid-

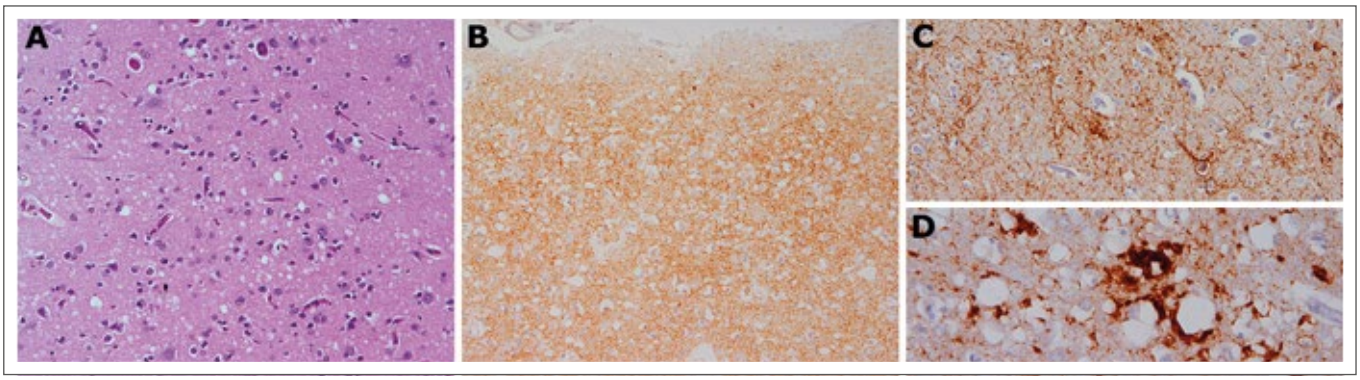

Abbildung 1: Charakteristische histologische Merkmale der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: **A:** Die kleinen Vakuolen zwischen den Nervenzellen entsprechen den sog. spongiformen Neuropilveränderungen. **B.** In der unmittelbaren Umgebung kommt es zu Ablagerungen des pathologischen Prion-Proteins, hier zeigt das braune Signal ein sog. diffus synaptisches Muster. Andere Ablagerungsmuster wie z. B. ein perineuronales **(C)** oder ein fleckförmiges perivakuoläres **(D)** weisen auf bestimmte molekulargenetische Subtypen der sporadischen CJK hin.

Plaques unterscheiden. Die entsprechenden Muster werden in Tabelle 1 und in Abbildung 1 gezeigt. Diese Muster können zur Unterscheidung der Subtypen herangezogen werden [34].

Diagnostik

Die Basis der Diagnostik bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob stellen neben einer detaillierten neurologischen Status- und Anamneseerhebung vor allem Liquoruntersuchungen, MRT und EEG dar.

Liquoruntersuchungen

14-3-3-Protein

Die Untersuchung des 14-3-3-Gamma-Proteins im Liquor stellt einen wichtigen Baustein bei Verdacht auf Prionenerkrankungen dar. Diese Gruppe von Proteinen zeigt eine hohe Konzentration in Neuronen und wird bei rasch progredientem Neuronenzerfall in den Liquorraum abgegeben und wird hier messbar [35]. Die Sensitivität dieses Markers ist mit etwa 90 % relativ gut, wenngleich die Spezifität mit etwa 80 % wohl suboptimal ist [36, 37]. Dies ist nicht verwunderlich, da ein Nachweis eines erhöhten 14-3-3-Proteins lediglich einen rasch progredienten Neuronenzerfall widerspiegelt und dies im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten kann (z. B. nach Schlaganfall oder Blutungen, Epilepsie, Enzephalitis). Andererseits ist an dieser Stelle auch anzumerken, dass eine negative Untersuchung eine CJK, besonders in atypischen Formen oder früh im Erkrankungsverlauf, nicht ausschließt [38]. Allenfalls ist das Ergebnis der 14-3-3-Protein-Untersuchung immer in Zusammenschau mit der Klinik, Differentialdiagnosen und den Möglichkeiten eines atypischen CJK-Krankheitsbildes zu bewerten.

RT-QuIC

Einen besonders spezifischen Marker stellt der sogenannte RT-QuIC-Assay dar („real time quaking induced conversion"). Hierbei wird direkt das pathologische Prion-Protein nachgewiesen bzw. dessen Vermögen, die pathologische Konformation in physiologischem Prion-Protein zu induzieren [39]. Entsprechend erwies sich diese Untersuchung als hochspezifisch und somit von ausgesprochen hoher klinischer Relevanz. Nichtsdestotrotz wurden, zumindest anekdotisch, falsch positive Fälle berichtet, weshalb ein positiver RT-QuIC für eine definitive Diagnose derzeit noch nicht ausreichend ist [40]. Die Sensitivität der Untersuchung wird mit etwa 90 % angegeben, d.h. dass nicht alle CJK-Subtypen mit diesem Test erfasst werden können [41]. Üblicherweise wird die Untersuchung mittels Liquor durchgeführt, allerdings konnte gezeigt werden, dass auch eine Untersuchung aus Nasenmukosa mittels eines Bürstenabstrichs gemacht werden kann [42].

Andere Liquoruntersuchungen

Weitere Marker aus dem Liquor können zur Diagnostik der CJK herangezogen werden. Hierbei wäre insbesondere die Gesamt-Tau-Konzentration zu nennen, welche bei CJK üblicherweise stark erhöhte Werte anzeigt. Dies korreliert mit der 14-3-3-Proteinuntersuchung, da auch die Gesamt-Tau-Erhöhung einen raschen Neuronenzerfall widerspiegelt. Ebenso spiegeln weitere Biomarker wie „Neurofilament-light chain" und „alpha-Synuclein" einen Neuronenzerfall wider und sind daher bei CJK erhöht [43].

Magnetresonanztomographie

Eine weitere wichtige Untersuchungsmodalität stellt die MRT-Untersuchung dar. Hierbei sind diffusionsgewichtete (DWI) und FLAIR-Sequenzen von besonderer Relevanz [44]. Typischerweise finden sich bei Prionenerkrankungen Diffusionsstörungen im Bereich der Stammganglien und einer kortikalen Region gleichzeitig oder über mindestens drei kortikalen Regionen (Abb. 2). Erfahrungsgemäß lassen sich mittels MRT solche Veränderungen, sofern vorhanden, in einem relativ frühen Stadium, teilweise sogar in einem präklinischen Stadium nachweisen [45].

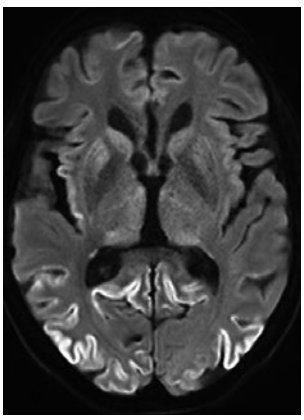

Abbildung 2: Typische MRT-Veränderungen bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Diffusionsstörungen im Bereich der Stammganglien und verschiedener kortikaler Regionen. (Die Bilder wurden freundlicherweise von Prof. G. Kasprian, MUW, zur Verfügung gestellt.)

EEG

EEG-Untersuchungen können ebenfalls zur Diagnosestellung einer CJK beitragen. Typischerweise finden sich periodische triphasische Komplexe, wobei häufiger eine diffuse Verlangsamung beobachtet wird [46]. Diese Untersuchung weist eine Sensitivität von etwa 60 % bei einer Spezifität von 74 % auf [46, 47]. Die Sensitivität scheint auch vom Untersuchungszeitpunkt sowie auch von den diversen Subtypen beeinflusst zu werden, wobei der klassische MM1-Subtyp öfter als die anderen Subtypen ein klassisches EEG-Bild aufweist [47].

Biopsie

Eine Gehirnbiopsie stellt eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik von Prionenerkrankungen dar und sollte nur im Falle einer therapierbaren Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden. Im Falle einer CJK würde auf eine Diagnosesicherung keine unmittelbare Konsequenz folgen, sodass ein invasiver Eingriff lediglich eine Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten und eine potentielle Gefahr aufgrund der Übertragbarkeit entstünde.

Diagnosekriterien für die Überwachung der CJK

Eine definitive CJK-Diagnose kann lediglich durch eine Hirngewebsuntersuchung, üblicherweise post mortem, gestellt werden. Da die Biopsie hierfür nicht indiziert ist, wird in den meisten Fällen zu Lebzeiten keine definitive Diagnose gestellt. Zur klinischen Diagnosestellung werden daher einerseits klinische Informationen und andererseits Zusatzuntersuchungen herangezogen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer sporadischen CJK anhand der epidemiologischen Überwachungs-Kriterien beurteilt, die im Folgenden erläutert werden [48].

Klinische Symptome:
I: Rasch fortschreitende Demenz
II: 1) Myoklonien
2) zerebelläre oder visuelle Symptome
3) pyramidale oder extrapyramidale Zeichen
4) akinetischer Mutismus

Zusatzuntersuchungen:
A: EEG: periodische Komplexe mit triphasischen Wellen
B: MRT mit DWI oder FLAIR: Signalalterationen in Basalganglien oder kortikale Signalalterationen (mind. 2 Regionen temporal, parietal und/oder okzipital)
C: Liquor: 14-3-3 und/oder RT-QuIC positiv

Definitive sporadische CJK:
Neuropsychiatrische Erkrankung + neuropathologischer / immunhistochemischer / biochemischer Nachweis einer Prionenerkrankung

Wahrscheinliche sporadische CJK:
Klinik (I + mind. 2 von II) + mind. 1 Zusatzuntersuchung (A / B / C)
Neuropsychiatrische Erkrankung + RT-QuIC positiv

Mögliche sporadische CJK:
Klinik (I + mind. 2 von II)

Differentialdiagnose

Eine Abklärung etwaiger behandelbarer Differentialdiagnosen ist bei der CJK von besonderer Bedeutung. Verschiedenste Erkrankungen können ein CJK-ähnliches Zustandsbild auslösen. Einerseits sind hier andere neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise eine Demenz mit Lewy-Körperchen oder eine Alzheimer-Demenz, seltener auch atypische Parkinsonsyndrome wie etwa Multisystematrophie oder progressive supranukleäre Paralyse zu nennen. Diese Erkrankungen können gelegentlich einen raschen Verlauf aufweisen, aber auch beispielsweise durch Komorbiditäten wie Infekte oder metabolische Entgleisungen exazerbieren. Auch entzündliche Prozesse wie Autoimmunenzephalitiden sind als wichtige Differentialdiagnose zu nennen. Auch erregerbedingte Enzephalitiden wie die Herpes-Enzephalitis können ein CJK-ähnliches Bild auslösen. Zudem soll an maligne Prozesse wie Metastasen, Lymphome oder neoplastische Meningeosen gedacht werden. Vaskuläre Prozesse wie Mikroinfarkte können ebenfalls diverse klinische Phänotypen aufweisen. Metabolische Erkrankungen und Mangelzustände wie die Wernicke-Enzephalopathie oder Pellagra stellen ebenso wichtige Differentialdiagnosen dar [49, 50].

Risikoanalyse

Wie bereits beschrieben, ist bei jeder geplanten Intervention bei Patienten mit Verdacht auf CJK eine Risikoanalyse aufgrund der Übertragbarkeit von Prionenerkrankungen von klinischer und auch juristischer Relevanz. So muss vor jedem invasiven Eingriff eine Risikoevaluierung durchgeführt werden. Hierbei müssen einerseits Risikoeingriffe und Risikopatienten identifiziert und gegebenenfalls entsprechende Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden. Wichtig ist hierbei, dass nicht alle Gewebearten die gleiche Infektiösität aufweisen und somit nicht alle invasiven Eingriffe eine Risikooperation darstellen. Als potentielle Risikoeingriffe werden bei der sCJK primär solche eingestuft, die ZNS-Gewebe betreffen. Richtlinien zum Schutz vor Übertragung von Prionenerkrankungen bei invasiven Eingriffen wurden vom Bundesministerium für Gesundheit publiziert (https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/krankenhaushygiene/HygMappe/Richtlinien/CJK_Richtlinie_19_01_2016.pdf) und werden regelmäßig aktualisiert.

Ein wichtiger Aspekt ist der Umgang im klinischen Alltag und in der Pflege bei Patienten mit Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Hierbei herrscht teilweise große Verunsicherung, was die Infektiösität der Patienten anbelangt. Diesbezüglich kann Entwarnung gegeben werden, so besteht keine Gefahr der Übertragung durch pflegerische Maßnahmen. Es müssen daher keine gesonderten Maßnahmen, abgesehen von den üblichen Hygienemaßnahmen im Umgang mit Patienten, getroffen werden.

Therapie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen wurden bisher noch keine krankheitsmodifizierenden Therapien für Prionenerkrankungen entdeckt. Alle Fälle verlaufen ausnahmslos letal. Dies dürfte zumindest zum Teil auch der Seltenheit der

Erkrankung und dem üblicherweise rapiden Krankheitsverlauf, der eine rechtzeitige Intervention erschwert, geschuldet sein.

Die wohl bekannteste Therapie im Kontext von Prionenerkrankungen ist die Therapie bzw. Therapieversuche mit Doxycyclin. Diese zeigte in kleinen Studien oder Case-reports eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung [51–53]. Als Basis hierfür dient eine Studie, die eine eingeschränkte Infektiösität des pathologischen Prionproteins nach Applikation von Tetrazyklinen in vitro gezeigt hatte [54]. In einer italienischen Kohorte von Patienten mit genetisch verifizierter FFI läuft derzeit eine prospektive Studie mittels Doxycyclin in noch asymptomatischen *PRNP*-Mutations-Erbträgern. Erste Resultate werden im Jahr 2024 erwartet [55].

Mehrere Fallberichte und auch Fallserien existieren, in denen Pentosan-Polysulfat (PPS), ein Polysaccharid, als experimentelle Therapie mittels Dauerinfusion intrathekal verabreicht wurde und teilweise einen gewissen positiven Effekt im Sinne einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu einer historischen Kohorte bzw. eine Verminderung der pathologischen PrP-Ablagerung in der neuropathologischen Untersuchung [56, 57] zeigte. Diese Ergebnisse werden allerdings einerseits durch die Tatsachen relativiert, dass lediglich Fallberichte existieren und andererseits, dass die intrathekale Dauerinfusion einen invasiven Eingriff mit einer Reihe potentieller Komplikationen darstellt.

Weitere Therapieversuche mittels Quinacrin, einem Anti-Malaria-Medikament, welches in vitro eine Elimination von Prionen gezeigt hatte, konnte keinen Benefit zeigen [58–60]. Eine placebokontrollierte Studie zu Flupirtin, einem Analgetikum, konnte eine Verbesserung der Kognition in Patienten mit CJK ohne Verlängerung des Überlebens zeigen [61]. Es existieren auch Fallberichte zu Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in CJK-Patienten mit markanter psychiatrischer Symptomatik, die zumindest transient eine Verbesserung der Symptomatik zeigten [62, 63]. Eine Hoffnung liegt derzeit in der Entwicklung von Immuntherapien und Vakzinen [64].

Letztlich sind zum jetzigen Zeitpunkt die supportiven Therapien die einzigen Therapiemaßnahmen, die routinemäßig bei allen Patienten angewendet werden sollten. Ein Fallbericht beschrieb die potentiell positiven Auswirkungen von Kunst-Therapie auf Patienten mit CJK [65]. Zur Therapie von Myoklonien können Clonazepam, Valproat oder auch Levetiracetam eingesetzt werden. Eine aktive oder passive Mobilisation, antianalgetische Therapien sowie psychologische Betreuung können und sollen eingesetzt werden.

Einen besonders wichtigen Aspekt stellt die soziale Betreuung und Sicherstellung einer umfassenden und kompetenten palliativen Pflege dar. Aufgrund des raschen Krankheitsverlaufs stehen Erkrankte und vor allem auch Angehörige vor einem organisatorischen Problem. Eine entsprechende Versorgung soll also rechtzeitig von den behandelnden Ärzten bzw. Sozialarbeitern geplant werden.

Modellerkrankung Creutzfeldt-Jakob

Prionenerkrankungen werden als Modell für andere neurodegenerative Erkrankungen diskutiert. Es wird hierbei bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen auch von einer sogenannte Proteinopathie, also eine durch pathologische Proteine ausgelöste Erkrankung, ausgegangen (z. B. Tau, Alpha-Synuclein, Beta-Amyloid, TDP43) sowie von einem sogenannte „prion-like spreading“ [66]. So zeigt sich hierbei im Gehirn eine progrediente Ausbreitung der pathologischen Proteinablagerungen entlang der zusammengeschalteten Neuronen bzw. Regionen, was zu der progredienten Symptomatik führt. Für einige solcher Proteinopathien wie beispielsweise die Parkinsonerkrankung oder die Alzheimer-Erkrankung sind folglich Stadien der Erkrankung definiert worden [67]. Interessant hierbei ist, dass die Ausbreitung der Pathologie zumeist demselben Muster folgt und sich progredient im ZNS ausbreitet. Dieses Ausbreiten der Erkrankung mit progredienter Proteinfehlfaltung legt eine Übertragbarkeit von einer auf die nächste Zelle nahe [68]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht gezeigt. Daher wird von vielen Autoren lieber der Begriff „Proteinopathien“ und „protein spreading“ verwendet und das Konzept Prion nur den übertragbaren Erkrankungen wie CJK überlassen, um Missverständnisse und unnötige Unruhe im öffentlichen Gesundheitssystem zu vermeiden. Die zwischenmenschliche Übertragbarkeit anderer neurodegenerativer Erkrankungen als Prionenerkrankung dürfte wohl entsprechend epidemiologischen Daten nicht vorhanden sein.

Relevanz für die Praxis

Grundlegendes Wissen über Prionenerkrankungen ist nicht nur für Neurologen von Bedeutung. Auch anderen Disziplinen sollten diese Erkrankungen bekannt sein, um so Risikogruppen identifizieren zu können. Dies scheint besonders für chirurgische Berufe von Bedeutung zu sein, da eine Risikoanalyse im Hinblick auf eine potentielle Übertragbarkeit unabdingbar ist. Auch im Hinblick auf potentielle neu auftretende Prionenerkrankungen und als Modellerkrankung für andere neurodegenerative Erkrankungen sind Prionenerkrankungen bedeutsam.
Das Österreichische Referenzzentrum für Prionenerkrankungen (ÖRPE) soll als Ansprechpartner für Kliniken in jeglichen Belangen dienen. Auch Betroffene und Angehörige können hierbei Informationen und Beratung erhalten, um eine möglichst umfassende Betreuung zu ermöglichen. Die individuelle Patientenbetreuung soll mit den intensiven Forschungsbemühungen in diesem Feld Hand in Hand gehen, um das Wissen im Bereich dieser verheerenden Erkrankung zu erweitern, um letztendlich nicht nur die frühzeitige Diagnostik, sondern auch die therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern.

Danksagung

Das ÖRPE wird vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz gefördert. Wir bedanken uns bei allen zuweisenden Ärztinnen/Ärzten und Kliniken für die gute langjährige Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt den ehemaligen ÖRPE-Leitern Prof. Gabor Kovacs und Prof. Herbert Budka sowie auch Prof. Johannes Hainfellner, Prof. Thomas Ströbel, Prof. Günther Regelsberger, den aktuellen und ehemaligen ÖRPE-Mitgliedern, allen biomedizinischen

Analytikern für die gewissenhafte Probenaufarbeitung sowie dem administrativen Personal. Zudem danken wir Herrn Prof. Kasprian für die Zurverfügungstellung von MRT-Bildern. Ellen Gelpi bekommt Fördermittel des Medizinisch-Wissenschaftlichen Fonds des Bürgermeisters der Bundeshauptstadt Wien für das Projekt Nr. 18097.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Priv.-Doz. Dr. Ellen Gelpi

Studium der Humanmedizin in Barcelona, Katalonien, Spanien. Fachärztin für Neurologie (Barcelona, 2001) und Neuropathologie (Wien, 2007) mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen und auch in diesem Bereich habilitiert. Leiterin der Brain Bank in Barcelona von 2009–2017, Leiterin von ÖRPE seit Juni 2019.

Dr. med. univ. Sigrid Klotz

Studium der Humanmedizin 2012–2018 an der Medizinischen Universität Wien. Seit Januar 2018 Mitarbeiterin des Österreichischen Referenzzentrums zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen. Basisausbildung an der Universitätsklinik für Neurologie, Meduni Wien. Seit Oktober 2019 Ausbildung zum Facharzt für Neuropathologie und PhD-Studium im Bereich Neurodegeneration am Klinischen Institut für Neurologie, Meduni Wien.

Literatur:

1. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr 1920; 57: 1–18.

2. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde – (Spastische Pseudosklerose – Encephalomyclopathie mit disseminierten Degenerationsherden.). Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr 1921; 64: 147–228.

3. Schneider K, Fangerau H, Michaelsen B, Raab WHM. The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie. Brain Res Bull 2008; 77: 343–55.

4. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "Kuru" in the native population. N Engl J Med 1957; 257: 974–8.

5. Whitfield JT, Pako WH, Collinge J, Alpers MP. Mortuary rites of the South Fore and kuru. Philos Trans R Soc B Biol Sci 2008; 363: 3721–4.

6. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. Lancet 1959; 274: 289–90.

7. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature 1967; 214: 764–6.

8. Griffith JS. Self-replication and Scrapie. Nature 1967; 215: 1043–4.

9. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136–44.

10. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–5.

11. Williams ES. Chronic Wasting Disease. Vet Pathol 2005; 42: 530–49.

12. Llewelyn C, Hewitt P, Knight R, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363: 417–21.

13. Budka H. Editorial: The European Response to BSE: A Success Story. EFSA J 2016; 9: 1–3.

14. Gill O, Spencer Y, Richard-Loendt A, Kelly C, Dabaghian R, Boyes L, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. BMJ 2013; 347: f5675.

15. Arbeitskreis CJK des BMG. Richtlinie für den Schutz vor einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei invasiven Eingriffen Risikoanalyse und Risikomanagement 2016; 1–18.

16. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, Van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. Hum Genet 2005; 118: 166–74.

17. Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, Korczyn A. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. Neurology 1994; 44: 1683–6.

18. D'Alessandro M, Petraroli R, Ladogana A, Pocchiari M. High incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in rural Calabria, Italy. Lancet 1998; 352: 1989–90.

19. Brown P. Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. Pediatrics 1988; 81: 85–92.

20. Brown P. The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. Neurology 1988; 38: 1135–7.

21. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease. Am J Pathol 2004; 164: 143–53.

22. Budka H, Will R. The end of the BSE saga: do we still need surveillance for human prion diseases? Swiss Med Wkly 2015; 145: 4546.

23. www.eurocjd.ed.ac.uk. https://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance data 1.html#vcjd-cases.

24. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47: 575–82.

25. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology 2005; 64: 1586–91.

26. Gelpi E, Heinzl H, Hoftberger R, Unterberger U, Strobel T, Voigtlander T, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Austria: an autopsy-controlled study. Neuroepidemiology 2008; 30: 215–21.

27. Klug GMJA, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1372–7.

28. Corato M, Cereda C, Cova E, Ferrarese C, Ceroni M. Young-onset CJD: age and disease phenotype in variant and sporadic forms. Functional Neurology 2006; 21: 211.

29. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Brain 2004; 127: 2348–59.

30. Buganza M, Ferrari S, Cecchini ME, Orrico D, Monaco S, Zanusso G. The oldest old Creutzfeldt-Jakob disease case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1140–2.

31. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224–33.

32. Liberski PP, Sikorska B, Hauw JJ, Kopp N, Streichenberger N, Giraud P, et al. Ultrastructural characteristics (or evaluation) of creutzfeldt-jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases. Ultrastruct Pathol 2010; 34: 351–61.

33. Kovacs GG, Budka H. Molecular pathology of human prion disease. Int J Mol Sci 2009; 10: 979–99.

34. Gelpi E, Kovacs GG. Prion diseases: A primer for general pathologists. Diagnostic Histopathol 2011; 17: 217–24.

35. Aitken A, Collinge DB, van Heusden BPH, Isobe T, Roseboom PH, Rosenfeld G, et al. 14-3-3 Proteins: a highly conserved, widespread family of eukaryotic proteins. Trends Biochem Sci 1992; 17: 498–501.

36. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012; 79: 1499–506.

37. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2006; 67: 637–43.

38. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63: 436–42.

39. Green AJE, Zanusso G. Prion protein amplification techniques. Handbook of Clinical Neurology 2018; 153: 357–70.

40. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, et al. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. Prion 2017; 11: 284–92.

41. McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, Wilham JM, Appleford NE, Mallinson G, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2012; 72: 278–85.

42. Bongianni M, Orrù C, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G, et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. JAMA Neurol 2017; 74: 155–62.

43. Thompson AGB, Mead SH. Review: Fluid biomarkers in the human prion diseases. Mol Cell Neurosci 2019; 97: 81–92.

44. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. Eur Radiol 2007; 17: 1200–11.

45. Verde F, Ticozzi N, Messina S, Calcagno N, Girotti F, Maderna L, et al. MRI abnormalities found 1 year prior to symptom onset in a case of Creutzfeldt–Jakob disease. J Neurol 2016; 263: 597–9.

46. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, De Pedro Cuesta J, Knight RSG, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 55: 811–5.

47. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, Van Duijn C, Poleggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2006; 129: 2278–87.

48. Unit NCR& S. PROTOCOL Surveillance of CJD in the UK 2017; Version 4: 1–85.

49. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. Pract Neurol 2017; 17: 113–21.

50. Grau-Rivera O, Gelpi E, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, et al. Clinicopathological correlations and concomitant pathologies in rapidly progressive dementia: a brain bank series. Neurodegener Dis 2015; 15: 350–60.

51. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: A double-blinded randomised phase II and observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 119–25.

52. Assar H, Topakian R, Weis S, Rahimi J, Trenkler J, Höftberger R, et al. A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycyclin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 816–8.

53. Al-Ansari A, Robertson NP. Creutzfeldt–Jacob disease: new directions in diagnosis and therapeutics. J Neurol 2017; 264: 1029–31.

54. Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, et al. Tetracyclines affect prion infectivity. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10849–54.

55. Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, et al. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. Prion 2015; 9: 75–9.

56. Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J. Intraventricular pentosan polysulphate in human prion diseases: An observational study in the UK. Eur J Neurol 2008; 15: 458–64.

57. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: Clinical trial against prion diseases: Symposium: Prion diseases – Updated. Neuropathology 2009; 29: 632–6.

58. Haïk S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al. Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. Neurology 2004; 63: 2413–5.

59. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. Lancet Neurol 2009; 8: 334–44.

60. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2013; 81: 2015–23.

61. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. Neurology 2004; 62: 714–8.

62. Grande I, Fortea J, Gelpi E, Flamarique I, Udina M, Blanch J, et al. Atypical Creutzfeldt-Jakob disease evolution after electroconvulsive therapy for catatonic depression. Case Rep Psychiatry 2011; 2011.

63. Goetz KL, Price TRP. Electroconvulsive therapy in Creutzfeldt-Jakob disease. Convuls Ther 1993; 9: 58–62.

64. Panegyres P, Burchell JT. Prion diseases: immunotargets and therapy. ImmunoTargets Ther 2016; 5: 57–68.

65. Shrestha R, Trauger-Querry B, Loughrin A, Appleby BS. Visual art therapy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case study. Neurocase 2016; 22: 243–7.

66. Kovacs GG, Breydo L, Green R, Kis V, Puska G, Lorincz P, et al. Intracellular processing of disease-associated α-synuclein in the human brain suggests prion-like cell-to-cell spread. Neurobiol Dis 2014; 69: 76–92.

67. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239–59.

68. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tetang G, Duyckaerts C, Courade J-P, et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. Acta Neuropathol 2019; 1: 1–23.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**