

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Übertragbare spongiforme

Enzephalopathien

Jarius Ch, Budka H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (2), 7-17

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,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

Ch. Jarius, H. Budka

Klinisches Institut für Neurologie, Universität Wien, AKH und Österreichisches Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen

ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

Transmissible spongiform encephalopathies

Summary

Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) or prion diseases are rare fatal neurodegenerative disorders affecting humans and mammalian animals.

Within the last years these diseases caused increasing public interest, because of the epidemic occurrence of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in Great Britain and BSE as the probable origin of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) in man. Consequently, these facts produce enormous social, political and economic implications.

Human TSE's include sporadic, accidentally acquired and genetic forms.

Although there are very useful diagnostic tools like 14-3-3 protein determination in cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging, the clinical diagnosis has remained a diagnosis of suspicion with formal surveillance criteria for "probable" and "possible" CJD. The definite diagnosis relies on neuropathology at autopsy, or rarely brain biopsy, demonstrating pathological prion protein (PrP^{Sc}) deposits in diseased brain tissue. Handling of possibly infectious tissue requires certain precautions and decontamination procedures.

Keywords: transmissible spongiform encephalopathies, clinical criteria, diagnosis, decontamination

seit Jahrhunderten bekannte sogenannte Traberkrankheit oder Scrapie bei Schafen und Ziegen sowie die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern, deren Entstehung durch alimentäre Übertragung angenommen wird.

Verschiedene Entitäten mit unterschiedlicher Entstehungsweise liegen beim Menschen vor; die weitaus häufigste Form ist die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; sie wurde erstmals vor über 80 Jahren als progressive Enzephalopathie beschrieben [1].

10–15 % aller menschlichen ÜSE sind familiäre Erkrankungen, darunter die Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS) und die Fatale Familiäre Insomnie (FFI).

Im Laufe der Zeit traten auch iatrogenne Krankheitsfälle beim Menschen nach Verabreichung menschlicher Hormone und nach Duratransplantation auf, weiters zeigte sich in den 50er Jahren Kuru als Folge von rituellem Kannibalismus im Bergland von Papua-Neuguinea.

Der Nachweis einer tierexperimentellen Übertragung durch zerebrale Inokulation von erkranktem menschlichem Hirngewebe wurde erstmals von D. Carleton Gajdusek 1966 erbracht [2]. Das einzigartige an den humanen Erkrankungen ist somit, daß sie sowohl übertragbar sind als auch als hereditäre Erkrankungsformen vorliegen können.

Das gemeinsame Charakteristikum aller ÜSE stellen mikroskopisch feinvakuoläre (spongiforme) Gewebeveränderungen, vorwiegend in der Groß- und Kleinhirnrinde, dar, daneben finden sich in unterschiedlicher Ausprägung Nervenzellverlust und Glia vermehrung (Abb. 1).

ZUSAMMENFASSUNG

Übertragbare spongiforme Enzephalopathien (ÜSE) oder Prionenerkrankungen sind seltene neurodegenerative Erkrankungen, die bei Menschen und Säugetieren auftreten können und zum Tod führen. Seit den letzten Jahren sind diese Erkrankungen zunehmend in den Mittelpunkt öffentlichen Interesses gerückt aufgrund des epidemischen Auftretens der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) bei Rindern in Großbritannien und der Wahrscheinlichkeit einer alimentären Übertragung auf den Menschen in Form der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), was weitreichende gesundheitspolitische und wirtschaftliche Probleme mit sich zieht.

Die ÜSE beim Menschen umfassen sporadische, akzidentell erworbene und hereditäre Formen. Obwohl bereits bewährte Untersuchungsmetho-

den zur Verfügung stehen, wie 14-3-3-Proteinbestimmung im Liquor und Magnetresonanztomographie, stellt die klinische Diagnose nur eine Verdachtsdiagnose dar, für die definierte Überwachungskriterien eine Einteilung in „wahrscheinliche“ und „mögliche“ CJK erlauben; die definitive Diagnose erfolgt neuropathologisch durch den Nachweis des pathologischen Prionproteins (PrP^{Sc}) im Gehirn im Rahmen einer Autopsie, in seltenen Fällen auch durch Hirnbiopsie. Der Umgang mit Untersuchungsmaterial von Patienten mit Verdacht auf ÜSE erfordert bestimmte Vorsichts- und Dekontaminationsmaßnahmen. *J Neurol Neurochir Psychiatr 2002; 3 (2): 7–17.*

EINLEITUNG

Zu den tierischen übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (ÜSE) zählen vor allem die bereits

MOLEKULARGENETISCHE GRUNDLAGEN

Der Begriff „Prion“ stammt von Stanley B. Prusiner und steht für „proteinaceous infectious particle“. Die von ihm unterstützte Protein-only-Hypothese besagt, daß nur ein Protein als Krankheitserreger fungiert, das sich anscheinend ohne nachweisbare Nukleinsäure replizieren kann bzw. die Umwandlung eines nichtpathogenen Proteins in eine pathogene proteaseresistente Form katalysieren kann [3]. Das zelluläre Prionprotein (PrP^c) liegt in nichtpathogener Form als diglykosyliertes Membranprotein in unterschiedlichem Ausmaß in den Körperzellen – prädominant in Zellen des zentralen Nervensystems – eines jeden Menschen vor. Im Magnetresonanzbild besteht das mehrfach gefaltete Carboxy-Ende dieses Proteins aus drei Alphahelizes und zwei kurzen, antiparallelen Faltblattstrukturen, während ein regellos strukturiertes Segment am N-Terminus vorliegt. Im erkrankten Hirn reichert sich eine abnorm konfigurierte Isoform (PrP^{sc}) mit überwiegender β -Faltblattstruktur an; diese Form kann durch körpereigene Enzyme nicht abgebaut werden.

Nach immunelektrophoretischer Auftrennung des PrP^{sc} erhält man 3 Banden: eine für die diglykosylierte, eine für die monoglykosylierte und eine für die unglykosylierte Form. Je nach Molekulargewicht der unglykosylierten Fraktion werden 2 Typen des PrP^{sc} unterschieden: Typ 1 (ca. 21 kDa) und Typ 2 (ca. 19 kDa).

Typ 2 wird wieder unterteilt in Typ 2A mit quantitativem Überwiegen der monoglykosylierten Fraktion und Typ 2B mit Überwiegen der diglykosylierten Form (Abb. 2). Typ 1 und Typ 2A werden bei sporadischer CJK gefunden, Typ 2B wurde hingegen bisher nur bei vCJK nachgewiesen [4].

Bei der sporadischen CJK wird initial eine spontane Konfigurationsänderung des PrP^{sc} oder eine somatische Mutation im prionproteinkodierenden Gen (PRNP) auf Chromosom 20 in Hirnzellen angenommen.

Die Suszeptibilität, der Krankheitsverlauf und das morphologische Bild werden von bestimmten Konstellationen in der Erbsubstanz beeinflußt; den bekanntesten modulierenden Faktor stellt der Polymorphismus Methionin–Valin auf Codon 129 im PRNP dar. So sind bei sowohl sporadischer als auch iatrogener CJK die im Codon 129 Methionin-Homozygoten mit knapp 80 % überrepräsentiert, während Valin-Homozygoten nur ca. 20 % betragen. Bei Valin-Homozygoten ist die Prävalenz der Typ 2B-Fraktion erhöht.

Während in der Normalbevölkerung der Anteil mit dieser Konstellation nur zwischen 37 und 48 % liegt. Der prozentuelle Anteil der Methionin/Valin-Heterozygoten unter den Patienten mit sporadischer und iatrogener CJK beträgt nur 10–15 %, während er in der Normalbevölkerung ca. 50 % ausmacht.

ERKRANKUNGSFORMEN

Tierische ÜSE

Schon seit Jahrhunderten ist Scrapie, die Traberkrankheit, bei Schafen und Ziegen bekannt, welche keine Gefahr für den Menschen darstellen dürfte. 1986 wurde erstmals BSE bei Rindern diagnostiziert; sie steht im Zusammenhang mit der Verfütterung von zu Tiermehl verarbeitetem Gewebe von Scrapie- und BSE-erkrankten Tieren, möglicherweise auch mit der Gabe von tierisches Fett enthaltenden Milchaustauschern an Kälber.

BSE tritt mittlerweile in zahlreichen europäischen Ländern auf, in größerer Anzahl in Irland, Portugal, Frankreich und Schweiz mit je ca. 400 bis 800 Fällen – vor kurzem wurde auch ein österreichischer BSE-Fall bekannt, an der Spitze steht jedoch

Abbildung 1: Typische spongiforme Gewebealteration in der Großhirnrinde bei CJK (Hämatoxylin-Eosin-Fbg.)

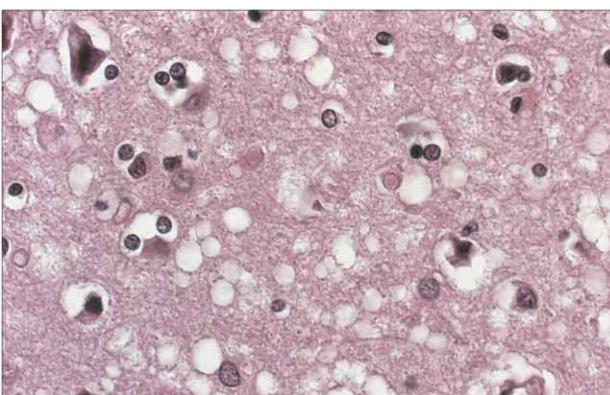
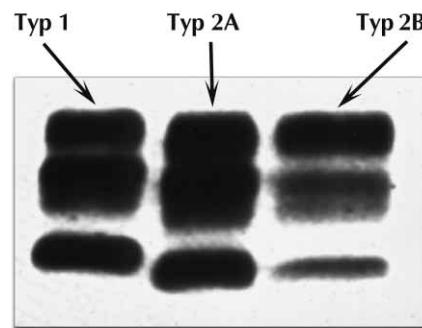


Abbildung 2: Western Blot: nach Auftrennung protease-resistenter Fraktionen des Prionproteins können 3 Glykoformen des Prionproteins unterschieden werden (Typ 1, Typ 2A und Typ 2B)



ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

Großbritannien mit über 181.000 erkrankten Tieren.

ÜSE wurden auch bei Katzen, Nerzen und exotischen Huftieren in englischen Zoos beobachtet und sind höchstwahrscheinlich auf die Verfütterung kontaminierten Materials zurückzuführen. Daneben besteht eine anscheinend sporadische Form, die „Chronic Wasting Disease“ (CWD), eine Erkrankung bei bestimmten wild- und in Gefangenschaft lebenden Hirscharten in Gebieten Nordamerikas.

Menschliche ÜSE

Sporadische CJK: Beim Menschen tritt die sporadische CJK mit einer weltweiten Inzidenz von ca. 1 Fall pro Mill. Einwohner pro Jahr auf [5]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, die mediane Krankheitsdauer bei 4 Monaten. Klinisch zeigen die Patienten Konzentrations-

und Merkfähigkeitsstörungen, Bewegungsstörungen, psychische Veränderungen und nach zumeist rasch fortschreitender Demenz führt die Krankheit unweigerlich zum Tod. Wie schon vorhin erwähnt, können bestimmte genetische Konstellationen, die *per se* nicht pathogen sind, den Phänotyp der Krankheit beeinflussen. Daneben scheint auch der Glykotyp des PrP^{sc} eine Rolle bei der Ausbildung des Phänotyps zu spielen. Die Einteilung der sporadischen CJK nach dem Polymorphismus am Codon 129 und nach dem Isotyp des Prionproteins lässt 6 verschiedene Gruppen mit etwas unterschiedlichem klinischem Verlauf erkennen [6] (Tab. 1).

Die „klassische“ CJK mit Methionin-Homozygotie oder Methionin/Valin-Heterozygotie und Typ1-Prionprotein (MM 1 bzw. MV 1) ist am häufigsten zu finden und weist rasch progrediente Demenz, meist typisches EEG und Myoklonien auf, oft finden sich

visuelle Störungen. Immunzytochemisch erkennt man ein feingranuläres, sogenanntes synaptisches, seltener ein fleckförmig-perivakuoläres PrP-Verteilungsmuster in Groß- und Kleinhirnrinde, häufig mit Betonung im okzipitalen Kortex. Je nach Konstellation findet sich bei sCJK ein Spektrum an PrP^{sc}-Ablagerungen mit synaptischen und fleckförmigen Depositen, seltener Plaques (Abb. 3).

Vererbbare Formen:

- **Familiäre CJK (fCJK):** Bei den familiären Formen werden verschiedene Mutationen mit Austausch einer Aminosäure, seltener Insertionen und Deletionen am prionprotein-kodierenden Gen PRNP beschrieben. Die Veränderungen sind bereits in den Keimzellen vorhanden, und die Vererbung erfolgt autosomal-dominant mit hoher Penetranz. Das Erkrankungsalter ist zumeist etwas niedriger als bei der sporadischen Form; häufig, aber nicht immer besteht eine positive Familienanamnese. Die häufigste Mutation findet sich am Codon 200, wobei diese familiäre Form der CJK unter anderem in der Slowakei, in Chile, Israel und bei bestimmten Bevölkerungsgruppen in Tunesien auftritt.

- **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS):** Die 1936 erstmals in Wien beschriebene GSS zählt ebenfalls zu den hereditären Formen [7], wobei einige verschiedene Mutationen (am häufigsten am Codon 102) bzw. Insertionen krankheitsbestimmend sind. Initial besteht bei dieser Krankheit eine zunehmende Ataxie und Spastik, erst spät gefolgt von Demenz. Charakteristischerweise zeigen sich histopathologisch multizentrische PrP^{sc}-Plaques in Groß- und Kleinhirnrinde (Abb. 4).

- **Fatale familiäre Insomnie (FFI):** Bei dieser sehr seltenen familiären Erkrankung besteht eine Mutation im Codon 178 in Verbindung mit einer bestimmten Aminosäuren-

Tabelle 1: Einteilung der sporadischen CJK nach Geno- und Phänotyp (nach [6])

MM1 oder MV1	70 %	Rasch progrediente Demenz, typ. EEG, Myoklonus, visuelle Störungen (kortikale Blindheit, früher „Heidenhain-Variante“)	„Klassische CJK“, synaptische, ev. perivakuoläre PrP-Deposite, häufig okzip. Kortex prominent betroffen
VV2	16 %	Ataxie als Erstsymptom, Demenz erst später, oft kein typ. EEG	Spongif. Veränderungen in tiefen Rindenschichten, plaqueartige PrP-Deposite
MV2	9 %	Progress. Demenz und Ataxie, kein typ. EEG, lange Krankheitsdauer	Wie VV2, daneben typische „Kuru“-Plaques im Kleinhirn
MM2-thalamisch	2 %	Demenz, Ataxie, Insomnie, psychomotor. Hyperaktivität, kein typ. EEG, „sporadische fatale Insomnie“	Kaum spongif. Veränd., Atrophie von Thalamus und unteren Oliven, nur wenig PrP-Deposite
MM2-kortikal	2 %	Progred. Demenz, kein typ. EEG	Große, konfluierende Vakuolen mit perivakuolären PrP-Ablagerungen, Kleinhirn relativ ausgespart
VV1	1 %	Progred. Demenz, kein typ. EEG	Ausgeprägte Veränderungen in GH-Rinde und Striatum, Aussparung von Kleinhirn, nur wenige syn. PrP-Abl.

ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

konstellation im Codon 129 (Methionin am mutierten Allel). Die Patienten weisen vor allem Störungen des zirkadianen Rhythmus sowie vegetative Funktionsstörungen und erst spät eine progrediente Demenz auf. Histopathologisch sind vorwiegend degenerative Veränderungen im Thalamus und in bestimmten Kerngebieten des Hirnstamms zu finden. Kortikale spongiforme Veränderungen sind nur mild ausgeprägt, auch liegen PrP^{sc}-Ablagerungen in nur geringem Ausmaß vor.

Abbildung 3: Spektrum der PrP^{sc}-Ablagerungen (Anti-PrP-AK 3F4): a) synaptisch, b) fleckförmig-perivakuolär, c) Plaques

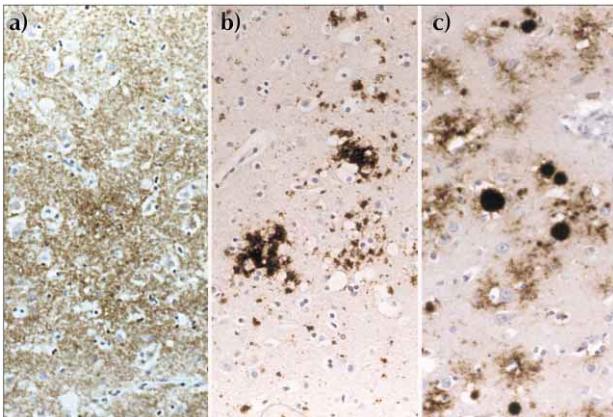
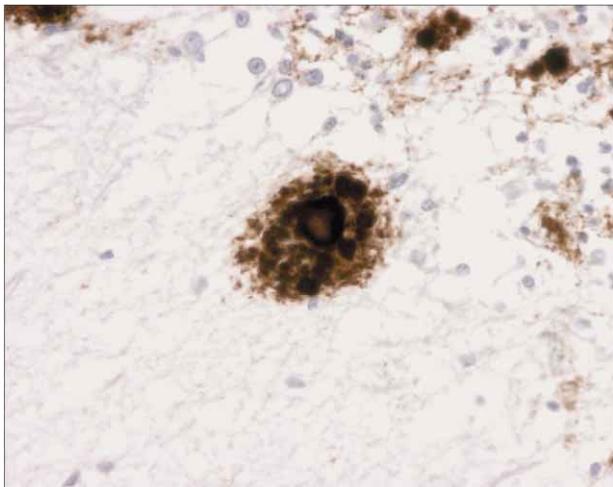


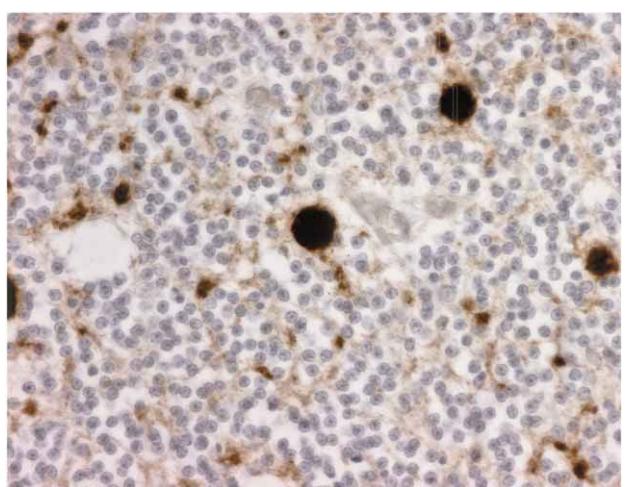
Abbildung 4: GSS – multizentrische Plaques in der Kleinhirnrinde (3F4)



Erworben Formen:

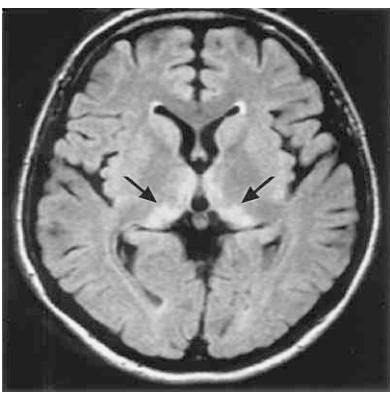
- Iatogene CJK (iCJK): Eine iatogene Übertragung der CJK erfolgte unbeabsichtigt durch Verabreichung von früher aus Leichenhypophysen gewonnenen Hormonpräparaten, wie Wachstumshormone und Gonadotropine, weiters wurde das Auftreten der Erkrankung nach Transplantation von Dura mater zur operativen Deckung bei Schädelverletzungen oder nach Hirnoperationen sowie nach Korneatransplantation beschrieben. Auch ist die Möglichkeit einer Übertragung durch neurochirurgische Instrumente und Hirn-Tiefenelektroden-implantation gegeben [8]. Neuropathologisch bestehen keine wesentlichen Unterschiede zu anderen CJK-Formen. Allerdings zeigen sich nach Gabe von Hypophysenhormonpräparaten die mar-
- kantesten Veränderungen im Kleinhirn, klinisch steht hier ein zerebelläres Syndrom im Vordergrund.
- Kuru: Ende der 50er Jahre wurde in der Fore-Sprachgruppe in Papua-Neuguinea das Auftreten einer neurodegenerativen Erkrankung in Zusammenhang mit dem rituellen kannibalischen Verzehr menschlichen Gehirns gebracht. Auch hier finden sich als Initialsymptome Gleichgewichts- und Bewegungsstörungen. Autoptisch sind unizentrische PrP-Amyloidplaques faßbar (Abb. 5).
- Neue Variante der CJK: 1996 verdichtete sich der Verdacht einer Verbindung zwischen BSE und einer menschlichen Krankheitsform durch die Beschreibung einer neuen Variante der CJK in Großbritannien mit vornehmlich betroffenen jüngeren Personen (das mittlere Erkrankungsalter beträgt 29 Jahre, auffallend darunter jedoch häufig Teenager) [9]. Die Krankheitsdauer ist mit durchschnittlich 13 Monaten länger als bei sporadischer CJK, es liegen keine typischen EEG-Veränderungen vor, die Magnetresonanztomographie mit T2-Gewichtung zeigt

Abbildung 5: Kuru – unizentrische Plaques in der Kleinhirnrinde (3F4)



symmetrische Hyperintensitäten in dorsalen Thalamusabschnitten (Abb. 6). Histologisch finden sich charakteristische sogenannte „floride“ Plaques – unizentrische, von Vakuolen umgebene PrP-Amyloidplaques (Abb. 7), wie sie auch nach experimenteller BSE-Inokulation an Affen beobachtet werden konnten. Die immunelektrophoretische Auf trennung von PrP^{sc} erbrachte bei vCJK ein ähnliches Profil wie bei BSE, unterschiedlich von allen anderen ÜSE-Formen [10]. Schließlich zeigten Inokulationsversuche an Mäusen eine bei vCJK wie auch bei BSE

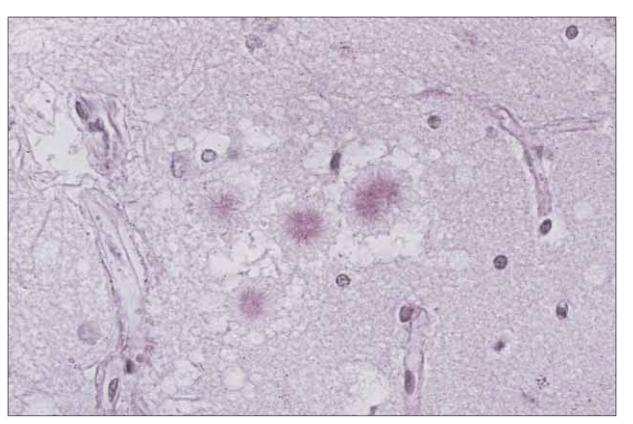
Abbildung 6: MRT mit symmetrischer Hyperintensität im Pulvinar thalami bei vCJK (mit freundlicher Genehmigung von Don Collie, Western General Hospital, Edinburgh)



identische Inkubationszeit, Absterberate und ein identes histopathologisches Läsionsprofil im Gehirn, was kaum Zweifel offenließ, daß die Erreger von vCJK und BSE ident sind. Ein weiterer Unterschied zu anderen humanen ÜSE ist der Nachweis von PrP^{sc} auch im lymphoretikulären Gewebe, insbesondere in den Tonsillen, bei vCJK.

Mittlerweile gibt es in Großbritannien 116 gesicherte Fälle von vCJK und in Frankreich 5 Fälle. Bis 2000 bestand ein Anstieg der Erkrankungsfälle, im letzten Jahr zeigt sich ein leichter Rückgang der Häufigkeit, jedoch läßt sich eine weitere Entwicklung nicht sicher voraussagen, da die Inkubationszeit, die Infektivitätsdosis und die Zahl der Exponierten nicht bekannt sind. Weiters zeigen die betroffenen Personen bis jetzt denselben Genotyp am Codon 129: Methionin-Homozygotie; es stellt sich die Frage, ob die beiden anderen in der Bevölkerung vorkommenden Konstellationen in diesem Codon eine längere Inkubationszeit bedingen und somit weitere Häufigkeitsgipfel zu erwarten sind.

Abbildung 7: vCJK – „floride“ Plaques in der Großhirnrinde (PAS) ▼



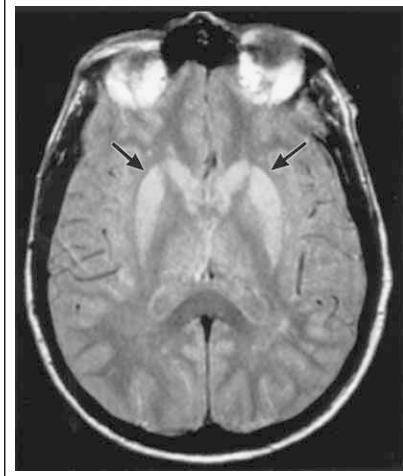
DIAGNOSTIK

Um eine möglichst genaue Erfassung der Verdachtsfälle einer sporadischen CJK zu gewährleisten, bestehen definierte klinische Überwachungskriterien, wodurch noch nicht gesicherte Fälle in „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ CJK eingeteilt werden können. Auch bei familiären und iatrogenen Formen können wahrscheinliche und mögliche Erkrankungen unterschieden werden (Tab. 2), weiters existieren klinische Kriterien für vCJK (Tab. 3). Bei sporadischer CJK lassen sich häufig generalisierte EEG-Veränderungen in Form periodischer triphasischer Potentiale über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden nachweisen. Nicht selten erkennt man in der MRT mit T2-Gewichtung Hyperintensität im Stammganglienbereich bds. [11] (Abb. 8).

Zusätzlich kann im Liquor 14-3-3-Protein bestimmt werden. Dieses Protein wird in verschiedenen Körperzellen, insbesondere aber in Nervenzellen, gebildet und bei Zelluntergang freigesetzt. Der Nachweis dieses Proteins im Liquor ist nicht als spezifisch für CJK zu sehen, in Zusammenschau mit den anderen klinischen Symptomen jedoch ein guter Parameter für die Zuordnung als wahrscheinlicher sCJK-Fall [12].

Das Vorhandensein dieser Überwachungskriteri-

Abbildung 8: MRT mit Hyperintensität in den Stammganglien bds. bei sporadischer CJK (mit freundlicher Genehmigung von Don Collie, Western General Hospital, Edinburgh)



ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

en bedeutet nicht, daß nicht auch andere oder inkomplette Manifestationen eine CJK sein können; deshalb ist in jedem Verdachtsfall eine Autopsie erforderlich. Die definitive Diagnose sollte durch eine autoptische neuropathologische Untersuchung – in Ausnahmefällen, wenn eine therapierbare Differentialdiagnose möglich ist, durch Hirnbiopsie – erfolgen.

In Österreich ist laut Erlass des Gesundheitsministeriums in jedem Todesfall mit Verdacht auf eine ÜSE eine Autopsie mit neuropathologischer

Hirnuntersuchung zu veranlassen. Derartige Untersuchungen werden im Rahmen des Österreichischen Referenzzentrums für Prionen-Erkrankungen (ÖRPE) am Klinischen Institut für Neurologie im AKH Wien durchgeführt. Immunhistochemisch können nach spezifischer Vorbehandlung mit mono- und polyklonalen Antikörpern pathologische Prionproteindeposite dargestellt werden. Auch stehen biochemische Methoden wie Western Blot zur Verfügung, mit denen PrP^{sc} im Gewebe bestimmt werden kann und eine Glykotypisierung möglich ist.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der sporadischen, familiären, iatrogenen CJK

Diagnosekriterien der sporadischen CJK

Definitiv:	Neuropathologischer Befund einer spongiformen Enzephalopathie, immunzytochemischer Nachweis pathologischen Prionproteins im Gehirn
Wahrscheinlich:	Progrediente Demenz <i>und</i> periodische triphasische Komplexe im EEG <i>oder</i> 14-3-3-Proteinnachweis im Liquor und Krankheitsdauer < 2 Jahre <i>und</i> mind. 2 der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none">• Myoklonien• visuelle und/oder zerebelläre Ausfallserscheinungen• pyramidale und/oder extrapyramide Symptomatik• akinetischer Mutismus
Möglich:	Wie „wahrscheinlich“, aber nicht typischer oder fehlender EEG-Befund, 14-3-3-Protein im Liquor negativ oder nicht erhoben <i>und</i> Krankheitsdauer < 2 Jahre

Diagnosekriterien der akzentuell übertragenen CJK

Definitiv:	Definitive CJK bei bekanntem Expositionsrisiko (z. B. Dura-, Korneatransplantation, Hypophysenhormonsubstitution ...)
Wahrscheinlich:	Fortschreitendes zerebelläres Syndrom (z. B. Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen) bei Hypophysenhormonempfänger <i>oder</i> wahrscheinliche CJK bei bekanntem Expositionsrisiko

Diagnosekriterien der familiären CJK

Definitiv:	Definitive CJK und definitive oder wahrscheinliche CJK bei einem Verwandten 1. Grades und/oder krankheitsspezifische PRNP-Mutation
Wahrscheinlich:	Fortschreitende neuropsychiatrische Störung und krankheits-spezifische PRNP-Mutation <i>oder</i> wahrscheinliche CJK und definitive oder wahrscheinliche CJK bei einem Verwandten 1. Grades

BLUTSPENDEWESEN

Bei der sporadischen CJK dürfte das Ansteckungsrisiko über Blut minimal sein; einige Untersuchungen konnten allerdings zeigen, daß Blut und sogar Plasmakryopräzipitate von experimentell infizierten Nagetieren mit vergleichsweise geringer Infektiosität nach intrazerebraler Inokulation eine ÜSE übertragen können, während bei Primaten und transgenen Mäusen nach Bluttransfusion von CJK-Patienten keine ÜSE ausgelöst werden konnte.

Bei der neuen Variante der CJK hingegen ist PrP^{sc} auch im lymphatischen Gewebe nachweisbar; deshalb wird eine Infektiosität durch lymphatische Zellen im Blut nicht ausgeschlossen.

Personen mit häufiger bzw. regelmäßiger Bluttransfusion scheinen unter den Erkrankungsfällen nicht gehäuft auf. Dennoch ist eine Reihe von Maßnahmen gesetzt worden, um das Risiko einer Übertragung gänzlich zu vermeiden. Potentielle Spender aus Großbritannien und Personen, die sich zwischen 1980 und 1996 länger als 6 Monate in Großbritannien aufgehalten haben, werden abgelehnt, daneben auch Empfänger menschlicher Hypophysenhormone oder Dura-transplantate und Personen mit positiver Familienanamnese bezüglich CJK, GSS oder FFI. In Österreich wird schon seit längerer Zeit eine Leukozytendepletion in Blutkonserven durchgeführt, was in anderen Ländern erst seit kurzem praktiziert wird [13].

DEKONTAMINATIONS-MASSNAHMEN

In der üblichen Krankenpflege besteht kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Übertragungsrisiko, es genügen die Hygienemaßnahmen wie bei anderen

ÜBERTRAGBARE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN

infektiösen Erkrankungen. Bei neurochirurgischen Untersuchungen und bei Obduktionen hingegen sind zusätzliche Maßnahmen erforderlich. Beim Umgang mit potentiell infektiösem Gewebematerial (vor allem ZNS-Gewebe) von Patienten mit Verdacht auf CJK müssen penetrierende Verletzungen unbedingt vermieden werden. Reste und kontaminierte Einmalartikel werden als infektiöser Abfall zur Verbrennung gebracht. Neurochirurgische Operationsinstrumente dürfen nach einem Eingriff bei einem Patienten mit CJK-Verdacht nicht wiederverwendet werden. Instrumente und kontaminierte Oberflächen nach Sektion sollten zunächst chemisch dekontaminiert werden, d. h. Einwirken von 2 N NaOH (80 g/Liter) über eine

Stunde oder 1 N NaOH über zwei Stunden sowie, wenn möglich, Instrumente nachfolgend bei 121 oder 134 °C mindestens eine Stunde autoklavieren. Alternativ können für nicht autoklavierbare Instrumente oder Oberflächen 2,5–5 % NaOCl (mind. 16.500 ppm freies Chlor, frisch hergestellt) über 2 Stunden bzw. geräteverträgliche Dekontaminationsmittel verwendet werden [14, 15].

EPIDEMIOLOGIE UND ERFASUNG IN ÖSTERREICH

Die Häufigkeit aller humanen ÜSE beträgt weltweit ca. 1 Fall pro Million

Einwohner pro Jahr. Der altersbezogene Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes beträgt 64 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer vier Monate. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern zeigen sich in Österreich keine epidemiologischen Abweichungen.

Eine prospektive Erfassung von Verdachts- und Todesfällen wird seit 1996 im Österreichischen Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen (ÖRPE) im AKH Wien im Auftrag des Bundesministeriums für Sicherheit und Generationen durchgeführt. Retrospektiv wurden auch Fälle ab 1969 erfaßt. Zusätzlich besteht eine Einbindung in einigen EU geförderten Forschungsprojekten als Koordinator oder Teilnehmer.

Verdachtsfälle sollten von der Klinik oder von niedergelassenen Ärzten im Referenzzentrum gemeldet werden, für neuropathologisch bestätigte CJK-Fälle besteht zusätzlich Meldepflicht beim jeweiligen Gesundheitsamt. In den einzelnen Bundesländern finden sich leichte Unterschiede in der Inzidenz mit häufigeren Krankheitsmeldungen in nördlichen und östlichen Gegenden, was für eine unterschiedliche Fallerfassung auch innerhalb Österreichs spricht. Im Referenzzentrum werden anamnestische Daten von definitiven Fällen festgehalten. Das doch relativ seltene Auftreten der Erkrankung in einem kleinen Land wie Österreich macht eine internationale Einbindung für statistische Analysen notwendig, was in Form europaweiter Zusammenarbeit bereits seit Jahren geschieht.

Bei sporadischer CJK konnte bis jetzt kein bestimmtes Risiko identifiziert werden, auch Tierkontakte oder Ernährungsgewohnheiten scheinen bei der sporadischen Form keinen Einfluß zu haben. In Österreich wurde bisher noch kein Fall einer neuen Variante der CJK registriert.

Tabelle 3: Diagnosekriterien der vCJK

I	A Progrediente neuropsychiatrische Symptomatik B Krankheitsdauer > 6 Monate C Routineuntersuchungen ergeben keinen Anhaltspunkt für alternative Diagnose D Anamnestisch iatrogene Exposition ausgeschlossen E Keine Möglichkeit einer familiären Form der CJK
II	A Früh auftretende psychiatrische Symptome ^a B Persistierende schmerzhafte Mißempfindungen ^b C Ataxie D Myoklonien oder Chorea oder Dystonie E Demenz
III	A EEG ohne CJK-typische Veränderungen ^c oder EEG nicht durchgeführt B MRT mit Hyperintensität im Pulvinar thalami bds.
IV	A Positive Tonsillenbiopsie ^d

Definitiv: I A und neuropathologische Bestätigung von vCJK^e

Wahrscheinlich: I und 4/5 von II und III
oder
I und IV A^d

Möglich: I und 4/5 von II und III A

a: Depression, Ängstlichkeit, Apathie, Zurückgezogenheit, Wahnvorstellungen
b: Schmerz und/oder Dysästhesien

c: Generalisierte triphasische periodische Komplexe mit einer Häufigkeit von ca. 1/Sekunde

d: Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig gefordert, auch nicht in Fällen mit für spor. CJK typischem EEG, kann aber hilfreich sein in Fällen, bei denen die klinischen Symptome kompatibel mit vCJK sind und MRT keine bilaterale Hyperintensität im Pulvinar zeigt

e: Spongiforme Veränderungen und PrP^{sc}-Deposite mit floriden Plaques in Groß- und Kleinhirnrinde

THERAPIEANSÄTZE

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Therapieversuchen mit Substanzen durchgeführt, die zunächst in *In-vitro*-Tests vielversprechend wirkten, indem sie die PrP^{sc}-Produktion zu verhindern schienen bzw. die Infektiosität herabsetzten, wie Hitzeschockproteine, Amphotericin, Doxorubicin, Tetracycline, Beta-sheet breaker-Peptide.

Steroide z. B. sollten die Suszeptibilität von Mäusen bei Scrapie herabsetzen, was jedoch in unterschiedlichen Studien nicht eindeutig belegt werden konnte.

Therapiestudien mit Flupirtine aus der Gruppe der Triaminopyridine – als Analgetikum in Verwendung – und Studien mit Quinacrin und Chlorpromazin sind zur Zeit im Laufen, bis jetzt liegen noch keine sicheren Ergebnisse vor [16, 17].

KONKLUSION

Übertragbare spongiforme Enzephalopathien stellen ein einzigartiges Phänomen dar: das gleichzeitige Vorliegen von Erblichkeit und Übertragbarkeit. Daneben besteht auch die Hypothese einer vermuteten Infektivitätsvermittlung nur durch Konfigurationsänderung eines Proteins ohne nachweisbare Nukleinsäure, im Gegensatz

zur früher postulierten Slow-Virus-Infektion.

Von außerordentlichem Interesse ist auch die Tatsache einer Verbindung der vCJK mit der BSE-Epidemie in Großbritannien.

Die sporadische CJK tritt weltweit mit gleicher Häufigkeit ohne selektiven Befall von Risikogruppen auf; familiäre Formen kommen in verschiedenen Populationen gehäuft vor. Die vCJK wird zur Zeit in Großbritannien mit leichtem Rückgang der Fallzahlen in diesem Jahr gefunden, eine zukünftige Entwicklung lässt sich jedoch nicht sicher voraussagen.

Beim Umgang mit Gewebematerial von Patienten mit Verdacht auf CJK sind spezielle Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, im normalen Umgang mit und bei der Pflege von Erkrankten genügt es aber, die herkömmlichen Hygienevorschriften einzuhalten.

Literatur:

1. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Z Ges Neurol Psychiatr 1920; 57: 1–18.
2. Gajdusek DG, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. Nature 1966; 209: 794–6.
3. Prusiner SB. Prions. PNAS 1998; 95: 13363–83.
4. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AAF, Trojanowski JQ, Petersen RB, Gambetti P. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1996; 39: 767–78.
5. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979; 5: 177–88.
6. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224–33.
7. Gerstmann J, Strässler E, Scheinker I. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. Z Ges Neurol Psychiatr 1936; 154: 736–62.
8. Budka H. Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 451–4.
9. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Poccia M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–5.
10. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of “new variant” CJD. Nature 1996; 383: 685–90.
11. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology 1996; 199: 793–8.
12. Zerr I, Poccia M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Laupretre N, Cuadrado Corrales N, Ladogana A, Bodemer M, Fletcher A, Awan T, Ruiz Bremon A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 55: 811–5.
13. Budka H. Prions and transfusion medicine. Vox Sang 2000; 78 (Suppl 2): 231–8.
14. Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Collinge J, Diringer H, Gullotta F, Haltia M, Hauw JJ, Ironside JW, Kretschmar HA, Lantos PL, Masullo C, Poccia M, Schlotte W, Tateishi J, Will RG. Gewebsbehandlung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderen spongiformen Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen. Pathologie 1996; 17: 171–5.
15. WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO/CDS/CSK/APH, 2000.
16. Perovic S, Pergande G, Ushijima H, Kelve M, Forrest J, Muller WE. Flupirtine partially prevents neuronal injury induced by prion protein. Neurodegeneration 1995; 4: 369–74.
17. Korth C, May BCH, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. PNAS 2001; 98: 9836–41.

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](#)