

CJK und Prionerkrankungen

Eine Informationsbroschüre

Danksagung

Die Wissenschaft hofft, durch die intensive Erforschung der seltenen Prionerkrankungen zukünftig Methoden zur früheren Diagnose und Therapiestrategien für Betroffene zur Verfügung stellen zu können. Deshalb sind wir auch weiterhin auf die Mitarbeit der behandelnden Ärzte und Angehörigen von CJK-Patienten angewiesen. Wir danken Ihnen für Ihre Hilfe und stehen bei Fragen jederzeit telefonisch und schriftlich zur Verfügung.

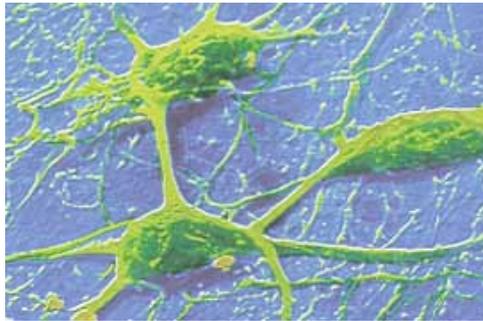
Die Mitglieder der Göttinger Prionforschungsgruppe

CJK und Prionerkrankungen

| Inhalt | Seite |
|---|-----------|
| 1. Über die Erkrankung | 3 |
| 2. Mehr über Prionen . . . | 6 |
| 2.1. Prionerkrankungen sind übertragbare Krankheiten | 6 |
| 2.2. Das harmlose und das krank machende Prionprotein | 7 |
| 2.3. Die Bildung und Übertragung des krank machenden Prionproteins | 9 |
| 2.4. Über den Erreger | 9 |
| 3. Die typischen Symptome der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung | 10 |
| 4. Die sporadische CJK | 15 |
| 5. Die familiäre CJK und andere vererbare Prionerkrankungen | 16 |
| 6. Die neue Variante der CJK (vCJK) | 18 |
| 7. Die iatrogene CJK | 22 |
| 8. Der Weg zur richtigen Diagnose | 23 |
| 9. Über den Umgang mit der Krankheit . . . | 28 |
| 9.1. Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen bei der CJK zur Verfügung? | 28 |
| 9.2. Medikamentöse Therapien | 30 |
| 9.3. Leiden CJK-Patienten an Schmerzen? | 32 |
| 9.4. Kann man sich durch Kontakt mit CJK-Patienten anstecken? | 32 |
| 9.5. Gibt es Selbsthilfegruppen für Angehörige von CJK-Patienten? | 33 |
| 10. Die Arbeit der Göttinger Prionforschungsgruppe | 33 |
| 10.1. Die Göttinger Prionforschungsgruppe stellt sich vor | 33 |
| 10.2. Wie werden die CJK-Patienten in Deutschland erfasst? | 34 |
| 10.3. Was geschieht mit den gesammelten Informationen und den Blut-, Liquor- und Urinproben? | 36 |

1. Über die Erkrankung

Prionerkrankungen, auch spongiforme Enzephalopathien genannt, sind seltene und tödlich verlaufende Krankheiten, die das zentrale Nervensystem (ZNS = Gehirn und Rückenmark) sowohl des Menschen als auch das verschiedener Tierarten befallen können. Dabei führt die Ablagerung sog. Prionproteine im ZNS zu einem Untergang von Nervenzellen (Neurone), was eine Vielzahl neurologischer Krankheitserscheinungen (Symptome) zur Folge hat.



Nervenzellen

Die häufigste menschliche Prionerkrankung ist die **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK, englisch: Creutzfeldt-Jakob disease = CJD)**, welche erstmals in den 1920er-Jahren von den zwei gleichnamigen Ärzten beschrieben wurde und die im Jahr weltweit zirka einen pro eine Million Menschen der Gesamtbevölkerung betrifft (Inzidenz). In Deutschland treten jährlich somit ca. 100 – 120 Neuerkrankungen auf. Davon handelt es sich in 85 % um eine **sporadische CJK**, d. h. Ursache und Risikofaktoren sind unbekannt. Bei 10 – 15 % liegt eine **familiäre CJK** vor, die auf Veränderungen bestimmter Abschnitte des Erbgutes (DNA), sog. Mutationen, beruht und innerhalb einer Familie weitervererbt werden kann. Andere vererbare (hereditäre) Prionerkrankungen des Menschen sind die **tödliche familiäre Schlaflosigkeit (englisch: fatal familial insomnia = FFI)** und das **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom**

(GSS). Ein geringer Prozentsatz der CJK-Patienten erkrankte in der Vergangenheit auch durch medizinische Eingriffe wie Hirn- und Hornhauttransplantationen oder durch die Injektion von aus Leichenhypophysen gewonnenen Wachstumshormonen. Diese Fälle werden als iatrogen bezeichnet.



Alfons Jakob und Hans Gerhard Creutzfeldt

Das wesentliche Merkmal der CJK ist eine rasch fortschreitende Demenz, d. h. der Abbau des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten, verbunden mit einer Vielzahl anderer Krankheitserscheinungen wie z. B. einem schwankenden Gangbild (Gangataxie), plötzlichen Zuckungen und schnellen Bewegungen von Armen und Beinen (Myoklonien), Sehstörungen oder einer verwaschenen Sprache. Die Patienten werden zunehmend verwirrt, inkontinent und bettlägerig und befinden sich bei Fortschreiten der Erkrankung letztendlich in einer Art Wachkoma. Der Verlauf und die Ausprägung der neurologischen Symptomatik (Summe der Krankheitserscheinungen) kann bei der CJK jedoch nicht nur entsprechend der vorliegenden Form (sporadisch oder familiär), sondern auch von Patient zu Patient sehr variieren.

Zu Lebzeiten kann anhand des klinischen Bildes, der Nervenwasseruntersuchung (Liquordiagnostik), der Hirnstromkurve (EEG) und der Kernspintomographie des Kopfes (MRT) die

Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen CJK gestellt werden, zur sicheren Diagnose ist jedoch die neuropathologische Untersuchung des Gehirns nach dem Tod (postmortal) erforderlich. Unter dem Mikroskop sieht das Hirngewebe durch den Verlust zahlreicher Nervenzellen und dadurch entstandener Hohlräume schwammartig aufgelockert aus. Diese Veränderung zeigt sich bei allen Prionerkrankungen und hat die Bezeichnung der spongiformen (schwammartigen) Enzephalopathie (Gehirnerkrankung) geprägt.

Zwei bekannte Prionerkrankungen von Tieren sind die Traberkrankheit der Schafe (Scrapie) und die spongiforme Enzephalopathie der Rinder (BSE). Die BSE-Epidemie in den 1980er-Jahren in Großbritannien sorgte für erhebliches Aufsehen, da das Auftreten einer neuen Form der CJK, welche man die neue Variante nennt, mit dem Verzehr vom Fleisch der BSE-Rinder in Zusammenhang gebracht wird.

Die neue Variante der CJK wird in Zusammenhang mit BSE gebracht. Die **neue Variante der CJK (vCJK)** trat erstmals 1994 in Großbritannien auf, inzwischen auch in anderen Ländern. Im Vergleich zur sporadischen CJK betrifft die vCJK deutlich jüngere Menschen und verläuft insgesamt langsamer. Auch die klinische Symptomatik zeigt einige Besonderheiten: Zu Beginn der Erkrankung treten meist brennende Missempfindungen im Bereich der Haut sowie Verhaltensänderungen auf, die zunächst an eine Depression oder eine Schizophrenie denken lassen. Erst im weiteren Verlauf entwickeln die Betroffenen eine Demenz und andere typische Symptome der sporadischen Form. Über die feingewebliche Untersuchung des Gehirns kann eine vCJK sicher von der sporadischen CJK abgegrenzt werden.

Prionerkrankungen können im Tierversuch von kranken auf gesunde Tiere über direkte Einspritzung ins Gehirn oder in die Bauchhöhle (Inokulation) sowie durch Verfütterung von infektiösem Gewebe übertragen werden. Es handelt sich dabei jedoch nicht um Infektionskrankheiten im herkömmlichen Sinn, denn bisher ist kein Bakterium oder Virus isoliert worden. Teil des Erregers ist ein abnorm gefaltetes Eiweiß, das krank machende (pathologische) Prionprotein. Bei der sporadischen CJK sind das Gehirngewebe und das Nervenwasser infektiös, bei der neuen Variante in geringerem Maß auch das lymphatische Gewebe. Allerdings muss betont wer-

den, dass bisher kein Fall einer Übertragung beim Menschen über alltäglichen Kontakt oder enges Zusammenleben bekannt wurde.

Die Inkubationszeit von Prionerkrankungen, d. h. die Zeit zwischen der Ansteckung und den ersten Symptomen, kann einige Monate bis mehrere Jahre betragen.

Die Tatsache, dass die Prionerkrankungen auf drei unterschiedlichen Wegen entstehen können, nämlich spontan (sporadische CJK), durch Vererbung (familiäre CJK) und durch Ansteckung (iatrogene CJK, fraglich auch die vCJK), stellt für Mediziner und andere Naturwissenschaftler eine besondere Herausforderung dar.

2. Mehr über Prionen . . .

2.1. Prionerkrankungen sind übertragbare Krankheiten

Der erste Hinweis darauf, dass Prionerkrankungen von Mensch zu Mensch übertragen werden können, ist auf die Entdeckung einer Krankheit in den 1950er-Jahren auf Papua Neuguinea mit dem Namen **Kuru** zurückzuführen. Diese Erkrankung kam in einem sehr umgrenzten Gebiet in der sog. Fore-Sprachregion vor. Die Kurukrankheit, der hauptsächlich Kinder und Frauen zum Opfer fielen, führte zu ähnlichen Symptomen wie die CJK, wobei Koordinationsstörungen des Rumpfes, der Arme und Beine vorherrschend waren. Eine Demenz hingegen trat erst spät im Verlauf auf. Das untersuchte Gehirngewebe zeigte neben den für die Prionerkrankungen typischen spongiformen Veränderungen sog. Plaques, die bei der sporadischen CJK nur in einer geringen Zahl der Fälle gefunden werden. Plaques sind Verklumpungen von Prionproteinen, die sich zu Fasern (Fibrillen) zusammengelagert haben. Der spätere Nobelpreisträger D. C. Gajdusek kam zu der Erkenntnis, dass die Kurukrankheit durch den Bestattungsritus innerhalb des Stammes verbreitet wurde: Die Kinder und Frauen aßen nämlich das Gehirn eines verstorbenen Angehörigen, damit sein Geist in ihnen weiterleben könne. Wenn also auch nur ein Mitglied des Forestammes erkrankt gewesen war und andere mit seinem Gehirn in Berührung gekommen waren, so hatte sich die Kuru immer weiter ausbreiten können. Nachdem der rituelle Kan-

nibalismus in Papua Neuguinea verboten wurde, kam es zu einem deutlichen Rückgang der Kuru. Da die Inkubationszeit, d. h. die Zeit zwischen der Aufnahme des ansteckenden Hirngewebes und dem Ausbruch der Erkrankung, zwischen drei und vierzig Jahren beträgt, treten auch heute noch gelegentlich einzelne Krankheitsfälle auf.

Wie das Beispiel der Kuru verdeutlicht, ist das von einer Prionkrankheit befallene Gehirn ansteckend und führt bei Aufnahme in den Körper einer gesunden Person zu deren Erkrankung. Versuche mit Tieren bestätigten, dass Prionerkrankungen zu den übertragbaren Krankheiten zählen.

Allerdings blieb das Hirngewebe von Menschen und Tieren, die an einer Prionkrankheit verstorben waren, sowohl nach einer Hitzebehandlung, wodurch Bakterien abgetötet werden, als auch nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, welches Viren inaktiviert, weiterhin infektiös. Im Jahre 1982 stellte der amerikanische Neurologe Stanley Prusiner erstmals die Hypothese auf, dass Prionerkrankungen nicht wie andere Infektionskrankheiten durch Viren oder Bakterien, sondern durch bestimmte Eiweiße (Proteine) hervorgerufen werden. Diese bezeichnete er als proteinartige infektiöse Partikel, kurz **Prionen** genannt. Über die Natur des Agens siehe 2.4.

2.2. Das harmlose und das krank machende Prionprotein

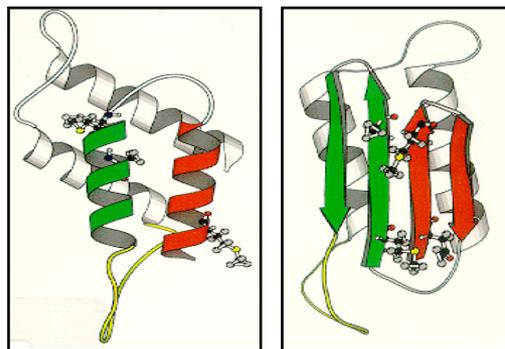
Im menschlichen Körper finden sich viele verschiedenartige Eiweiße (Proteine), die für die Erhaltung fast aller Lebensfunktionen unersetzlich sind. Proteine bestehen aus wenigen bis zu vielen Tausend wie in einer Kette aneinander gereihten kleineren Einheiten, die als Aminosäuren bezeichnet werden. Im menschlichen Erbgut (DNA) sind die Baupläne einer riesigen Zahl solcher Aminosäureketten enthalten, die sich sofort nach ihrer Bildung in der menschlichen Zelle zu komplizierten Strukturen falten oder aufrollen. Man kann sich Proteine dementsprechend wie Wollknäuel vorstellen, die verschiedene Formen annehmen können.

Das Prionprotein kommt als ein harmloses physiologisches und als ein krank machendes (pathologisches) Eiweißmolekül vor. Die physiologische Form (**PrP^c**), findet sich im Gehirn von Menschen, Säugetieren und Vögeln. Seine natürliche Funktion ist bislang noch weitestgehend

unbekannt. Durch gentechnische Methoden lässt sich bei Mäusen die Produktion dieses natürlichen Prionproteins blockieren. Da diese sog. knock-out-Mäuse offensichtlich gesund bleiben, ist das Prionprotein möglicherweise auch für den Menschen nicht lebensnotwendig, weil vermutlich andere Eiweiße dessen Funktion übernehmen können.

Das krank machende Prionprotein (**PrP^{Sc}**) kann im Gegensatz zum PrP^C nicht durch körpereigene Mechanismen abgebaut und entfernt werden. Des Weiteren besitzt es die Fähigkeit zur Bildung feiner Fasern, sog. Fibrillen, die sich im Hirngewebe des erkrankten Menschen oder Tieres ablagern. In manchen Fällen bilden diese Fibrillen größere Klumpen, die als Amyloidablagerungen oder Plaques bezeichnet werden und unter dem Mikroskop gesehen werden können.

Diese Eigenschaften des krank machenden Prionproteins sind auf eine besondere räumliche Faltung seiner Aminosäurekette in der so genannten Tertiärstruktur zurückzuführen. Während das harmlose PrP^C in den meisten Abschnitten eine schraubenartig gewundene sog. Alpha-Helix-Struktur zeigt, liegt das pathologische PrP^{Sc} vornehmlich fächerartig in der sog. Beta-Faltblatt-Struktur vor.



Tertiärstruktur des Prionproteins:

PrP^C als α -Helix (links)

PrP^{Sc} als β -Faltblatt (rechts)

2.3. Die Bildung und Übertragung des krank machenden Prionproteins

Man nimmt an, dass sich bei der sporadischen CJK ein physiologisches Prionprotein aus bislang noch unbekanntem Gründen zu einem krank machenden umfaltet. Letzteres führt bei Kontakt mit den harmlosen PrP^c-Molekülen zu deren Umwandlung in die pathologische Form, so dass immer mehr krank machende Prionproteine entstehen.

Bei den seltenen vererbten Prionerkrankungen (familiäre CJK, GSS, FFI) finden sich Veränderungen, sog. Mutationen, innerhalb desjenigen Abschnittes des Erbgutes (DNA), in dem der „Bauplan“ für das natürliche Prionprotein enthalten ist. Dieser Abschnitt wird als das Prionproteingenen (*PRNP*) bezeichnet. Durch verschiedene Mutationen des *PRNP* werden Prionproteine gebildet, welche in ihrer Tertiärstruktur instabil und somit besonders anfällig für die krankhafte Umfaltung sind.

Die Kuru-Krankheit, die iatrogene CJK und nach heutigem Wissensstand auch die neue Variante der CJK sind Beispiele dafür, wie Prionen aus dem Hirngewebe von Menschen oder Rindern, die an einer Prionerkrankung verstarben, auf gesunde Menschen übertragen werden können. Die Kuru-Krankheit wurde im vorherigen Abschnitt bereits beschrieben, auf die Übertragungsmechanismen der neuen Variante der CJK und der iatrogenen Form wird in den entsprechenden Kapiteln noch näher eingegangen werden.

2.4. Über den Erreger

Der Erreger bzw. das übertragbare Agens der menschlichen spongiformen Enzephalopathien weist im Gegensatz zu bekannten Viren oder Bakterien ungewöhnliche Eigenschaften auf. So lässt sich die Infektiosität nicht durch Viren- oder Bakterien abtötende Maßnahmen vermindern. Auch findet man keine entzündliche Mitreaktion des Körpers oder der befallenen Hirnabschnitte. Um die Neu- und Andersartigkeit dieses Erregers zu unterstreichen, wurde von S. Prusiner der Begriff „Prion“ vorgeschlagen. Prion steht für *proteinaceous infectious agent* (eiweißartiges infektiöses Agens) und ist die Bezeichnung für den Erreger der Prionkrankheiten. Allerdings ist die genaue Struktur des Prions noch nicht abschließend geklärt. Mit Sicherheit weiß man nur,

dass ein wesentlicher Bestandteil des Prions das Prionprotein in einer abnorm gefalteten Form ist (PrP^{Sc}). Wie diese krank machenden Prionproteine jedoch aneinandergelagert sind bzw. welche weiteren Anteile den Erreger ausmachen, ist noch nicht abschließend geklärt.

3. Die typischen Symptome der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Demenz

Der Begriff der Demenz bezeichnet einen fortschreitenden Abbau des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten. Die Konzentration, das logische Denken, eine sinnvolle Handlungsplanung oder die Fähigkeit zur kritischen Beurteilung sind zunehmend beeinträchtigt. Die Gedankengänge und die sprachliche Ausdrucksweise werden umständlich und langsam, den Betroffenen fällt es schwer, einem Gespräch, insbesondere mit mehreren Personen, zu folgen, sie neigen zu Wiederholungen und können Unwesentliches nicht von Wichtigem trennen. Alltägliche Handlungen können nicht mehr korrekt ausgeführt und auch einfache Probleme nicht mehr allein gelöst werden. Die Erkrankten erscheinen ratlos und sind den Anforderungen im beruflichen und sozialen Leben nicht mehr gewachsen. Angehörige, Kollegen oder Freunde bemerken, dass sie am Arbeitsplatz oder im Haushalt nicht mehr zurechtkommen, ihre Freizeitbeschäftigungen einschränken, vergesslich und schnell überfordert sind. Der Abbau der Gedächtnisleistung äußert sich zunächst in Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, d. h. kürzlich zurückliegende Ereignisse werden vergessen, während die Erinnerung an frühere Erlebnisse noch erhalten ist. Dies führt dazu, dass die Betroffenen häufig „in der Vergangenheit leben“, z. B. möchten sie dann trotz Pensionierung wieder zur Arbeit gehen, wollen ihre längst erwachsenen Kinder versorgen oder glauben, selbst noch ein Kind zu sein und rufen nach den verstorbenen Eltern. Neben der zeitlichen ist auch die örtliche und die situative Orientierung stark beeinträchtigt. Die Erkrankten wissen oft nicht mehr, wo sie sich befinden, verlaufen sich sogar in der eigenen Wohnung, verkennen Situationen, verhalten sich dementsprechend unangemessen und begehen unsinnige Handlungen. Angehörige und Freunde können verwech-

selt oder für Fremde gehalten werden. Im weiteren Verlauf werden die Betroffenen so verwirrt, dass sie allein nicht mehr zurechtkommen und ständig beaufsichtigt werden müssen.

Persönlichkeitsveränderungen und psychische Auffälligkeiten

Sowohl vor Beginn als auch im Verlauf einer Demenz kommt es zu verschiedenen psychischen Auffälligkeiten, die von Angehörigen häufig als eine Veränderung der Persönlichkeit beschrieben werden. Die Betroffenen werden z. B. kritikempfindlich, misstrauisch und aggressiv oder auch übermäßig ruhig, niedergeschlagen und schnell erschöpfbar. Viele ziehen sich zunehmend zurück und verlieren das Interesse an der Familie, ihren Freunden und Hobbys. In manchen Fällen entwickeln die Erkrankten Wahnvorstellungen. Sie glauben dann, dass Fremde, Krankenschwestern, Ärzte, Mitpatienten oder auch Familienangehörige ihnen etwas Böses antun wollen, sie bestehlen oder belügen würden. Gelegentlich treten Trugwahrnehmungen (Halluzinationen) auf, bei denen Dinge gesehen oder gehört werden, die nicht existieren. Wahnvorstellungen und Halluzinationen können zu aggressivem Verhalten und starker Angst führen.

Myoklonien

Dabei handelt es sich um plötzliche und nicht gewollte (unwillkürliche) Zuckungen einzelner Muskelgruppen, die am gesamten Körper auftreten können. An den Extremitäten gleichen sie schnellen, unrhythmischen Bewegungen, die mit einem sog. fokalen, d. h. auf ein Körpergebiet beschränkten Krampfanfall verwechselt werden können. Typischerweise kann man die Myoklonien bei der CJK durch eine plötzliche Berührung oder laute Geräusche auslösen. Der Patient kann dann im Sinne einer gesteigerten Schreckreaktion am ganzen Körper zusammenzucken.

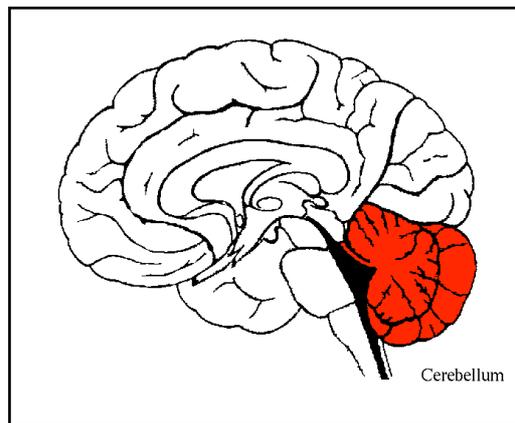
Sehstörungen

Die Sehstörungen sind bei der CJK sehr vielgestaltig und können in manchen Fällen für längere Zeit das einzige Symptom darstellen. Die Patienten klagen über Verschwommensehen, Schleier oder Nebel vor den Augen, Gesichtsfelddefekte, einen Tunnelblick oder völlige Blindheit. Räume und Gegenstände erscheinen oft verzerrt und die Farben verändert.

Die Ursache der Sehstörungen ist jedoch nicht in einem Defekt der Augen, sondern in der Schädigung der Sehrinde des Gehirns zu suchen. Aus diesem Grund sind die augenärztlichen Untersuchungen, solange der Patient nicht an einer schon zuvor vorhandenen Augenerkrankung leidet, fast immer unauffällig. Die Störung kann am ehesten durch die Ausmessung der Gesichtsfelder entdeckt werden.

Zerebelläre Ataxie

Die Patienten verspüren zunächst ein Unsicherheitsgefühl beim Laufen, welches oft mit Schwindel oder der Angst zu fallen verbunden ist. Das Gehen wird schwankend, torkelnd oder breitbeinig mit seitlichen Ausfallschritten oder am Boden haftenden Füßen. Das unsichere Gangbild mit der Tendenz zu fallen und teilweise auch nicht mehr gerade stehen oder sitzen zu können, wird Gangataxie genannt. Die Gangataxie tritt in vielen Fällen zusammen mit Koordinationsstörungen der Arme auf. Hand- und Armbewegungen wirken ungeschickt, das gezielte Greifen ist durch ein grobes Zittern der Hände (Intentionstremor) erschwert und das Schreiben oder das Benutzen von Essbesteck ist häufig nicht mehr möglich. Gangataxie und Intentionstremor sind Symptome, die durch die Schädigung des Kleinhirns (Zerebellum), welches für die Koordination von Bewegungen zuständig ist, hervorgerufen werden. Sie treten manchmal noch vor der Demenz auf.



Lokalisation des Kleinhirns

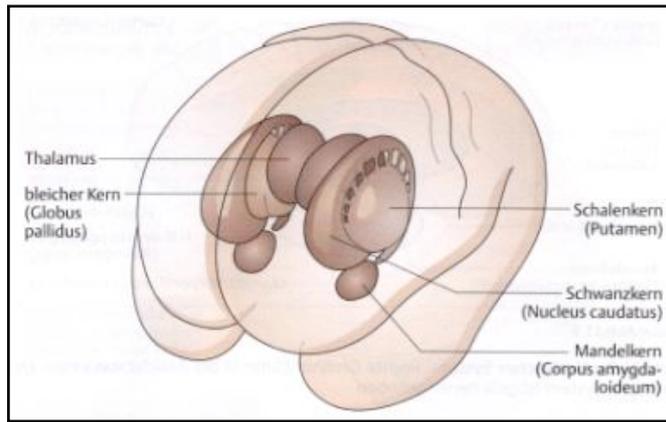
(Zerebellum)

Extrapyramidale Symptome

Hierzu gehören Krankheitserscheinungen, die in ähnlicher Form auch bei der Parkinsonerkrankung vorkommen. Die Hände oder der Unterkiefer können zittern (Tremor), der Bewegungsablauf ist stark verlangsamt und die Patienten laufen nach vorn gebeugt mit kleinen trippelnden, am Boden haftenden Schritten. Die Sprache kann leise und undeutlich, die Schrift krakelig und klein werden. Durch einen erhöhten Muskelspannungszustand, der sich wächsern anfühlt und als Rigor bezeichnet wird, wirken die Patienten oft wie versteift.

Andere extrapyramidale Symptome zeigen sich in verdrehten Haltungen oder Bewegungen an Armen oder Beinen. Manchmal wird die betroffene Extremität dann wie ein fremdes Körperteil empfunden, auf dessen Bewegungen willentlich kein Einfluss mehr genommen werden kann und das dann wie verselbstständigt erscheint.

Die extrapyramidalen Krankheitserscheinungen sind auf Schädigungen der Basalganglien zurückzuführen. Dies sind Strukturen an der Basis des Gehirns, die den Spannungszustand der Muskeln und die Intensität von Bewegungen steuern.



Lokalisation von Basalganglien und Thalamus im Großhirn

Pyramidale Symptome

Wie bei einem Schlaganfall können Lähmungen an Armen und Beinen auftreten, die mit einem erhöhten Spannungszustand der Muskeln (spastischer Muskeltonus) einhergehen. Ursache hierfür sind Schädigungen der Pyramidenbahn. Dieses Leitungssystem aus Nervenfasern verbindet die motorische Hirnrinde, die gewissermaßen die Befehle zur Ausführung von Bewegungen erteilt, mit den Nervenzellen im Rückenmark, die die Muskeln des Körpers aktivieren.

Akinetischer Mutismus

Im späten Krankheitsstadium liegen die Patienten häufig nahezu bewegungslos (akinetisch) und stumm (mutistisch) im Bett. Obwohl sie wach sind und die Personen in ihrer Umgebung noch mit den Augen verfolgen, reagieren und antworten sie auch auf wiederholtes Ansprechen nicht. In den meisten Fällen sind die Arme dabei gebeugt und eng an den Körper gepresst, die Hände werden zu Fäusten geballt, Beine und Füße befinden sich in gestreckter Stellung. Der Zustand des akinetischen Mutismus geht im Verlauf in ein Wachkoma, das sog. apallische

Syndrom über, bei dem auch der Blickkontakt verloren geht. Der akinetische Mutismus und das apallische Syndrom gehen mit einer verminderten Bewusstseinslage einher.

All diese Symptome und Krankheitszeichen kommen auch bei anderen Erkrankungen vor. Deshalb ist es besonders wichtig, zusätzliche Tests vorzunehmen, um eine CJK abzugrenzen oder eine andere Erkrankung auszuschließen.

4. Die sporadische CJK

Die sporadische CJK betrifft am häufigsten Menschen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Gelegentlich erkranken jedoch auch deutlich jüngere Personen. Sporadisch bedeutet, dass die Erkrankung vereinzelt und nicht vorhersehbar auftritt. Ursache und Risikofaktoren der sporadischen CJK sind unbekannt. Weder die Ausübung eines bestimmten Berufs noch der häufige Verzehr von Rindfleisch und anderen Tierprodukten stehen mit der sporadischen Form in einem ursächlichen Zusammenhang. Des Weiteren ist in Ländern, in denen BSE oder Scrapie gehäuft vorkommt, kein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit der sporadischen CJK beobachtet worden.

Dem Ausbruch der CJK geht die Bildung und Ablagerung eines krank machenden (pathologischen) Prionproteins im zentralen Nervensystem (ZNS: Gehirn und Rückenmark) voraus. Wegen des nachfolgenden Untergangs (Degeneration) von Nervenzellen (Neuronen) wird die CJK auch als eine neurodegenerative Erkrankung bezeichnet. Das abnorm gefaltete pathologische Prionprotein kann von den Nervenzellen nicht richtig abgebaut werden, lagert sich dort ab und stört vermutlich die Funktion der Nervenzellen. Dieser Prozess verläuft über mehrere Jahre, ohne dass die Betroffenen neurologische Krankheitserscheinungen oder auffällige Blutwerte zeigen. Ein medizinisches Testverfahren, um die krankhaften Veränderungen im Gehirn vor Ausbruch der klinischen Symptome zu erfassen, steht derzeit nicht zur Verfügung. Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Krankheitserscheinungen können bei der CJK unterschiedlich stark ausgeprägt sein und müssen bis auf eine früher oder später einsetzende Demenz

auch nicht alle vorhanden sein. Die Krankheit kann schleichend oder sehr plötzlich beginnen, die Symptome schreiten im weiteren Verlauf typischerweise aber sehr rasch voran.

Wie verläuft die sporadische CJK?

Leider existiert zum jetzigen Zeitpunkt noch kein Medikament, welches die CJK heilen oder den Verlauf verzögern könnte. In jüngster Zeit arbeiten jedoch zahlreiche Gruppen an der Entwicklung von Therapieansätzen. Diese werden derzeit in Form von Studien überprüft (siehe auch Therapie, 9.2.).

5. Die familiäre CJK und andere vererbare Prionerkrankungen

Der familiären CJK liegen Veränderungen (Mutationen) eines kleinen Abschnitts des Erbguts (DNA), dem Prionproteingen (*PRNP*), zugrunde. Dieses enthält den Bauplan für das Prionprotein des menschlichen Gehirns. Mutationen im *PRNP* führen zur Bildung eines Prionproteins, welches für die krankhafte Umfaltung besonders anfällig ist. Es ist eine Vielzahl verschiedener Mutationen des *PRNP* bekannt. Die klinische Symptomatik und der Verlauf der familiären CJK können nicht nur entsprechend der jeweils vorliegenden Mutation sehr unterschiedlich sein. Auch die Krankheitserscheinungen von Familienmitgliedern, die durch Vererbung identische Mutationen tragen, sind gelegentlich verschiedenartig ausgeprägt. Trotzdem ähneln die Symptome der familiären weitestgehend denen der sporadischen CJK mit Demenz, Ataxie, Myoklonien, Sehstörungen und anderen neurologischen Funktionsstörungen. Das durchschnittliche Alter zu Erkrankungsbeginn liegt bei den familiären Formen der CJK mit 59 Jahren jedoch deutlich unterhalb desjenigen der sporadischen CJK mit 65 Jahren. Unterschiedlich ist auch die Krankheitsdauer, welche bei den familiären Fällen einige Jahre betragen kann. Die sporadische CJK führt hingegen bei über achtzig Prozent der Betroffenen innerhalb eines Jahres zum Tod.

Das **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)** und die **tödliche familiäre Schlaflosigkeit (englisch: fatal familial insomnia = FFI)** sind andere vererbare Prionerkrankungen, die durch bestimmte Mutationen des *PRNP* hervorgerufen werden.

Beim GSS steht klinisch eine meist über Monate bis Jahre fortschreitende zerebelläre Ataxie im Vordergrund, erst spät im Verlauf entwickelt sich eine Demenz. Die Patienten erkranken in der Regel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, die Krankheitsdauer beträgt im Durchschnitt fünf bis sechs Jahre.

Die FFI ist durch ausgeprägte Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Hormonhaushalts und vegetativen Nervensystems gekennzeichnet. Letzteres steuert alle lebensnotwendigen körperlichen Funktionen, auf die willentlich kein Einfluss genommen werden kann. Hierzu gehören z. B. Atmung, Herzschlag, Verdauung oder Regulation von Körpertemperatur und Organdurchblutung. Die Patienten leiden zunehmend an Schlaflosigkeit und fallen in einen apathischen Zustand mit lebhaften und bizarren Träumen. Sie neigen zu starkem Schwitzen, Hitzewallungen, Herzklopfen, Speichelfluss und Gewichtsverlust. Konzentration und Aufmerksamkeit sind meist stark beeinträchtigt. Eine Gangataxie sowie andere Symptome der CJK treten später auf. Die FFI führt nach durchschnittlich 13 – 15 Monaten zum Tod.

Wie werden die mutierten Prionproteingene innerhalb einer Familie vererbt?

Jeder Mensch trägt zwei Prionproteingene, die sich als Teil der DNA auf den Chromosomen befinden. Ein Prionproteingen (*PRNP*) wird von der Mutter und eines vom Vater geerbt. Die Art der Vererbung der Mutation wird beim *PRNP* als autosomal dominant bezeichnet. Dies bedeutet, dass sich die Krankheit auch dann entwickelt, wenn nur eines der beiden Gene die Mutation enthält. Ist man Träger eines veränderten *PRNP*, so wird dieses mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Kinder weitervererbt. Da die CJK in der Regel in einem Alter auftritt, in dem die Familienplanung bereits abgeschlossen ist, können die krank machenden Mutationen zunächst unbemerkt innerhalb der Familie weitergegeben werden. Nur in einem Drittel der familiären CJK-Fälle ist bekannt, dass früher Familienmitglieder an einer CJK verstorben waren.

Wie können mutierte Prionproteingene erkannt werden?

Durch eine Blutentnahme werden Zellen gewonnen, aus denen man DNA gewinnt und auf Mutationen im *PRNP* untersucht. Diese sog. humangenetische Diagnostik kann schon zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem die Erkrankung noch nicht zum Ausbruch gekommen ist. Ungeklärt ist bisher jedoch die Frage, ob alle Menschen, die das mutierte Gen in sich tragen, an einer familiären CJK erkranken werden. Auch die vererbte CJK ist eine sehr seltene Erkrankung und betrifft meist Menschen in einem Lebensalter, in dem das Risiko anderer Krankheiten, wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder Alzheimerdemenz, deutlich erhöht ist.

Gesunde Personen werden jedoch nur dann auf eine vererbte CJK untersucht, wenn bei einem von der CJK betroffenen Familienmitglied eine Mutation im *PRNP* gefunden wurde. Sowohl die eigene als auch die humangenetische Untersuchung eines Angehörigen sollte gut überlegt und mit der gesamten Familie abgestimmt werden. Die Meinungen darüber, ob man erfahren möchte, möglicherweise eine zurzeit leider noch nicht behandelbare Erkrankung in sich zu tragen, gehen oft weit auseinander. Entschließt man sich zu einer humangenetischen Untersuchung, so wird das Ergebnis – auch wenn keine Mutation gefunden wurde – nicht automatisch jedem Familienmitglied mitgeteilt. Erst auf Anfrage ist es möglich, in einem persönlichen Beratungsgespräch mit geschulten Ärzten einer humangenetischen Beratungsstelle das Ergebnis zu erfahren und die möglichen Konsequenzen zu besprechen.

6. Die neue Variante der CJK (vCJK)

Im Jahre 1994 erkrankten in Großbritannien drei junge Menschen an einer bis dahin nicht bekannten Krankheit, die der sporadischen CJK bezüglich Verlauf und Symptomatik ähnelte. Die Hirnbiopsie konnte zeigen, dass die Betroffenen tatsächlich an einer Prionerkrankung verstorben waren. Zunächst wurde angenommen, dass es sich um einige Ausnahmefälle einer untypisch verlaufenden sporadischen CJK handelte. In den kommenden Jahren traten jedoch weitere Fälle auf, sodass deutlich wurde, dass eine neue Form der CJK vorliegen musste. Die-

se wurde als neue Variante der CJK (vCJK) bezeichnet und von der sporadischen CJK abgegrenzt. Bei der vCJK unterscheiden sich das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 30 Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer mit 13 Monaten deutlich von der sporadischen Verlaufsform (66 Jahre; 7 Monate). Aber auch die Krankheitserscheinungen und die Veränderungen des Hirngewebes zeigen eine etwas andere Ausprägung.

Symptome und Verlauf der vCJK

Zu Beginn stehen psychische Auffälligkeiten wie z. B. eine ängstliche oder depressive Stimmung, Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder Persönlichkeitsveränderungen ganz im Vordergrund. Aus diesem Grund werden die Betroffenen mit dem Verdacht auf eine Depression oder auf eine Schizophrenie zunächst oft von einem Psychiater bzw. in einem psychiatrischen Krankenhaus behandelt. Des Weiteren treten brennende Schmerzen und Missempfindungen an verschiedenen Stellen des Körpers, häufig im Gesicht und an den Armen und Beinen, auf. Erst nach mehreren Wochen oder Monaten entwickeln sich die Symptome, die auch bei der sporadischen CJK gefunden werden. Es kommt zu einer Demenz mit Abbau des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten, der Gang und die Arm- und Beinbewegungen werden im Sinne einer zerebellären Ataxie unsicher und unkoordiniert, Myoklonien sowie extrapyramidale und pyramidale Symptome können auftreten. Im weiteren Verlauf lässt sich die neue Variante anhand der Krankheitserscheinungen daher auch nicht mehr von der sporadischen Form unterscheiden. Die Patienten verfallen am Ende in einen akinetischen Mutismus und weiter in ein Wachkoma. Zur Lebenserwartung nach Krankheitsausbruch kann wie bei der sporadischen CJK für den Einzelfall keine Vorhersage getroffen werden. Die statistisch errechnete durchschnittliche Krankheitsdauer von 13 Monaten ist jedoch länger als die der sporadischen Form. Der Tod tritt wie bei anderen Prionerkrankungen meist durch Infektionen ein.

Was hat die neue Variante der CJK mit BSE zu tun?

Gemäß dem heutigem Wissensstand steht die vCJK mit der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE), einer Prionerkrankung der Rinder, in einem ursächlichen Zusammenhang. Die BSE konnte sich in den 1980er-Jahren in Großbritannien in Form einer Epidemie ausbreiten, da es üblich war, das Futter der Tiere mit Proteinen anzureichern, welche aus Kadavern von anderen Rindern gewonnen wurden. Die Hypothese, dass das Prionprotein BSE-kranker Rinder beim Menschen die neue Variante der CJK ausgelöst hat, wird durch verschiedene Experimente gestützt. Man infizierte Affen mit Präparaten aus BSE-infiziertem Rinderhirn. Dadurch wurde eine Erkrankung ausgelöst, deren Symptome und Hirngewebsveränderungen denen der vCJK sehr ähnelten. Bei einem anderen Versuch wurden die Veränderungen im Gehirn von Mäusen, auf die man entweder BSE oder die vCJK übertragen hatte, unter dem Mikroskop miteinander verglichen. Nach Ablauf derselben Zeit waren die Hirnveränderungen in beiden Fällen identisch, was indirekt auf eine gemeinsame Ursache der beiden Erkrankungsformen schließen lässt.

Wie kann BSE auf den Menschen übertragen werden?

Es wird angenommen, dass die an der vCJK Erkrankten durch den Verzehr von Gehirn und Rückenmark der BSE-Rinder infiziert wurden. Durch die Befragung der Angehörigen mittels standardisierter Fragebögen wurde der Fleischkonsum von vCJK-Patienten ermittelt. Der Vergleich mit gesunden Personen zeigte, dass die Betroffenen häufiger verdächtige Fleischprodukte zu sich genommen hatten. Da vermutlich sehr viele Menschen kontaminierte Nahrung zu sich genommen hatten, wird heute angenommen, dass BSE zwar durch die Kontamination der Nahrung auf den Menschen übertragen wurde, die Entwicklung einer vCJK jedoch von weiteren bislang noch unbekanntem Faktoren abhängt.

Ein Zusammenhang mit der Ausübung bestimmter Berufe, insbesondere solcher mit vermehrtem Tierkontakt wie z. B. Landwirt, konnte nicht gefunden werden. Ebenso ist bisher in Groß-

britannien kein Patient mit vCJK bekannt, der in einem Bereich mit erhöhtem Risiko, z. B. auf einem Schlachthof, gearbeitet hat.

Wie viele Menschen sind bislang erkrankt? Wie viele werden es in der Zukunft sein?

Bis heute sind rund 200 Menschen an vCJK erkrankt, in Großbritannien sind es derzeit 166 Menschen. Weitere 23 Fälle sind aus Frankreich, 4 aus Irland, 3 aus den USA, 2 aus den Niederlanden, Spanien und Portugal und je einer aus Italien, Kanada, Japan und Saudi Arabien bekannt. Wie viele Menschen in Zukunft an der neuen Variante erkranken werden, kann nicht vorhergesagt werden. Man nimmt an, dass die Inkubationszeit, ähnlich wie bei der Kuru, viele Jahre betragen kann. Es sei angemerkt, dass die neue Variante der CJK eine noch seltenere Krankheit als die sporadische Form darstellt und das Erkrankungsrisiko im Vergleich mit anderen körperlichen Leiden, wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder bösartigen Tumoren, extrem gering ist.

Das krank machende Prionprotein findet sich bei der vCJK auch im peripheren Gewebe

Bei der vCJK wurden das pathologische Prionprotein und die Infektiosität nicht nur im Gehirn, im Rückenmark und im Nervenwasser, sondern auch im lymphatischen Gewebe nachgewiesen. Hierzu gehören unter anderem die Milz, die Mandeln (Tonsillen), Teile des Blinddarms (Appendix) und die Lymphknoten des Körpers. Dies gab zu der Befürchtung Anlass, dass die Krankheit auch über Blutprodukte von Personen übertragen werden kann, die das Prionprotein zwar schon in sich tragen, bedingt durch die lange Inkubationszeit aber noch keine Symptome zeigen. Tatsächlich sind derzeit einige Erkrankungsfälle in Großbritannien aufgetreten, bei denen dieser Übertragungsweg angenommen wird. Auch die Ansteckungsgefahr durch die Wiederverwendung des unter üblichen Bedingungen sterilisierten chirurgischen Bestecks bei Mandeloperationen wird diskutiert. Dies führte zu entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen bei der

Verwendung von Blut und Blutprodukten sowie zu verschärften hygienischen Sicherheitsregeln im operativen Bereich.

7. Die iatrogene CJK

Bis in die 1980er-Jahre war nicht bekannt, dass die CJK auch durch medizinische Behandlungen übertragen werden kann. Hierzu gehören neurochirurgische Eingriffe, wie z. B. Operationen am Gehirn, bei denen das chirurgische Besteck durch Kontakt mit dem infektiösen Gewebe verunreinigt wird. Im Gegensatz zu Viren und Bakterien überleben die Erreger die üblichen Sterilisationsverfahren, mit denen man ärztliche Instrumente vor ihrer Wiederverwendung säubert. Des Weiteren kann die CJK durch die Verwendung von Hirnhaut- (Dura) und Hornhaut- (Cornea) Transplantaten, welche von CJK-Patienten gewonnen wurden, übertragen werden. Heute verwendet man synthetische Materialien bei der Deckung von Defekten nach Hirnoperationen. Außerdem werden chirurgische Instrumente, mit denen CJK-Kranke operiert wurden, anschließend zerstört. Die Übertragung der Krankheit durch den direkten Kontakt des gesunden Gehirns mit Prionproteinen nennt man intrazerebral. Die Inkubationszeit ist in diesen Fällen kürzer und beträgt 19 bis 46 Monate.

Ein anderer Weg der iatrogenen Übertragung stellte in der Vergangenheit die Verabreichung von Wachstumshormonen mittels Injektionen in den Muskel dar. Diese verwendete man bei Kindern mit einer Störung der körpereigenen Produktion dieser Hormone und daraus resultierendem Minderwuchs. Früher wurden für die Gewinnung der Wachstumshormone ca. 2000 Hirnanhangsdrüsen, welche man aus dem Gehirn von Leichen gewonnen hatte, zusammen verarbeitet. Die auf diese Weise hergestellte Hormonmenge konnte in Hunderte von Einzeldosen aufgeteilt werden. Dementsprechend konnte die Verwendung einer einzigen Hirnanhangsdrüse eines an der CJK verstorbenen Patienten die daraus gewonnenen Medikamente verunreinigen. In Deutschland sind keine Fälle einer iatrogenen CJK durch Wachstumshormone bekannt. Heutzutage werden die notwendigen Wachstumshormone gentechnisch hergestellt.

Die Symptome und auch die Krankheitsdauer der iatrogenen entsprechen denen der sporadischen CJK. Das Erkrankungsalter ist vom Zeitpunkt des Kontakts mit dem prionproteinhaltigen Material oder Gewebe sowie von der unterschiedlichen Inkubationszeit des peripheren und des intrazerebralen Übertragungsweges abhängig.

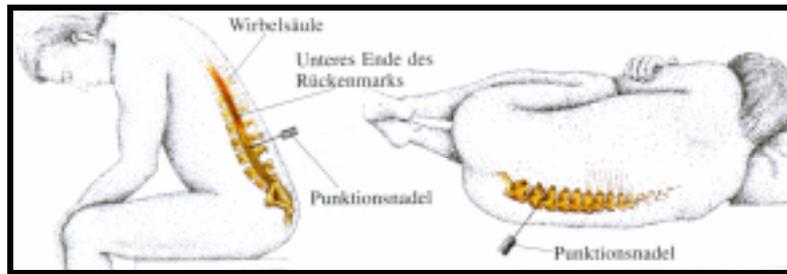
8. Der Weg zur richtigen Diagnose

Die einzelnen Symptome der CJK finden sich auch bei anderen Erkrankungen des Gehirns, die zu einer Schädigung oder einem Untergang von Nervenzellen führen. Hierzu gehört zum Beispiel die Alzheimerdemenz, welche auch die schwierigste Differentialdiagnose zur CJK darstellt, in den meisten Fällen aber einen deutlich langsameren Verlauf mit einer Krankheitsdauer von mehreren Jahren zeigt. Des Weiteren können Sauerstoffmangel, Stoffwechsellentgleisungen, epileptische Anfälle, Entzündungen oder Infektionen des Gehirns Symptome hervorrufen, die denen der CJK sehr ähnlich sind. Ein großer Teil dieser Erkrankungen kann mit Hilfe von Nervenwasser- und Blutuntersuchungen sowie computer- und kernspintomographischen Aufnahmen des Kopfes diagnostiziert werden. Erst nach Ausschluss behandelbarer Erkrankungen, die mit der CJK aufgrund von ähnlichen Krankheitserscheinungen verwechselt werden können, wird die Diagnose einer CJK in Betracht gezogen. Durch die Befragung der Angehörigen, die gründliche körperliche Untersuchung und die Beobachtung des Krankheitsverlaufes ist es möglich, die klinischen Symptome in ihrer Gesamtheit zu erfassen. Dies ist neben der Messung der Hirnstromkurven (EEG), der Kernspintomographie des Kopfes (MRT) und der Untersuchung des Nervenwassers (Liquordiagnostik) ein wesentlicher Bestandteil auf dem Weg zur Diagnose einer CJK. Zu Lebzeiten wird jedoch nur die Diagnose einer *möglichen* oder einer *wahrscheinlichen* CJK gestellt. Um die Diagnose zu sichern, ist nach dem Versterben des Patienten und Durchführung einer Hirnabduktion eine neuropathologische Untersuchung des Gehirngewebes unter dem Mikroskop notwendig. Auch kann damit die genaue Zuordnung getroffen werden (z. B. spontan auftretende oder durch BSE ausgelöste Krankheitsform). Bei über

95 % der klinisch als *wahrscheinliche* CJK eingestuftten Erkrankungsfälle, bei denen eine Obduktion erfolgte, wird die Diagnose nach dem Tod bestätigt.

Die Nervenwasseruntersuchung (Liquordiagnostik)

Zwischen den Schichten der weichen Hirnhäute umspült das Nervenwasser (Liquor) Gehirn und Rückenmark wie in einer Art Wassersack, den man als Subarachnoidalraum bezeichnet. Zur Gewinnung des Liquors wird eine feine Nadel durch die Lücke zwischen dem zweiten und dritten Lendenwirbelkörper in den Subarachnoidalraum eingeführt. Der Eingriff kann mit örtlicher Betäubung durchgeführt werden, ist nicht schmerzhaft und wird in der Neurologie diagnostisch häufig angewendet. Zum Beispiel können Infektionen und Entzündungen des zentralen Nervensystems durch den Nachweis bestimmter Zellen und anderer Substanzen im Liquor erkannt werden. Ähnliches gilt auch für Blutungen oder Tumoren. Die Schädigung oder Zerstörung von Nervenzellen führt zu einer vermehrten Freisetzung verschiedener Proteine in das Nervenwasser. Dazu gehören die 14-3-3-Proteine, das Tau-Protein und die neuronenspezifische Enolase (NSE). Bei der CJK können diese Substanzen in großen Mengen im Liquor gemessen werden. Der Nachweis der 14-3-3-Proteine ist dabei von besonderer Bedeutung, da sie sich in ca. 95 % der sporadischen CJK-Fälle finden lassen. Dagegen sind bei der vererbaren CJK sowie bei der FFI die 14-3-3-Proteine in der Regel nicht, bei der neuen Variante der CJK und beim GSS nur in der Hälfte der Fälle nachweisbar.



Einführung der Punktionsnadel in den Subarachnoidalraum unterhalb des Rückenmarkes im Sitzen oder im Liegen

Die Messung der Hirnstromkurve (EEG)

Mittels auf die Kopfhaut gesetzter Elektroden kann die elektrische Aktivität des Gehirns gemessen werden. Die Aufzeichnung der Hirnstromkurve ist einfach und schmerzfrei durchzuführen und findet vor allem Anwendung in der Diagnostik epileptischer Anfälle. Die CJK kann typische Veränderungen der EEG-Ableitung im Sinne von periodisch auftretenden triphasischen Wellen zeigen. Diese sind jedoch nicht von Beginn an vorhanden und können im späteren Verlauf auch wieder verschwinden. Daher werden bei Verdacht auf eine CJK meist mehrfach Hirnstromkurven aufgezeichnet.

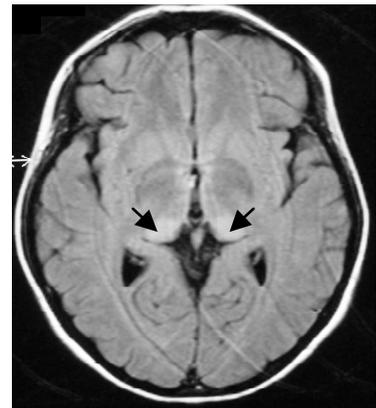
Die Kernspintomographie (MRT)

Die Kernspintomographie ist ein radiologisches Verfahren, durch das ohne Strahlenbelastung Bilder des Gehirns von hohem Auflösungsgrad angefertigt werden können. Kernspintomographische Aufnahmen des Kopfes dienen vor allem zum Ausschluss von Erkrankungen, die man aufgrund ähnlicher Symptome mit einer CJK verwechseln kann. Außerdem kommen in bis zu 60 % der sporadischen CJK-Fälle die sog. Basalganglien übermäßig hell auf den MRT-Bildern zur Darstellung. Solche Aufhellungen werden als Hyperintensitäten bezeichnet. Die neue Variante zeigt bei fast allen Patienten Hyperintensitäten im Bereich des hinteren Thala-

mus. Man spricht dann von einem „pulvinar sign“. Mittels der Kernspintomographie lässt sich oft schon früh die sporadische CJK von der vCJK abgrenzen.



*MRT des Kopfes mit
Hyperintensitäten der Basalganglien
Sporadische CJK*



*MRT des Kopfes mit
„pulvinar sign“ des Thalamus
Neue Variante CJK**

(*Abbildung von Dr. D. A. Collie, Dr. D. M. Summers, UK National CJD Surveillance Unit, Edinburgh)

Blutuntersuchungen

Alle bislang messbaren Blutwerte werden durch die CJK nicht beeinflusst. Die Blutuntersuchungen sind daher in der Regel unauffällig.

Die Entnahme einer Gewebeprobe aus dem Gehirn (Gehirnbiopsie)

Die Gehirnbiopsie ist ein operativer Eingriff, bei dem meist aus dem vorderen Teil des Großhirns eine kleine Gewebeprobe entnommen wird. Zeigt das auf diese Weise gewonnene Hirnmaterial unter dem Mikroskop entweder die typischen spongiformen Veränderungen der CJK oder die Ablagerungen des krank machenden Prionproteins (PrP^{Sc}), so ist die Diagnose gesichert. Allerdings schließt das Fehlen der für die Prionkrankheiten typischen Hirngewebsveränderungen eine CJK trotzdem nicht aus, wenn z. B. nur wenig Gewebe oder zufällig nicht

verändertes Gewebe entnommen wurde. Die Hirnbiopsie kann manchmal die einzige Methode sein, um eine behandelbare Erkrankung nachzuweisen.

Die Entnahme einer Gewebeprobe aus den Mandeln (Tonsillenbiopsie)

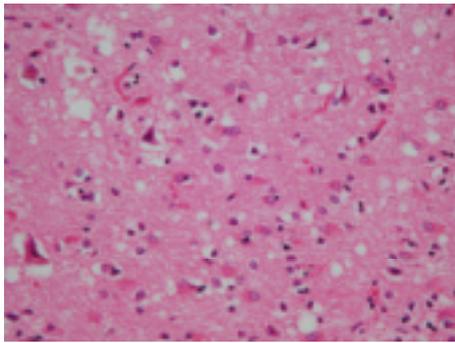
Bei der neuen Variante der CJK, nicht jedoch bei der sporadischen Form kann das krank machende Prionprotein auch in den Mandeln (Tonsillen) nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wird bei Verdacht auf eine vCJK gelegentlich eine Tonsillenbiopsie durchgeführt. Unter Wissenschaftlern ist jedoch umstritten, ob diese Methode tatsächlich zur Diagnosestellung der vCJK verwendet werden soll.

Die Hirnobduktion und die neuropathologischen Veränderungen des Hirngewebes

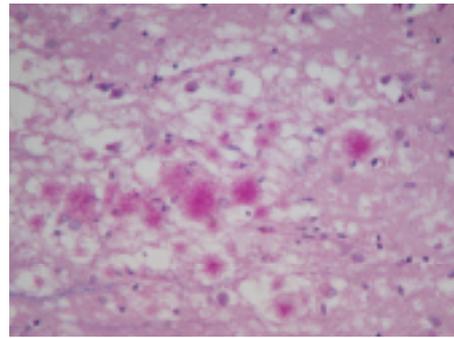
Nach der Eröffnung der Schädeldecke wird das Gehirn entnommen und aus verschiedenen Hirnregionen werden Proben für die mikroskopische Beurteilung aufbereitet. Der Rest des Körpers bleibt bei der reinen Hirnobduktion unversehrt und der Schädelknochen wird wieder verschlossen. Die sorgfältige Aufarbeitung der Proben und spezielle Färbetechniken nehmen mehrere Wochen Zeit in Anspruch. Die endgültige neuropathologische Diagnose ist erst nach einem Ablauf von mehreren Monaten zu erwarten.

Das Gehirn der CJK-Patienten zeigt die für die Prionerkrankungen charakteristischen schwammartigen Auflockerungen. Diese entstehen durch eine Mischung aus kleinen blasenartigen Gebilden innerhalb der Nervenzellen und größeren Hohlräumen, die wie kleine Löcher im Gewebe verteilt sind und die Stellen des vermehrten Nervenzelluntergangs markieren. Solche Veränderungen sind jedoch nur unter einem Mikroskop sichtbar. Die Zahl der Neurone ist deutlich vermindert, wohingegen die Menge der Astrozyten erhöht ist (Gliose). Astrozyten sind Gehirnzellen, welche für die Versorgung der Nervenzellen mit Nährstoffen zuständig und in die körpereigene Abwehr eingebunden sind. Allerdings können sie unter verschiedenen Umständen auch Stoffe ausschütten, die zu einer Schädigung von Neuronen führen.

Des Weiteren sind in etwa zehn Prozent der sporadischen und bei einigen familiären CJK-Fällen sog. Plaques zu sehen. Diese entstehen durch die Verklumpung von Prionproteinfibrillen im Hirngewebe. Die neue Variante der CJK ist durch das zahlreiche Vorkommen florider Plaques gekennzeichnet, die im Gegensatz zu den herkömmlichen Plaques von einem Ring spongiformer Veränderungen umgeben sind. Alle Prionerkrankungen zeigen durch spezielle Verfahren nachweisbare Gewebeablagerungen von pathologischen Prionoproteinen in verschiedenen Regionen des Gehirns.



Spongiforme Veränderungen



Floride Plaques

9. Über den Umgang mit der Krankheit . . .

9.1. Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen bei der CJK zur Verfügung?

Leider steht zum jetzigen Zeitpunkt für keine Form der CJK ein Medikament oder eine andere Behandlungsmethode zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf aufhalten oder zu einer Heilung führen könnte. Jedoch werden in jüngster Zeit zunehmend Erfolge bei Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung mit einzelnen Medikamenten berichtet. Derzeit werden diese

Therapieansätze im Rahmen von Studien in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen in In- und Ausland überprüft.

Durch die Gabe verschiedener Medikamente lassen sich z. B. Myoklonien, Muskelanspannungen, Angstzustände, Wahnvorstellungen und Halluzinationen unterdrücken. Dies kann dem Patienten und auch den Angehörigen eine große Erleichterung verschaffen.

Wichtig ist zudem eine gute körperliche Pflege des Patienten. Auf diese Weise können Komplikationen wie schmerzhafte Druckstellen an der Haut, die bei Bettlägerigkeit durch falsche Lagerung entstehen, vermieden werden. Wenn die Familie den Erkrankten zu Hause versorgen möchte, so ist dies möglich, sollte zuvor aber ausführlich mit den behandelnden Ärzten und den Sozialarbeitern des Krankenhauses besprochen werden. Sowohl bei der Organisation der Hauspflege als auch bei einer Heimunterbringung stehen den Angehörigen die sozialen Dienste des Krankenhauses und der Gemeinde zur Seite. Man sollte auf keinen Fall davor zurückschrecken, den Patienten in einem guten Pflegeheim unterzubringen, sobald die Versorgung im eigenen Haushalt aus körperlichen, psychischen oder organisatorischen Gründen nicht mehr ausreichend gewährleistet ist.

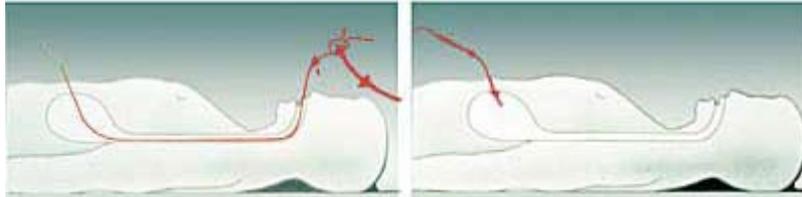
Der größte Teil der CJK-Patienten leidet im späteren Verlauf an Schluckstörungen, sodass Nahrung und Flüssigkeit nicht mehr auf normalem Weg zu sich genommen werden können. Auch eine Medikamentengabe, auf welche viele Patienten zur Linderung der neurologischen Symptome angewiesen sind, ist dann nur noch erschwert möglich. In diesen Fällen muss über die Anlage einer so genannten PEG-Sonde nachgedacht werden. Dabei wird mit Hilfe eines Gastroskops, welches auch für Magenspiegelungen verwendet wird, nach lokaler Betäubung ein kleines Loch vom Magen aus durch die Bauchdecke gestoßen. Darin wird ein Schlauch eingenäht, durch den Essen, Trinken und Medikamente zugeführt werden können. Eine PEG-Sonde wird nur im Einverständnis mit dem Angehörigen, welcher die gesetzliche Betreuung des Patienten übernommen hat, angelegt.

Die Meinungen darüber, wie intensiv die medizinische Versorgung todkranker Patienten sein sollte, sind sehr unterschiedlich. Angehörige von CJK-Patienten sollten sich nicht scheuen,

diesbezüglich alle Fragen und Vorstellungen mit den behandelnden Ärzten zu besprechen. Für viele Fragen der medizinischen Versorgung ist es notwendig, dass ein gesetzlicher Betreuer die Entscheidungen für den Patienten übernimmt, wenn dieser aufgrund der Erkrankung dazu nicht mehr in der Lage ist. Daher ist es sinnvoll, sich bereits früh innerhalb der Familie mit dieser Frage auseinanderzusetzen und festzulegen, wer die Betreuung übernehmen kann.

Anlage einer PEG-Sonde:

- a. Einführung des Gastroskops und Durchstoßung der Bauchdecke*
- b. Einführung eines Schlauches in den Magen von außen*



9.2. Medikamentöse Therapien

Trotz intensiver Forschung ist es bislang noch nicht gelungen, eine wirksame Therapie der CJK zu finden, die eine Heilung verspricht. Allerdings wird in den letzten Jahren zunehmend an Therapiestrategien gearbeitet. Folgende Substanzen (Wirkstoffe) wurden nur bei wenigen Patienten getestet, ohne nachweisbaren Erfolg: Aciclovir, Amantadin, Amphotericin B, Interferon, Pentosanpolysulfat, Vidarabin.

Pentosanpolysulfat ist ein Medikament, welches die Signalwege des Prionproteins innerhalb der Zelle behindert. Der Nachteil ist, dass es als Tablette oder Infusion nicht ins Gehirn vordringen kann. Daher muss dieses Medikament intrathekal gegeben werden, das heißt, dass es in ein Reservoir gespritzt wird, das vorher durch eine Operation direkt ins Gehirn eingepflanzt werden muss. Bislang haben in Großbritannien acht Patienten dieses Medikament erhalten, ohne dass ein deutlicher Erfolg beobachtet werden konnte. Es finden sich jedoch immer wieder Medienberichte über einen jungen Patienten mit vCJK, der inzwischen einen mehrjährigen Verlauf zeigt.

Ein weiteres Medikament, das Patienten mit CJK gegeben wurde, ist Quinacrin. Dieses Medikament ist aus der Malariatherapie bekannt. In einer Untersuchung aus Frankreich konnte bei 32 Patienten mit dieser Therapie im Vergleich zu 125 Patienten ohne dieses Medikament kein positiver Effekt beobachtet werden. Weitere Studien werden zurzeit in Großbritannien und den USA durchgeführt, deren Ergebnisse noch ausstehen. Problematisch an Quinacrin ist die schädliche Wirkung auf die Leber, die zum Teil bis zum Leberversagen geführt hat.

In Deutschland wurde eine Studie mit Flupirtin, einem Schmerzmedikament, durchgeführt. Dabei wurden 13 Patienten mit diesem Medikament mit 15 Kontroll-Patienten ohne spezifische Therapie verglichen. Auch dabei wurde keine Verlängerung der Überlebenszeit gefunden.

Im Rahmen unserer Tätigkeit führen wir eine Therapiestudie über die Wirkung von Doxycyclin bei Patienten mit Prionerkrankungen durch. In Labormodellen konnte gezeigt werden, dass Tetracycline die Neubildung von pathologischem (krankhaftem) Prionprotein vermindern. Diese Beobachtung konnte auch im Tierversuch bestätigt werden, dabei zeigten sich bei mit Tetracyclinen behandelten Tieren ein verzögerter Symptombeginn sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit. Um zu prüfen, ob die Wirkung auch beim Menschen gegeben ist, haben wir die Studie mit Doxycyclin an Menschen begonnen. Doxycyclin ist ein Medikament aus der Gruppe der Tetracycline, das bereits seit vielen Jahren als Antibiotikum eingesetzt wird und in der Regel gut verträglich ist. Für die Auswertung der Studie ist besonders wichtig den Krankheitsverlauf genau zu dokumentieren und möglichst viele Informationen zu sammeln. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist liegen noch keine endgültigen Ergebnisse vor. In den Zwischenauswertungen deutet sich eine annähernde Verdoppelung der Überlebenszeit bei mit Doxycyclin behandelten Patienten an. Außerdem gibt es Hinweise für ein verzögertes Fortschreiten der Erkrankung. Bei Fragen zu unserer Therapiestudie mit Doxycyclin bitten wir Sie, uns unter einer der in dieser Broschüre genannten Telefonnummern zu kontaktieren.

9.3. Leiden CJK-Patienten an Schmerzen?

Die Krankheit selbst verursacht keine körperlichen Schmerzen. Allerdings können die Myoklonien oder der erhöhte Muskelspannungszustand von den Patienten als sehr störend empfunden werden. Zur symptomatischen Behandlung der Krankheitserscheinungen steht eine Reihe von wirksamen Medikamenten zur Verfügung. Der Abbau des Gedächtnisses und der kognitiven Fähigkeiten ist für die Angehörigen des Patienten zwar sehr schmerzlich, schützt den Betroffenen jedoch davor, seine Situation in vollem Umfang wahrzunehmen und zu begreifen. Zu Beginn der Erkrankung sind die Patienten manchmal sehr unruhig, betrübt oder ängstlich, im weiteren Verlauf werden sie zunehmend erschöpft, schlafen viel und verlieren schließlich das Bewusstsein. Die CJK verursacht eine dramatische Veränderung des körperlichen und geistigen Zustands einer vertrauten Person in sehr kurzer Zeit. Dies ist für Angehörige oder Freunde immer sehr schwer zu begreifen und eine außerordentlich schmerzliche Erfahrung. Man sollte sich stets vor Augen führen, dass die CJK aufgrund der rasch einsetzenden Demenz und Bewusstseinsstrübung sowie des schnellen Verlaufs eine Erkrankung ist, die der Betroffene selbst als weniger leidvoll empfindet.

9.4. Kann man sich durch Kontakt mit CJK-Patienten anstecken?

Prionen werden nicht wie Viren oder Bakterien übertragen. Körperausscheidungen und Sekrete wie Speichel, Urin, Kot, Sperma und Tränenflüssigkeit sind ebenso wie enger körperlicher Kontakt ungefährlich, sodass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit CJK-Patienten getroffen werden müssen. Eine Ansteckung über Blut- und Blutprodukte ist für die sporadische CJK nicht bekannt. Dennoch sollte medizinisches Personal bei Tätigkeiten wie der Blutabnahme Handschuhe tragen.

9.5. Gibt es Selbsthilfegruppen für Angehörige von CJK-Patienten?

CJK-Initiative

In Großbritannien, Frankreich, USA, Kanada, Australien und Japan gibt es inzwischen CJK-Netzwerke und Selbsthilfegruppen für Angehörige, die die Betreuung der Betroffenen unterstützen.

Als Folge mehrerer Angehörigentreffen in Göttingen in den letzten Jahren wurde ein solches Netzwerk für Deutschland initiiert (*CJK-Initiative*). Das Motto ist: Hilfe von Angehörigen für Angehörige. Ziel ist, persönliche Erfahrungen auszutauschen und Informationen und Hilfestellungen zu geben. Die Vermittlung von Kontaktdaten erfolgt über das NRZ, wobei räumliche Distanzen, Formen (z.B. genetische Prionenerkrankungen) und das Alter der Patienten in der Auswahl geeigneter Ansprechpartner berücksichtigt werden. Alle Interessierte sind herzlich eingeladen, an einem der regulär stattfindenden Treffen teilzunehmen. Bei Interesse bitten wir um Kontaktaufnahme mit dem NRZ.

10. Die Arbeit der Göttinger Prionforschungsgruppe

10.1. Die Göttinger Prionforschungsgruppe stellt sich vor

Die Prionforschungsgruppe gehört zur Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen und setzt sich aus Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Naturwissenschaftlern und medizinisch und biologisch technischen Assistentinnen zusammen. Seit 1993 erforschen wir durch ein vom Bundesministerium für Gesundheit gefördertes Projekt verschiedene Aspekte der CJK, wie z. B. Risikofaktoren und Häufigkeit der Krankheit in Deutschland oder Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnostik und Abgrenzung der CJK von anderen Demenzerkrankungen mit ähnlicher Symptomatik.

So wurde durch die Forschungsarbeit unserer Gruppe gezeigt, dass im Nervenwasser (Liquor) von Creutzfeldt-Jakob-Patienten bestimmte Eiweiße, die sog. 14-3-3-Proteine, in ca. 95 % der Fälle zu finden sind und die Liquoruntersuchung somit einen sehr empfindlichen Test

für der Diagnosefindung darstellt. Aus diesem Grund wurde 1998 der Nachweis der 14-3-3-Proteine im Liquor als ein zusätzliches Krankheitskriterium der CJK in die Bestimmungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeführt. Das langfristige Ziel der Wissenschaft ist, durch die umfangreiche Erforschung dieser seltenen Erkrankung zusätzliche Testverfahren für eine sichere und schnelle Diagnostik sowie Therapiestrategien zu entwickeln.

Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Zusammenarbeit und der Austausch mit anderen in- und ausländischen Wissenschaftlern, die auf dem Gebiet der Prionkrankheiten arbeiten und sich zum Teil auf verschiedene Forschungsschwerpunkte spezialisiert haben. In Deutschland besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen der Göttinger Prionforschungsgruppe und dem Referenzzentrum für spongiforme Enzephalopathien am Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Des Weiteren sind wir in ein weltweites Netz von Forschungsgruppen aus verschiedenen Ländern eingebunden. Es finden regelmäßige Treffen statt, bei denen wissenschaftliche Erkenntnisse ausgetauscht werden und die Forschung insbesondere im Bereich der Epidemiologie aufeinander abgestimmt wird.

Neben der Erforschung der CJK und der Erfassung aller CJK-Patienten in Deutschland stehen wir sowohl medizinischem Personal als auch den Angehörigen von Patienten und allen Interessierten für Fragen bezüglich der Prionerkrankungen telefonisch und schriftlich zur Verfügung.

10.2. Wie werden die CJK-Patienten in Deutschland erfasst?

Mittels regelmäßiger Rundschreiben werden die Ärzte der Krankenhäuser in Deutschland darüber informiert, dass bei Verdacht auf eine CJK die Prionforschungsgruppe kontaktiert werden kann und das Nervenwasser von Patienten in unserem Labor untersucht wird. Die Ärzte unserer Gruppe besprechen zunächst telefonisch mit den behandelnden Ärzten der betroffenen Patienten, warum eine CJK vermutet wird und welche weiteren Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden müssten. Zeigt sich, dass tatsächlich an eine CJK zu denken ist oder liegt eine gänzlich unklare Demenzerkrankung vor, so fährt eine Ärztin oder ein Arzt unserer Gruppe in das entsprechende Krankenhaus. Durch Gespräche mit den

behandelnden Ärzten und den Angehörigen werden wichtige Informationen über die ersten Krankheitserscheinungen und den weiteren Krankheitsverlauf gesammelt. Außerdem wird der Patient noch einmal gründlich neurologisch untersucht. In einem ausführlichen Gespräch haben die Angehörigen die Möglichkeit, alle ihnen wichtigen Fragen und Bedenken bezüglich des erkrankten Familienmitglieds oder der CJK im Allgemeinen zu besprechen. Des Weiteren wird für epidemiologische Studien ein standardisierter, umfangreicher Katalog mit Fragen, z. B. nach früheren Krankheiten und Operationen, Essgewohnheiten, Schulbildung, Tierkontakt und Lebensgewohnheiten des Betroffenen ausgefüllt. Es werden Blut- und Urinproben des Patienten gewonnen, die für eine genetische Diagnostik im Referenzzentrum in München und für die Entwicklung besserer diagnostischer Methoden in unserem Labor verwendet werden. Auf Anfragen werden Proben auch in anonymisierter Form anderen Forschungsgruppen zur Verfügung gestellt, um einen besseren Test für die CJK zu entwickeln. Sowohl die Beantwortung des Fragebogens als auch die Blut- und Urinabnahme werden nur im Einverständnis mit den Angehörigen durchgeführt. Die Einsicht in die Krankenakten des Patienten und die Anfertigung von Kopien aller wichtigen Befunde einschließlich der EEG-Ableitungen und MRT-Aufnahmen des Kopfes vervollständigt die für eine umfassende Beurteilung notwendigen Informationen. Die Einschätzung des Falles wird im Sinne einer medizinischen Zweitmeinung den behandelnden Ärzten des Betroffenen telefonisch und schriftlich mitgeteilt.

Das Angebot, die Göttinger Prionforschungsgruppe bei Verdacht auf eine CJK hinzuzuziehen, wird in der Regel sehr gerne in Anspruch genommen. Daher ist davon auszugehen, dass fast alle CJK-Patienten in Deutschland von unseren Ärzten gesehen werden. Gelegentlich kommt es vor, dass ein Patient verstirbt, noch bevor wir ihn selbst untersuchen konnten. In diesem Fall nehmen wir nach Ablauf etwa eines Monats zunächst meist schriftlich Kontakt mit den Angehörigen auf, um zu erfragen, ob sie telefonisch für ein Gespräch und die Beantwortung des Fragebogens zur Verfügung stehen. Des Weiteren werden die Ärzte, welche den Patienten behandelt haben, um die Zusendung ihres Abschlussberichts und wichtiger Befunde gebeten.

10.3. Was geschieht mit den gesammelten Informationen und den Blut-, Liquor- und Urinproben?

Für die Erforschung der CJK ist es zum einen notwendig, möglichst viele Informationen über die Symptome, den Krankheitsverlauf und die Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen zu sammeln. Diese werden einschließlich des epidemiologischen Fragebogens in den Patientenakten zusammengefasst und archiviert.

Des Weiteren wird Patientenmaterial in Form von Blut-, Urin- und Liquorproben benötigt, um neue medizinische Testverfahren für eine schnelle und sichere Diagnostik zu entwickeln. Auch die Untersuchung und Verwendung von Gehirngewebe, welches mittels einer Obduktion nach dem Versterben des Patienten gewonnen werden kann, stellt einen wichtigen Teil der Forschungsarbeiten dar.

Durch die Prionforschungsgruppe in Göttingen werden Blut-, Urin-, Liquor- und Gewebeproben, die Patientenakten sowie Kopien der MRT-Bilder des Kopfes und die Hirnstromkurven aller Creutzfeldt-Jakob-Fälle in Deutschland gesammelt und für die umfassende Erforschung der Krankheit auch anderen Forschungsgruppen in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Dies ist von Bedeutung, da es sich bei der CJK um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Dementsprechend konnte und kann nur die langjährige Bündelung allen verfügbaren Materials die wissenschaftliche Arbeit zum besseren Verständnis der Erkrankung ermöglichen.

Patientenakten und der epidemiologische Fragebogen

Für jeden Patienten, der von einer Ärztin oder einem Arzt unserer Gruppe gesehen und dessen Fall in unserer Konferenz diskutiert wurde, fertigen wir eine Akte an. In dieser sind alle Informationen, die wir über den Patienten gesammelt haben, enthalten. Dazu gehören der epidemiologische Fragebogen, die schriftliche Dokumentation der Krankheitsgeschichte einschließlich der Gespräche mit den Angehörigen und den behandelnden Ärzten sowie die Kopien aller wichtigen Befunde, d. h. der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen. Die von uns angefertigten Patientenakten ähneln im Aufbau den gängigen Krankenhausakten und werden auch als

solche behandelt. Dies bedeutet, dass sie in einem abgeschlossenen Raum archiviert sind und dem Datenschutz unterliegen. Einsicht wird nur den Mitgliedern unserer Gruppe gewährt. Die Patientenakten sind z. B. wertvolles Informationsmaterial für wissenschaftliche Fragestellungen bezüglich der CJK. Damit wir die epidemiologischen Fragebögen statistisch bearbeiten können, müssen die Daten in einen Computer eingegeben werden. Um die Anonymität zu wahren, erhält jeder Patient eine Nummer, aus der nur das Geburtsjahr hervorgeht. Somit fließen also keinerlei persönliche Informationen oder Namen in die statistische Auswertung ein. Die epidemiologische Forschung dient der Berechnung von Daten wie z. B. Krankheitshäufigkeit, Krankheitsdauer und Erkrankungsalter sowie der Erfassung möglicher Risikofaktoren. Auch das Auftreten neuer und unbekannter Formen der Erkrankung kann nur auf diese Weise erkannt werden.

Liquorproben

Die Untersuchung des Nervenwassers (Liquor), insbesondere auf die sog. 14-3-3-Proteine, ist ein wesentlicher Schritt bei der Findung der richtigen Diagnose. Der Nachweis der 14-3-3-Proteine im Liquor stützt den Verdacht auf das Vorliegen einer CJK und hilft bei der Abgrenzung von anderen Demenzerkrankungen. Aus diesem Grund werden die 14-3-3-Proteine auch als ein diagnostischer „Marker“ bezeichnet.

In unserem Labor werden Nervenwasserproben von Patienten, bei denen der Verdacht auf eine CJK besteht, aus ganz Deutschland und zum Teil auch aus dem Ausland auf die 14-3-3-Proteine untersucht. Das NRZ ist auch gleichzeitig ein WHO-Referenzlabor für Liquoruntersuchungen bei Verdacht auf vCJK. In der Regel erhalten wir ein bis drei ml Liquor, vom dem knapp ein ml zum Nachweis der 14-3-3-Proteine verwendet wird. Manchmal ist zur besseren Diagnosestellung auch die Bestimmung anderer Marker im Liquor notwendig. Hierzu gehören das Tau-Protein, die neuronenspezifische Enolase (NSE), das Protein S100 und das Beta-Amyloid. Eines der Ziele unserer Liquorforschung ist z. B. die Entdeckung neuer Testverfahren und „Marker“ für eine Diagnose. Aus diesem Grund wird zurzeit mit verschiedenen neuartigen

Detektionsverfahren versucht, direkt die abnorm gefalteten Prionproteine im Nervenwasser von CJK-Patienten nachzuweisen und die Ergebnisse mit den Liquoruntersuchungen von Kontrollpersonen, d. h. Patienten, die nicht an einer CJK erkrankt sind, zu vergleichen. Als Kontrollprobe dient z. B. das Nervenwasser der Patienten, die von uns im Rahmen der Studie gesehen wurden und bei denen sich eine andere Diagnose herausgestellt hat.

Blut- und Urinproben

Insgesamt werden von jedem Patienten ca. 30 ml Blut und ca. 10 ml Urin gewonnen. Das Blut wird zum einen für die genetische Diagnostik – das Einverständnis der Angehörigen vorausgesetzt – und für aktuelle Forschungsarbeiten verwendet. Der größte Teil wird jedoch in die verschiedenen Blutbestandteile aufgetrennt und zusammen mit anderen Proben im Eisschrank aufbewahrt.

Die genetische Diagnostik prüft, ob eine vererbte CJK vorliegt. Dabei wird das Erbgut (DNA) des Patienten aus den Blutzellen gewonnen und auf Veränderungen (Mutationen) innerhalb eines bestimmten Abschnitts, dem Prionproteingens (*PRNP*), untersucht (Näheres hierzu im Kapitel über Prionen und die vererbte CJK). Die WHO empfiehlt die Sammlung von Blutproben in Form von eingefrorenem Plasma und Blutkörperchen, um zu garantieren, dass auch bei seltenen Erkrankungen für aktuelle und zukünftige wissenschaftliche Arbeiten genug Material zur Verfügung steht. Des Weiteren werden in unserem Labor Blutserum und aus dem Blut gewonnene Lymphozyten eingefroren. Mit unterschiedlichen modernen Verfahren arbeiten wir derzeit daran, noch bessere und frühere Tests zu entwickeln. Unter anderem wird in unserem Labor, aber auch in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen, zurzeit versucht, Prionproteine im Blut oder Nervenwasser nachzuweisen. Zukünftig soll auch geprüft werden, ob im Urin Prionproteine oder andere Marker zu finden sind. Die Untersuchung von Blut bzw. Blutbestandteilen und Urin dient wie die Liquorforschung der Entwicklung neuer Testverfahren.

Röntgenbilder und kernspintomographischen Aufnahmen des Kopfes und die Hirnstromkurven

Wir prüfen alle Hirnstromkurven (EEG-Ableitungen) und kernspintomographischen Kopfaufnahmen (MRT) der von uns gesehenen Patienten auf typische CJK-Veränderungen. Neben den MRT-Aufnahmen sind bei vielen Patienten noch andere Abbildungen von Schädel und Gehirn vorhanden. Hierzu gehören die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT), die Positronenemissionstomographie (PET) und die Computertomographie (CT). Für unser Archiv werden Kopien der EEG-Ableitungen und der für uns wichtigen Kopfaufnahmen angefertigt. Das wird, genau wie die Patientenakten, neben der Diagnostik auch für wissenschaftliche Arbeiten zur Früherkennung der Krankheit verwendet.

CJD SURVEILLANCE GÖTTINGEN/MÜNCHEN

Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien

Klinik für Neurologie
Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Telefon: (0551) 39 - 8401, - 8955, - 6636
Telefax: (0551) 39 - 7020
E-mail: epicjd@med.uni-goettingen.de

Referenzzentrum für Prionkrankheiten in München

Telefon: (089) 2180 - 78345

Links zur Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

www.cjd-goettingen.de
www.cjk-initiative.de
www.eurocjd.ed.ac.uk
www.who.int
www.rki.de

Angehörigentelefon:

Brigitte Jungel, Tel.: (07472) 5320

Spendenkonto

Verein zur Förderung von Forschung, Wissenschaft und Lehre an der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen e.V.

Konto: 19004464, Sparkasse Göttingen, BLZ: 260 500 01

Verwendungszweck: CJK Therapieforschung

Stand: 4/2010

Die Erstellung dieser Informationsbroschüre wurde gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit.

