

# **CJK und Prionerkrankungen**

Eine Informationsbroschüre

## **CJD SURVEILLANCE**

### **Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien**

Klinik für Neurologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 - 8955, - 8401 (Sekretariat: - 6636)  
Telefax: (0551) 39 - 13487  
E-mail: [epicjd@med.uni-goettingen.de](mailto:epicjd@med.uni-goettingen.de)

### **Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung an der LMU München**

Telefon: (089) 2180 - 78345

### **Institut für Neuropathologie am UKE Hamburg**

Telefon: (040) 7410 - 52218

### **Links zur Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung**

[www.cjd-goettingen.de](http://www.cjd-goettingen.de)  
[www.cjk-initiative.de](http://www.cjk-initiative.de)  
[www.euocjd.ed.ac.uk](http://www.euocjd.ed.ac.uk)  
[www.who.int](http://www.who.int)  
[www.rki.de](http://www.rki.de)

### **Angehörigentelefon:**

Jens Backer: Telefon: 02156 / 495828  
Brigitte Tücking: Telefon: 02104 / 932190

### **Spendenkonto**

Verein zur Förderung von Forschung, Wissenschaft und Lehre  
an der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen e.V.  
Sparkasse Göttingen, IBAN: DE89 2605 0001 0019 0044 64, BIC: NOLADE21GOE  
Verwendungszweck: CJK Therapieforschung

*Stand: 07/2014*

# CJK und Prionerkrankungen

Inhalt	Seite
<b>1. Über die Erkrankung</b>	<b>3</b>
<b>2. Mehr über Prionen . . .</b>	<b>5</b>
2.1 Prionerkrankungen sind übertragbare Krankheiten	5
2.2 Das harmlose und das krank machende Prionprotein	5
2.3 Die Bildung und Übertragung des krank machenden Prionproteins	7
<b>3. Die typischen Symptome der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung</b>	<b>7</b>
<b>4. Die sporadische CJK</b>	<b>10</b>
<b>5. Die familiäre CJK und andere vererbare Prionerkrankungen</b>	<b>11</b>
<b>6. Die neue Variante der CJK (vCJK)</b>	<b>13</b>
<b>7. Die iatrogene CJK</b>	<b>14</b>
<b>8. Der Weg zur richtigen Diagnose</b>	<b>15</b>
<b>9. Über den Umgang mit der Krankheit . . .</b>	<b>18</b>
9.1 Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen bei der CJK zur Verfügung?	18
9.2 Bisherige Therapiestudien	19
9.3 Leiden CJK-Patienten an Schmerzen?	20
9.4 Kann man sich durch Kontakt mit CJK-Patienten anstecken?	21
9.5 Gibt es Selbsthilfegruppen für Angehörige von CJK-Patienten?	21
<b>10. Die Arbeit der Göttinger Prionforschungsgruppe</b>	<b>21</b>
10.1 Die Göttinger Prionforschungsgruppe stellt sich vor	21
10.2 Wie werden die CJK-Patienten in Deutschland erfasst?	22
10.3 Was geschieht mit den gesammelten Informationen und den Blut- und Liquorproben?	23

## 1. Über die Erkrankung

Prionerkrankungen, auch transmissible 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, was eine Vielzahl neurologischer Symptome zur Folge hat.

Die häufigste menschliche Prionerkrankung ist die **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK, englisch: Creutzfeldt-Jakob disease = CJD)**, welche erstmals in den 1920er-Jahren von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Ärzten (Alfons Maria Jakob und Hans-Gerhard Creutzfeldt) beschrieben wurde und die im Jahr weltweit zirka 1 – 2 Patienten pro eine Million Menschen der Gesamtbevölkerung betrifft (Inzidenz). In Deutschland treten jährlich somit ca. 80 – 160 Neuerkrankungen auf. Davon handelt es sich in den meisten Fällen (ca. 85 %) um eine **sporadische CJK**, d. h. Ursache und Risikofaktoren der Erkrankung 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 Wachstumshormonen, welche aus dem Hirnmaterial von Leichen gewonnen wurden. Diese Fälle werden als iatrogen bezeichnet. Seit Mitte der 90er-Jahre wird eine neue Erkrankungsform, die Variante der CJK beobachtet, die ursächlich mit der bovinen spongiformen Enzephalopathie (Rinderseuche, BSE) in Verbindung gebracht wird.



**Alfons Maria Jakob**  
\*1884 – †1931



**Hans-Gerhard Creutzfeldt**  
\*1885 – †1964

Quelle der Bilder: <http://commons.wikimedia.org>

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 unwillkürlichen Bewegungen von Armen und Beinen (Myoklonien), Sehstörungen oder einer verwaschenen Sprache. Die Patienten werden zunehmend bettlägerig. Bei Fortschreiten der Erkrankung befinden sie sich letztendlich in einer Art Wachkoma. Der Verlauf und die Ausprägung der neurologischen Symptomatik können von Patient zu Patient sehr variieren.

Zu Lebzeiten kann anhand des klinischen Bildes, der Nervenwasseruntersuchung (Liquordiagnostik), der Hirnstromkurve (EEG) und der Kernspintomographie des Kopfes (cMRT) die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen CJK gestellt werden. Zur sicheren Diagnose ist jedoch die neuropathologische Untersuchung des Gehirns nach dem Tod 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 geprägt.

Zwei bekannte Prionerkrankungen von Tieren sind die Traberkrankheit der Schafe (Scrapie) und die bovine spongiforme Enzephalopathie der Rinder (Rinderseuche, BSE).

Die **Variante der CJK (vCJK)** beim Menschen trat erstmals 1994 in Großbritannien auf, später vereinzelt 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. Durch eine feingewebliche Untersuchung des Gehirns kann eine vCJK sicher von einer sporadischen CJK abgegrenzt werden.

Prionerkrankungen können im Tierversuch von kranken auf gesunde Tiere über direkte Einspritzung von infektiösem Material ins Gehirn oder in die Bauchhöhle sowie durch Verfütterung von infektiösem Gewebe übertragen werden. Es handelt sich dabei jedoch nicht um Infektionskrankheiten im herkömmlichen Sinn, denn es konnte kein Bakterium oder Virus isoliert werden. Ursache der Erkrankung ist ein abnorm gefaltetes Eiweiß, das krank machende (pathologische) Prionprotein. Bei der sporadischen CJK sind das Gehirn- und das Rückenmarksgewebe infektiös, bei der neuen Variante in geringerem Maß auch das Blut und lymphatische Gewebe der Patienten. Allerdings muss betont werden, 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, 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 der **Kuru**-Krankheit in den 1950er-Jahren auf Papua Neuguinea zurückzuführen. Diese Erkrankung kam in einem sehr umgrenzten Gebiet, der sog. Fore-Sprachregion, vor. Die Kuru-Krankheit, 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 schwammartigen Veränderungen sog. Plaques (Verklumpungen von Prionproteinen), die bei der sporadischen CJK nur in einer geringen Zahl der Fälle gefunden werden.

Der spätere Nobelpreisträger Carleton Gajdusek kam zu der Erkenntnis, dass die Kuru-Krankheit durch den in der Region praktizierten rituellen Kannibalismus verbreitet wurde. Nachdem der rituelle Kannibalismus 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.

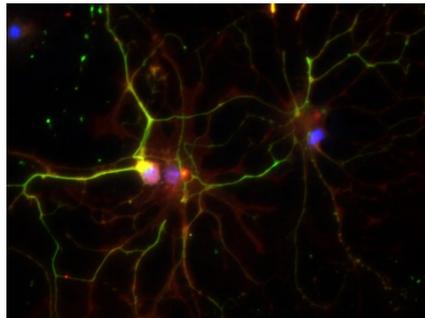
Nachdem bewiesen war, dass die Erkrankung übertragbar ist, stellte sich die Frage nach dem Erreger. Da dieser sowohl einer Hitzebehandlung, wodurch z. B. Bakterien abgetötet werden, als auch nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, welches Viren inaktiviert, widerstand, glaubte man schon sehr früh an eine neuartige Erregerform. 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, die veränderte Eigenschaften aufweisen. Diese bezeichnete er als proteinartige infektiöse Partikel, kurz **Prion** genannt.

### **2.2. Das harmlose und das krank machende Prionprotein**

Im menschlichen Körper finden sich viele verschiedenartige Eiweiße (Proteine), die für die Erhaltung 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 Wollknäuele 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<sup>c</sup>**), findet sich im Gehirn von Menschen, Säugetieren und Vögeln. Seine natürliche Funktion ist bislang noch weitestgehend unbekannt.

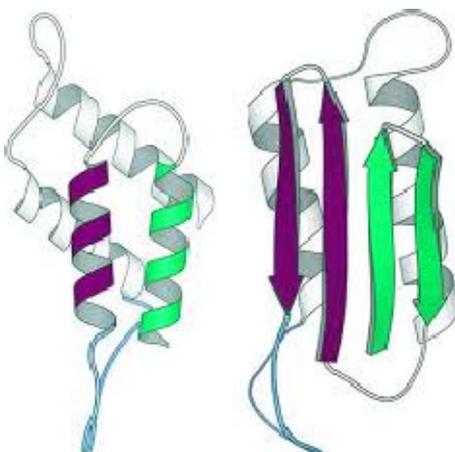


**Zytoskelett (gelb-grün) und PrP<sup>c</sup> (pink-rot)**

Quelle: Dr. Zafar, Prionforschungsgruppe, Universitätsmedizin Göttingen

Das krank machende Prionprotein (**PrP<sup>Sc</sup>**) kann im Gegensatz zum PrP<sup>c</sup> 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 von der Normalform abweichende, räumliche Faltung seiner Aminosäurekette in der sogenannten Tertiärstruktur zurückzuführen. Während das harmlose PrP<sup>c</sup> in den meisten Abschnitten eine schraubenartig gewundene Alpha-Helix-Struktur zeigt, liegt das pathologische PrP<sup>Sc</sup> vornehmlich fächerartig in der Beta-Faltblatt-Struktur vor.



**Tertiärstruktur des Prionproteins:**

PrP<sup>c</sup> als  $\alpha$ -Helix (links)

PrP<sup>Sc</sup> als  $\beta$ -Faltblatt (rechts)

Quelle: <https://www.flickr.com/photos/ajc1/464066753/>

### **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. Ein Kontakt der harmlosen PrP<sup>c</sup>-Moleküle mit dem krank machenden Prionprotein führt dann zu deren Umwandlung in die pathologische Form, sodass 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 harmlose Prionprotein enthalten ist. Dieser Abschnitt wird als das Prionproteinogen (*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 auch die neue Variante der CJK sind Beispiele dafür, wie Prionen 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.

## **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 sind 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 verwechselt 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 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 zusammensucken.

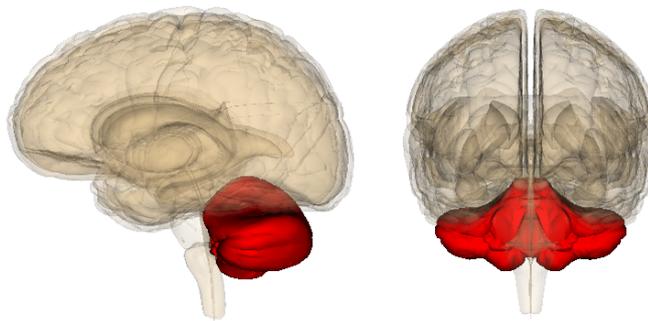
### **Sehstörungen**

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)**

*Quelle: "BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan."  
lizenziert unter: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.1/jp/deed.de>*

## 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.

### **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 eventuell 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.

Da die Fähigkeiten zur Kommunikation mit der Außenwelt verloren gegangen sind, ist es nicht möglich, Aussagen darüber zu machen, was noch ins Bewusstsein der Patienten vordringt oder ob Angehörige noch erkannt werden. Um die Patienten zu unterstützen, kann man weiterhin mit den Patienten sprechen und sie zärtlich berühren.

All diese Symptome und Krankheitszeichen kommen auch bei anderen Erkrankungen vor. Deshalb ist es besonders wichtig, Untersuchungen vorzunehmen, die eine CJK von anderen Erkrankungen abgrenzen.

## **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, scheinbar spontan, 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 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. 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.

Leider existiert zum jetzigen Zeitpunkt noch kein Medikament, welches die CJK heilen oder den Verlauf mit Sicherheit 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. Das durchschnittliche Alter zu Erkrankungsbeginn liegt bei den familiären Formen der CJK mit 52 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 Überlebenszeit beträgt bei FFI typischerweise durchschnittlich 13 – 15 Monate.

### **Wie werden die mutierten Prionproteingene innerhalb einer Familie vererbt?**

Jeder Mensch trägt zwei Prionproteingene, die sich als Teil der DNA auf dem Chromosom 20 befinden. Ein Prionproteingen (*PRNP*) wird von der Mutter und eines vom Vater vererbt. 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 isoliert, aus denen man DNA gewinnt und auf Mutationen im *PRNP* untersucht. Diese genetische Diagnostik kann theoretisch 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 vererbaren CJK erkranken werden. Auch diese Form 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 vererbare 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.

ander. 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 Jahr 1994 erkrankten in Großbritannien drei junge Menschen an einer bis dahin nicht bekannten Krankheit, die der sporadischen CJK bezüglich Verlauf und Symptomatik ähnelte. Die Hirnobiopsie 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. Diese wurde als 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 Erkrankungsdauer 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.

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

Gemäß dem heutigen 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 Variante der CJK ausgelöst hat, wird durch verschiedene Experimente gestützt.

### **Wie kann BSE auf den Menschen übertragen werden?**

Es wird angenommen, dass die an der vCJK Erkrankten durch den Verzehr von prionhaltigem Gewebe infiziert wurden. 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 Großbritannien kein Patient mit vCJK bekannt, der in einem Bereich mit theoretisch 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 wurde bei 228 Menschen die Diagnose vCJK gestellt, die Mehrheit dieser Patienten bilden die vCJK-Fälle in Großbritannien (177). Alle diese Patienten sind bereits verstorben. Neben Großbritannien fand sich die vCJK in 11 weiteren Ländern: Frankreich, Spanien, Irland, USA, Niederlande, Kanada, Italien, Portugal, Japan, Saudi-Arabien und Taiwan. Wie viele Menschen in Zukunft an der neuen Variante erkranken werden, kann nicht vorhergesagt werden, die Zahlen in Grossbritannien nehmen jedoch seit Jahren ab. Man nimmt an, dass die Inkubationszeit, ähnlich wie bei der Kuru, viele Jahre bis Jahrzehnte betragen kann.

### **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 und im Rückenmark, 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 Anlass zur Sorge, 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 wurde diese Erkrankungsrouten mittlerweile durch Fallberichte in Großbritannien bestätigt. 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. Zu beachten ist aber, dass dieser Infektionsweg (nach heutigem Wissensstand) nur für die vCJK zutrifft. Bisher ist kein einziger Fall der Übertragung einer sporadischen CJK über Blutprodukte nachgewiesen worden.

## **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, dadurch ist eine derartige Infektion ausgeschlossen. Außerdem werden chirurgische Instrumente, mit denen CJK-Kranke operiert wurden, anschließend zerstört.

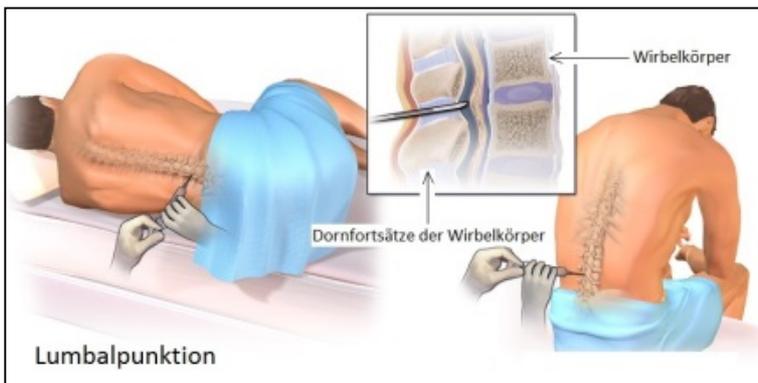
Ein anderer Weg der iatrogenen Übertragung stellte in der Vergangenheit die Verabreichung von Wachstumshormonen mittels Injektionen in den Muskel dar. Diese verwendete man bei Kindern mit einer Störung der körpereigenen Produktion dieser Hormone und daraus resultierendem Minderwuchs. Früher wurden für 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 Gesamtmenge der daraus gewonnenen Medikamente verunreinigen. In Deutschland sind keine Fälle einer iatrogenen CJK durch Wachstumshormone bekannt. Heutzutage werden die notwendigen Wachstumshormone gentechnisch hergestellt.

## **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 plötzlicher Sauerstoffmangel, Stoffwechsellentgleisungen, epileptische Anfälle, Entzündungen oder Infektionen des Gehirns Symptome hervorrufen, die denen der CJK 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. Das ist, neben der Messung der Hirnstromkurven (EEG), der Kernspintomographie des Kopfes (cMRT) 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 der Durchführung einer Hirnobduktion eine neuropathologische Untersuchung des Gehirngewebes unter dem Mikroskop notwendig. Auch könnte mittels Obduktion die neue Variante der CJK von einer sporadischen CJK abgegrenzt werden. Eine Unterscheidung zwischen sporadischer CJK und genetischer CJK ist allein durch die Obduktion nicht möglich. Hierfür sind Zusatzuntersuchungen (genetische Analyse) nötig. Als Probenmaterial kommen Blut oder Gewebe des Patienten in Frage. Bei über 95 % der klinisch als *wahrscheinliche* CJK eingestuften 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 vierten und fünften Lendenwirbelkörper in den Subarachnoidalraum eingeführt. Der Eingriff kann mit örtlicher Betäubung durchgeführt werden, ist nicht schmerzhaft und wird in der Neurologie häufig angewendet. Infektionen und Entzündungen des zentralen Nervensystems werden damit sicher erkannt. Die Schädigung oder Zerstörung von Nervenzellen führt bei der CJK zu einer vermehrten Freisetzung verschiedener Proteine. 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 oft nicht, bei der neuen Variante der CJK und beim GSS nur in der Hälfte der Fälle nachweisbar.



**Einführen der Punktionsnadel unterhalb des Rückenmarks in den Subarachnoidalraum im Sitzen oder Liegen.**

Quelle: modifiziert nach: BruceBlaus, Wikimedia Commons, lizenziert unter: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.de>

Zusätzlich zur Bestimmung der Destruktionsmarker im Nervenwasser (14-3-3, Gesamt-tau, NSE) kann ein weiteres, relativ neues Testverfahren angewendet werden. Dabei handelt es sich um den sog. **PrP<sup>Sc</sup>-Aggregationsassay** oder auch RT-QuIC. Mit diesem Verfahren kann man die Neigung des krank machenden Prionproteins zur Verklumpung nachweisen. Ein positives Testergebnis ist mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit auf eine vorliegende Prionerkrankung zurückzuführen, wohingegen ein negatives Testergebnis eine CJK nicht mit völliger Sicherheit ausschließen kann.

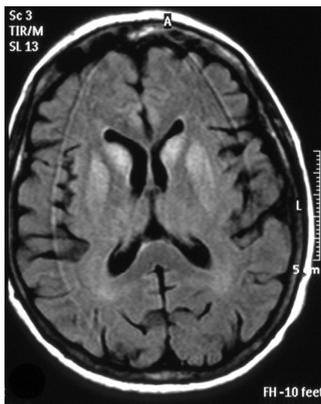
## Die Messung der Hirnstromkurve (EEG)

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.

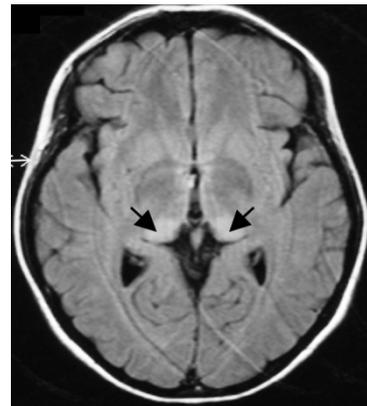
### Die Kernspintomographie (cMRT)

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.



**MRT eines Patienten mit sporadischer CJK**  
*Hyperintensitäten der Basalganglien*

*Quelle: NRZ TSE, Universitätsmedizin Göttingen*



**MRT eines Patienten mit der neuen Variante der CJK**  
*"pulvinar sign" des Thalamus*

*Quelle: D.A. Collie, D.M. Summers, UK National Surveillance Unit, Edinburgh*

Außerdem kommen in bis zu 60 % der sporadischen CJK-Fälle die sog. Basalganglien übermäßig hell auf den cMRT-Bildern zur Darstellung. Solche Aufhellungen werden als Hyperintensitäten bezeichnet. Die neue Variante zeigt bei fast allen Patienten Hyperintensitäten im Bereich des hinteren Thalamus. Man spricht dann von einem „pulvinar sign“. Mittels der Kernspintomographie lässt sich oft schon früh die sporadische CJK von der vCJK abgrenzen.

### 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<sup>Sc</sup>), so ist die Diagnose gesichert.

Die Hirnbiopsie kann manchmal die einzige Methode sein, um eine andere behandelbare Erkrankung nachzuweisen.

### **Die Entnahme einer Gewebeprobe aus den Mandeln (Tonsillenbiopsie)**

Bei der 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 empfohlen.

### **Die Hirnobduktion und die neuropathologischen Veränderungen des Hirngewebes**

Aus verschiedenen Hirnregionen werden bei der Obduktion Proben für die mikroskopische Beurteilung aufbereitet. Der Rest des Körpers bleibt bei der reinen Hirnobduktion unversehrt. Die sorgfältige Aufarbeitung der Proben und spezielle Färbetechniken nehmen mehrere Wochen Zeit in Anspruch.

Das Gehirn der CJK-Patienten zeigt eine charakteristische schwammartige Auflockerung. 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 Ablagerungen von pathologischen Prionproteinen in verschiedenen Regionen des Gehirns.

## **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.

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 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 oder Hospiz 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 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 diesen Fragen auseinanderzusetzen und festzulegen, wer die Betreuung übernehmen kann.

## **9.2. Bisherige Therapiestudien**

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 in der Vergangenheit nur bei wenigen Patienten getestet, ohne nachweisbaren Erfolg: Aciclovir, Amantadin, Amphotericin B, Interferon, Pentosanpolysulfat, Vidarabin.

Beobachtungsstudien bzw. Studien zur Prüfung der Wirksamkeit gibt es kaum, diese werden nachfolgend zusammengefasst.

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 und Japan einige Patienten dieses Medikament erhalten. In Einzelfällen wurde über mehrjährige Verläufe berichtet.

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.

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 führten 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 in Zusammenarbeit mit Forschungsgruppen in Frankreich und Italien eine 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. Relevante Nebenwirkungen betreffen v.a. den Magen-Darm-Trakt und die Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht. Für die Auswertung der Studie war es besonders wichtig den Krankheitsverlauf genau zu dokumentieren und möglichst viele Informationen zu sammeln. Die Auswertung der Daten aus Frankreich und Italien ergab keine Wirksamkeit des Medikaments wenn es in den späten Stadien verabreicht wurde, Die Daten aus Deutschland zeigen, dass die Verabreichung in frühen Stadien eine Verlangsamung des Fortschreitens mit sich brachte. 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 Bewusstseinstörung 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?**

In Großbritannien, Frankreich, USA, Kanada, Australien, Israel, Mexiko, Italien 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 e.v.*). Das Motto ist: Hilfe von Angehörigen für Angehörige. Ziel ist, persönliche Erfahrungen auszutauschen und Informationen und Hilfestellungen zu geben. Alle Interessierten sind herzlich eingeladen, an einem der regulär stattfindenden Treffen teilzunehmen. Bei Interesse bitten wir um Kontaktaufnahme mit dem NRZ oder direkt über die Webseite [www.cjk-initiative.de](http://www.cjk-initiative.de).

## **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 Bundesministe-

rium 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 Therapie-strategien 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 Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilian-Universität in München sowie dem Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. 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 können. 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 bespre-

chen. 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 können Blutproben des Patienten gewonnen werden, die für eine genetische Diagnostik 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 Blutabnahme werden nur im Einverständnis mit den Patienten und 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 vervollständigen 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 gern in Anspruch genommen. Daher ist davon auszugehen, dass nahezu alle CJK-Patienten in Deutschland von unseren Ärzten gesehen werden. 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- sowie Liquorproben?**

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. 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.

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 fortlaufende Nummer, wenn seine Daten für eine statistische Auswertung im Rahmen einer Studie verwendet werden. Somit fließen 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 erfolgen.

### **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 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 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.

Die sogenannte RTQuIC Methode ist ein neu entwickeltes Verfahren, mit dem man die abnorm gefalteten Prionproteine detektieren kann. Es ist bereits in die Diagnostik eingegangen und erlaubt, mit einer 80%igen Sicherheit die Diagnose der CJK zu stellen. Weitere Arbeiten konzentrieren sich darauf, dieses Verfahren so empfindlich zu machen, dass es auch auf Blut oder Urinproben angewandt werden kann und schon nach wenigen Stunden ein Ergebnis liefert.

## **Blutproben**

Insgesamt werden von jedem Patienten ca. 30 ml Blut 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 Prionproteinogen (*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.

## **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 cMRT-Aufnahmen sind bei einigen 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.

## **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 dafür und stehen bei Fragen jederzeit zur Verfügung.

Die Mitglieder der Göttinger Prionforschungsgruppe