KAPITEL

C10 Prion-Erkrankungen

Markus Otto, Hayrettin Tumani, Albert C. Ludolph, Thomas Mettenleiter und Martin Groschup

1 Klinisches Bild, Anamnese und Befund .. 902
2 Differentialdiagnose 903
3 Epidemiologie und Übertragungswege .. 903
4 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 904
4.1 Erstbeschreibung und Historie 904
4.2 Morphologie 904
5 Molekularbiologie, Biochemie und Neuropharmakologie 904
6 Pathogenese 905
7 Klinische Symptome 906
7.1 Verlauf 906
7.2 Zusatzbefunde 907
8 Therapie 909
9 Andere Prion-Erkrankungen des Menschen 909
9.1 Neue Variante der CJK 909
9.2 Kuru 910

1 Klinisches Bild, Anamnese und Befund

Prion-Erkrankungen, die auch **transmissible spongiforme Enzephalopathien** (TSE) genannt werden, sind selten auftretende und immer tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankungen, die weltweit bei Menschen und Tieren vorkommen.

Nach der Prion-Hypothese werden diese Erkrankungen durch infektiöse Prion-Proteine verursacht, die aufgrund ihrer Fehlfaltung aus körpereigenen Proteinen entstehen. Bisher gibt es keine Hinweise für die Beteiligung einer Nukleinsäure bei diesem Infektionserreger. Außer beim Menschen (z.B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, CJK; engl. CJD) sind Prion-Erkrankungen bei Schafen und Ziegen (Scrapie), Rindern (bovine spongiforme Enzephalopathie, BSE), Hirschen (chronic wasting disease, CWD), Nerzen (transmissible mink Enzephalopathie, TME) und Haus- und Großkatzen (feline spongiforme Enzephalopathie, FSE) beschrieben (Tab. C10-1) (Prusiner 2001).

Das öffentliche Interesse an dieser Erkrankung stieg, nachdem in Großbritannien Ende der 1980er-Jahre erstmals Rinder in großer Zahl an der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) erkrankten und deren Übertragung auf den Menschen befürchtet wurde. Im Vereinigten Königreich erreichte die BSE-Epidemie in den Jahren 1992/1993 ihren Höhepunkt, als jährlich mehr als 35 000 Rinder erkrankten (http://www.oie.int/eng/info/en_esbru.htm). Seitdem ist die Zahl der BSE-Fälle im Vereinigten Königreich kontinuierlich zurückgegangen (1997: 4393 Fälle; 2001: 1202; 2004: 343). Es muss aber angenommen werden, dass im Vereinigten Königreich Millionen BSE-infizierte Rinder vor Ausbruch der Erkrankung geschlachtet wurden und deren Fleisch in die Lebensmittelkette gelangte (Christl et al. 2002). BSE-Fälle traten weiterhin in nahezu allen EU-Ländern auf, teilweise mit ebenfalls epidemischen Ausmaßen. So wurden in Frankreich ca. 1 000 BSE-Fälle diagnostiziert und in Deutschland 392 Fälle (Stichtag 17.02.2006). Modellrechnungen zur BSE-Epidemie in Frankreich gehen von insgesamt ca. 300 000 infizierten Tieren aus (Supervie und Costagliola 2004).

Der erste Hinweis auf eine Übertragung des BSE-Erregers auf den Menschen ergab sich, als 1996 im Vereinigten Königreich erstmals jüngere Patienten mit einem bis *dato* untypischen Verlauf einer CJK gefunden wurden (Will et al. 1996). Vor diesem Hintergrund ist die Frühdiagnostik der CJK und ihre Abgrenzung von behandelbaren differentialdiagnostisch zu trennenden Erkrankungen von großer Bedeutung.

Klinisch kommt es im Verlauf der Krankheit zu langsam zunehmenden Verhaltensänderungen, denen Bewegungsstörungen folgen. Beim Menschen kommt es zusätzlich zu einer drastischen Abnahme der geistigen Fähigkeiten und beim Tier zu ausgeprägten Sensibilitätsstörungen. Das Krankheitsbild ist vor allem in der Initialphase vielgestaltig.

Neuropathologisch treten charakteristische Veränderungen des Gehirns auf. Leitmerkmal der TSE ist eine spongiforme Auflockerung des Hirnparenchyms mit Vakuolisierung durch einen Neuronen-Untergang sowie eine Astroglia-Aktivierung. Für die Diagnose ist der Nachweis des Proteinase-K-resistenten Prion-Proteins (PrP^{res}) notwendig. Im Folgenden wird das pathologische Prion-Protein PrP^{Sc} dem des Proteinase-K-resistenten Anteils des Prion-Proteins gleich gesetzt.

Die Prion-Erkrankungen können sporadisch vorkommen oder erworben sein. Letztere umfassen beim Menschen die iatrogenen Fälle der CJK und auch die neue Variante (nvCJK). Weiterhin kommen beim Menschen noch genetisch bedingte (so genannte familiäre) Formen vor, die durch eine Mutation im Prion-Proteingen bedingt sind (Tab. C10-2) (Kretzschmar et al. 1996, Poser et al. 1999).

Prion-Infektionen können auf natürlichem Wege oder experimentell über PrP^{Sc}-haltige Gewebe oder Flüssigkeiten übertragen werden (Mensch → iatrogene CJK, Vari-

Tab. C10-1 Prion-Erkrankungen bei Mensch und Tier.

Mensch	idiopathisch	sporadische CJK, sporadische FFI
	erworben	iatrogene CJK, Kuru, neue Variante der CJK
	hereditär	familiäre CJK, GSS, FFI
Tier	Scrapie (Traberkrankeit)	Schaf, Ziege
	BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie)	Rind
	FSE (feline spongiforme Enzephalopathie)	Hauskatze, Puma, Gepard
	CWD (chronic wasting disease)	Hirsche (Nordamerika)
	TME (transmissible mink Enzephalopathie)	Nerze (Nordamerika)

Tab. C10-2 Klinische Formen der CJK.

CJK-Form	Häufigkeit	Alter (Jahre)	Dauer (Monate)
sporadisch (sCJK)	90%	60	4,5
familiär (fCJK)	10%	50	21
iatrogen (iCJK)	n =180	4 –60	10
neue Variante (nvCJK)	n =100	30	14

ante der CJK, Kuru; Tiere BSE, FSE). Angesichts von zwei nachgewiesenen iatrogenen nvCJK-Infektionen beim Menschen durch die Verabreichung von Bluttransfusionen präklinisch nvCJK-infizierter Spender, werden derzeit Risikominimierungsmaßnahmen bei der Gewinnung von Blut oder Blutprodukten und mögliche Abreicherungsmaßnahmen für die Erreger intensiv erforscht (Llewelyn et al. 2004, Peden et al. 2004, Ward et al. 2006).

2 Differentialdiagnose

Das vielfältige klinische Bild bei der sporadischen CJK muss viele Differentialdiagnosen berücksichtigen. Am schwierigsten ist die Abgrenzung der schnell verlaufenden Demenz vom Alzheimer-Typ oder der Lewy-Body-Demenz. Allerdings kommen sämtliche bekannten neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. die amyotrophe Lateralsklerose oder Morbus Parkinson, differentialdiagnostisch infrage. Bei jüngeren Patienten erwies sich die Enzephalitis als wichtigste Differentialdiagnose (Tab. C10-3) (Brown et al. 1994, Mollenhauer et al. 2002).

Tab. C10-3 Wichtigste Differentialdiagnosen zur CJK.

degenerative Hirnleiden	• Alzheimer Demenz • Parkinson-Syndrom mit Demenz • frontotemporale Demenz • Chorea Huntington • ALS
entzündliche Enzephalopathien	• Enzephalitis (viral, autoimmun) • AIDS-Enzephalopathie • Multiple Sklerose • PML
metabolische Enzephalopathien	• Hepatopathie • Urämie • Korsakow-Syndrom • Wnicke-Enzephalopathie
toxische Enzephalopathien	• Intoxikation mit Metallen, Drogen
paraneoplastische Enzephalopathien	• limbische Enzephalomyelitis • paraneoplastische Kleinhirnatrophie

3 Epidemiologie und Übertragungswege

Die Inzidenz der Erkrankung beträgt etwa ein Fall auf eine Million Einwohner pro Jahr (Alperovitch et al. 1994, Will et al. 1998). Für Deutschland bedeutet das etwa 80 Neuerkrankungen pro Jahr (Poser et al. 1997). Etwa 10–15% der CJK-Patienten leiden an einer genetischen Form der Erkrankung. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten liegt von der Entwicklung der ersten Symptome bis zum Tod bei etwa sechs Monaten, kann aber bei genetisch bedingten Fällen deutlich verlängert sein (Weber et al. 1997). Vereinzelt sind iatrogene Fälle durch Verwendung von ungenügend sterilisierten Instrumenten bei stereotaktischen Operationen und durch Verwendung von infizierten Dura-mater oder Kornea-Transplantaten verursacht worden (Brown et al. 2000). In Frankreich wurde die weitaus größte Zahl von iatrogenen Fällen durch die Verwendung von kontaminierten menschlichen Wachstumshormonen hervorgerufen (Billette de Villemeur et al. 1996, Brown et al. 1992). Die Inkubationszeit liegt bei diesen Patienten zwischen 5 und 34 Jahren. Mitte der 1980er-Jahre wurde die Produktion auf gentechnisch hergestellte Präparate umgestellt. In Deutschland ist bis jetzt kein Fall bekannt geworden.

Der natürliche Ausbreitungsweg nach oraler Aufnahme vom Gastrointestinaltrakt in das ZNS wurde in verschiedenen Infektionsmodellen erst in den letzten Jahren genauer beschrieben. Die Neuroinvasion des Erregers kann hierbei in Abhängigkeit der infizierten Tierspezies aber auch des verwendeten Prions auf unterschiedlichen Wegen stattfinden. Beim Menschen wird eine primäre Vermehrung der Prionen im lymphoretikulären System postuliert. So wird PrP^{Sc} bei der nvCJK in den Tonsillen, Milz, Lymphknoten und Appendix bereits vor Ausbruch der Erkrankung nachgewiesen. Untersuchungen an Scrapie-infizierten Mäusen ergaben, dass die follikulären dendritischen Zellen, für deren Differenzierung B-Zellen erforderlich sind, eine wichtige Rolle spielen. Als Eintrittspforte in das ZNS werden der dorsale Vaguskern und das Rückenmark in Höhe der Nervi splanchnici angenommen, da sich in diesen Regionen PrP^{Sc} auch nach oraler Verabreichung nachweisen ließ. Die Beteiligung des Immunsystems wurde auch bei Scrapie- und BSE-infizierten Schafen und beim Hamster

nachgewiesen, während die Prion-Erreger bei BSE-infizierten Rindern nahezu ausschließlich im peripheren und zentralen Nervensystem nachgewiesen werden (Buschmann und Groschup 2005). Retrograd kann dann bei allen Spezies (einschließlich Rind) Muskelgewebe mit PrP^{Sc} befallen werden (Buschmann und Groschup 2005, Prinz et al. 2003, Thomzig et al. 2004, Thomzig et al. 2006). Mittels intrazerebraler Inokulation gelingt die Übertragung auf zahlreiche Tierarten selbst durch geringste Mengen PrP^{Sc}-haltigen Gewebes.

Mit folgenden menschlichen Geweben von CJK-Patienten konnte eine Übertragung auf Versuchstiere nach intrazerebraler Inokulation erzielt werden: Gehirn, Auge, Rückenmark, Lunge, Liquor, periphere Nerven, Blut und seine Bestandteile sowie lymphoretikuläre Organe. Andere Organe erwiesen sich als nichtinfektiös wie Knochenmark, Sputum, Urin und Milch. Eine aktualisierte Übersicht über die Erregerverteilung bei CJK, nvCJK, Scrapie und BSE in den Organen und Körperflüssigkeiten hat die WHO veröffentlicht (WHO 2003).

4 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

4.1 Erstbeschreibung und Historie

Im Jahre 1920 wurde erstmals von Hans Creutzfeldt und unabhängig davon ein Jahr später von Alfons Jakob über ein seltenes Syndrom berichtet. Der Neurologe Creutzfeldt beschrieb „eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems" bei einer 22-jährigen Patientin mit folgenden Hauptkennzeichen: heterogenes klinisches Bild mit überwiegend kortikalen Symptomen und psychomotorischen Erscheinungen sowie progressivem Verlauf. Neuropathologisch beschrieb er nichtentzündliche herdförmige Untergänge des Nervengewebes der Großhirnrinde mit reparatorischer Glia-Wucherung.

Der Neuropathologe Jakob beschrieb seine ersten drei Fälle als „spastische Pseudosklerose und Enzephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden". Er beschrieb ähnliche neuropathologische Veränderungen wie sie im Creutzfeldt's Fall genannt wurden.

Zu dieser Zeit waren beide Autoren sich sicher, dass sie eine Erkrankung entdeckt hatten, die eine neue Entität darstellt. Dieser Überzeugung war auch der Neuropathologe Walther Spielmeyer, der diese Krankheit nach ihren Erstbeschreibern „Creutzfeldt-Jakob-Krankheit" benannt hat.

Nach heutigem Wissensstand sind wahrscheinlich nur zwei der fünf anfangs publizierten Fälle tatsächlich CJK-Fälle gewesen (Katscher 1998, Kretzschmar et al. 1995). Auch bei dem von Creutzfeldt veröffentlichten Fall handelt es sich wahrscheinlich um keinen CJK-Fall (Katscher 1998).

Bereits bei einer der ersten Beschreibungen handelte es sich um einen familiären Fall, der 72 Jahre später durch Nachweis einer Mutation im Prion-Proteingen an einer fixierten Hirnprobe bestätigt wurde. Später wurden weitere familiäre spongiforme Enzephalopathien des Menschen beschrieben: 1936 das so genannte Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Syndrom (GSS) und 1986 die tödliche familiäre Insomnie (fatal familial insomnia, FFI).

Der Nachweis der Übertragbarkeit von CJK und einer anderen menschlichen spongiformen Enzephalopathie, der so genannten Kuru, wurde dann Anfang der 1960er Jahre durch die Arbeiten von Gajdusek und Gibbs erbracht. Seit dem Nachweis der experimentellen Übertragbarkeit von CJK wurden weltweit rund 180 iatrogen bedingte CJK-Fälle publiziert.

4.2 Morphologie

Aufgrund der gemeinsamen neuropathologischen Charakteristika und ihrer Übertragbarkeit werden die Prion-Erkrankungen als transmissible spongiforme Enzephalopathien bezeichnet.

Allen gemeinsam ist der neuropathologische Befund aus schwammartigen Veränderungen des Hirnparenchyms, Neuronen-Degeneration, reaktive Astrogliose und dem immunhistochemischen Nachweis von Prion-Proteinablagerungen (Abb. C10-1) (Kretzschmar et al. 1996).

5 Molekularbiologie, Biochemie und Neuropharmakologie

Das Prion-Protein des Menschen ist ein über einen Phosphatidyinositolrest in der Zellmembran von Neuronen verankertes Glykoprotein aus 253 Aminosäuren mit nicht geklärter Funktion. So wird eine Beteiligung dieses Proteins am Kupferstoffwechsel im ZNS postuliert. Neuere Untersuchungen nehmen allerdings auch eine Rolle beim Zelltod, aber auch bei der Zellentwicklung an (Santuccione et al. 2005). Peripher wird es unter anderem auf Lymphozyten und Thrombozyten gefunden.

Physiologisches Prion-Protein (PrP^{C}) lässt sich durch Proteinase K komplett verdauen. Die dreidimensionale Struktur enthält zu 40% α-Helices r und nur 3% β-Faltblattstruktur. Durch eine massive Änderung der Konforma-

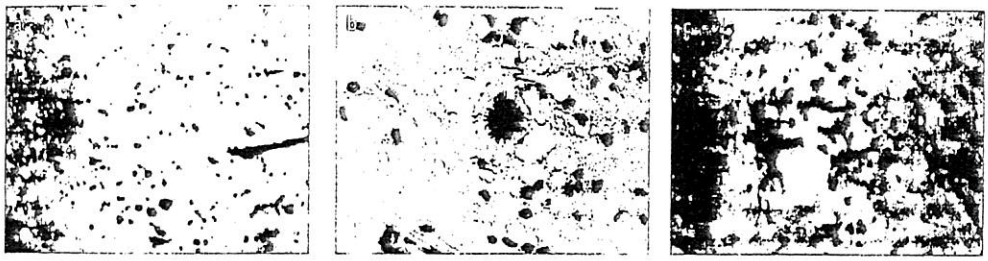

Abb. C10-1 Neuropathologie der spongiformen Enzephalopathien bei sCJK und nvCJK. a) Astrogliose, Neuronen-Untergang, Vakuolen bei sCJK. b) Zusätzlich floride Plaques bei nvCJK. c) Immunchemischer Nachweis von Prion-Aggregaten.

tion entsteht aus PrP^{C} das infektiöse PrP^{Sc}, das distinkte physikochemische Eigenschaften aufweist (Abb. C10-2). Es ist Proteinase-K-resistent und besitzt einen Anteil an β-Faltblattstrukturen von 43%. PrP^{Sc} hält chemischen und physikalischen Behandlungen stand, die Nukleinsäuren üblicherweise zerstören (Hitze, Strahlen, Desinfektionsmittel) (Riesner 2001).

Der genaue Mechanismus der Umwandlung von PrP^{C} zu PrP^{Sc} ist unklar. Zwar gelang experimentell die Umwandlung vom rekombinanten physiologischen Prion-Protein in die pathologische Isoform, eine parallele de-novo-Generierung von Infektiosität erfolgte aber nicht in allen Fällen. Es wurden aber auch spongiforme Enzephalopathien übertragen, ohne dass ein Nachweis des pathologischen Prion-Proteins gelang. Daher wird angenommen, dass weitere Faktoren für die Bildung des infektiösen Partikels verantwortlich sind.

Zur Erklärung der so genannten Protein-only-Hypothese, d.h. der Annahme, dass der Erreger tatsächlich ausschließlich aus Protein besteht, werden zurzeit thermodynamische Faltungsmodelle diskutiert, in denen weitere Proteine als Faltungshilfe (Chaperone) benötigt werden, die die Konversion des physiologischen Prion-Proteins in die pathologische Form ermöglichen (Riesner 2001).

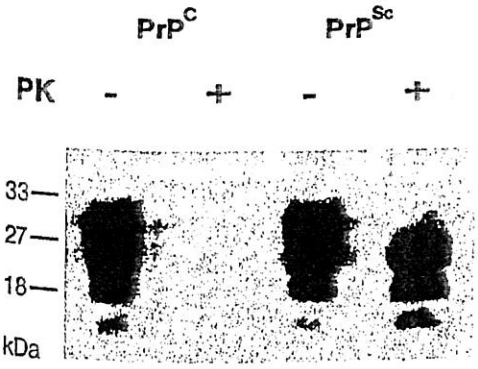

Abb. C10-2 Verdau des Prion-Proteins mit Proteinkinase (PrP^{C} = zelluläres Prion-Protein, Proteinase-sensitiv, α-Helixstruktur; PrP^{Sc} = Scrapie-Protein, Proteinase-resistent, β-Faltblattstruktur).

6 Pathogenese

Der klassischen Virologie folgend wurde ursprünglich von einem nicht identifizierten Virus als Ursache für die Erkrankungen ausgegangen. Hierfür sprach insbesondere die Tatsache, dass der vermeintlich gleiche Erreger sowohl bei Menschen als auch bei Tieren in derselben Spezies unterschiedliche Symptome als auch neuropathologische Muster hervorrufen kann (Chesebro 1998). Trotz der von einigen Autoren vorgelegten elektronenmikroskopischen und physikochemischen Daten, die als Hinweise für die Existenz von Nukleinsäuren in den infektiösen Partikeln gedeutet wurden (Diringer 1995, Diringer 1996, Diringer et al. 1997), gibt es zahlreiche Befunde, die die Prion-Hypothese unterstützen.

Diese von Griffith angedachte (Griffith 1967) und von Prusiner experimentell vorangetriebene Hypothese besagt, dass es sich bei dem infektiösen Agens um ein Prion-Protein handelt, das chemischen und physikalischen Behandlungen, die üblicherweise Nukleinsäuren zerstören, standhält (Prusiner 1982). Insbesondere die Protease-Resistenz gilt für eine TSE als diagnostisch wegweisend. Dieses Protein in seiner konformationsveränderten und somit resistenten Form (PrP^{Sc}) ist in der Lage, wirtseigene zelluläre Isoformen (PrP^{C}) in die pathologische Isoform (PrP^{Sc}) umzufalten. Die Entdeckung des Gens (PRNP) für die zelluläre Isoform PrP^{C}, das beim Menschen auf Chromosom 20 lokalisiert ist, hat wesentlich zur Untermauerung der Prion-Hypothese beigetragen (Kretzschmar et al. 1986). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Mäuse, denen ein solches Gen fehlt (PrP-knockout-Mäuse), nicht infiziert werden können (Sailer et al. 1994). Die Entdeckung verschiedener, wahrscheinlich unterschiedlich gefalteter Isoformen von

PrP^{Sc}, die letztlich für ein unterschiedliches neuropathologisches und klinisches Muster verantwortlich gemacht werden können, ist in Einklang mit der Prion-Hypothese (Parchi et al. 1996, Safar et al. 1998).

Ungeklärt sind noch die neurotoxischen Mechanismen, die zur Degeneration der Neuronen führen. Bestimmte PrP-Peptide und Amyloid-Aggregate sind in vitro für Nervenzellen toxisch. Diese Neurotoxizität ist von der PrP^{C}-Synthese der exponierten Nervenzelle abhängig. Dabei scheint besonders die membranverankerte Form des PrP^{C}, deren Konzentration eine gute Korrelation zur Neurodegeneration zeigt, eine wichtige Rolle zu spielen.

7 Klinische Symptome

Klinisch bedeutsam ist ein Polymorphismus für Methionin und Valin am Codon 129. So sind homozygote Merkmalsträger bei der sporadischen Form der CJK gegenüber der Normalbevölkerung deutlich überrepräsentiert (Palmer und Collinge 1993). Valin-Homozygote sind bei der iatrogenen Form der CJK betroffen (Brown et al. 2000, Collinge et al. 1991). Bei der nvCJK sind bislang nur Methionin-homozygote Patienten bekannt (Will et al. 2000).

Abhängig von der unterschiedlichen elektrophoretischen Migration des Proteinase-K-resistenten Anteils des PrP^{SC} kann weiterhin ein Typ I und Typ II des PrP^{SC} unterschieden werden (Monari et al. 1994, Parchi et al. 1996, Parchi et al. 1998).

Die möglichen Kombinationen aus PrP-Typ und Polymorphismus am Codon 129 entsprechen und beschreiben die neuropathologisch und klinisch unterschiedlichen Phänotypen der CJK (Abb. C10-3) (Collinge et al. 1996, Parchi et al. 1996, Parchi et al. 1999, Schulz-Schaeffer et al. 1996, Zerr et al. 2000).

Die Symptome sind zu Beginn der Erkrankung weitgehend unspezifisch mit depressiv gefärbten Persönlichkeitsveränderungen, Appetitabnahme, Gewichtsverlust, Ängstlichkeit und sozialem Rückzug (Tab. C10-4) (Brown et al. 1994). Bei dem größten Teil der Patienten beginnt die Erkrankung ausschließlich mit psychischen Störungen, entweder als Gedächtnisverlust oder Verhaltensauffälligkeiten. Bei ca. einem Drittel der Patienten stehen ausschließlich neurologische Störungen im Vordergrund, meist zerebelläre Dysfunktionen, die sich in Gangataxie äußern. Es kann aber auch zu einem gemischten Bild mit gleichzeitiger Entwicklung einer Demenz und neurologischen Ausfällen kommen. Erst wenn Sehstörungen, Gangunsicherheit oder psychotische Episoden hinzukommen, erfolgt meist die Konsultation eines Augen- bzw. Nervenarztes. Psychotische Störungen äußern sich am häufigsten durch nächtliche optische Halluzinationen mit szenischen Bildern. Im Mittel vergehen vier Monate bis die Patienten in einer neurologischen Klinik aufgenommen werden und die Verdachtsdiagnose CJK gestellt wird. Neben der Entwicklung der Demenz, die sich als eine rasch progrediente Störung des Kurzzeitgedächtnisses äußert, führen die Myoklonien am häufigsten zu der Differentialdiagnose einer CJK (Sturzenegger 2001).

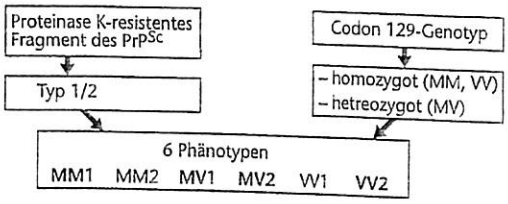

Abb. C10-3 Klassifikation der sporadischen CJK auf molekularer Grundlage.

Tab. C10-4 Klinische Befunde der sCJK (n = 232 Patienten) (Brown et al. 1994).

Symptome/Zeichen	initial (%)	im Verlauf (%)
mentaler Abbau	69	100
• Gedächtnisstörungen	48	100
• Verhaltensstörung	29	57
• Abbau höherer kortikaler Funktionen	16	73
zerebelläre Störungen	33	86
visuelle Störungen	17	42
Schwindel	13	19
Kopfschmerzen	11	18
vegetative Störungen	3	7
extrapyramidale Zeichen	2	73
Myoklonien	5	90
periodisches EEG	0	60

7.1 Verlauf

Im weiteren Verlauf werden unterschiedliche Systeme im zentralen Nervensystem auffällig und es kommt zu pyramidalen und extrapyramidalen Störungen sowie Störung der Koordination. Im Endstadium entwickelt sich häufig ein akinetischer Mutismus, wobei sich die Patienten ohne Spontanbewegung und sprachliche Äußerung präsentieren

und auf Ansprache nicht reagieren. Der akinetische Mutismus ist mit Myoklonien, Krampfanfällen und schließlich vegetativen Entgleisungen kombiniert. Das Leiden geht langsam in einen finalen Dezerebrationsstatus über, wobei die Patienten häufig an respiratorischen Infektionen und thromboembolischen Komplikationen versterben.

Die Reihenfolge des Auftretens der Symptome gehört zu den klinischen Unterscheidungsmerkmalen zwischen der sporadischen CJK und den erblichen Formen. Bei GSS dominiert zu Beginn die Ataxie, die Demenz tritt später hinzu. Die Schlaflosigkeit, die der FFI den Namen gegeben hat, scheint bei dieser Mutation selten das führende Symptom zu sein. Das Erkrankungsalter liegt bei der erblichen Form etwas niedriger, die Krankheitsdauer ist länger (Sturzenegger 2001).

7.2 Zusatzbefunde

Keines der erwähnten Symptome ist spezifisch. Es ist vielmehr ein bestimmtes Muster von Symptomkombinationen, das je nach überwiegend betroffenen Hirnregionen sehr unterschiedlich akzentuiert sein kann. Bisher gibt es auch keinen spezifischen diagnostischen In-vivo-Test für den Nachweis einer CJK. Die **definitive Diagnose** kann nur **neuropathologisch** erfolgen. Daher sind pragmatische diagnostische Kriterien von der WHO in Anlehnung nach Masters entwickelt worden, die die Wahrscheinlichkeit der Diagnose abstufen nach (Masters et al. 1979, WHO, 1998):

- gesicherter Diagnose aufgrund des neuropathologischen Befundes
- wahrscheinlicher Diagnose bei Vorliegen einer höchstens zwei Jahre bestehenden Demenz, eines typischen EEG oder positiven 14-3-3-Immunoblots und mindestens zwei der folgenden vier neurologischen Symptome:
  - visuelle und/oder zerebelläre Symptome
  - Pyramidale und/oder extrapyramidale Zeichen
  - Myoklonien
  - akinetischer Mutismus
- möglicher Diagnose bei fehlenden typischen EEG-Veränderungen oder fehlenden 14-3-3-Immunoblots.

EEG Das Auftreten periodischer Sharp wave-Komplexe erlaubt die Klassifikation „wahrscheinliche CJK" wenn die klinischen Kriterien erfüllt sind. In der deutschen epidemiologischen Studie lag die Sensitivität bei 67%, die Spezifität bei 86%, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Mindestens fünfmaliges Auftreten von ähnlich konfigurierten Sharp wave-Formationen mit einem Intervall von 500–2000 msec und einer Dauer zwischen 100 und 600 msec. Diese Ergebnisse lassen sich verbessern, wenn Verlaufskurven unter standardisierten Ableitbedingungen zur Verfügung stehen. In frühen Stadien findet man nur unspezifische, nicht richtungsweisende Befunde, bestehend aus diffusen Verlangsamungen des Grundrhythmus. Später lässt sich ein zunehmendes Auftreten repetitiver, generalisierter, synchroner, pseudoperiodischer bi- oder triphasischer Komplexe beobachten. Insgesamt sind diese Komplexe nahezu pathognomonisch. Mit weiterer Progredienz der Krankheit kommt es zu einer zunehmenden Kurvenabflachung mit generalisierter Niedervoltage. Oft lässt sich auch eine Hyperreaktivität auf externe akustische, taktile oder visuelle Reize mit Aktivierung der steilen Potentiale beobachten (Steinhoff et al. 2004).

Kernspintomographie (Abb. C10-4) In der Kernspintomographie zeigen sich neben einer unspezifischen Hirnatrophie abnorme symmetrische Signalanhebungen in den Basalganglien, in den T2- und Protonen-gewichteten Aufnahmen. Diese Veränderungen sind schon einige Wochen bis wenige Monate nach Erkrankungsbeginn sichtbar. Im Vergleich mit histopathologischen Veränderungen korrelieren die Signalabnormitäten im MRT signifikant mit den am meisten von der Astrozytose und der Vakuolisierung betroffenen Arealen. Symmetrische hyperintense Signalanhebungen in Putamen und Nucleus caudatus werden bei 79% der sicheren und wahrscheinlichen Fälle gesehen, wie in einer retrospektiven Studie gezeigt werden konnte. In Verlaufsuntersuchungen findet man eine rapid fortschreitende kortikale Atrophie und auch eine Striatumatrophie. Eine beträchtliche Volumenminderung wird bei allen Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als vier Monaten sichtbar. Ähnlich wie in der Flair-Sequenz lassen sich die Veränderungen in den diffusionsgewichteten Aufnahmen zum Teil auch dann nachweisen, wenn T2- und Protonen-gewichtete Aufnahmen normal erscheinen. Ein Vorteil besteht in der kurzen Untersuchungszeit, sodass bei den häufig unruhigen Patienten wenige Bewegungsartefakte vorkommen (Finkenstaedt et al. 1996, Meissner et al. 2004).

Liquor- und Serumbefunde (Tab. C10-5) In der differentialdiagnostischen Abklärung der CJK kommt der Liquor-Untersuchung eine große Bedeutung zu. Bei der CJK sind Liquor-Zellzahl, Gesamtproteingehalt und Glukosekonzentration sowie Liquor-Druck in der Regel im Normalbereich.

Protease-resistente Prion-Proteine, die für die Diagnose einer CJK wegweisend wären, ließen sich bisher weder im Serum noch im Liquor zuverlässig nachweisen. Für die Diagnose wesentlich viel versprechender war die Identifizierung von neuronalen und astrozytären Markerproteinen, die als Surrogatmarker das Ausmaß des Zelluntergangs bzw. der Zellaktivierung widerspiegeln.

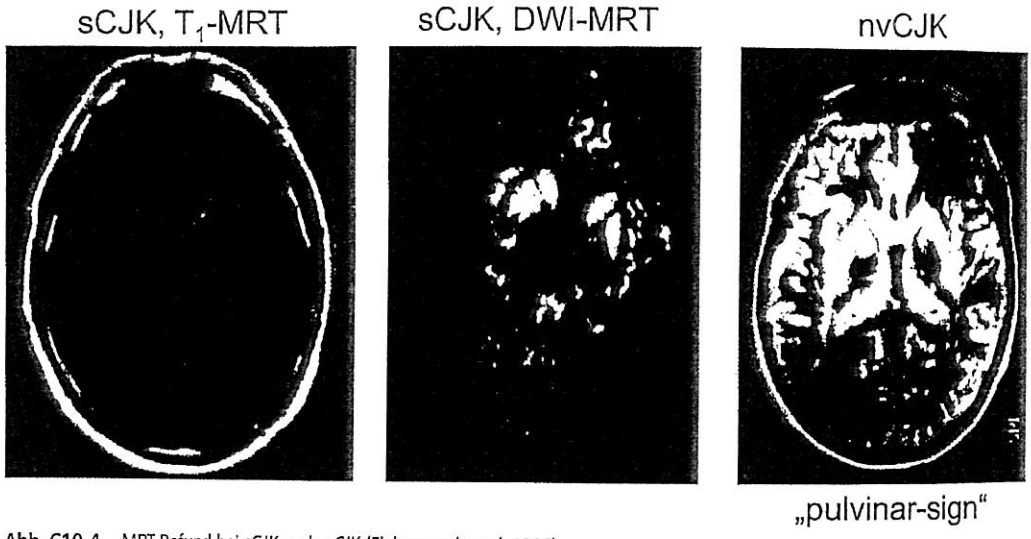

Abb. C10-4 MRT-Befund bei sCJK und nvCJK (Finkenstaedt et al. 1996).

Das in Neuronen lokalisierte 14-3-3-Protein gehört zu einer Proteinfamilie mit einem Molekulargewicht von 30 kD, der eine Rolle bei der Signaltransduktion und bei der Konformationsänderung anderer Proteine zugeschrieben wird. Zunehmend werden die 14-3-3-Proteine als molekulare Chaperone anerkannt.

Bei Patienten mit CJK wird das 14-3-3-Protein bereits beim Auftreten erster neurologischer Auffälligkeiten im Liquor nachgewiesen. Ein positiver Nachweis gelingt bei etwa 90% der Patienten mit gesicherter und wahrscheinlicher CJK. Die Spezifität des Verfahrens innerhalb der differentialdiagnostischen Abgrenzung ist hoch. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität eignet sich dieser Marker nicht für das allgemeine Screening für Patienten mit Demenzen, denn seine Aussagekraft ist nur unter Einbeziehung weiterer klinischer Daten zuverlässig. Selbst bei nur leichter Aufweichung der diagnostischen Kriterien sinkt der diagnostische Wert rapide. Falschpositive Ergebnisse können letztendlich bei alle neurodestruktiven Krankheiten auftreten.

Tab. C10-5 Diagnostische Wertigkeit einzelner Verfahren.

Verfahren (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
• MRI, *symm. SI in Basalganglien (213)*	67	93
• EEG, *PSWC (256)*	65	86
Biochemische Marker		
• 14-3-3, *Liquor, Western blot (289)*	95	93
• NSE, *Liquor, > 35 ng/ml (124)*	80	92
• S-100b, *Liquor, > 8 ng/ml (135)*	84	91
• S-100b, *Serum, > 213 pg/ml (224)*	78	81
• Tau-Protein, *Liquor, > 1530 pg/ml (172)*	91	94

Die **Neuronen-spezifische Enolase** oder NSE ist ein glykolytisches Enzym, das hauptsächlich in Neuronen und neuroendokrinen Zellen synthetisiert wird. Erhöhte NSE-Werte im Liquor und Serum können als Verlaufs- und Prognoseparameter für die akute neuronale Schädigung nützlich sein, wie zum Beispiel bei hypoxischen Hirnschäden, Hirnblutungen und Schädel-Hirn-Traumata.

NSE-Werte im Liquor über 35 ng/ml können nach neuroradiologischem Ausschluss von Hirntumoren, Hirninfarkten und intrazerebralen Blutungen den Verdacht auf die CJK mit einer Sensitivität von 80% unterstützen. Innerhalb der differentialdiagnostischen Abgrenzung beträgt die Spezifität 92%.

Das **S100B-Protein** ist ein saures, Kalzium-bindendes Protein, das hauptsächlich in Glia-Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems und in Melanozyten synthetisiert wird. Ähnlich wie bei dem NSE wird das S100B zurzeit hauptsächlich zur Prognoseabschätzung von zerebralen Schädigungen bei Patienten mit Hirninfarkten, Schädel-Hirn-Traumata und kardialen Operationen herangezogen.

Die Messung dieses Parameters bei CJK-Patienten kann auch zur diagnostischen Unterstützung des klinischen Verdachts herangezogen werden. Das Besondere an diesem Marker ist seine Nachweisbarkeit auch im Serum, sodass Verlaufsuntersuchungen möglich sind. Die Serumwerte unterscheiden sich bei Patienten mit CJK signifikant von Kontrollen mit einer diagnostischen Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 81%. Falschpositive Befunde kommen aber auch hier vor allem bei verschiedenen Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Hirnparenchyms vor.

Das **Tau-Protein** ist ein Mikrotubuli-assoziiertes axonales Strukturprotein. Bei Alzheimer-Patienten ist es in neurofibrillären Bündeln in einer hyperphosphorylierten Form nachweisbar. Diese sind allerdings bei CJK-Patienten nicht zu finden. In der differentialdiagnostischen Abklärung zum Morbus Alzheimer betrug bei einem Grenzwert von 1300 pg/ml im Liquor die diagnostische Sensitivität über 90%.

Patienten mit Morbus Alzheimer haben zumeist Werte zwischen 300 und 900 pg/ml. Die hohe diagnostische Aussagekraft ist besser als die für NSE oder S100 und reicht bezüglich Sensitivität und Spezifität an die für 14-3-3-Protein angegebenen Daten heran. Insbesondere weisen Subtypen der CJK, bei denen der Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor oftmals negativ verläuft, erhöhte Tauwerte auf (Otto und Wiltfang 2003, Otto et al. 2002).

Mit der Verwendung von Surrogatmarkern aus dem Liquor konnte die Diagnose der CJK deutlich verbessert werden.

Prion-Proteinnachweis Der Nachweis des PrP^{Sc} in Körperflüssigkeiten des Menschen könnte zu einem spezifischen diagnostischen Test führen. Bisher konnte nur die Protease-sensitive Form des Prion-Proteins sowohl im Liquor als auch auf Leukozyten und Thrombozyten nachgewiesen werden. Derzeit noch in Erprobung sind ultrasensitive Nachweisverfahren für PrP^{Sc}, wie die Fluoreszenz-korrelierte Spektroskopie (Bieschke et al. 2000), der Nachweis des pathologischen Prion-Proteins durch Bindung an Plasminogen und Plasminogen-Präzipitation und Protein-Amplifikation durch Ultraschallbehandlung (PMCA) (Castilla et al. 2005). Ein routinefähiges Verfahren konnte jedoch bislang nicht aufgebaut werden. Der Nachweis von PrP^{Sc} in den Tonsillen ist bislang nur bei nvCJK-Patienten gelungen.

8 Therapie

Symptomatisch Die bisherigen therapeutischen Maßnahmen haben sich weitgehend auf die symptomatische Therapie beschränkt. Die Myoklonien sprechen auf Benzodiazepine gut an. Unruhezustände und psychotische Symptome lassen sich gelegentlich durch Neuroleptika behandeln.

Kausal Eine kausale Therapie existiert im Moment nicht. Therapeutische Ansatzpunkte können bei der Verhinderung der Aufnahme, Wanderung und Replikation des Erregers sowie der Neuroprotektion liegen. Für nahezu alle diese Ansatzpunkte liegen mit verschiedenen Substanzen Ergebnisse aus Zellkulturstudien und Tierexperimenten vor (Übersicht in: Cashman und Caughey 2004, Mallucci und Collinge 2005, Weissmann und Aguzzi 2005). Am faszinierendsten mögen die Ergebnisse der so genannten „β-sheet-breaker" sein. In diesen Versuchen wurden synthetisch hergestellte Peptide in der Zellkultur und im Tierversuch appliziert, die in der Lage waren, die Bildung von PrP^{SC}-Aggregaten zu verhindern (Soto und Saborio 2001). Interessant war ebenso, dass mit dem Antimalariamittel Quinacrin und dem Neuroleptikum Chlorpromazin in einem In-vitro-Modell (mit PrP^{Sc} infizierte Maus-Neuroblastom-Zelllinie) gezeigt werden konnte, dass die Konversion von PrP^{C} in PrP^{Sc} reduziert werden kann. In der Zellkultur konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch eine Clearance von PrP^{Sc} möglich ist (Korth et al. 2001). Erste Therapieversuche mit Chlorpromazin und Quinacrine verliefen jedoch letztendlich enttäuschend (Butcher und Brown 2004).

Die weltweit erste und bisher größte Doppelblind-Therapiestudie wurde in Deutschland mit dem Schmerzmittel Flupirtin durchgeführt. Diese Substanz zeigt in Zellkulturversuchen eine antiapoptische Wirkung. In der Doppelblind-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Flupirtin ihre kognitiven Fähigkeiten um wenige Wochen länger behalten. Eine Heilung konnte nicht erzielt werden. Gegenwärtig wird eine Kombinationstherapie-Studie am CJK-Therapie-Studienzentrum in Ulm durchgeführt (Otto et al. 2004).

9 Andere Prion-Erkrankungen des Menschen

9.1 Neue Variante der CJK

Bisher wurde die neue Variante (nvCJK) in etwa 180 Fällen beschrieben. Dabei sind die meisten in Großbritannien, wenige Fälle in Frankreich und einzelne Fälle in Italien, den USA, Irland, Kanada, Japan, Saudi-Arabien, Niederlande, Portugal und Spanien entdeckt worden.

Tab. C10-6 Vergleich der sCJK und nvCJK.

	sCJK	nvCJK
Erkrankungsalter (Jahre)	60	30
Erstsymptome	Demenz, Myoklonus	Psychose, sensibilitätsst. Ataxie
Verlauf	rasch progredient	protrahiert
EEG (periodische Komplexe)	65%	keine
MRT (symmetrische Signale)	N caudatus, Putamen	Pulvinar
Histologie	wenige Plaques	floride Plaques
PrP^{Sc}-Bandenmuster	Typ 1 und 2	Typ 4 (wie BSE)

Die nvCJK unterscheidet sich von der sporadischen Form in mehreren Punkten (Tab. C10-6):

Jüngeres Erkrankungsalter, längere Erkrankungsdauer, häufiger psychiatrische Erstsymptome, kein typischer EEG-Befund, Pulvinar-Zeichen im MRT, Auftreten so genannter florider Plaques in der neuropathologischen Untersuchung und im Immunoblot Typ 4-Bandenmuster des PrP^{Sc}, das dem Muster des BSE entspricht. An das Vorliegen einer nvCJK muss gedacht werden, wenn depressive und wesensveränderte junge Patienten neurologische Symptome entwickeln.

Das **Protein 14-3-3** lässt sich in nur der Hälfte der nvCJK-Fälle nachweisen. Andere Surrogatmarker wie S-100D und Tau-Protein werden auch bei dieser Variante in erhöhten Konzentrationen gemessen, wobei diese im Vergleich zu der sporadischen Form aber deutlich niedriger liegen.

MRT-Veränderungen bei der neuen Variante unterscheiden sich von der sporadischen Form hinsichtlich ihres Verteilungsmusters. Während Veränderungen im Putamen und Nucleus caudatus bei der sporadischen Form dominieren, sind die stärksten Signalanhebungen bei nvCJK im posterioren Thalamus in der T2-Wichtung zu sehen (Pulvinar-Zeichen). Dieses charakteristische Verteilungsmuster der Läsionen im MRT ist in die klinischen Kriterien eingegangen.

Bei nvCJK werden **neuropathologisch** zusätzlich so genannte floride Plaques in großer Zahl beobachtet. Extrazerebral wurde PrP^{Sc} bei nvCJK-Patienten nur in den Tonsillen nachgewiesen.

Aufgrund zahlreicher epidemiologischer und experimenteller Befunde wird die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen BSE und nvCJK unterstützt:

- zeitliches und örtliches Zusammentreffen in Großbritannien
- klinische und neuropathologische Unterschiede zwischen sCJK und nvCJK
- Experimentelle Inokulation von BSE-haltigem Hirngewebe in Primaten ergab neuropathologische Veränderungen, die auch bei der nvCJK auftreten. In Mäusegehirne inokuliertes PrP^{Sc} aus nvCJK-Patienten und BSE-Rindern verursacht nach der gleichen Inkubationszeit fast identische pathologische Veränderungen, die sich von denen nach Inokulation mit dem PrP^{Sc} der Schafe und der sporadischen CJK unterscheiden.

Andererseits konnte bisher in den Ernährungsgewohnheiten und im beruflichen Umfeld der nvCJK-Patienten kein Unterschied zu Kontrollen festgestellt werden (Ward et al. 2006).

Aufgrund der geringen Zahl von nvCJK-Fällen sind realistisch Prognosen schwierig. Schätzungen, nach denen bereits nach wenigen Jahren tausende von nvCJK-Fällen auftreten sollten, haben sich nicht bewahrheitet (Aguzzi und Glatzel 2004, Andrews et al. 2003, Llewelyn et al. 2004, Peden et al. 2004). Im Hinblick auf die Entwicklung der BSE-Zahlen ist es jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch in Deutschland einzelne nvCJK-Fälle auftreten werden.

9.2 Kuru

Kuru ist eine ausschließlich bei Eingeborenen in Neuguinea aufgetretene epidemische Erkrankung, die überwiegend bei Frauen und Kindern beobachtet wurde. Sie wird mit rituellem Kannibalismus in Verbindung gebracht, bei dem eine Exposition sowohl bei der Zubereitung als auch beim Verzehr menschlicher Gehirne aufgetreten ist.

Die klinischen Symptome treten im Vergleich zur sporadischen Form der CJK in einer anderen Reihenfolge auf. Die Gangunsicherheit dominiert zunächst das Krankheitsbild, erst später treten dementielle Symptome auf. Der gesamte Krankheitsverlauf ist länger als bei CJK. Nach der Durchsetzung des Verbots des Kannibalismus Ende der 1960er Jahre ist die Krankheit heute fast vollkommen verschwunden (Collins et al. 2004, Sturzenegger 2001).

LITERATUR

Alperovitch A, Brown P, Weber T, Pocchiari M, Hofman A, Will RG: The incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. Lancet 1994; 334: 918.

Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Poser S, Eigen M, Kretzschmar H: Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5468–5473.

Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A, Soubrie C, Alperovitch A, Tardieu M, Chaussain JL, Hauw JJ, Dormont D, Ruberg M, Agid Y: Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. Neurology 1996; 47: 690–695.

Brown P, Preece MA, Will RG: „Friendly fire" in medicine – hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1992; 340: 24–27.

Brown P, Gibbs CJJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC: Human spongiform encephalopathy – the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994; 35: 513–529.

Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. Neurology 2000; 55: 1075–1081.

Buschmann A, Groschup MH: Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. J Infect Dis 2005; 192: 934–942.

Butcher J, Brown H: CJD researchers close to agreeing plans for first clinical trial. Arguments have marred discussions about protocol design, prompting allegations of „academic jealousy". Lancet 2004; 363: 1201.

Cashman NR, Caughey B: Prion diseases – close to effective therapy? Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 874–884.

Castilla J, Saa P, Soto C: Detection of prions in blood. Nat Med 2005; 11: 982–985.

Chesebro B: BSE and prions – uncertainties about the agent. Science 1998; 279: 42–43.

Collee JG, Bradley R: BSE: a decade on – Part I. Lancet 1997; 349: 636–641.

Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ: Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1991; 337: 1441–1442.

Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. Nature 1996; 383: 685–690.

Collins SJ, Lawson VA, Masters CL: Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 2004; 363: 51–61.

Diringer H: Proposed link between transmissible spongiform encephalopathies of man and animals. Lancet 1995; 346: 1208–1210.

Diringer H: Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1996; 347: 1332–1333.

Diringer H, Beekes M, Ozel M, Simon D, Queck I, Cardone F, Pocchiari M, Ironside JW: Highly infectious purified preparations of disease-specific amyloid of transmissible spongiform encephalopathies are not devoid of nucleic acids of viral size. Intervirology 1997; 40: 238–246.

Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Anderson RM: Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. Proc Biol Sci 2002; 269; 2179–2190.

Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T: MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology 1996; 199: 793–798.

Griffith JS: Self-replication and scrapie. Nature 1967; 215: 1043–1044.

Katscher F: It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. Nature 1998; 393: 11.

Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB: Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 9836–9841.

Kretzschmar HA, Stowring LE, Westaway D, Stubblebine WH, Prusiner SB, Dearmond SJ: Molecular cloning of a human prion protein cDNA. Dna 1986; 5: 315–324.

Kretzschmar HA, Neumann M, Stavrou D: Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. Acta Neuropathol 1995; 89: 96–98.

Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J: Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996; 53: 913–920.

Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363: 417–421.

Mallucci G, Collinge J: Rational targeting for prion therapeutics. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 23–34.

Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJJ, Bernoulli C, Asher DM: Creutzfeldt-Jakob disease – patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979; 5: 177–188.

Meissner B, Kortner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schroter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA, Zerr I: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease – magnetic resonance imaging and clinical findings. Neurology 2004; 63: 450–456.

Mollenhauer B, Zerr I, Ruge D, Krause G, Mehnert WH, Kretzschmar HA, Poser S: Epidemiologie und klinische Symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 312–317.

Monari L, Chen SG, Brown P, Parchi P, Petersen RB, Mikol J, Gray F, Cortelli P, Montagna P, Ghetti B, Goldfarb LG, Gajdusek DC, Lugaresi E, Gambetti P, Autilio-Gambetti L: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease – different prion proteins determined by a DNA polymorphism. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 2839–2842.

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2002; 58: 192–197.

Otto M, Wiltfang J: Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeldt-Jakob disease. Restor Neurol Neurosci 2003; 21: 191–209.

Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, Irle E, Pergande G, Ellers-Lenz B, Windl O, Kretzschmar HA, Poser S, Prange H: Efficacy of Flupirtine on Cognitive Function in Patients with CJD – a double blind study. Neurology 2004; 62: 714–718.

Palmer MS, Collinge J: Mutations and polymorphisms in the prion protein gene. Hum Mutat 1993; 2: 168–173.

Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AAF, Trojanowski JQ, Petersen RB, Gambetti P: Molecular Basis of Phenotypic Variability in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Annals of Neurology 1996; 39: 767–778.

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer WJ, Windl O, Budka H, Julien J, Kopp N, Poser S, Rojiani AM, Streichenberger N, Vital C, Zerr I, Ghetti B, Kretzschmar HA, Gambetti P: The molecular and clinico-pathologic spectrum of phenotypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). Neurology 1998; 50 (Suppl. 4): A336.

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224–233.

Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 2004; 364: 527–529.

Poser S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K: Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Eine Sphinx der heutigen Neurobiologie. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122: 1099–1105.

Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K: How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 1999; 122: 2345–2351.

Prinz M, Heikenwalder M, Junt T, Schwarz P, Glatzel M, Heppner FL, Fu YX, Lipp M, Aguzzi A: Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. Nature 2003; 425: 957–962.

Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136–144.

Prusiner SB: Shattuck lecture – neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med 2001; 344: 1516–1526.

Riesner D: The prion theory: background and basic information. Contrib Microbiol 2001; 7: 7–20.

Safar J, Wille H, Itri V, Groth D, Serban H, Torchia M, Cohen FE, Prusiner SB: Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations. Nat Med 1998; 4: 1157–1165.

Sailer A, Bueler H, Fischer M, Aguzzi A, Weissmann C: No propagation of prions in mice devoid of PrP. Cell 1994; 77: 967–968.

Santuccione A, Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Schachner M: Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. J Cell Biol 2005; 169: 341–354.

Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Windl O, Kretzschmar HA: Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neuropathol 1996; 15: 353–357.

Soto C, Saborio GP: Prions – disease propagation and disease therapy by conformational transmission. Trends Mol Med 2001; 7: 109–114.

Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA: Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2004; 56: 702–708.

Sturzenegger M: Die Klinik der Prionkrankheiten des Menschen. Berlin; de Gruyter 2001.

Supervie V, Costagliola D: The unrecognised French BSE epidemic. Vet Res 2004; 35: 349–362.

Thomzig A, Schulz-Schaeffer W, Kratzel C, Mai J, Beekes M: Preclinical deposition of pathological prion protein PrPSc in muscles of hamsters orally exposed to scrapie. J Clin Invest 2004; 113: 1465–1472.

Thomzig A, Cardone F, Kruger D, Pocchiari M, Brown P, Beekes M: Pathological prion protein in muscles of hamsters and mice infected with rodent-adapted BSE or vCJD. J Gen Virol 2006; 87: 251–254.

Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S, Heath C, Knight RS, Smith PG, Will RG: Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease – a case-control study. Ann Neurol 2006; 59: 111–120.

Weber T, Zerr I, Bodemer M, Poser S: Erweitertes Krankheitsspektrum humaner spongiformer Enzephalopathien oder Prionkrankheiten. Nervenarzt 1997; 68: 309–323.

Weissmann C, Aguzzi A: Approaches to therapy of prion diseases. Annu Rev Med 2005; 56: 321 –344.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK [see comments]. Lancet 1996; 347: 921–925.

Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, de Silva R, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, van Duijn C: Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993–1995. EU Collaborative Study Group for CJD. Ann Neurol 1998; 43: 763–767.

Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47: 575–582.

World Health Organization (WHO): Consensus on criteria for sporadic CJD. Vol http://www.who.int/emc-documents/tse/docs/whoemczdi989.pdf. Geneve, 1998.

World Health Organization (WHO): http://www.who.int/bloodproducts/publications/en/WHO_TSE_2003.pdf; 2003.

Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schroter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S: Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease – identification of uncommon variants. Ann Neurol 2000; 48: 323–329.