

Risikofaktoren der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Autoren

C. Kittner¹ U. Heinemann¹ I. Zerr¹

Institut

¹ Nationales Referenzzentrum für die Surveillance Humaner Spongiformer Enzephalopathien, Universitätsmedizin Göttingen

Einleitung

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) ist eine weltweit vorkommende neurodegenerative Erkrankung, die durch eine charakteristische Symptomatik und typische laborchemische Merkmale gekennzeichnet ist. Sie wurde als erste der humanen Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) in den frühen 20er Jahren von den deutschen Neurologen Hans Creutzfeldt und Alfons Jakob unabhängig voneinander beschrieben [10,20]. Die TSE, auch Prionerkrankungen genannt, zeichnen sich aus durch spongiforme Degeneration, die Akkumulation des pathologisch veränderten Prionproteins im zentralen Nervensystem (ZNS) und ihre potentielle Übertragbarkeit.

Prionerkrankungen wurden beim Menschen, aber auch als Scrapie bei Schafen und Ziegen, Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern, „Chronic Wasting Disease“ (CWD) bei Hirschen, „Transmissible Mink Encephalopathy“ (TME) bei Nerzen, Feline Spongiforme Enzephalopathy (FSE) bei Katzen und „Exotic Ungulate Encephalopathy“ (EUE) bei exotischen Huftieren beschrieben.

Humane Prionerkrankungen sind sporadischer, erworbener oder genetischer Ursache. Zu den sporadischen Prionerkrankungen gehören die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK, ca. 84% der Fälle) und die Sporadische Letale Insomnie (SFI). Kuru, iatrogene (iCJK, ca. 3% der Fälle) und variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK, ca. 3% der Fälle) sind erworbene Prionerkrankungen. Genetische Ursachen (ca. 10% der Fälle) liegen bei genetischer CJK (gCJK), Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS) und Letaler Familiärer Insomnie (FFI) vor [22, 24].

Pathogenese der Prionerkrankungen

Das auslösende Agens der TSE wurde von Prusiner als Prion (proteinartiges infektiöses Partikel) bezeichnet [38]. Das Prionprotein wird durch das Prion-Protein-Gen (*PRNP*) auf Chromosom 20 kodiert.

Von entscheidender pathomechanistischer Bedeutung ist die posttranslationale Konformationsänderung des physiologischen Prionproteins PrP^C (C=zellulär) in die krankheitsverursachende Isoform PrP^{Sc} (Sc=Scrapie-assoziiert) und deren Akkumulation im ZNS. Eine Nukleinsäure lässt sich in diesen Aggregaten nicht nachweisen [30]. Im PrP^{Sc} ist die typische Tertiärstruktur des Proteins verändert mit geringeren α -helikalen Anteilen zugunsten von β -Faltblatt-Strukturen [31]. Dadurch entstehen wesentliche biochemische Unterschiede: Im Gegensatz zu PrP^C ist PrP^{Sc} Proteinase-resistent und unlöslich in denaturierenden Lösungsmitteln [28,30]. Aufgrund dieser Eigenschaften ist PrP^{Sc} weitgehend resistent gegenüber den üblichen Sterilisationsmaßnahmen. Inwieweit daher invasive medizinische Eingriffe wie Operationen, Endoskopien, aber auch diagnostische Punktionen mit mehrfach verwendetem Instrumentarium eine potentielle Infektionsquelle darstellen, ist nicht endgültig geklärt. Infektionsversuche im Tiermodell mit peripheren Geweben zeigten keine eindeutige Infektiosität. Daneben können Risikofaktoranalysen in Form von Fall-Kontroll-Studien möglicherweise Aufschluss geben.

kurzgefasst

Die CJK ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der pathologisch verändertes, gegenüber den üblichen Sterilisationsmaßnahmen weitgehend resistentes Prionprotein im ZNS akkumuliert. Humane Prionerkrankungen können sporadischer, erworbener oder genetischer Natur sein.

Neurologie, Infektiologie

Schlüsselwörter

- sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- sCJK
- Risikofaktor
- Fall-Kontroll-Studie
- Epidemiologie

Keywords

- sporadic Creutzfeldt-Jakob disease
- sCJD
- risk factor
- case-control study
- epidemiology

eingereicht 8.12.2008

akzeptiert 10.6.2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1225299
Dtsch Med Wochenschr 2009;
134: 1429–1434 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Inga Zerr

Nationales Referenzzentrum
für die Surveillance Humaner
Spongiformer Enzephalopathien
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel. 0551-396636
Fax 0551-397020
eMail
epicjd@med.uni-goettingen.de
www.cjd-goettingen.de

Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)

Die Inzidenz und Sterberate der sCJK gleicht sich weltweit aufgrund der geringen mittleren Krankheitsdauer von durchschnittlich 6 Monaten und beträgt ~ 1,4 pro Mio. Einwohner [24]. Die Symptome manifestieren sich im Mittel mit 66 Jahren (19–91 Jahre). Es sind mit einem Verhältnis von 1,4:1 mehr Frauen als Männer betroffen [18].

Die Verteilung der genetischen Polymorphismen am Codon 129 des *PRNP*, an dem die Aminosäuren Methionin (M) und Valin (V) in homo- oder heterozygoter Ausprägung vorliegen können, unterscheidet sich bei sCJK-Patienten signifikant von der Normalbevölkerung [32]: 70% der sCJK-Patienten, aber nur 39% der Normalbevölkerung sind MM-homozygot [1]. Als familiärer Risikofaktor für die sCJK ist das Vorkommen einer Demenz bei Verwandten anzunehmen [23].

Die iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK)

Eine Übertragung des Krankheits- verursachenden Agens von Mensch zu Mensch ist bei Kuru durch den Kontakt mit infiziertem Hirngewebe bekannt. Der erste Fall einer iatrogenen Übertragung der CJK wurde 1974 durch ein Korneatransplantat beschrieben [12]. Seither wurden weitere iCJK-Fälle durch menschliche Wachstumshormone [37] und Gonadotropine aus Leichenhypophysen [7] sowie durch Dura-Mater- [5], Korneatransplantate [17, 39] und intrazerebrale EEG-Elektroden bekannt [2, 46]. Nevin und Kollegen vermuteten des Weiteren eine potentielle Übertragung durch neurochirurgische Operationen [29].

Die Übertragung der CJK durch die periphere Applikation menschlicher Wachstumshormone (hGH) und Gonadotropine deutet darauf hin, dass das Agens das ZNS über den Blutweg erreichen kann. Epidemiologische und Beobachtungsstudien haben bisher allerdings keine Übertragung durch Blut und Blutprodukte subklinischer sCJK- oder iCJK-Spender aufgedeckt.

Die Inkubationszeiten der iatrogenen CJK-Fälle unterscheiden sich je nach Übertragungsweg erheblich voneinander. Bei Übertragung durch infizierte neurochirurgische Instrumente wird die Inkubationszeit auf rund 20 Monate, bei Dura-Mater-Transplantaten auf 5–6 Jahre und bei Behandlung mit infektiösen hGH auf 9–12 Jahre geschätzt [3].

Weitere Formen

Die erstmals 1996 beschriebene vCJK konnte mit der 1986 in Großbritannien aufgetretenen BSE-Epidemie durch umfangreiche Experimentalstudien in Verbindung gebracht werden [8, 47]. Seit der Erstbeschreibung wurden weltweit bislang rund 200 vCJK-Patienten registriert, vorwiegend in Großbritannien (www.cjd.ed.ac.uk). In Deutschland wurde die Erkrankung bislang nicht beobachtet (www.cjd-goettingen.de).

Genetische TSE werden durch verschiedene Mutationen im *PRNP* verursacht und autosomal-dominant vererbt [36]. Sie machen, je nach Land, einen Anteil von 1% in der Schweiz bis 70% in der Slowakei an den humanen TSE aus [22, 24].

Tab. 1 Charakteristika der unterschiedlichen molekularen Subtypen der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit [27, 32, 50].

Codon-129-Genotyp	PrP-Typ	Anteil der Fälle in %	Krankheitsdauer [Monate]	Führende klinische Symptome
MM	1	70	4	Rasch progrediente Demenz, Myoklonien
MV	1			
MM	2	4	16	Kortikale Form: Progrediente Demenz Thalamische Form: Dysautonome Störungen
MV	2	9	17	Demenz, Ataxie, extrapyramidale Störungen, psychiatrische Symptome
VV	1	1	15	Persönlichkeitsveränderungen, langsam progrediente Demenz, fokale neurologische Defizite
VV	2	16	7	Ataxie, Demenz im späteren Krankheitsverlauf

PrP: Prionprotein, M: Methionin, V: Valin

Klinische Heterogenität der Prionerkrankungen

Die Symptomatik der Prionerkrankungen ist heterogen und wird zudem stark durch den jeweiligen Codon-129-Genotyp und PrP-Typ beeinflusst [27, 32, 50]. Einen Überblick über die führenden klinischen Symptome, Krankheitsdauer und Häufigkeit der verschiedenen Phänotypen der sCJK gibt **Tab. 1**.

kurzgefasst

Die häufigste humane Prionerkrankung ist die sporadische CJK. Daneben sind iatrogene Formen (Dura-Mater-Transplantate, Gonadotropine, Korneatransplantate), genetische Formen und die Variante der CJK (durch BSE-kontaminiertes Material) bekannt.

Medizinische Einflussfaktoren

PrP^{Sc} wurde bei sCJK-Patienten im ZNS und in einem Teil der Fälle, besonders bei langer Krankheitsdauer, in sehr geringen Mengen in Milz und Skelettmuskel nachgewiesen [14, 35]. Neben den bekannten iatrogenen Formen wurde die Übertragung der CJK auf Versuchstiere durch extraneurale Gewebe wie Lunge, Leber, Niere und lymphatische Gewebe, jedoch nicht durch Skelettmuskel oder periphere Nerven, experimentell bestätigt [4]. Frühere Studien über Risikofaktoren der sCJK brachten widersprüchliche Ergebnisse (**Tab. 2, 3**). Dabei scheint die Wahl der Kontrollpopulation sowie die Art des Interviews einen Einfluss zu haben.

Tab. 2 Studiendesigns und potentielle Bias bisheriger Studien. CJK=Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

	Kondo und Kuroiwa 1982 [21]	Davanipour et al. 1985 [11]	Harries-Jones et al. 1988 [15]	Van Duijn et al. 1998 [40]	Collins et al. 1999 [9]	Zerr et al. 2000a [49]	Ward et al. 2002 [43]	Ward et al. 2008 [42]	Mahillo-Fernandez et al. 2008 [26]
Studienpopulation	60 CJK 56 Nachbarn 47 Ehepartner	26 CJK 40 Verwandte & Krankenhauskontrollen	92 sCJK 92 „neurologische“ Kontrollen 92 Krankenhauskontrollen	405 CJK 405 Krankenhauskontrollen	241 sCJK 784 Populationskontrollen	405 sCJK 405 Krankenhaus- & Populationskontrollen	326 sCJK 326 Populationskontrollen	431 sCJK 454 Populationskontrollen	167 sCJK 3059 Populationskontrollen (835 gematcht, 2224 nicht gematcht)
Potentielle Bias / Besonderheiten	Recall-Bias; multiples Testen; kleine Studiengröße; mögliche CJK-Patienten eingeschlossen; Ehepartner als Kontrollen; indirekte vs. direkte Interviews	Recall-Bias; kleine Studiengröße; genetische CJK-Patienten eingeschlossen; Verwandte als Kontrollen; indirekte vs. direkte Interviews; telefonische Befragung der Kontrollen	Recall-Bias; relativ kleine Studiengröße; „neurologische“ & Krankenhauskontrollen	Recall-Bias; multiples Testen; genetische CJK-Patienten eingeschlossen; Krankenhauskontrollen; indirekte vs. direkte + indirekte Interviews	Recall-Bias; multiples Testen; sehr langer Zeitraum der CJK-Patientenrekrutierung (1970–1997); indirekte vs. direkte Interviews; telefonische Befragung der Kontrollen; kein Matching nach Ort und Zeit	Recall-Bias; multiples Testen; genetische CJK-Patienten eingeschlossen; Krankenhauskontrollen; indirekte vs. direkte + indirekte Interviews	Recall-Bias; multiples Testen; zeitlich verzögerte Befragung der Kontrollen; indirekte vs. direkte Interviews; telefonische Befragung der Kontrollen	Recall-Bias; multiples Testen	Recall-Bias; multiples Testen; keine Interviews, Daten aus Krankenakten; Großteil der Kontrollen sind nicht gematcht

Tab. 3 Ergebnisse bisheriger Studien.

	Kondo und Kuroiwa 1982 [21]	Davanipour et al. 1985 [11]	Harries-Jones et al. 1988 [15]	Van Duijn et al. 1998 [40]	Collins et al. 1999 [9]	Zerr et al. 2000a [49]	Ward et al. 2002 [43]	Ward et al. 2008 [42]	Mahillo-Fernandez et al. 2008 [26]
Operationen	OP und Verletzung 5a vor Krankheitsbeginn RR = 3,5	Fam: ns KH: OR = 3,7 Ges: OR = 2,9	OR = 0,6	ns	OR = 1,7 Risiko steigt mit OP-Anzahl	OR = 0,68	OR = 1,8 Unabhängig von der OP-Anzahl	OR = 2,0 Unabhängig von der OP-Anzahl	gematchte Kontr. OR = 2,44 nicht gematchte Kontr. OR = 2,25
Bluttransfusion	ns	KH: OR = 0,6	ns	OR = 0,56	ns	OR = 0,56	ns	ns	n.e.
Tierkontakt, Wohnort, Bissverletzung	ns	n.e.	Katzen OR = 2,0	ns	Leben/ Arbeit auf Bauernhof OR = 2,6	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Berufliche Anamnese	ns	n.e.	n.e.	ns	ns	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

Fam = Familienkontrollen; Ges = Gesamtkontrollen; KH = Krankenhauskontrollen; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; n.e. = nicht erhoben; ns = nicht signifikant; a = Jahr/e

Operationen

Widersprüchlicher Ergebnisse wurden hinsichtlich des Risikos durch Operationen beschrieben. Auffallend ist dabei, dass Studien mit Populationskontrollen vorwiegend ein erhöhtes Risiko feststellten:

- ▶ Kondo [21] relatives Risiko = 3,5
- ▶ Collins [9] Odds Ratio (OR) = 1,71
- ▶ Ward 2002 [43] OR = 1,8
- ▶ Ward 2008 [42] OR = 2,0
- ▶ Mahillo-Fernandez [26] OR = 2,44

Studien mit Krankenhauskontrollen dagegen zeigten eher eine negative Assoziation (Harries-Jones [15] OR=0,6, Zerr [47] OR=0,68. Möglicherweise unterliegen diese Ergebnisse einer Verzerrung.

Als weiterer Einflussfaktor wurde die Form des Interviews identifiziert. Aufgrund der Natur der Erkrankung ist ein direktes Interview mit sCJK-Patienten in der Regel nicht möglich. Daher ist die Form des Interviews mit den Kontrollen ein potentieller Verzerrungsfaktor. Einige Studien führten ein direktes Interview durch [9, 11, 21, 43]. Spätere Studien versuchten eine solche

Verzerrung zu vermeiden und führten ein sogenanntes proxy-Interview [15, 40, 42, 49]. In Bezug auf den Faktor „Operationen generell“ konnte jedoch keine eindeutige Tendenz für eine Verzerrung gezeigt werden (Tab. 3). Weitere zu berücksichtigende Faktoren bei der Interpretation der publizierten Studien sind in Tab.2 dargestellt (Größe der untersuchten Population, zeitlich versetztes Interview, Einschluss familiärer Fälle).

Die Betrachtung einzelner Operationsgebiete gestaltet sich schwierig, da nicht in jeder Studie die einzelnen Faktoren untersucht wurden. Aufgrund eines vermuteten hohen Risikos durch Hirnoperationen fand dieser Faktor jedoch Eingang in viele Studien. Dennoch fanden sich konsistent keine signifikanten Ergebnisse. Da die Übertragung der CJK durch neurochirurgische Eingriffe (insbesondere Hirnhaut-Transplantationen) bekannt ist, werden Patienten mit einer CJK und entsprechender Anamnese jedoch meist als „iatrogener Fälle“ gewertet.

Für weitere Operationsgebiete zeigten sich gleichläufige oder nicht-signifikante Ergebnisse, jedoch keine deutlich widersprüchlichen Daten. Möglicherweise lässt sich daraus jeweils ein Trend ableiten. Ein tendenziell erhöhtes Risiko wurde gefunden für:

- ▶ **Gynäkologische Operationen** (Collins [9] OR = 2,96, Ward 2002 [43] OR = 1,5, Mahillo-Fernandez [26] OR = 2,17, nicht-signifikante Ergebnisse bei Ward 2008 [42], Zerr [49])
- ▶ **Herzoperationen** (Collins [9] OR = 3,55, Mahillo-Fernandez [26] OR = 2,61, nicht-signifikante Ergebnisse bei Ward 2008 [42])
- ▶ **Gastrointestinale Eingriffe** (Collins [9] OR = 2,16–4,46, Mahillo-Fernandez [26] 2,59; nicht-signifikante Ergebnisse bei Ward 2002 [43] und 2008 [42], Zerr [49])
- ▶ **Augenoperationen** (Collins [9] OR = 6,13; nicht-signifikante Ergebnisse bei Ward 2002 [43] und 2008 [42], Harries-Jones [15], van Duijn [40], Zerr [49])
- ▶ **Operationen an Gefäßen** (Collins [9] OR = 4,09, Mahillo-Fernandez [26] OR = 4,54)
- ▶ **Andere Operationen** (Collins [9] OR = 2,69, Ward 2002 [43] OR = 1,5, Ward 2008 [42] OR = 1,7; nicht-signifikante Ergebnisse bei Zerr [49])

Eine tendenziell negative Assoziation fand sich für:

- ▶ **Operationen der Wirbelsäule** (van Duijn [40] OR = 0,53, Zerr [49] OR = 0,54; nicht-signifikante Ergebnisse bei Ward 2002 [43], Davanipour [11])
- ▶ **Tonsillektomie** (Ward 2002 [43] OR = 0,3; nicht-signifikante Ergebnisse bei Collins [9], Ward 2008 [42], Zerr [49])
- ▶ **Appendektomie** (Ward 2002 [43] OR = 0,6, nicht-signifikante Ergebnisse bei Collins [9], Ward 2008 [42], Zerr [49])

Zusammenfassend scheinen Operationen möglicherweise mit einem erhöhten Risiko verbunden zu sein, ohne das Risiko jedoch auf eine spezifische Region eingrenzen zu können. Diese Daten führen zu der Diskussion, inwieweit der Umgang mit chirurgischen Instrumenten allgemein eine Rolle spielt.

Bluttransfusionen und Blutspender

Derzeit bereiten Befunde, dass die vCJK, im Gegensatz zu anderen CJK Formen, über Blut übertragen werden kann, erhebliche Sorge: seit 2003 wurden 3 vCJK-Patienten und ein weiterer sub-

klinischer Fall beschrieben, die wahrscheinlich über Transfusionen von Blutprodukten subklinischer vCJK-Spender infiziert wurden [25, 34, 48]. Außerdem wurden bei einem Patienten mit Hämophilie postmortal vCJK-Prionen in der Milz nachgewiesen. Dieser hatte ein Faktor-VIII-Konzentrat von einem Spender erhalten, bei dem sich 6 Monate später eine vCJK entwickelte [19].

Ein besonderes Problem ist, dass die Blutspender offensichtlich bereits einige Jahre vor Ausbruch der Erkrankung, also in einer komplett asymptomatischen Phase, den Erreger in sich tragen. Deshalb ist die Untersuchung dieses Risikofaktors bei sporadischer CJK von besonderer Bedeutung. In bisherigen Studien wurden entweder nicht signifikante Ergebnisse oder verminderte Risiken für den Zusammenhang einer Bluttransfusion mit der sCJK publiziert [9, 11, 15, 21, 40, 42, 43, 49].

Weitere medizinische Einflussfaktoren

In der Studie von Davanipour et al. ist die Messung des intraokularen Drucks als potentieller Übertragungsweg der sCJK dargestellt [11]. Augeninnendruck-Messungen wurden hingegen in der Studie von Harries-Jones und Mitarbeitern nicht als Risikofaktor der sCJK gewertet [15]. Augenärztliche Untersuchungen ergaben auch in der EuroCJD-Studie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von CJK-Patienten und Kontrollen [40, 49]. Da Fälle einer iatrogenen Übertragung der CJK über Kornea-Transplantate beschrieben sind [12, 17, 39] und pathologisches Prionprotein in der Retina und im Nervus opticus in ähnlich hohen Konzentrationen wie im Gehirn nachgewiesen werden konnte [16, 41], scheinen detaillierte Analysen zu augenärztlichen Behandlungen indiziert zu sein.

Die Studie der EuroCJD verzeichnete EMGs und Lumbalpunktionen signifikant häufiger bei Krankenhauskontrollen als bei sCJK-Patienten. Die Untersuchungen von außergewöhnlichen Impfungen und Allergien zeigten keine krankheitsbeeinflussenden Hinweise [40, 49].

kurzgefasst

PrP^{Sc} wurde bei sCJK-Patienten im ZNS und in einem Teil der Fälle in sehr geringen Mengen in Milz und Skelettmuskel nachgewiesen. Die Übertragung der CJK wurde durch extraneurale Gewebe auf Versuchstiere demonstriert. Bisherige Fall-Kontroll-Studien zeigten für Operationen widersprüchliche Ergebnisse, für Bluttransfusionen wurden entweder nicht signifikante Ergebnisse oder negative Assoziationen für den Zusammenhang mit der sCJK publiziert.

Beruf und Tierkontakt

Eine zoonotische Entstehung der humanen TSE wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert, insbesondere im Zusammenhang mit Scrapie bei Schafen. Begrenzend für die Übertragung von Prionerkrankungen ist die Speziesbarriere, bei der Prionen mit einer höheren Effizienz innerhalb einer Spezies oder auf nah verwandte Spezies übertragen werden können [33]. Dennoch hat die Übertragbarkeit der BSE auf den Menschen gezeigt, dass die Überschreitung der Speziesbarriere möglich ist.

Verschiedene Fall-Kontroll-Studien fanden überwiegend nicht-signifikante Ergebnisse in Bezug auf Berufe oder Tierkontakte als Risikofaktor für die sCJK [21,40,45]. Ausnahmen zeigten sich für Metzger (Cocco [6] OR=6,8, Collins [9] OR=4) und in nur einer Studie bei Mitarbeitern in Arztpraxen (Cocco [6] OR=4,6). Auch eine retrospektive Studie bei gesicherten CJK-Patienten zeigte keine Assoziationen mit Berufen mit Tierkontakten. Ergänzend zeigten Collins et al. eine erhöhte OR für das Leben auf dem Bauernhof bzw. Arbeiten in einer Gärtnerei [9].

Zusammenfassend zeigen nur wenige Studien signifikante Ergebnisse, die allerdings meist methodisch limitiert sind (z.B. Fallzahl). Für eine Assoziation gibt es epidemiologisch keinen klaren Hinweis. Interessant in diesem Zusammenhang sind Medienberichte über einen CJK-Patienten in Spanien, der als Neuropathologe mit Prionerkrankungen in Kontakt stand. Inwieweit dieser Fall Ausdruck eines wirklichen Risikos ist oder doch eher der statistischen Wahrscheinlichkeit entspricht, müssen weitere Studien zeigen.

kurzgefasst

Bisherige Fall-Kontroll-Studien fanden keine Hinweise auf eine Übertragung von Prionen über die Speziesbarriere hinweg, obwohl dies am Beispiel von BSE und vCJK nicht außer Acht gelassen werden darf.

Prävention

Bisherige Maßnahmen konnten das potentielle Übertragungsrisiko der CJK minimieren. So sollen bei Patienten mit Verdacht auf eine Prionerkrankung bei invasiven Eingriffen, soweit möglich, Einmal-Bestecke verwendet werden. Bei Maßnahmen, bei denen das nicht möglich ist, z.B. Endoskopien im Rahmen einer PEG-Anlage oder Abklärung einer paraneoplastischen Erkrankung als Differentialdiagnose, besteht ein besonderes Problem. Konnte der klinische Verdacht erhärtet werden und erfolgte über das Nationale Referenzzentrum für Prionerkrankungen in Göttingen (www.cjd-goettingen.de) eine Klassifikation, können entsprechende Geräte auf Anforderung dem jeweils behandelnden Krankenhaus zur Verfügung gestellt werden. Andernfalls ist eine spezielle Aufbereitung der Geräte entsprechend den Leitlinien des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) notwendig, um das Risiko einer Übertragung zu minimieren.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Der Ausbreitungsweg sowie der Mechanismus der Neuentstehung der häufigsten Form der CJK, der sporadischen Form, sind noch immer unbekannt oder hypothetisch.
- ▶ Aufgrund der bemerkenswerten Resistenz der Prionen gegenüber konventionellen Sterilisationsverfahren muss eine sorgfältige Überwachung und Analyse von potentiellen Risikofaktoren erfolgen.
- ▶ Bislang konnten in zahlreichen Studien keine eindeutigen Hinweise für medizinische Eingriffe und andere potentielle Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Auftreten der sCJK einhergehen, wobei wiederholt Operationen mit einem erhöhten Risiko assoziiert wurden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Glossar

BSE	= bovine spongiforme Enzephalopathie
CJK	= Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
gCJK	= genetische CJK
iCJK	= iatrogene CJK
sCJK	= sporadische CJK
vCJK	= variante CJK
PrP ^C	= zelluläres Prionprotein
PrP ^{Sc}	= Scrapie-assoziiertes Prionprotein
TSE	= transmissible spongiforme Enzephalopathie

Literatur

- 1 *Alpérovitch A, Zerr I, Pocchiari M et al.* Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 353: 1673–1674
- 2 *Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G et al.* Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478–479
- 3 *Brown P, Brandel JP, Preese M et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the warning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389–393
- 4 *Brown P, Gibbs jr CJ, Rodgers-Johnson P et al.* Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513–529
- 5 *CDC CfDC.* Update: Creutzfeldt-Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36: 324–325
- 6 *Cocco PL, Caperna A, Vinci F.* Occupational risk factors for the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Lav* 2003; 94: 353–363
- 7 *Cochius JJ, Burns RJ, Blumbergs PC et al.* Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 592–593
- 8 *Collinge J, Sidle KCL, Meads J et al.* Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685–690
- 9 *Collins S, Law MG, Fletcher A et al.* Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 693–697
- 10 *Creutzfeldt HG.* Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems (vorläufige Mitteilung). *Z ges Neurol Psychiatr* 1920; 57: 1–18
- 11 *Davanipour Z, Alter M, Sobel E et al.* Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985; 35: 1483–1486
- 12 *Duffy P, Wolf J, Collins G et al.* Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692–693
- 13 *Gajdusek DC, Gibbs CJ, Asher DM et al.* Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N Engl J Med* 1977; 297: 1253–1258
- 14 *Glatzel M, Abela E, Maissen M et al.* Extraneural Pathologic Prion Protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1812–1820
- 15 *Harries-Jones R, Knight R, Will RG et al.* Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980–1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1113–1119
- 16 *Head MW, Northcott V, Rennison K et al.* Prion protein accumulation in eyes of patients with sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 342–346
- 17 *Heckmann JG, Lang CJ, Petrush F et al.* Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 388–390

- 18 *Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B et al.* Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007; 130: 1350–1359
- 19 *HPA.* vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem (press release). London: Health Protection Agency, 17. Februar 2009 www.hpa.org.uk
- 20 *Jakob A.* Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Dtsch Z Nervenheilk* 1921; 70: 132–146
- 21 *Kondo K, Kuroiwa Y.* A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982; 11: 377–381
- 22 *Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A et al.* Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166–174
- 23 *Krasnianski A, von Ahnen N, Heinemann U et al.* Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 615–621
- 24 *Ladogana A, Puopolo M, Croes EA et al.* Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586–1591
- 25 *Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417–421
- 26 *Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ et al.* Surgery and Risk of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in Denmark and Sweden: Registry-Based Case-Control Studies. *Neuroepidemiol* 2008; 31: 229–240
- 27 *Meissner B, Westner I, Kallenberg K et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 2005; 65: 1544–1550
- 28 *Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA et al.* Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 2310–2314
- 29 *Nevin S, McMenemey WH, Behrman S et al.* Subacute spongiform encephalopathy – a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960; 83: 519–564
- 30 *Oesch B, Westaway D, Walchli M et al.* A cellular gene encodes scrapie PrP 27–30 protein. *Cell* 1985; 40: 735–746
- 31 *Pan KM, Baldwin M, Nguyen J et al.* Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10962–10966
- 32 *Parchi P, Giese A, Capellari S et al.* Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224–233
- 33 *Pattison IH.* Scrapie in the Welsh mountain breed of sheep and its experimental transmission to goats. *Vet Rec* 1965; 77: 1388–1390
- 34 *Peden A, Head MW, Ritchie D et al.* Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527–529
- 35 *Peden AH, Ritchie DL, Head MW et al.* Detection and localization of PrP^{Sc} in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms for Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 2006; 168: 927–935
- 36 *Poser S, Zerr I.* Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der menschlichen Prionerkrankungen. *Internist* 2002; 43: 731–737
- 37 *Powell JJ, Weller RO, Kennedy P et al.* Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985; 2: 244–246
- 38 *Prusiner SB.* Novel proteinaceous infectious particle cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–144
- 39 *Uchiyama K, Ishida C, Yago S et al.* An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with corneal transplantation. *Dementia* 1994; 8: 466–473
- 40 *van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C et al.* Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993–95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet* 1998; 351: 1081–1085
- 41 *Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF et al.* Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001; 358: 171–180
- 42 *Ward HJ, Everington D, Cousens SN et al.* Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 347–354
- 43 *Ward HJT, Everington D, Croes EA et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery – a case control study using community controls. *Neurology* 2002; 59: 543–548
- 44 *Weissman C, Enari M, Kloehn PC et al.* Transmission of prions. *J Infect Dis* 2002; 186: 157–165
- 45 *Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A et al.* Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46: 1287–1291
- 46 *Will RG.* Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003; 66: 255–265
- 47 *Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al.* A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921–925
- 48 *Wroe SJ, Pal S, Siddique D et al.* Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061–2067
- 49 *Zerr I, Brandel J-P, Masullo C et al.* European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000a; 53: 747–754
- 50 *Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A et al.* Current clinical diagnosis in CJD: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000b; 48: 323–329