

## Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

# Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Inga Zerr, Göttingen**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien  
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

## **Version**

Vollständig überarbeitet: August 2018

Gültig bis: August 2023

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte  
Krankheiten

## **Zitierhinweis**

Zerr I. et al., Creutzfeldt-Jakob-Krankheit,  
S1-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für  
Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)  
(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## **Korrespondenz**

[IngaZerr@med.uni-goettingen.de](mailto:IngaZerr@med.uni-goettingen.de)

## **Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)  
[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Was gibt es Neues?

### Epidemiologie

- In Deutschland sind die Zahlen der sporadischen Prionerkrankungen in den letzten Jahren mit einer Inzidenz von etwa 1–1,5 Fällen pro Jahr pro Million Einwohner stabil ([www.cjd-goettingen.de](http://www.cjd-goettingen.de)).
- In Österreich haben sich die sporadischen Prionerkrankungen in den letzten Jahren auf hohem Niveau stabilisiert (zwischen 1,5 und zwei Fällen pro Million). Seit Jahren war auch ein Anstieg des mittleren Patientenalters zu beobachten; daher dürfte diese hohe Inzidenz zumindest zum Teil auf eine verbesserte Fallerfassung bei Patienten im hohen Lebensalter zurückgehen.
- Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) betrifft 178 Patienten in Großbritannien, kommt inzwischen aber auch in anderen Ländern vor (z.B. 27 in Frankreich, fünf in Spanien, je vier in Irland und in den USA sowie in den Niederlanden, Italien, Portugal, Kanada, Saudi-Arabien, Taiwan und Japan, Stand: 9.4.2018, Quelle: [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk)).
- Im Gegensatz zu einer sporadischen CJK wurden Übertragungen der vCJK über Blut berichtet.

### Diagnostik

- Die Liquordiagnostik unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose einer CJK (Nachweis der Proteine 14-3-3, RT-QuIC zum Nachweis erhöhter Aggregationsneigung des PrP).
- Die Kernspintomographie mit dem Nachweis hyperintenser Basalganglien und kortikaler Signalsteigerungen in FLAIR/DWI unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose und trägt zur Identifizierung atypischer Fälle bei.
- Die Kenntnis des Codon-129-Genotyps des Prionprotein-Gens ist wichtig zur Bewertung der diagnostischen Zusatzuntersuchungen sowie für die Zuordnung des molekularen Subtyps der CJK.
- Die Autopsie erlaubt die definitive Klärung der Diagnose und die Zuordnung.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei rasch progredienten Demenzen mit neurologischer Begleitsymptomatik (Ataxie, Myoklonien, kortikale Sehstörung, Rigor, Pyramidenbahnzeichen) sollte an eine CJK gedacht werden.
- Bei Verdacht einer CJK sollte die Liquordiagnostik erfolgen. Dabei sind Routineliquorparameter in der Regel unauffällig (normale Zellzahl, allenfalls eine mittelgradige Schrankenstörung, keine oligoklonalen Banden). Der Nachweis der Proteine 14-3-3 sollte in einem spezialisierten Labor erfolgen.
- Der Nachweis abnormer Aggregationsneigung des PrP im speziellen Nachweisverfahren (RT-QuIC) erlaubt eine nach derzeitigem Wissensstand sichere klinische Diagnose.
- Der Nachweis einer Reihe von Mutationen im Prionprotein-Gen (PRNP) ermöglicht die Diagnose einer genetischen Krankheitsform.
- Eine Kernspintomographie sollte FLAIR- und diffusionsgewichtete (DWI)-Aufnahmen enthalten, da diese die höchste Sensitivität beim Nachweis hyperintenser Signalveränderungen im Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), Thalamus und/oder Kortex haben.
- Kausale therapeutische Maßnahmen sind nicht verfügbar.
- Im Falle von medizinischen Eingriffen sollten die Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten beachtet werden ([www.rki.de](http://www.rki.de)).
- Erkrankung und Tod sind in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig, in Österreich und in der Schweiz sind Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfälle meldepflichtig.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation .....</b>	<b>6</b>
2.1	Begriffsdefinition .....	6
2.2	Klassifikation.....	6
<b>3</b>	<b>Hygienemaßnahmen .....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>11</b>
4.1	EEG .....	11
4.2	Kernspintomographie .....	11
4.3	Liquor cerebrospinalis.....	12
4.4	Genetik.....	13
4.5	Diagnosekriterien .....	13
<b>5</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Redaktionskomitee .....</b>	<b>16</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>18</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>18</b>
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen.....	18
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	18
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	19
	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>

## 1 Einführung

Bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung handelt es sich um eine meldepflichtige Erkrankung mit infauster Prognose, die diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann. Wichtige Hygieneaspekte betreffen den Umgang mit den Patienten, Blut und Blutprodukten sowie medizinischen Instrumenten.

## 2 Definition und Klassifikation

### 2.1 Begriffsdefinition

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) zählt zu den Prionerkrankungen, die bei Mensch und Tieren auftreten, neuropathologisch durch spongiforme Veränderungen, astrozytäre Gliose, Neuronenverlust und Ablagerung der abnormen Form des Prionoproteins charakterisiert und innerhalb der betroffenen Spezies oder auch zwischen den Spezies übertragbar sind. Ein Synonym ist übertragbare spongiforme Enzephalopathie. Die Prionerkrankungen des Menschen kommen als sporadische (sporadische CJK; sporadische letale Insomnie, Synonym: sporadic fatal insomnia [SFI]), genetische (familiäre CJK; letale familiäre Insomnie, Synonym: fatal familial insomnia [FFI], Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom [GSS]) oder übertragene (iatrogene, vCJK, Kuru) Form vor.

### 2.2 Klassifikation

#### **Sporadische Prionerkrankung**

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist die häufigste weltweit auftretende Erkrankungsform mit einer Inzidenz von etwa ein bis zwei Fällen pro Jahr pro Million Einwohner (Ladogana et al., 2005). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr. Es handelt sich um eine rasch fortschreitende Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von vier bis sechs Monaten (Pocchiari et al., 1999). Klinisch stehen häufig eine rasch fortschreitende Demenz, die sich innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickelt, sowie eine progrediente Ataxie im Vordergrund; im Verlauf bilden sich extrapyramidalmotorische Störungen, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen aus. Schließlich tritt akinetischer Mutismus auf. Die Erkrankung kommt weltweit in ähnlicher Häufigkeit vor, auslösende Faktoren sind nicht



bekannt, Homozygotie für Methionin oder Valin am Codon 129 des PRNP gilt als Suszeptibilitätsfaktor (Heinemann et al., 2007; Hörnlimann et al., 2007).

Die molekulare Klassifikation der sporadischen CJK stützt sich auf den Codon-129-Genotyp des Prionprotein-Gens (homozygot für Methionin oder Valin [MM oder VV] oder heterozygot [MV]) und die biochemischen Eigenschaften des abnormen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup> Typ 1 oder 2, unterschiedlich nach Größe, gemessen an der Wanderungsgeschwindigkeit der unglykosylierten PrP-Bande im Immunoblot) (Parchi et al., 1999; Cali et al., 2006). Die molekularen Subtypen der Erkrankung gehen mit distinkten klinischen und neuropathologischen Phänotypen der CJK einher (Tab. 1).

Tabelle 1 (Teil 1). Phänotypische Charakteristika der molekularen CJK-Subtypen

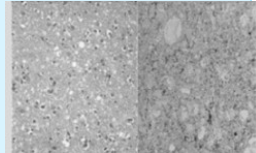
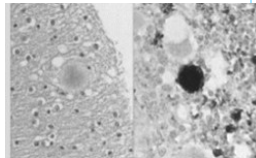
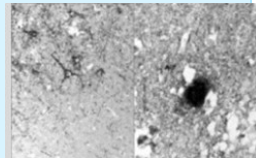
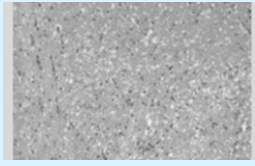
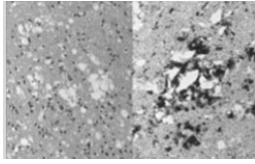
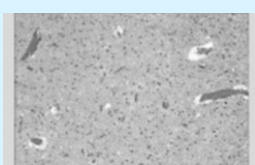
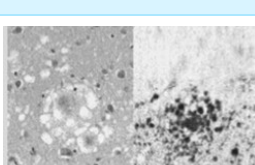
	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie
häufig	MM1/MV1	Demenz, kortikale Anopsie, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer (um 4 Monate)	ausgeprägte Schädigung des okzipitalen Kortex, PrP-Ablagerungen vom synaptischen Typ 
	MV2	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer (um 18 Monate)	fokale Schädigung des Kortex, Amyloid- („Kuru“-) Plaques, fokale, plaqueförmige PrP-Ablagerungen 
	VV2	Ataxie zu Beginn, Demenz spät, mittlere Krankheitsdauer (um 7 Monate)	ausgeprägte Schädigung der subkortikalen Strukturen sowie des Hirnstamms, Spongiose oft nur in den tiefen Rindenschichten, plaqueartige sowie perineuronale PrP-Ablagerungen 

Tabelle 1 (Teil 2). Phänotypische Charakteristika der molekularen CJK-Subtypen

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
selten	MM2-thalamisch (sFI)	Insomnie, Dysautonomie, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	Atrophie des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen	
	MM2-kortikal	Demenz für mehrere Monate	fokal große konfluierende Vakuolen mit groben perivakuolären PrP-Ablagerungen	
	VV1	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidale Störungen	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust der kortikalen Strukturen unter Aussparung des Hirnstamms und des Zerebellums	
vCJK	MM2b	psychiatrisch, Dysästhesien, Ataxie, später Demenz	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust sowie „floride Plaques“	

### Genetische Prionerkrankungen

Hierzu zählen die familiäre/genetische CJK, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die letale familiäre Insomnie (fatal familial insomnia, FFI) (Liberski & Budka, 2004). Inzwischen sind mehr als 30 Mutationen im PRNP beschrieben. Typischerweise führt der Austausch der Aminosäuren Prolin und Leucin (P102L) zum GSS, die D178N-Mutation in Verbindung mit Methionin an Position 129 zur FFI, E200K- und V210I-Mutationen zur familiären CJK. Genetische Prionerkrankungen sind autosomal-dominant vererbbar mit nahezu hundertprozentiger Penetranz. Der Erkrankungsgipfel kann früher als bei der sporadischen Form (um das 50. Lebensjahr) liegen, die Krankheit verläuft häufig langsamer. Das klinische Bild der Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit ist charakterisiert durch eine langsam progrediente Gangataxie, erst im Verlauf bildet sich die Demenz aus. Bei letaler familiärer Insomnie stehen Schlafstörungen und autonome Dysregulation häufig im Vordergrund. Die familiäre CJK kann oft nicht von der sporadischen Form unterschieden werden. Eine Familienanamnese einer



neurodegenerativen Erkrankung ist nur bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle erhebbar (Kovács et al., 2005).

### **Übertragene Formen: iatrogene CJK**

Eine Weitergabe des Erregers von Mensch zu Mensch ist bisher nur auf iatrogenem Weg über direkten Kontakt mit infektiösem Gewebe nachgewiesen worden. Dabei wurde die Erkrankung in wenigen Fällen über kontaminierte neurochirurgische Instrumente oder intrazerebrale EEG-Elektroden übertragen. In wenigen Fällen kam es zu einer CJK-Erkrankung nach einer Kornea-Transplantation, wobei die Kornea von einem an CJK verstorbenen Spender stammte. Die weltweit meisten Fälle gehen jedoch auf kontaminierte Dura-mater-Transplantate (die meisten Fälle in Japan) oder die intramuskuläre Gabe von seinerzeit aus Leichenhypophysen hergestellten Wachstumshormonen bei Patienten mit primärem Hypopituitarismus zurück.

### **Übertragene Formen: Variante der CJK**

Diese Erkrankungsform wird ätiopathogenetisch mit boviner spongiformer Enzephalopathie in Zusammenhang gebracht. Bisher sind weltweit mehr als 200 Erkrankungsfälle aufgetreten. Die Patienten sind deutlich jünger als bei der sporadischen Form der CJK (Median 30 Jahre). Die Erkrankungsdauer ist länger (Median 14 Monate). Im Vordergrund stehen psychiatrische Auffälligkeiten (meist Depression oder Psychose), die über mehrere Monate ohne neurologische Auffälligkeiten verlaufen können. Später kommen schmerzhafteste Dysästhesien und Gangataxie hinzu, die Demenz tritt erst spät im Verlauf auf (Will et al., 2000). Im Gegensatz zur sporadischen Form der CJK kann das abnorme Prionprotein auch im peripheren lymphatischen Gewebe (Appendix, Tonsillen und Lymphknoten) nachgewiesen werden. Eine Übertragung dieser Erkrankungsform über Blut wurde beobachtet (Von Auer et al., 2006; Dietz et al., 2007). Eine Übersicht über die klinische Symptomatik der sporadischen CJK bzw. der Variante der CJK gibt Tabelle 2.

Tabelle 2. Typische Erscheinungsbilder der Variante der CJK im Vergleich zur sporadischen CJK

	Variante der CJK	Sporadische CJK
<b>medianes Todesalter</b>	30 Jahre	65 Jahre
<b>mediane Krankheitsdauer</b>	14 Monate	6 Monate
<b>Klinik bei Krankheitsbeginn</b>	Dysästhesien, Verhaltensänderungen	Gedächtnisstörungen, Ataxie
<b>EEG</b>	nicht typisch	66% PSWCs*
<b>14-3-3-Protein-Nachweis im Liquor</b>	selten	in 90% positiv
<b>PrP<sup>Sc</sup> (RT-QulC) im Liquor</b>	selten	in 85–90% positiv
<b>Kernspintomographie (FLAIR und/oder DWI)</b>	Hyperintensitäten im Thalamus, „pulvinar sign“	Hyperintensitäten im Striatum und/oder Kortex
<b>Codon-129-Genotyp</b>	MM, (MV)**	MM, MV, VV
<b>neuropathologische Charakteristika</b>	„florid plaques“	variabel, keine „florid plaques“

\*PSWCs = periodic sharp and slow wave complexes

\*\*bisher nur 1 Fall in UK

### 3 Hygienemaßnahmen

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten CJK-Erregers auf Patienten haben dazu geführt, dass das Robert Koch-Institut bereits im Jahr 1996 bzw. 1998 „Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (Bundesgesundheitsblatt 8/96, S. 282–283) und Empfehlungen zur „Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen“ (Bundesgesundheitsblatt 7/98, S. 279–285) erarbeitet hat. Der aktuelle Stand der Empfehlungen kann unter <http://www.rki.de> abgerufen werden.

Besonderheiten für Österreich: Auch in Österreich gibt es vom Hygienebeirat des Bundesministeriums für Gesundheit erlassene „Richtlinien für den Schutz vor einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei invasiven Eingriffen“ (letzte Fassung vom 19. Januar 2016, [http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/5/0/CH1095/CMS1207724860370/cjk-richtlinie\\_19\\_01\\_2016\\_endgueltig.pdf](http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/5/0/CH1095/CMS1207724860370/cjk-richtlinie_19_01_2016_endgueltig.pdf)).

Besonderheiten für die Schweiz: Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat in der Schweiz Richtlinien zur Prävention der Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erlassen ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch); letzte, überarbeitete Version

12. Januar 2016: Massnahmen zur Vermeidung der Übertragung von Prionen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) bei Einsatz und Aufbereitung flexibler Endoskope in der Gastroenterologie).

## 4 Diagnostik

### 4.1 EEG

Bei etwa zwei Drittel der sporadischen CJK werden periodische bi- und triphasische Komplexe nachgewiesen. Diese treten im Median zwölf Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik auf, können im Verlauf der Erkrankung wieder fehlen und sind gelegentlich durch Stimuli provozierbar. Gegebenenfalls sind wiederholte EEG-Untersuchungen angezeigt. Die diagnostischen Kriterien des EEGs sind in Tab. 3 dargestellt (Steinhoff et al., 2004; Collins et al., 2006).

Tabelle 3. Diagnostische EEG-Kriterien bei der CJK

EEG-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ periodische, sog. Sharp-Wave-Komplexe (PSWCs)</li> <li>▪ Periodizität (wichtigstes Kriterium)</li> <li>▪ Frequenz 0,5–2/s</li> <li>▪ Dauer 100–600 ms</li> <li>▪ Amplitude &gt; 150–300 µV</li> <li>▪ generalisiert, seltener auch lateralisiert oder auch regional</li> </ul>

### 4.2 Kernspintomographie

Der Nachweis uni- und bilateraler Signalanhebungen in den Stammganglien sowie im Kortex auf FLAIR- und DWI-gewichteten Aufnahmen gelingt in mindestens zwei Drittel der Fälle einer sporadischen CJK, wobei die DWI der FLAIR überlegen zu sein scheint (Young et al, 2005). DWI-Veränderungen finden sich im Striatum und Kortex in 60%, isoliert im Kortex in 30%, isoliert im Striatum in 2%. Nur wenige Patienten haben ein völlig unauffälliges MRT (Beispiele siehe [www.cjd-goettingen.de](http://www.cjd-goettingen.de) sowie Abbildung, Quelle: Referenz Neurologie, 1. Auflage, Peter Hermann und Inga Zerr, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung) (Shiga et al., 2004; Collins et al., 2006; Kallenberg et al., 2006; Tschampa et al., 2007).

Das Muster der Hyperintensitäten in der kortikalen und subkortikalen grauen Substanz hat nicht nur eine hohe Sensitivität und Spezifität für die CJK, sondern erlaubt auch die sichere Differenzierung von anderen Formen einer rasch progredienten Demenz wie z.B. den limbischen Enzephalopathien (Vitali et al., 2011). Die Beachtung der frühen DWI (versus FLAIR)-Hyperintensitäten mit ADC-Hypointensitäten und der Ausschluss isolierter limbischer Hyperintensitäten sind hier wichtige Spezifitätskriterien. Bei der Variante der CJK können Hyperintensitäten im posterioren Thalamus in 80% der Fälle nachgewiesen werden (sog. pulvinar sign). Das Verteilungsmuster der kortikalen und subkortikalen Signalhyperintensitäten kann helfen, bereits klinisch die molekularen Subtypen der sporadischen CJK abzugrenzen (Tab. 4).

**Tabelle 4.** Verteilungsmuster der Signalalterationen im MRT bei sporadischer CJK, stratifiziert nach den molekularen Subtypen (Meissner et al., 2009)

Molekularer Subtyp	Signalsteigerung in FLAIR und/oder DWI			
	> 3 kortikale Regionen	Basalganglien	Inselkortex	Thalamus
<b>MM1</b>	30%	66%	18%	7%
<b>MM2</b>	78%	22%	22%	11%
<b>kortikal</b>				
<b>MV1</b>	67%	67%	16%	20%
<b>MV2</b>	32%	65%	16%	35%
<b>VV1</b>	86%	14%	71%	0%
<b>VV2</b>	17%	72%	14%	31%

### 4.3 Liquor cerebrospinalis

Die Liquoruntersuchung bei Patienten mit einer CJK ist in den Standardparametern unauffällig, es finden sich eine normale Zellzahl, Gesamteiweiß und Glukose, nur selten eine leichte bis mittelgradige Schrankenstörung. Das Vorkommen oligoklonaler Banden ist eine absolute Rarität und sollte Anlass zu einem sorgfältigen Ausschluss eines chronisch-entzündlichen ZNS-Prozesses geben. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch den Nachweis abnorm hoher Konzentrationen neuronaler und astrozytärer Proteine unterstützt werden. Hierzu gehören die Proteine 14-3-3, tau, phosphoryliertes tau, NSE, S 100b (Zerr et al., 2000a; Green et al., 2007; Sanchez-Juan et al., 2006). Die wichtigste Neuerung in diesem Bereich ist die Entwicklung einer Methode, die erlaubt, das fehlgefaltete PrP aus dem Liquor

zu amplifizieren und nachfolgend zu detektieren – Real Time Quaking induced Conversion, RT-QuIC (Bongianni et al. 2017). Diese Methode ist inzwischen ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnostik und erlaubt den Nachweis des abnorm gefalteten PrP in ca. 85% der Erkrankten mit sporadischer CJK (Schmitz et al., 2016; McGuire et al., 2016; Cramm et al., 2016; Bongianni et al., 2016) (<http://www.cjd-goettingen.de/>).

In Einzelfällen kann eine wiederholte Liquorpunktion sinnvoll sein, um die Verdachtsdiagnose einer CJK zu untermauern, da in den frühen Stadien der Erkrankung alle Tests negativ ausfallen können. In der Regel kommt es bei Patienten mit einer CJK im Verlauf der Erkrankung zu einem weiteren Anstieg der Konzentration der neuronalen und astrozytären Proteine, während die Konzentrationen bei einer akuten neuronalen Schädigung anderer Genese (z.B. zerebrale Hypoxie) wieder abfallen. Die Testsensitivität steigt im späteren Krankheitsstadium für alle genannten Biomarker. Sie wird modifiziert durch Krankheitsdauer, Krankheitsstadium, Codon-129-Genotyp und Alter der Patienten (höher bei kurzem Verlauf, im späten Stadium, bei Homozygoten am Codon 129 der PRNP und Älteren) (Zerr et al., 2000b; Cramm et al., 2016). Es muss aber betont werden, dass die hohe Testsensitivität dieser Proteine nur unter der Voraussetzung normaler Liquor-Standardparameter und eines normalen Standard-MRI (ohne Nachweis einer strukturellen Pathologie wie z.B. Ischämie, Tumor oder Enzephalitis) gegeben ist.

#### 4.4 Genetik

Die Mutationen des Prionprotein-Gens (PRNP) führen zu genetischen Prionerkrankungen (siehe dort). Neben den pathogenen Mutationen existiert ein Polymorphismus am Codon 129 des PRNP (Methionin oder Valin). Dabei gilt die Homozygotie für Methionin als Suszeptibilitätsfaktor bei übertragenen CJK-Formen, der zudem auch die Inkubationszeit beeinflusst. Bei sporadischer CJK kommt MM am Codon 129 überzufällig häufig vor.

#### 4.5 Diagnosekriterien

Während die definitive Diagnose einer CJK eine neuropathologische Untersuchung voraussetzt, wird die klinische Diagnose einer sporadischen CJK durch den Nachweis periodischer Komplexe im EEG (periodic sharp wave complexes, PSWCs), erhöhter Konzentrationen des 14-3-3-Proteins im Liquor, positiver RT-QuIC-Reaktion im Liquor sowie hyperintenser Basalganglien bzw.

kortikaler Strukturen im MRT (FLAIR und/oder DWI) untermauert (Tab. 5) (Budka et al., 1995; Zerr et al., 2009). Die diagnostischen Kriterien der Variante der CJK sind in Tab. 6 aufgeführt.

**Tabelle 5. Klinische Klassifikationskriterien der sporadischen CJK**

Kriterien, die für eine sporadische CJK sprechen	
<b>Wahrscheinliche CJK</b>	
▪ progressive Demenz	
und	
▪ mindestens 2 der folgenden klinischen Erscheinungen:	
1. Myoklonus	
2. visuelle oder zerebelläre Symptome	
3. pyramidale/extrapyramidale Störungen	
4. akinetischer Mutismus	
▪ sowie zumindest eine der folgenden technischen Zusatzuntersuchungen:	
- periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG	
- Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor	
- hyperintense Basalganglien und/oder mindestens 2 kortikale Regionen (temporal – parietal – okzipital) im MRT in FLAIR und/oder DWI	
oder	
▪ progressives neurologisches Syndrom mit positivem RT-QuIC-Test im Liquor oder anderen Gewebe	
<b>Mögliche CJK</b>	
▪ progressive Demenz < 2 Jahre und	
▪ 2 der oben genannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch	
▪ o. g. Zusatzuntersuchungen nicht wegweisend	



Tabelle 6. Diagnostische Kriterien der Variante der CJK (Heath et al., 2010)

Kriterien, die für eine Variante der CJK sprechen	
I	a) fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung b) Krankheitsdauer > 6 Monate c) Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin. d) kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache e) kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung
II	a) psychiatrische Symptome früh im Verlauf* b) persistierende schmerzhafteste Dysästhesien c) Ataxie d) Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie e) Demenz
III	a) keine periodischen scharfen Wellen im EEG bzw. kein EEG b) Signalanhebungen im posterioren Thalamus („pulvinar sign“) im MRT
IV	a) Tonsillenbiopsie positiv**
<b>Sicher:</b> I a) und neuropathologische Bestätigung einer vCJK	
<b>Wahrscheinlich:</b> I und 4/5 von II und III a) und III b) oder I und IV a)	
<b>Möglich:</b> I und 4/5 von II und III a)	
* Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn ** Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJK-typischem EEG, aber sie mag hilfreich sein in Verdachtsfällen mit klinischen Symptomen, die mit CJK vereinbar sind, ohne dass im MRT ein bilaterales „pulvinar sign“ zu sehen ist.	

## 5 Therapie

Für therapeutische Maßnahmen, die die Prognose im Verlauf des Leidens verändern, liegen bisher nur einzelne Kasuistiken vor, kontrollierte Therapiestudien sind selten, eine kausale Therapie ist nicht bekannt (Ludewigs et al., 2007; Collinge et al., 2009). Eine symptomatische Therapie existiert bisher nur für die CJK-typischen Myoklonien, die in der initialen Krankheitsphase gut auf Clonazepam oder Valproat ansprechen. In den letzten Jahren wurden einige Substanzen mit variablem Erfolg bei CJK eingesetzt. Für Pentosanpolysulfat (PPS) oder Quinacrin liegen Einzelfallberichte sowie Beobachtungsstudien vor, ein eindeutiger Effekt auf die Überlebenszeit ist nicht gegeben. Eine kontrollierte Doppelblindstudie mit Flupirtin ergab keine Verlängerung der Überlebenszeit, jedoch eine

temporäre Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Otto et al., 2004). Einer Beobachtungsstudie zufolge verdoppelte der Einsatz von Doxycyclin die Überlebenszeit, wenn die Behandlung früh einsetzte (Varges et al. 2016). In mittleren bis späten Krankheitsstadien zeigte sich kein Effekt (Haik et al., 2014).

## 6 Redaktionskomitee

Prof. Dr. Herbert Budka, Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Kai Kallenberg, Neuroradiologie, Asklepios Kliniken Schildautal Seesen

Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork

Prof. Dr. Inga Zerr, Neurologische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen

### **Für die österreichische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. Jörg R. Weber, Neurologische Abteilung, Klinikum Klagenfurt

### **Für die schweizerische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. Mathias Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

### **Federführend:**

Prof. Dr. Inga Zerr, Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, Neurologische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
E-Mail: [IngaZerr@med.uni-goettingen.de](mailto:IngaZerr@med.uni-goettingen.de)  
[www.cjd-goettingen.de](http://www.cjd-goettingen.de)

### **Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1**