

Heidenhain-Variante der CJK: Epikrise einer Tragödie

Carina Häubling^a, Filippo Donati^{b, c}, Marianne Braunschweig^d, Adriano Aguzzi^e, Johannes Haybaeck^e, Jonas Rutishauser^a, Hans Pihan^{b, c}

Fallbeschreibung

Ein 64-jähriger Mann stellte sich zur Abklärung von zunehmenden Sehstörungen vor, die sich innerhalb der letzten 2 Monate entwickelt hatten. Die durch den Hausarzt veranlasste vorgängige augenärztliche Untersuchung hatte keine pathologischen Befunde ergeben. Die Eigenanamnese gab keinen Anhalt für vorbestehende Erkrankungen, Operationen oder Unfälle. Die Familienanamnese war leer bezüglich dementieller oder anderer neurologischer Erkrankungen. In den beiden Monaten vor Spitaleintritt waren der Ehefrau eine Verhaltensänderung mit Lustlosigkeit und Interessenverlust sowie Schlafstörungen aufgefallen. Der sich entwickelnde, etwas schwerfällige Gang wurde mit den Sehstörungen erklärt. Ebenso leichte Gleichgewichtsstörungen und Einschränkungen der räumlichen Orientierung. Dem Patienten fiel es schwer, bei Spaziergängen mit dem Hund den Weg nach Hause zu finden. Das Verräumen des Geschirrs am richtigen Ort bereitete ihm Mühe. Vereinzelt zeigte der Patient Wortfindungsstörungen. Als mögliche Erklärung für diese Verhaltensänderung wurde eine depressive Episode vermutet. Bei Eintritt dominierten Sehstörungen das klinische Bild. Die spontane visuelle Exploration des Raumes war auffallend reduziert. Kollisionen mit Hindernissen im Zimmer und ein leicht ataktischer Gang wurden beobachtet. Die Fingerperimetrie zeigte eine homonyme Hemianopsie nach rechts. Der Patient schilderte eine Störung des Farbsehens mit dem Eindruck einer grü-


Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

nen Einfärbung der visuellen Wahrnehmung. Ein Grün-ton wurde auch nach Augenschluss noch spontan vom Patienten beschrieben.

Die neurologische Untersuchung wies Einschränkungen bei optisch gesteuerten Greifbewegungen (optische Ataxie), bei geführten Blickbewegungen (okulomotorische Apraxie) und beim Bezeichnen der Elemente der «Poppelreuter Figuren» (übereinander gelegte Konturen von Alltagsobjekten) nach. Auf dem Namensschild des Arztes konnte der Patient zwar die einzelnen Buchstaben identifizieren, deren Zusammensetzung zu einem Namen war hingegen nicht möglich («letter by letter reading», Simultanagnosie). Die Bezeichnung einzelner Objekte, spontanes Greifen sowie die Koordination nicht visuell gesteuerter Bewegungen gelangen ohne Schwierigkeiten. Die Sehschärfe war unbeeinträchtigt.

Die dargestellten Verhaltensauffälligkeiten, welche die Elemente optische Ataxie (das Unvermögen, visuell gesteuerte Zielbewegungen auszuführen), räumliche Orientierungsstörung, Unfähigkeit des Erkennens von mehr als einem Objekt (Simultanagnosie) und optische Apraxie (stark eingeschränkte visuelle Exploration der Umgebung, was den Eindruck hervorruft, dass eine räumliche Desorientiertheit besteht und das interessierende Objekt wie zufällig entdeckt wird) beinhalteten, sind typisch für ein sogenanntes «Bálint-Holmes-Syndrom», welches erstmals bei einem Patienten mit bilateraler Schädigung der posterioren Parietallappen 1909 beschrieben und von Bálint als «Seelenlähmung des Schauens» bezeichnet wurde.

Im Neurostatus fielen linksbetont lebhaftere Muskeleigenreflexe auf, jedoch keine pathologischen Reflexe. Im Mini-Mental-Status (MMS) erreichte der Patient 16 von 30 Punkten. Insbesondere aufmerksamkeitsabhängige Leistungen (rückwärts buchstabieren bzw. «Serial 7»-Test), Merkfähigkeit sowie Schreib- und Zeichenleistungen waren eingeschränkt.

Die Diffusionsschichten des *MRI* zeigten, topographisch passend zu der Hemianopsie nach rechts, ein girlandenartig verstärktes Signal in der Rinde des linken parieto-okzipitalen Kortex (Abb. 1 ). Dieses intensiviertere Signal korrespondierte mit einem Signalverlust in der Apparent Diffusion Coefficient Map (ADC

^a Medizinische Klinik, Spitalzentrum, Biel/Bienne

^b Memory Clinic, Abteilung Neurologie, Spitalzentrum, Biel/Bienne

^c Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern

^d Abteilung Radiologie, Spitalzentrum, Biel/Bienne

^e Institut für Neuropathologie, Departement Pathologie, UniversitätsSpital, Zürich

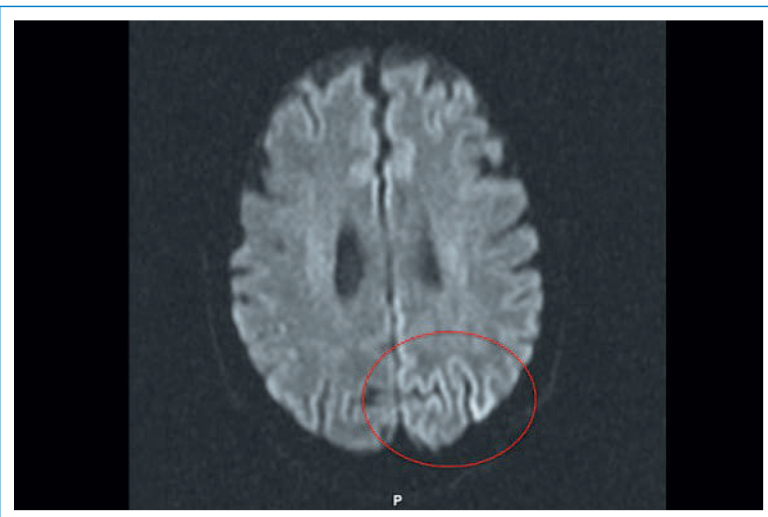


Abbildung 1

Diffusions-MRI: girlandenartig verstärktes Signal in der Rinde des linken parieto-okzipitalen Kortex.

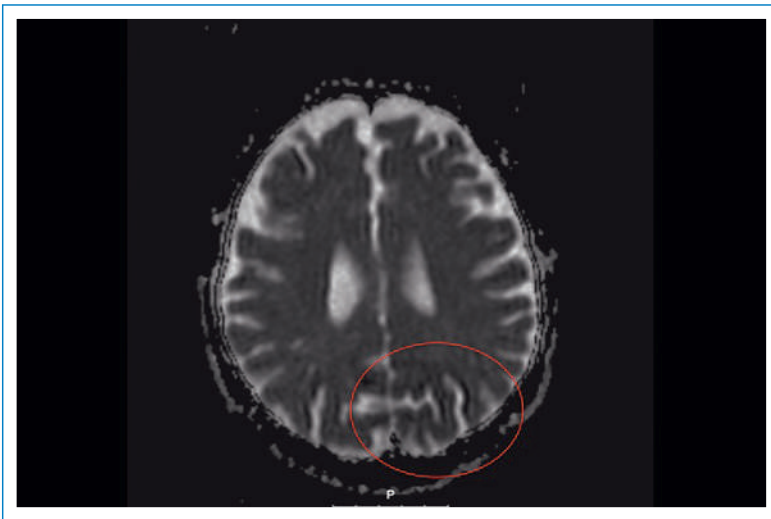


Abbildung 2
Apparent Diffusion Coefficient Map (ADC Map): Signalverlust in der Rinde des linken parieto-okzipitalen Kortex.

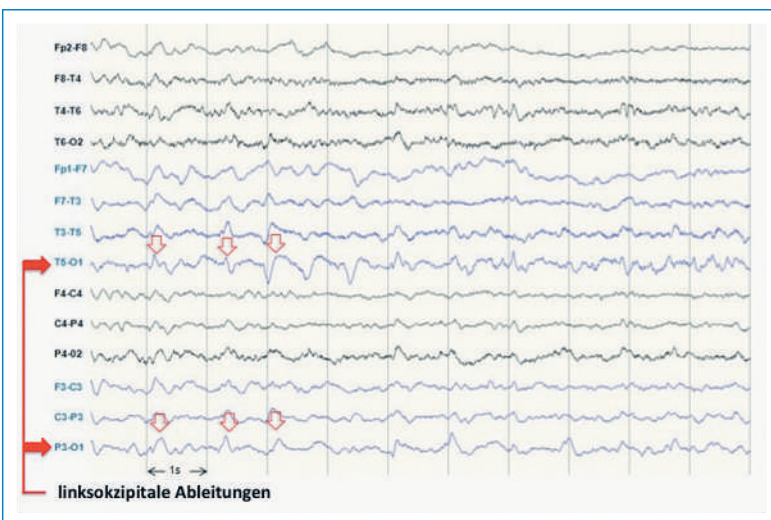


Abbildung 3
EEG: periodische scharfe Wellen oder intermittierende bi- und triphasische Wellen in den links temporo-okzipitalen Ableitungen.

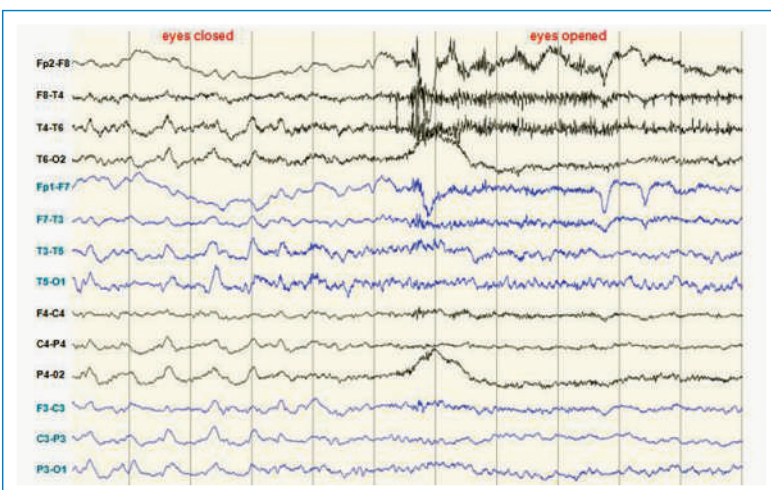





Abbildung 4
EEG bei Augenöffnung: Unterdrückung der langsamen Hintergrundaktivität und der periodischen Entladungen. Darstellung von alpha/theta-Aktivität bei Augenöffnung.

Map, Abb. 2 ). Im Fluid-attenuation-inversion-Recovery-MRI (Flair-MRI) stellten sich die Basalganglien und der posteriore Thalamus, welche bei der sporadischen Form bzw. bei der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung häufig hyperdense Veränderungen zeigen, unauffällig dar.


Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte verlangsamte Hintergrundaktivität über der linken Hemisphäre und semirhythmische Deltawellen über links-frontalen Regionen. Periodische scharfe Wellen oder intermittierende bi- und triphasische Wellen wurden links temporo-okzipital registriert (Abb. 3 ). Diese Auffälligkeiten unterstützen die Verdachtsdiagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), sind jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung [1]. Bei Augenöffnung wurden die langsame Hintergrundaktivität und die periodischen Entladungen unterdrückt, und über der linken Hemisphäre stellte sich Alpha/theta-Aktivität dar (Abb. 4 ). Die Liquoranalyse ergab bei einem Öffnungsdruck im Normbereich eine normale Zellzahl, der Proteingehalt war leicht erhöht (580 mg/l). Keine oligoklonalen Banden. Die PCR auf Herpes-simplex-Virus und Varicella-zoster-Virus war negativ. Das hirnspezifische Protein-CSF 14-3-3 war stark positiv, das S-100-Protein deutlich erhöht. Diese Zeichen einer Hirnzellschädigung sind nicht spezifisch für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Deutlich erhöhte Werte haben jedoch eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer solchen Erkrankung [2].

Laborchemisch zeigte die Serum-eiweißelektrophorese eine Vermehrung von IgM mit klonalen Banden. Serologien bezüglich Borrelia burgdorferi und Treponema pallidum sowie ein Vasculitis Screening fielen negativ aus.

Verlauf

Weitere klinische und physiologische Untersuchungen wurden durch die rasche klinische Verschlechterung des Patienten begrenzt. Dabei dominierten die Einschränkung des Sehvermögens, welche sich zu einer kortikalen Blindheit entwickelte und von einem intensiven visuellen Farberleben, welches auch mit geschlossenen Augen bestand, begleitet war. Wiederholt wurde ein spontanes unwillkürliches Heben des rechten Armes in Aussenrotationshaltung beobachtet («alien limb»). Später traten spontane Extremitätenzuckungen (Myoklonien) und eine ausgeprägte Koordinationsstörung (Ataxie) hinzu. Sowohl nonverbale als auch verbale Kommunikation nahmen ab, der Patient äusserte nur noch Floskeln. Er verstarb 5 Wochen nach Zuweisung in einem akinetisch-mutistischen und blinden Zustand.

Neuropathologie

Die Autopsie zeigte eine deutliche posteriore Akzentuierung neuropathologischer Auffälligkeiten. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung stellten sich die spongiformen Veränderungen deutlich ausgeprägter im okzipitalen Kortex als in den frontalen Regionen dar (Abb. 5 ). Die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Prionenpro-

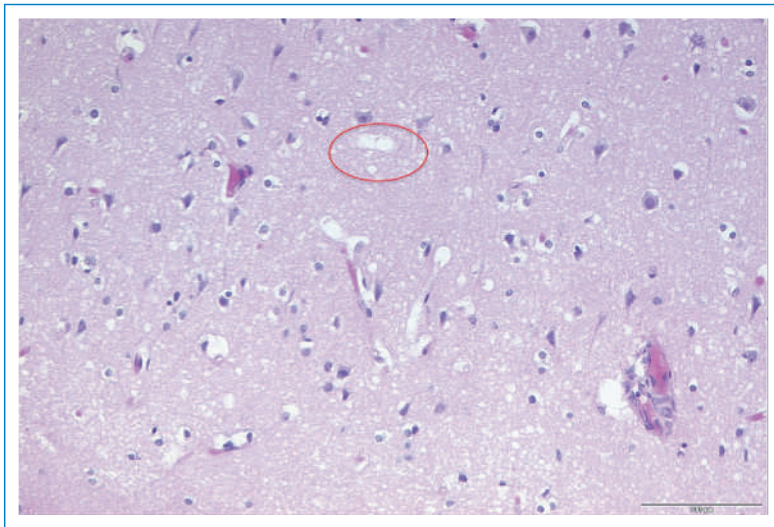


Abbildung 5
Hämatoxylin-Eosin-Färbung: spongiforme Veränderungen.

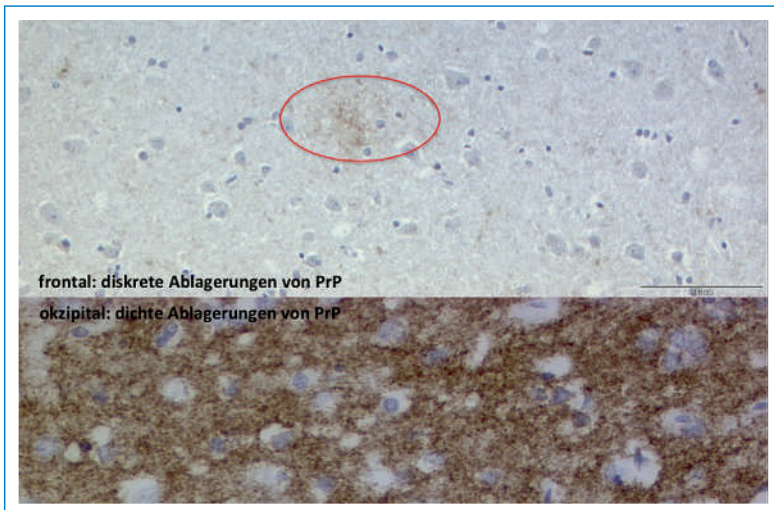


Abbildung 6
Immunohistochemie mit anti-PrP-Antikörpern: Ablagerung von PrP mit besonders hohen Konzentrationen in den Okzipitallappen (unten) und nur minim frontal (oben).

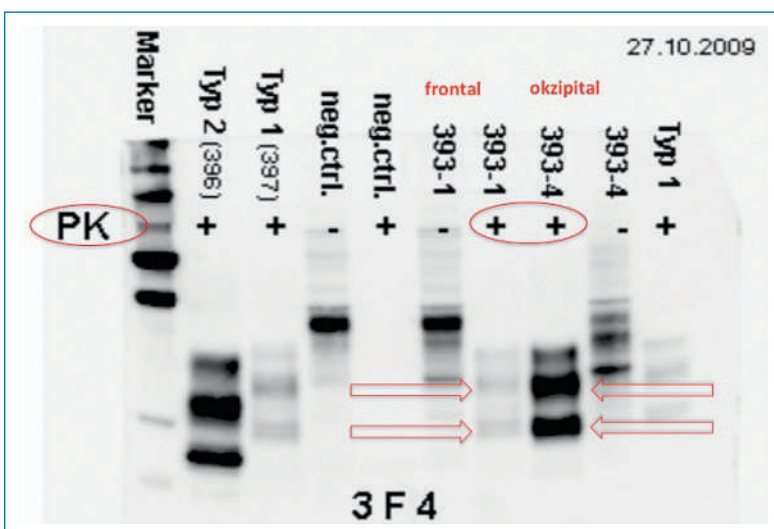


Abbildung 7
Westernblot: In den Spalten mit (+) Proteinase-K-(PK-)Nachweis einer starken Bande Proteinase-K-resistenten Materials okzipital (rechts, 4), einer schwächeren Bande frontal (links, 1).

tein (PrP) wies die Ablagerung von PrP nach, mit besonders hohen Konzentrationen in den Okzipitallappen (Abb. 6). Proteinase-K-resistentes Material, welches pathognomonisch für eine Prioneninfektion ist, wurde mit einer starken Bande okzipital und einer schwächeren Bande frontal nachgewiesen (Abb. 7).

Kommentar

Die Prionenerkrankung Creutzfeldt-Jakob präsentiert sich in der Regel als rasch progrediente Demenz, welche von motorischen Auffälligkeiten wie zerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnzeichen und/oder Myokloni begleitet wird. Die Erkrankung führt zu einem akinetisch-mutistischen Zustand und endet innerhalb von Monaten tödlich [3]. Atypische Verläufe mit initial isolierter zerebellärer Symptomatik, Taubheit oder mit anfangs dominierenden Sehstörungen wurden in der Literatur beschrieben. Letztgenannte Variante, die neben den in kortikaler Blindheit kulminierenden visuellen Symptomen durch einen schnellen, zum Tod führenden Verlauf gekennzeichnet ist, wurde 1954 durch Meyer et al. als «Heidenhain-Syndrom» bezeichnet. Dies mit Referenz auf 3 Fälle, welche 1929 durch Heidenhain beschrieben worden sind [4, 5].

Die Heidenhain-Variante der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung mit dominierenden visuellen Störungen kann sich klinisch aus unspezifischen Verhaltensänderungen entwickeln. Die auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung hinweisenden typischen klinischen Zeichen (Myoklonus, zerebelläre Ataxie, pyramidale und extrapyramidale Zeichen, akinetischer Mutismus) können bei dieser Variante erst im fortgeschrittenen Stadium auftreten. Die Diagnose kann jedoch durch eine Kombination aus elektrophysiologischen, neuroradiologischen und laborchemischen Befunden frühzeitig gesichert werden.

Schlussfolgerung

Die Heidenhain-Variante der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sollte frühzeitig in Betracht gezogen werden, wenn sich Patienten mit kognitiven Einschränkungen und ungewöhnlichen visuellen Symptomen vorstellen. Angesichts der prinzipiellen Übertragbarkeit der Erkrankung, z.B. durch chirurgische Instrumente, biologische Transplantate oder Bluttransfusionen, ist zur Erfassung und Minimierung eines iatrogenen Übertragungsrisikos eine gezielte Anamnese zu stattgehabten oder geplanten medizinischen Massnahmen notwendig. Bereits der Verdacht auf das Vorliegen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist meldepflichtig (www.bag.admin.ch).

Korrespondenz:

Carina Häubling
 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
 Nephrologie und Hypertonie
 Universität Bern
 Freiburgstrasse
 CH-3010 Bern
[carina.haeubling\[at\]insel.ch](mailto:carina.haeubling[at]insel.ch)

Literatur

1 Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2004;56:702-8.

- 2 Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1243-8.
- 3 Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev*. 2009;89:1105-2.
- 4 Meyer A, Leigh D, Bagg CE. A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17:129-33.
- 5 Heidenhain A. Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z ges Neurol Psychiat*. 1929;118:49-114.

Ihre Diagnose?

Assoziation? Eine 43-jährige Frau kommt mit einem Gewichtsverlust von 22,5 kg in den letzten 18 Monaten. Sie ist schwer kachektisch, nur noch Haut und Knochen, schwitzt, ist müde und schwach, hat einen Puls von 110/min, eine Lidretraktion, Proptose, konjunktivale Injektion. In den vergangenen 6 Jahren bemerkt sie eine stete Schwellung des Halses und hat in letzter Zeit Haarverlust, Hitzeunverträglichkeit und einen Ruhetremor. Was soll das sein?

(Auflösung siehe rechte Spalte)

Auflösung: Für einmal nicht schwer. Das Labor meldet eine Suppression des Thyrotropins auf 0,01 mIU/l (Norm 0,49-4,67), erhöhte Werte für Trijodthyronin (791 ng/dl, N 79-49) und Thyroxin (>24 pg, N 4,5-12). Das ist die praktisch vollständige Auslage, Klinik und Labor einer **Hypothyreose**, behandelt mit Propanolol und Methimazol (bzgl. *Pro-pythhiouracil*). (*N Engl J Med*. 2011;364:1954.)