

Meldepflichtige Ursache

Eine akute Wesensveränderung

Christoph Schaub^{a,*}, dipl. Arzt; Dr. med. Isabelle Egloff^{a,*}; Dr. med. Sarah Marti^b; Dr. med. Valerie Zumsteg^b; PD Dr. med. Esther Bächli^a

^a Medizinische Klinik, Spital Uster, Uster; ^b Neurologische Praxis Zollikerberg, Ärztezentrum PRISMA, Zollikerberg

* Diese Autoren haben gleichermaßen zum Artikel beigetragen.

Hintergrund

Wir beschreiben den Fall eines Patienten mit akut aufgetretener Verwirrung und Wesensveränderungen. Bei einer breiten Differentialdiagnose kristallisierte sich eine seltene Ursache heraus.

Fallbericht

Anamnese

Ein 63-jähriger italienisch stämmiger Patient wurde von seinem Sohn auf die Notfallstation gebracht. Der Vater sei bisher halbtags bei einem Detailhändler tätig gewesen. Er habe mit seiner Ehefrau in einem Einfamilienhaus gelebt, sei selbständig gewesen und Auto gefahren.

Seit drei Tagen sei der Vater jedoch verändert. Er könne keine Sätze mehr formulieren, erschiene sehr verlangsam in seinen Reaktionen und reagiere nicht mehr auf die Umgebung oder Fragen. Er antworte nur einsilbig in seiner italienischen Muttersprache. Seine in der Schweiz erworbenen guten Deutschkenntnisse wende er nicht mehr an. Er sitze oft in seinem Stuhl und starre ins Leere.

Auf der Notfallstation war die Anamnese mit dem Patienten nicht möglich, diese erfolgte über die Angehörigen. Der Patient habe nie über Schmerzen geklagt, eine Bewegungsstörung, eine motorische Schwäche oder Inkontinenz sei nicht aufgefallen.

In der Vorgeschichte sei einzig eine Colitis ulcerosa bekannt, welche vor Jahren diagnostiziert wurde und unter einer Therapie mit Mesalazin Suppositorien asymptomatisch sei.

Zwei Monate vor der aktuellen Präsentation sei eine Koloskopie durchgeführt worden, bei der ein Polyp abgetragen worden sei. Die Histologie sei unauffällig gewesen. Ansonsten seien keine Erkrankungen oder Vorhospitalisationen bekannt. Er nehme ausser den Suppositorien keine weiteren Medikamente, auch keine Schmerz- oder sonstige Heilmittel ein. Er trinke selten Wein zu Mahlzeiten, rauche nicht und nehme keine Drogen.

Die Familienanamnese bezüglich kardiovaskulären, psychiatrischen oder neurodegenerativen Erkrankungen ist negativ.



Christoph Schaub



Isabelle Egloff

Status

Der allgemeininternistische Status inklusive Vitalparameter war unauffällig. Der initiale Neurostatus zeigte die folgenden Befunde: Wach, zeitlich und örtlich nicht orientiert, autopsychisch orientiert, jedoch verlangsam. Kein Meningismus. Hirnnervenstatus unauffällig. Kein Sensibilitätsdefizit. Tonus symmetrisch, Kraft symmetrisch M5. Reflexe re/li: Trizepssehnenreflex ++/+, Bizepssehnenreflex ++/+, Radiusperiostreflex ++/+, Patellarsehnenreflex ++/++ und Achillessehnenreflex ++/+++, Babinski beidseits negativ. Gang und Stand: breitbasiger Gang, Seiltänzerengang unsicher, Einbeinstand unsicher, Romberg mit Fallneigung nach links. Armvorhalteversuch und Fingernasenversuch normal. Diadochokinese beidseits verlangsamt.

Zusatzuntersuchungen

In einem in Italienisch durchgeführten Mini-Mental-Status erreichte er 17 von 30 Punkten (pathologisch <26 Punkte), im Uhrentest 0 von 7 Punkten (Norm ≥5 Punkte).

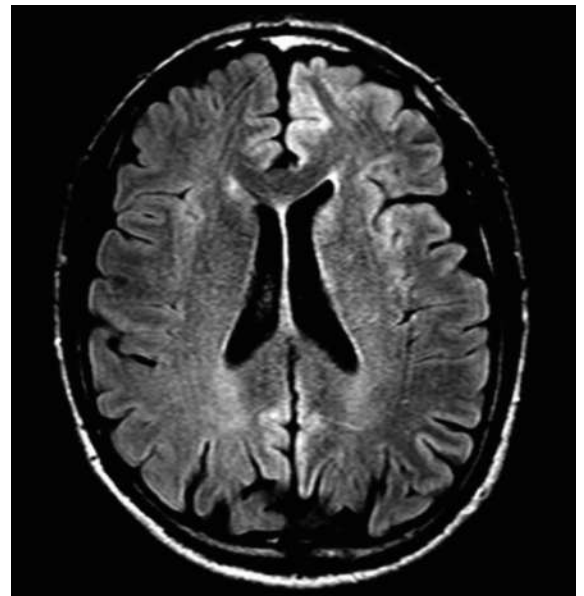


Abbildung 1: Magnetresonanztomographie des Neurokraniums in der FLAIR-Aufnahme: Ausgedehnte kortikale Signalstörung unter Einbezug limbischer Strukturen und weiter Teile der linken Hemisphäre. Die Art der Signalstörung suggeriert neuronalen Zelltod, mit Vorliegen von zytotoxischem und vasogenem Ödem.

Alle Laborbefunde waren unauffällig. Serologien auf Infektionen wie HIV, Hepatitis C oder eine Lues waren negativ. Es fanden sich keine Hinweise auf einen Substratmangel wie eine Vitamin-B₁₂-Defizienz oder indirekte Hinweise für eine Alkoholabhängigkeit. Der wasserklare Liquor zeigte bei normalem Eröffnungsdruck von 12 cm H₂O keine Auffälligkeiten: 1 Zelle/μl, Eiweiss 0,35 g/l, (Norm 0,2–0,4 g/l), Glukose 3,7 mmol/l, (Norm 2,2–4,4 mmol/l), Laktat 1,9 mmol/l (Norm 1,1–2,4 mmol/l).

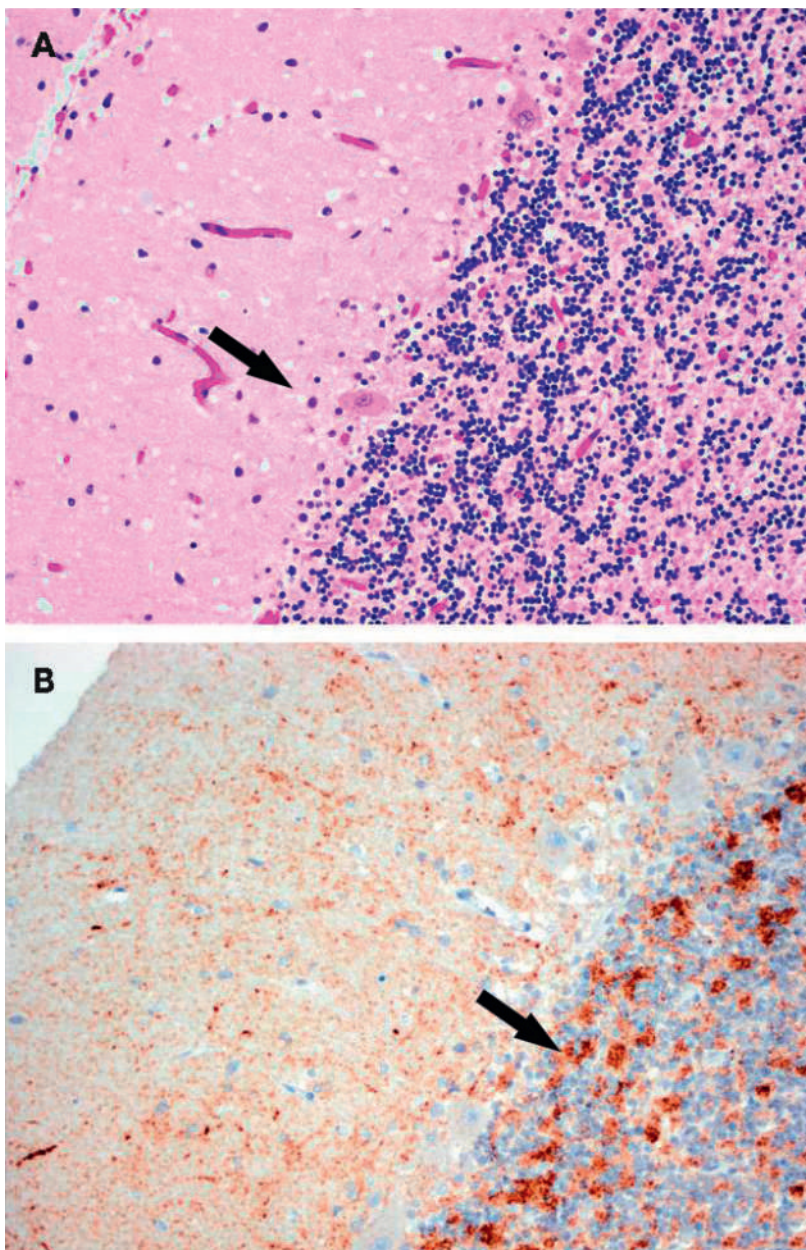


Abbildung 2: Histopathologische Bilder des Cerebellums, Messbalken = 50 μm. **A:** Typische spongiforme Veränderungen und Nervenzellverlust (Hämatoxylin-Eosin-Färbung); **B:** Pathologische Ablagerungen des Prionproteins (PrP-Färbung [Prionprotein-Immunohistochemie] mit synaptischem Färbemuster).

In der Computertomographie des Neurokraniums konnte ein Tumor, eine Blutung oder eine ältere Ischämie oder Hirndruck ausgeschlossen werden.

In der Magnetresonanztomographie des Schädels zeigten sich kortikale Signalstörungen, vereinbar mit einem neuronalen Zelltod. Ischämietypische Veränderungen konnten ausgeschlossen werden (Abb. 1).

Verlauf

In der primären Arbeitshypothese gingen wir von einer Demenz vom Alzheimer-Typ aus, obwohl die zeitliche Entwicklung mit dem raschen Verlauf nicht typisch war. Differentialdiagnostisch konnten andere Ursachen wie eine infektiöse, autoimmune oder paraneoplastische Genese, eine Stoffwechselstörung oder eine zerebrovaskuläre Ursache ausgeschlossen werden. Die initiale Arbeitshypothese reevaluierten wir bei einer raschen Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten in nur wenigen Tagen. Der Patient entwickelte einen zunehmenden Mutismus, zeigte zunehmende Kleinhirnzeichen mit einer progredienten Dysmetrie und Ataxie. Im Verlauf kam es zu Myoklonien, insbesondere Reflexmyoklonien, welche typischerweise durch laute Geräusche oder helles Licht ausgelöst wurden. Weiter fiel eine emotionale Instabilität auf.

Der Mini-Mental-Status verschlechterte sich auf 4 von 30 Punkten, die «Montreal Cognitive Assessment Scale» (MOCA-Scale) betrug im Verlauf 1 von 30 Punkten.

Aufgrund der klinischen Symptome mit Mutismus, Myoklonien und rasch progredienter Demenz stellte sich der Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Dieser Verdacht erhärtete sich mit dem Nachweis des Protein 14-3-3 im Liquor sowie triphasischen «sharp wave»-Komplexen im Elektroenzephalogramm (EEG). Aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten und infauster Prognose wurde eine palliative Therapie eingeleitet. Der Patient verstarb 26 Tage nach erstmaliger Vorstellung auf der Notfallstation.

In der neuropathologischen Untersuchung (Abb. 2) bestätigte sich der klinische Verdacht einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung mit Nachweis typischer, spongiformer Veränderungen und Nervenzellverlust (Abb. 2A) und pathologischen Ablagerungen des Prionproteins (Abb. 2B).

Diskussion

Epidemiologie

Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) gehört zu den Prionenerkrankungen und tritt weltweit mit einer In-

zidenz von rund 1–3 Fällen pro 1 000 000 Personen auf. Unterschieden werden die sporadische (sCJD), die familiäre (fCJD), die iatrogene (iCJD) sowie eine «variante» Form (vCJD). Die sporadische Form (sCJD) stellt mit 85–90% den Grossteil der Erkrankungen dar. Sie wird durch das sich spontan bildende Prion PrP^{Sc} verursacht. Das mittlere Alter bei Auftreten liegt bei 60 Jahren. Die familiäre Form, ausgelöst durch das dominant vererbte pathogene Prionprotein, macht circa 15% der Erkrankungen aus. Weniger als 1% werden iatrogen übertragen durch Interventionen wie Dura mater- oder Korneatransplantationen, Injektionen von Hypophysenhormonen oder kontaminierte neurochirurgische Instrumente, theoretisch ist auch eine Übertragung durch andere chirurgische Instrumente denkbar. Noch seltener tritt die neue «variante Form» auf, durch Verzehr von kontaminiertem Fleisch/Hirn von an «boviner spongiformer Enzephalitis»(BSE)-erkrankten Rindern. Ein solcher Fall wurde in der Schweiz bisher nie dokumentiert.

Pathogenese

Alle Unterformen der CJD werden durch Prionen übertragen. Prionen sind falsch gefaltete Proteine, welche sich über das lymphatische Gewebe in das zentrale Nervensystem ausbreiten. Diese Prionen können von Proteinasen nicht gespalten werden, lagern sich ab und führen zu einem progredienten Untergang der Neuronen.

Klinik

Bei der sCJD sind die Kardinalsymptome ein rascher kognitiver Abbau sowie Myoklonien. Die kognitiven

Defizite beinhalten vor allem eine rasch progrediente Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, Apathie, depressive Züge sowie eine emotionale Labilität. Die Myoklonien können typischerweise durch Erschrecken des Patienten ausgelöst werden (Reflexmyoklonien). Weniger häufig sind extrapyramidale Symptome wie Hypokinesien, Ataxie und Nystagmus. Ab Symptombeginn endet die Erkrankung innert eines Jahres letal [1].

Diagnostik

Die definitive Diagnose kann nur post mortem mittels neuropathologischer Untersuchung erfolgen. Beweissend für das Vorliegen einer CJD ist der Nachweis des Proteinase-K-resistenten Prionproteins PrP^{Sc}.

Gemäss der amerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC [center of diseases and control]) stellt sich der Verdacht bei typischer Klinik sowie dem Vorliegen eines wegweisenden Befundes:

- Periodische bi- und triphasische Wellenkomplexe im Elektroenzephalogramm.
- Magnetresonanztomographie mit Veränderungen im Nucleus caudatus sowie im Putamen.
- Zerebrospinale Flüssigkeit mit Nachweis des Protein 14-3-3.
- Eine andere Diagnose ist nicht wahrscheinlich.

Differentialdiagnosen zu der CJD sind beispielsweise andere neurodegenerative Erkrankungen (Demenz vom Typ Alzheimer oder Lewy-Body-Demenz) oder Enzephalopathien (z.B. paraneoplastische, infektiöse oder metabolische-toxische Enzephalopathie) [2].

Therapie und Prävention

Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen keine therapeutischen Optionen und die Erkrankung endet stets letal. Präventionsmöglichkeiten bestehen lediglich bei der iatrogenen und der neuen varianten Form und beinhalten den Verzicht von kontaminiertem Fleisch und entsprechende präventive Massnahmen in der Fleischindustrie.

Übliche Sterilisationsverfahren von chirurgischem Instrumentarium und Endoskopen genügen nicht, um die Prionen zu eliminieren. Chirurgische Instrumente sollten deshalb mit speziellen Detergenzien behandelt werden [3]. Die Übertragung der Erkrankung über Endoskopien ist bei Patienten ohne neurologische Symptome jedoch äusserst klein und es gelten die üblichen Empfehlungen für die Endoskopieaufbereitungen. Es sind auch bei nachträglichem Verdacht auf das Vorliegen einer sporadischen CJD keine zusätzlichen Massnahmen notwendig. Das Verbrauchsmaterial (z.B. Biosoziangen) sollte aber bei sämtlichen Endoskopien als Einwegmaterial verwendet werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Differentialdiagnose einer akut aufgetretenen Verwirrung ist breit. Initial sollten infektiöse Ursachen, eine zerebrovaskuläre Genese oder eine Stoffwechselstörung ausgeschlossen werden.
- Eine rasche Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei relativ jungen Patienten zusammen mit dem Auftreten von Reflexmyoklonien weckt den Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.
- Bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gibt es keine therapeutischen Optionen und die Krankheit verläuft rasch letal.
- Da die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung potentiell übertragbar ist, gehört sie zu den meldepflichtigen Erkrankungen, auch schon der klinische Verdacht muss dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldet werden.
- Bei der definitiven neuropathologischen Untersuchung wird die Klassifizierung zwischen sporadischer und familiärer Form nicht durchgeführt. Die Suche nach der dominant übertragbaren familiären Variante wird bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen nur zurückhaltend durchgeführt.

Bei Patienten mit vCJD hingegen konnten die vCJD-Prionen in den submukösen Strukturen des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen werden, wodurch das Übertragungsrisiko leicht erhöht ist. Bei Patienten mit Verdacht auf eine vCJD muss das Endoskop nach Gebrauch in Quarantäne gehalten und gegebenenfalls vernichtet werden [4].

Das Kolonoskop, welches bei unserem Patienten zu Anwendung kam, wurde von der Gesundheitsdirektion Zürich für den weiteren Gebrauch freigegeben.

Die Erkrankung ist meldepflichtig. Bereits ein Verdacht muss dem Bundesamt für Gesundheit innert einer Woche berichtet werden (http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00733/00814/index.html?lang=d).

Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Angehörigen des Patienten.

Danksagung

Unser Dank gilt Dr. med. A. Steinauer, Chefarzt Radiologie, Spital Uster, und Dr. med. K. Frontzek, Institut für Neuropathologie, Universitäts-Spital Zürich, für das zur Verfügung gestellte Bildmaterial.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. 2007;130(Pt 5):1350–9.
- 2 <http://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html>. Juli 2016.
- 3 Iffenecker A, Ruef C. Übertragungsrisiko von Prionen: Stellungnahme zur Aufbereitung, thermostabiler chirurgischer Instrumente vor der Sterilisation. Swiss-NOSO. Nosokomiale Infektionen und Spitalhygiene: Aktuelle Aspekte. 2009;Band 9, N° 4.
- 4 <http://www.swissnoso.ch/de/bulletin/articles/article/massnahmen-zur-vermeidung-der-ubertragung-von-prionen-creutzfeldt-jakob-krankheit-bei-einsatz-und-aufbereitung-flexibler-endoskope-in-der-gastroenterologie-empfehlungen-2016>.

Korrespondenz:
Dr. med. Isabelle Meret Egloff
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
[isabelle.egloff\[at\]ksw.ch](mailto:isabelle.egloff[at]ksw.ch)