

Eine genaue Anamnese und Fremdanamnese sind wichtig

Rasch fortschreitende Gang- und Kognitionsstörungen

Dr. med. Adelin Barrier^{a*}, Dr. med. Yacine Belmejdoub^{b*}, Dr. med. Michel Chofflon^c, Dr. med. Milen Popov^b

^a Service de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Rennaz; ^b Service de gériatrie, Hôpital Riviera-Chablais, Vevey et Blonay; ^c Clinique et Permanence d'Onex, Onex

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbeschreibung

Ein 68-jähriger Mann in gutem allgemeinem Gesundheitszustand und ohne Vorerkrankungen stürzt auf der Strasse, wird in die Notaufnahme gebracht und danach aufgrund eines chronischen Subduralhämatoms rechts mit subakuter Komponente neurochirurgisch behandelt. Nach dem Spitalaufenthalt weist er Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie Störungen der Exekutivfunktion (Kognition und Verhalten), der Aufmerksamkeit und des anterograd verbalen Gedächtnisses auf (mittelstark bis stark bei der neuropsychologischen Untersuchung). Nach neurologischer Konsultation wird entschieden, den Patienten in einem Behandlungs- und Rehabilitationszentrum zu versorgen, um die Gang- und Gleichgewichtsstörungen zu korrigieren. Dabei verbessern sich die funktionellen Scores und der Patient kann nach Hause entlassen werden. Nach rund zehn Tagen meldet seine Ehefrau eine stetige Verschlechterung des Gleichgewichts und der Kognitionsstörungen. Kurz danach stürzt der Patient erneut und muss wieder stationär aufgenommen werden.

Nach seiner Ankunft im Behandlungs- und Rehabilitationszentrum ergeben die neurologischen Untersuchungen ein Kleinhirnsyndrom, das geprägt ist durch: Instabilität im Romberg-Versuch, die sich bei geöffneten Augen nicht ändert, linksseitige Dysmetrie, leichte Dysdiadochokinese rechts sowie Rumpftaxie. Ebenso beobachten wir einen horizontalen Nystagmus mit Schlagrichtung nach links bei extremer Blickposition zur Seite, der langsam erschöpfbar ist. Es werden weder Pyramidenbahnzeichen noch extrapyramidale Symptome festgestellt. In kognitiver Hinsicht weist der neuropsychologische Befund auf eine Exekutiv-, Aufmerksamkeits- und anterograde verbale Gedächtnisstörung mit leicht gestörter Erinnerung an den eigenen Namen hin. Diese Störungen sind mittelstark bis stark.



Adelin Barrier



Yacine Belmejdoub

Angesichts rasch fortschreitender Gang- und Kognitionsstörungen gilt es, eine Vielzahl von Diagnosen zu erwägen. Geschwind et al. [1] haben in ihrer Studie mit 178 Fällen in Betracht gezogen (in der Reihenfolge der Häufigkeit): Prionenerkrankungen, neurodegenerative Demenz, Autoimmun- oder paraneoplastische Enzephalitis, infektiöse Enzephalitis, Gehirntumor sowie toxische und metabolische Ursachen. Aufgrund dieser Vielfalt möglicher Diagnosen (Tab. 1) müssen die Anamnese und Fremdanamnese sehr genau sein (Verlauf der Störungen, allfällige toxische Faktoren usw.) und die Zusatzuntersuchungen auf diese Ursachen abzielen. In dieser Phase sind alle genannten Diagnosen plausibel.

Frage 2: Welche Zusatzuntersuchung führen Sie jetzt durch?

- Untersuchung des Liquor cerebrospinalis
- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns
- Neurologische Konsultation
- Alle genannten

Alle genannten Untersuchungen sind vorzunehmen. Als erste paraklinische Untersuchung erfolgt eine MRT des Gehirns. Eine neurologische Konsultation ist ebenfalls angezeigt, da in jedem Fall von rasch fortschreitender Demenz die Zusammenarbeit mit einer Neurologin respektive einem Neurologen nötig ist. Durch Liquor-Analyse und EEG können einige der oben genannten Differenzialdiagnosen bestätigt oder ausgeschlossen werden.

In unserem Fall zeigt die MRT (T2, FLAIR und Diffusion) das beinahe vollständige Verschwinden des Subduralhämatoms, mehrere peri- und supraventrikuläre Hyperintensitäten im Sinne einer mikroangiopathischen, subkortikalen Leukenzephalopathie, eine Arachnoidalzyste am Temporalpol rechts (2,5 × 1,8 cm), aber keine pathologische Kontrastmittelanreicherung, keine intrakraniellen raumfordernden Prozess und keinen Hinweis auf eine Anomalie des Vermis cerebelli. Da die bildgebenden Verfahren wenig aufschlussreich sind, werden eine Lumbalpunktion zwecks Liquoranalyse durchgeführt sowie ein EEG angefertigt. Die Liquoranalyse ergibt einen klaren Liquor ohne Zellen, eine Glukose- und Proteinkonzentration im Normbereich, keinen Hinweis auf eine Autoim-

Frage 1: Welche dieser Differenzialdiagnosen ist aufgrund der bisher bekannten Informationen am wahrscheinlichsten?

- Neurodegenerative Erkrankung
- Autoimmun- oder paraneoplastische Enzephalitis
- Gehirntumor
- Infektiöse Enzephalitis
- All diese Diagnosen sind möglich.

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen angesichts rasch fortschreitender neurokognitiver Störungen (angepasst nach [1]).

| Differenzialdiagnosen | |
|-----------------------------------|---|
| Neurodegenerativ | Morbus Alzheimer |
| | Lewy-Körper-Demenz |
| | Frontotemporale Demenz |
| | Kortikobasale Degeneration |
| | Progressive multifokale Leukenzephalopathie |
| | Progressive supranukleäre Blickparese |
| Autoimmun/paraneoplastisch | Hashimoto-Enzephalopathie |
| | Multiple Sklerose |
| | Sarkoidose |
| | Autoantikörper-vermittelte Enzephalitis (VGKC, GAD 64, NMDA, ...) |
| | |
| Infektiös | Meningitis, Enzephalitis |
| | Morbus Whipple |
| | Neurosyphilis |
| | Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| Vaskulär/hämatologisch | Schlaganfall |
| | Monoklonale Gammopathie |
| | Venenthrombose |
| | Arteriovenöse Durafistel |
| Toxisch/metabolisch | Wernicke-Enzephalopathie |
| | Methylmalonazidurie |
| | Methotrexat-Toxizität |
| | Vitamin-B ₁₂ -Mangel |
| Psychiatrisch | Depressives Syndrom |
| | Schlafstörungen |
| Anderer | Normaldruckhydrozephalus |

GAD: Glutamatdecarboxylase; VGKC: «voltage gated potassium channel antibodies»; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

munerkrankung, einen Beta-Amyloid-Wert von 814,6 ng/l übliche Werte >600 ng/l), einen hTau-Protein-Wert von 2005 ng/l (übliche Werte <300 ng/l), einen Phospho-Tau-Wert von 52 ng/l (übliche Werte <60 ng/l); das Protein 14-3-3 wird nicht nachgewiesen.

Das EEG zeigt eine leichte, unspezifische Verlangsamung ohne periodische Komplexe.

Infolge dieser Ergebnisse können wir infektiöse, autoimmune, tumorale und toxische Ursachen ausschliessen. Die anderen Ursachen bleiben möglich und wir suchen nach weiteren Hinweisen, aufgrund derer wir zwischen neurodegenerativer Demenz und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) unterscheiden könnten. In der MRT sind die typischen Zeichen der CJK T2- und FLAIR-Hyperintensitäten in den Basalganglien, im Thalamus und im Kortex sowie eine Diffusionsrestriktion im Nucleus caudatus und lentiformis, allerdings werden in der Fachliteratur auch Fälle von CJK beschrieben, die spät diagnostiziert wurden, obwohl die MRT-Aufnahmen normal waren; darum lässt sich die Diagnose nicht ausschliessen [2]. In einem anderen CJK-Fall war im EEG kein typisches Zeichen zu beobachten [3]. Ebenfalls beschrieben wird, dass das Verhältnis Phospho-Tau/Tau zur Unterscheidung zwischen Morbus Alzheimer und CJK getestet wurde [4–6] und ein Quotient unter 0,075 die CJK nahelegt. In unserem Fall beträgt der

Quotient 0,025, weshalb wir unsere Nachforschungen mit Blick auf diese seltene Erkrankung weiterführen.

Frage 3: In diesem Stadium der Manifestation und gemäss den Kriterien der «Centers of Disease Control and Prevention» (CDC) von 2018 (siehe Tab. S1 im Anhang des Online-Artikels) [7] ist eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ...

- ... möglich.
- ... wahrscheinlich.
- ... erwiesen.
- ... nicht zu erwägen.
- Eine andere Diagnose muss erwogen werden.

Bei dem Patienten sind eine rasch fortschreitende Demenz und Kleinhirnsymptome und negative EEG- und MRT-Ergebnisse und Indizien anderer Diagnosen festzustellen. Folglich lässt sich die Diagnose CJK in diesem Stadium nicht bestätigen, sie kann aber in Betracht gezogen werden. Bei unserer Durchsicht der Fachliteratur interessieren wir uns auch für das Protein 14-3-3 und stellen fest, dass es zu Beginn der Erkrankung nicht nachweisbar sein und in der Folge in rund 50% der Fälle positiv werden kann [8]. Eine systematische Recherche im Hinblick auf die Diagnose von CJK mithilfe dieses Proteins ergibt eine Sensitivität von 88,3% und eine Spezifität von 78% [9]. Ausserdem ist zu beachten, dass das Protein 14-3-3 lediglich eine massive Nervenzellläsion nachweist und ist nicht CJK-spezifisch [10].

Diese Recherchen führen uns zu einer 2010 beschriebenen Methode, die in der Folge stetig untersucht und optimiert wurde: die «Real-Time Quaking-Induced Conversion» (RT-QuIC) oder Echtzeit-schüttelinduzierte Konversion [9, 11–14]. Mit dieser Methode kann die in vivo stattfindende Umwandlung des physiologischen Prionproteins (PrPc) in das pathologische Prionprotein (PrPsc) in vitro beschleunigt gemessen werden. In einem dieser Artikel, der 2016 im *JAMA Neurology* erschienen ist, beschreiben Bongianni et al. [11] eine hohe Sensitivität (95% CI: 93%–100%) und Spezifität (95% CI: 94%–100%), die bis zu 100% erreichen können, wenn man Liquor- und Nasensekretproben kombiniert. Angesichts dieser Recherche-Ergebnisse und eines verdächtigen, wenn auch atypischen klinischen Bildes veranlassen wir einen Test auf pathologische Prionen mittels RT-QuIC-Methode im Liquor, der sich als positiv erweist.

Frage 4: Nach einem positiven RT-QuIC-Test ist die CJK gemäss den CDC-Kriterien von 2018 eine wahrscheinliche Diagnose (siehe Tab. S1 im Anhang des Online-Artikels) [7]. Welche klinische Form der Krankheit ist bei unserem Patienten am ehesten wahrscheinlich?

- Iatrogene Form
- Familiäre Form
- Sporadische Form
- Keine der genannten
- Eine Unterscheidung ist nicht möglich.

In diesem Stadium ist die Diagnose CJK wahrscheinlich, da eine rasch fortschreitende Demenz vorliegt und ein RT-QuIC-Test im Liquor positiv verlief. Die häufigste klinische Form ist die sporadische (85% der Fälle) [13]. Die iatrogene Form lässt sich nicht gänzlich ausschliessen, da man dazu das Material untersuchen hätte müssen, das bei der neurochirurgischen Intervention zur Beseitigung des subduralen Hämatoms verwendet wurde. Allerdings geht aus der mithilfe der Frau des Patienten erstellten Fremdanamnese hervor, dass die Gang- und Kognitionsstörungen einige Wochen vor der Intervention aufgetreten waren. Die familiäre Form kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschliessen, da die Krankheit bei keinem Verwandten ersten Grades diagnostiziert wurde.

Frage 5: Wie lautet der Fachliteratur zufolge die Prognose von Personen, bei denen die häufigste Form von CJK diagnostiziert wurde?

- a) 1 bis 4 Monate
- b) 4 bis 6 Monate
- c) 6 bis 12 Monate
- d) 2 Jahre
- e) 3 Jahre

Die CJK ist eine rasch fortschreitende und stets letal verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die erstmals in den Jahren 1920 und 1921 von den deutschen Neurologen H. G. Creutzfeldt und A. M. Jakob beschrieben wurde. Dabei handelt sich um eine Prionenerkrankung, die als sporadische (85% der Fälle), familiäre (15%), variante oder iatrogene Form (<1%) [13] auftreten kann. Bei der sporadischen Form, die am häufigsten auftritt, ist der Verlauf in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp variabel: Die am weitesten verbreiteten Subtypen MM1 und MV1 (70%) sind jene mit der ungünstigsten Prognose, wobei die Krankheitsentwicklung rund vier Monate dauert. Üblicherweise tritt der Tod nach durchschnittlich sechs Monaten ein [13].

In unserem Fall ist der Verlauf von einer raschen Verschlechterung innert vier Monaten geprägt, besonders durch Gangstörungen mit Ataxie der vier Extremitäten und Myoklonien sowie durch gleichzeitige Verstärkung der Kognitionsstörungen. Nach der Diagnose wird der Patient in ein Pflegeheim überstellt, wo er vier Monate später, das heisst acht Monate nach der ersten Hospitalisierung, verstirbt.

Diskussion

In zahlreichen Studien wurde versucht, eine Methode zu finden, um die CJK ante mortem definitiv zu dia-

gnostizieren; dies ist derzeit lediglich für familiäre Prionenerkrankungen möglich. Die RT-QuIC-Methode ist ein wichtiger Fortschritt und wurde im August 2018 in die CDC-Kriterien integriert.

Schlussfolgerung

Angesichts eines klinischen Bildes mit rasch fortschreitenden Kognitionsstörungen ist eine vollständige Abklärung (MRT, Liquorpunktion, EEG) in enger Zusammenarbeit mit einer Neurologin beziehungsweise einem Neurologen nötig. Die MRT kann auf CJK hinweisende Zeichen ergeben, die erneute Begutachtung der MRT-Bilder durch eine neuroradiologische Fachperson ist ein wichtiger Schritt zur Diagnose, vor allem falls bei der ursprünglichen Interpretation keine spezifischen Zeichen festgestellt werden. In unserem Fall werden bei der Post-mortem-Begutachtung der MRT-Bilder durch die Neuroradiologin spezifische CJK-Zeichen festgestellt. Man sollte stets daran denken, eine CJK in Betracht zu ziehen, auch wenn die Prävalenz in der Schweiz gering ist: 0,2 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr 2018 (siehe Tab. S2 im Anhang des Online-Artikels) [15].

Aufgrund der oben zitierten Studien scheint es nunmehr unabdingbar, bei Verdacht auf CJK die RT-QuIC-Methode einzusetzen. Die Krankheit könnte angesichts der vielversprechenden Ergebnisse der Methode rascher diagnostiziert werden, wodurch eine angemessenere Palliativversorgung möglich wäre.

Die erzielten Ergebnisse geben zur Annahme Anlass, dass die Kombination der RT-QuIC-Methode mit verschiedenem Probenmaterial (nasal und Liquor) eine In-vivo-Diagnose ohne Hirnbiopsie ermöglichen könnte, falls künftige Studien dies bestätigen.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. Ouamer, Neuroradiologin am Hôpital Riviera-Chablais, für die Begutachtung der MRT-Bilder sowie Prof. Vollenweider vom Service de médecine interne des Centre hospitalier universitaire vaudois für die Ratschläge und die Durchsicht der Erstfassung (Fallbericht mit Literatur-Review).

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08830>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08830>.

Korrespondenz:
Dr. med. Milen Popov
Service de gériatrie
Hôpital Riviera-Chablais
Route du Vieux Séquoia 20
CH-1847 Rennaz
milen.popov[at]
hopitalrivierachablais.ch

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: c. Frage 5: c.