



**HELMHOLTZ
ZENTRUM FÜR
INFEKTIONSFORSCHUNG**

**This is an by copyright after embargo allowed publisher's PDF of an article
published in**

**Mollenhauer, B., Zerr, I., Ruge, D., Krause, G.,
Mehnert, W.H., Kretzschmar, H.A., Poser, S.
Epidemiology and clinical symptomatology of
Creutzfeldt-Jakob disease [Epidemiologie und
klinische symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit]
(2002) Deutsche Medizinische Wochenschrift, 127 (7),
pp. 312-317.**

Epidemiologie und klinische Symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

B. Mollenhauer¹, I. Zerr¹, D. Ruge¹, G. Krause², W. H. Mehnert², H. A. Kretzschmar³, S. Poser¹

¹ Neurologische Klinik und Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. M. Bähr), Georg-August-Universität Göttingen

² Zentrum für Infektionsepidemiologie (Leiter: Dr. M. Kramer), Robert Koch-Institut, Berlin

³ Institut für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. H.A. Kretzschmar), Ludwig-Maximilians-Universität München

Hintergrund und Fragestellung: Analog zu prospektiven Studien in anderen Ländern werden das Vorkommen und die klinischen Symptome der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) in Deutschland untersucht, um Unregelmäßigkeiten beim Auftreten der Erkrankung nach dem Auftreten der bovinen spongiformen Enzephalopathie zu untersuchen.

Patienten und Methodik: Seit 1993 werden innerhalb der Bundesrepublik Deutschland alle gemeldeten Verdachtsfälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nach einem einheitlichen Schema untersucht und nach standardisierten Kriterien klassifiziert. Neben diesem freiwilligen Meldesystem existieren zwei weitere Erfassungssysteme: Die Meldepflicht ans Robert Koch-Institut über das zuständige Gesundheitsamt sowie die Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes.

Ergebnisse: Zwischen Juni 1993 und Mai 2001 konnten durch die »Studie zur Epidemiologie und Frühdiagnostik humaner spongiformer Enzephalopathien« der Universität Göttingen insgesamt 1247 Patienten mit dem Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit untersucht werden. Bei 404 Patienten konnte die Verdachtsdiagnose durch eine Autopsie gesichert werden, bei 369 Fällen wurde die Diagnose einer *wahrscheinlichen* CJK aufgrund klinischer Daten sowie Zusatzuntersuchungen gestellt. Zu Beginn der Göttinger Studie 1993 lag die Inzidenz in Deutschland bei 0,7 pro Mio. Einwohner. Im Jahr 2000 lag sie bei 1,3 pro Mio. Einwohner. Entsprechend haben seit 1993 auch die Zahlen des Robert Koch-Institutes und des statistischen Bundesamtes zugenommen.

Folgerungen: Die Inzidenzzunahme ist in erster Linie durch die Verringerung der Dunkelziffer erklärbar. Das aktive Vorgehen im Rahmen der Göttinger Studie hat die Bereitschaft zur Kooperation der mitarbeitenden Kliniken erhöht. Neben sporadischer CJK werden in Deutschland genetische Formen sowie in seltenen Fällen iatrogene Erkrankungen gesehen. Eine neue Variante der CJK ist bisher nicht beobachtet worden.

Epidemiology and clinical symptomatology of Creutzfeldt-Jakob disease

Objective: Analogous to prospective studies in other countries, prevalence and symptoms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) were recorded in order to assess irregularities in the incidence of the disease in Germany since the onset of bovine spongiform encephalopathy (BSE).

Patients and methods: Since 1993 all suspected case of CJD reported in the Federal Republic of Germany have been analysed by a unified schema and classified by standardised criteria. In addition to voluntary reporting two other systems were accessed: (1) compulsory reporting to the Robert Koch Institute via the appropriate Health Department and (2) cause of death statistics of the Federal Office of Statistics.

Results: Between June 1993 and May 2001, a total of 1247 patients with suspected CJD, obtained by the »Study of the epidemiology and early diagnosis of human spongiform encephalopathies« at Göttingen University, were examined. The suspected disease was confirmed by autopsy in 404 cases, the diagnosis of *probable* CJD was made in 369 cases on the basis of clinical data and additional investigation. At the beginning of the Göttingen Study in 1993 the incidence in Germany was 0.7 per mill. population, while in the year 2000 it had risen to 1.3 per mill. population. Corresponding increases in the number of cases since 1993 have been noted also by the Robert Koch Institute and the Federal Office of Statistics.

Conclusions: The increased incidence can be explained primarily by a decrease in previously unknown cases. Concerted action as part of the Göttingen Study has increased the cooperation of associated clinics. In addition to sporadic cases of CJD, genetic and, more rarely, iatrogenic forms have been seen in Germany. But no cases of new variant CJD have been reported so far.

Die epidemiologische Erforschung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) hat in den letzten Jahren ein erhebliches Interesse erfahren. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung 1920 von Hans Gerhard Creutzfeldt als eine »neue und ungewöhnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems« (3), ein Jahr später folgte die Veröffentlichung von Alfons Jakob (8). Einige Jahrzehnte später wurde die Erkrankung nach ihren Entdeckern benannt und in die Liste der noch wenig erforschten neurologischen Erkrankungen eingereiht. Bereits 1959 erkannte man die neuropathologische Ähnlichkeit von Kuru, eine in Papua-Neuginea aufgetretene und wahrscheinlich über rituellen Kannibalismus übertragene Erkrankung, mit der lange bekannten spongiformen Enzephalopathie bei Scha-

fen (Scrapie) (4). In den 70er-Jahren untersuchte dann eine Arbeitsgruppe in Großbritannien mögliche epidemiologische Zusammenhänge zwischen Scrapie und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (6), welche sich nicht bestätigten. Erst das Auftreten der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) Anfang der 80er Jahre motivierte zu neuen, prospektiven Studien zur Epidemiologie und klinischen Symptomatik der humanen spongiformen Enzephalopathien. Bis dahin wurde die Epidemiologie überwiegend retrospektiv erhoben, entweder durch die Auswertung von Totenscheinen (1) oder aus Krankenblattedaten (10). Verlässliche epidemiologische Daten über die klinische Symptomatik und die Risikofaktoren waren wegen der niedrigen Fallzahlen bislang kaum zu erhalten. Landes- bzw. europaweite Untersuchungen sollen durch einheitliche Methodik und größere vergleichbare Patientenkollektive helfen, diese Lücken zu schließen.

Tab.1 Klinische Klassifikationskriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

- **Wahrscheinlich:**
 - progressive **Demenz** und
 - mindestens 2 von:
 1. **Myoklonus**
 2. **visuelle oder zerebelläre Symptome**
 3. **pyramidale/extrapyramidale Störungen**
 4. **akinetischer Mutismus** und
 - typische **EEG-Veränderungen** (periodische Sharp-Wave-Komplexe) oder
 - Nachweis der **Proteine 14-3-3 im Liquor** bei Demenzdauer < 2 Jahren
- **Möglich:**
 - **progressive Demenz < 2 Jahre** und
 - 2 von den obengenannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch
 - kein vorliegendes EEG oder **untypisches EEG** bzw.
 - keine Liquoruntersuchung oder **negativer 14-3-3 Befund**
- **Anderere:**
 - oben genannte Kriterien sind nicht vollständig erfüllt

Nach dem Vorbild der britischen »Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit«, die 1990 in Edinburgh etabliert wurde, begann man 1993 die »Studie zur Epidemiologie und Frühdiagnostik humaner spongiformer Enzephalopathien« in Göttingen. In Zusammenarbeit mit dem »Nationalen Referenzzentrum für molekulare Pathologie spongiformer Enzephalopathien« wurden die Daten von denjenigen Patienten in Deutschland dokumentiert, die unter dem Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit an die Studie gemeldet wurden. Anfangs musste dazu viel Aufklärungs- und Motivationsarbeit geleistet werden, um eine gute Akzeptanz der Studie bei den Kliniken und Ärzten zu erreichen. Durch Anschreiben wurden alle psychiatrischen und neurologischen Kliniken über das Vorhaben informiert und um Mitarbeit gebeten. Die Kooperation hat sich im Laufe der Jahre ständig verbessert.

Pro Jahr erkranken in Deutschland 80–100 Patienten an einer spongiformen Enzephalopathie (16). Inzwischen sind die Fallzahlen groß genug, um genauere epidemiologische Berechnungen und die Analyse von Risikofaktoren vornehmen zu können. Die klinische Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit konnte präzisiert und die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen verbessert werden.

Durch die epidemiologischen Studien und die breite Erfassung der Erkrankungsfälle entdeckte man 1994 erstmals in Großbritannien eine neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJK oder vCJK) (21). Derzeit sind über 100 Fälle dieser wahrscheinlich im Zusammenhang mit BSE stehenden Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in Großbritannien und Frankreich bekannt. In Deutschland ist bislang noch kein Fall einer vCJK aufgetreten. Eines der Ziele der Göttinger Studie ist weiterhin die möglichst lückenlose Erfassung aller Fälle, um eine eventuell in Deutschland auftretende vCJK zu entdecken.

Patienten und Methodik

Seit 1993 existiert das BIOMED-Programm »Surveillance of Creutzfeldt-Jakob-Disease in the European Community«, welches zunächst auf die EU begrenzt war. Inzwischen wurde das Programm auch auf andere Länder ausgeweitet und schließt folgende Länder mit ein: Österreich, Australien, Kanada,

Tab.2 Klassifikation der Erkrankungen, der zwischen Juni 1993 und Mai 2001 innerhalb der »Studie zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien« untersuchten Patienten.

	gesamt	Männer	Frauen
sicher	404	168	236
wahrscheinlich	369	135	234
möglich	76	35	41
andere Fälle	341	117	224
genetische Fälle	52	22	30
iatrogene Fälle	5	3	2
gesamt	1247	480	767

Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Slowakei, Spanien, Schweiz und Großbritannien. Die Methodik der epidemiologischen Untersuchung war in allen in dem ursprünglichen BIOMED-Programm angeschlossenen Ländern einheitlich: Neurologische und Psychiatrische Kliniken (insgesamt 1300 in Deutschland) werden gebeten, Verdachtsfälle einer CJK an die Studie in Göttingen zu melden. Dazu werden regelmäßig (alle 4 Monate) Rundschreiben an alle Kliniken mit neuesten Informationen geschickt. Ein Studienarzt untersucht die Patienten vor Ort. Relevante Informationen, wie frühere Untersuchungsbefunde, Ergebnisse von Elektroenzephalographie (EEG), Kernspintomographie und Liquoruntersuchungen gehen in die Beurteilung mit ein. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor. Dieser Nachweis erfolgt im Labor der Studiengruppe. Außerdem wird – bei Einverständnis der Angehörigen – Blut für eine genetische Untersuchung abgenommen. In der Arbeitsgruppe wird die Erkrankung jedes einzelnen Patienten diskutiert und nach europaweiten Kriterien klassifiziert (**Tab.1**, modifiziert nach (9, 19, 23)). Seit 1998 geht außer den klinischen Symptomen und dem EEG auch die Liquoruntersuchung auf die Proteine 14-3-3 in die Klassifikationskriterien mit ein. Demnach wird eine *wahrscheinliche* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit diagnostiziert, wenn neben einer rasch progredienten Demenz (unter 2 Jahren) und zwei von vier klinischen Symptomkomplexen ein typisches EEG und/oder ein positiver Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor vorliegt. Wenn die Zusatzuntersuchungen die Diagnose nicht stützen, wird die Erkrankung des Patienten als »möglich« klassifiziert. Besteht die Demenz schon länger als 2 Jahre oder liegt nur ein klinisches Symptom vor, wird der Fall als »*anderer Fall*« bezeichnet. Als gesichert gelten nur autopsisch bestätigte Fälle. Die initiale Klassifikation wird geändert, wenn der Patient verstorben und die Diagnose durch Autopsie gesichert ist oder im Verlauf bei noch lebenden Patienten neue Befunde auftreten. Eine genetische Erkrankung wird diagnostiziert, wenn entweder eine weitere CJK in der Familie dokumentiert ist oder die genetische Untersuchung eine pathogene Mutation im Prionprotein-Gen aufgedeckt hat. Als iatrogen gelten Fälle, bei denen durch Duraplastik, Hornhauttransplantation oder menschliches Wachstumshormon eine Übertragung des Agens stattgefunden hat. In alle epidemiologischen Berechnungen gehen nur die *sicheren* und *wahrscheinlichen* sporadischen Fälle ein.

Das geschilderte Erfassungssystem durch die CJK-Studie in Göttingen beruht auf freiwilliger Meldung von Verdachtsfällen. Seit Juli 1994 besteht nach dem Bundesseuchengesetz au-

Tab. 3 Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit von 1993 bis 2000 (pro Mio. Einwohner). Daten der Göttinger Creutzfeldt-Jakob-Studie.

Jahr	Inzidenz
1993	0,7
1994	0,9
1995	1,1
1996	1,1
1997	1,3
1998	1,5
1999	1,3
2000	1,3

Berdem eine Meldepflicht für die sporadische CJK. Demnach müssen die behandelnden Ärzte den Verdacht auf, die Erkrankung an und den Tod durch eine spongiforme Enzephalopathie an die zuständigen Gesundheitsämter melden. Das Bundesseuchengesetz wurde am 1.1.2001 durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) ersetzt. Die Fallmeldung geht an das für den Wohnort des Patienten zuständige Gesundheitsamt und von dort anonymisiert über die Landesbehörde an das Robert Koch-Institut.

Eine weitere Quelle für Häufigkeitsberechnungen der CJK ist die Totenscheinstatistik, welche die Todesursachen, kodiert nach der ICD (international classification of diseases) erfasst. Trotz ihrer Nachteile (zum Beispiel mangelnde Überprüfbarkeit der Diagnose, fehlende Dokumentation der nicht für den Tod verantwortlichen Erkrankung, anonyme Meldung) lässt sie sich zu Berechnung von Vergleichszahlen heranziehen (statistisches Bundesamt 2001). Die Totenscheinstatistik für das Jahr 2000 wird erst im Herbst 2001 bekanntgegeben. Die drei Erfassungssysteme sind nicht unabhängig voneinander, da die Mitarbeiter der epidemiologischen Studie in Göttingen die behandelnden Ärzte vor Ort auf ihre Meldepflicht hinweisen und in den Befundbriefen an das Ausfüllen der Meldebögen erinnern.

Die Symptome zu Beginn der Erkrankung wurden retrospektiv durch Befragung der Angehörigen und der primär betreuenden Ärzte oder Hausärzte erhoben. Die Symptome im Verlauf basieren zum einen auf der neurologischen Untersuchung durch den Arzt der Göttinger Studie, zum anderen auf Unterlagen der behandelnden Kliniken. Als Vergleichskollektiv dienen die Patienten, die zwar als CJK gemeldet wurden, bei denen sich dann aber eine andere klinische Diagnose sichern ließ. Am häufigsten handelte es sich dabei um eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Meist durch das Auftreten von neurologischen Symptomen zu einer vorbestehenden Demenz kam in den auswärtigen Kliniken der Verdacht auf CJK auf. Insofern handelt es sich bei den »anderen Fällen« um eine Selektion zugunsten neurologisch auffälliger Demenzpatienten.

Durch katamnestische Untersuchungen dieser »anderen Fälle« konnte das Spektrum der Auffälligkeiten dieser Erkrankungen erstellt und den klinischen Symptomen und Zusatzuntersuchungen der CJK-Patienten gegenübergestellt werden. Aus den Verlaufsdaten wurden nach Möglichkeit die klinischen bzw. autoptischen Diagnosen ermittelt.

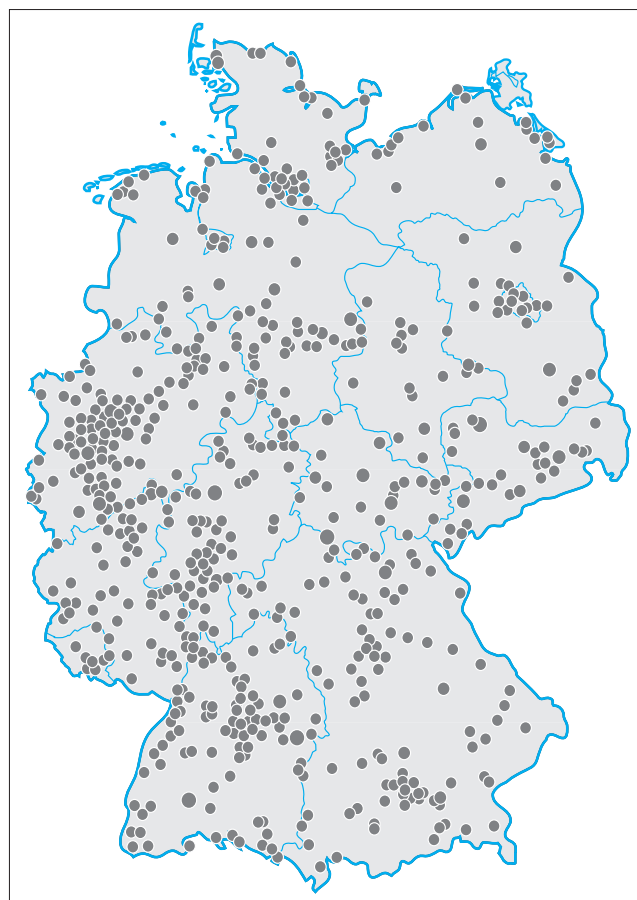


Abb. 1 Verteilung der Patienten mit einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit innerhalb Deutschlands (Göttinger Creutzfeldt-Jakob-Studie, Stand 30.06.2001).

Ergebnisse

Epidemiologie

Im Zeitraum zwischen Juni 1993 und Mai 2001 wurden im Rahmen der Göttinger Studie insgesamt 1247 Patienten untersucht. Davon waren 767 Frauen und 480 Männer im durchschnittlichen Alter von 66,3 Jahren (zwischen 23 und 88 Jahren). Von diesen 1247 Patienten konnte in 404 Fällen einer CJK *gesichert* werden, 369 blieben »*wahrscheinlich*«, weil sie entweder verstorben und nicht obduziert waren oder weil sie noch leben. Als »*mögliche*« CJK wurde die Erkrankung von 76 Patienten klassifiziert (**Tab. 2**). Die 341 Patienten, deren Erkrankung den Kriterien nicht entsprach, werden als »*andere Fälle*« möglichst weiterverfolgt. Die Berechnung der Inzidenz und Mortalität beruht auf den *sicheren* und *wahrscheinlichen* Fällen. Die in **Tab. 2** erwähnten fünf iatrogenen und 52 genetischen Fälle bleiben ebenso unberücksichtigt wie die *möglichen* CJK-Fälle. Bei den fünf iatrogenen Fällen handelt es sich in vier Fällen um Patienten nach einer Dura mater-Transplantation. Bei einer Patientin ließ sich eine Korneatransplantation nachweisen. Iatrogene Fälle nach Behandlung mit Wachstumshormonen sind in Deutschland bislang nicht bekannt geworden. Dem Robert Koch-Institut wurden zwischen 1994 und 2000 258 *gesicherte* und 180 *wahrscheinliche* CJK-Fälle gemeldet.

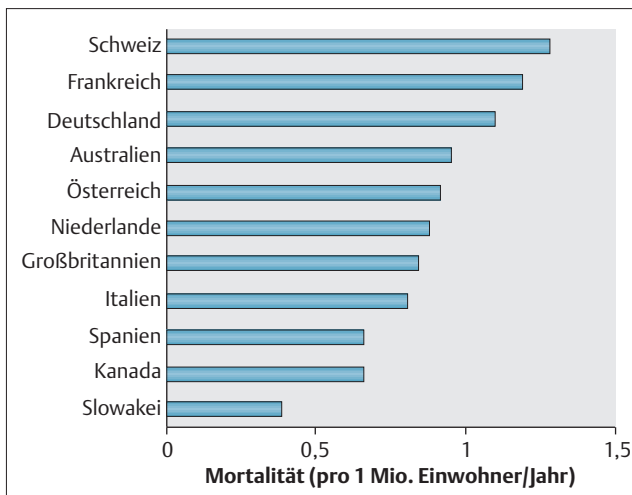


Abb. 2 Durchschnittliche Mortalität der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit innerhalb der am BIOMED Programm teilnehmenden Länder (jährliche Mortalität pro 1 Million Einwohner).

Die Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hat seit Beginn der Göttinger Studie 1993 zugenommen (**Tab. 3**). Während 1993 eine Inzidenz von 0,7 pro 1 Million Einwohner pro Jahr errechnet wurde, lag die Inzidenz im Jahr 2000 bei 1,3. Diese Zunahme ist jedoch nicht auf eine echte Inzidenzzunahme, sondern eher auf die inzwischen verbesserte Erfassung durch den zunehmenden Bekanntheitsgrad und möglicherweise bessere Diagnostik der Studie zurückzuführen. Insgesamt wurden uns nach den ersten Jahren mehr Verdachtsfälle gemeldet: 1993 bis 1995 durchschnittlich 128 Fälle und 1996 bis Juni 2001 durchschnittlich 161 Fälle pro Jahr, was durch eine zunehmende Sensibilisierung hinsichtlich der CJK erklärbar sein dürfte.

Die Verteilung der Fälle innerhalb Deutschlands ergibt sich aus **Abb. 1**. Sie entspricht ungefähr der Bevölkerungsdichte und weist keine so genannte Cluster auf. Ähnliches gilt für die sporadische Form in Großbritannien (12).

Der Vergleich der Erkrankungsdaten mit den anderen Ländern, die am BIOMED-Programm beteiligt sind, wird vereinbarungsgemäß aufgrund der Mortalitätsdaten vorgenommen (**Abb. 2**). Sie liegen etwas niedriger als die Inzidenzen, da es aufgrund des Designs der Studie gelegentlich zum Informationsverlust kommt. Die Unterschiede in den einzelnen Ländern sind nicht signifikant. Österreich liefert sehr zuverlässige Mortalitätsberechnungen, da per Gesetz alle Verstorbenen seziiert werden, es sei denn, sie haben zu Lebzeiten Einspruch dagegen erhoben (5). In Großbritannien werden die Fälle der neuen Variante der CJK (derzeit 113 Fälle, Stand Januar 2002) in einem eigenen Register geführt. In Deutschland ist bisher noch kein Fall einer neuen Variante beobachtet worden.

Vergleich der Erfassungssysteme

Vergleicht man die Fallzahlen der epidemiologischen Studie Göttingen mit den Statistiken des Robert Koch-Instituts und den Totenscheinstatistiken des statistischen Bundesamtes, so wird deutlich, dass zwar Unterschiede bestehen, die Zahlen sich aber im Laufe der Jahre annähern. **Abb. 3** zeigt die Zahlen

Tab. 4 Klinische Symptome zu Beginn der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nach Auswertung der Daten von 725 Patienten mit *sicherer* und *wahrscheinlicher* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Mehrfachnennungen möglich, nach Häufigkeit sortiert).

Rapid progressive Demenz (<2 Jahre)	61%
Zerebelläre Symptome	55%
Visuelle/okulomotorische Störungen	38%
Extrapyramidalmotorische Symptome	15%
Sensibilitätsstörungen	13%
Myoklonien	11%
Pyramidenbahnzeichen	8%
Epileptische Anfälle	3%
Akinetischer Mutismus	0,1%

des statistischen Bundesamtes zusammen mit den *sicheren* und *wahrscheinlichen* CJK-Fällen der Göttinger Studie und denen des Robert Koch-Instituts.

Klinische Symptome

Die Frühsymptome, die sich nach der Auswertung der Daten von 725 Patienten mit einer *gesicherten* und *wahrscheinlichen* CJK ergaben, sind in **Tab. 4** dargestellt. Besonders anschaulich sind oft die Schilderungen der Angehörigen über Frühsymptome. So wunderten sich zum Beispiel Ehefrauen über das nachlassende Interesse ihrer Männer an Fußballübertragungen, registrierten, dass das Auto nicht mehr so häufig benutzt wurde oder Konzentrationsstörungen beim Kartenspielen auftraten. Den Ehemännern fiel hingegen auf, wenn das Essen nicht mehr wie gewohnt schmeckte oder die Ehefrau sich nicht mehr so sorgfältig kleidete. Sehr charakteristisch sind die Sehstörungen, die nur über die Fremdanamnese in Erfahrung gebracht werden können. Häufig (38%) klagten die Patienten zu Beginn über unscharfes, verschwommenes, verzerrtes oder farblich verändertes Sehen, so dass zunächst ein Augenarzt aufgesucht wird, der die Ursache der Sehstörungen nicht findet. Da es sich in den meisten Fällen um kortikale Sehstörungen handelt, bleibt die ophthalmologische Untersuchung häufig ohne pathologischen Befund.

Die Symptome im weiteren Verlauf im Vergleich zu den Patienten mit anderen Demenzformen sind aus **Tab. 5** zu ersehen. Fast alle neurologischen Symptome sind in der Gruppe der CJK-Patienten häufiger anzutreffen. Nur epileptische Anfälle traten bei den anderen Demenzen häufiger auf (in 27% der *anderen Fälle* im Vergleich zu 12% der CJK-Patienten). Hinter der Gruppe der *anderen Fälle* verbirgt sich in 50% der Fälle eine andere neurodegenerative Erkrankung wie Morbus Alzheimer, Lewy-Body-Demenz, frontotemporale Demenz, Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese oder kortikobasale Degeneration. Die anderen 50% ergeben sich vor allem aus Diagnosen von Patienten mit einer vaskulären Enzephalopathie, entzündlichen ZNS-Erkrankungen oder psychiatrischen Krankheiten, die uns mit dem Verdacht auf eine CJK gemeldet wurden, aber als *andere* Erkrankung klassifiziert werden mussten (13).

Myoklonien sind neben der rasch verlaufenden Demenz nach wie vor das Symptom, welches am häufigsten zur CJK-Verdachtsmeldung führt. Bei 81% der ausgewerteten CJK-Fälle

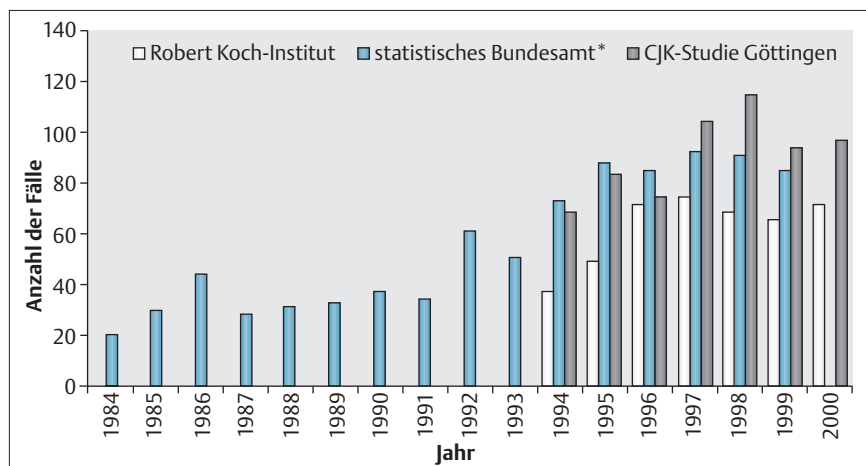


Abb. 3 Zahlenvergleich der Meldestellen für spongiforme Enzephalopathien seit 1984. Die Meldepflicht für eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit besteht erst seit 1994. Die Göttinger Studie wurde 1993 begonnen.

* Die Bereitstellung der Daten des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2000 erfolgt erst im Herbst 2002.

Tab. 5 Klinische Symptome im Verlauf nach Auswertung der Daten von 725 Patienten mit *sicherer* und *wahrscheinlicher* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Vergleich zu 111 *anderen Fällen* (Mehrfachnennungen möglich, nach Häufigkeit des Vorkommens klinischer Symptome bei CJK-Patienten sortiert).

	CJK Patienten (n = 725)	andere Fälle (n = 111)
Rapid progressive Demenz (<2 Jahre)	97%	63%
Zerebelläre Symptome	87%	46%
Myoklonien	81%	43%
Extrapyramidalmotorische Symptome	74%	41%
Visuelle/okulomotorische Störungen	58%	26%
Pyramidenbahnzeichen	55%	25%
Akinetischer Mutismus	37%	14%
Sensibilitätsstörungen	16%	5%
Epileptische Anfälle	12%	27%

zeigen sich im Verlauf der Erkrankung Myoklonien, während dies nur bei 43% der *anderen Fälle* auftritt.

Neben der klinischen Symptomatik helfen Zusatzuntersuchungen in Form von EEG, Liquoruntersuchung und Kernspintomographie bei der Abgrenzung einer CJK von anderen Demenzformen (Siehe auch Artikel in diesem Heft [S. 323] von I. Zerr et al.: Früh- und Differenzialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit).

Diskussion

Durch das Auftreten von BSE wurden in vielen europäischen Ländern erstmals prospektive landesweite Studien zur Erforschung der CJK initiiert (20).

Die deutsche CJK-Studie hat sich seit 1993 durch die stetige Verbesserung der Kooperation mit anderen Kliniken sehr gut etabliert (14). Dabei spielt die aktive Form des Erfassungssystems der CJK-Studie Göttingen im Vergleich zu den passiven Erhebungen des Robert Koch-Institutes und des statistischen Bundesamtes eine entscheidende Rolle (16). Die Göttinger Studie leistet aktive Mithilfe an der Diagnosefindung der gemeldeten Patienten. Studienärzte vor Ort helfen bei der Be-

fundbesprechung mit den Angehörigen, bei der Auswertung der Zusatzinformationen und bei der Diskussion möglicher Differentialdiagnosen. Liquoruntersuchungen zum Nachweis der Proteine 14–3–3 erfolgen bundesweit für die einsendenden Kliniken unentgeltlich. Die regelmäßigen Anschreiben an die Kliniken liefern neben aktuellen Zahlen der Studie auch Informationen zu jüngsten Forschungsergebnissen und Veröffentlichungen. Die Studienärzte stehen für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge zur Verfügung und betreuen telefonisch viele Angehörige über den Besuch vor Ort hinaus weiter (15). Dieses aktive System führt zur Erfassung höherer Fallzahlen im Vergleich zu den passiven Systemen. Es unterstützt vermutlich sogar die passiven Erfassungsformen, so dass seit dem Existieren der CJK-Studie in Göttingen die Fallzahlen aller drei Systeme zugenommen haben: die des Robert Koch-Institutes durch regelmäßigen Hinweis auf die Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz in den Briefen an die behandelnden Ärzte und die des statistischen Bundesamtes durch die Aufklärungsarbeit der Angehörigen und weiterbehandelnden Ärzte, so dass die Umgebung im Sterbefall über die Diagnose informiert ist. Vermutlich nimmt daher seit 1993 die Diagnose einer CJK als Todesursache auf den Totenscheinen zu: Zwischen 1983 und 1992 verstarben laut statistischem Bundesamt durchschnittlich 35 Patienten pro Jahr an einer CJK, während es von 1993 bis 1999 durchschnittlich 83 Patienten jährlich waren.

Ein Datenabgleich der Meldesysteme war bislang aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. Inzwischen liegt jedoch eine Genehmigung vor, so dass auch retrospektiv der Datenabgleich erfolgen kann.

Trotz des Anstieges der Fallzahlen seit der Einführung der epidemiologische Studien gibt es wahrscheinlich keine echte Zunahme der Krankheitsfälle in Deutschland. Die innerhalb der Göttinger CJK-Studie verzeichnete Inzidenzzunahme seit 1993 ist eher auf den zunehmenden Bekanntheitsgrad mit der dadurch bedingten Abnahme der Dunkelziffer als auf eine echte Inzidenzzunahme zurückzuführen. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits in anderen europäischen Ländern gemacht. Dort konnte die Zunahme der Inzidenz mit Beginn einer aktiven »Surveillance« und mit besserer Diagnostik bei älteren Patienten in Zusammenhang gebracht werden (2).

Durch die Modifikation der Klassifikationskriterien kann die Diagnose bereits zu Lebzeiten präziser gestellt werden (19, 23). Zusatzuntersuchungen (EEG, Liquor und Kernspintomographie) spielen bei der Unterstützung der klinischen Diagnosefindung eine wichtige Rolle (17, 18, 22). Zentraler Anhaltspunkt bleiben die klinischen Symptome, insbesondere in der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen. Die meisten Verdachtsfälle werden der Göttinger CJK-Studie aufgrund von Erkrankungen mit einer schnell verlaufenden Demenz und Myoklonien gemeldet. Die katamnestischen Untersuchungen der Patienten, die als *anderer Fall* klassifiziert wurden, ergeben Hinweise auf andere, meist degenerative Erkrankungen, die teilweise durch ihren atypischen Verlauf mit einer CJK verwechselt werden können (13). So zeigten sich bei 52% der Patienten, die wir im Rahmen der Studie als Verdachtsfälle gesehen haben und die sich letztendlich als Fälle von M. Alzheimer erwiesen, Myoklonien. Diese hohe Anzahl ist durch einen Selektionsfaktor erklärbar: Der Studie werden meist Fälle gemeldet, die mehr neurologische Symptome oder einen schnelleren Verlauf haben, als es bei der Erkrankung zu erwarten wäre; daher kommt der CJK-Verdacht auf. Dennoch werden auch in der Literatur bei M. Alzheimer bei 5–10% der Patienten Myoklonien beschrieben (7, 11). Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Lewy-Body-Demenz, der Multisystematrophie, der kortikobasalen Degeneration und der progressiven supranukleären Blickparese kommen Myoklonien vor.

Fazit

Auch in den nächsten Jahren wird eines der Ziele der epidemiologischen Forschung die weiterhin möglichst lückenlose Erfassung aller Verdachtsfälle einer CJK sein. Verbesserung der klinischen Diagnostik, der Kenntnisse über Differentialdiagnosen und Erfahrung mit möglicherweise atypischen Verlaufsformen der sporadischen CJK sind ebenso wichtig wie das frühe Erkennen des Auftretens der neuen Variante der CJK. Auch eine Analyse der Risikofaktoren hilft, vermeidbare Ursachen der Erkrankung zu identifizieren.

Danksagung: Wir danken für die großzügige finanzielle Unterstützung dem Bundesministerium für Gesundheit (Az 325–4471–02/15) und der Europäischen Union (Bio 4–98–3727). Unser besonderer Dank gilt den vielen Kollegen auswärtiger Kliniken, deren Kooperation diese Studie möglich gemacht hat.

Literatur

- Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institute of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513–529
- Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data from 1970–96. *BMJ* 1997; 315: 389–396
- Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol Psychiatr* 1920; 57: 1–18
- Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959; 2: 289–290
- Hainfeller JA, Jellinger K, Diringer H et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Austria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 139–142
- Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. 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
- Hauser M, Morris ML, Heston LL, Anderson E. Seizures and Myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226–1230
- Jakob A. Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befund (Spastische Pseudosklerose – Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Ges Neurol Psychiatr* 1921; 64: 147–228
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: pattern of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177–188
- Matthews WB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 45: 210–213
- Mayeux R, Stern Y, Spantos S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer Type. *Neurology* 1985; 35: 453–461
- Ninth Annual Report 2000: Creutzfeldt-Jakob disease Surveillance in the UK. www.cjd.ed.ac.uk/2000rep.html.
- Poser S, Mollenhauer B, Krauß A et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345–2351
- Poser S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Kretschmar HA, Felgenhauer K. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 1099–1105
- Riedemann C, Zerr I, Kropp S, Otto A, Poser S, Herrmann C. Verlauf von Angst, Depressivität und Lebensqualität bei Angehörigen von Creutzfeldt-Jakob-Kranken (CJK). *Psychosom Med* 1999; 45: 128–141
- Robert Koch Institut. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen in Deutschland 1994 bis 2000- Ergebnisse der Surveillance mit zwei Erfassungssystemen. *Epidemiol Bull* 2001; 8: 55–57
- Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751–1757
- Steinhoff B, Racker S, Herrendorf G et al. Accuracy and Reliability of Periodic Sharp Wave Complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162–166
- WHO. Human transmissible spongiform encephalopathies. *Weekly Epidemiological Record* 1998; 73: 361–372
- Will RG, Alperovitch A, Poser S et al. Descriptive Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Six European Countries, 1993–1997. *Ann Neurol* 1998; 43: 763–767
- Will RG, Knight RSG, Zeidler M et al. Reporting of suspect new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 349: 847
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE et al. Diagnosis of New Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575–582
- Zerr I, Pocciari M, Collins S et al. Analysis of EEG and CSF 14–3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811–815

Korrespondenz

Dr. Brit Mollenhauer
Neurologische Klinik und Poliklinik
Georg-August-Universität
Robert Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Tel.: 0551/396636
Fax: 0551/397020

Eingang des Manuskriptes: 24.9.2001

Annahme der revidierten Fassung zur Publikation: 14.1.2002