

Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Diagnostische Liquorparameter der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-
Erkrankung und häufiger Differentialdiagnosen**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Torsten Kühmel
aus
Eberswalde

Göttingen 2012

D e k a n: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Zerr

II. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Schneider

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 2013

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	III
1. EINLEITUNG	1
1.1 Pathogenese der Prionerkrankungen	1
1.1.1 Prusiners Prionhypothese	1
1.1.2 Konformationsänderung	2
1.1.3 Der Polymorphismus am Codon 129 im <i>PRNP</i>	2
1.2. Formen und klinisches Bild der sporadischen CJK und genetischer Prionerkrankungen	3
1.2.1 Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJK)	3
1.2.2 Genetische Prionerkrankungen	4
1.3 Diagnostik der sporadischen CJK	5
1.3.1 Liquordiagnostik	5
1.3.1.1 Proteine 14-3-3	5
1.3.1.2 Tau-Protein	6
1.3.1.3 Neuronenspezifische Enolase (NSE)	7
1.3.1.4 Protein S 100 β	8
1.3.1.5 Amyloid β 1-42 (A β 1-42)	8
1.3.2 Cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)	9
1.3.3 Elektroenzephalographie (EEG)	9
1.4 Differentialdiagnosen der sporadischen CJK	10
1.4.1 Nicht kausal behandelbare Erkrankungen	11
1.4.1.1 Morbus Alzheimer (AD)	11
1.4.1.2 Vaskuläre Demenz (VD)	12
1.4.1.3 Lewy-Körperchen-Demenz (DLB)	14
1.4.1.4 Frontotemporale Demenz (FTD)	14
1.4.1.5 Parkinson-Demenz-Komplex (PDD)	15
1.4.1.6 Multisystematrophie (MSA)	15
1.4.1.7 Kortikobasale Degeneration (CBD)	16
1.4.1.8 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	17
1.4.1.9 Normaldruckhydrozephalus (NPH)	17
1.4.2 Kausal behandelbare Erkrankungen	18
1.4.2.1 Steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie / SREAT	18

1.4.2.2	Enzephalitis / Chronisch entzündliche Enzephalopathie	18
1.4.2.3	Alkoholische Enzephalopathie	19
1.4.2.4	Lithiumintoxikation	20
1.4.2.5	Weitere Enzephalopathien	20
1.5	Fragestellung	21
2.	MATERIAL UND METHODEN	22
2.1	Studie zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien	22
2.2	Liquordiagnostik	24
2.2.1	Western-Blot zur 14-3-3-Bestimmung	24
2.2.2	ELISA zur Bestimmung von Tau-Protein, NSE, S 100 β und A β 1-42	24
2.3	Humangenetik	26
2.4	Das untersuchte Patientenkollektiv – Katamnese	27
2.5	Klassifikationskriterien des Morbus Alzheimer	28
2.6	Klassifikationskriterien der vaskulären Demenzen	30
2.7	Klassifikationskriterien der Lewy-Körperchen-Demenz	32
2.8	Klassifikationskriterien weiterer Differentialdiagnosen	34
2.9	Statistische Analyse	37
3.	ERGEBNISSE	39
3.1	Patientenkollektiv bei Studieneinschluss	39
3.1.1	Grund des Verdachts auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	39
3.1.2	Ursache der Klassifikation als <i>anderer</i> Fall	40
3.2	Ergebnisse der Katamneseerhebung	40
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	40
3.2.2	Klinischer Verlauf und Überlebenszeit	41
3.2.3	Diagnosen	42
3.2.4	Genetik	45
3.2.5	Routineliquordiagnostik	45
3.3	Vergleich der Differentialdiagnosen	47
3.3.1	Epidemiologische Daten	48
3.3.2	Spezielle Liquordiagnostik	50
3.3.2.1	Proteine 14-3-3	50
3.3.2.2	Tau-Protein	53
3.3.2.3	Neuronenspezifische Enolase (NSE)	57

3.3.2.4	Protein S 100 β	59
3.3.2.5	Amyloid β 1-42	61
3.3.3	Diagnostikscore	62
3.3.3.1	Kombinationen verschiedener Liquorparameter	63
3.3.3.2	Aufbau des Diagnostikscore	63
3.3.3.3	Ergebnisse des Diagnostikscore	65
3.3.3.4	Diagnostikscore bei gesicherten Fällen	70
4.	DISKUSSION	72
4.1	Das untersuchte Patientenkollektiv	72
4.1.1	Verdachtsmeldung	73
4.2	Die <i>anderen</i> Fälle	73
4.2.1	Diagnosen / Kollektivzusammensetzung	73
4.2.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	75
4.2.3	Überlebenszeit	76
4.3	Routineliquordiagnostik	77
4.4	Spezielle Liquordiagnostik	79
4.4.1	Sensitivität und Spezifität der Proteine 14-3-3 bei sCJK / Einfluss der Krankheitsdauer	79
4.4.2	Proteine 14-3-3 und Komorbiditäten	80
4.4.3	Zusammenfassung Proteine 14-3-3	82
4.4.4	Sensitivität und Spezifität des Tau-Protein bei sCJK / Tau-Werte der <i>anderen</i> Gruppen	83
4.4.5	Tau-Protein und Komorbiditäten	85
4.4.6	Zusammenfassung Tau-Protein	86
4.4.7	Sensitivität und Spezifität der neuronenspezifischen Enolase (NSE) bei sCJK / NSE-Werte der <i>anderen</i> Gruppen	87
4.4.8	NSE und Komorbiditäten	88
4.4.9	Zusammenfassung NSE	90
4.4.10	Sensitivität und Spezifität der Proteine S 100 β bei sCJK / S-100- β -Werte der <i>anderen</i> Gruppen bzw. bei Komorbiditäten	90
4.4.11	Zusammenfassung Protein S 100 β	92
4.4.12	Sensitivität und Spezifität von Amyloid β 1-42 bei sCJK / Amyloid- β -1-42-Werte der <i>anderen</i> Gruppen	92
4.4.13	Zusammenfassung Amyloid β 1-42	93

4.5	Diagnostikscore	93
5.	ZUSAMMENFASSUNG	97
6.	LITERATURVERZEICHNIS	100
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	135
8.	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	138

1. EINLEITUNG

Die Erstbeschreibung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in der Literatur erfolgte im Jahr 1920 durch den Kieler Neurologen Hans G. Creutzfeldt (1885 bis 1964) und ein Jahr später durch den in Hamburg praktizierenden Neurologen Alfons M. Jakob (1884 bis 1931). Unabhängig voneinander berichteten beide über ein seltenes Syndrom, das zunächst unter dem Namen Spastische Pseudosklerose bekannt war (Creutzfeldt 1920; Jakob 1921). Offiziell wird die Bezeichnung Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) seit 1965 verwendet.

Die CJK gehört zur Gruppe der Prionerkrankungen. Diese kommen beim Mensch als sporadische (sporadische CJK, engl. sporadic Creutzfeldt-Jakob-disease = CJD; sporadische letale Insomnie, engl. sporadic fatal insomnia = SFI), genetische (familiäre CJK; letale familiäre Insomnie, engl. familial fatal insomnia = FFI; Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom = GSS) oder übertragene (iatrogene CJK = iCJK; Variante der CJK = vCJK; Kuru) Formen vor. Sie werden auch als transmissible spongiforme Enzephalopathien (engl. transmissible spongiform encephalopathies = TSE) bezeichnet. Nach monate- bis jahrelanger Inkubationszeit entwickelt sich eine progressive, neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. Alle bisher bekannten Formen verlaufen tödlich.

1.1 PATHOGENESE DER PRIONERKRANKUNGEN

1.1.1 PRUSINERS PRIONHYPOTHESE

Einen großen Beitrag zur Klärung der Pathogenese trug im Jahr 1982 Stanley Prusiner aus San Francisco bei. Bis dato war bestätigt, dass es sich bei der CJK um eine chronisch verlaufende, infektiöse Erkrankung des ZNS handelt, deren Ursache aber unklar war. Klinisch und neuropathologisch waren Ähnlichkeiten zu der bei Schafen und Ziegen vorkommenden Traberkrankheit (engl. scrapie) und Kuru auffällig. Kuru ist eine beim im Hochland von Neuguinea lebenden Volksstamm der Fore auftretende Erkrankung, die durch rituellen Kannibalismus der Ureinwohner übertragen wird (Gajdusek und Zigas 1957; Hadlow 1959; Gibbs et al. 1968). Bei dem Versuch, das infektiöse Agens zu extrahieren, fand Prusiner die Infektiösität mit einer Proteinfraction gekoppelt. Seine Ergebnisse wiesen alle darauf hin, dass der wesentliche Bestandteil oder möglicherweise der alleinige Bestandteil des infektiösen Agens aus Proteinen besteht. Ausgehend von dieser revolutionären Erkenntnis prägte er den Begriff Prion (proteinaceous infectious particle). Er benannte damit den Erreger

dieser neurodegenerativen Erkrankung und grenzte ihn so deutlich von Viren und Bakterien ab. Hiermit wurde diese Art von Infektion erstmals in der Wissenschaft beschrieben (Prusiner 1982). Im weiteren Verlauf seiner Forschungen stellte er fest, dass der menschliche Organismus Prionprotein (PrP) bildet. Als Membranprotein kommt es im ZNS überwiegend an Neuronen und peripher an Lymphozyten und Thrombozyten vor (MacGregor et al. 1999). Er nannte das im gesunden Körper vorkommende PrP das zelluläre Prionprotein (PrP^c), das krankmachende bezeichnete er als Scrapie-Prionprotein (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} hat die Eigenschaft, gegen Proteinase K resistent zu sein. Es ist ein Teil des pathogenen Agens oder das pathogene Agens selbst. Später gelang es mittels Western-Blot, zwei Formen des Scrapie-Prionproteins (PrP^{Sc}-Typ 1 und 2) zu unterscheiden (Parchi et al. 1996).

1.1.2 KONFORMATIONSÄNDERUNG

Die beiden beschriebenen Isoformen des Prionproteins unterscheiden sich in ihrer Konformation. Das zelluläre PrP ist größtenteils zu α -Helices schraubig aufgewunden, im Gegensatz dazu besitzt die PrP^{Sc}-Form vorwiegend eine β -Faltblattstruktur (Pan et al. 1993). Die räumliche Struktur des PrP^c wird als kompaktes Gebilde mit vier α -Helices in der Mitte beschrieben. Die Theorie besagt, wenn das pathogene PrP Kontakt zur gesunden Isoform hat, so ist es in der Lage, dieses in seiner Konformation zu ändern. Es wird vermutet, dass das PrP^{Sc} auf ungeklärte Weise die zelluläre Form in die β -Faltblattstruktur zu überführen vermag. Dieser Vorgang setzt sich gemäß dem „Schneeballprinzip“ im Gehirn fort. PrP^{Sc} besitzt die Eigenschaft zu aggregieren und ist somit nicht physiologisch abbaubar. Immunhistologisch sind diese PrP^{Sc}-Ablagerungen nachweisbar (Kretzschmar 2002).

Ist eine vererbte Mutation im Prionprotein-Gen (*PRNP*) vorhanden, so führt der Austausch einer Aminosäure oder eines Inserts dazu, dass eine pathologische Konformation spontan auftritt. Ein Erklärungsansatz ist, dass sich häufig Mutationen im Bereich der α -Helices befinden, diesen Bereich destabilisieren und die Umfaltung zur β -Faltblattstruktur begünstigen. Das *PRNP* ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert (Puckett et al. 1991). Es liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor, das bedeutet, es muss nur ein *PRNP*-Allel eine Mutation aufweisen, um eine Prionerkrankung zu verursachen.

1.1.3 DER POLYMORPHISMUS AM CODON 129 IM *PRNP*

Die genetischen Untersuchungen decken neben pathologischen Mutationen im *PRNP* auch eine Vielzahl von Polymorphismen auf. Diese scheinen Suszeptibilität und klinische

Ausprägung der Prionerkrankungen zu modifizieren. Der Großteil dieser Polymorphismen ist sehr selten. Der Polymorphismus am Codon 129 hat einen bedeutenden Einfluss auf die klinische und pathologische Erscheinungsform der erkrankten Person. An dieser Stelle wird entweder für die Aminosäure Methionin (M) oder Valin (V) codiert. Ein Allel stammt vom Vater, das andere von der Mutter. Daraus ergeben sich die Genotypen M/M, M/V und V/V. Dieser Polymorphismus beeinflusst offensichtlich die Wahrscheinlichkeit, an CJK zu erkranken, da die Frequenz der Genotypen in der Normalbevölkerung im Gegensatz zu sCJK-Patienten unterschiedlich ist. Ladogana et al. (2005) publizierten die Daten von über 2300 sCJK-Fällen aus Europa, Australien und Kanada, die folgende Genotypverteilung ergab: 67% homozygot für Methionin (M/M), 17% homozygot für Valin (V/V) und 16% heterozygot (M/V). Die Normalbevölkerung zeigte eine andere Verteilung: 39% M/M, 50% M/V und 11% V/V (Alperovitch et al. 1999). Innerhalb der CJK-Gruppe besteht folglich eine Überrepräsentation des M/M-Typs, ein heterozygoter Genotyp liegt deutlich seltener vor (Alperovitch et al. 1999; Parchi et al. 1999). M/M gilt als Risikofaktor für Auftreten einer sporadischen CJK (Palmer et al. 1991). Das klinische Erscheinungsbild der sporadischen Form ist geprägt von diesem Polymorphismus. Das Erkrankungsalter, die Erkrankungsdauer und die Art der klinischen neurologischen Symptomatik werden mitgestaltet (Parchi et al. 1996; Parchi et al. 1999; Zerr et al. 2000a; Puopolo et al. 2003).

1.2 FORMEN UND KLINISCHES BILD DER SPORADISCHEN CJK UND GENETISCHER PRIONERKRANKUNGEN

1.2.1 SPORADISCHE CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG (sCJK)

Die sCJK, bei der keine genetische oder infektiöse Ursache gefunden werden kann, macht mit ca. 80 – 85% die Mehrheit aller CJK-Fälle aus (Kovács et al. 2005; Ladogana et al. 2005). Sie tritt weltweit mit einer Inzidenz von 1 bis 1,5 /1 Million Einwohner/Jahr auf (Ladogana et al. 2005). In Deutschland zeigt sich eine ansteigende Inzidenz von 0,7 im Jahr 1993 auf 1,6 im Jahr 2005 mit einem stabilen Niveau seit 1998. Eine regionale Häufung von Fällen ist bisher nicht aufgetreten (Heinemann et al. 2007). Die Verteilung der jährlichen alters- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten zeigt weltweit länderübergreifend einen geringen Anteil in der Altersgruppe jünger als 50, einen Peak zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr und einen Abfall bei den über 80jährigen (Ladogana et al. 2005). Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt in Deutschland bei 66 Jahren (Poser et al. 1997; Heinemann et al.

2007). Eine positive Familienanamnese für Demenz ist ein potentieller Risikofaktor für das Auftreten einer sCJK (Poser et al. 1997; van Duijn et al. 1998; Krasnianski et al. 2007), wobei das gleichzeitig vermehrt vorliegende ApoE4-Allel als ein mögliches zusätzliches Risiko zu sehen ist (Krasnianski et al. 2007).

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 extrapyramidal-motorische Störungen, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen aus, schließlich tritt akinetischer Mutismus auf. Häufigste Todesursache sind Bronchopneumonien oder andere Infektionen, die als Folge der Bettlägerigkeit entstehen (Poser und Zerr 2002).

Neuropathologisch findet man typischerweise eine Trias aus spongiformen Veränderungen, Nervenzellverlust und Astrogliose. Immunhistochemisch sind Prionproteinablagerungen nachweisbar (Kretzschmar et al. 1996). Die Kombination des Polymorphismus am Codon 129 im *PRNP* mit den PrP^{Sc}-Typen 1 und 2 lässt eine Klassifikation der sCJK in sechs Subtypen zu, die sich klinisch und neuropathologisch unterscheiden (Parchi et al. 1999; Zerr et al. 2000a; Otto et al. 2002; Gambetti et al. 2003; Meissner et al. 2005; Krasnianski et al. 2006a, b; Heinemann et al. 2007).

1.2.2 GENETISCHE PRIONERKRANKUNGEN

Genetische Prionerkrankungen werden durch eine Mutation im Prionproteingen (*PRNP*) hervorgerufen und machen weltweit ca. 10% der humanen Prionerkrankungen aus (Kovács et al. 2005; Ladogana et al. 2005). Zwischen 1999 und 2002 betrug die länderübergreifende Mortalitätsrate 0,17 Fälle/1 Million Einwohner/Jahr. Die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung unterschied sich von denen der sCJK-Fälle mit einem höherem Anteil der 50- bis 69jährigen und einem Abfall jenseits des 70. Lebensjahres. Insgesamt ist der Anteil der durch eine Mutation des *PRNP* verursachten Prionerkrankungen an der Gesamtheit aller landesabhängig verschieden und beträgt beispielsweise in der Slowakei 69,5%, in der Schweiz 1,2% (Kovács et al. 2005; Ladogana et al. 2005).

Die zwischen 1993 und 2005 in Deutschland diagnostizierten genetischen Erkrankungen zeigten mit 61 Jahren ein etwas jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn als die sCJK-Fälle dieses Zeitraums (Heinemann et al. 2007). Zu den häufigsten Mutationen hierzulande gehören die Mutationen E200K und V210I (Kovács et al. 2005; Heinemann et al. 2007). Sie konnten zwischen 1993 und 2005 bei 17% (E200K) beziehungsweise 12% (V210I) der CJK-Fälle mit

einer Mutation im *PRNP* nachgewiesen werden (Heinemann et al. 2007). Sie ähneln klinisch und neuropathologisch einer sCJK (Gambetti et al. 2003).

Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) zeigt sich für weltweit 11,4%, die letale familiäre Insomnie (FFI) für 14,5% aller genetischen Fälle verantwortlich. Klinisch ist das GSS zu Beginn durch eine langsam zunehmende cerebelläre Ataxie charakterisiert, erst im Verlauf bildet sich eine progrediente Demenz heraus (Ghetti et al. 1995; Ghetti et al. 1996; Collins et al. 2001; Webb et al. 2008). Die Kernsymptome des FFI sind eine schwere Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Überaktivität des sympathischen Nervensystems, Störungen hormoneller Regelkreise sowie deutliche Aufmerksamkeitsdefizite. Im Verlauf können motorische Störungen (cerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien) hinzutreten, kognitive Beeinträchtigungen entwickeln sich erst in späteren Krankheitsstadien (Lugaresi et al. 1986; Manetto et al. 1992; Montagna et al. 1998; Collins et al. 2001; Gambetti et al. 2003).

1.3 DIAGNOSTIK DER SPORADISCHEN CJK

Neben dem klinischen Erscheinungsbild wird die Diagnose der CJK durch technische Zusatzuntersuchungen unterstützt, die auch Eingang in die diagnostischen Kriterien gefunden haben. Dazu wurden typische Befunde im Liquor, Elektroenzephalogramm (EEG) und cerebralen Magnetresonanztomogramm (cMRT) beschrieben.

1.3.1 LIQUORDIAGNOSTIK

1.3.1.1 PROTEINE 14-3-3

Die Proteine 14-3-3 sind saure, stark konservierte Proteine, die ein Molekulargewicht von ca. 30 kDa besitzen und von denen bisher zumindest sieben (alpha bis eta) als Dimer vorliegende Isoformen bekannt sind. Sie finden sich in einer Vielzahl von Organismen beziehungsweise Geweben, unter anderem in großer Menge in neuronalem Gewebe. Ihnen wird eine Funktion in der Signaltransduktion zugewiesen, vor allem in der Bindung zwischen Kinasen (Aitken et al. 1992; Aitken 1995). Die Freisetzung dieser Proteine in den Liquor reflektiert einen akuten, aber unspezifischen neuronalen Zelluntergang (Hsich et al. 1996; Satoh J et al. 1999).

Für die sporadische CJK beträgt die Sensitivität 85% mit Unterschieden zwischen den einzelnen Subtypen (Sanchez-Juan et al. 2006). In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Form einer humanen Prionerkrankung beträgt die Sensitivität für vCJK 40%, iatrogene CJK

75% und genetische Prionerkrankungen 83% (Sanchez-Juan et al. 2006; Ladogana et al. 2009).

Bei anderen neurologischen Erkrankungen mit einer raschen neuronalen Destruktion kann es auch zu einem Anstieg dieser Proteine im Liquor kommen. In der Literatur sind positive 14-3-3-Befunde für cerebrale Ischämien und Blutungen, metabolische und paraneoplastische Erkrankungen, epileptische Anfälle oder akute und chronisch-entzündliche ZNS-Prozesse beschrieben (Hsich et al. 1996; Zerr et al. 1998; Saiz et al. 1999; Satoh J et al. 1999; van Everbroeck et al. 1999; Zerr et al. 2000b; Burkhard et al. 2001; Green AJ et al. 2001; Tschampa et al. 2001; Otto et al. 2002; Peoc'h et al. 2002; Huang et al. 2003; van Everbroeck et al. 2003; Cepek et al. 2005; Horvath et al. 2005; Bersano et al. 2006; Peoc'h et al. 2006; Heinemann et al. 2007). Differentialdiagnostisch schwieriger erscheinen falsch-positive Befunde für 14-3-3 im Hinblick auf die CJK bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Lewy-Körperchen- oder frontotemporale Demenz. Allerdings sind für diese Erkrankungen nur selten positive 14-3-3-Befunde dokumentiert, die in der Regel mit einem rasch progredienten Verlauf assoziiert waren (Chapman et al. 2000; Tschampa et al. 2001; Huang et al. 2003; Reinwald et al. 2004; van Everbroeck et al. 2004; Jayaratnam et al. 2008; Schmidt et al. 2010). Insgesamt ist die Spezifität der Proteine 14-3-3 für die CJK mit 84% sehr hoch (Zerr et al. 2000b) und unterstreicht den diagnostischen Wert.

1.3.1.2 TAU-PROTEIN

Tau ist ein niedermolekulares, Mikrotubuli-assoziiertes Protein, das in hohen Konzentrationen in den Gliazellen und in den Axonen des ZNS nachgewiesen werden kann (Cleveland et al. 1977). Es ist durch Stabilisierung des Zytoskeletts an der Aufrechterhaltung und Intaktheit der axonalen Struktur beteiligt (Goedert et al. 1989). Demzufolge wird eine Freisetzung in den Extrazellulärraum und Liquor im Rahmen des zellulären Untergangs angenommen. Daher werden pathologisch erhöhte Werte (physiologisch: < 450 pg/ml) bei neurodestruktiven Prozessen gefunden.

Die sporadische CJK ist in der Regel durch deutlich höhere Konzentrationen gekennzeichnet mit einem *cut-off* von 1300 pg/ml. Die Sensitivität liegt bei 94%, die Spezifität bei 90% (Otto et al. 2002). Wie beim Nachweis der Proteine 14-3-3 ist die Sensitivität abhängig von der zugrunde liegenden Art der humanen Prionerkrankung und beträgt für vCJK 24%, iCJK 53% und genetische Formen 86% (Sanchez-Juan et al. 2006; Ladogana et al. 2009).

Ein pathologisch erhöhtes Gesamttau gilt als typischer Befund einer Alzheimer-Demenz, jedoch mit weniger deutlich erhöhten Werten als bei der sCJK (Blennow et al. 2001). Nur wenige Alzheimerfälle mit Werten oberhalb von 1300 pg/ml sind beschrieben (Andreasen et al. 1998; Otto et al. 2002; Wiltfang et al. 2003; Cepek et al. 2005; Satoh K et al. 2006; Mollenhauer et al. 2007). Weniger charakteristisch, dennoch häufig beobachtet werden pathologisch erhöhte Gesamttauwerte auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen oder akuten neurodestruktiven Prozessen wie Ischämien, Blutungen oder Entzündungen (Andreasen et al. 1998; Hulstaert et al. 1999; van Everbroeck et al. 1999; Süßmuth et al. 2001; Nägga et al. 2002; Otto et al. 2002; Cepek et al. 2005; Blasko et al. 2006; Satoh K et al. 2006; Gloeckner et al. 2008), aber auch bei Tumor-assoziierten oder metabolisch/toxischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Otto et al. 2002; Cepek et al. 2005).

1.3.1.3 NEURONENSPEZIFISCHE ENOLASE (NSE)

Die Enolase ist ein in Zellen und Geweben als Dimer vorliegendes Enzym der Glykolyse, das sich aus drei verschiedenen Untereinheiten zusammensetzen kann. Die NSE mit einem Molekulargewicht von 78 kDa repräsentiert die $\gamma\gamma$ -Unterform, die in neuroendokrinen Zellen und in Neuronen lokalisiert ist und nahezu ausschließlich im ZNS synthetisiert wird. Seine Freisetzung wird im Rahmen des Zelluntergangs angenommen, so dass pathologisch erhöhte Werte (physiologisch: < 15 ng/ml) bei neurodestruktiven Prozessen gefunden werden (Jacobi und Reiber 1988; Vermuyten et al. 1990).

Die sCJK ist durch deutlich höhere Konzentrationen gekennzeichnet mit einem *cut-off* von 25 ng/ml. Die Sensitivität beträgt 73%, die Spezifität 95% (Sanchez-Juan et al. 2006). Für andere Formen der CJK ist die Sensitivität geringer: vCJK 24%, iCJK 44% und genetische Formen 64% (Sanchez-Juan et al. 2006; Ladogana et al. 2009).

Erhöhte Werte lassen sich aber auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen finden, vor allem bei cerebrovaskulärer, entzündlicher oder Tumor-assoziiertes Genese sowie nach epileptischen Anfällen und nur in Einzelfällen bei primär-neurodegenerativen Demenzen (Mokuno et al. 1983; Persson et al. 1987; Jacobi und Reiber 1988; Jimi et al. 1992; Correale et al. 1998; Beaudry et al. 1999; Aksamit et al. 2001; Tschampa et al. 2001; Finsterer et al. 2004; Lima et al. 2004).

1.3.1.4 PROTEIN S 100 β

Die sauren, calciumbindenden Proteine S 100 β besitzen eine niedrige Molekülmasse (9 – 13 kDa) und sind an einer Vielzahl von zellulären Funktionen beteiligt. Protein S 100 β kommt vornehmlich im Nervensystem vor und spiegelt die Aktivierung der neuronalen Glia wider (Otto et al. 1997). Pathologisch erhöhte Konzentrationen (physiologisch: < 2 ng/ml) können bei neurodestruktiven Prozessen gefunden werden.

Die sCJK geht in der Regel mit deutlich erhöhten Werten einher. Bei einem *cut-off* von 4,2 ng/ml liegt die Sensitivität bei 82%, die Spezifität bei 76% (Sanchez-Juan et al. 2006). Wie schon bei den anderen Liquorparametern erwähnt, ist auch hier die Sensitivität abhängig von der zugrunde liegenden Form der Prionerkrankung und beträgt für die vCJK 62%, iCJK 81% bzw. genetischen Prionerkrankungen 87% (Sanchez-Juan et al. 2006; Ladogana et al. 2009).

Erhöhte Konzentrationen treten auch bei akuten neurodestruktiven Prozessen wie Ischämien, Blutungen oder Entzündungen auf, seltener bei neurodegenerativen Erkrankungen (Mokuno et al. 1983; Noppe et al. 1986; Persson et al. 1987; Jimi et al. 1992; Green AJ et al. 1997a, b; Nooijen et al. 1997; Otto et al. 1997; Beaudry et al. 1999; Cepek et al. 2005; Lins et al. 2005; Mollenhauer et al. 2005a, b).

1.3.1.5 AMYLOID β 1-42 (A β 1-42)

Durch enzymatische Aufspaltung der Amyloid-Vorläuferproteine entstehen Amyloidpeptide β , die Hauptbestandteile der senilen Plaques bei Morbus Alzheimer sind (Glenner und Wong 1984; Masters et al. 1985; Shoji et al. 1992). Diese Peptide bilden eine heterogene Gruppe, je nach Schnittstelle der Sekretase mit einer Länge von 37 bis 42 Aminosäuren. Der Anteil des Amyloid β 1-42 an der Gesamtfraktion beträgt unter physiologischen Bedingungen nur 10%. Ihre messbare Reduktion im Liquor wurde zuerst bei Morbus Alzheimer nachgewiesen und als krankheitsspezifisch vermutet, da durch die Präzipitation in den senilen Plaques die damit einhergehende Konzentrationsminderung erklärbar war (Motter et al. 1995). Allerdings sind auch bei sCJK sowie anderen neurodegenerativen Erkrankungen erniedrigte Werte messbar, auch wenn diese kaum mit seniler Plaquesbildung einhergehen. Möglicherweise ist dies Ausdruck eines gestörten cerebralen Metabolismus (Otto et al. 2008).

Als pathologisch gelten Werte unterhalb von 450 pg/ml. Charakteristischerweise findet sich bei Alzheimer-Demenz eine um bis zu 50% reduzierte Konzentration (250 – 450 pg/ml) gegenüber normalen Werten (Blennow et al. 2001). Ein *cut-off* für die sCJK existiert nicht. Es können erniedrigte Werte gemessen werden, ohne signifikante Unterschiede gegenüber

Alzheimer-, Lewy-Körperchen- oder vaskulärer Demenz festzustellen (van Everbroeck et al. 1999; Otto et al. 2000; van Everbroeck et al. 2004).

1.3.2 CEREBRALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (cMRT)

Charakteristische cMRT-Veränderungen einer sporadischen CJK sind Hyperintensitäten der Basalganglien sowie kortikale Hyperintensitäten (Finkenstaedt et al. 1996; Schröter et al. 2000; Meissner et al. 2004; Tschampa et al. 2005; Kallenberg et al. 2006). Die Diffusionswichtung erreicht diesbezüglich die höchste Sensitivität (92%) und Spezifität (95%) (Shiga et al. 2004; Young et al. 2005). Kortikale Hyperintensitäten kommen dabei in über 90% zur Darstellung und damit häufiger als Signalveränderungen der Basalganglien (Young et al. 2005; Tschampa et al. 2007a, b; Meissner et al. 2008). Nur selten verursachen andere Erkrankungen klinisch und MR-morphologisch das Bild einer sCJK, zum Beispiel die Kryptokokkenmeningoenzephalitis, die alkoholische Enzephalopathie (Shiga et al. 2004), Enzephalitiden oder Morbus Alzheimer (Tschampa et al. 2005). Für die Variante der CJK gilt der Nachweis homogener hyperintenser Signalanhebungen im posterioren Thalamus (sog. „pulvinar sign“) als typisch (Zeidler et al. 2000; Collie et al. 2003) (Abbildung 1.3.2).

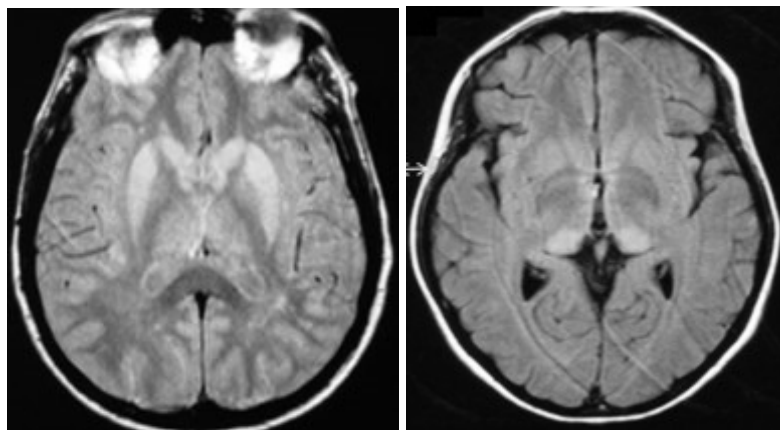


Abbildung 1.3.2: MRT-Läsionsmuster bei sporadischer CJK (links) und Variante der CJK (rechts); (gemeinsame Abbildung der Prionforschungsgruppe Göttingen)

1.3.3 ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG)

Der typische Befund einer sCJK im EEG sind periodische Sharp-Wave-Komplexe (PSWC; Abbildung 1.3.3). Ihr Nachweis gelingt mit einer Sensitivität von 64% und Spezifität von

91% (Steinhoff et al. 1996; Steinhoff et al. 2004). Oft treten diese Veränderungen jedoch erst spät im Krankheitsverlauf auf (Levy et al. 1986; Bortone et al. 1994; Steinhoff et al. 2004). Ähnliche EEG-Befunde können bei metabolisch/toxischen Enzephalopathien sowie im Rahmen eines Status epilepticus erhoben werden (Cobb und Hill 1950; Chatrian et al. 1964; Koskiniemi et al. 1974; Milne et al. 1983; Karnaze und Bickford 1984; Scollo-Lavizzari und Bassetti 1987; Hormes et al. 1988; Smith and Kocen 1988; Koponen et al. 1990-91).

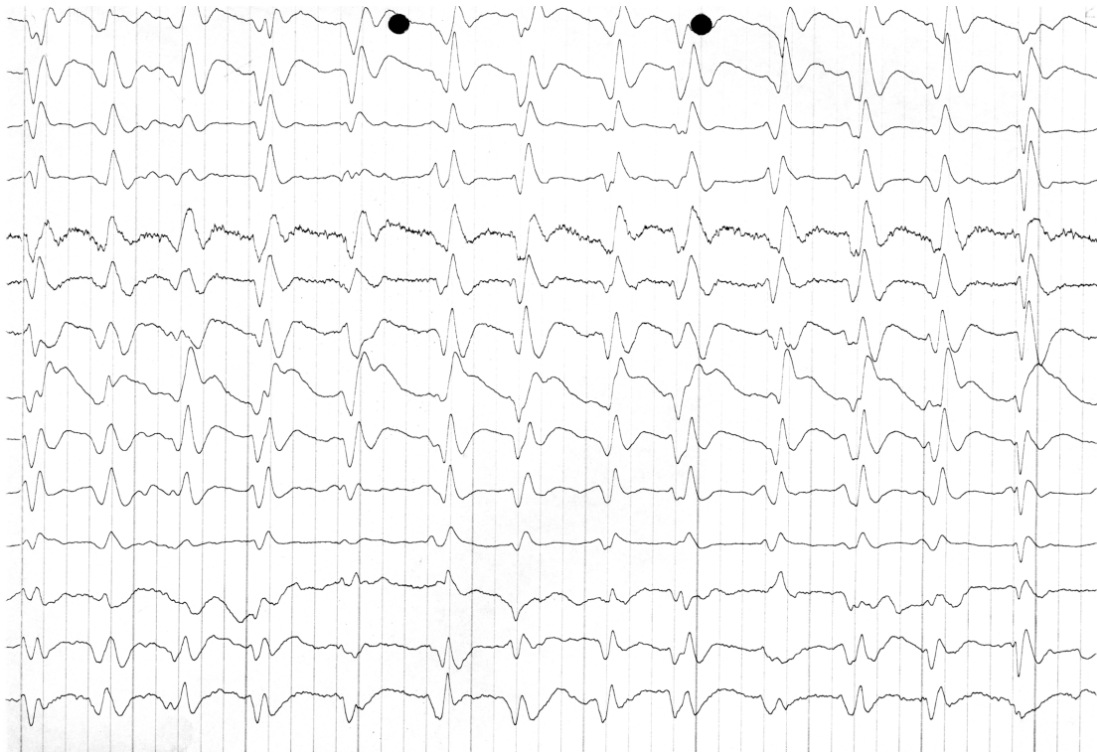


Abbildung 1.3.3: PSWC eines 63-jährigen Patienten mit sporadischer CJK ca. 3,5 Monate nach Erkrankungsbeginn (gemeinsame Abbildung der Prionforschungsgruppe Göttingen)

1.4 DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER SPORADISCHEN CJK

Anhand verschiedener schon veröffentlichter Studien konnte demonstriert werden, dass sich die klinische Diagnose der sporadischen CJK oft schwierig gestaltet. So ergaben postmortale Studien, dass sich hinter dem klinischen Bild einer sporadischen CJK eine andere Erkrankung verbarg (Brown et al. 1994; Haik et al. 2000; Tschampa et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004). Neben der am häufigsten diagnostizierten Alzheimerdemenz wurden meist die Lewy-Körperchen- und die vaskuläre Demenz als Differentialdiagnose beschrieben (Haik et al. 2000; Tschampa et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004). Es sind aber weitere neurodegenerative Demenzen sowie verschiedene ZNS-Infektionen bzw. Intoxikationen zu

berücksichtigen. Insgesamt kann im differentialdiagnostischen Spektrum zwischen nicht kausal und kausal behandelbaren Ursachen unterschieden werden.

1.4.1 NICHT KAUSAL BEHANDELBARE ERKRANKUNGEN

1.4.1.1 MORBUS ALZHEIMER (AD)

Der Morbus Alzheimer (engl. Alzheimers disease = AD), eine neurodegenerative Erkrankung, ist mit 50 bis 60% aller Fälle die häufigste Demenzform weltweit (Blennow et al. 2006). Auch in Deutschland ist die AD mit einem Anteil von 65 bis 72% an der Gesamtzahl der Demenzen die häufigste Demenzerkrankung (Bickel 2000). Es wurde eine steigende Prävalenz- und Inzidenzrate ab dem 65. Lebensjahr bis ins hohe Alter beobachtet. In Europa beträgt die Prävalenz bei Personen zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr 0,6%, zeigt dann einen kontinuierlichen Anstieg und beträgt bei über 90-Jährigen 22,2% (Lobo et al. 2000). Die Inzidenzrate beträgt in der Altersgruppe 65 – 69 Jahre 1,2/1000 Einwohner/Jahr, bei den über 90-Jährigen liegt sie bei > 50 (Launer et al. 1999; Fratiglioni et al. 2000; Ruitenberg et al. 2001). Die mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Demenz bis zum Tod liegt zwischen 7,1 und 8,5 Jahren (Fitzpatrick et al. 2005; Williams et al. 2006), das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn zwischen 72 und 75 Jahren (Waring et al. 2005; Williams et al. 2006). Die klinische Kernsymptomatik beinhaltet permanent vorliegende Gedächtnisstörungen und aphasische, apraktische und agnostische Störungen im Sinne einer kortikalen Demenz. Regelmäßig sind schleichender Beginn, allmählich progredienter Verlauf sowie erst in späteren Krankheitsstadien auftretende fokale-neurologische Defizite (extrapyramidale Symptomatik, Myoklonien etc.) oder epileptische Anfälle (McKhann et al. 1984; Dubois et al. 2007). Das Vorliegen extrapyramidaler Symptome bei Diagnosestellung (Chui et al. 1994; Stern et al. 1994), Erkrankungsbeginn früher als 65 Jahre (Musicco et al. 2009) oder das frühe Auftreten von Myoklonien und extrapyramidaler Symptomatik (Mangone 2004) ist mit schnellerem Krankheitsverlauf und stärkerem kognitivem Abbau vergesellschaftet. Rapid progrediente Verläufe, die einer sporadischen CJK ähneln, sind beschrieben (Barcikowska et al. 1992; Caselli et al. 1998; Huang et al. 2003; Reinwald et al. 2004; Jayaratnam et al. 2008; Schmidt et al. 2010). Neuropathologisch zeichnet sich die AD durch einen fortschreitenden Nervenzellverlust, neuritische Plaques und Neurofibrillen aus (Terry und Katzman 1983). Die cerebrale Bildgebung (CT, MRT) zeigt schweregradabhängig in 84 – 96% der Fälle eine Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (de Leon et al. 1997). Dies diskriminiert mit mehr als 85% Sensitivität und Spezifität von der gleichaltrigen Normalbevölkerung

(Laakso et al. 1998; Bottino et al. 2002). In der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) findet sich ein bitemporo-parietal reduzierter Glukosemetabolismus (Patwardhan et al. 2004), die Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) weist typischerweise eine parieto-temporale Hypoperfusion nach (Dougall et al. 2004).

Im Liquor finden sich als typische, aber nicht spezifische Konstellation eine um bis zu 200% erhöhte Konzentration totales Tau-Protein (450 – 900pg/ml) und eine um bis zu 50% reduzierte Konzentration Amyloid β 1-42 (250 – 450 pg/ml) gegenüber den normalen Werten (Blennow et al. 2001). Die Abgrenzung gegenüber nicht dementen Personen gleicher Altersstruktur gelingt durch Messung des Gesamttau mit 81% Sensitivität und 91% Spezifität, durch A β -1-42-Messung mit 86% Sensitivität und 89% Spezifität (Blennow 2004). Fälle mit stark erhöhten Gesamttauwerten (>1300 pg/ml) sind beschrieben (Andreasen et al. 1998; Otto et al. 2002; Wiltfang et al. 2003; Cepek et al. 2005; Satoh K et al. 2006; Mollenhauer et al. 2007). Im Rahmen rapid progredienter Verläufe können die Proteine 14-3-3 nachweisbar sein (Tschampa et al. 2001; Huang et al. 2003; Reinwald et al. 2004; van Everbroeck et al. 2004; Jayaratnam et al. 2008; Schmidt et al. 2010). Aufgrund der schnellen Verlaufsformen und ihrer Häufigkeit bildet die AD eine wichtige Differentialdiagnose zur sCJK.

1.4.1.2 VASKULÄRE DEMENZ (VD)

Die Erkrankungsgruppe der vaskulären Demenzen (engl. vascular dementia = VD) umfasst unterschiedliche Formen, deren Gemeinsamkeit die im Vordergrund stehende gefäßbedingte Läsion des Gehirns ist, die zu einer Beeinträchtigung der intellektuellen Funktionen führt. In Europa und den USA zeichnet die VD als zweithäufigste Ursache einer Demenz für 15 – 20% aller Fälle verantwortlich (Fratiglioni et al. 2000; Plassman et al. 2007). Prävalenz- und Inzidenzrate steigen mit zunehmendem Alter an. Die Prävalenzrate beträgt bei Personen über 65 Jahre 1 bis 4% und bei über 75-Jährigen 2 bis 8% (Hébert und Brayne 1995). Die Inzidenzrate liegt in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre bei 0,2 – 0,6/1000 Einwohner/Jahr, bei Personen älter als 75 Jahre zwischen 3 – 12 Fällen (Hébert und Brayne 1995; Fratiglioni et al. 2000; Ruitenberg et al. 2001). Die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Demenz bis zum Tod beträgt 3,3 bis 3,9 Jahre (Wolfson et al. 2001; Fitzpatrick et al. 2005). Als Risikofaktoren der VD gelten demographische Einflüsse wie hohes Alter und männliches Geschlecht, allgemeine Risikofaktoren der Arteriosklerose wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus sowie koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern und Alkoholabusus (Skoog 1998; Hébert et al. 2000; Gorelick 2004).

Es lassen sich pathophysiologisch verschiedene Mechanismen unterscheiden, infolge derer zerebrale Ischämien zu einer VD führen können. Bei einer Multiinfarktdemenz kommt es durch einen oder mehrere gleichzeitig oder zeitlich versetzt aufgetretene Hirninfarkte zum Untergang einer kritischen Masse an neuronalem Gewebe. Diese Infarktform ist die klassische, erstmals 1974 beschriebene, vaskuläre Demenzform (Hachinski et al. 1974). Durch Infarkte an strategisch wichtigen Stellen (Thalamus, hinteres Kapselknie, frontales Marklager) kommt es zur Unterbrechung von Leitungsbahnen und damit zu Effekten ähnlich denen bei großen Territorialinfarkten (Gold et al. 2005). Mikroangiopathische Läsionen im Sinne eines multilakunären Syndroms oder konfluierende Marklagerveränderungen im Sinne einer subkortikalen vaskulären (= arteriosklerotischen) Enzephalopathie (SVE = SAE = Morbus Binswanger) können ebenfalls zu einer VD führen. Der zurzeit diskutierte Begriff der subkortikalen vaskulären ischämischen Demenz (SVID), charakterisiert durch lakunäre Infarkte und Marklagerveränderungen, umfasst die drei klinischen Syndrome Status lacunaris, Morbus Binswanger und strategische Infarkte (Chui 2007). Zur Diagnosestellung ist neben der Objektivierung einer dementiellen Entwicklung die Verifizierung einer cerebrovaskulären Erkrankung durch fokale-neurologische Symptome und entsprechende bildmorphologische Veränderungen im cCT oder cMRT notwendig. Hierbei muss zwischen Demenz und cerebrovaskulärer Erkrankung ein klarer Zusammenhang erkennbar sein: Beginn der Demenz innerhalb von drei Monaten nach der cerebralen Ischämie, plötzliche Störung, Fluktuation oder schrittweise Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (Roman et al. 1993).

14-3-3 kann infolge cerebraler Ischämie, Blutung und folglich bei VD nachweisbar sein (Hsich et al. 1996; Zerr et al. 2000b; Peoc'h et al. 2002; Huang et al. 2003; van Everbroeck et al. 2003; van Everbroeck et al. 2004; Cepek et al. 2005; Peoc'h et al. 2006). Die Tau-Konzentration liegt meist zwischen 200 – 700 pg/ml (Hulstaert et al. 1999; Sjögren et al. 2000; Nägga et al. 2002; Schönknecht et al. 2003; Stefani et al. 2005; de Jong et al. 2006). Messwerte > 1000 pg/ml können nachweisbar sein (Andreasen et al. 1998; Nägga et al. 2002; Otto et al. 2002; van Everbroeck et al. 2004; Cepek et al. 2005), unter anderem nach akuter Ischämie (Hesse et al. 2000; Hesse et al. 2001; Satoh K et al. 2006). NSE- und S-100-β-Werte sind meist normal, können aber nach akuter Ischämie erhöht sein (Mokuno et al. 1983; Noppe et al. 1986; Persson et al. 1987; Jacobi und Reiber 1988; Vermuyten et al. 1990; Jimi et al. 1992; Lamers et al. 1995; Green AJ et al. 1997a; Nooijen et al. 1997; Selakovic et al. 2005).

1.4.1.3 LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ (DLB)

Die Lewy-Körperchen-Demenz (engl. dementia with lewy bodies = DLB) stellt nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste Form einer neurodegenerativen Demenz dar und ist für ca. 10% aller Demenzen verantwortlich (McKeith et al. 2004). Eine englische Untersuchung weist ihr Vorkommen bei über 65-Jährigen mit 10,9% aus (Stevens et al. 2002). Jenseits des 70. Lebensjahres beträgt ihr Anteil an den Autopsiefällen bis zu 20% (Perry et al. 1990).

Neuropathologische Kennzeichen sind eine Aggregation und Ablagerung von α -Synuclein im Hirnstamm und Kortex in Form von Lewy-Körperchen (neuronale Einschlusskörperchen) und Lewy-Neuriten (Kosaka et al. 1984; Spillantini et al. 1997; Spillantini et al. 1998).

Zentrales Merkmal der DLB ist eine Demenz, die mit Funktionseinschränkungen im Alltag einhergeht. Zu Beginn der Erkrankung ist die Gedächtnisfunktion relativ gut erhalten. Aufmerksamkeitsstörungen sowie Beeinträchtigungen der exekutiven und visuo-perzeptiven Funktionen sind häufig (McKeith et al. 2005). Kernmerkmale sind Fluktuation der Kognition, insbesondere der Aufmerksamkeit und Wachheit (Ferman et al. 2004), wiederkehrende ausgestaltete visuelle Halluzinationen (Mosimann et al. 2006) und eine extrapyramidale Symptomatik. Weitere häufige Symptome sind orthostatische Dysregulation, REM-Schlafstörung mit motorischem Ausagieren von Träumen (Boeve et al. 2004), frühes Auftreten von imperativem Harndrang/Urininkontinenz und ausgeprägte Neuroleptika-Überempfindlichkeit. Verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien, dargestellt mit SPECT oder PET, ist hinweisend für das Vorliegen einer DLB (Ransmayr et al. 2001; Walker et al. 2002; McKeith et al. 2007; O'Brien et al. 2009). 14-3-3 ist nur sehr selten nachweisbar (Burkhard et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004; Cepek et al. 2005). Die Gesamttauwerte sind in der Regel unauffällig (Gómez-Tortosa et al. 2003; Vanderstichele et al. 2006), Konzentrationen oberhalb 1300 pg/ml nur selten messbar (Tschampa et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004; Mollenhauer et al. 2005a). Wie bei anderen neurodegenerativen Prozessen kann bei DLB die A β -1-42-Konzentration unspezifisch reduziert sein (Vanderstichele et al. 2006). Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien wurden erstmals 1996 aufgestellt (McKeith et al. 1996) und in den Jahren 1999 und 2005 revidiert (McKeith et al. 1999; McKeith et al. 2005).

1.4.1.4 FRONTOTEMPORALE DEMENZ (FTD)

Die frontotemporale Demenz (engl. fronto temporal dementia = FTD) stellt nach der Alzheimer-Demenz die häufigste primär neurodegenerative Demenz dar, die Personen im mittleren Lebensalter betrifft und ist hier für bis zu 20% der Fälle ursächlich (Snowden et al.

2002). Das Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 45 und 65 Jahren und die Krankheitsdauer beträgt sechs bis acht Jahre (Hodges et al. 2003). Führendes Symptom sind Verhaltensauffälligkeiten und Wesensänderung bereits früh im Krankheitsverlauf. In späteren Stadien kommt es zu Beeinträchtigungen von Intellekt, Gedächtnis und Sprachfunktionen mit Apathie, Euphorie und gelegentlich auch extrapyramidalen Phänomenen (Neary et al. 2005). Fokal-neurologische Symptome (hypokinetisch-rigides Syndrom etc.) als Hinweis für einen rapid progredienten Verlauf sind mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Gräsbeck et al. 2003). In der cerebralen MRT findet sich eine Atrophie im Bereich der Frontal- und Temporallappen, die asymmetrisch ausfallen kann (Varma et al. 2002; Whitwell et al. 2004). Spezifische Liquormarker existieren nicht (Neary et al. 2005). Das Gesamtauoprotein kann normal bis leicht erhöht, Amyloid β 1-42 unspezifisch erniedrigt sein (Riemenschneider et al. 2002; Bian und Grossman 2007; Gloeckner et al. 2008). Einzelne Fälle mit Nachweis der Proteine 14-3-3 sind beschrieben (Chapman et al. 2000; Burkhard et al. 2001). Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien existieren seit 1998 (Neary et al. 1998).

1.4.1.5 PARKINSON-DEMENZ-KOMPLEX (PDD)

Der Parkinson-Demenz-Komplex (engl. Parkinson's disease dementia = PDD) definiert ein dementielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, das sich bei bestehender Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickelt. Es ist durch Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache etc.) und Abnahme der Kognition im Vergleich zum prämorbidem Niveau gekennzeichnet. Die Defizite sind ausgeprägt genug, um zu Einschränkungen im täglichen Leben zu führen, unabhängig von Einschränkungen, die motorischen oder autonomen Symptomen zuzuordnen sind. Die Punktprävalenz von Demenz bei Morbus Parkinson beträgt ca. 30%, die geschätzte Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung älter als 65 Jahre liegt bei 0,2 – 0,5% (Aarsland et al. 2005). Seit 2008 existieren klinisch-diagnostische Konsensuskriterien (Goetz et al. 2008).

1.4.1.6 MULTISYSTEMATROPHIE (MSA)

Die Multisystematrophie (engl. multiple system atrophy = MSA) ist ein atypisches Parkinson-Syndrom und wird wie die Lewy-Körperchen-Demenz und der Morbus Parkinson zur Gruppe der α -Synucleinopathien gezählt. Klinisch ist die Erkrankung charakterisiert durch die Kombination von cerebellären oder extrapyramidal-motorischen Symptomen, Störungen des

autonomen Nervensystems und Pyramidenbahnzeichen in jedweder Kombination. Es können zwei klinische Varianten, der parkinsonoide (MSA-P) und der cerebelläre Typ (MSA-C), unterschieden werden (Wenning et al. 2004; Köllensperger et al. 2010). Die Prävalenz wird mit 1,9-4,4/100000 Einwohner/Jahr angegeben (Schrag et al. 1999; Chrysostome et al. 2004), die Inzidenz wird auf 3/100000/Jahr geschätzt (Bower et al. 1997). In der cerebralen MRT können Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Cerebellum oder Pons, in der PET Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Cerebellum zur Darstellung kommen (Wenning et al. 2004). Spezifische Liquormarker existieren nicht (Wenning et al. 2004; Köllensperger et al. 2010). Die Amyloid- β -1-42-Konzentration kann erniedrigt (Holmberg et al. 2003), die Tau-Konzentration leicht erhöht sein (Abdo et al. 2004; Abdo et al. 2007). Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien wurden erstmals 1999 aufgestellt (Gilman et al. 1999) und im Jahr 2008 revidiert (Gilman et al. 2008).

1.4.1.7 KORTIKOBASALE DEGENERATION (CBD)

Die kortikobasale Degeneration (engl. corticobasal degeneration = CBD) ist durch ein nicht auf L-Dopa ansprechendes Parkinson-Syndrom mit zusätzlichen atypischen Symptomen (Alien-Limb-Phänomen, fokale Dystonien, irregulärer Halte-/Aktionstremor, Myoklonien) gekennzeichnet. Sie tritt typischerweise in der sechsten bis achten Lebensdekade mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren zu Symptombeginn auf. Von diesem Zeitpunkt an beträgt die mediane Krankheitsdauer 7,9 Jahre (Wenning et al. 1998). Schätzungsweise bei 4 bis 6% der Parkinson-Syndrome findet sich als Ursache eine CBD (Togasaki und Tanner 2000). In der cerebralen MRT findet sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ein asymmetrisches Muster posteriorer, frontaler und parietaler Atrophie des Kortex mit Erweiterung der Seitenventrikel (Soliveri et al. 1999; Savoirdo et al. 2000). Die Routineuntersuchungen des Liquor zeigen für gewöhnlich keine Auffälligkeiten (Mahapatra et al. 2004). Größere Studien zu Liquormarkern existieren bisher nicht. Messungen des Tau-Proteins erbrachten normale oder leicht erhöhte, die des Amyloid β 1-42 normale bis leicht erniedrigte Werte (Urakami et al. 2001; Noguchi et al. 2005). Studien zu S-100- β - oder NSE-Konzentrationen liegen bisher nicht vor. Eine deutliche Unterscheidung der CBD von anderen Demenzformen ist durch die Liquordiagnostik bisher nicht möglich (Eller und Williams 2009; Constantinescu et al. 2009). Bislang sind keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert worden.

1.4.1.8 PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE (PSP)

Die progressive supranukleäre Blickparese (engl. progressive supranuclear palsy = PSP) gehört ebenso wie die MSA und die kortikobasale Degeneration zur Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome. Die Prävalenz wird auf 5 – 6,4/100000 Einwohner geschätzt (Schrag et al. 1999; Nath et al. 2001). Die Inzidenzrate in der Altersgruppe 50 – 99 Jahre beträgt 5,3/100000 Einwohner/Jahr und steigt mit zunehmendem Alter an. Die Überlebenszeit (Median) vom Symptombeginn beträgt 5,3 Jahre (Bower et al. 1997). Zu den klinischen Hauptmerkmalen zählen vertikale supranukleäre Blickparese, posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn sowie kognitive Dysfunktionen (Steele et al. 1964; Lubarsky und Juncos 2008). In der Liquordiagnostik fanden sich Normalwerte des totalen Tau-Protein (Urakami et al. 2001) bzw. leicht erniedrigte Werte für Amyloid β 1-42 (Noguchi et al. 2005). Die bisher hierzu veröffentlichten Studien konnten keine eindeutige Trennung zu anderen neurodegenerativen Demenzformen aufzeigen. Studien zu S-100- β - oder NSE-Konzentrationen bei PSP existieren bisher nicht (Eller und Williams 2009; Constantinescu et al. 2009). Diagnostische Konsensuskriterien wurden im Jahr 1996 veröffentlicht (Litvan et al. 1996).

1.4.1.9 NORMALDRUCKHYDROZEPHALUS (NPH)

Das Kennzeichen des NPH sind Erweiterungen der inneren Liquorräume, ohne dass ein deutlich erhöhter intrakranieller Druck vorliegt und die Kommunikation zwischen äußeren und inneren Liquorräumen gestört ist. Die typische klinische Trias des Krankheitsbildes besteht aus Gangstörung, kognitiven Defiziten und Harninkontinenz (Hakim und Adams 1965). Für die Diagnosestellung werden zwei der drei klinischen Kriterien verlangt (Hebb und Cusimano 2001). Die einmalige oder wiederholte Liquorpunktion und Entnahme von 30–50 ml Liquor (spinal-tap-Test) kann zu einer Besserung der klinischen Symptomatik, insbesondere der Gangstörung führen (Marmarou et al. 2005). Unterschieden wird ein primärer oder idiopathischer (iNPH) und ein sekundärer Normaldruckhydrozephalus (sNPH). Während sich der iNPH typischerweise ab der sechsten Lebensdekade manifestiert, kann der sekundäre NPH in jedem Lebensalter auftreten. In der cerebralen Bildgebung finden sich Erweiterung der Hirnventrikel (Adams et al. 1965) sowie periventrikuläre Signalanhebungen (Aygok et al. 2006). Bezüglich der Abgrenzung anderer Demenzformen erbringen spezifische Liquormarker wie totales Tau-Protein oder Amyloid β 1-42 bisher keinen eindeutigen

diagnostischen Nutzen (Lins et al. 2004; Agren-Wilsson et al. 2007; Kapaki et al. 2007; Gloeckner et al. 2008).

1.4.2 KAUSAL BEHANDELBARE ERKRANKUNGEN

1.4.2.1 STEROIDRESPONSIVE AUTOIMMUNENZEPHALOPATHIE / SREAT

Die SREAT ist definiert als eine nichtinfektiöse, vermutlich entzündliche Enzephalopathie, assoziiert mit einer autoimmunen Thyreoiditis (Chong et al. 2003; Castillo et al. 2006). Klinisch manifestiert sie sich in 10 – 30% der Fälle mit schlaganfallähnlichen, plötzlich einsetzenden fokalen, zum Teil multiplen, neurologischen Ausfällen oder zu 70 – 90% als schleichend progrediente Enzephalopathie mit zunehmenden epileptischen Anfällen oder einem Status epilepticus (Kothbauer-Margreiter et al. 1996; Chaudhuri und Behan 2003; Chong et al. 2003). Im Serum sind erhöhte Schilddrüsenautoantikörpertiter, typischerweise mikrosomale Antikörper (MAK) oder Thyreoglobulin-Antikörper (TAK), nachweisbar (Castillo et al. 2006). Die Diagnose erfordert den Beleg einer Besserung auf Kortikosteroide (Schäuble et al. 2003; Castillo et al. 2006). In der cerebralen MRT zeigen 20 – 30 % der Fälle in der T2-Wichtung erhöhte Signalintensitäten im Bereich des Marklagers (Chaudhuri und Behan 2003; Castillo et al. 2006). Im Liquor findet sich zu 70 – 90% eine unspezifische Einweißhöhung mit vereinzelter Zellzahlerhöhung, spezifische Marker existieren nicht (Chong et al. 2003; Schäuble et al. 2003; Castillo et al. 2006).

1.4.2.2 ENZEPHALITIS / CHRONISCH ENTZÜNDLICHE ENZEPHALOPATHIE

Die akute virale (Meningo-)Enzephalitis kann durch eine Vielzahl von Erregern verursacht werden und ist durch quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen charakterisiert. Hinzu kommen oft neurologische Herdsymptome wie fokale oder generalisierte Anfälle, (Hemi)paresen, aphasische, apraktische oder kognitive Störungen und häufig ein Meningismus. Dem Ganzen geht typischerweise ein katarrhalisches Prodromalstadium oder eine Allgemeinkrankheit voraus. In den westlichen Ländern schätzt man die Inzidenz auf 10 – 50/1 Million Einwohner/Jahr (Bassetti und Sturzenegger 1999). Im Jahr 2004 wurden in Deutschland 125 Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet (Donoso-Mantke et al. 2008). Die Liquorzellzahl ist erhöht bis 1000 Zellen/ μ l, Liquorprotein und -laktat steigen nur leicht an oder verbleiben im Normalbereich. Komplizierend kann ein postenzephalitisches Syndrom mit hirnorganischem Psychosyndrom und bleibenden neurologischen Defiziten, z. Bsp. einem

Parkinson-Syndrom, auftreten. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 kann sowohl bei akut als auch bei chronisch verlaufenden Enzephalitiden möglich sein (Hsich et al. 1996; Satoh J et al. 1999; Otto et al. 2002; van Everbroeck et al. 2003). Sehr hohe Tau-Konzentrationen (> 1300 pg/ml) waren bei akuten (Herpes-simplex) Enzephalitiden nachweisbar (van Everbroeck et al. 1999; Süßmuth et al. 2001). Eine chronische, viral bedingte Enzephalopathie (z. Bsp. HIV = human immunodeficiency virus; JC-Virus = Polyomavirus) kann mit einem demenziellen Syndrom einhergehen. Die durch das JC-Virus hervorgerufene progressive multifokale Leukenzephalopathie geht in der Regel mit unauffälligem Routineliquorbefund einher und zeigt einen rasch progredienten Verlauf (Weber und Major 1997; Weber 2008).

1.4.2.3 ALKOHOLISCHE ENZEPHALOPATHIE

Unter dem Begriff der alkoholischen Enzephalopathie werden die Wernicke-Enzephalopathie und das Korsakow-Syndrom subsumiert. Beide Krankheitsbilder sind Folge eines Vitamin-B1 (Thiamin)-Mangels und treten gehäuft bei chronischen Alkoholikern, aber auch bei anderen mit Thiaminmangel einhergehenden Erkrankungen auf (Sechi und Serra 2007; Donnino et al. 2007; Kopelman et al. 2009). Während die Wernicke-Enzephalopathie als ein akutes neuropsychiatrisches Krankheitsbild, einhergehend mit hirnnorganischen Psychosyndrom, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Augenmuskelparesen und cerebellären Störungen imponiert (Sechi und Serra 2007), tritt das Korsakow-Syndrom für gewöhnlich zeitlich nach einer Wernicke-Enzephalopathie als chronische Enzephalopathie mit Konfabulationen und amnestischen Psychosyndrom (Gedächtnis- und Orientierungsstörungen) in Erscheinung (Preuß und Soyka 1997; Knopelman et al. 2009). Die länderübergreifende Prävalenz wird für beide Erkrankungen mit durchschnittlich 2% angegeben (Torvik 1991), wobei in weltweiten postmortalen Studien die Zahlen länderabhängig variieren und in Deutschland 0,3 bis 0,8% betragen (Harper et al. 1995). Als typische bildmorphologische Veränderungen finden sich in der cerebralen MRT symmetrische Signalanhebungen im Bereich der Thalami, der Corpora mamillaria, der Vierhügelplatte und des Aquäduktes (Zuccoli et al. 2007; Sullivan und Pfefferbaum 2009). Im Liquor sind die Routineparameter in der Regel unauffällig (Matsushita et al. 2008). Das Tau-Protein kann normal (Morikawa et al. 1999), mäßig erhöht (Blasko et al. 2006) sowie im Rahmen einer akuten Symptomatik stark angestiegen sein (Matsushita et al. 2008). Einzelfälle mit Nachweis von 14-3-3 sind beschrieben (Otto et al. 2002).

1.4.2.4 LITHIUMINTOXIKATION

Im Rahmen einer Lithiummedikation, zum Beispiel zur Phasenprophylaxe von manischen Episoden im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung, kann unter bestimmten Begleitumständen (Suizidalität, Therapie mit Diuretika, vermehrter Flüssigkeitsverlust durch Fieber, Durchfall etc.) eine Intoxikation verursacht werden. Als cerebrale Symptome können hierbei Gedächtnis-, Konzentrations- und Orientierungsstörungen bis hin zum Koma, cerebelläre, pyramidale oder extrapyramidale Störungen sowie Myoklonien auftreten. Nicht selten imponiert der Krankheitsverlauf wie eine CJK (Smith und Kocen 1988; Casanova et al. 1996; Takahashi et al. 1997; Slama et al. 2000; Mouldi et al. 2006). Die Proteine 14-3-3 können nachweisbar sein (Heinemann et al. 2007).

1.4.2.5 WEITERE ENZEPHALOPATHIEN

Hier sind zunächst die Antiepileptika-induzierten Enzephalopathien (AID) zu nennen. Eine AID kann durch eine Vielzahl von Antiepileptika verursacht werden. Mehrere Fälle sind nach Einnahme von Valproinsäure, Phenytoin und Carbamazepin beschrieben. Sie entwickelt sich innerhalb von Tagen bis Wochen und zeichnet sich klinisch durch vorübergehende neurologische Störungen wie Hemiparesen, Pyramidenbahnzeichen, cerebelläre Symptome, Gesichtsfeldstörungen, neurootologische Ausfälle oder psychotische Zustände aus. Optional fällt eine Zunahme der Anfallsfrequenz auf. Laborchemisch charakteristisch sind die nicht toxischen Serumspiegel des Antiepileptikums. Die klinische Symptomatik ist nach Absetzen oder Reduktion des verantwortlichen Antiepileptikums innerhalb eines Tages bis zu wenigen Wochen reversibel (Hansen et al. 2010). Beispielhaft ist die Carbamazepin-Enzephalopathie anzuführen, die klinische Symptome einer CJK und einen positiven 14-3-3-Befund im Liquor aufweisen kann. Klinisch imponiert das Krankheitsbild mit Gedächtnisdefiziten, Verwirrtheit, Vigilanzminderung bis zum Koma, Hypersomnie, extrapyramidalen Symptomen und Myoklonien. Im EEG finden sich mittelschwere Allgemeinveränderungen und repetitive Spike-Wave-Komplexe (Bertram et al. 1998; Horvath et al. 2005). Auch Hypnotika aus der Gruppe der Barbiturate (z. Bsp. Phenobarbital) können eine CJK-ähnliche Enzephalopathie verursachen, die mit Nachweis von 14-3-3 einhergehen kann (Zerr et al. 1998). Urämische oder hepatische Enzephalopathien zeigen in Einzelfällen ebenfalls positives 14-3-3 sowie hohe Tau-Werte im Liquor (Cepek et al. 2005).

1.5 FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist zum einen, das Spektrum der Differentialdiagnosen der sporadischen CJK aufzustellen. Zum anderen sollen diese von der sporadischen CJK abgegrenzt werden, um durch den Ausschluss bestimmter Erkrankungen die Diagnose einer sCJK zu präzisieren. Schwerpunkt ist hierbei die Liquordiagnostik.

Es werden verschiedene Parameter betrachtet, die vornehmlich in der Diagnostik der sCJK, aber auch in der Abklärung anderer dementieller Prozesse Anwendung finden. Sowohl genetische und übertragbare Prionerkrankungen als auch atypisch verlaufende Formen der sporadischen CJK und der Differentialdiagnosen, die zum Teil eine veränderte Sensitivität und Spezifität der einzelnen diagnostischen Marker bedingen, können die Differenzierung erschweren. Ein besonderes Augenmerk soll unter anderem auf den Proteinen 14-3-3 liegen, deren Stellenwert in der Liquordiagnostik der sCJK und ihrer Differentialdiagnosen beurteilt werden soll. Interessant wird hierbei insbesondere sein, inwieweit die Berücksichtigung von Komorbiditäten bzw. Zweitentitäten zu einer deutlicheren Abgrenzung der sporadischen CJK von anderen dementiellen Prozessen beitragen kann. Darüber hinaus ist die Frage nach einer verbesserten Diagnostik der sporadischen CJK durch Kombination mehrerer Liquorparameter von speziellem Belang. Die Erarbeitung eines klinisch-diagnostischen Score, der die genannten Punkte beinhaltet, wird angestrebt. Da nicht nur die Abgrenzung zur sCJK, sondern auch die Diagnostik der einzelnen Differentialdiagnosen wiederkehrende Probleme darstellen, sollen ebenso die häufigen Differentialdiagnosen miteinander verglichen werden. Dabei ist die Differenzierung zwischen atypischen Erscheinungsformen einer Erkrankung gegenüber dem „klassischen“ Erkrankungsbild von großer Bedeutung.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIE ZUR EPIDEMIOLOGIE UND FRÜHERKENNUNG HUMANER SPONGIFORMER ENZEPHALOPATHIEN

Seit dem 1. Juni 1993 erfolgt die systematische Untersuchung der in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) durch die Göttinger Arbeitsgruppe zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien ähnlich der *CJK-surveillance* in anderen Ländern, initial in Form einer Studie, seit 2006 als Nationales Referenzzentrum (NRZ). Die Erhebung der Daten und gegebenenfalls deren Auswertung erfolgt entsprechend dem positiven Votum der Ethikkommission. Die Meldung der verdächtigen Patienten findet vorwiegend durch neurologische und psychiatrische Kollegen statt. Dabei werden Patienten gemeldet, die aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes, insbesondere einer raschen Progredienz, differentialdiagnostisch an eine CJK denken lassen. Daneben können auch auffällige Befunde technischer Zusatzuntersuchungen wie rhythmische Veränderungen im EEG oder verdächtige Veränderungen im cMRT zur Meldung führen. Bei der Meldung eines Verdachtsfalls der CJK wird zunächst von der meldenden Klinik Liquor des Patienten zur Bestimmung der Proteine 14-3-3 in das Konsiliarlabor für spongiforme Enzephalopathien nach Göttingen gesendet. Anschließend erfolgt eine telefonische Befundbesprechung durch einen Projektarzt mit den behandelnden Ärzten zur näheren Einordnung des Befundes in den klinischen Kontext und bei weiter bestehendem Verdacht gegebenenfalls eine Untersuchung des Patienten durch einen Arzt der Arbeitsgruppe.

Der Einschluss der Patienten erfolgt demnach nach Vorliegen der Liquordiagnostik, so dass der Nachweis der Proteine 14-3-3 häufig zum Studieneinschluss der Patienten führt und 14-3-3 als eine Art Screeningparameter wirkt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, CJK-Fälle mit (noch) nicht typischer klinischer Symptomatik zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen und *andere* Erkrankungen mit Nachweis der Proteine 14-3-3 zu entdecken, führt aber bei den *anderen* Fällen zu einer Selektion hin zu 14-3-3-positiven Patienten.

Hat ein Studieneinschluss stattgefunden, erhebt einer der Projektärzte eine ausführliche Anamnese mit dem behandelnden Arzt und den Angehörigen sowie einen klinisch-neurologischen Untersuchungsstatus des Patienten in der meldenden Klinik, im Pflegeheim oder bei dem Patienten zu Hause. Ist der Patient neuropsychologisch testbar, so objektiviert der Projektarzt die Demenz unter Anwendung des Mini-Mental-Tests. Die Diagnose einer Demenz wird vorgenommen, wenn die erreichte Gesamtpunktzahl unter 24 von maximal

möglichen 30 Punkten liegt und/oder aufgrund der Anamnese eine dementielle Entwicklung zu verzeichnen ist. Daneben werden die Krankenakte kopiert sowie Kopien relevanter diagnostischer Untersuchungen (EEG, MRT, Laborwerte) asserviert. In Zusammenschau der Anamnese, des klinischen Untersuchungsbefundes sowie der Ergebnisse der technischen Untersuchungen wird entsprechend den diagnostischen Kriterien (Zerr et al. 2000b) die Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen sCJK bzw. einer *anderen* Erkrankung gestellt (Tabelle 2.1). Mittlerweile sind neue Klassifikationskriterien veröffentlicht, die typische Veränderungen in der cMRT mit in die diagnostischen Kriterien integrieren und diese dem Nachweis von PSWC im EEG bzw. der Proteine 14-3-3 im Liquor gleichstellen (Zerr et al. 2009). In dieser Arbeit fanden noch die Kriterien von Zerr et al. (2000b) Anwendung.

In allen Fällen werden telefonisch Daten zum weiteren Verlauf der Patienten gesammelt, um Änderungen der klinischen Symptomatik und Ergebnisse weiterer technischer Zusatzuntersuchungen zu erfassen und gegebenenfalls eine Umklassifizierung vorzunehmen. Angestrebt wird eine neuropathologische Sicherung der Verdachtsdiagnose mittels Hirnbiopsie/Autopsie. Die Diagnose einer sicheren sporadischen CJK kann nur durch den neuropathologischen Nachweis des pathologischen PrP^{Sc} sowie spongiformer Degeneration, Neuronenverlust und astrozytärer Gliose gestellt werden.

Tabelle 2.1: Klassifikationskriterien der sCJK (Zerr et al. 2000b)

SICHER	<ul style="list-style-type: none"> - neuropathologisch bestätigt und/oder - immunzytochemisch bestätigt und/oder - Prion-Protein-positiv (Westernblots) und/oder - SAF (Scrapie-assoziierte Fibrillen)/prion rods positiv
WAHRSCHEINLICH	<ul style="list-style-type: none"> - progressive Demenz und mindestens zwei von den folgenden vier klinischen Erscheinungsformen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Myoklonus 2. visuelle oder cerebelläre Symptome 3. pyramidale/extrapyramidale Störungen 4. akinetischer Mutismus - typische EEG-Veränderungen (periodische Sharp- and Slow-Wave- Komplexe [PSWC]) oder - Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor bei Demenzdauer < 2 Jahren
MÖGLICH	<ul style="list-style-type: none"> - progressive Demenz von weniger als 2 Jahren und mindestens 2 von den oben genannten 4 klinischen Erscheinungsformen, jedoch: <ul style="list-style-type: none"> - kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG bzw. - keine Liquoruntersuchung oder negativer 14-3-3 Befund
ANDERE	<ul style="list-style-type: none"> - oben genannte Kriterien sind nicht vollständig erfüllt

2.2 LIQUORDIAGNOSTIK

Die Bestimmung der Liquorparameter Protein 14-3-3, Tau-Protein, neuronenspezifische Enolase, Protein S 100 β sowie Amyloid β 1-42 erfolgte wie nachstehend beschrieben.

2.2.1 WESTERN-BLOT ZUR 14-3-3-BESTIMMUNG

Die Proteine 14-3-3 wurden im Göttinger Referenzlabor durch ein Western-Blot-Verfahren nachgewiesen. Western-Blot bezeichnet die Übertragung von Proteinen auf eine Trägermembran, die anschließend über unterschiedliche Reaktionen nachgewiesen werden können. Vor dem eigentlichen Western-Blot wird das Proteingemisch mit Hilfe einer Gelelektrophoresetechnik in einer Trägermatrix (zum Beispiel SDS-PAGE, CN-PAGE, isoelektrische Fokussierung, 2D-Gelelektrophorese) entsprechend ihrer Größe, Ladung oder anderen Eigenschaften aufgetrennt.

Im Göttinger Labor wurden 30 μ l Liquor mit 10 μ l Auftragspuffer vermischt und für 5 Minuten bei 95°C in einem Eppendorf-Gefäß erhitzt. Es erfolgte die Trennung der Proben mittels Gelelektrophorese (100 Volt über 2 Stunden) und anschließend die Übertragung auf Nitrozellulose. Zur Immunfärbung wurden die Proben für eine Stunde bei Raumtemperatur in einem Gemisch (0,2 % Tween 20, 5 g eines 5%igen fettfreien Trockenmilchpulvers, 100 ml PBS) inkubiert und danach mit dem primären Antikörper 14-3-3- β (K19) über Nacht bei 4°C in dem oben genannten Gemisch in einer Verdünnung von 1:2000 nochmals inkubiert. Nach Inkubation mit dem sekundären Antikörper (Peroxidase-konjugierter Anti-Kaninchen-Antikörper) im Verhältnis 1:10000 wurde das Antigen mittels einer Farbreaktion sichtbar gemacht. Bei jeder Bestimmung der Proteine 14-3-3 wurden eine Positiv-Kontrolle eines Patienten mit sCJK und eine Negativ-Kontrolle auf das Gel mit aufgetragen.

2.2.2 ELISA ZUR BESTIMMUNG VON TAU-PROTEIN, NSE, S 100 β UND A β 1-42

Die Bestimmung des Tau-Proteins, der NSE, des Protein S 100 β sowie des Amyloid β 1-42, weiterer Surrogatmarker der sCJK, erfolgte im Göttinger Referenzlabor durch die ELISA-Technik (Ezyme-linked Immunsorbent Assay).

Der ELISA wurde zuerst von Engvall und Perlmann für die quantitative Bestimmung von Antigenen (1971) beziehungsweise von Antikörpern (1972) beschrieben. Das Prinzip des ELISA beruht darauf, dass sich Antigen-Antikörper-Reaktionen durch Markierung einer

dieser beiden Komponenten mit einem Enzym sichtbar machen lassen, indem die Enzymaktivität durch eine Farbreaktion gemessen wird. Auf diese Weise können Antigene und Antikörper qualitativ und quantitativ bestimmt werden.

Das Tau-Protein im Liquor wurde mit dem Festphasen-Enzymimmunoassay INNOTEST® hTAU AG der Firma INNOGENETICS® bestimmt. Die Durchführung erfolgte entsprechend Herstellerprotokoll. Bei diesem Assay wird das menschliche Tau-Protein durch den ersten monoklonalen Antikörper (AT120) in der Festphase gebunden. Die Liquorproben werden in 25- μ l-Mengen zugegeben und anschließend mit zwei biotinylierten Tau-spezifischen monoklonalen Antikörpern (HT7 und BT2) inkubiert. Die drei monoklonalen Antikörper erkennen verschiedene Epitope auf dem Tau-Protein. Diese Antikörper werden danach durch Peroxidase-markiertes Streptavidin nachgewiesen. Bei Zugabe von Substrat-Gebrauchslösung färben sich die positiven Proben blau. Die Reaktion wird durch Zugabe von Schwefelsäure unterbrochen, was zu einer gelben Verfärbung führt. Die Extinktion wird dann bei 450 nm gemessen.

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) im Liquor wurde mit einem zweiseitigen immunluminometrischen Assay LIAISON® NSE der Firma DiaSorin S.p.A bestimmt. Die Durchführung erfolgte entsprechend Herstellerprotokoll. Für die Beschichtung der Festphase (Magnetpartikel) und für den Tracer werden monoklonale Antikörper verwendet. Während der Inkubation wird das in Probe und Kalibrator enthaltene NSE gleichzeitig vom Festphasenantikörper und Tracerantikörper gebunden. Mittels der induzierten Chemilumineszenzreaktion werden die NSE-Testergebnisse erzeugt.

Die Bestimmung des Protein S 100 β im Liquor erfolgte mit dem zweiseitigen immunluminometrischen Assay LIAISON® der Firma DiaSporin S.p.A. Die Durchführung erfolgte entsprechend Herstellerprotokoll. Für die Beschichtung der Festphase (Magnetpartikel) werden zwei monoklonale Antikörper verwendet. Für den Tracer wird ein monoklonaler Antikörper eingesetzt, der mit einem Isoluminolderivat markiert ist. Mittels der induzierten Chemilumineszenzreaktion werden die S-100- β -Testergebnisse erzeugt.

Das Amyloid β 1-42 wurde mit dem Festphasen-Enzymimmunoassay INNOTEST® Amyloid $\beta_{(1-42)}$ der Firma INNOGENETICS® bestimmt. Die Durchführung erfolgte entsprechend Herstellerprotokoll. Bei diesem Assay wird zunächst das Amyloidpeptid durch den ersten monoklonalen Antikörper (AT120) in der Festphase gebunden. Die Liquorproben werden in 25- μ l-Mengen hinzugegeben und anschließend mit einem biotinylierten Antikörper (3D6) inkubiert. Dieser Antikörper wird danach durch Peroxidase-markiertes Streptavidin nachgewiesen. Bei Zugabe von Substrat-Gebrauchslösung färben sich die positiven Proben

blau. Die Reaktion wird durch Zugabe von Schwefelsäure unterbrochen, was zu einer gelben Verfärbung führt. Die Extinktion wird dann bei 450 nm gemessen.

2.3 HUMANGENETIK

Mit der genetischen Untersuchung werden pathologische Mutationen im Prionprotein-Gen (*PRNP*) nachgewiesen, ebenso kommt es zum Nachweis stummer Mutationen (zum Beispiel A117A). Bei einer stummen Mutation wird zwar die Base eines Codons verändert, da aber einige Aminosäuren durch mehrere Basentriplets codiert werden, führt dies nicht zwangsläufig zu einer veränderten Aminosäuresequenz, so dass weder Struktur noch Funktion des jeweiligen Proteins verändert werden. Des Weiteren kann mit einer genetischen Untersuchung eine Aufschlüsselung des Polymorphismus am Codon 129 im *PRNP* erfolgen. Zur molekulargenetischen Untersuchung wird aus Vollblut oder Lymphozyten DNA isoliert, in Ausnahmefällen aus Hirngewebe. Ausgehend von der DNA wird der proteinkodierende Teil („open reading frame“, ORF) von *PRNP* (*PRNP*-ORF) durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit Hilfe synthetischer Oligonukleotide amplifiziert. Standardbedingungen für die Durchführung der PCR sind 250 ng der jeweiligen DNA, 1 µmol eines jeden Primers, 0,25 mM MgCl₂, 0,3 µl der Taq-DNA-Polymerase (Qiagen AG, Basel, Schweiz) und ein kommerziell erwerblicher PCR-Puffer (Qiagen) in einem Gesamtvolumen von 25 µl. Nach der ersten Denaturierungsstufe (3 Minuten bei 94 °C) werden die Proben 35 Amplifikationszyklen (20 Sekunden bei 94°C, 20 Sekunden bei 53°C und 120 Sekunden bei 72°C) in einem Perkin Elmer GeneAmp 9700 ausgesetzt. Für die Amplifizierung des ORF des Prionprotein-Gens werden folgende Primer benutzt: HM-1 (TGGCGAACCTTGGCTGCTG) und KH-13 (CCTCATCCCCTACTATCAGGAAG).

Die Analyse erfolgt mittels direkter Sequenzierung der PCR-Produkte. Dazu muss zunächst über eine weitere PCR an den nicht-kodierenden Enden des *PRNP*-ORFs Gegensequenzen für diejenigen Oligonukleotide eingeführt werden, die in der Sequenzierungsreaktion eingesetzt werden. Zur Sequenzierung des PCR-Produktes werden folgende Primer verwendet: HM-1, KH-13, CH-7 (TCAGTGGCACAAGCCCAGTA) und CH-8 (GTACTCGTCCGGGGAG-TATG). Nach der Reinigung der PCR-Produkte erfolgt dann die enzymatische Sequenzierung im sogenannten „Cycle-Sequencing“-Verfahren mit Hilfe von vier synthetischen Oligonukleotiden, die mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert werden. Danach werden die Produkte über ein denaturierendes Polyacrylamidgel elektrophoretisch aufgetrennt und über ein automatisches System die Fluoreszenzsignale erfasst und in eine DNA-Sequenz

umgewandelt. Die einzelnen Reaktionen eines Patienten (in der Regel vier: eine für jedes markierte Oligonukleotid) werden anschließend durch Software unterstützt miteinander verglichen und auf heterozygote Positionen hin untersucht. Bei einer Detektierung einer pathogenen Mutation wird die gesamte Analyse beginnend mit der Extraktion der genomischen DNA wiederholt. Im Falle bestimmter Mutationen (Insertionen, Deletionen) oder der Situation, dass eine pathogene Mutation zusammen mit einer Heterozygotie am Codon 129 auftritt, müssen die beiden Allele eines Patienten vor der Sequenzanalyse vereinzelt werden. Dies geschieht durch Klonierung der beiden Allele in einem bakteriellen Vektor mit nachfolgender Sequenzanalyse. Mindestens drei unabhängige Klone eines Patienten werden dafür sequenziert.

Angehörige oder gesetzliche Vertreter entscheiden, ob eine Blutuntersuchung zur genetischen Diagnostik durchgeführt werden darf. Wenn von ihnen gewünscht, kann im Anschluss daran eine Ergebnismitteilung durch eine genetische Beratungsstelle erfolgen. Hierzu wird den betreffenden Personen beim Besuch der Patienten vor Ort ein Formular über eine Einwilligung zur Blutuntersuchung und ein Formular über eine Einwilligung zur Ergebnismitteilung durch eine genetische Beratungsstelle vorgelegt.

2.4 DAS UNTERSUCHTE PATIENTENKOLLEKTIV – KATAMNESE

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Patienten, die im Zeitraum vom 30. August 1999 bis zum 25. Februar 2004 von der Göttinger Arbeitsgruppe untersucht und der Gruppe der *anderen* Erkrankungen zugeordnet wurden. Es handelt sich also um Patienten, die nicht die klinischen Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche sCJK erfüllten (Vergleich Kapitel 2.1; Tabelle 2.1). Zur weiteren Untersuchung dieses Patientenkollektivs sollte durch Erhebung weiterer klinischer Daten im Verlauf, gegebenenfalls Durchführung ergänzender Untersuchungen und Evaluation der erfassten klinischen und technischen Befunde eine Differentialdiagnose ermöglicht werden. Als Ausgangsbasis der vorliegenden Arbeit dienten zum einen die klinisch-neurologischen Untersuchungsergebnisse, die nach der Meldung eines Verdachtsfalls von einem Projektarzt erhoben wurden, zum anderen der epidemiologische Fragebogen der Fall-Kontroll-Studie, der mit den Angehörigen bei Studienbeginn ausgefüllt wurde. Die anamnestischen Angaben definierten den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome. Im nächsten Schritt wurden die Abschlussbriefe aus den meldenden Kliniken und Kontaktadressen der weiter behandelnden Ärzte angefordert. Nach den Klinikaufenthalten wurden über die aktuell betreuenden Ärzte Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf

und den Verbleib des Patienten telefonisch erfragt. Die aktuelle klinisch-neurologische Symptomatik und eine Änderung dieser Symptome seit Studieneinschluss standen im Vordergrund. Auch das Hinzutreten weiterer diagnostischer Ergebnisse oder die Anregung zu einer weiteren Untersuchung, beispielsweise einer erneuten Liquordiagnostik, war von großer Bedeutung zur Diagnosestellung. Ergänzend wurde zum Teil auch Kontakt zu dem Angehörigen aufgenommen, der zuvor mit einem Studienarzt den epidemiologischen Fragebogen ausgefüllt hatte. In einigen wenigen Fällen konnten die Betroffenen selbst über den Verlauf ihrer Erkrankung Auskunft geben. Bei Patienten in finalen Stadien wurde mit dem behandelnden Arzt über die Möglichkeit einer Autopsie gesprochen und er wurde gebeten, die Angehörigen auf eine mögliche pathologische Diagnosesicherung aufmerksam zu machen. Bei einigen Patienten wurde nach der Meldung an das NRZ in Göttingen und der klinischen Klassifikation eine Autopsie durchgeführt, deren Ergebnisse ebenfalls in die Auswertung eingingen. Die Diagnosestellung erfolgte in Zusammenschau aller (aktualisierten) Befunde unter der Anwendung von etablierten klinischen Klassifikationskriterien (zum Beispiel NINCDS-ADRDA bei Morbus Alzheimer [McKhann et al. 1984], NINDS-AIREN bei vaskulärer Demenz [Roman et al. 1993]) oder aufgrund des genetischen oder neuropathologischen Befundes. In Anlehnung an Danek et al. (2003) wurden die Patienten entsprechend der Ursache ihres dementiellen Syndroms bzw. anhand der zugrunde liegenden Erkrankung in die Gruppen primär-neurodegenerativ (PND), cerebrovaskulär (CBV), metabolisch/toxisch (MET), entzündlich (ENT) und Tumor-assoziiert (TUA) eingeteilt. Im Fall entzündlicher, metabolisch/toxischer oder Tumor-assoziiierter Erkrankungen ist die dementielle Entwicklung bei Behandlung der eigentlichen Grunderkrankung potentiell reversibel und wird auch als sekundäre Demenz bezeichnet. Die Erkrankungen dieser drei Gruppen wurden aufgrund dessen als kausal behandelbar, die primär-neurodegenerativen, cerebrovaskulären sowie Prionerkrankungen aufgrund der nur symptomatischen Therapiemöglichkeiten als nicht kausal behandelbar bezeichnet.

2.5 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN DES MORBUS ALZHEIMER

Um aus der Gruppe der *anderen* Erkrankungen eine große Anzahl möglicher Patienten mit Morbus Alzheimer erkennen zu können und um Fälle, die ein untypisches klinisches Erscheinungsbild aufwiesen, nicht zu übersehen, erfolgte die Anwendung der NINCDS-ADRDA-Work-Group-Kriterien (McKhann et al. 1984); (Tabelle 2.5). Sie zeigten eine hohe Sensitivität (92%) bei geringer Spezifität (65%) für die Diagnose der Alzheimerdemenz

(Kukull et al. 1990). Die darin geforderte Dokumentation der Demenz durch den Mini-Mental-Test oder andere Screening-Tests sowie die Bestätigung durch standardisierte neuropsychologische Tests konnte nicht in allen Fällen erfüllt werden. Sprachen Anamnese und/oder klinische Angaben der behandelnden Ärzte aber eindeutig für das Vorliegen einer Demenz, wurde dies entsprechend dem Vorliegen einer solchen gewertet. Im Juli 2007 wurden überarbeitete Klassifikationskriterien für die Diagnose des Morbus Alzheimer vorgestellt (Dubois et al. 2007). Die dort beschriebenen und in die Kriterien eingegangenen Untersuchungsmethoden (cMRT, PET, Bestimmung von Liquorparametern [Amyloid β 1-42, totales Tau-Protein]) fanden in dieser Arbeit ebenfalls Berücksichtigung. Neben den neuropathologisch gesicherten Fällen wurden sowohl die Patienten mit begründeten Verdacht auf Morbus Alzheimer als auch die klinisch unklaren Fälle klassifiziert.

Table 2.5: NINCDS-ADRDA-Work-Group-Kriterien für die klinische Diagnose des Morbus Alzheimer (McKhann et al. 1984)

<p>I. Die Kriterien für die klinische Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN ALZHEIMER-DEMENZ beinhalten:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Demenz, beruhend auf klinischer Untersuchung, durch Mini-Mental-Test, Blessed Dementia Scale oder ähnliche Screening-Tests dokumentiert und durch neuropsychologische Tests bestätigt; - Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen; - progressive Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen; - keine Störung des Bewusstseins; - Beginn zwischen 40. und 90., meist nach dem 65. Lebensjahr; - keine systemischen oder anderen cerebralen Erkrankungen, die ursächlich für die progressiven Defizite in Gedächtnis und kognitiver Funktionen sein könnten
<p>II. Die Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN ALZHEIMER-DEMENZ wird unterstützt durch:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - progressive Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen wie Sprache (Aphasie), motorische Fähigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie); - eingeschränkte Aktivitäten des täglichen Lebens und Verhaltensauffälligkeiten; - positive Familienanamnese für ähnliche Erkrankungen, besonders bei neuropathologischer Bestätigung; - unauffällige Ergebnisse der Routineliquordiagnostik; - normales EEG-Muster oder unspezifische Änderungen wie z. Bsp. vermehrt langsame Wellen; - Nachweis einer progredienten cerebralen Atrophie mittels wiederholter CT-Untersuchungen

<p>III: Andere klinische Symptome, vereinbar mit einer WAHRSCHEINLICHEN ALZHEIMER-DEMENZ, wenn andere Ursachen der Demenz ausgeschlossen sind, beinhalten:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zwischenzeitlich stabiles Niveau im Krankheitsverlauf; - assoziierte Symptome wie Depression, Insomnie, Inkontinenz, Wahnvorstellungen, Illusionen, Halluzinationen, katastrophale verbale, emotionale oder physische Ausbrüche, sexuelle Störungen und Gewichtsverlust; - andere neurologische Auffälligkeiten bei einigen Patienten, besonders bei fortgeschrittener Krankheitsdauer einschließlich motorischer Störungen wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen; - epileptische Anfälle in fortgeschrittenen Stadien; - altersentsprechendes CT
<p>IV. Symptome, die die Diagnose WAHRSCHEINLICHE ALZHEIMER-DEMENZ unsicher oder unwahrscheinlich machen, sind:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - plötzlicher, apoplektiformer Beginn; - fokal-neurologische Symptome wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldverlust und Koordinationsstörungen früh im Krankheitsverlauf; - epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder sehr früh im Krankheitsverlauf
<p>V. Klinische Diagnose einer MÖGLICHEN ALZHEIMER-DEMENZ:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - kann gestellt werden auf der Basis eines dementiellen Syndroms, bei Fehlen anderer neurologischer, psychiatrischer oder systemischer Erkrankungen, welche eine Demenz verursachen können und ein abweichendes Krankheitsbild zu Beginn oder im klinischen Verlauf zeigen; - kann gestellt werden bei Vorhandensein einer zweiten systemischen oder cerebralen Erkrankung, welche eine Demenz verursachen kann, aber nicht der Grund der aktuellen dementiellen Entwicklung ist; - und sollte zu Forschungszwecken gestellt werden, wenn allmählich fortschreitende schwere kognitive Defizite vorliegen ohne eine andere erkennbare Ursache hierfür
<p>VI. Kriterien für die Diagnose einer SICHEREN ALZHEIMER-DEMENZ sind:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - die klinischen Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz und der histopathologische Beleg durch Biopsie oder Autopsie
<p>VII. Klassifikation der ALZHEIMER-DEMENZ für Forschungszwecke sollte bestimmte Eigenschaften der Erkrankung berücksichtigen, die zur Differenzierung von Subtypen beitragen, zum Beispiel:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - familiäre Häufung; - Beginn vor dem 65. Lebensjahr; - vorhandene Trisomie 21 und - Koexistenz anderer relevanter Erkrankung wie zum Beispiel Morbus Parkinson

2.6 KLASSEIFIKATIONSKRITERIEN DER VASKULÄREN DEMENZEN

Die NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS], Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [AIREN])-Kriterien wurden zur Klassifizierung der vaskulären Demenz verwendet (Tabelle 2.6). Die darin geforderte Dokumentation der Demenz durch standardisierte neuropsychologische Tests konnte nicht in allen Fällen erfüllt werden. Sprachen anamnestic Hinweise und/oder klinische Angaben der behandelnden Ärzte aber eindeutig für das Vorliegen einer Demenz, wurde dies entsprechend dem Vorliegen einer solchen gewertet. Neben den

neuropathologisch gesicherten Fällen wurden sowohl die Patienten mit begründetem Verdacht auf eine vaskuläre Demenz als auch die klinisch unklaren Fälle klassifiziert.

Table 2.6: NINDS-AIREN-Kriterien für die klinische Diagnose der vaskulären Demenz (Roman et al. 1993)

<p>I. Die Kriterien für die klinische Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN VASKULÄREN DEMENZ beinhalten:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Demenz definiert als Abbau kognitiver Fähigkeiten von einem früheren höheren Niveau, manifestiert als Beeinträchtigung des Gedächtnisses und von zwei oder mehr kognitiven Bereichen (Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, motorische Fähigkeiten), vorzugsweise begründet auf der klinischen Untersuchung und dokumentiert durch neuropsychologische Testverfahren; die Defizite sollten schwer genug sein, um die Aktivitäten des täglichen Lebens zu beeinträchtigen und nicht allein durch die körperlichen Behinderungen infolge der Apoplexie auftreten; - Ausschlusskriterien: Fälle mit Bewusstseinsstörungen, Delir, Psychose, schwerer Aphasie oder größeren sensomotorischen Beeinträchtigungen, die neuropsychologische Tests ausschließen; ferner ausgeschlossen sind systemische oder andere cerebrale Erkrankungen (wie z. Bsp. Morbus Alzheimer), die selbst die Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der kognitiven Fähigkeiten bedingen könnten; - cerebrovaskuläre Erkrankung, definiert durch das Vorhandensein von fokalneurologischen Defiziten wie Hemiparese, peripherer Fazialisparese, positivem Babinski-Zeichen, sensorischen Defiziten, Hemianopsie und Dysarthrie, vereinbar mit der Apoplexie (mit oder ohne Anamnese für Apoplexie), und Vorhandensein entsprechender cerebrovaskulärer Veränderungen in der cerebralen Bildgebung (CT oder MRT) einschließlich multipler größerer Infarkte oder einzelner strategischer Infarkte (Gyrus angularis, Thalamus oder A. cerebri ant. et post. Stromgebiet) ebenso wie multiple Lakunen der Basalganglien und der weißen Substanz oder ausgeprägte periventrikuläre Marklagerschädigungen oder Kombinationen hiervon; - eine Verbindung zwischen den beiden o.g. Störungen, die sich durch das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Punkte äußert: <ul style="list-style-type: none"> - Beginn der Demenz innerhalb von 3 Monaten nach stattgehabtem Apoplex, plötzliche Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten oder fluktuierend auftretende kognitive Defizite mit stufenweiser Verschlechterung
<p>II. Klinische Symptome, vereinbar mit der Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN VASKULÄREN DEMENZ, sind:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - frühes Auftreten einer Gangstörung (kleinschrittiger Gang, apraktisch-ataktischer oder parkinsonoider Gang); - häufige Stürze u. G. und Gangunsicherheit in der Anamnese; - frühes Auftreten einer Harninkontinenz ohne zugrunde liegende urologische Erkrankung; - Pseudobulbärparalyse, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Abulie, Depression, Affektlabilität oder andere subkortikale Störungen einschließlich psychomotorischer Verlangsamung und gestörter Exekutivfunktionen

<p>III. Symptome, die die Diagnose einer VASKULÄREN DEMENZ unsicher oder unwahrscheinlich machen:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - frühes Auftreten und zunehmende Verschlechterung von Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen wie Sprache (sensorische Aphasie), motorischer Fähigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmungsvermögen (Agnosie) ohne Vorliegen entsprechender fokaler Läsionen in der cerebralen Bildgebung; - Fehlen anderer fokal-neurologischer Symptome außer den kognitiven Beeinträchtigungen; - Fehlen cerebrovaskulärer Läsionen in der cerebralen Bildgebung (CT, MRT)
<p>IV. Die klinische Diagnose einer MÖGLICHEN VASKULÄREN DEMENZ:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - kann gestellt werden im Falle von Patienten mit Demenz und fokal-neurologischen Symptomen, bei denen eine cerebrale Bildgebung zur Bestätigung der VD fehlt; oder wenn ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der Demenz und Apoplex fehlt; oder bei schleichendem Beginn und schwankendem Verlauf (stabiles Niveau oder Besserung) der kognitiven Defizite, insofern Anzeichen einer relevanten VD bestehen
<p>V. Kriterien für die Diagnose einer SICHEREN VASKULÄREN DEMENZ sind:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - erfüllte klinische Kriterien einer WAHRSCHEINLICHEN vaskulären Demenz; - der histopathologische Nachweis einer VD durch Biopsie oder Autopsie; - Fehlen von neurofibrillären Bündeln und neuritischen Plaques, die das altersentsprechende Maß überschreiten; - Fehlen anderer klinischer oder pathologischer Veränderungen, die eine Demenz verursachen können
<p>VI. Der Klassifikation der VASKULÄREN DEMENZ zu Forschungszwecken können zugrunde liegen:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - klinische, radiologische und neuropathologische Veränderungen, für Subkategorien oder eindeutig definierte Zustände wie kortikale oder subkortikale Demenz, und Morbus Binswanger; - die Bezeichnung „AD mit VD“ sollte Patienten vorbehalten werden, die die klinischen Kriterien einer MÖGLICHEN Alzheimer-Demenz erfüllen, aber auch klinische oder radiologische Hinweise für eine VD bieten; herkömmlicherweise wurden diese Patienten in epidemiologische Studien unter der Diagnose „vaskuläre Demenz“ aufgenommen; die bisherige Bezeichnung „Mischdemenz“ sollte vermieden werden

2.7 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN DER LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENTZ

Die Kriterien zur Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz wurden 1996 von McKeith und Kollegen aufgestellt und in den Jahren 1999 und 2005 modifiziert (Tabelle 2.7). Neben den neuropathologisch gesicherten Fällen wurden sowohl die Patienten mit begründeten Verdacht auf eine Lewy-Körperchen-Demenz als auch die klinisch unklaren Fälle klassifiziert. Die Einordnung in die Erkrankungsgruppen Lewy-Körperchen-Demenz oder Parkinson-Demenz-Komplex (ebenfalls definiert in den Kriterien; Tabelle 2.7, Abschnitt 6) wurde gemäß den Klassifikationskriterien vorgenommen.

Tabelle 2.7: Kriterien für die klinische Diagnose einer möglichen und wahrscheinlichen Lewy-Körperchen-Demenz (McKeith et al. 2005)

<p>1. Zentrale Merkmale (entscheidend für die Diagnose einer MÖGLICHEN oder WAHRSCHEINLICHEN LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ)</p>	<p>- Demenz definiert als progredienter kognitiver Abbau in dem Ausmaß, dass normale soziale oder berufliche Funktionen beeinträchtigt werden; - prominente oder persistierende Gedächtnisstörungen müssen nicht zwangsläufig in frühen Krankheitsstadien auftreten, werden aber normalerweise mit Fortschreiten der Erkrankung offensichtlich; - Testdefizite in Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten können im Vordergrund stehen</p>
<p>2. Kernsymptome (zwei sind nötig für die Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN, eins für MÖGLICHE LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ)</p>	<p>- fluktuierende Symptomatik (vor allem Kognition, Aufmerksamkeit und Bewusstsein); - wiederkehrende visuelle Halluzinationen, die typischerweise szenisch und detailliert sind; - extrapyramidale Symptomatik</p>
<p>3. Hinweisende Symptome (wenn eines oder mehr dieser Symptome vorhanden ist bei gleichzeitig einem oder mehreren vorliegenden Kernsymptomen, dann Diagnose WAHRSCHEINLICHE LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ möglich; ohne Vorhandensein von Kernsymptomen sind eines oder mehrere dieser Symptome ausreichend für die Diagnose MÖGLICHE LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ (eine WAHRSCHEINLICHE LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ sollte nicht allein auf der Basis von hinweisenden Symptomen gestellt werden)</p>	<p>- Störungen des REM-Schlafes; - schwere Neuroleptika-Überempfindlichkeit; - geringer Dopamintransporteraufnahme im Bereich der Basalganglien, darstellbar in SPECT oder PET</p>
<p>4. Unterstützende Symptome (üblicherweise vorhanden, aber keine diagnostische Spezifität)</p>	<p>- rezidivierende Stürze und Synkopen; - vorübergehender, plötzlicher Bewusstseinsverlust; - schwere autonome Dysfunktion, zum Beispiele orthostatische Hypotonie, Harninkontinenz; - Halluzinationen in anderen Modalitäten; - systematisierte Wahnvorstellungen; - Depression; - relativ erhaltene Struktur der medialen Temporallappen in CT/MRT; - allgemein verringerte Aufnahme in Perfusions-SPECT/-PET mit reduzierter Aktivität im Bereich der Temporallappen; - abnormale (niedrige) Aufnahme in der MIBG-Myokarkszintigraphie; - Betonung langsamer Wellen im EEG mit vorübergehend scharfen Wellen im Bereich der Temporallappen</p>
<p>5. Die Diagnose einer LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ ist weniger wahrscheinlich:</p>	<p>- bei Vorliegen einer cerebrovaskulären Erkrankung, ersichtlich durch fokale-neurologische Symptome oder cerebrale Bildgebung; - bei Vorliegen irgendeiner anderen körperlichen oder cerebralen Erkrankung, die teilweise oder in Gänze für das klinische Bild verantwortlich ist; - wenn die extrapyramidale Symptomatik erstmalig in einem Stadium schwerer Demenz zu Tage tritt</p>

6. Zeitlicher Ablauf der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - eine DLB sollte diagnostiziert werden, wenn die Demenz vor oder zeitgleich mit der extrapyramidalen Symptomatik (wenn vorhanden) auftritt; - die Bezeichnung Parkinson-Demenz-Komplex (PDD) sollte verwendet werden, um eine auftretende Demenz im Kontext einer länger bestehenden Parkinson-Erkrankung zu beschreiben; - in der Praxis sollte die Bezeichnung verwendet werden, die am besten die klinische Situation beschreibt; dabei sind Obergriffe wie Lewy-Body-Erkrankung oftmals hilfreich; - zu Forschungszwecken, die eine Unterscheidung zwischen DLB und PDD notwendig machen, wird empfohlen, die bestehende 1-Jahresgrenze zwischen Beginn der Demenz und Auftreten der extrapyramidalen Symptomatik weiter als Kriterium zu verwenden; die Einführung anderer Zeiträume wird nur die Sammlung von Daten und den Vergleich von Studien erschweren; - in Forschungsvorhaben, die neuropathologische und klinische Studien beinhalten, sollten beide klinische Phänotypen gemeinsam betrachtet werden unter Kategorien wie Lewy-Body-Erkrankung oder α-Synukleinopathie
-----------------------------------	---

2.8 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN WEITERER DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Im Folgenden werden Leitlinien und Klassifikationskriterien benannt, die die Grundlage für die Diagnose weiterer Differentialdiagnosen bildeten. Neben den neuropathologisch gesicherten Fällen wurden sowohl die Patienten mit begründeten Verdacht auf die jeweilige Erkrankung als auch die klinisch unklaren Fälle klassifiziert.

Die frontotemporale Demenz wurde anhand der Kriterien von Neary et al. (1998) diagnostiziert (Tabelle 2.8.1). Für die Diagnosen progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und Multisystematrophie (MSA) wurden die Kriterien von Litvan et al. (1996) (Tabelle 2.8.2) bzw. Gilman et al. (1999) verwendet (Tabelle 2.8.3 und 2.8.4). Für die kortikobasale Degeneration sind bislang noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert worden, so dass die Diagnose in dieser Studie entsprechend den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener und Putzki 2008) gestellt wurde. Laut den aktuellen Leitlinien ist diese Erkrankung durch ein nicht auf L-Dopa ansprechendes Parkinson-Syndrom mit zusätzlichen atypischen Symptomen wie mit alien-limb-Phänomen, fokalen Dystonien, Myoklonien oder irregulärem Halte- und Aktionstremor gekennzeichnet.

Tabelle 2.8.1: Klassifikationskriterien der klinischen Diagnose einer frontotemporalen Demenz (Neary et al. 1998)

<p style="text-align: center;">I. GRUNDLEGENDE KLINISCHE MERKMALE (alle zu erfüllen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A. schleichender Beginn und allmähliche Progredienz - B. frühauftretendes Defizit im zwischenmenschlichen Sozialkontakt - C. frühauftretende Verhaltensauffälligkeit - D. frühauftretende emotionale Indifferenz - E. frühauftretender Verlust der Krankheitseinsicht
---	---

II. UNTERSTÜTZENDE MERKMALE	<u>A. VERHALTENS AUFFÄLLIGKEITEN</u> - Vernachlässigung der Körperpflege und Hygiene - geistige Unflexibilität - Ablenkbarkeit und fehlende Ausdauer - Hyperoralität und Veränderung der Essgewohnheiten - perseveratives und stereotypes Verhalten - unaufgeforderte Manipulation von Gegenständen <u>B. SPRACHE UND SPRECHEN</u> - veränderte Sprachproduktion a) Sprachantriebsstörung, Wortkargheit; b) Logorrhoe - sprachliche Stereotypien - Echolalie - Perseveration - Mutismus <u>C. SOMATISCHE SYMPTOME</u> - Primitivreflexe - Inkontinenz - Akinese, Rigor, Tremor - erniedrigter, labiler Blutdruck <u>D. ZUSATZUNTERSUCHUNGEN</u> - Neuropsychologie: Defizite in Testverfahren „frontaler“ Funktionen, bei Fehlen von schwerer Gedächtnisstörung, Aphasie oder visuell-räumlicher Störung; - konventionelles EEG: normal trotz klinisch deutlicher Demenz; - cerebrale Bildgebung (strukturell und/oder funktionell): vorherrschende frontale und/oder temporale Pathologie
--	--

Tabelle 2.8.2: Diagnostische Kriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) (Litvan et al. 1996)

MÖGLICH	- allmählich progressive Erkrankung mit Beginn vor dem 40. Lebensjahr; - entweder vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn; - kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
WAHRSCHEINLICH	- allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr; - vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn; - kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
DEFINITIV	- klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Zeichen einer typischen PSP
SUPPORTIVE DIAGNOSEKRITERIEN	- symmetrische Akinese oder Rigidität, proximal mehr als distal; - abnorme Kopf- bzw. Nackenhaltung, insbesondere Retrocollis; - kaum oder nur geringes Ansprechen des Parkinsonismus auf eine L-Dopa-Therapie; - frühe Dysphagie und Dysarthrie; - früher Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome: Apathie, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten, Frontalhirnzeichen

Tabelle 2.8.3: Klinische Bereiche (I-IV), Symptome (A) und Kriterien (B) der Multisystematrophie (MSA) (Gilman et al. 1999)

I. AUTONOME UND BLASENDYSFUNKTION	<u>A. AUTONOME UND BLASENSYMPHOME</u> 1. orthostatische Hypotonie (≥ 20 mmHg systolisch oder ≥ 10 mm Hg diastolisch) 2. Blaseninkontinenz oder unvollständige Blasenentleerung <u>B. KRITERIUM FÜR AUTONOMES VERSAGEN ODER BLASENDYSFUNKTION</u> - orthostatischer Abfall des Blutdrucks (≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch) oder Blaseninkontinenz (persistierende unwillkürliche inkomplette oder komplette Blasenentleerung begleitet von einer erektilen Dysfunktion bei Männern) oder beides
II. PARKINSONISMUS	<u>A. PARKINSON-SYMPHOME</u> 1. Bradykinese (Verlangsamung von Willkürbewegungen mit fortschreitender Abnahme der Geschwindigkeit und der Amplitude bei repetitiven Bewegungen) 2. Rigor 3. posturale Instabilität (nicht verursacht durch primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion) 4. Tremor <u>B. KRITERIUM FÜR PARKINSONISMUS BEI MSA</u> - Bradykinese plus zumindest ein Symptom von 2.-4.
III. ZEREBELLÄRE DYSFUNKTION	<u>A. CEREBELLÄRE SYMPHOME</u> 1. Gangataxie (breitbasiger Stand mit Schritten unregelmäßiger Länge und Richtung) 2. cerebelläre Dysarthrie 3. Extremitätenataxie 4. anhaltender Blickrichtungsnystagmus <u>B. KRITERIEN FÜR CEREBELLÄRE DYSFUNKTION BEI MSA</u> 1. Gangataxie plus zumindest ein Symptom von 2.-4.
IV. PYRAMIDENBAHN- DYSFUNKTION	<u>A. PYRAMIDENBAHNZEICHEN</u> 1. Zeichen nach Babinski mit Reflexsteigerung <u>B. KRITERIUM FÜR PYRAMIDENBAHNDYSFUNKTION BEI MSA</u> - Pyramidenbahnzeichen werden nicht für die Kategorisierung der Diagnose MSA verwendet

Tabelle 2.8.4: Diagnostische Kriterien der Multisystematrophie (MSA) (Gilman et al. 1999)

MÖGLICH	- ein erfülltes Kriterium plus zwei Symptome aus anderen klinischen Bereichen ¹
WAHRSCHEINLICH	- Kriterium für autonomes Versagen oder Blasendysfunktion erfüllt plus Parkinsonismus mit fehlendem/geringem Ansprechen auf L-Dopa oder cerebelläre Dysfunktion
DEFINITIV	- pathologischer Nachweis einer hohen Dichte an glialen zytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit einer Kombination degenerativer Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontocerebellären System

¹Falls das Kriterium Parkinsonismus erfüllt ist, kann ein fehlendes/geringes Ansprechen auf L-Dopa eines der noch erforderlichen zwei Symptome darstellen

In Anlehnung an Oslin et al. (1998) und Oslin und Cary (2003) erfolgte die Klassifikation der alkoholischen Enzephalopathien. Auf den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener und Putzki 2008) basierten die klinischen Diagnosen der Enzephalitis, der

cerebralen Vaskulitis, der steroidresponsiven Enzephalopathien bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT) und des Normaldruckhydrozephalus. Ohne begleitende Autoimmunthyreoiditis wurde die Bezeichnung steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie verwendet.

2.9 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische und graphische Auswertung wurde mit Hilfe der Programme SAS 9.1, SigmaStat 9.0 und SigmaPlot 3.1 vorgenommen.

In der deskriptiven Statistik wurden der Median, die Spannweite, der arithmetische Mittelwert sowie Minimum und Maximum des jeweiligen Parameters angegeben. Des Weiteren erfolgte die Angabe von absoluten und adjustierten relativen Häufigkeiten.

Da die meisten Zielgrößen nicht normalverteilt waren, wurden nichtparametrische Rangtests verwendet. Für Paarvergleiche war dies der Mann-Whitney-U-Test, für Vergleiche von mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test. Wenn drei Gruppen jeweils paarweise verglichen wurden, wurde zuerst ein Gesamtvergleich mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Wenn der signifikant war, konnten die paarweisen Vergleiche nach dem Abschlusstestprinzip ohne Adjustierung für multiple Vergleiche durchgeführt werden. Wenn vier Gruppen jeweils paarweise verglichen wurden, wurden die einzelnen p-Werte nach der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche adjustiert.

Der Vergleich von Häufigkeiten von nominalen Variablen erfolgte unter Anwendung des exakten Tests von Fischer sowie des Chi-Quadrat-Testes. Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test wurden benutzt, um Überlebensraten in Beziehung zu bestimmten Liquorwerten und zur Krankheitsdauer aufzuzeigen. Eine statistische Signifikanz bestand bei einem p-Wert kleiner 0,05.

Eine eventuelle Beziehung zwischen zwei gemessenen Liquorwerten sollte der Pearson'sche Korrelationskoeffizient aufzeigen.

Um Aussagen über die Trennschärfe der verschiedenen diagnostischen Tests machen zu können, wurde die Darstellung mit Hilfe von ROC-Kurven (receiver operating characteristic) gewählt. Zusätzlich wurde die AUC (area under the curve) berechnet, um etwas über die Güte der verschiedenen Tests aussagen zu können.

Bei der ROC-Kurve wird für jeden möglichen Cutpoint zwischen zwei Kollektiven die Sensitivität gegen die Spezifität abgetragen. Die AUC ist dann die Fläche unter dieser ROC-Kurve. Wenn ein diagnostischer Test oder Marker die zwei Kollektive gar nicht unterscheiden kann ist die ROC-Kurve exakt die 45°-Linie und die AUC ist gleich 0,5. Die

Testentscheidung entspricht in diesem Fall einer puren Zufallsentscheidung, wie etwa bei einem Münzwurf. Je besser der Test oder Marker ist, desto mehr weicht die ROC-Kurve nach oben von der 45°-Linie ab und desto größer wird die AUC. Im Fall optimaler Trennung geht die ROC-Kurve vom Punkt (0;0) direkt zum Punkt (0;1) und schließlich zum Punkt (1;1). Die AUC ist in diesem Fall gleich 1 und es ist eine 100-prozentig genaue Diagnosestellung möglich.

Es wurden Sensitivität und Spezifität berechnet, um weitere Aussagen über die Güte der verschiedenen diagnostischen Tests machen zu können.

Mittels Boxplots wurden die verschiedenen Parameter und deren Auswertung graphisch dargestellt. Dabei wurden die 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentile der Variablen angezeigt. Außerhalb dieses Bereichs liegende Werte wurden durch Punkte markiert. Mit Hilfe der Linie erfolgte die Darstellung des Median.

3. ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV BEI STUDIENEINSCHLUSS

In dem Zeitraum vom 30. August 1999 bis zum 25. Februar 2004 wurden 744 Patienten in die Studie zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien eingeschlossen. Sie wurden unter dem Verdacht auf eine solche Erkrankung gemeldet, von einem Projektarzt untersucht und nach den Kriterien der sporadischen CJK (Zerr et al. 2000b) klassifiziert. Nach der Untersuchung und Aufnahme in die Studie wurden 150 Patienten initial als eine *andere* Erkrankung klassifiziert, da sie weder die Kriterien für eine sichere, noch für eine wahrscheinliche oder mögliche sCJK erfüllten. Die folgenden Untersuchungen befassen sich mit dieser Gruppe, zunächst unabhängig davon, ob sie sich später nicht doch als eine Prionerkrankung herausstellten und umklassifiziert werden mussten.

3.1.1 GRUND DES VERDACHTS AUF EINE CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG

Die häufigsten Gründe für eine Verdachtsmeldung waren eine rasch progrediente Demenz sowie psychiatrische, cerebelläre oder extrapyramidale Störungen, die zusammen mit dieser auftraten. Myoklonien, pyramidale oder visuelle Störungen zählten deutlich seltener zu den Primärsymptomen (Tabelle 3.1.1).

Tabelle 3.1.1: Grund der CJK-Verdachtsmeldung (n=150)

Ursache der CJK-Meldung	n
rasch progrediente Demenz allein	33
Demenz + psychiatrische Symptome ¹	21
Demenz + cerebelläre Symptome	18
Demenz + extrapyramidale Symptome	17
Demenz + Myoklonien	11
Demenz + EEG-Veränderungen	9
Demenz + pyramidale Symptome	6
Demenz + MRT-Veränderungen	5
Demenz + pyramidale Symptome + EEG-Veränderungen	4
Demenz + visuelle Symptome	3
Extrapyramidale Symptome allein	3
Extrapyramidale + psychiatrische Symptome ¹	3
Psychiatrische Symptome ¹ + EEG-Veränderungen	3
Demenz + cerebelläre Symptome + EEG-Veränderungen	3
cerebelläre + visuelle Symptome	2
cerebelläre + psychiatrische Symptome ¹	2
Demenz + Myoklonien + EEG-Veränderungen	2
Demenz + psychiatrische Symptome ¹ + EEG-Veränderungen	2
pyramidale Symptome + MRT-Veränderungen	1

psychiatrische Symptome ¹ + MRT-Veränderungen	1
Demenz + extrapyramidale Symptome + EEG-Veränderungen	1

¹schizoaffektive Störung, Wahnvorstellungen/-ideen, Konfabulationen, Fremdaggressivität, Antriebssteigerung/-minderung, Wesensänderung, psychomotorische Unruhe/Verlangsamung, Affektarmut/-labilität, Suizidalität, psychotische Entgleisungen, Perseverationen, Interessenlosigkeit, sozialer Rückzug, Erregungs-/Angstzustände, illusionäre Verknüpfungen, Distanzminderung etc.

3.1.2 URSACHE DER KLASSIFIKATION ALS ANDERER FALL

Für die Klassifikation als *anderer* Fall waren unterschiedliche Gründe ausschlaggebend. Neben den diagnostischen Kriterien (Zerr et al. 2000b), die bei fehlender Demenz, einer Demenzdauer von mehr als zwei Jahren oder einer nicht ausreichenden neurologischen Symptomatik zu der Klassifikation als *anderer* Fall führten, wurden eine klinische Besserung oder die Erklärung der Symptomatik durch eine andere nachweisbare Ursache als Ausschlusskriterium für eine mögliche oder wahrscheinliche sCJK gewertet (Tabelle 3.1.2).

Tabelle 3.1.2: Ursache der Klassifikation als *anderer* Fall (n=150); (Mehrfachnennungen)

Ursache der Klassifikation	n
Nicht ausreichende neurologische Symptomatik ¹	114
Demenzdauer > 2 Jahre	37
Klinische Besserung	33
Fehlende Demenz	16

¹Vorliegen von weniger als 2 der folgenden 4 klinischen Erscheinungsformen: Myoklonus; visuelle oder cerebelläre Symptome; pyramidale oder extrapyramidale Störungen; akinetischer Mutismus

3.2 ERGEBNISSE DER KATAMNESEERHEBUNG

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Katamneseerhebung der 150 ursprünglich als eine *andere* Erkrankung klassifizierten Patienten dargestellt. Bei insgesamt 142 (95%) dieser Fälle konnte der Krankheitsverlauf nachvollzogen werden. Bei acht Patienten war dies aufgrund von Umzug und Arztwechsel nicht möglich.

3.2.1 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Die 142 Patienten wiesen beim Auftreten erster Symptome ein Alter von 63 ± 15 Jahren (MW \pm SA; Median 66 Jahre) auf. Ein Altersgipfel für die männlichen Verdachtsfälle zeigte sich zwischen 61 – 70, für die weiblichen zwischen 71 – 80 Jahren, während sich für beide

Geschlechter ein deutlicher Abfall jenseits des 80. Lebensjahres ergab (Abbildung 3.2.1). Die Geschlechtsverteilung ergab einen höheren Frauenanteil (61%).

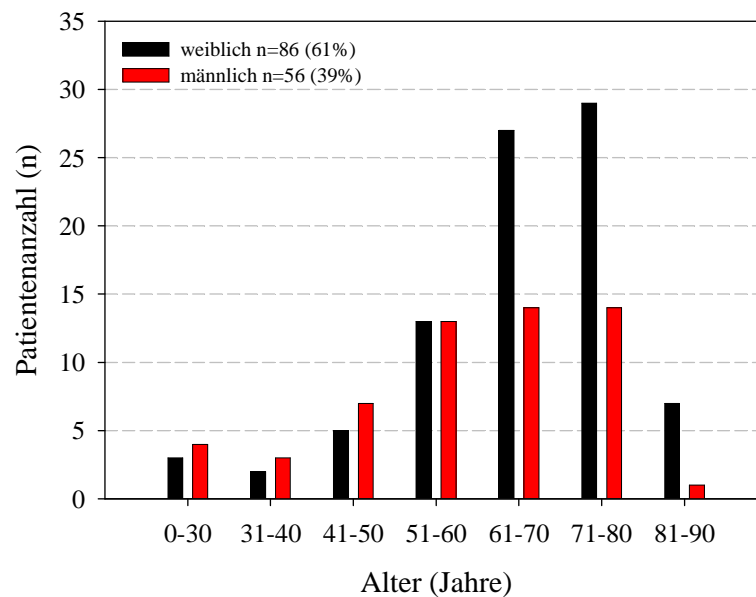


Abbildung 3.2.1: Altersverteilung der nachverfolgten Fälle bei Auftreten erster Symptome (n=142)

3.2.2 KLINISCHER VERLAUF UND ÜBERLEBENSZEIT

Von den 142 Patienten des untersuchten Kollektivs waren bis zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2007 94 Patienten (66%) verstorben, wovon in 28% der Fälle eine autoptische Diagnosesicherung durchgeführt wurde. Von den noch 48 lebenden Patienten haben seit Studieneinschluss 21 Personen (15%) eine progrediente Zustandsverschlechterung erfahren, neun Patienten (6%) sind auf dem damaligen Niveau stabil geblieben, und bei 18 Patienten (13%) konnte eine Besserung der Symptomatik beobachtet werden.

Zur Erhebung der Überlebenszeit wurde die Dauer vom Auftreten des ersten Symptoms der Erkrankung bis zum Tod bzw. bis zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2007 berechnet (Stichtag 01.10.07). Die mittlere Überlebenszeit betrug 79 Monate (Abbildung 3.2.2).

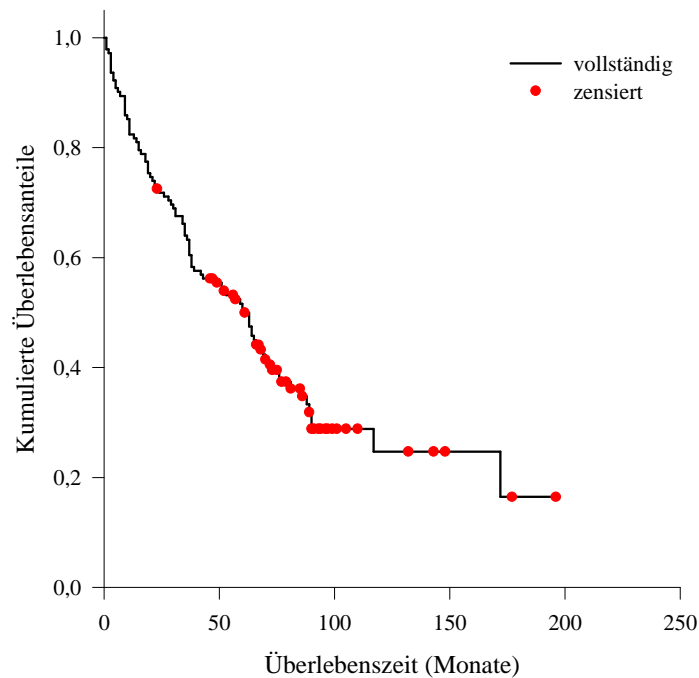


Abbildung 3.2.2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der nachverfolgten Fälle (n=142)

3.2.3 DIAGNOSEN

Das Hauptziel der katamnestischen Untersuchungen war es, die Diagnosen der Patienten zu klären, die in die Gruppe der *anderen* Erkrankungen klassifiziert wurden. Von den 142 nachverfolgten Patienten konnte in 130 Fällen (92%) eine Diagnose gestellt werden, in 12 Fällen blieb diese unklar (Abbildung 3.2.3). Bei fünf dieser 12 Patienten bestand klinisch der Verdacht auf eine sCJK. Mangels typischer Symptome entsprechend der Diagnosekriterien (Kapitel 2.1) konnten die Patienten aber weder zu Lebzeiten als sporadische CJK klassifiziert werden, noch erfolgte post mortem eine neuropathologische Untersuchung des Hirngewebes, um die Diagnose zu sichern.

Bei 100 nachverfolgten Patienten (70%) wurde die zugrunde liegende Erkrankung anhand des klinischen Verlaufes diagnostiziert. Dafür wurden etablierte klinische Klassifikationskriterien verwendet. Zwei Patienten wurden, nachdem sie primär als *andere* Erkrankungen klassifiziert worden waren, nach Hinzutreten weiterer neurologischer Symptome in eine wahrscheinliche sCJK umklassifiziert. In einem weiteren Fall war anhand des klinischen Verlaufes eine sporadische letale Insomnie anzunehmen.

Jeweils eine CJK und ein Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom wurden genetisch gesichert (Nachweis einer entsprechenden Mutation im *PRNP*).

In 29 Fällen (20%) erfolgte eine pathologische Untersuchung des Hirngewebes, in 25 Fällen als autoptische Untersuchung post mortem, bei drei Patienten noch zu Lebzeiten mittels Hirnbiopsie und in einem Fall sowohl mittels Biopsie und späterer Obduktion. Die Ergebnisse der diagnostischen Hirnbiopsien lauteten Metastase eines Adeno-Karzinoms der Lunge und steroidresponsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis. In einem Fall konnte auch durch die Biopsie keine exakte Diagnose gestellt werden.

Bei neun Patienten wurde im Rahmen der Autopsie eine spongiforme Enzephalopathie als Ursache der Erkrankung diagnostiziert. Aufgrund des Obduktionsbefundes erfolgte eine Umklassifizierung in eine sichere sCJK. Infolge mangelnder neurologischer Symptome waren primär alle diese Patienten als *andere* Fälle klassifiziert worden, wobei zum damaligen Zeitpunkt bei fünf von ihnen bereits eine Frühform der sCJK vermutet worden war.

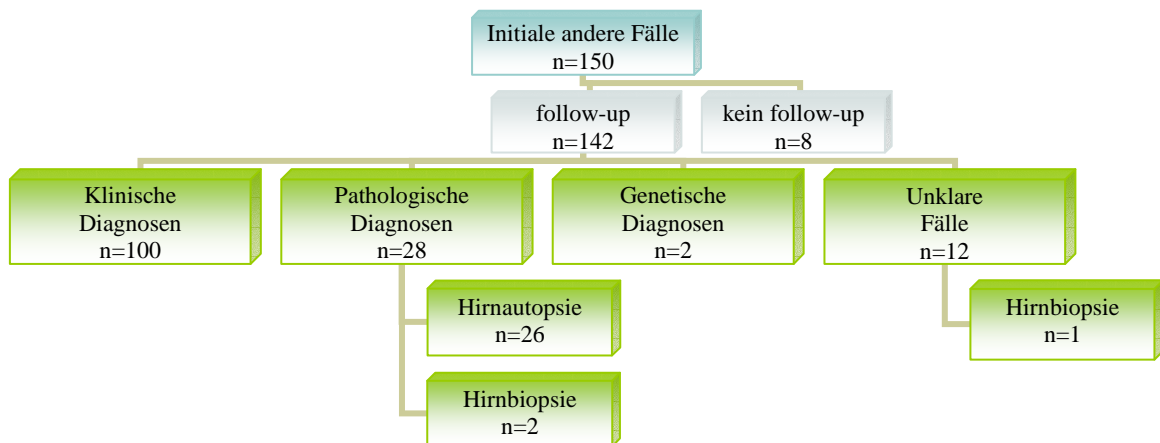


Abbildung 3.2.3: Art der Diagnosestellung

In Anlehnung an Danek et al. (2003) wurden 108 Patienten anhand ihrer Diagnosen in die Gruppen primär-neurodegenerativ (PND), cerebrovaskulär (CBV), entzündlich (ENT), metabolisch/toxisch (MET) und Tumor-assoziiert (TUA) eingeteilt. Die anderen 22 Patienten verteilten sich auf die Gruppen Prionerkrankungen (PRION) sowie andere Erkrankungen (AND). Dieses Kollektiv (n=130) wurde entsprechend ihren Therapiemöglichkeiten in nicht kausal und kausal behandelbare Fälle eingeteilt (Tabelle 3.2.3).

Tabelle 3.2.3: Gruppierung der Differentialdiagnosen in Anlehnung an Danek et al. (2003)

DIAGNOSE	n	%	DIAGNOSE- STELLUNG	GRUPPE	THERAPIE
Wahrscheinliche sporadische CJK	2	2,5	klinisch	PRION	NICHT KAUSAL (NKB)
Sporadische letale Insomnie	1				
CJK	1	1,5	genetisch		
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom	1				
Sporadische CJK	9	7	pathologisch		
SUMME	14	11			
Morbus Alzheimer	29	38,5	klinisch	PND	
Lewy-Körperchen-Demenz	9				
Normaldruckhydrozephalus	5				
Frontotemporale Demenz	2				
Parkinson-Demenz-Komplex	2				
Kortikobasale Degeneration	1				
Multisystematrophie	1				
Progressive supranukleäre Blickparese	1				
Morbus Alzheimer	4	5,5	pathologisch		
Frontotemporale Demenz	2				
Kortikobasale Degeneration	1				
SUMME	57	44			
Vaskuläre Demenz	15	12,5	klinisch	CBV	
Chron. Hypoxie bei rezid. kardialer Symptomatik	1				
Vaskuläre Demenz	3	2,5	pathologisch		
SUMME	19	15			
M. Alzheimer und vaskuläre Demenz	3	3,5	klinisch	AND	
Residualzustand nach Contusio cerebri	2				
M. Alzheimer und Lewy-Körperchen-Demenz	3	2,5	pathologisch		
SUMME	8	6			
GESAMTSUMME NKB	98	76			
Steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie	7	11,5	klinisch	ENT	
Enzephalitis u. G. ¹	4				
Hashimoto-Enzephalopathie (SREAT)	2				
Vaskulitis	1				
Guillain-Barré-Syndrom	1				
Vaskulitis	1	2,5	pathologisch		
Hashimoto-Enzephalopathie (SREAT)	1				
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	1				
SUMME	18	14			
Alkoholische Enzephalopathie	5	7,5	klinisch	MET	
CO-Intoxikation	1				
Lithiumintoxikation	1				
Foliatresponive Enzephalomyopathie	1				
Drogeninduzierte Enzephalopathie	1				
Morbus Wilson	1				
Alkoholische Enzephalopathie	1	0,5	pathologisch		
SUMME	11	8			
Paraneoplastisches Syndrom	1	0,5	klinisch	TUA	
Multifokales Glioblastom	1	1,5	pathologisch		
Cerebrale Metastase eines Adeno-Ca der Lunge	1				
SUMME	3	2			
GESAMTSUMME KB	32	24			
ALLE PATIENTEN	130	100			

PRION = Prionerkrankung; PND = Primär-Neurodegenerativ; CBV = Cerebrovaskulär; ENT = Entzündlich; MET = Metabolisch/Toxisch; TUA = Tumor-assoziiert; AND = andere Erkrankungen; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹Klassifizierung entsprechend den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener und Putzki 2008) ohne Nachweis eines spezifischen Erregers

3.2.4 GENETIK

Für die 130 diagnostizierten Fälle fand sich folgende Genotypverteilung am Codon 129 des Prionproteingens: 46% M/M, 38% M/V und 16% V/V (Verteilung in der Normalbevölkerung siehe Tabelle 3.2.4). Hinzuweisen war auf die sehr inhomogene Verteilung in den einzelnen Untergruppen, wobei dies aufgrund der jeweils geringen Fallzahlen nur geringe Aussagekraft besitzt. Innerhalb der Prionerkrankungen bzw. in ihrer zahlenmäßig stärksten Gruppe, der sCJK, fiel eine atypische Verteilung des Polymorphismus auf. In der größten Gruppe, den primär-neurodegenerativen Erkrankungen mit einem Alzheimer-Anteil von 57%, bestand eine Überrepräsentation des M/M-Genotyps (55%). Betrachtete man die 21 Alzheimerpatienten dieser Gruppe isoliert, ergab sich ein ähnliches Ergebnis: 52,5 % M/M, 33 % M/V und 14,5 % V/V (Tabelle 3.2.4).

Bei zwei Patienten wurde mittels Genanalyse eine Mutation im *PRNP* nachgewiesen. Die Diagnosen lauteten genetische CJK (D202G-Mutation) und Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (P102L-Mutation).

Tabelle 3.2.4: Polymorphismus am Codon 129 des *PRNP*-Gen

DIAGNOSEGRUPPEN	n	POLYMORPHISMUS							
		bestimmt		M/M		M/V		V/V	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Prionerkrankungen	14	12	86	4	33	5	42	3	25
Primär-Neurodegenerativ	57	40	70	22	55	13	32,5	5	12,5
Cerebrovaskulär	19	15	79	8	53	5	33	2	14
Andere	8	5	62,5	3	60	2	40	0	0
Entzündlich	18	16	89	7	44	7	44	2	12
Metabolisch/Toxisch	11	6	55	0	0	4	67	2	33
Tumor-assoziiert	3	1	33	0	0	0	0	1	100
Summe	130	95	73	44	46	36	38	15	16
Sporadische CJK	11	9	82	3	33	3	33	3	33
Morbus Alzheimer	33	21	64	11	52,5	7	33	3	14,5
Normalbevölkerung ¹				39%		50%		11%	
Sporadische CJK ²				67%		16%		17%	

M/V = Methionin/Valin; M/M = Methionin/Methionin; V/V = Valin/Valin

¹Alperovitch et al. 1999; ²Ladogana et al. 2005

3.2.5 ROUTINELIQUORDIAGNOSTIK

Eine Routineliquordiagnostik wurde bei allen 130 diagnostizierten Fällen durchgeführt. Am häufigsten fanden sich eine Zellzahl- und Eiweißerhöhung bzw. Schrankenstörung bei den

entzündlichen und Tumor-assoziierten Erkrankungen, in letztgenannter Gruppe bei allen Fällen (Tabelle 3.2.5.1).

Tabelle 3.2.5.1: Routineliquorparameter

DIAGNOSEGRUPPEN	n	LIQUORPARAMETER							
		Zellzahl- erhöhung		Eiweiß- erhöhung		oligoklonale Banden pos.		Schranken- störung	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Prionerkrankungen	14	1	7	1	7	0	0	1	7
Primär-Neurodegenerativ	57	3	5	11	18	0	0	11	18
Cerebrovaskulär	19	4	21	11	58	0	0	11	58
Andere	8	1	12,5	1	12,5	0	0	1	12,5
Entzündlich	18	11	61	13	72	6	33	13	72
Metabolisch/Toxisch	11	0	0	2	18	0	0	2	18
Tumor-assoziiert	3	3	100	3	100	1	33	3	100
Summe	130	22	17	42	32	7	5	42	32

Alle akuten Enzephalitiden (n=4) und alle Vaskulitiden (n=2) wiesen Zellzahl- und Eiweißerhöhungen auf. Von zehn Fällen chronisch-immunvermittelter ZNS-Infektionen zeigten aber nur 50% der Patienten solche Veränderungen (Hashimoto-Enzephalopathie n=2; steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie n=3). Beim Guillain-Barré-Syndrom zeigte sich die typische zytoalbuminäre Dissoziation mit normaler Zellzahl und hohem Eiweißgehalt, während die progressive multifokale Leukenzephalopathie mit unauffälligen Liquorwerten einherging.

Oligoklonale Banden fanden sich nur bei entzündlichen und Tumor-assoziierten Erkrankungen (akute Enzephalitis n=2; steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie n=3; Vaskulitis n=1; paraneoplastisches Syndrom n=1).

Bei den vaskulären Erkrankungen mit auffälligen Liquorparametern waren bis drei Wochen vor der Materialgewinnung entweder epileptische Anfälle oder akute cerebrovaskuläre Ereignisse (Blutung, Ischämie) aufgetreten. In einem Fall wurde die Zellzahlerhöhung als Folge der artifiziellen Blutbeimengung zum Liquorpunktat interpretiert.

Bei den neurodegenerativen Erkrankungen waren in einzelnen Fällen ebenfalls pathologische Routineparameter nachweisbar. Hierbei trat in allen Fällen entweder eine artifizielle Blutung während der Lumbalpunktion auf, oder es lagen unterschiedliche Komorbiditäten bzw. Komplikationen vor, die entsprechende Liquorveränderungen bedingen konnten (Tabelle 3.2.5.2).

Tabelle 3.2.5.2: Pathologische Liquorparameter und begleitende Komorbiditäten/Komplikationen

EINZELDIAGNOSEN	n	PATHOLOGISCHE LIQUORPARAMETER				KOMORBIDITÄT/ KOMPLIKATION
		Zellzahl- erhöhung		Eiweißerhöhung/ Schrankenstörung		
		n	%	n	%	
Sporadische CJK	11	1	9	1	9	artifizielle Blutung
Morbus Alzheimer	33	2	6	5	33	1x Reizpleozytose 3 x epileptischer Anfall 1 x artifizielle Blutung
Lewy-Körperchen-Demenz	9	1	11	2	22	1 x epileptischer Anfall 1 x artifizielle Blutung
Frontotemporale Demenz	4	0	0	1	25	artifizielle Blutung
Kortikobasale Degeneration	2	0	0	1	50	chron. Subduralhämatom
Multisystematrophie	1	0	0	1	100	Z. n. OP Karotis-Sinus- cavernosus-Fistel
Residualzustand nach Contusio cerebri	2	1	50	1	50	Z. n. ventrikulo- peritonealer Shuntanlage
Alkoholische Enzephalopathie	6	0	0	1	17	epileptischer Anfall
Morbus Wilson	1	0	0	1	100	artifizielle Blutung

Der Nachweis von sechs Zellen bei gesicherter CJK bzw. neun Zellen bei Lewy-Körperchen-Demenz wurde auf die deutliche artifizielle Blutbeimengung zur Liquorprobe zurückgeführt. Acht Zellen bei Morbus Alzheimer wurden bei unauffälliger Zytologie und insgesamt dritter Liquorpunktion innerhalb eines Monats mit zwei Tagen Abstand zur letzten Punktion als Reizpleozytose gewertet. In einem zweiten Alzheimer-Fall wurden sieben Zellen als postiktale Zellzahlerhöhung bei 14 Tagen vor der Liquorpunktion nachgewiesenem komplex-fokalem Anfallsstatus interpretiert.

3.3 VERGLEICH DER DIFFERENTIALDIAGNOSEN

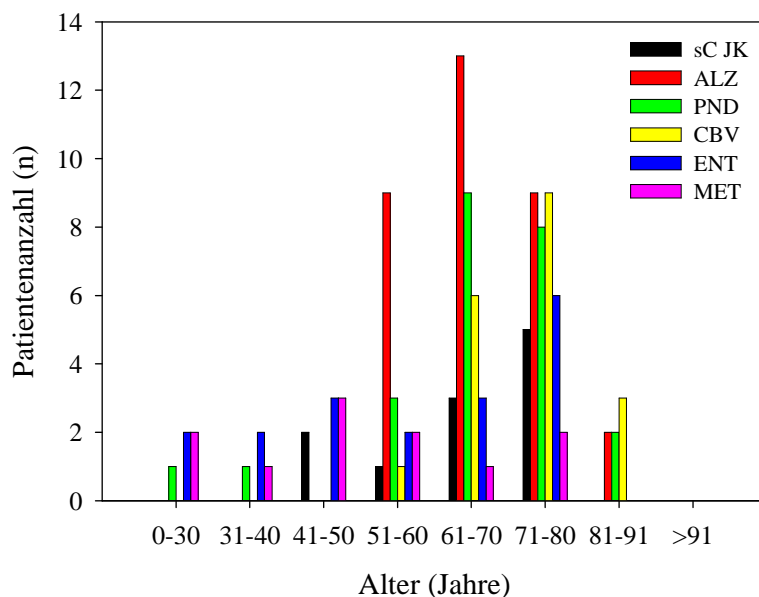
Um eine sinnvolle statistische Auswertung zu ermöglichen, erfolgte im Weiteren nur noch die Betrachtung der nach Fallzahlen sechs größten Patientengruppen, während die kleineren nicht berücksichtigt wurden. Hierdurch ergab sich eine Reduktion der Fallzahl von 130 auf 116 Patienten.

Die primär-neurodegenerativen Erkrankungen wurden in die Gruppen Morbus Alzheimer (ALZ; n=33) sowie andere primär-neurodegenerative Demenzen (PND; n=24) aufgeteilt. Gemeinsam mit den cerebrovaskulären Fällen (CBV; n=19) bildeten diese drei Gruppen zusammen das Kollektiv der nicht kausal behandelbaren Erkrankungen (NKB; n=76). Zwei weitere Gruppen, die entzündlichen (ENT; n=18) und die metablisch/toxischen (MET; n=11) Fälle, stellten das Kollektiv der kausal behandelbaren Erkrankungen (KB; n=29) dar. Die

sechste Gruppe wurde durch die 11 Patienten mit sCJK gebildet. Die drei Gruppen sCJK, NKB und KB bzw. ihre Untergruppen wurden ab diesem Abschnitt auch als Hauptgruppen bezeichnet und einander gegenübergestellt.

3.3.1 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Eine Übersicht der epidemiologischen Daten der sechs Hauptgruppen (n=116) erfolgt in Tabelle 3.3.1. Bei der Altersverteilung (Abbildung 3.3.1) zeigten die kausal behandelbaren Fälle insgesamt ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn. In der Alzheimergruppe fiel eine relativ ausgeglichene Verteilung der Neuerkrankungen zwischen dem 51. – 80. Lebensjahr mit einem Gipfel zwischen dem 61. – 70. Lebensjahr auf (51 – 60 Jahre: 27%; 61 – 70 Jahre: 40%; 71 – 80 Jahre 27%).



sCJK = sporadische CJK; ALZ = Morbus Alzheimer; PND = Primär-Neurodegenerativ; CBV = Cerebrovaskulär; ENT = Entzündlich; MET = Metabolisch/Toxisch

Abbildung 3.3.1: Altersverteilung der sechs Hauptgruppen bei Erkrankungsbeginn (n=116)

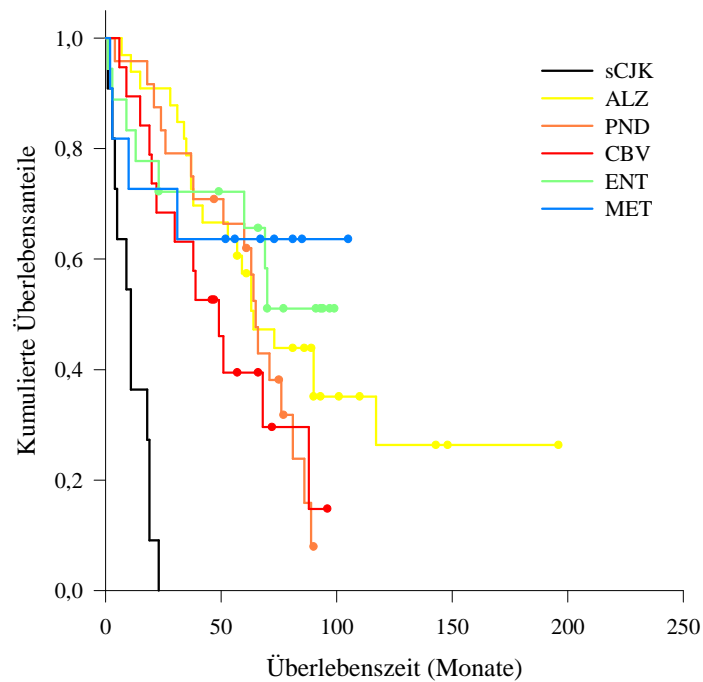
Zur Erhebung der Überlebenszeit wurde die Dauer vom Auftreten des ersten Symptoms der Erkrankung bis zum Tod bzw. bis zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2007 berechnet (Stichtag 01.10.07).

Table 3.3.1: Epidemiologische Daten der sechs Hauptgruppen (n=116)

DIAGNOSEGRUPPEN	n	EPIDEMIOLOGISCHE DATEN			
		Geschlechts- verteilung (m/w)	Erkrankungs- alter (Jahre)	Krankheitsdauer bis Meldung (Monate)	Überlebens- zeit (Monate)
		Verhältnis	Median (Min – Max)	Median (Min – Max)	Median (Min – Max)
Sporadische CJK	11	1 : 1,75	65 (46 – 80)	7 (1 – 13)	11 (1 – 23)
Morbus Alzheimer	33	1 : 3,1	67 (51 – 89)	29 (1 – 141)	64 (7 – 196)
Primär-Neurodegenerativ	24	1 : 1	68 (30 – 82)	25 (1 – 59)	65 (4 – 90)
Cerebrovaskulär	19	1 : 1,1	72 (53 – 86)	6 (1 – 53)	49 (6 – 96)
Entzündlich	18	1 : 1,25	61 (26 – 79)	3 (1 – 30)	67 ¹ (1 – 99)
Metabolisch/Toxisch	11	1,2 : 1	50 (12 – 74)	2 (1 – 41)	71 ¹ (2 – 105)

¹In den Gruppen Entzündlich und Metabolisch/Toxisch Angabe des Mittelwertes

Die Überlebenszeiten der nicht verstorbenen Patienten gingen als zensierte Daten mit in die Berechnung ein. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden die kumulierten Überlebensanteile der einzelnen Gruppen graphisch dargestellt (Abbildung 3.3.2). Patienten mit einer sCJK wiesen gegenüber alle anderen Gruppen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf. Der p-Wert im Log-Rank-Test betrug für alle Vergleiche $< 0,001$ bzw. $0,002$ im Vergleich sCJK versus metabolisch/toxische Fälle. Die kausal behandelbaren Patienten überlebten länger als die neurodegenerativen und cerebrovaskulären Fälle, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Hierbei ist anzumerken, dass zum Ende der Datenerhebung am 01.10.07 noch 55% der Patienten mit einer entzündlichen oder metabolisch/toxischen Erkrankung lebten. Auffällig war die kurze Krankheitsdauer der kausal behandelbaren Patienten bis zur Meldung als CJK-Verdachtsfall, insbesondere im Vergleich zu den neurodegenerativen Demenzen.



sCJK = sporadische CJK; ALZ = Morbus Alzheimer; PND = Primär-Neurodegenerativ; CBV = Cerebrovaskulär; ENT = Entzündlich; MET = Metabolisch/Toxisch

Abbildung 3.3.2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve der sechs Hauptgruppen

3.3.2 SPEZIELLE LIQUORDIAGNOSTIK

In den nachfolgenden Kapiteln sind für die Hauptgruppen (n=116) die Ergebnisse der Bestimmung der Proteine 14-3-3, Tau, S 100 β , der neuronenspezifische Enolase und des Amyloid β 1-42 dargestellt. Im Regelfall sind dies die Resultate der ersten Liquorpunktion. Nicht bei allen 116 Patienten wurden immer alle fünf Liquormarker bestimmt, so dass sich für jeden Parameter eine unterschiedliche Fallzahl (n) ergab. Um nicht auf Patienten verzichten zu müssen, bei denen weniger als alle fünf Liquormarker bestimmt worden waren, erfolgte die Auswertung der einzelnen Parameter mit ihrer jeweiligen Fallzahl, so dass kein einheitliches n gewählt werden konnte.

3.3.2.1 PROTEINE 14-3-3

Die Bestimmung der Proteine 14-3-3 erfolgte bei 113 der 116 Patienten (97%). Drei Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Normaldruckhydrozephalus n=1; Morbus Alzheimer n=2), ohne dass Liquor zur 14-3-3-Bestimmung eingeschickt wurde. In 72 der 113 Fälle (64%) gelang der Proteinnachweis, am häufigsten bei der sCJK. In allen *anderen* Gruppen

war 14-3-3 in insgesamt 61% der Fälle nachweisbar (Tabelle 3.3.2.1.1). Somit betrug für die sCJK in unserem Kollektiv die Sensitivität 91% und die Spezifität 39%.

Tabelle 3.3.2.1.1: Nachweis der Proteine 14-3-3

DIAGNOSEGRUPPEN	n	14-3-3					
		bestimmt		positiv		negativ	
		n	%	n	%	n	%
Sporadische CJK	11	11	100	10	91	1 ¹	9
Morbus Alzheimer	33	31	94	18	58	13	42
Primär-Neurodegenerativ	24	23	96	11	48	12	52
Cerebrovaskulär	19	19	100	16	84	3	16
NKB gesamt	76	73	96	45	62	28	38
Entzündlich	18	18	100	10	56	8	44
Metabolisch/Toxisch	11	11	100	7	64	4	36
KB gesamt	29	29	100	17	59	12	41
Alle <i>anderen</i> Gruppen ²	105	102	97	62	61	40	39

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹in Verlaufspunktion 3 Monate später 14-3-3 positiv; ²außer sCJK

Bei den entzündlichen Fällen zeigten sich Unterschiede zwischen akuten und chronischen Verläufen. So gelang nur bei 40% von zehn chronisch-immunvermittelten ZNS-Infektionen (steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie n=3; Hashimoto-Enzephalopathie n=1), aber bei 75% der akuten Entzündungen (n=8) der Nachweis von 14-3-3.

Insgesamt war in allen *anderen* Gruppen der hohe Anteil an positiven Befunden auffällig. Diese wurden im Sinne der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung als falsch positiv gewertet. Ursächlich hierfür waren in den meisten Fällen Akutereignisse im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes oder verschiedene Komorbiditäten, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung vorlagen bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion auftraten. Zu den häufigsten Entitäten gehörten epileptische Anfälle sowie cerebrale Blutungen oder Ischämien. 50% der Alzheimer-Patienten mit Proteinnachweis hatten zuvor epileptische Anfälle erlitten. Bei allen cerebrovaskulären Fällen mit positivem Befund waren im Vorfeld akute Ischämien oder epileptische Anfälle aufgetreten. Weiterhin lagen entzündliche ZNS-Erkrankungen mit typischen Liquorveränderungen bzw. zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion Begleitinfektionen mit cerebraler Symptomatik vor. In einigen Fällen waren toxische bzw. metabolische Enzephalopathien als ursächlich anzusehen. Alle akuten Enzephalopathien (Lithium- bzw. Kohlenmonoxidintoxikation, jeweils n=1; drogeninduzierte Enzephalopathie n=1) gingen mit 14-3-3-Nachweis einher, während bei chronischen alkoholtoxischen Verläufen dies im Rahmen von epileptischen Anfällen der Fall war.

Tabelle 3.3.2.1.2 schlüsselt die Komorbiditäten bzw. Akutereignisse in den jeweiligen Krankheitsgruppen bei positivem 14-3-3-Befund auf. Insgesamt konnten bei 77% der *anderen*

Erkrankungen mit 14-3-3-Nachweis entsprechende Zweitentitäten aufgezeigt werden, bei 71% der nicht kausal bzw. 94% der kausal behandelbaren Fälle. Von den sCJK-Patienten wies keiner eine solche Komorbidität auf. Im Umkehrschluss wurde bei 14-3-3-negativen *anderen* Erkrankungen nur zu 25% eine der oben genannten Begleiterkrankungen nachgewiesen (Tabelle 3.3.2.1.3). Statistisch waren diese beiden Zusammenhänge hochsignifikant. Im exakten Test von Fischer sowie im Chi-Quadrat-Test betragen die p-Werte hierfür jeweils < 0,001.

Tabelle 3.3.2.1.2: Positiver 14-3-3-Befund und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEGRUPPEN	14-3-3 POSITIV										
	n	KOMORBIDITÄTEN									
		Anfall		CB/Apoplex		Entzündung		Met/Tox		gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Morbus Alzheimer	18	9	50	2	11	0	0	0	0	11	61
Primär-Neurodegenerativ	11	2	18	2	18	1 ¹	9	0	0	5	45
Cerebrovaskulär	16	9	56	7	44	0	0	0	0	16	100
NKB gesamt	45	20	44	11	24	1	2	0	0	32	71
Entzündlich	10	6	60	0	0	3	30	0	0	9	90
Metabolisch/Toxisch	7	4	57	0	0	0	0	3 ²	43	7	100
KB gesamt	17	10	59	0	0	3	18	3	18	16	94
Alle <i>anderen</i> Gruppen	62	30	48	11	18	4	6	3	5	48	77

Anfall = epileptischer Anfall/Status epilepticus; CB = cerebrale Blutung; Met/Tox = metabolische bzw. toxische Enzephalopathie; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹NPH + pneumogene Sepsis mit Enzephalopathie; ²Kohlenmonoxidintoxikation (n=1), Lithiumintoxikation + epileptische Anfälle (n=1), alkoholische Enzephalopathie + hypoglykämisches Koma (n=1)

Tabelle 3.3.2.1.3: Negativer 14-3-3-Befund und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEGRUPPEN	14-3-3 NEGATIV										
	n	KOMORBIDITÄTEN									
		Anfall		CB/Apoplex		Entzündung		Met/Tox		gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Morbus Alzheimer	13	2	15	0	0	0	0	0	0	2	15
Primär-Neurodegenerativ	12	1	8	1 ¹	8	0	0	0	0	2	17
Cerebrovaskulär	3	1	33	0	0	0	0	0	0	1	33
NKB gesamt	28	4	14	1	4	0	0	0	0	5	18
Entzündlich	8	2	25	0	0	2	25	0	0	4	50
Metabolisch/Toxisch	4	1	25	0	0	0	0	0	0	1	25
KB gesamt	12	3	25	0	0	2	17	0	0	5	42
Alle <i>anderen</i> Gruppen	40	7	17,5	1	2,5	2	5	0	0	10	25

Anfall = epileptischer Anfall/Status epilepticus; CB = cerebrale Blutung; Met/Tox = metabolische bzw. toxische Enzephalopathie; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹chron. Subduralhämatom mit akuten Blutungsanteilen

Der oben beschriebene Zusammenhang ließ sich weiter verdeutlichen, indem die *anderen* Erkrankungen primär nach Vorliegen einer Komorbidität und in einem zweiten Schritt nach dem jeweiligen 14-3-3-Befund ausgewertet wurden. 58 von 102 *anderen* Fällen (57%) wiesen

eine entsprechende Komorbidität auf. Bei 83% dieser Patienten konnten die Proteine 14-3-3 nachgewiesen werden, in 17% dieser Fälle lag ein negativer Befund vor (Tabellen 3.3.2.1.4 und 3.3.2.1.5). Auch dies konnte durch den exakten Test von Fischer sowie den Chi-Quadrat-Test statistisch belegt werden (p-Werte jeweils < 0,001).

Table 3.3.2.1.4: Vorhandene Komorbiditäten und positiver 14-3-3-Befund

DIAGNOSEGRUPPEN	KOMORBIDITÄT VORHANDEN										
	n	14-3-3 POSITIV									
		Anfall		CB/Apoplex		Entzündung		Met/Tox		gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Morbus Alzheimer	13	9	69	2	18	0	0	0	0	11	85
Primär-Neurodegenerativ	7	2	29	2	29	1	14	0	0	5	71
Cerebrovaskulär	17	9	53	7	41	0	0	0	0	16	94
NKB gesamt	37	20	54	11	30	1	3	0	0	32	87
Entzündlich	13	6	46	0	0	3	23	0	0	9	69
Metabolisch/Toxisch	8	4	50	0	0	0	0	3	37,5	7	87,5
KB gesamt	21	10	48	0	0	3	14	3	14	16	76
Alle anderen Gruppen	58	30	52	11	19	4	7	3	5	48	83

Anfall = epileptischer Anfall/Status epilepticus; CB = cerebrale Blutung; Met/Tox = metabolische bzw. toxische Enzephalopathie; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Table 3.3.2.1.5: Vorhandene Komorbiditäten und negativer 14-3-3-Befund

DIAGNOSEGRUPPEN	KOMORBIDITÄT VORHANDEN										
	n	14-3-3 NEGATIV									
		Anfall		CB/Apoplex		Entzündung		Met/Tox		gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Morbus Alzheimer	13	2	15	0	0	0	0	0	0	2	15
Primär-Neurodegenerativ	7	1	14	1	14	0	0	0	0	2	29
Cerebrovaskulär	17	1	6	0	0	0	0	0	0	1	6
NKB gesamt	37	4	11	1	3	0	0	0	0	5	14
Entzündlich	13	2	15	0	0	2	15	0	0	4	31
Metabolisch/Toxisch	8	1	12,5	0	0	0	0	0	0	1	12,5
KB gesamt	21	3	14	0	0	2	10	0	0	5	24
Alle anderen Gruppen	58	7	12	1	2	2	3	0	0	10	17

Anfall = epileptischer Anfall/Status epilepticus; CB = cerebrale Blutung; Met/Tox = metabolische bzw. toxische Enzephalopathie; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

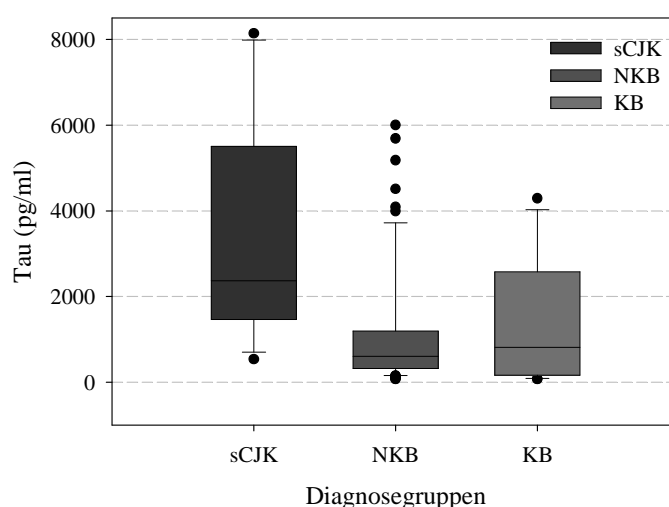
3.3.2.2 TAU-PROTEIN

Die Bestimmung der Tau-Proteine erfolgte bei 113 der 116 Patienten (97%). Bei der sCJK wurden signifikant höhere Konzentrationen als in den beiden *anderen* Hauptgruppen gemessen (Tabelle und Abbildung 3.3.2.2.1). Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert gegenüber den nicht kausal behandelbaren Erkrankungen < 0,001, gegenüber den kausal behandelbaren Fällen 0,016.

Tabelle 3.3.2.2.1: Messwerte Tau-Protein

DIAGNOSEGRUPPEN	n	TAU-PROTEIN				
		bestimmt		Median	Mittelwert	Min – Max
		n	%	pg/ml		
Sporadische CJK	11	11	100	2370	3445	536 – 8142
Morbus Alzheimer	33	32	97	916,5	1218	75 – 5686
Primär-Neurodegenerativ	24	24	100	408,5	502	75 – 1420
Cerebrovaskulär	19	19	100	603	1978	140 – 9259
NKB gesamt	76	75	99	603	1182	75 – 9259
Entzündlich	18	17	94	580	1464	75 – 9120
Metabolisch/Toxisch	11	10	91	1472	1854	101 – 4292
KB gesamt	29	27	93	816	1609	75 – 9120

CJK = Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar;
Min = Minimum; Max = Maximum



sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Abbildung 3.3.2.2.1: Box-plot-Tau-Konzentrationen der drei Hauptgruppen

Bei der sCJK lagen die Messwerte in 91% der Fälle oberhalb des definierten *cut-off* (1300 pg/ml). In den *anderen* Gruppen konnten pathologische Tau-Konzentrationen (> 450 pg/ml) bei 67 (66%), Werte oberhalb des *cut-off* der sCJK bei 28 Patienten (27%) gemessen werden (Tabelle 3.3.2.2.2). Für die sCJK betrug die Spezifität für den *cut-off* somit 73%. Wie auch schon beim Nachweis der Proteine 14-3-3 gezeigt, fanden sich bei den entzündlichen Erkrankungen Unterschiede zwischen akuten und chronischen Verläufen. So gelang nur bei 10% von zehn chronisch-immunvermittelten ZNS-Infektionen (Hashimoto-Enzephalopathie n=1), aber bei 71% der akuten Entzündungen (n=7) der Nachweis von Tau-Werten > 1300 pg/ml.

Tabelle 3.3.2.2.2: Häufigkeit von Tau-Konzentrationen oberhalb 450 bzw. 1300 pg/ml

DIAGNOSEGRUPPEN	n	TAU-PROTEIN					
		bestimmt		> 450 pg/ml		> 1300 pg/ml	
		n	%	n	%	n	%
Sporadische CJK	11	11	100	11	100	10	91
Morbus Alzheimer	33	32	97	23	72	8	25
Primär-Neurodegenerativ	24	24	100	11	46	1 ¹	4
Cerebrovaskulär	19	19	100	15	79	7 ²	37
NKB gesamt	76	75	99	49	64	16	21
Entzündlich	18	17	94	10	59	6 ³	35
Metabolisch/Toxisch	11	10	91	8	80	6 ⁴	60
KB gesamt	29	27	93	18	67	12	44
Alle anderen Gruppen ⁵	105	102	97	67	66	28	27

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹Normaldruckhydrozephalus; ²vaskuläre Demenz (n=6), chronische Hypoxie bei rezid. kardialer Symptomatik (n=1); ³Hashimoto-Enzephalopathie (n=1), Enzephalitis (n=3), Vaskulitis (n=2); ⁴alkoholtoxische Enzephalopathie (n=4), Kohlenmonoxidintoxikation (n=1), drogeninduzierte Enzephalopathie (n=1); ⁵außer sCJK

Von den 28 *anderen* Erkrankungen, die einen Tau-Wert oberhalb 1300 pg/ml aufwiesen, konnte in 75% der Fälle ein Akutereignis im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes oder eine Komorbidität, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung auftrat bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion vorlag, nachgewiesen werden (Tabelle 3.3.2.2.3).

Tabelle 3.3.2.2.3: Tau > 1300 pg/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEGRUPPEN	n	TAU > 1300								
		KOMORBIDITÄTEN							keine Komorbidität	
		Anfall	CB/ Apoplex	Entz	Met/Tox	Gesamt		n	%	
		n	n	n	n	n	%	n	%	
Morbus Alzheimer	8	3	0	0	0	3	37,5	5	62,5	
Primär-Neurodegenerativ	1 ¹	0	0	0	0	0	0	1	100	
Cerebrovaskulär	7 ²	4	3	0	0	7	100	0	0	
NKB gesamt	16	7	3	0	0	10	62,5	6	37,5	
Entzündlich	6 ³	3	0	2	0	5	83	1	17	
Metabolisch/Toxisch	6 ⁴	4	0	0	2	6	100	0	0	
KB gesamt	12	7	0	2	2	11	92	1	8	
Alle anderen Gruppen	28	14	3	2	2	21	75	7	25	

Anfall = epileptischer Anfall/Status epilepticus; CB = cerebrale Blutung; Entz = Entzündung; Met/Tox = metabolische bzw. toxische Enzephalopathie; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹Normaldruckhydrozephalus; ²vaskuläre Demenz (n=6), chronische Hypoxie bei rezid. kardialer Symptomatik (n=1); ³Hashimoto-Enzephalopathie (n=1), Enzephalitis (n=3), Vaskulitis (n=2); ⁴alkoholtoxische Enzephalopathie (n=4), Kohlenmonoxidintoxikation (n=1), drogeninduzierte Enzephalopathie (n=1)

In 15 der 28 *anderen* Fälle (54%) mit einem Tau-Wert > 1300 in der ersten Liquorpunktion erfolgte eine Verlaufskontrolle. Das Zeitintervall zwischen den beiden Punktionen betrug in allen Fällen mindestens drei Wochen. Bei zehn dieser Patienten (66%) zeigte sich eine geringere Tau-Konzentration als in der ersten Punktion. In 90% dieser Fälle war zuvor ein entsprechendes Akutereignis aufgetreten.

Bei fünf Patienten (33%) war in der zweiten Punktion ein Werteanstieg zu verzeichnen. Drei dieser fünf Patienten erlitten zwischenzeitlich erneut epileptische Anfälle, in einem Fall lag eine Kohlenmonoxidintoxikation vor (Tabelle 3.3.2.2.4).

Tabelle 3.3.2.2.4: Verlaufskontrolle Tau-Werte > 1300 und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEN	1. LP		2. LP		
	Tau	Komorbidität	Tau	Werteabnahme	erneute Komorbidität
	pg/ml	ja/nein	pg/ml	ja/nein	ja/nein
Morbus Alzheimer	5686	ja	1320	ja	nein
Morbus Alzheimer	1305	ja	1840	nein	ja
Morbus Alzheimer	1460	nein	2188	nein	nein
Morbus Alzheimer	1922	ja	1244	ja	nein
Normaldruckhydrozephalus	1420	nein	1285	ja	nein
Vaskuläre Demenz	6000	ja	2470	ja	nein
Vaskuläre Demenz	4090	ja	5528	nein	ja
Vaskuläre Demenz	3545	ja	762	ja	nein
Hashimoto-Enzephalopathie	2825	ja	750	ja	nein
Enzephalitis	1903	ja	1002	ja	nein
Vaskulitis	2336	ja	1651	ja	nein
alkoholtoxische Enzephalopathie	1410	ja	169	ja	nein
alkoholtoxische Enzephalopathie	2573	ja	1101	ja	nein
alkoholtoxische Enzephalopathie	4292	ja	6650	nein	ja
Kohlenmonoxidintoxikation	1534	ja	12633	nein	ja

Nach Einteilung der nicht kausalen und kausal behandelbaren Erkrankungen in Fälle mit und ohne 14-3-3-Nachweis konnten jeweils signifikant höhere Tau-Konzentrationen in den 14-3-3-positiven Gruppen gezeigt werden (Tabelle 3.3.2.2.5). Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert 0,007 in der nicht kausal behandelbaren bzw. < 0,001 in der kausal behandelbaren Gruppe. Auffallend waren sehr hohe Tau-Werte bei den 14-3-3-positiven Fällen der kausal behandelbaren Gruppe. 11 dieser 16 Patienten (69%) wiesen Werte oberhalb 1300 pg/ml auf (Enzephalitis n=3; Hashimoto-Enzephalopathie n=1; alkoholtoxische Enzephalopathie n=4; drogeninduzierte Enzephalopathie n=1; Kohlenmonoxidintoxikation n=1; Vaskulitis n=1). Bei allen lag eine der oben genannten Zweitentitäten vor. In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, dass bei 77% aller *anderen* Fälle mit 14-3-3-Nachweis Akutereignisse bzw. Komorbiditäten vorlagen, aber nur 25% der negativen Fälle diese aufwiesen (Vergleich Kapitel 3.3.2.1).

Tabelle 3.3.2.2.5: Tau-Werte in Abhängigkeit vom 14-3-3-Befund

DIAGNOSEGRUPPEN	TAU-PROTEIN							
	14-3-3 positiv				14-3-3 negativ			
	n	Median	MW	Min – Max	n	Median	MW	Min – Max
sCJK	10	2475	3736	1377 – 8142	1 ¹	536	-	-
NKB gesamt	51	910	1509	75 – 9259	22	435	472	139 – 1091
KB gesamt	16	2120	2249	75 – 9120	11	159	387	75 – 1301

MW = Mittelwert; Min – Max = Minimum/Maximum; sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

¹in Verlaufspunktion 3 Monate später Tau-Konzentrationsanstieg 536 -> 1970 pg/ml und 14-3-3 positiv

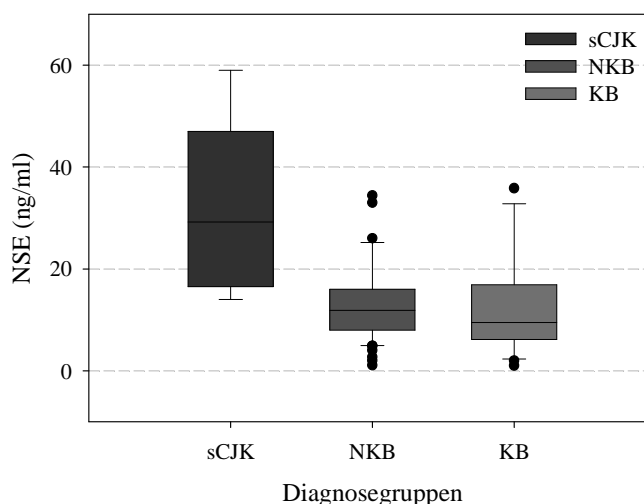
3.3.2.3 NEURONENSPEZIFISCHE ENOLASE (NSE)

Die Messung der NSE wurde bei 96 von 116 Patienten (83%) durchgeführt. Bei der sCJK konnten signifikant höhere Konzentrationen als in den *anderen* Hauptgruppen bestimmt werden (Tabelle und Abbildung 3.3.2.3.1). Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert gegenüber den nicht kausal behandelbaren Erkrankungen < 0,001, gegenüber den kausal behandelbaren Fällen 0,002. Nur in einem sCJK-Fall wurde die NSE vier Wochen nach der ersten Lumbalpunktion erneut bestimmt. Es fand sich ein Werteanstieg von 39 auf 59 ng/ml.

Tabelle 3.3.2.3.1: Messwerte Neuronenspezifische Enolase (NSE)

DIAGNOSEGRUPPEN	n	NSE				
		bestimmt		Median	Mittelwert	Min – Max
		n	%	ng/ml		
Sporadische CJK	11	9	82	29,2	31,4	14 – 59
Morbus Alzheimer	33	31	94	13	18,5	1,1 – 101
Primär-Neurodegenerativ	24	17	71	11,1	10,1	2 – 15,1
Cerebrovaskulär	19	15	79	10,7	19,3	4 – 105
NKB gesamt	76	63	83	11,9	16,4	1,1 – 105
Entzündlich	18	16	89	10	16,7	1 – 88,3
Metabolisch/Toxisch	11	8	73	8,25	9,9	2,6 – 18
KB gesamt	29	24	83	9,5	14,5	1 – 88,3

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; Min = Minimum; Max = Maximum



sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Abbildung 3.3.2.3.1: Box-plot-NSE-Konzentrationen der drei Hauptgruppen

Bei der sporadischen CK lagen die Messwerte in 56% der Fälle oberhalb des definierten *cut-off* (25 ng/ml). In den *anderen* Gruppen konnten pathologische Konzentrationen (> 15 ng/ml) bei 26 (30%), Werte oberhalb des *cut-off* bei neun Patienten (10%) gemessen werden (Tabelle 3.3.2.3.2). Für die sCJK betrug die Spezifität somit 90%. In der primär-neurodegenerativen sowie in der metabolisch/toxischen Gruppe wurde bei keinem Patienten ein Wert oberhalb von 25 ng/ml festgestellt.

Tabelle 3.3.2.3.2: Häufigkeit von NSE-Konzentrationen oberhalb 15 bzw. 25 ng/ml

DIAGNOSEGRUPPEN	n	NSE					
		bestimmt		> 15 ng/ml		> 25 ng/ml	
		n	%	n	%	n	%
Sporadische CJK	11	9	82	8	89	5	56
Morbus Alzheimer	33	31	94	12	39	4	13
Primär-Neurodegenerativ	24	17	71	1	6	0	0
Cerebrovaskulär	19	15	79	6	40	2	13
NKB gesamt	76	63	83	19	30	6	10
Entzündlich	18	16	89	5	31	3	19
Metabolisch/Toxisch	11	8	73	2	25	0	0
KB gesamt	29	24	83	7	29	3	12,5
Alle <i>anderen</i> Gruppen ¹	105	87	83	26	30	9	10

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; ¹außer sCJK

Bei fünf von neun *anderen* Fällen (56%) mit einem Messwert oberhalb von 25 ng/ml konnten ein Akutereignis im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes oder eine Komorbidität, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung auftrat bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion vorlag, nachgewiesen werden (Tabelle 3.3.2.3.3). Nur in einem Fall

erfolgte fünf Wochen später eine Verlaufspunktion, die einen deutlichen Konzentrationsabfall aufzeigte. In diesem Zeitraum war keine erneute Komorbidität aufgetreten.

Tabelle 3.3.2.3.3: NSE > 25 ng/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEN	1. LP		2. LP
	NSE ng/ml	Komorbidität	
Morbus Alzheimer	33	cerebrale Ischämie	nein
Morbus Alzheimer	80	nein	nein
Morbus Alzheimer	101	epileptische Anfälle	8 ng/ml
Morbus Alzheimer	26	nein	nein
Vaskuläre Demenz	34,4	Status epilepticus	nein
Vaskuläre Demenz	105	cerebrale Ischämie	nein
Autoimmunenkephalopathie	35,8	nein	nein
Enzephalitis	88,3	septische Enzephalopathie	nein
Vaskulitis	29,8	nein	nein

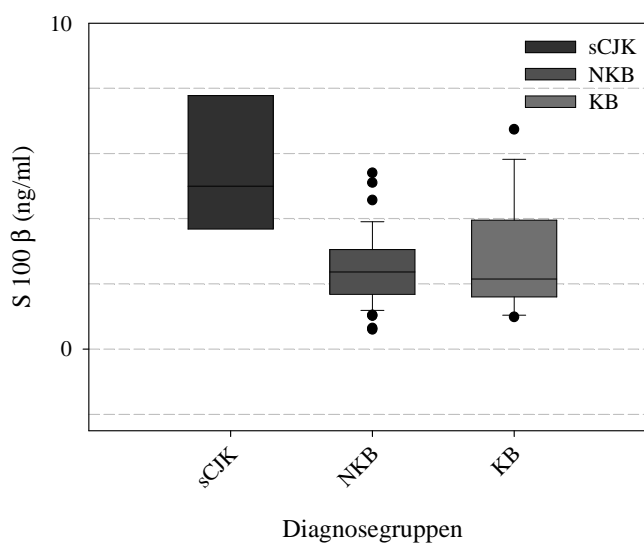
3.3.2.4 PROTEIN S 100 β

Die Bestimmung der Proteine S 100 β erfolgte bei 72 der 116 Patienten (62%). Die sCJK zeigte signifikant höhere Konzentrationen als die beiden *anderen* Hauptgruppen (Tabelle und Abbildung 3.3.2.4.1). Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert gegenüber den nicht kausal behandelbaren Erkrankungen 0,003, gegenüber den kausal behandelbaren Fällen 0,019.

Tabelle 3.3.2.4.1: Messwerte Protein S 100 β

DIAGNOSEGRUPPEN	n	S 100 β				
		bestimmt		Median	Mittelwert	Min – Max
		n	%	ng/ml		
Sporadische CJK	11	6	55	5	5,53	2,43 – 9,4
Morbus Alzheimer	33	25	76	2,33	2,44	0,6 – 5,4
Primär-Neurodegenerativ	24	12	50	2,56	2,44	1,02 – 3,41
Cerebrovaskulär	19	12	63	2,35	5,67	1,04 – 41,7
NKB gesamt	76	49	64	2,36	3,23	0,6 – 41,7
Entzündlich	18	12	67	2,12	2,84	0,98 – 6,74
Metabolisch/Toxisch	11	5	45	2,15	2,7	1,05 – 5,59
KB gesamt	29	17	59	2,15	2,81	0,98 – 6,74

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; Min = Minimum; Max = Maximum



sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Abbildung 3.3.2.4.1: Box-plot-S-100- β -Konzentrationen der drei Hauptgruppen

Bei der sCJK wurden in 67% der Fälle Messwerte oberhalb des definierten *cut-off* (4,2 ng/ml) bestimmt. In den *anderen* Gruppen konnten pathologische Konzentrationen (> 2 ng/ml) bei 40 (61%) bzw. Werte oberhalb des CJK-Grenzwertes bei acht Patienten (12%) gemessen werden (Tabelle 3.3.2.4.2). Für die sCJK betrug die Spezifität für den *cut-off* somit 88%. Bei den primär-neurodegenerativen Erkrankungen wurde bei keinem Patienten ein Wert oberhalb von 4,2 ng/ml festgestellt.

Tabelle 3.3.2.4.2: Häufigkeit von S-100- β -Konzentrationen oberhalb 2 bzw. 4,2 ng/ml

DIAGNOSEGRUPPEN	n	S 100 β					
		bestimmt		> 2 ng/ml		> 4,2 ng/ml	
		n	%	n	%	n	%
Sporadische CJK	11	6	55	6	100	4	67
Morbus Alzheimer	33	25	76	15	60	2	8
Primär-Neurodegenerativ	24	12	50	8	67	0	0
Cerebrovaskulär	19	12	63	8	67	2	17
NKB gesamt	76	49	64	31	63	4	8
Entzündlich	18	12	67	6	50	3	25
Metabolisch/Toxisch	11	5	45	3	60	1	20
KB gesamt	29	17	59	9	53	4	24
Alle <i>anderen</i> Gruppen ¹	105	66	63	40	61	8	12

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; ¹ außer sCJK

Bei vier von acht *anderen* Fällen (50%) mit einem Messwert oberhalb von 4,2 ng/ml konnten ein Akutereignis im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes oder eine Komorbidität, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung auftrat bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion vorlag, nachgewiesen werden (Tabelle 3.3.2.4.3). In zwei Fällen

erfolgte sechs (Morbus Alzheimer) bzw. fünf Wochen (alkoholtoxische Enzephalopathie) später eine Verlaufspunktion, die jeweils einen Abfall der Konzentration aufzeigte.

Tabelle 3.3.2.4.3: S 100 β > 4,2 ng/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten

DIAGNOSEN	1. LP		2. LP
	S 100 β ng/ml	Komorbidität	
Morbus Alzheimer	5,4	nein	4,3 ng/ml
Morbus Alzheimer	5,1	nein	nein
Vaskuläre Demenz	4,57	cerebrale Ischämie	nein
Vaskuläre Demenz	41,7	cerebrale Ischämie	nein
Autoimmunenkephalopathie	6,74	nein	nein
Autoimmunenkephalopathie	4,7	nein	nein
Autoimmunenkephalopathie	4,7	epileptischer Anfall	nein
alkoholtoxische Enzephalopathie	5,59	epileptische Anfälle	1,3 ng/ml

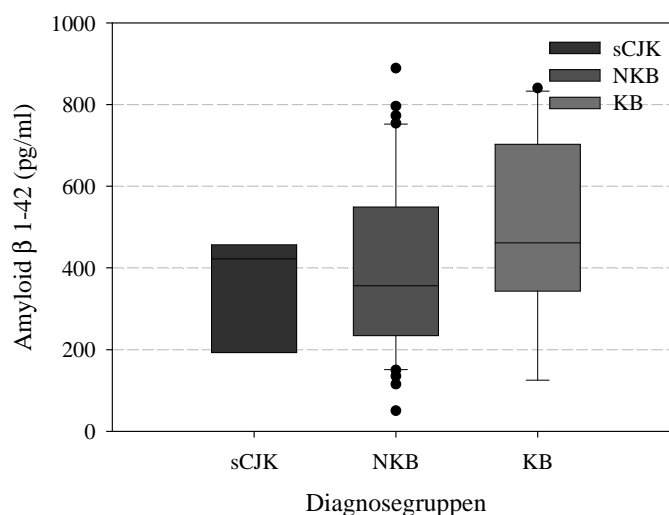
3.3.2.5 AMYLOID β 1-42

Amyloid β 1-42 wurde bei 61 von 116 Patienten (53%) bestimmt. Zwischen der sCJK und den *anderen* beiden Hauptgruppen bestanden keine signifikanten Konzentrationsunterschiede. Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert 0,372. Die niedrigsten Messwerte fanden sich in den bei den primär-neurodegenerativen Demenzformen (Tabelle und Abbildung 3.3.2.5.1).

Tabelle 3.3.2.5.1: Messwerte Amyloid β 1-42

DIAGNOSEGRUPPEN	n	AMYLOID β 1-42				
		bestimmt		Median	Mittelwert	Min – Max
		n	%	pg/ml		
Sporadische CJK	11	7	64	422	354	182 – 579
Morbus Alzheimer	33	18	55	321,5	358	50 – 754
Primär-Neurodegenerativ	24	14	58	309,5	415	135 – 889
Cerebrovaskulär	19	10	53	448	436	150 – 773
NKB gesamt	76	42	55	356,5	396	50 – 889
Entzündlich	18	7	39	481	525	125 – 840
Metabolisch/Toxisch	11	5	45	421	453	125 – 721
KB gesamt	29	12	41	461,5	495	125 – 840

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; Min = Minimum; Max = Maximum



sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Abbildung 3.3.2.5.1: Box-plot-Amyloid- β -1-42-Konzentrationen der drei Hauptgruppen

Pathologische Konzentrationen (< 450 pg/ml) zeigten am häufigsten die Alzheimerfälle. Bei der sCJK betragen für diesen Grenzwert die Sensitivität 71% und die Spezifität 41%.

Tabelle 3.3.2.5.2: Häufigkeit von Amyloid- β -1-42-Konzentrationen unterhalb 450 pg/ml

DIAGNOSEGRUPPEN	n	AMYLOID β 1-42			
		bestimmt		< 450 pg/ml	
		n	%	n	%
Sporadische CJK	11	7	64	5	71
Morbus Alzheimer	33	18	55	13	72
Primär-Neurodegenerativ	24	14	58	8 ¹	57
Cerebrovaskulär	19	10	53	5 ²	50
NKB gesamt	76	42	55	26	62
Entzündlich	18	7	39	3 ³	43
Metabolisch/Toxisch	11	5	45	3 ⁴	60
KB gesamt	29	12	41	6	50
Alle anderen Gruppen ⁵	105	54	51	32	59

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; ⁵außer sCJK

¹Normaldruckhydrozephalus (n=4), Lewy-Körperchen-Demenz (n=1), kortikobasale Degeneration (n=2), progressive supranukleäre Blickparese (n=1); ²vaskuläre Demenz (n=4), chronische Hypoxie bei rezid. kardialer Symptomatik (n=1); ³Hashimoto-Enzephalopathie (n=1), Autoimmunenzephalopathie (n=1), Enzephalitis (n=1); ⁴alkoholtoxische Enzephalopathie (n=3)

3.3.3 DIAGNOSTIKSCORE

In den bisherigen Abschnitten der speziellen Liquordiagnostik wurden die verschiedenen Parameter einzeln oder paarweise betrachtet. Im Folgenden werden Ergebnisse dargestellt, die die Kombination verschiedener Liquormarker bzw. ihre Verknüpfung mit den oben genannten

Zweitentitäten bzw. Komorbiditäten berücksichtigen. Das Ziel hierbei war die Entwicklung eines diagnostischen Score.

3.3.3.1 KOMBINATIONEN VERSCHIEDENER LIQUORPARAMETER

Es wurde gezeigt, dass in der Liquordiagnostik der sporadischen CJK die Bestimmung der Proteine 14-3-3 eine hohe Sensitivität aufweist (91%). Allerdings waren auch in den *anderen* Erkrankungsgruppen insgesamt 61% der Fälle 14-3-3 positiv, so dass in unserem Kollektiv die Spezifität von 14-3-3 für die sCJK nur 39% betrug. Einen positiven 14-3-3-Befund und eine Tau-Konzentration oberhalb 1300 pg/ml wiesen 91% der sCJK-Patienten auf, während in den *anderen* Gruppen insgesamt nur 27% der Fälle diese beiden Kriterien erfüllten. Die Spezifität dieser Parameterkombination betrug somit für die sCJK 73%. Als drittes Kriterium wurde ein NSE-Wert größer als 25 ng/ml festgelegt. Dies erfüllten 56% der sCJK-Patienten, aber nur insgesamt 10% der *anderen* Fälle. Die Kombination dieser drei Liquormarker ergab für die sCJK damit eine Spezifität von 94% (Tabelle 3.3.3.1).

Tabelle 3.3.3.1: Kombinationen verschiedener Liquorparameter

DIAGNOSEGRUPPEN	14-3-3 pos		14-3-3 pos + Tau > 1300		14-3-3 pos + Tau > 1300 + NSE > 25	
	%					
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Sporadische CJK	91	9	91	9	56	44
Morbus Alzheimer	58	42	26	74	6	94
Primär-Neurodegenerativ	48	52	4	96	0	100
Cerebrovaskulär	84	16	37	63	13	87
NKB gesamt	62	38	22	78	6	94
Entzündlich	56	44	29	71	6	94
Metabolisch/Toxisch	64	36	60	40	0	100
KB gesamt	59	41	41	59	4	96
Alle <i>anderen</i> Gruppen ¹	61	39	27	73	6	94

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; ¹außer sCJK

3.3.3.2 AUFBAU DES DIAGNOSTIKSCORE

Wie bereits beschrieben, gelang durch die Kombination verschiedener Liquormarker eine bessere Unterscheidung der sCJK von den *anderen* Erkrankungen. Insbesondere durch Bestimmung der NSE war eine deutliche Steigerung der Spezifität zu erreichen. Weiterhin waren, wie schon in den Kapiteln 3.3.2.1 und 3.3.2.2 dargestellt, bei Vorhandensein entsprechender Komorbiditäten bzw. Zweitentitäten in den *anderen* Gruppen die Proteine 14-

3-3 signifikant häufiger nachweisbar bzw. lagen deutlich öfter Tau-Konzentrationen oberhalb 1300 pg/ml vor. Umgekehrt wiesen die *anderen* Fälle mit positivem 14-3-3-Befund signifikant häufiger eine der oben genannten Zweitentitäten auf. Überlegungen, diese gesamten Beobachtungen zusammenzuführen, haben zu der Entwicklung eines diagnostischen Scores geführt (Tabelle 3.3.3.2). Ziel dieses Scores ist es, eine bestmögliche Abgrenzung der sCJK von möglichen Differentialdiagnosen zu erreichen. Dazu werden folgende vier Kriterien berücksichtigt:

- Nachweis der Proteine 14-3-3 ja/nein
- Tau-Konzentration oberhalb 1300 pg/ml ja/nein
- NSE-Konzentration oberhalb 25 ng/ml ja/nein
- Vorliegen einer Komorbidität/Zweitentität ja/nein.

Es können zwischen einem und maximal 10 Punkten erreicht werden. Je niedriger die Punktzahl, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine sCJK vorliegt, je höher der Punktwert, desto größer ist die Möglichkeit des Vorliegens einer *anderen* Erkrankung. Den Bereichen ein bis vier, fünf bis acht und neun bis 10 Punkten sind bestimmte Konstellationen gemeinsam, deshalb werden sie im Folgenden als zusammenhängende Gruppen betrachtet.

Bei Punktwerten zwischen eins und vier gelang immer der Nachweis der Proteine 14-3-3 und es fand sich keine Komorbidität als Ursache eines möglicherweise falsch positiven Befundes.

Im Bereich zwischen fünf und acht Punkten war die Bestimmung der Proteine 14-3-3 ebenfalls positiv, allerdings war in diesen Fällen eine Zweitentität nachweisbar und der 14-3-3-Nachweis wurde im entsprechenden Kontext als falsch positiv im Sinne der sCJK gewertet.

In beiden Bereichen erfolgte zusätzlich noch eine Abstufung anhand der gemessenen Tau- und NSE-Konzentrationen. Bei Werten oberhalb des entsprechenden sCJK *cut-off* wurde in niedrigere Punktränge eingestuft, Konzentrationen unterhalb 1300 pg/ml (Tau) bzw. 25 ng/ml (NSE) führten zur Vergabe höherer Punktwerte. Weiterhin wurde berücksichtigt, ob für beide Parameter oder nur für jeweils einen der *cut-off* überschritten wurde. Lagen beide Messwerte oberhalb des *cut-off* führte dies zu niedrigeren Punktwerten als bei nur einem überschrittenen Grenzwert.

Die Gemeinsamkeit der Fälle mit neun oder 10 Punkten war der misslungene Nachweis der Proteine 14-3-3. Allerdings hatte nur ein Patient mit negativem 14-3-3-Befund eine Tau- bzw. NSE-Konzentration oberhalb des jeweiligen *cut-off*, so dass infolge dieser sehr geringen Fallzahl darauf verzichtet wurde, in diesem Punktebereich eine Abstufung anhand der Grenzwerte dieser beiden Parameter vorzunehmen. Diese Fälle wurden nur durch das Vorhandensein einer Komorbidität unterschieden, so dass innerhalb der Patientengruppe mit

negativem 14-3-3-Befund letztlich eine Aufteilung aller Patienten in nur zwei Untergruppen erfolgte.

Tabelle 3.3.3.2: Aufbau des Diagnostikscore

PUNKTE	PARAMETER							
	14-3-3		TAU		NSE		KOMORBIDITÄT	
	positiv	negativ	> 1300	< 1300	> 25	< 25	nein	ja
1	+	-	+	-	+	-	+	-
2	+	-	+	-	-	+	+	-
3	+	-	-	+	+	-	+	-
4	+	-	-	+	-	+	+	-
5	+	-	+	-	+	-	-	+
6	+	-	+	-	-	+	-	+
7	+	-	-	+	+	-	-	+
8	+	-	-	+	-	+	-	+
9	-	+	-	+	-	+	+	-
10	-	+	-	+	-	+	-	+

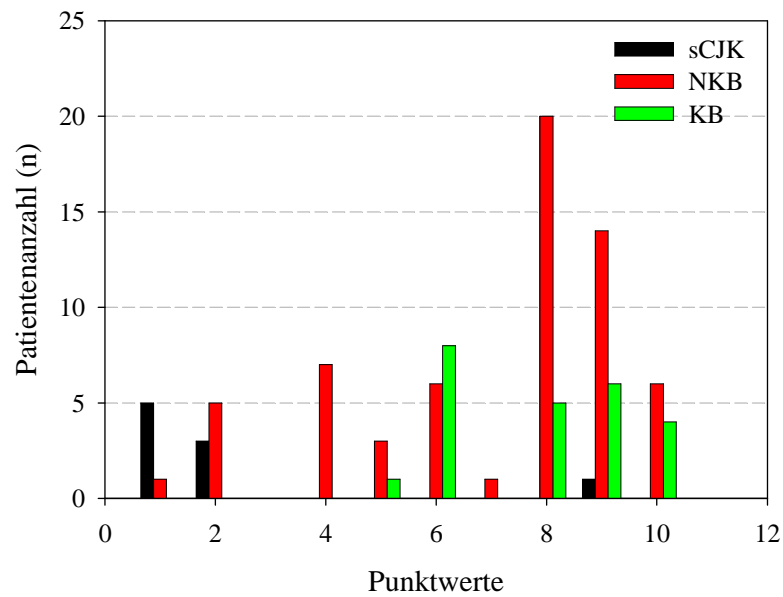
3.3.3.3 ERGEBNISSE DES DIAGNOSTIKSCORE

Die sCJK-Fälle lagen zu 89% im Punktbereich zwischen eins und vier (hiervon lagen 56% bei einem Punktwert von eins). Der einzige sCJK-Patient mit einem Punktwert von mehr als vier (neun) erlangte mit den Messdaten aus einer zweiten Liquorpunktion zwei Punkte (der Verlauf wurde aber in Grafiken und Analysen nicht berücksichtigt). Bei den nicht kausal behandelbaren Erkrankungen wiesen 20% der Fälle einen Wert zwischen ein und vier Punkten auf, während 80% der Patienten zwischen fünf und zehn Punkten eingeordnet wurden. In der kausal behandelbaren Gruppe lag kein Patient mit seinem Punktwert unter fünf (Tabelle und Abbildung 3.3.3.3.1). Die sCJK-Fälle wiesen signifikant niedrigere Punktwerte als die beiden *anderen* Hauptgruppen auf. Im Mann-Whitney-U-Test betrug der p-Wert jeweils < 0,001 gegenüber den nicht kausal bzw. kausal behandelbaren Erkrankungen.

Tabelle 3.3.3.3.1: Punktwerte der drei Hauptgruppen im Diagnostikscore

DIAGNOSEGRUPPEN	n	PUNKTWERT						MEDIAN	MIN – MAX
		1 – 4		5 – 8		9 – 10			
		n	%	n	%	n	%		
Sporadische CJK	9	8	89	0	0	1	11	1	1 – 9
NKB gesamt	63	13	20	30	48	20	32	8	1 – 10
KB gesamt	24	0	0	14	58	10	42	8	5 – 10

NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar; MIN = Minimum; MAX = Maximum



sCJK = sporadische CJK; NKB = Nicht kausal behandelbar; KB = Kausal behandelbar

Abbildung 3.3.3.3.1: Punktwerte der drei Hauptgruppen im Diagnostikscore

Die einzelnen ROC-Kurven für die verschiedenen im Diagnostikscore verwendeten Parameter ließen erkennen, dass anhand aller Parameter eine Trennung zwischen sCJK-Patienten und *anderen* Fällen möglich ist (Abbildung 3.3.3.3.2). Die Werte für die Flächen unter den Kurven (AUC) sowie die 95% Konfidenzintervalle sind in Tabelle 3.3.3.3.2 dargestellt.

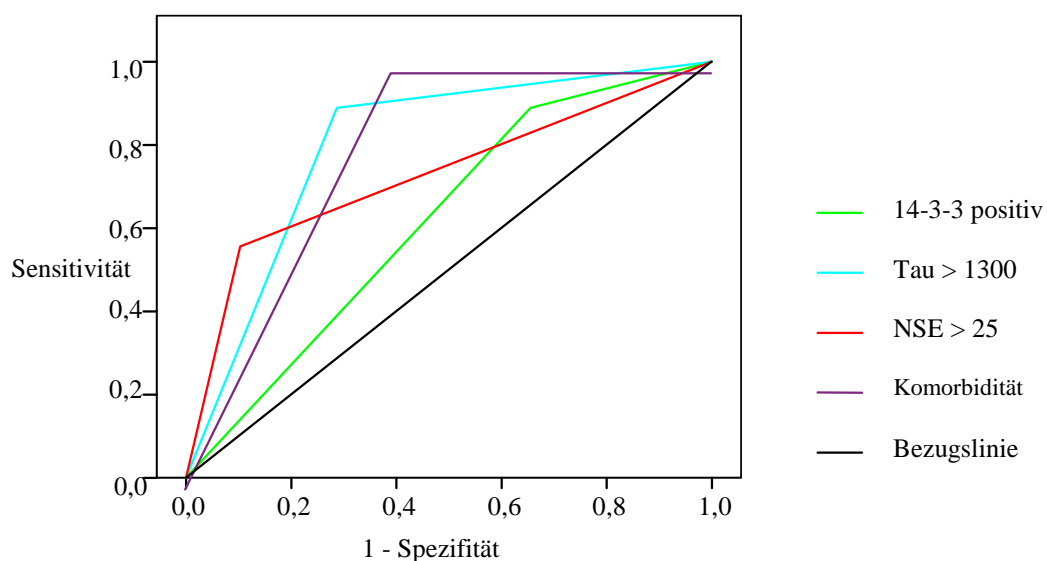
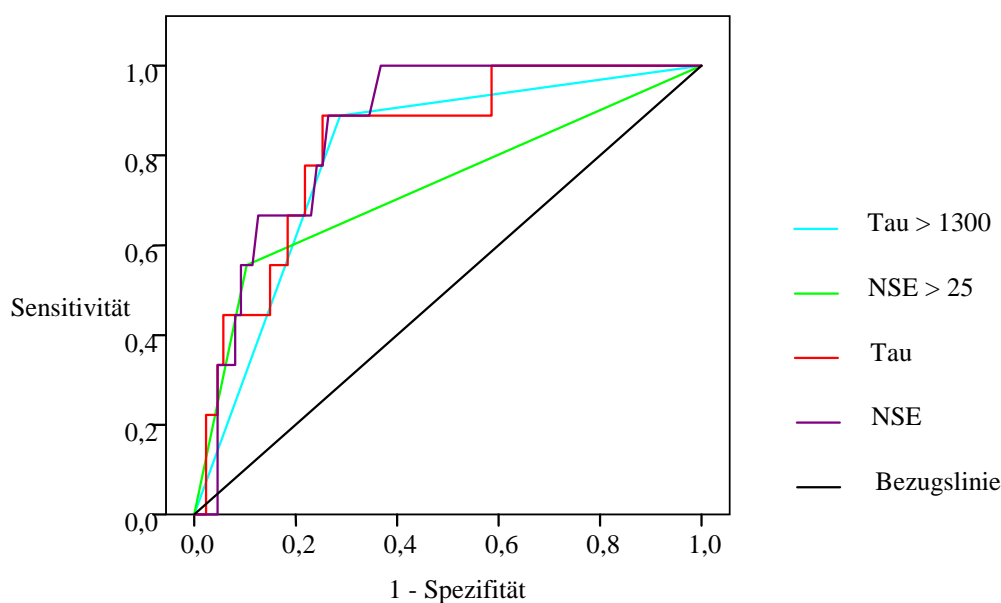


Abbildung 3.3.3.3.2: ROC-Kurven für die jeweils einzelnen Parameter im Diagnostikscore

Tabelle 3.3.3.3.2: Ergebnisse ROC-Kurven für die jeweils einzelnen Parameter im Diagnostikscore

PARAMETER	FLÄCHE UNTER DER KURVE (AUC)	ASYMPTOMATISCHES 95% KONFIDENZINTERVALL	
		Untergrenze	Obergrenze
14-3-3 positiv	0,617	0,445	0,788
Tau > 1300	0,801	0,665	0,937
NSE > 25	0,726	0,523	0,929
keine Komorbidität	0,805	0,706	0,903

Um zu untersuchen, ob die Diagnosegüte von NSE und Tau höher ist, wenn der wahre Wert verwendet wird und nicht nur größer/kleiner *cut-off*, wurden die entsprechenden Werte noch gegenüber gestellt. Die reellen Werte für die Parameter Tau und NSE erzielten etwas bessere Ergebnisse als die Werte größer/kleiner *cut-off*. Die ROC-Kurven zeigten jedoch für alle vier Parameter eine gute Trennbarkeit zwischen sporadischen CJK- und nicht kausal bzw. kausal behandelbaren Fällen (Abbildung und Tabelle 3.3.3.3.3).

**Abbildung 3.3.3.3.3:** ROC-Kurven für die Parameter Tau und NSE im Diagnostikscore**Tabelle 3.3.3.3.3:** Ergebnisse ROC-Kurven für die Parameter Tau und NSE im Diagnostikscore

PARAMETER	FLÄCHE UNTER DER KURVE (AUC)	ASYMPTOMATISCHES 95% KONFIDENZINTERVALL	
		Untergrenze	Obergrenze
Tau > 1300	0,801	0,665	0,937
NSE > 25	0,726	0,523	0,929
Tau-Wert	0,829	0,707	0,951
NSE-Wert	0,858	0,768	0,947

Die ROC-Kurven der Punktwerte der sCJK- gegenüber den Punktwerten der nicht kausal bzw. kausal behandelbaren Fälle ließen durch Anwendung des Diagnostikscore eine deutliche

Trennung zwischen der sporadischen CJK und *anderen* Erkrankungen erkennen (Abbildungen 3.3.3.3.4 und 3.3.3.3.5). Die AUC gegenüber den nicht kausal behandelbaren Fällen betrug 0,889, die Untergrenze des asymptotischen 95% Konfidenzintervalles lag bei 0,727 und die Obergrenze bei 1. Gegenüber den kausal behandelbaren Erkrankungen betrug die AUC 0,923, Unter- und Obergrenze des asymptotischen 95% Konfidenzintervalles lagen bei 0,776 bzw. 1.

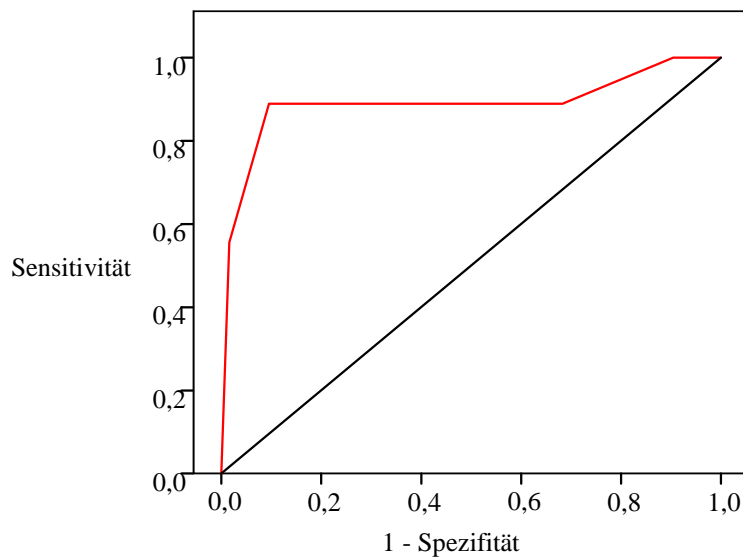


Abbildung 3.3.3.3.4: ROC-Kurve der Punktwerte der sCJK- und nicht kausal behandelbaren Fälle im Diagnostikscore

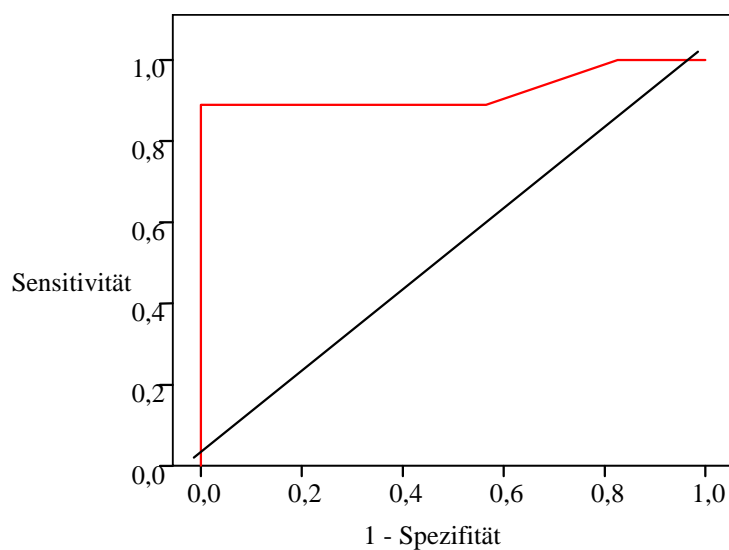


Abbildung 3.3.3.3.5: ROC-Kurve der Punktwerte der sCJK- und kausal behandelbaren Fälle im Diagnostikscore

Weiterhin wurden die Überlebenszeiten aller im Diagnostikscore erfassten Patienten (n=96) betrachtet. Zur Erhebung der Überlebenszeit wurde die Dauer vom Auftreten des ersten Symptoms der Erkrankung bis zum Tod bzw. bis zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2007 berechnet (Stichtag 01.10.07). Die Überlebenszeiten der nicht verstorbenen Patienten gingen als zensierte Daten mit in die Berechnung ein. Die längste Überlebenszeit bestand in der Patientengruppe mit neun oder zehn Punkten, die kürzeste in der Gruppe mit Punktwerten zwischen eins und vier (Tabelle 3.3.3.3.4).

Tabelle 3.3.3.3.4: Überlebenszeit der verschiedenen Punktgruppen im Diagnostikscore

PUNKTGRUPPEN	n	ÜBERLEBENSZEIT (MONATE)		
		Median	Mittelwert	Min – Max
1 – 4	21	37	57	1 – 89
5 – 8	44	51	53	1 – 90
9 – 10	31	69	87	9 – 117

Min = Minimum; Max = Maximum

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden die kumulierten Überlebensanteile der einzelnen Gruppen graphisch dargestellt (Abbildung 3.3.3.3.6). Im Log-Rank-Test wiesen die Gruppen mit Punktwerten zwischen eins und vier (p-Wert 0,007) bzw. fünf und acht (p-Wert 0,027) signifikant kürzere Überlebenszeiten auf als die Gruppe mit neun und 10 Punkten.

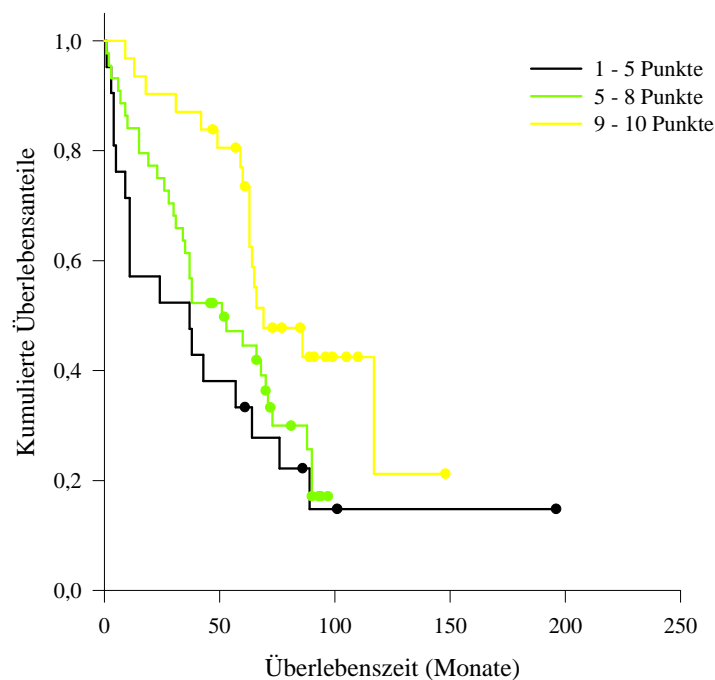


Abbildung 3.3.3.3.6: Kaplan-Meier-Kurve der drei Punktgruppen im Diagnostikscore

3.3.3.4 DIAGNOSTIKSCORE BEI GESICHERTEN FÄLLEN

Um die Aussagekraft des Diagnostikscore zu überprüfen, erfolgte seine Anwendung auf ein Patientenkollektiv von 50 gesicherten sCJK- und 34 neuropathologisch gesicherten *anderen* Fällen. Die 50 Patienten mit gesicherter sCJK waren zuvor alle als wahrscheinliche Fälle klassifiziert worden. 86% der sCJK-Patienten wiesen einen Punktwert zwischen eins und vier auf (hiervon lagen 78% bei einem Punktwert von eins), während 14% zwischen fünf und 10 Punkten erreichten. Von den gesicherten *anderen* Erkrankungen lagen nur 9% der Fälle zwischen ein und vier Punkten. 91% der *anderen* Erkrankungen wiesen zwischen fünf und 10 Punkten auf (Tabelle 3.3.3.4 und Abbildung 3.3.3.4.1). Im Mann-Whitney-U-Test war dieser Unterschied hochsignifikant (p -Wert $< 0,001$).

Tabelle 3.3.3.4: Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore

DIAGNOSEGRUPPEN	n	PUNKTWERT						MEDIAN	MIN – MAX
		1 – 4		5 – 8		9 – 10			
		n	%	n	%	n	%		
Gesicherte sCJK	50	43	86	4	8	3	6	1	1 – 9
Gesicherte <i>andere</i> Fälle	34	3	9	17	50	14	41	8	2 – 10

MIN = Minimum; MAX = Maximum

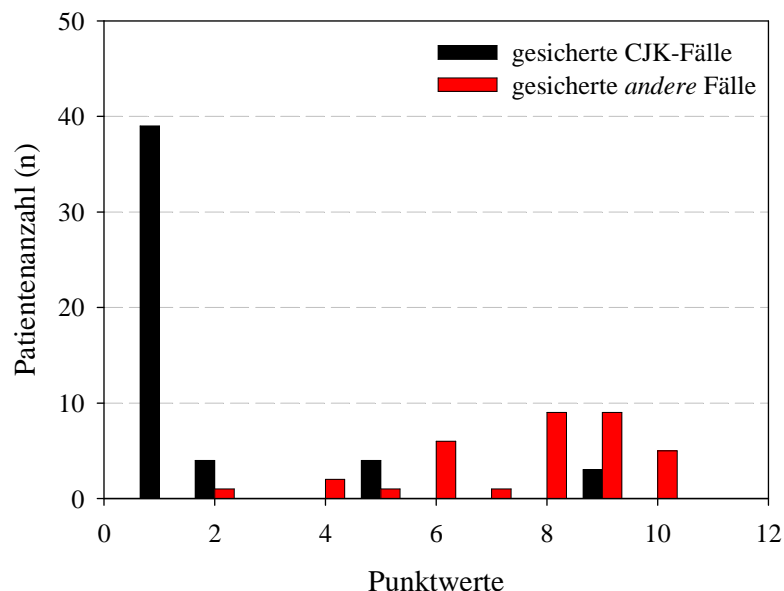


Abbildung 3.3.3.4.1: Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore

Die ROC-Kurve für die Punktwerte der gesicherten Fälle zeigte eine deutliche Trennung zwischen der sporadischen CJK und den *anderen* Erkrankungen (Abbildung 3.3.3.4.2). Die

AUC betrug 0,947, die Untergrenze des asymptotischen 95% Konfidenzintervalles lag 0,897, die Obergrenze bei 0,997.

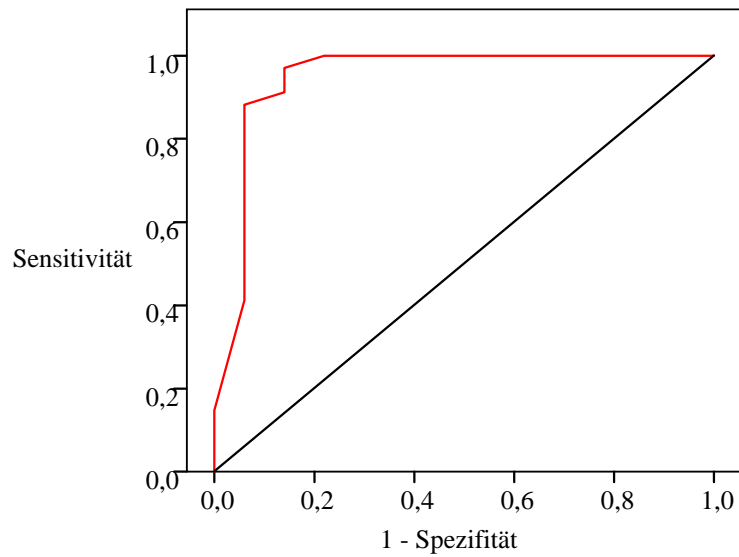


Abbildung 3.3.3.4.2: ROC-Kurve der Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore

4. DISKUSSION

Katamnestiche Untersuchungen der Patienten, die basierend auf den Klassifikationskriterien einer sporadischen CJK (Zerr et al. 2000b) initial als *andere* Fälle klassifiziert wurden, führten zu einer Umklassifizierung einer Reihe von Patienten in eine sCJK, zum anderen wurde das Spektrum der Differentialdiagnosen der sporadischen CJK erhoben. Im Folgenden werden die dargestellten Ergebnisse der sCJK-Patienten und der Differentialdiagnosen miteinander verglichen und literarischen Angaben gegenübergestellt.

4.1 DAS UNTERSUCHTE PATIENTENKOLLEKTIV

In dem Zeitraum vom 30. August 1999 bis zum 25. Februar 2004 wurden 744 Patienten in die prospektive Göttinger Studie zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien eingeschlossen. 150 dieser Patienten (20%) wurden nach der Untersuchung initial als *andere* Fälle klassifiziert. In einer Periode von über 12 Jahren (Juni 1993 bis Dezember 2005) wurden in der gleichen Studie insgesamt mehr als 2000 Patienten mit dem Verdacht auf eine CJK gemeldet, wovon ein Fünftel (447 Fälle; 21%) primär als *andere* Fälle klassifiziert wurde (Heinemann et al. 2007). Damit entsprechen die Ergebnisse dieser Arbeit der Datenlage über einen längeren Studienzeitraum. In einer vergleichbaren prospektiven Studie in Belgien wurden zwischen dem 1. Januar 1998 und dem 31. Dezember 2004 188 Patienten dem dortigen nationalen Referenzzentrum zugewiesen. Davon wiesen 72 Fälle (38%) eine *andere* Erkrankung auf (van Everbroeck et al. 2006). In einer bereits 1984 erschienenen Publikation wurden retrospektiv 204 laut Totenschein an einer CJK verstorbene Patienten in England und Wales nach den Kriterien von Masters et al. (1979) unter Verwendung der vorhandenen Krankenakten klassifiziert. Hierbei ergab sich ebenfalls bei 21% der Patienten (42 Fälle) eine *andere* Diagnose (Will und Matthews 1984). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse zweier anderer retrospektiver Studien. Brown et al. (1994) veröffentlichten, dass bei nur 300 von 1113 untersuchten Gehirnen von Patienten mit einer möglichen CJK eine humane spongiforme Enzephalopathie neuropathologisch bestätigt werden konnte. Van Everbroeck et al. (2004) stellten fest, dass von ursprünglich 201 als mögliche CJK klassifizierten Patienten 141 an einer *anderen* Erkrankung litten. Beachtet werden muss allerdings, dass aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv) die hohe Differenz an *anderen* Fällen in den beiden letzten genannten Arbeiten mit den Daten dieser Arbeit schwierig zu vergleichen ist. Dennoch bleibt in Anbetracht der

genannten Ergebnisse festzuhalten, dass sich die klinische Diagnose der sCJK zu Lebzeiten oft schwierig gestaltet und, um insbesondere potentiell behandelbare Erkrankungen nicht zu übersehen, eine genauere Analyse des differentialdiagnostischen Spektrums erforderlich ist.

4.1.1 VERDACHTSMELDUNG

Das Vorliegen einer progredienten Demenz ist in 96% aller wahrscheinlichen und sicheren sCJK-Fälle nachweisbar (Poser et al. 1999) und führt deshalb in den meisten Fällen zu einer Verdachtsmeldung. Psychiatrische Symptome sind nicht nur ein häufiges Frühsymptom der Variante der CJK (Zeidler et al. 1997), sondern finden sich oft auch bei sCJK (Zerr und Poser 2002; van Everbroeck et al. 2004). Cerebelläre Störungen, gemeinsam vorliegend mit einer fortschreitenden Demenz, sind neben kortikalen Sehstörungen häufig ein erstes Symptom der sCJK (Zerr und Poser 2002). Wie in dieser Arbeit ebenfalls beobachtet, zählen Myoklonien und pyramidale Störungen seltener zu den Primärsymptomen (Krasnianski et al. 2004).

4.2 DIE ANDEREN FÄLLE

4.2.1 DIAGNOSEN / KOLLEKTIVZUSAMMENSETZUNG

Die Diagnosefindung der *anderen* Fälle war einer der schwierigsten Punkte dieser Arbeit. Oftmals konnte erst nach kontinuierlicher, jahrelanger Verfolgung des Krankheitsverlaufes durch das NRZ die Ursache geklärt werden. Durch intensiven Kontakt mit den weiter behandelnden niedergelassenen Fach- und Hausärzten wurden mögliche Krankheitsursachen erörtert und eine weiterführende Diagnostik angeregt, die häufig zur Klärung der Erkrankung beitragen konnte. Es muss jedoch auch erwähnt werden, dass insbesondere bei älteren Patienten oder bei einer bereits seit Jahren bestehenden Erkrankung eine weiterführende Diagnostik durch die behandelnden Ärzte abgelehnt wurde. Einige dieser Fälle konnten zum Beispiel aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik mit anschließender stationärer Diagnostik und Behandlung geklärt werden. Da nur bei 28% der 94 verstorbenen Patienten eine Hirnautopsie durchgeführt wurde, konnten die neuropathologischen Ergebnisse nur zu einem gewissen Teil zur Diagnosefindung beitragen.

Nach der Katamneseerhebung musste bei 8% der *anderen* Fälle aufgrund des Hinzutretens weiterer neurologischer Symptome oder einer neuropathologischen Untersuchung eine Umklassifizierung in eine sCJK stattfinden. Damit ist die sCJK in diesem Kollektiv die am dritthäufigsten diagnostizierte Erkrankung. Bei 66% dieser Patienten wurde durch die

Göttinger Arbeitsgruppe bereits eine Frühform der Erkrankung vermutet. Andere Studien berichten ebenfalls über die nachträgliche Umklassifizierung *anderer* Fälle in eine sCJK (Poser et al. 1999; Otto et al. 2002; Cuadrado-Corrales et al. 2006; Heinemann et al. 2007).

Die *anderen* Fälle umfassten ein weites Spektrum an Differentialdiagnosen. In erster Linie wurden neurodegenerative Erkrankungen (44%) diagnostiziert. Innerhalb dieser Gruppe traten Morbus Alzheimer (58%) und Lewy-Körperchen-Demenz (16%) am häufigsten auf. Sowohl in der Göttinger Studie als auch in anderen europäischen Referenzzentren wurde Morbus Alzheimer als die Hauptdifferentialdiagnose der sCJK beschrieben (Haik et al. 2000; van Everbroeck et al. 2006; Heinemann et al. 2007). Auch in zwei älteren Studien nimmt die AD den ersten Platz der Differentialdiagnosen ein (Will und Matthews 1984; Brown et al. 1994), insofern man die unklaren Fälle in der Studie von Brown et al. (1994) außen vor lässt. Morbus Alzheimer ist mit 50 bis 60% aller Fälle die häufigste Demenzform weltweit (Blennow et al. 2006) und auch in Deutschland mit einem Anteil von 65 bis 72% an der Gesamtzahl der Demenzen die häufigste Demenzerkrankung (Bickel 2000).

In Europa und den USA zeichnet sich die vaskuläre Demenz als zweithäufigste Ursache einer Demenz für 15 – 20% aller Fälle verantwortlich (Fratiglioni et al. 2000; Plassman et al. 2007). In diesem Kollektiv ist sie ebenfalls die am zweithäufigsten diagnostizierte Erkrankung (15%), spielt aber interessanterweise in den Arbeiten von Will und Matthews (1984) und Brown et al. (1994) nur eine untergeordnete Rolle. In neueren Publikationen wird sie aber auch an zweiter Stelle der Differentialdiagnosen genannt (Haik et al. 2000; Heinemann et al. 2007). Einen möglichen Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse liefert im Fall der retrospektiven Studie von Will und Matthews (1984) die Tatsache, das unklar bleibt, inwieweit cerebrale bildgebende Verfahren in ihrer Fallauswertung eine Rolle gespielt haben. Ähnlich verhält es sich mit der Veröffentlichung von Brown et al. (1994), bei dem zusätzlich ein sehr hoher Anteil unklarer Diagnosen besteht, wobei anhand der Daten nicht zu ersehen ist, inwieweit neben neuropathologischen Untersuchungen auch klinische Kriterien zur Diagnostik der vaskulären Demenz angewendet wurden.

Die Lewy-Körperchen-Demenz stellt nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste Form einer neurodegenerativen Demenz dar und ist für ca. 10% aller Demenzfälle verantwortlich (McKeith et al. 2004). In dieser Arbeit insgesamt am vierthäufigsten diagnostiziert (7%) und in der primär-neurodegenerativen Gruppe an zweiter Stelle, ist sie auch in anderen Studien als zweithäufigste degenerative Demenz der Differentialdiagnosen der sCJK angeführt (Haik et al. 2000; van Everbroeck et al. 2006; Heinemann et al. 2007). Im Gegensatz zu diesen neueren Studien wurde die DLB in älteren Arbeiten (Will und Matthews 1984; Brown et al.

1994) nicht als Differentialdiagnose der sCJK erwähnt. Als Erklärung für diese Diskrepanz ist die Veröffentlichung der klinischen und neuropathologischen Kriterien der Lewy-Körperchen-Demenz im Jahr 1996 anzusehen (McKeith et al. 1996), die sie als eigenständige Erkrankung definierten (zuvor oftmals als Morbus Alzheimer vom Lewy-Körperchen-Typ bezeichnet).

Die entzündlichen Erkrankungen waren mit 14% aller *anderen* Fälle die drittstärkste Gruppe in diesem Kollektiv. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben (Brown et al. 1994; Poser et al. 1999), zum Teil wird ein geringeres Auftreten (7 – 10%) als Differentialdiagnose der sCJK beobachtet (Will und Matthews 1984; van Everbroeck et al. 2004; Heinemann et al. 2007). 8% der *anderen* Fälle wiesen eine metabolisch/toxische Grunderkrankung auf. Haik et al. (2000) und Heinemann et al. (2007) beschrieben diese Krankheitsgruppe in der gleichen Größenordnung als Differentialdiagnose. Insbesondere bei Demenzformen mit frühem Krankheitsbeginn sind sie differentialdiagnostisch von Bedeutung (Harvey et al. 2003; Sampson et al. 2004). Einen geringen Anteil am Gesamtkollektiv machten in dieser Arbeit die Tumor-assoziierten Erkrankungen aus (2%), die in anderen Arbeiten 2 – 6% der Verdachtsfälle verursachten (Poser et al. 1999; van Everbroeck et al. 2004; Heinemann et al. 2007). Bei 32 Patienten (25%) wurden nach den katamnestischen Untersuchungen kausal behandelbare Erkrankungen wie steroidresponsive Autoimmunenenzephalopathien, alkoholische Enzephalopathien, Enzephalitiden oder Intoxikationen festgestellt.

4.2.2 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Die 142 Fälle unseres Kollektivs waren beim Auftreten erster Symptome 66 Jahre (Median) alt. Der Gipfel für die männlichen Verdachtsfälle lag zwischen 61 und 70, für die weiblichen zwischen 71 und 80 Jahren. Frauen waren häufiger von einer Erkrankung betroffen. Für beide Geschlechter zeigte sich ein deutlicher Abfall an Erkrankungen jenseits des 80. Lebensjahres. Für die sCJK ist für beide Geschlechter ein Maximum an Neuerkrankungen zwischen dem 61. – 79. mit einem Inzidenzgipfel zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr (Frauen 5,27; Männer 5,97) und ein starker Abfall jenseits des 80. Lebensjahres (Frauen 1,62 bzw. Männer 1,65/1 Million Einwohner) beschrieben. Als Ursache kann die geringere Erfassung älterer und sehr alter sCJK-Patienten vermutet werden, eventuell bedingt durch eine weniger typische klinische Symptomatik dieser Fälle (Heinemann et al. 2007). In unserem Kollektiv erkrankten die sCJK-Patienten im Alter von 65 Jahren, was den Daten anderer Studien entspricht (Poser et al. 1997; van Everbroeck et al. 2006; Heinemann et al. 2007).

Inzidenz und Prävalenz für das Auftreten einer dementiellen Erkrankung bzw. für das Auftreten von Alzheimer-Demenz zeigen ab dem 65. Lebensjahr einen kontinuierlichen Anstieg und sind in allen Altersgruppen bei Frauen höher als bei Männern (Fratiglioni et al. 2000; Lobo et al. 2000). Eine potentielle Erklärung hierfür könnte der demographische Frauenüberschuss im höheren Alter sein (Lobo et al. 2000; Börjesson-Hanson et al. 2004). In dieser Arbeit fand sich bei Morbus Alzheimer zwar ebenfalls ein höherer Frauenanteil, aber eine relativ homogene Verteilung der Erkrankungen zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr mit einem Gipfel zwischen 61 und 70 Jahren. Ein kontinuierlicher Anstieg an Neuerkrankungen bis jenseits von 90 Jahren konnte nicht beobachtet werden. Unsere Alzheimerpatienten erkrankten mit 65 Jahren sieben bzw. zehn Jahre früher als Alzheimerfälle anderer Demenzstudien (Waring et al. 2005; Williams et al. 2006). Als Ursache hierfür ist ein atypischer Krankheitsverlauf mit früherem Krankheitsbeginn und schnellerem Progress anzunehmen. Schnell progrediente Demenz war einer der Hauptgründe für die Meldung als CJK-Verdachtsfall. Auch andere Arbeiten vermuteten einen aggressiveren Krankheitsverlauf für Patienten mit Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Demenz, die bei Krankheitsbeginn jünger als 65 Jahre waren (Ho et al. 2002; Musicco et al. 2009).

Die entzündlichen und metabolisch/toxischen Erkrankungen zeigten ein deutlich jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn als die übrigen Gruppen. Dies wurde auch in verschiedenen anderen Publikationen, die das differentialdiagnostische Spektrum der sporadischen CJK erfassten, gezeigt (Poser et al. 1997; van Everbroeck et al. 2006; Heinemann et al. 2007). Sie sind neben Prionerkrankungen eine Hauptdifferentialdiagnose dementieller Prozesse im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter (Harvey et al. 2003; Sampson et al. 2004). Bei jüngeren Patienten stellen chronisch-entzündliche Erkrankungen des ZNS eine wichtige Differentialdiagnose der sCJK dar (Poser et al. 1999). Die Altersstruktur der entzündlichen und metabolisch/toxischen Fälle dieses Kollektivs spiegelt diese Sachverhalte wider.

4.2.3 ÜBERLEBENSZEIT

Die Überlebenszeiten der *anderen* Fälle wiesen einen großen Schwankungsbereich von einem Monat bis zu 16 Jahren auf. Die sCJK-Patienten überlebten 11 Monate (Median). Die mittlere Krankheitsdauer der sCJK beträgt in Deutschland mit Genotyp M/M 5,3, mit V/V 7 und M/V 12 Monate. PrP^{Sc}-Typ 1 ist mit kürzerer Krankheitsdauer assoziiert (Heinemann et al. 2007), so dass für die einzelnen Subtypen Unterschiede bestehen (siehe Kapitel 1.2.1.1). Von den sCJK-Fällen dieses Kollektivs, bei denen der Genotyp bestimmt wurde, wiesen 66% einen

V/V- oder M/V-Genotyp auf, was möglicherweise die längere Überlebenszeit dieser Patienten erklärt und zur ursprünglichen Klassifizierung als *anderer* Fall beigetragen hat. Pocchiari et al. (2004) gaben für 2304 Patienten mit sCJK unabhängig vom Subtyp eine Überlebenszeit von fünf Monaten (Median) an.

Die AD-Patienten in dieser Arbeit überlebten mit 64 Monaten (Median) deutlich kürzer als bei Fitzpatrick et al. (2005) mit 85 bzw. Williams et al. (2006) mit 102 Monaten angegeben. Dies steht mit der Patientenselektion in der Göttinger Studie in Zusammenhang, da die rasche Progredienz und damit letztlich kürzere Überlebenszeit zur CJK-Verdachtsmeldung geführt haben. Die längste Überlebenszeit wiesen die entzündlichen und metabolisch/toxischen Fälle mit im Mittel 67 bzw. 71 Monaten auf. Von diesen 29 kausal behandelbaren Patienten lebten zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2007 noch 55%. Von diesen wiederum zeigten 81% eine klinische Besserung, 19% waren auf dem damaligen Niveau stabil geblieben. Bei keinem ließ sich eine nochmalige Zustandsverschlechterung nachweisen. Dies zeigt, wie wichtig eine genaue Differenzierung der *anderen* Erkrankungen von der sCJK ist. Interessant bei diesen beiden Gruppen ist außerdem die schnelle Meldung als Verdachtsfall, die bereits nach drei- bzw. zweimonatigem Krankheitsverlauf erfolgte. Der schnell progrediente Verlauf zu Beginn der Erkrankung war einer der Hauptgründe für die ursprüngliche Meldung als sCJK.

4.3 ROUTINELIQUORDIAGNOSTIK

Die Routineliquordiagnostik ist für eine korrekte Interpretation der Surrogatparameter der sCJK (Protein 14-3-3, Tau-Protein, NSE etc.) notwendig und dient der Ausschlussdiagnostik möglicher Differentialdiagnosen, insbesondere der entzündlichen Erkrankungen.

In dieser Arbeit wurde bei einem sCJK-Fall eine Zellzahl- sowie Eiweißerhöhung (6 Zellen; 58 mg/dl) nachgewiesen. Dies wurde auf die deutliche artifizielle Blutbeimengung (Liquor makroskopisch blutig, im Ausstrich massenhaft Erythrozyten) zurückgeführt. Alle anderen CJK-Fälle gingen mit normalen Routineliquorwerten einher. Ein Kollektiv von 148 sicheren sCJK-Fällen zeigte in 5% (n=6) von 108 getesteten Fällen eine Zellzahlerhöhung (Maximum 11 Zellen), in 7% von 100 untersuchten Fällen oligoklonale Banden und in 26% von 125 Fällen eine Schrankenfunktionsstörung (Jacobi et al. 2005). Green A et al. (2007) wiesen bei einem Gesamtkollektiv von 450 sCJK-Fällen in 10% (n=44) von 438 getesteten Fällen eine Eiweißerhöhung größer als 60 mg/dl, respektive bei 1% (n=5) größer als 90 mg/dl, bei 4% (n=8) von 182 Fällen oligoklonale Banden und in 1% (n=3) von 298 untersuchten Patienten eine Zellzahlerhöhung nach. Bei keinem der Fälle mit Zellzahlerhöhung fanden sich Hinweise

für stattgehabte Infektionen, epileptische Anfälle oder vorausgegangene Lumbalpunktionen als Ursache für die Veränderungen. Mutmaßlich wären mit einer höheren Fallzahl an sCJK-Patienten auch in unserem Kollektiv Veränderungen der Routineliquorparameter in ähnlichem Maße wie in den genannten Publikationen nachweisbar gewesen. Andere Arbeiten belegen, dass ebenso bei gesunden Kontrollen in 5% der Fälle oligoklonale Banden vorhanden sind (Kostulas 1985; Tourtellotte et al. 1985), so dass ihr Auftreten im Liquor bei sCJK in etwa dem der Normalbevölkerung entspricht. Der Ursprung dieser Abnormalitäten bleibt unklar, spiegelt aber eventuell das Residuum einer früheren, inapparent abgelaufenen Infektion wider (Zerr und Poser 2002). Bei der sCJK geht die Untersuchung der Routineliquorparameter meist mit unauffälligen Ergebnissen einher. Eine milde Zellzahl- und Eiweißerhöhung sowie der Nachweis oligoklonaler Banden können in seltenen Fällen vorkommen. Mehr als 20 Zellen/ μ l und/oder eine Gesamteiweißfraktion höher als 100 mg/dl deuten auf eine alternative Diagnose hin (Jacobi et al. 2005; Green A et al. 2007).

Bei den *anderen* Fällen fanden sich Zellzahl- und Eiweißerhöhung sowie Schrankenstörung am häufigsten bei den entzündlichen und Tumor-assoziierten Erkrankungen, in letztgenannter Gruppe bei allen Fällen. Alle akuten Enzephalitiden (n=4) und alle Vaskulitiden (n=2) wiesen Zellzahl- und Eiweißerhöhungen auf. Von zehn Fällen chronisch-immunvermittelter ZNS-Infektionen zeigten 50% der Patienten solche Veränderungen (Hashimoto-Enzephalopathie n=2; steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie n=3). Laut Literaturangaben findet sich bei 70 – 90% dieser Erkrankungen eine unspezifische Eiweißerhöhung und in Einzelfällen eine Zellzahlerhöhung (Chong et al. 2003; Schäuble et al. 2003; Castillo et al. 2006). Bei anderen Infektionen fanden sich krankheitstypische Konstellationen, so beim Guillain-Barré-Syndrom eine zytoalbuminäre Dissoziation mit normaler Zellzahl und hohem Eiweißgehalt (van Doorn et al. 2008), während die progressive multifokale Leukenzephalopathie mit unauffälligen Liquorwerten einherging (Weber 2008). Oligoklonale Banden fanden sich nur bei entzündlichen und tumorassoziierten Erkrankungen (Vaskulitis n=1; steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie n=3; paraneoplastisches Syndrom n=1; akute Enzephalitis n=2). Ihr Nachweis bei multipler Sklerose, cerebraler Vaskulitis und ZNS-Infektionen wie beispielsweise Herpes-simplex-Enzephalitis, Neurosyphilis oder subakuter sklerosierender Panenzephalitis ist weithin anerkannt (McLean et al. 1990). Die regelmäßig pathologisch veränderten Routineliquorparameter bei Infektionen des ZNS weisen zum einen auf die entsprechende Diagnose hin, zum anderen erleichtern sie die Abgrenzung von der sCJK. Dies ist insbesondere bei jüngeren Patienten von Relevanz, da in dieser Altersgruppe chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen eine der häufigsten Ursachen für rapid progrediente

Demenzen sind (Kelley et al. 2008; Papageorgiou et al. 2009) und Hauptdifferentialdiagnosen der sCJK darstellen (Poser et al. 1999). Bei drei Patienten unseres Kollektivs mit neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Alzheimer n=2; Lewy-Körperchen-Demenz n=1) war ein Zellzahlerhöhung zu verzeichnen. Neun Zellen bei DLB wurden auf die ausgeprägte artifizielle Blutbeimengung zur Liquorprobe zurückgeführt. Acht Zellen bei AD wurden bei unauffälliger Zytologie und insgesamt dritter Liquorpunktion innerhalb eines Monats mit zwei Tagen Abstand zur letzten Punktion als Reizpleozytose gewertet. In einem zweiten Alzheimer-Fall wurden sieben Zellen als postiktale Zellzahlerhöhung bei 14 Tagen vor der Liquorpunktion nachgewiesenem komplex-fokalem Anfallsstatus interpretiert. Publierte Daten von 131 neurodegenerativen Demenzen (Morbus Alzheimer n=70; frontotemporale Demenz n=37; Lewy-Körperchen-Demenz n=7 etc.) zeigten bezüglich Zellzahlerhöhung zu 100% einen negativen Befund. Bei 7% dieser Patienten (AD n=4; FTD n=4; CJK n=1) fanden sich oligoklonale Banden (Janssen et al. 2004), was in etwa dem Auftreten in der Normalbevölkerung entspricht (Kostulas 1985; Tourtellotte et al. 1985). Elovaara et al. (1988) konnten in einem kleinen Alzheimerkollektiv (n=16) keine oligoklonalen Banden nachweisen. Auch in dieser Arbeit waren diesbezüglich alle neurodegenerativen Demenzen negativ. Pathologische Routineliquorparameter als Ausdruck einer zentralen Immunantwort können bei primär-neurodegenerativen Demenzen auftreten, obgleich dies selten ist (Janssen et al. 2004).

4.4 SPEZIELLE LIQUORDIAGNOSTIK

4.4.1 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DER PROTEINE 14-3-3 BEI sCJK / EINFLUSS DER KRANKHEITSDAUER

Bei der sporadischen CJK lassen sich in 85% der Fälle die Proteine 14-3-3 nachweisen, wobei die einzelnen Subtypen differieren (Sanchez-Juan et al. 2006). In diesem Kollektiv betrug die Sensitivität für die sCJK 91%. Bei den *anderen* Erkrankungen gelang der Nachweis allerdings ebenfalls zu 61%. Es sind eine Vielzahl von Krankheiten beschrieben, die im Sinne einer sCJK mit falsch positivem Proteinnachweis einhergehen können (siehe Kapitel 1.3.1.1). Dies resultierte in dieser Arbeit in einer sehr geringen Spezifität für die sCJK (39%), die in der Literatur mit 84% angegeben wird (Zerr et al. 2000b). Hierfür gab es verschiedene Ursachen. Zunächst spielte die Rekrutierung der Patienten eine Rolle. Der Arbeitsgruppe wurde von den auswärtigen Kliniken noch vor Studieneinschluss Liquor zur 14-3-3-Bestimmung zugesandt. Der Einschluss der Patienten erfolgte demnach nach Vorliegen der Liquordiagnostik, so dass

der Nachweis der Proteine häufig zum Studieneinschluss des Patienten führte. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, CJK-Fälle mit (noch) nicht typischer klinischer Symptomatik zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen, sowie *andere* Erkrankungen mit Nachweis von 14-3-3 zu entdecken und dadurch das Spektrum der Differentialdiagnosen der sCJK zu erweitern.

Des Weiteren sind der klinische Verlauf und die Situation vor, respektive zum Zeitpunkt der Liquorpunktion der *anderen* Fälle zu berücksichtigen. Wie bereits erwähnt, fanden sich in diesem Kollektiv bei Patienten mit einer Alzheimerdemenz ein früherer Krankheitsbeginn sowie eine kürzere Überlebenszeit als in der Literatur angegeben, der zeitliche Verlauf war also nicht klassisch. Da die Freisetzung von 14-3-3 einen akuten, aber unspezifischen neuronalen Zelluntergang reflektiert (Hsich et al. 1996; Satoh J et al. 1999), kam es folglich bei diesen Fällen mit schnellerem Verlauf und mutmaßlich rascherer neuronaler Destruktion als gewöhnlich ebenfalls zu einem Anstieg der Proteine. Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen sind solche Verläufe möglich. Publiziert sind einzelne Fälle von Alzheimer- und frontotemporaler Demenz mit Krankheitsbeginn und Tod innerhalb von 12 bzw. 24 Monaten und positiven 14-3-3-Befund (Chapman et al. 2000; Huang et al. 2003; Reinwald et al. 2004; Jayaratnam et al. 2008). Schmidt et al. (2010) fanden bei 32 schnell progredienten Alzheimerfällen (mediane Krankheitsdauer 26 Monate) bei 31 % die Proteine 14-3-3. In zwei Studien mit Patientenkollektiven zwischen 12 und 45 Fällen waren bei bis zu 20% der Patienten mit Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Demenz die Proteine nachweisbar. Sie wurden dort unter anderem aufgrund eines schnell progredienten Verlaufs initial klinisch als sCJK klassifiziert und erst später mittels Obduktion als AD und DLB identifiziert. Die Überlebenszeit war sehr kurz und betrug studienabhängig für die AD 22 bzw. 24, für die DLB 12, respektive 18,5 Monate (Tschampa et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004), so dass der schnelle Verlauf den Proteinnachweis erklären kann. Van Everbroeck et al. (2004) schildern auch bei 18 vaskulären Demenzfällen, die zunächst als mögliche sCJK klassifiziert wurden waren, eine kurze Krankheitsdauer (13 Monate). Dies ist deutlich kürzer als in anderen Publikationen zur VD mit 40 (Wolfson et al. 2001) bzw. 47 Monaten (Fitzpatrick et al. 2005) angegeben.

4.4.2 PROTEINE 14-3-3 UND KOMORBIDITÄTEN

In allen *anderen* Gruppen war der hohe Anteil an 14-3-3-positiven Liquorbefunden auffällig. Diese wurden im Sinne der CJK als falsch positiv gewertet. Ursächlich waren in den meisten Fällen Akutereignisse im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes oder Komorbiditäten, die

zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung vorlagen bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion auftraten.

Hierbei bildeten epileptische Anfälle die häufigste Entität. In allen *anderen* Gruppen mit nachgewiesenem 14-3-3 konnten Patienten identifiziert werden, die in bis zu vier Wochen vor der Bestimmung der Proteine mindestens einen epileptischen Anfall erlitten hatten, insgesamt bei 48% der *anderen* Fälle. Bei der Alzheimerdemenz betrug der Anteil 50%. Im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde für den Morbus Alzheimer ein fünf- bis zehnfach höheres Risiko für epileptische Anfälle beschrieben (Hauser et al. 1986; Hesdorffer et al. 1996). 15 – 20% aller Alzheimerpatienten haben wenigstens einen epileptischen Anfall im Laufe ihrer Erkrankung (Romanelli et al. 1990; McAreavey et al. 1992; Mendez et al. 1994; Volicer et al. 1995). AD-Patienten mit epileptischen Anfällen haben ein signifikant jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn als AD-Patienten ohne Anfälle (McAreavey et al. 1992; Mendez et al. 1994; Amatić et al. 2006). Die Inzidenz epileptischer Anfälle ist bei AD-Patienten zwischen 50 – 69 Jahren höher als bei Patienten älter als 70 Jahre (Amatić et al. 2006). 67% unserer Alzheimerfälle waren bei Erkrankungsbeginn jünger als 70 Jahre, was mit der gesteigerten Inzidenz für epileptische Anfälle in dieser Altersgruppe vereinbar ist. Innerhalb der entzündlichen Gruppe waren bei 60% der 14-3-3-positiven Fälle epileptische Anfälle aufgetreten. Steroidresponsive Autoimmunenzephalopathien oder Enzephalitiden können mit Anfällen einhergehen (Annegers et al. 1996; Chong et al. 2003). Als häufigster Grund für epileptische Anfälle im Alter gelten cerebrovaskuläre Erkrankungen (Hauser et al. 1993; Forsgren et al. 1996; Hauser et al. 1996; Ruggles et al. 2001; Granger et al. 2002). Zusammen mit Hirntumoren, metabolischen und toxischen Enzephalopathien sowie neurodegenerativen Demenzen stellen sie die vier häufigsten Ursachen dar (Forsgren et al. 1996; Hauser et al. 1996; Granger et al. 2002). Mehr als die Hälfte unserer vaskulären Fälle (56%) hatte epileptische Anfälle erlitten. In der metabolisch/toxischen Gruppe unseres Kollektivs lag bei allen 14-3-3-positiven Fällen eine Komorbidität vor. Bei den alkoholtoxischen Enzephalopathien waren ebenfalls epileptische Anfälle nachzuweisen. Diese können bei alkoholinduzierten Enzephalopathien auftreten (Sechi und Serra 2007; LaRoche und Shivdat-Nanhoe 2011). Auch eine Lithiumintoxikation ging mit rezidivierenden Anfällen einher. Der klinische Verlauf dieser Intoxikation imponiert nicht selten wie eine CJK und kann differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten (Casanova et al. 1996; Takahashi et al. 1997; Slama et al. 2000; Mouldi et al. 2006). 14-3-3 kann nachweisbar sein (Heinemann et al. 2007). Epileptische Anfälle bedingen über eine mitochondriale Dysfunktion sowie eine erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid einen neuronalen

Zelltod (Chuang 2010). Dieser akute Zelluntergang bewirkt eine Freisetzung der Proteine 14-3-3 in den Liquor (Hsich et al. 1996). Der Nachweis von 14-3-3 nach epileptischen Anfällen wurde mehrfach beschrieben (Sato J et al. 1999; Zerr et al. 2000b; Tschampa et al. 2001; Peoc'h et al. 2002; Cepek et al. 2005).

Weitere Ursachen für einen positiven 14-3-3-Befund waren eine Kohlenmonoxidintoxikation sowie ein hypoglykämisches Koma. Hier führten die cerebrale Hypoxie (Ernst und Zibrak 1998) bzw. die Minderversorgung mit Glukose zum konsekutiven Zelluntergang und damit Proteinnachweis. Auch im Rahmen cerebraler Durchblutungsstörungen gelang der Nachweis. Bei 44% der vaskulären Fälle war innerhalb der letzten vier Wochen vor der Lumbalpunktion eine cerebrale Ischämie oder Blutung abgelaufen. Hsich et al. (1996) publizierten, dass nur die vaskulären Demenzfälle, die innerhalb von vier Wochen vor der 14-3-3-Bestimmung einen cerebralen Infarkt erlitten hatten, einen positiven Befund aufwiesen, aber der Nachweis nicht gelang bei allen Fällen ohne Akutereignis in diesem Zeitintervall. Der extensive neuronale Zelluntergang im Zuge akuter Ischämien oder Blutungen, in Einzelfällen neuropathologisch gesichert, wird als Ursache für den Nachweis der Proteine angegeben (Huang et al. 2003; van Everbroeck et al. 2004). Positive 14-3-3-Befunde in Folge cerebrovaskulärer Affektionen wurden vielfach dokumentiert (Hsich et al. 1996; Burkhard et al. 2001; Zerr et al. 2000b; Peoc'h et al. 2002; Huang et al. 2003; van Everbroeck et al. 2003; van Everbroeck et al. 2004; Cepek et al. 2005; Peoc'h et al. 2006).

4.4.3 ZUSAMMENFASSUNG PROTEINE 14-3-3

In dieser Arbeit betrug für die sCJK die Sensitivität für die Bestimmung der Proteine 14-3-3 91%. Dies entspricht den veröffentlichten Daten (Sanchez-Juan et al. 2006). Im Gegensatz dazu lag die Spezifität bei nur 39%. Sie wird in der Literatur mit 84% angegeben (Zerr et al. 2000b). Der hohe Anteil an 14-3-3-positiven Befunden bei den *anderen* Erkrankungen war auffällig. Hierfür war eine Reihe von Ursachen zu berücksichtigen.

Der Studieneinschluss der Patienten hat nach Vorliegen der Liquordiagnostik stattgefunden, so dass der Nachweis von 14-3-3 häufig zur Aufnahme in die Studie führte und 14-3-3 als eine Art Screeningparameter wirkte. Dieses Verfahren hatte den Vorteil, CJK-Fälle mit (noch) nicht typischer klinischer Symptomatik zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen und *andere* Erkrankungen mit Nachweis der Proteine 14-3-3 zu entdecken, führte aber bei den *anderen* Fällen zu einer Selektion hin zu 14-3-3-positiven Patienten.

Weiterhin hatte bei einem Teil der *anderen* Fälle der häufig schnellere und damit atypische Krankheitsverlauf mit mutmaßlich rascherer neuronaler Destruktion zur hohen Quote an 14-3-3-positiven Fällen beigetragen.

Drittens waren parallel zur Grunderkrankung vorliegende Komorbiditäten entscheidend. Bei 77% der *anderen* Erkrankungen mit 14-3-3-Nachweis (71% aller nicht kausal bzw. 94% aller kausal behandelbaren Fälle) konnten Komorbiditäten gezeigt werden, die einen neuronalen Zelluntergang und damit eine Freisetzung der Proteine bewirkten und mit verantwortlich für den positiven Befund waren. Bei den 14-3-3-negativen *anderen* Erkrankungen lagen diese nur zu 25% vor. Die umgekehrte Betrachtung dieses Sachverhalts unterstrich den Zusammenhang weiter. Bei allen *anderen* Erkrankungen mit parallel vorliegender Komorbidität waren 83% der Fälle 14-3-3 positiv und nur 17% negativ. Anzumerken ist, dass keiner der sCJK-Patienten eine solche Zweitentität aufwies. Folglich ist in einem Verdachtsfall eine genaue Evaluierung bezüglich der geschilderten Komorbiditäten notwendig. Dies gilt insbesondere für die letzten vier Wochen vor der Lumbalpunktion. Liegt in diesem Zeitraum eine der Zweitentitäten und ein positiver Befund vor, so ist der 14-3-3-Nachweis unter Berücksichtigung aller (para-) klinischen Parameter des Verdachtsfalles ggf. als falsch positiv im Sinne der sCJK zu werten und die Punktion ist bei weiter bestehendem klinischen Verdacht auf eine CJK frühestens vier Wochen nach dem Akutereignis zu wiederholen. Soll aus diagnostischen Gründen eine Bestimmung von 14-3-3 erfolgen, muss eine Bildgebung zum Ausschluss von stattgehabten cerebralen Blutungen oder Ischämien vorliegen, um eine Fehlbestimmung bzw. -interpretation zu vermeiden (Zerr et al. 1998; Beaudry et al. 1999; Zerr et al. 2000b; Cuadrado-Corrales et al. 2006). Die sorgfältige Auswertung der Routineliquorparameter ist ebenso erforderlich, um Differentialdiagnosen auszuschließen und die korrekte Interpretation eines Positivbefundes im Gesamtkontext zu gewährleisten (Zerr et al. 1998; Zerr et al. 2000b).

4.4.4 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES TAU-PROTEIN BEI sCJK / TAU-WERTE DER ANDEREN GRUPPEN

Bei der sporadischen CJK können sehr hohe Tau-Konzentrationen gemessen werden, in der Regel zwischen 2000 – 35000 pg/ml (van Everbroeck et al. 1999; Otto et al. 2002; Satoh K et al. 2007; Bahl et al. 2008). Für den Grenzwert 1300 pg/ml beträgt die Sensitivität für die sCJK 86%, wobei die einzelnen Subtypen differieren (Sanchez-Juan et al. 2006). In dieser Arbeit lag sie bei 91%. Die Spezifität im ausschließlichen Kontext neurodegenerativer Demenzen liegt für die sCJK bei 90% (Sanchez-Juan et al. 2006). Diesbezüglich betrug sie in

unserem Kollektiv 84%. Unter Einschluss aller *anderen* Fälle war sie niedriger und lag bei 73%.

Bei der sCJK konnten verglichen mit den *anderen* Erkrankungsgruppen signifikant höhere Tau-Werte gemessen werden. Dies ist in einigen Arbeiten bereits gegenüber Alzheimer- (Kapaki et al. 2001; van Everbroeck et al. 2003; Satoh K et al. 2006; Bahl et al. 2008) oder vaskulärer Demenz (van Everbroeck et al. 2004; Satoh K et al. 2006) gezeigt worden. Diese gehen in der Regel mit Werten zwischen 450 – 900pg/ml (AD) bzw. 200 – 700 pg/ml (VD) einher (Blennow et al. 2001; Hulstaert et al. 1999; Sjögren et al. 2000; Schönknecht et al. 2003; Stefani et al. 2005; de Jong et al. 2006), was in dieser Arbeit bestätigt wurde. Tau-Werte oberhalb von 1300 pg/ml sind für beide Demenzformen publiziert, aber eher selten (Andreasen et al. 1998; Nägga et al. 2002; Otto et al. 2002; Wiltfang et al. 2003; van Everbroeck et al. 2004; Cepek et al. 2005; Satoh K et al. 2006; Mollenhauer et al. 2007). In dieser Arbeit lagen die Werte von 25% der AD- und 37% der VD-Fälle oberhalb des *cut-off* der sCJK. Die mutmaßlichen Gründe hierfür werden im Kapitel 4.4.5 dargestellt.

Andere neurodegenerative Demenzen wie die Lewy-Körperchen- und die frontotemporale Demenz oder atypische Parkinson-Syndrome (MSA, PSP, CBD etc.) gehen zumeist mit normalen oder unspezifisch leicht erhöhten Tau-Werten einher (Urakami et al. 2001; Gómez-Tortosa et al. 2003; Vanderstichele et al. 2006; Abdo et al. 2007; Agren-Wilsson et al. 2007; Gloeckner et al. 2008). Diesen Sachverhalt spiegeln unsere Ergebnisse ebenfalls wider.

Entzündliche Erkrankungen zeigen vornehmlich normale bzw. leicht erhöhte Werte (Hulstaert et al. 1999; Süssmuth et al. 2001; Otto et al. 2002). Tau-Werte oberhalb von 1300 pg/ml sind meistens im Rahmen akuter ZNS-Infektionen (z. Bsp. virale Enzephalitiden) beschrieben (van Everbroeck et al. 1999; Süssmuth et al. 2001; Cepek et al. 2005), seltener bei chronisch-entzündlichen Enzephalopathien (Cepek et al. 2005). In dieser Arbeit zeigten die entzündlichen Fälle diesbezüglich ebenfalls Unterschiede. Nur 10% der chronisch-immunvermittelten Infektionen, aber 71% der akuten Entzündungen zeigten Tau-Werte oberhalb von 1300 pg/ml. Erhöhte Werte weisen bei Meningoenzephalitis auf die Schädigung parenchymatösen Hirngewebes hin. Sehr hohe Tau-Konzentrationen bei Herpes-Enzephalitis sind eventuell Folge der hämorrhagischen Nekrosen im Temporallappen, da auch bei intracerebralen Blutungen stark erhöhte Werte bis 6000 pg/ml gemessen werden. Bei Meningitiden ohne enzephalitische Komplikationen bleiben die Werte im Normbereich (Süssmuth et al. 2001).

Bei den metabolisch/toxischen Enzephalopathien unseres Kollektivs (55% alkoholtoxisch) waren höhere Tau-Werte als in den anderen Gruppen auffällig. 60% dieser Patienten wiesen

Werte oberhalb des sCJK-Grenzwertes auf. Die Tau-Konzentration bei Alkoholdemenz wird als normal (Morikawa et al. 1999) oder mäßig erhöht angegeben (Blasko et al. 2006). Im Rahmen einer akuten Wernicke-Enzephalopathie sind stark erhöhte Werte bis 2000 pg/ml beschrieben (Matsushita et al. 2008). Aufgrund des Thiaminmangels führt die Wernicke-Enzephalopathie über verschiedene pathophysiologische Mechanismen (Laktazidose, vermehrter Anfall freier Radikale etc.) innerhalb von zwei Wochen zu einem erhöhten neuronalen Zelluntergang (Sechi und Serra 2007), im Zuge dessen erhöhte Tau-Werte nachweisbar sein können. Sie geht mit einer akuten klinischen Symptomatik einher. Der Anstieg ist aber vermutlich nur passager, zeigen sich doch nach Abklingen der Akutsymptomatik, z. Bsp. im Rahmen eines Korsakow-Syndroms, wieder normale Konzentrationen (Matsushita et al. 2008). Die rasch progrediente Symptomatik hat wahrscheinlich die schnelle Meldung als CJK-Verdachtsfall bedingt.

4.4.5 TAU-PROTEIN UND KOMORBIDITÄTEN

Es fiel auf, dass 27% der *anderen* Erkrankungen einen Tau-Wert oberhalb von 1300 pg/ml aufwiesen (21% der nicht kausal bzw. 44% der kausal behandelbaren Fälle). Als mögliche Ursachen fanden sich bei 75% dieser Patienten (62,5% der nicht kausal bzw. 92% der kausal behandelbaren) Akutereignisse im Rahmen des Krankheitsbildes bzw. Komorbiditäten, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zeitgleich zur Grunderkrankung auftraten bzw. bis zu vier Wochen vor Punktion vorlagen.

Als häufigste Komorbidität fanden sich in allen Gruppen epileptische Anfälle. Erhöhte Tau-Werte nach epileptischen Anfällen sind beschrieben (Matsui et al. 2007) und auch Werte oberhalb von 1300 pg/ml sind dokumentiert (Cepek et al. 2005). Der Zeitraum zwischen epileptischen Anfall und Punktion scheint Einfluss auf die Höhe der Konzentration zu haben. Cepek et al. (2005) und Matsui et al. (2007) beschrieben einen Anstieg der Tau-Werte vor allem in den ersten Tagen bzw. zwei Wochen nach dem Anfall. Normale Konzentrationen waren erst zwei bzw. vier Monate nach dem Anfall zu verzeichnen. Der passagere Anstieg der Tau-Konzentration im Liquor nach epileptischen Anfällen ist vermutlich auf die Freisetzung aus beschädigten Neuronen zurückzuführen, die neuropathologisch nachweisbar sind (Matsui et al. 2007). In Proben von Patienten mit Temporallappenepilepsie fanden sich ein neuronaler Zellverlust sowie eine ausgedehnte Gliose (Babb et al. 1984). Im Bereich des Hippocampus zeigte sich eine Hirnvolumenminderung. Ihr Ausmaß korrelierte mit der Häufigkeit von generalisierten Anfällen (Briellmann et al. 1998).

Weiterhin konnten cerebrale Durchblutungsstörungen bei einigen *anderen* Fällen mit einem Wert oberhalb von 1300 pg/ml nachgewiesen werden. Im Rahmen einer cerebralen Ischämie, die kurz vor der Lumbalpunktion abgelaufen ist, können Tau-Werte über 1000 pg/ml messbar sein (Hesse et al. 2000; Hesse et al. 2001; Satoh K et al. 2006). Es kommt innerhalb weniger Tage nach einer akuten Ischämie zu einem deutlichen Konzentrationsanstieg im Liquor, ein beginnender Abfall ist nach ca. drei Wochen nachzuweisen und erst nach drei bis fünf Monaten sinken die Werte wieder auf das Normalniveau ab. Hierbei korreliert die Höhe der Tau-Konzentration mit der Größe des Infarktes und reflektiert so das Ausmaß der neuronalen Schädigung (Hesse et al. 2000). Bei all unseren cerebrovaskulären Fällen mit einem Wert höher als 1300 pg/ml war innerhalb vier Wochen vor Lumbalpunktion ein epileptischer Anfall oder eine cerebrale Ischämie abgelaufen.

Auch bei allen metabolisch/toxischen Erkrankungen in dieser Arbeit mit Tau-Werten oberhalb des *cut-off* der sCJK fanden sich Zweitentitäten, die neben den schnellen Krankheitsverlauf (siehe Kapitel 4.4.4) als Ursache der hohen Werte gelten können. Vornehmlich waren wieder epileptische Anfälle der Grund. In einigen Fällen sind die Intoxikationen selbst als Ursache anzunehmen. So bedingt die Kohlenmonoxidintoxikation über eine cerebrale Hypoxie einen Zelluntergang (Ernst und Zibrak 1998) und kann damit zu einer deutlich gesteigerten Tau-Konzentration im Liquor geführt haben.

Bei 54% der *anderen* Fälle mit einem Tau-Wert oberhalb von 1300 pg/ml war nach einem Intervall von mindestens drei Wochen eine zweite Lumbalpunktion erfolgt. In 66% der Fälle konnte eine Konzentrationsabnahme gegenüber der ersten Punktion nachgewiesen werden. Bei 90% dieser Patienten bestand zum Zeitpunkt der ersten Punktion eine Komorbidität. Bei den *anderen* Fällen, die mit einer Wertezunahme auffielen, war bei 60% zwischenzeitlich erneut eine Komorbidität aufgetreten. Folglich lässt sich in der Mehrzahl der *anderen* Fälle ein relativ klarer Zusammenhang zwischen den hohen Tau-Werten sowie einer parallel zur Grunderkrankung aufgetretenen Akutsymptomatik und dem Zeitpunkt der Punktion erkennen. Im Gegensatz dazu wurde für die meisten Fälle der sCJK in Verlaufspunktionen ein weiterer Anstieg der Tau-Konzentration unabhängig von Komorbiditäten gezeigt (Otto et al. 2002; Sanchez-Juan et al. 2006).

4.4.6 ZUSAMMENFASSUNG TAU-PROTEIN

Bei der sCJK konnten signifikant höhere Konzentrationen als bei den *anderen* Erkrankungen gemessen werden. Dies verbesserte die differentialdiagnostische Abgrenzung der Fälle und

bestätigte die hierzu publizierten Daten. Allerdings wiesen 27% der *anderen* Erkrankungen Werte oberhalb des sCJK-Grenzwertes auf, was ihre Einordnung erschwerte. Hierfür waren verschiedene Gründe ausschlaggebend. Bei den kausal behandelbaren Erkrankungen waren die rasche klinische Verschlechterung und die kurze Krankheitsdauer bis zur Meldung als CJK-Verdachtsfall auffällig. Eine häufig akute neuronale Parenchymschädigung (Wernicke-Enzephalopathie, Herpes-Enzephalitis, Kohlenmonoxidintoxikation) mit Gewebeuntergang führte zu einer hohen Tau-Konzentration dieser Fälle.

Die Komorbiditäten, die bei 75% der *anderen* Fälle mit Tau-Werten oberhalb von 1300 pg/ml vorlagen, waren mutmaßlich der entscheidende Grund für die hohen Werte. Unterstützt wurde diese These von der Tatsache, dass die Mehrzahl der *anderen* Fälle in den Verlaufspunktionen nach Abklingen der akuten Komplikation einen Werteabfall aufwies und demzufolge ein klarer Zusammenhang zwischen Komorbidität und Höhe der Tau-Konzentration vermutet werden konnte. Der gehäufte Nachweis von 14-3-3 bei Vorliegen solcher Zweitentitäten wurde bereits in Kapitel 4.4.2 dargestellt. Nun war auffällig, dass in den beiden *anderen* Hauptgruppen die 14-3-3-positiven Fälle jeweils signifikant höhere Tau-Werte als die 14-3-3-negativen Fälle hatten. Hierbei fielen wiederum die sehr hohen Werte der kausal behandelbaren Gruppe auf. 69% dieser Patienten zeigten Tau-Werte oberhalb von 1300 pg/ml, und bei allen lag eine Komorbidität vor. Beachtet werden muss außerdem, dass bei allen Alzheimer- und vaskulären Demenzfällen mit einem Wert oberhalb von 1300 pg/ml auch die Proteine 14-3-3 nachweisbar waren. 62,5% dieser Patienten wiesen auch eine Komorbidität auf. Diese Resultate belegen, dass zwischen der Tau-Konzentration, dem Nachweis von 14-3-3 und dem Vorhandensein von Komorbiditäten ein Zusammenhang besteht. Für die Beurteilung der Tau-Konzentration in einem CJK-Verdachtsfall bzw. für die Durchführung einer diagnostischen Punktion zur Messung des Tau-Proteins sind die gleichen Empfehlungen wie für die Auswertung bzw. Bestimmung von 14-3-3 auszusprechen (siehe Kapitel 4.4.3).

4.4.7 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DER NEURONENSPEZIFISCHEN ENOLASE (NSE) BEI sCJK / NSE-WERTE DER ANDEREN GRUPPEN

Bei der sCJK können hohe NSE-Konzentrationen bis 65 ng/ml gemessen werden (Beaudry et al. 1999; Bahl et al. 2008). Für einen Grenzwert von 25 ng/ml beträgt die Sensitivität für die sCJK 73% mit Unterschieden zwischen den einzelnen Subtypen. Die Spezifität liegt bei 95% und ist damit höher als für die Proteine 14-3-3, Tau oder S 100 β (Sanchez-Juan et al. 2006). In unserem Kollektiv konnte die hohe Spezifität (90%) bestätigt werden, die Sensitivität betrug 56%. Die sCJK-Fälle wiesen signifikant höhere NSE-Werte als die *anderen* Fälle auf.

Direkte Vergleichsstudien zwischen der CJK und *anderen* Erkrankungen bezüglich der Konzentration im Liquor existieren bisher nicht. In indirekten Vergleichen fanden sich bei der sCJK meist deutlich höhere Werte. Alzheimer- und vaskuläre Demenz gingen meist mit normalen Werten zwischen 8 – 9 ng/ml (AD) bzw. 4 – 8 ng/ml (VD) einher (Mokuno et al. 1983; Sulkava et al. 1988; Parnetti et al. 1995; Nooijen et al. 1997), was in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Für die AD sind einzelne Fälle mit Werten oberhalb des CJK-Grenzwertes veröffentlicht (Beaudry et al. 1999; Aksamit et al. 2001; Tschampa et al. 2001). Die NSE bei Lewy-Körperchen-Demenz oder bei einigen atypischen Parkinson-Syndromen (CBD, PSP) ist bisher nicht in größeren Studien untersucht wurden. Für die DLB sind lediglich kleinere Fallgruppen veröffentlicht, die normale bzw. mäßig erhöhte Werte unterhalb des *cut-off* der sCJK aufwiesen (Beaudry et al. 1999; Tschampa et al. 2001). Frontotemporale Demenz und Normaldruckhydrozephalus zeigten Normalwerte (Nooijen et al. 1997). Auch diese Daten fanden in unserer Arbeit Bestätigung. Es fand sich bei keinem Patienten aus der neurodegenerativen Gruppe ein NSE-Wert oberhalb von 25 ng/ml.

Für entzündliche Erkrankungen existieren divergierende Daten. Es sind sowohl für akute als auch für chronische Prozesse normale sowie mäßig bzw. deutlich erhöhte Konzentrationen gezeigt worden (Mokuno et al. 1983; Jacobi und Reiber 1988; Jimi et al. 1992; Aksamit et al. 2001; Lima et al. 2004; Lins et al. 2005). Insgesamt fanden sich bei akuten Infektionen häufiger höhere Werte. Vornehmlich bei Enzephalitiden konnten Konzentrationen oberhalb des CJK-Grenzwertes gemessen werden (Mokuno et al. 1983; Jimi et al. 1992; Lima et al. 2004). Diese hohen Werte sind mutmaßlich auf die Parenchymschädigung zurückzuführen, die eine verstärkte NSE-Freisetzung als Ausdruck des neuronalen Zelluntergangs bedingt hat (Jacobi und Reiter 1988; Vermuyten et al. 1990). Unsere entzündlichen Fälle zeigten ähnliche Resultate. Während sich bei den chronischen Infektionen häufig, aber nicht ausschließlich, normale Werte fanden, lagen vor allem bei den akuten Enzephalitiden Werte oberhalb von 15 bzw. 25 ng/ml vor. Die Konzentrationen bei metabolisch/toxischen ZNS-Erkrankungen waren noch nicht Gegenstand größerer Studien, nur kleinere Fallgruppen sind untersucht worden. Hier konnten z. Bsp. für hepatische Enzephalopathien normale oder mäßig erhöhte, aber immer unterhalb dem *cut-off* der sCJK gelegene Werte nachgewiesen werden (Jacobi und Reiber 1988; Finsterer et al. 2004).

4.4.8 NSE UND KOMORBIDITÄTEN

Bei den *anderen* Erkrankungen wiesen 10% der Fälle NSE-Werte oberhalb von 25 ng/ml auf. In den Kapiteln 4.4.2 und 4.4.5 wurden bereits für die Proteine 14-3-3 und Tau mögliche Ursachen deutlich erhöhter Werte mit Überschreiten des jeweiligen CJK-Grenzwertes erörtert. Auch bei *anderen* Fällen mit einem NSE-Wert oberhalb des Grenzwertes fanden sich zu 56% Akutkomplikationen bzw. Komorbiditäten, die die hohen Werte erklären können. Bei 67% der Alzheimer- und vaskulären Demenzfälle mit Werten oberhalb von 25 ng/ml war dies der Fall. Es traten in beiden Gruppen in gleichem Maße epileptische Anfälle und cerebrale Ischämien auf. Tschampa et al. (2001) diskutierten für einen Alzheimerpatienten einen vier Tage vor der Liquorpunktion stattgehabten epileptischen Anfall als mögliche Ursache des hohen Wertes (120 ng/ml) und gleichzeitig positiven 14-3-3-Befundes. Correale et al. (1998) konnten bei Patienten mit Epilepsien verschiedener Genese erhöhte Konzentrationen bis 60 ng/ml (Mittelwert 30 ng/ml) infolge Status epilepticus zeigen. Die Materialgewinnung erfolgte dabei innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptome. Jacobi und Reiber (1988) berichteten über drei Alzheimerfälle mit Werten zwischen 20 – 25 ng/ml, die innerhalb einer Woche nach einem Anfall punktiert worden waren. Die zugrunde liegende Pathogenese ist nicht klar. Tiermodelle zeigten, dass repetitive epileptische Anfälle schwere neuronale Schäden im Hippocampus und cerebralen Kortex 60 – 120 min nach Induktion der Anfälle bedingen können (Nevander et al. 1985). Autopsiestudien unterstützten die Vermutung, dass durch schwere Status epileptici ein erheblicher neuronaler Zellverlust im Hippocampus auslöst wird (DeGiorgio et al. 1992). Die NSE kann im Rahmen eines solchen Zelluntergangs vermehrt freigesetzt werden und ist somit im Liquor in erhöhter Konzentration nachweisbar.

Cerebrale Durchblutungsstörungen können ebenfalls erhöhte Konzentrationen bedingen. Im Rahmen akuter cerebraler Infarkte oder Blutungen konnten bei kleinen Fallgruppen Werte bis 50 ng/ml (Mokuno et al. 1983; Persson et al. 1987; Jacobi und Reiber 1988; Jimi et al. 1992) bzw. in Einzelfällen bis 190 ng/ml (Jimi et al. 1992) gezeigt werden. In den ersten acht Stunden nach dem Akutereignis fanden Persson et al. (1987) noch normale Konzentrationen, während in dem Zeitintervall von 18 Stunden bis vier Tage nach dem Infarkt ansteigende Werte vorlagen. Hiernach waren wieder abfallende Konzentrationen zu beobachten. Mit zunehmender Größe des Infarktes wurden ansteigende Werte gemessen (Mokuno et al. 1983; Persson et al. 1987, Jimi et al. 1992). Ein Zusammenhang zwischen Höhe der Konzentration und Ausmaß der neuronalen Schädigung wurde vermutet (Persson et al. 1987). Selakovic et al. (2005) maßen die NSE in den ersten sieben Tagen nach dem Akutereignis und beschrieben

mit zunehmender Infarktgröße einen Anstieg der Konzentration sowie ein stärkeres neurologisches Defizit der Patienten. In dieser Arbeit wurde der höchste NSE-Wert (105 ng/ml) bei einem Patienten mit vaskulärer Demenz festgestellt, der einige Tage vor der Liquorpunktion einen ausgedehnten cerebralen Infarkt erlitten hatte.

Eine Bestimmung der NSE im Verlauf bei *anderen* Fällen mit Komorbidität erfolgte nur bei einem Alzheimerpatienten nach fünf Wochen und zeigte einen deutlichen Abfall der Konzentration. Vor der ersten Punktion hatte er epileptische Anfälle erlitten. Zwischenzeitlich war keine erneute Komorbidität aufgetreten, so dass ein Zusammenhang zwischen dem Akutereignis und dem hohem ersten Wert vermutet werden kann.

4.4.9 ZUSAMMENFASSUNG NSE

Die sCJK-Patienten wiesen signifikant höhere Konzentrationen als die *anderen* Erkrankungen auf. Dies verbesserte ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von den *anderen* Fällen. Die *anderen* Erkrankungen zeigten meist normale oder leicht erhöhte Werte, so dass die auch in anderen Studien publizierte hohe Spezifität der NSE in der Diagnostik der sCJK in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Insbesondere bei dem in diesem Kollektiv hohen Anteil an 14-3-3-positiven *anderen* Fällen war dies von Bedeutung. Die Sensitivität war geringer als für die Proteine 14-3-3 und Tau, was ebenfalls den Daten anderer Veröffentlichungen entspricht. Nur 10% der *anderen* Fälle zeigten Werte oberhalb von 25 ng/ml auf. Diese Patienten wiesen zu 56% Akutereignisse im Rahmen der jeweiligen Grunderkrankung oder Zweitentitäten auf, die als ursächlich für diese Konzentrationen anzunehmen sind. Durch diese Komorbiditäten und durch die damit zum Teil einhergehenden Veränderungen in der cerebralen Bildgebung bzw. Routineliquordiagnostik konnten die hohen NSE-Werte als falsch positiv im Sinne der sCJK eingeordnet werden. Dies ermöglichte wiederum eine verbesserte Identifizierung dieser Fälle als *andere* Erkrankung. Für die Beurteilung der NSE-Konzentration in einem CJK-Verdachtsfall bzw. für die Durchführung einer diagnostischen Punktion zur Messung der NSE gelten die gleichen Empfehlungen wie für die Auswertung bzw. Bestimmung der Proteine 14-3-3 und Tau (siehe Kapitel 4.4.3).

4.4.10 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DER PROTEINE S 100 β BEI sCJK / S-100- β -WERTE DER ANDEREN GRUPPEN BZW. BEI KOMORBIDITÄTEN

Die sCJK geht in der Regel mit hohen S-100- β -Konzentrationen zwischen 5 – 25 ng/ml einher (Otto et al. 1997; Beaudry et al. 1999; Cepek et al. 2005). Für einen *cut-off* von 4,2

ng/ml beträgt die Sensitivität 82%, wobei Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen bestehen. Die Spezifität wird mit 76% angegeben (Sanchez-Juan et al. 2006). In dieser Arbeit lag die Sensitivität bei 67%, die Spezifität bei 88%. Die sCJK-Patienten wiesen signifikant höhere Konzentrationen als die *anderen* Fälle auf. Größere Vergleichsstudien zwischen der sCJK und anderen Demenzformen bezüglich der S-100- β -Konzentration im Liquor liegen bis dato nicht vor. Nooijen et al. (1997) beschrieben in einem Kollektiv von 159 Demenzfällen signifikant höhere S-100- β -Werte bei der sCJK gegenüber Alzheimer-, vaskulärer und frontotemporaler Demenz sowie Normaldruckhydrozephalus. Dies konnte auch in unserem Kollektiv gezeigt werden. Indirekte Vergleiche zwischen der sCJK und anderen Demenzen ergaben in der Regel deutlich höhere Werte bei der sCJK. Vaskuläre oder neurodegenerative Demenzen (AD, DLB, FTD etc.) gingen meist mit normalen bis mäßig erhöhten Konzentrationen bis maximal 4 ng/ml einher. Dies konnte in unserer Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Eine eindeutige Unterscheidung dieser Demenzformen untereinander bzw. von gesunden Personen mit Hilfe von S 100 β gelang nicht (Green AJ et al. 1997b; Nooijen et al. 1997; Peskind et al. 2001; Petzold et al. 2003; Mollenhauer et al. 2005a). Einzelne Fälle von AD, DLB und FTD mit Werten bis 6 ng/ml sind beschrieben (Otto et al. 1997; Cepek et al. 2005; Mollenhauer et al. 2005a).

Für cerebrale Infarkte oder Blutungen sind bei kleineren Patientenkollektiven leicht erhöhte bis sehr hohe S-100- β -Werte zwischen 2 – 100 ng/ml publiziert (Mokuno et al. 1983; Persson et al. 1987; Jimi et al. 1992; Green AJ et al. 1997a). Mit zunehmender Größe des Infarktes wurden ansteigende Werte gemessen (Mokuno et al. 1983; Persson et al. 1987; Jimi et al. 1992). Ein Zusammenhang zwischen Höhe der S-100- β -Konzentration und dem Ausmaß der neuronalen Schädigung wurde vermutet (Persson et al. 1987). In dieser Arbeit lag bei zwei vaskulären Demenzfällen ein S-100- β -Wert oberhalb des sCJK-Grenzwertes vor. Beide hatten kurz vor der Lumbalpunktion einen ausgedehnten cerebralen Infarkt erlitten.

Für chronische als auch akut-entzündliche Erkrankungen sind in kleinen Fallgruppen ähnlich der NSE normale bis mäßig erhöhte S-100- β -Konzentrationen veröffentlicht. Meningitiden gingen mit unauffälligen Werten einher (Mokuno et al. 1983; Jimi et al. 1992; Green AJ et al. 1997a; Otto et al. 1997; Cepek et al. 2005; Lins et al. 2005). In einigen Enzephalitisfällen sind Maximalwerte bis 9 ng/ml beschrieben (Mokuno et al. 1983; Otto et al. 1997; Cepek et al. 2005; Lins et al. 2005). Bei diesen Patienten fanden sich in der cerebralen Bildgebung (CT, MRT) fokale Läsionen als Ausdruck der entzündlichen Gewebeschädigung (Lins et al. 2005), die mutmaßlich eine verstärkte Freisetzung von S 100 β in den Liquor zur Folge hatten. In unserem Kollektiv zeigten sowohl chronische als auch akute Infektionen meist mäßig erhöhte

Werte zwischen 2 – 4 ng/ml bis maximal 7 ng/ml. Für S-100- β -Werte bei metabolisch/toxischen Erkrankungen liegen bisher keine größeren Studien vor. Es sind bisher nur einzelne Fälle publiziert. Hier fanden sich bei alkoholischer, hepatischer und urämischer Enzephalopathie normale bis mäßige erhöhte Konzentrationen (Otto et al. 1997; Cepek et al. 2005). Die Fälle unseres Kollektivs zeigten vergleichbare Werte.

4.4.11 ZUSAMMENFASSUNG PROTEIN S 100 β

Die sCJK geht mit signifikant höheren S-100- β -Konzentrationen als die *anderen* Erkrankungen einher. Auch andere Publikationen zeigten deutlich höhere Werte bei sCJK. Dies verbessert die Abgrenzung gegenüber ihren Differentialdiagnosen. Für die Diagnose der sCJK besitzen allerdings die Proteine 14-3-3 und Tau eine höhere Sensitivität sowie die NSE eine höhere Spezifität, so dass diese Liquorparameter primär bestimmt werden sollten. Dies entspricht den Ergebnissen einer großen multinationalen Studie (Sanchez-Juan et al. 2006).

Die Differentialdiagnose der *anderen* Demenzen wurde durch die Bestimmung der Proteine S 100 β nicht wesentlich verbessert. Dies bestätigte die Resultate einiger anderer Studien. Sind bei *anderen* Erkrankungen Konzentrationen oberhalb von 4,2 ng/ml nachweisbar, so liegen dem häufig Akutereignisse im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes bzw. Komorbiditäten zu Grunde. Infektionen können ebenfalls erhöhte S-100- β -Werte bedingen. Folglich sind für die Beurteilung der S-100- β -Konzentration in einem CJK-Verdachtsfall bzw. für die Durchführung einer diagnostischen Punktion zur Messung der Proteine die gleichen Empfehlungen wie für die Auswertung bzw. Bestimmung der Proteine 14-3-3 und Tau sowie der NSE auszusprechen (siehe Kapitel 4.4.3).

4.4.12 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT VON AMYLOID β 1-42 BEI sCJK / AMYLOID- β -1-42-WERTE DER *ANDEREN* GRUPPEN

Bei der sCJK finden sich in der Regel erniedrigte Konzentrationen zwischen 300 – 400 pg/ml (van Everbroeck et al. 1999; Otto et al. 2000; Kapaki et al. 2001; van Everbroeck et al. 2004). In unserem Kollektiv waren bei 71% der sCJK-Fälle erniedrigte Werte nachweisbar. Sowohl in dieser Arbeit als auch in den genannten Publikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der sCJK und der Alzheimer-, Lewy-Körperchen- oder der vaskulären Demenz, obgleich alle Erkrankungen mit pathologischen Werten einhergingen. Aufgrund der starken Überlappung der einzelnen Wertebereiche ist die Bestimmung von A β 1-42 in der

Differentialdiagnose dieser Erkrankungen nicht hilfreich (van Everbroeck et al. 2004). In unserem Kollektiv betrug die Spezifität für die sCJK nur 41%.

Bei der AD findet sich charakteristischerweise eine um bis zu 50% reduzierte Konzentration Amyloid β 1-42 (250 – 450 pg/ml) gegenüber Normwerten (Blennow et al. 2001). Dies wurde in einer Vielzahl von Studien bestätigt. Die Abgrenzung gegenüber nicht dementen Personen gleichen Altersstruktur gelingt mit 86% Sensitivität und 89% Spezifität (Blennow 2004). Die Lewy-Körperchen-Demenz zeigte ebenso signifikant niedrigere Werte (350 – 450 pg/ml) gegenüber gesunden Kontrollgruppen, ohne dass mit Hilfe von A β 1-42 eine Differenzierung von der AD gelang (Mollenhauer et al. 2005a, b; Vanderstichele et al. 2006). Vaskuläre oder frontotemporale Demenzen sowie atypische Parkinson-Syndrome (CBD, PSP, MSA etc.) können ebenfalls mit normalen bis unspezifisch erniedrigten Werten einhergehen (Hulstaert et al. 1999; Urakami et al. 2001; Nägga et al. 2002; Holmberg et al. 2003; Noguchi et al. 2005; Gloeckner et al. 2008). Entzündliche oder metabolisch/toxische Erkrankungen wurden bisher nicht in größeren Studien bezüglich der A- β -1-42-Konzentration im Liquor untersucht. In unserem Kollektiv spiegeln sich die Ergebnisse der genannten Studien wider. Es fanden sich in allen Gruppen erniedrigte Konzentrationen mit einem großen Überlappungsbereich, so dass mit Hilfe von A β 1-42 keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Demenzformen möglich war.

4.4.13 ZUSAMMENFASSUNG AMYLOID β 1-42

Sowohl die sCJK als auch ihre Differentialdiagnosen gingen mit pathologisch niedrigen Konzentrationen einher, so dass eine Unterscheidung zwischen der sCJK und den anderen Demenzen bzw. die Differenzierung innerhalb der anderen Demenzformen durch Messung von A β 1-42 nicht verbessert wurde. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien. In einem CJK-Verdachtsfall ist die Bestimmung der Proteine 14-3-3 und Tau sowie der NSE zu bevorzugen.

4.5 DIAGNOSTIKSCORE

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass für die Diagnose der sCJK die Proteine 14-3-3 und Tau die höchste Sensitivität und die NSE die beste Spezifität besitzen. Eine Kombination dieser drei Parameter führte zu einer verbesserten Sensitivität und Spezifität. Auch andere Arbeiten zeigten, dass die kombinierte Auswertung von Liquormarkern einen Anstieg von

Sensitivität und Spezifität bedingt. Sanchez-Juan et al. (2006) fanden die höchste Sensitivität (94%) durch unterschiedliche Kombinationen der Parameter 14-3-3, Tau und NSE. Die beste Spezifität war immer in Kombination mit der NSE zu erlangen und lag bei 88% gegenüber allen *anderen* Fällen bzw. 91% gegenüber den neurodegenerativen Demenzen. Auch Bahl et al. (2008) zeigten in der Abgrenzung der sCJK von *anderen* Demenzen durch die gemeinsame Auswertung von zwei Liquormarkern einen deutlichen Anstieg der Spezifität bei nur gering niedrigerer Sensitivität und schlussfolgerten, dass die Genauigkeit diagnostischer Tests durch kombinierte Bestimmung von mehreren neuronalen Destruktionsmarkern verbessert werden kann. In unserem Kollektiv konnte aber auch gezeigt werden, dass bei den *anderen* Fällen Akutereignisse im Rahmen der Grunderkrankung bzw. parallel vorliegende Komorbiditäten Veränderungen der Liquormarker bedingen können, wie sie sonst bei einer sCJK zu finden sind und somit für die sCJK zu einer Verringerung der Spezifität führen. Sanchez-Juan et al. (2006) beschrieben hierfür vor allem cerebrale Ischämien und Infektionen als Ursache. In unserer Arbeit waren neben diesen Entitäten auch epileptische Anfälle und metabolische bzw. toxische Enzephalopathien dafür verantwortlich. Unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und durch Kombination der drei Parameter 14-3-3, Tau und NSE wurde ein Diagnostikscore entwickelt, der die Trennung zwischen der sCJK und den *anderen* Fällen vereinfachen sollte. An diesem Punkt muss erneut auf einen wichtigen Umstand hingewiesen werden. In unserem Kollektiv betrug für die Diagnose der sCJK die Spezifität der Proteine 14-3-3 nur 39%, die des Tau-Protein nur 73% (ohne Berücksichtigung der Komorbiditäten). Allein 25% der Alzheimer- und 37% der vaskulären Demenzfälle wiesen sowohl einen positiven 14-3-3-Befund als auch einen Tau-Wert oberhalb von 1300 pg/ml auf. Bei den kausal behandelbaren Erkrankungen lag bei 29% der entzündlichen bzw. bei 60% der metabolisch/toxischen Fälle solch eine Konstellation vor. Zum einen ist es wichtig, diese Ergebnisse im Kontext eines artifiziellen Kollektivs zu betrachten. Der Einschluss der Patienten erfolgte nach Vorliegen der Liquordiagnostik, so dass der Nachweis der Proteine 14-3-3 häufig zur Studienaufnahme führte und 14-3-3 als eine Art Screeningparameter wirkte. Dieses Verfahren hatte den Vorteil, CJK-Fälle mit (noch) nicht typischer klinischer Symptomatik zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen und *andere* Erkrankungen mit Nachweis der Proteine 14-3-3 zu entdecken, führte aber bei den *anderen* Fällen zu einer Selektion hin zu 14-3-3-positiven Patienten. Zum anderen muss hervorgehoben werden, dass bei 77% der *anderen* Erkrankungen mit 14-3-3-Nachweis (71% aller nicht kausal bzw. 94% aller kausal behandelbaren Fälle) bzw. bei 75% mit einem Tau-Wert oberhalb von 1300 pg/ml (62,5% der nicht kausal bzw. 92% der kausal

behandelbaren Fälle) Komorbiditäten vorhanden waren und diese Ergebnisse folglich als falsch positiv im Sinne der sCJK gewertet werden müssen.

Mit Hilfe des Scores konnte bei 85% unserer Patienten zwischen sCJK und *anderem* Fall unterschieden werden. Eine Differenzierung innerhalb der *anderen* Erkrankungen war nicht möglich. Insgesamt 24% der *anderen* Fälle unseres Kollektivs waren kausal behandelbar. Die CJK-Aufsicht in Deutschland der Jahre 1993 bis 2005 klassifizierte 28% der *anderen* Fälle als kausal behandelbar (Heinemann et al. 2007). Hierzu zählten entzündliche, psychiatrische, Tumor-assoziierte oder metabolisch/toxische Entitäten. Infektiöse und metabolisch/toxische Erkrankungen sind neben Prionerkrankungen eine Hauptdifferentialdiagnose dementieller Prozesse im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter (Harvey et al. 2003; Sampson et al. 2004). In jüngeren Erkrankungsalter stellen chronisch-entzündliche Erkrankungen des ZNS Hauptdifferentialdiagnosen der sporadischen CJK dar (Poser et al. 1999; Peoc'h et al. 2006). Durch Anwendung des Diagnostikscore war zu 97% eine Unterscheidung zwischen der sCJK und den kausal behandelbaren Fällen möglich. Vor allem die im Sinne der sCJK falsch positiven 14-3-3-Befunde und hohen Tau-Werte konnten hierdurch richtig eingeordnet werden. Für die kausal behandelbaren Erkrankungen ist dies von besonderer Bedeutung, da hierdurch bei entsprechendem Verdacht rasch eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden kann. Der Anteil der nicht kausal behandelbaren Erkrankungen in unserem Kollektiv betrug 76%. Die CJK-Aufsicht gab ihren Anteil mit 72% an (Heinemann et al. 2007). Alzheimer-, Lewy-Körperchen- und vaskuläre Demenz waren die häufigsten Ursachen. Durch den Diagnostikscore war in dieser Arbeit zu 81% eine Abgrenzung zwischen nicht kausal behandelbaren Fällen und der sCJK möglich.

Um die Wertigkeit des Diagnostikscore zu überprüfen, erfolgte seine Anwendung zusätzlich auf ein Patientenkollektiv von 50 gesicherten sCJK-Fällen (primär alle als wahrscheinlich klassifiziert) und 34 neuropathologisch gesicherten *anderen* Fällen. Anhand der ROC-Kurve, die die Punktwerte des Score ausdrückt, war eine deutliche Trennung zwischen diesen beiden Gruppen ersichtlich. Insofern war mit Hilfe des diagnostischen Score ebenfalls eine sehr gute Abgrenzung zwischen sCJK-Patienten, die initial bereits die Klassifikationskriterien erfüllten, und *anderen* Erkrankungen möglich.

Die im Diagnostikscore erfassten Fälle unseres Kollektivs wiesen abhängig von ihren Punkten unterschiedliche Überlebenszeiten auf. Die kürzeste Überlebenszeit lag bei Patienten mit einem bis vier Punkten vor. Dies war unter anderem durch die sCJK-Patienten bedingt, die dieser Gruppe angehörten und eine signifikant kürzere Überlebenszeit als die *anderen* Fälle aufwiesen. Bei den Patienten mit Punktwerten zwischen eins und vier bzw. fünf und acht

(jeweils 14-3-3 positiv) lag eine signifikant kürzere Überlebenszeit als bei den Fällen mit neun oder zehn Punkten (14-3-3 negativ) vor. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 sowie stark erhöhte Tau- und NSE-Konzentrationen scheinen bei *anderen* Erkrankungen ein prognostisch ungünstiger Faktor zu sein. Unabhängig von Akutereignissen oder Komorbiditäten, die diese hohen Konzentrationen verursachen können, sind bei diesen Patienten eine stärkere neuronale Destruktion und ein schnellerer Krankheitsverlauf als bei 14-3-3-negativen Fällen zu vermuten. Andreasen et al. (1999) beschrieben hohe Tau-Konzentrationen bis 1200 pg/ml bei Alzheimerpatienten mit sehr kurzem Krankheitsverlauf zwischen sechs und zwölf Monaten. Van Everbroeck et al. (2003) untersuchten 52 sCJK-Fälle sowie 198 *andere* Fälle, die initial Symptome entsprechend den Kriterien einer möglichen sCJK gezeigt hatten und im Verlauf umklassifiziert wurden. Sie fanden sowohl bei den sCJK- als auch bei den *anderen* Fällen signifikant höhere Tau-Werte bei Patienten mit einer Krankheitsdauer kürzer als 12 Monate als bei Patienten mit einer Überlebenszeit länger als ein Jahr. Schmidt et al. (2010) konnten bei 32 rapid progredienten Alzheimerfällen (mediane Krankheitsdauer 26 Monate) bei 31% die Proteine 14-3-3 nachweisen. Auch für die sCJK sind mutmaßlich hohe Konzentrationen der Liquormarker prognostisch ungünstig. Sanchez-Juan et al. (2007) stellten anhand der Daten von 833 sCJK-Patienten signifikant kürzere Überlebenszeiten für Fälle mit hohen Tau-, NSE- und S-100- β -Konzentrationen gegenüber Fällen mit niedrigeren Werten fest. Sie resümierten, dass diese Proteine als Resultat von Zellschaden oder -tot in den Liquor freigesetzt werden, so dass ihre Konzentration das Ausmaß des Zelluntergangs reflektiert und wahrscheinlich negativ mit der Krankheitsdauer korreliert ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Gruppe der spongiformen Enzephalopathien, denen infektiöse Proteinpartikel zugrunde liegen, ist die häufigste humane Erkrankung die nach ihren Erstbeschreibern benannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK). Innerhalb der CJK wird unterschieden zwischen sporadischer, iatrogener, genetischer Form und der Variante. Die sporadische CJK, eine dementielle Erkrankung des höheren Lebensalters, ist die häufigste Form. In der Diagnostik der sCJK erfolgt durch Anwendung standardisierter Diagnosekriterien eine Einteilung in sichere, wahrscheinliche oder mögliche CJK- sowie in *andere* Fälle.

Die Grundlage dieser Arbeit bildeten 150 Patienten, die der „Studie zur Epidemiologie und Frühdiagnose humaner spongiformer Enzephalopathien“ in Göttingen zwischen dem 30. August 1999 und dem 25. Februar 2004 als Verdachtsfälle gemeldet und initial als *andere* Fälle klassifiziert wurden. Ziel dieser Arbeit war es, anhand katamnetischer Untersuchungen das Spektrum der Differentialdiagnosen dieser 150 *anderen* Fälle zu erheben und unter dem Schwerpunkt der Liquordiagnostik die Abgrenzung der sCJK von ihren Differentialdiagnosen darzustellen.

Zum Verdacht auf eine sCJK führte bei den *anderen* Fällen oftmals eine rasch progrediente Demenz, wobei die Klassifikation als *anderer* Fall am häufigsten durch eine nicht ausreichende fokal-neurologische Symptomatik bedingt war. Bei 130 Patienten konnte die Diagnose im Verlauf geklärt werden. Dabei fand in neun Fällen aufgrund einer neuropathologisch verifizierten spongiformen Enzephalopathie eine Umklassifizierung in eine sichere, in zwei Fällen infolge weiterer hinzugetretener neurologischer Symptome in eine wahrscheinliche sCJK statt. Bei 21 weiteren Fällen (16%) konnte eine *andere* Diagnose pathologisch oder genetisch bestätigt werden. Die klinische Diagnosestellung erfolgte unter der Anwendung etablierter Klassifikationskriterien. Morbus Alzheimer war die häufigste (25%) klinische und pathologisch bestätigte Differentialdiagnose der sporadischen CJK. 25% der *anderen* Fälle lagen kausal behandelbare Grunderkrankungen zu Grunde, beispielsweise Enzephalitiden. Nach Einteilung der Differentialdiagnosen in unterschiedliche Gruppen überwogen primär-neurodegenerative Demenzformen (44%), und innerhalb dieser Gruppe waren Morbus Alzheimer (58%) und Lewy-Körperchen-Demenz (16%) die am häufigsten gestellten Diagnosen. Die Alzheimer-Fälle wiesen einen kürzeren Krankheitsverlauf sowie ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn als normalerweise auf.

Cerebrovaskuläre (15%), entzündliche (14%) und metabolisch/toxische (8%) Erkrankungen wurden weniger oft diagnostiziert. Vor allem entzündliche Erkrankungen zeichneten sich im

Gegensatz zur sCJK durch pathologische Veränderungen der Routineliquorparameter aus (Zellzahl-, Eiweißerhöhung, Nachweis oligoklonaler Banden), wodurch ihre Differenzierung von der sCJK verbessert werden konnte.

Für die sCJK erfolgte die Bestimmung der Proteine 14-3-3 mit einer Sensitivität von 91%. Allerdings waren bei 61% der *anderen* Fälle ebenfalls die Proteine nachweisbar, infolgedessen die Identifizierung der sCJK-Patienten erschwert war. Als zugrunde liegende Ursachen waren zum einen der Studieneinschluss nach Vorliegen der Liquordiagnostik mit Selektion von 14-3-3-positiven *anderen* Erkrankungen, zum anderen der schnellere und damit atypische Krankheitsverlauf bei einem Teil der *anderen* Fälle zu nennen. Drittens waren Akutereignisse im Rahmen des jeweiligen Krankheitsbildes bzw. parallel zur Grunderkrankung vorliegende Komorbiditäten entscheidend (epileptische Anfälle, cerebrale Blutungen, Ischämien oder Infektionen, metabolische oder toxische Enzephalopathien). Bei 77% der *anderen* Fälle mit 14-3-3-Nachweis konnten diese nachgewiesen werden. Bei den 14-3-3-negativen *anderen* Erkrankungen lagen diese nur zu 25% vor. Umgekehrt betrachtet hatten alle *anderen* Fälle mit parallel vorliegender Komorbidität in 83% einen positiven und nur zu 17% einen negativen 14-3-3-Befund. Anzumerken ist, dass keiner der sCJK-Patienten eine solche Zweitentität aufwies. Der hohe Anteil positiver 14-3-3-Befunde der *anderen* Erkrankungen konnte somit häufig als falsch positiv im Sinne der sCJK eingeordnet werden. In einem Verdachtsfall war eine exakte Evaluierung bezüglich dieser Komorbiditäten notwendig.

Die sporadische CJK ging weiterhin mit signifikant höheren Tau-Konzentrationen gegenüber den *anderen* Fällen einher. Werte oberhalb des *cut-off* lagen bei 91% der sCJK-Patienten vor. Allerdings wiesen auch 27% der *anderen* Erkrankungen Werte oberhalb von 1300 pg/ml auf. Bei 75% dieser *anderen* Fälle lagen wiederum o. g. Komorbiditäten vor, was die hohen Tau-Konzentrationen erklären konnte und die Bedeutung einer diesbezüglichen Evaluation von CJK-Verdachtsfällen unterstrich. Die Mehrzahl der *anderen* Fälle mit Werten > 1300 pg/ml wies in Verlaufspunktionen einen Konzentrationsabfall auf, was den Zusammenhang zwischen Akutkomplikationen und initial hohem Tau-Wert unterstützte. Anzumerken ist, dass bei den Differentialdiagnosen mit einem Wert > 1300 pg/ml und gleichzeitiger Komorbidität zu 96% auch die Proteine 14-3-3 positiv waren.

Die sCJK-Fälle wiesen ebenfalls signifikant höhere NSE-Konzentrationen als die *anderen* Erkrankungen auf. Die *anderen* Fälle zeigten meist normale oder leicht erhöhte Werte, so dass die hohe Spezifität (90%) der NSE in der Diagnostik der sCJK in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Insbesondere bei dem in diesem Kollektiv hohen Anteil an 14-3-3-positiven *anderen* Erkrankungen war dies von Bedeutung und verbesserte die differentialdiagnostische

Abgrenzung. Von den wenigen *anderen* Fällen mit einem NSE-Wert > 25 ng/ml lag bei 56% eine der o. g. Zweitentitäten vor und war als ursächlich anzunehmen. Diese hohen NSE-Werte konnten somit als falsch positiv im Sinne der sporadischen CJK eingeordnet werden. Bei im Vergleich zu den Proteinen 14-3-3 und Tau deutlich geringerer Sensitivität konnte das volle diagnostische Potential der NSE als Liquormarker der sCJK nur durch kombinierte Bestimmung mit den beiden anderen Parametern ausgeschöpft werden.

Die sCJK ging auch mit signifikant höheren S-100- β -Konzentrationen gegenüber den *anderen* Erkrankungen einher, was die Abgrenzung gegenüber ihren Differentialdiagnosen verbesserte. Für die Diagnose einer sCJK besaßen allerdings die Proteine 14-3-3 und Tau eine höhere Sensitivität sowie die NSE eine höhere Spezifität, so dass diese Liquorparameter primär bestimmt werden sollten. Die Differentialdiagnose der *anderen* Demenzen wurde durch die Bestimmung der Proteine S 100 β nicht wesentlich verbessert.

Sowohl die sCJK als auch ihre Differentialdiagnosen gingen mit pathologisch niedrigen A β 1-42-Konzentrationen einher, so dass eine Unterscheidung zwischen der sCJK und den anderen Demenzen bzw. die Differenzierung innerhalb der anderen Demenzformen durch Bestimmung von A β 1-42 nicht verbessert wurde. In einem CJK-Verdachtsfall ist die Messung der Proteine 14-3-3 und Tau sowie der NSE zu bevorzugen.

Durch Kombination der Liquorparameter 14-3-3, Tau und NSE sowie unter Berücksichtigung der o. g. Komorbiditäten entwickelten wir einen Diagnostikscore, um die Differenzierung der sCJK von ihren Differentialdiagnosen zu vereinfachen. Durch dessen Anwendung gelang zu 81% eine Unterscheidung der sporadischen CJK von nicht kausal und zu 97% von kausal behandelbaren Fällen. Vor allem die im Sinne der sCJK falsch positiven 14-3-3-Befunde und hohen Tau-Werte konnten hierdurch richtig eingeordnet werden. Für kausal behandelbare Fälle ist dies von besonderer Bedeutung, da hierdurch bei entsprechendem Verdacht rasch eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden kann. Eine Differenzierung innerhalb der *anderen* Erkrankungen war mit Hilfe des Diagnostikscore nicht möglich. Seine Wertigkeit bezüglich der sCJK konnte aber durch die Anwendung auf ein Kollektiv von 50 gesicherten sCJK- und 34 neuropathologisch gesicherten *anderen* Fällen bestätigt werden. Der Nachweis von 14-3-3 sowie hohe Tau- und NSE-Konzentrationen stellten sich nach Erfassung im Score sowohl bei der sCJK als auch bei Demenzerkrankungen *anderer* Genese als prognostisch ungünstiger Faktor heraus und waren mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C (2005): A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20 (10), 1255-63

Abdo WF, De Jong D, Hendriks JC, Horstink MW, Kremer BP, Bloem BR, Verbeek MM (2004): Cerebrospinal fluid analysis differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 19 (5), 571-9

Abdo WF, Bloem BR, Van Geel WJ, Esselink RA, Verbeek MM (2007): CSF neurofilament light chain and tau differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 28 (5), 742-7

Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH (1965): Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 273, 117-26

Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjöberg W, Rosengren L, Blennow K, Bergenheim AT, Malm J (2007): CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 116 (5), 333-339

Aitken A (1995): 14-3-3 proteins on the MAP. *Trends Biochem Sci* 20 (3), 95-97

Aitken A, Collinge DB, van Heusden BP, Isobe T, Roseboom PH, Rosenfeld G, Soll J (1992): 14-3-3 proteins: a highly conserved, widespread family of eukaryotic proteins. *Trends Biochem Sci* 17 (12), 498-501

Aksamit AJ, Preissner CM, Homburger HA (2001): Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 57 (4), 728-730

Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretschmar H, van Duijn C, Will RG (1999): Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 353 (9165), 1673-1674

Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K, Albert M, Brandt J, Stern Y (2006): Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 47 (5), 867-872

Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S, R ih a I, Sourander L, Winblad B, Blennow K (1998): Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 (3), 298-305

Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K (1999): Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 53 (7), 1488-1494

Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA (1996): Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 71 (6), 570-5

Aykok G, Marmarou A, Fatouros P, Young H (2006): Brain tissue water content in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 96, 348-51

Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH (1984): Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 25 (6), 729-40

Bahl JM, Heegaard NH, Falkenhorst G, Laursen H, H ogenhaven H, M olbak K, Jespersgaard C, Hougs L, Waldemar G, Johannsen P, Christiansen M (2008): The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30 (11), 1834-1841

Barcikowska M, Mirecka B, Papierz W, Bogucki M, Niewodniczy A, Liberski PP (1992): A case of Alzheimer's disease simulating Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neurochir Pol* 26 (5), 703-710

Bassetti C, Sturzenegger M (1999): Viral encephalitis. *Ther Umsch* 56 (11), 647-52

Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Richard S, Launay JM, Laplanche JL (1999): 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 (1), 40-46

Bersano A, Fiorini M, Allaria S, Zanusso G, Fasoli E, Gelati M, Monaco H, Squintani G, Monaco S, Nobile-Orazio E (2006): Detection of CSF 14-3-3 protein in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 67 (12), 2211-2216

Bertram M, Fabian CW, Schwarz S, Schwab S (1998): Massive carbamazepine overdose: clinical and neurophysiological findings. *J Neurol* 245 (11), 745-7

Bian H, Grossman M (2007): Frontotemporal lobar degeneration: recent progress in antemortem diagnosis. *Acta Neuropathol* 114 (1), 23-9

Bickel H (2000): Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 62 (4), 211-218

Blasko I, Lederer W, Oberbauer H, Walch T, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J, Humpel C (2006): Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 (1), 9-15

Blennow K (2004): Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 1 (2), 213-225

Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H (2001): CSF total tau, Abeta 42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 24 (1-3), 87-97

Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006): Alzheimer's disease. *Lancet* 368 (9533), 387-403

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ (2004): REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17 (3), 146-157

Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D (1994): Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90 (5), 323-330.

Börjesson-Hanson A, Edin E, Gislason T, Skoog I (2004): The prevalence of dementia in 95 year olds. *Neurology* 63 (12), 2436-2438

Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR (2002): Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 14 (1), 59-72

Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1997): Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 49 (5), 1284-8

Briellmann RS, Jackson GD, Kalnins R, Berkovic SF (1998): Hemicranial volume deficits in patients with temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 39 (11), 1174-81

Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC (1994): Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35 (5), 513-529

Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, Hochstrasser DF (2001): CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 56 (11), 1528-1533

Casanova B, de Entrambasaguas M, Perla C, Gómez-Siurana E, Benetó A, Burguera JA (1996): Lithium-induced Creutzfeldt-Jakob syndrome. *Clin Neuropharmacol* 19 (4), 356-359

Caselli RJ, Couce ME, Osborne D, Deen HG, Parisi JP (1998): From slowly progressive amnesic syndrome to rapidly progressive Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 (3), 251-253

Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, et al. (2006): Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63 (2), 197-202

Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Wiese B, Ciesielczyk B, Bibl M, Wiltfang J, Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S, Otto M (2005): Follow-up investigations of tau protein and S-100B levels in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19 (5-6), 376-382

Chapman T, McKeel DW Jr, Morris JC (2000): Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55 (9), 1396-1397

Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H (1964): The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: An electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 17, 177-193

Chaudhuri A, Behan PO (2003): The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 10 (19), 1945-1953

Chong JY, Rowland LP, Utiger RD (2003): Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60 (2), 164-171

Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF (2004): Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology* 23 (4), 201-8

Chuang YC (2010): Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in seizure-induced neuronal cell death. *Acta Neurol Taiwan* 19 (1), 3-15

Chui HC (2007): Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin* 25 (3), 717-740

Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS (1994): Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 51 (7), 676-681

Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW (1977): Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 116 (2), 207-225

Cobb W, Hill D (1950): Electroencephalogram in subacute progressive encephalitis. *Brain* 73 (3), 392-404

Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Will RG (2003): Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (8), 1560-1569

Collins S, McLean CA, Masters CL (2001): Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 8 (5), 387-397

Constantinescu R, Zetterberg H, Holmberg B, Rosengren L (2009): Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: an aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 15 (3), 205-12

Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Loskota WJ, DeGiorgio CM (1998): Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology* 50 (5), 1388-1391

Creutzfeldt HG (1920): Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 57, 1-18

Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Huete A, Albo C, Hortigüela R, Vega L, Cerrato L, Sierra-Moros M, Rábano A, de Pedro-Cuesta J, Calero M (2006): Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol* 26, 6:25

Danek A, Simons M, Hamann GF: Demenz. In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen; hrsg. v. Brandt T, Dichgans J, Diener HC; 4. Auflage, Kohlhammer, Stuttgart, 2003, 293-309

DeGiorgio CM, Tomiyasu U, Gott PS, Treiman DM (1992): Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 33 (1), 23-7

De Jong D, Jansen RW, Kremer BP, Verbeek MM (2006): Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (7), 755-758

De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, De Santi S, McRae T, Ferris SH, Reisberg B, et al. (1997): Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18 (1), 1-11

Diener HC, Putzki N: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; hrsg. v. der Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“; 4. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008

Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M (2007): Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 50 (6), 715-21

Donoso-Mantke O, Vaheri A, Ambrose H, Koopmans M, de Ory F, Zeller H, Beyrer K, Windorfer A, Niedrig M (2008): Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill* 13 (3), pii 8017

Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP (2004): Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 (6), 554-570

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, et al. (2007): Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6 (8), 734-746

Eller M, Williams DR (2009): Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. *Nat Rev Neurol* 5 (10), 561-70

Elovaara I, Seppälä I, Palo J, Sulkava R, Erkinjuntti T (1988): Oligoclonal immunoglobulin bands in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 77 (5), 397-401

Engvall E, Perlmann P (1971): Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 8 (9), 871-874

Engvall E, Perlmann P (1972): Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol* 109 (1), 129-135

Ernst A, Zibrak JD (1998): Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 339 (22), 1603-8

Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW (2004): DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 62 (2), 181-187

Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T (1996): MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 199 (3), 793-798

Finsterer J, Exner M, Rumpold H (2004): Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase in non-selected patients. *Scand J Clin Lab Invest* 64 (6), 553-558

Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W (2005): Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 229-230, 43-49

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L (1996): Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 37 (3), 224-229

Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000): Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54 (11 Suppl 5), 10-15

Gajdusek DC, Zigas V (1957): Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea – The endemic occurrence of „Kuru“ in the native population. *N Engl J Med* 257 (20), 974-978

Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG (2003): Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 66, 213-239.

Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, Bugiani O, Frangione B, Farlow MR, Tagliavini F (1995): Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease and the Indiana kindred. *Brain Pathol* 5 (1), 61-75

Ghetti B, Piccardo P, Frangione B, Bugiani O, Giaccone G, Young K, Prelli F, Farlow MR, Dlouhy SR, Tagliavini F (1996): Prion protein amyloidosis. *Brain Pathol* 6 (2), 127-145

Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB (1968): Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161 (839), 388-389

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, et al. (1999): Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163 (1), 94-98

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, et al. (2008): Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71 (9), 670-6

Glennner GG, Wong CW (1984): Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120 (3), 885-890

Gloeckner SF, Meyne F, Wagner F, Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Zerr I (2008): Quantitative analysis of transthyretin, tau and amyloid-beta in patients with dementia. *J Alzheimers Dis* 14 (1), 17-25

Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA (1989): Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 8 (2), 393-399

Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008): Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 64 Suppl 2, 81-92

Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, Bouras C, Giannakopoulos P (2005): Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 36 (6), 1184-1188

Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, Yébenes JG, del Ser T (2003): Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60 (9), 1218-1222

Gorelick PB (2004): Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 35 (11 Suppl 1), 2620-2622

Granger N, Convers P, Beauchet O, Imler D, Viallon A, Laurent B, Michel D (2002): First epileptic seizure in the elderly: electroclinical and etiological data in 341 patients. *Rev Neurol (Paris)* 158 (11), 1088-1095

Gräsbeck A, Englund E, Horstmann V, Passant U, Gustafson L (2003): Predictors of mortality in frontotemporal dementia: a retrospective study of the prognostic influence of pre-diagnostic features. *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (7), 594-601

Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Heinemann U, et al. (2007): CSF analysis in patients

with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol* 14 (2), 121-124

Green AJ, Keir G, Thompson EJ (1997a): A specific and sensitive ELISA for measuring S-100b in cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods* 205 (1), 35-41

Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN (1997b): Increased S100beta in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett* 235 (1-2), 5-8

Green AJ, Knight RS, Macleod MA, Lowman A, Will RG (2001): Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 56 (7), 986-987

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J (1974): Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974, 2, 207-210

Hadlow WJ (1959): Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959, 2, 289-290

Haik S, Brandel JP, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Peoc'h K, Laplanche JL, Privat N, Duyckaerts C, Kemeny JL, Kopp N, et al. (2000): Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55 (9), 1401-1404

Hakim S, Adams RD (1965): The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2 (4), 307-327

Hansen N, Finzel M, Block F (2010): Antiepileptic drug-induced encephalopathy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78 (10), 590-8

Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ (1995): An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis* 10 (1), 17-24

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN (2003): The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (9), 1206-1209

Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE (1986): Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36 (9), 1226-1230

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993): Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34 (3), 453-468

Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996): Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71 (6), 576-586

Hebb AO, Cusimano MD (2001): Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 49 (5), 1166-84, discussion 1184-6

Hébert R, Brayne C (1995): Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 14 (5), 240-257

Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF (2000): Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 31 (7), 1487-1493

Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Vargas D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I (2007): Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130 (Pt 5), 1350-1359

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA (1996): Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 46 (3), 727-730

Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P, Blennow K (2000): Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2 (3-4), 199-206

Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001): Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 297 (3), 187-190

Ho GJ, Hansen LA, Alford MF, Foster K, Salmon DP, Galasko D, Thal LJ, Masliah E (2002): Age at onset is associated with disease severity in Lewy body variant and Alzheimer's disease. *Neuroreport* 13 (14), 1825-1828

Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G (2003): Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 61 (3), 349-354

Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L (2003): Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 18 (2), 186-90

Hormes JT, Benarroch EE, Rodriguez M, Klass DW (1988): Periodic sharp waves in baclofen-induced encephalopathy. *Arch Neurol* 45 (7), 814-815

Horvath J, Coeytaux A, Jallon P, Landis T, Temperli P, Burkhard PR (2005): Carbamazepine encephalopathy masquerading as Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 65 (4), 650-651

Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG (1996): The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335 (13), 924-930

Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R (2003): 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* 61 (3), 354-357

Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD, et al. (1999): Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52 (8), 1555-1562

Jacobi C, Reiber H (1988): Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 177 (1), 49-54

Jacobi C, Arlt S, Reiber H, Westner I, Kretschmar HA, Poser S, Zerr I (2005): Immunoglobulins and virus-specific antibodies in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 111 (3), 185-190

Jakob A (1921): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunden (Spastische Pseudosklerose Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 64, 147-228

Janssen JC, Godbolt AK, Ioannidis P, Thompson EJ, Rossor MN (2004): The prevalence of oligoclonal bands in the CSF of patients with primary neurodegenerative dementia. *J Neurol* 251 (2), 184-188

Jayarathnam S, Khoo AK, Basic D (2008): Rapidly progressive Alzheimer's disease and elevated 14-3-3 proteins in cerebrospinal fluid. *Age Ageing* 37 (4), 467-469

Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, Nakata H, Tomaru T, Takahashi Y, Kosaka K, Asano T, Kato K (1992): High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patients with early stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Chim Acta* 211 (1-2), 37-46

Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M (2006): Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (7), 1459-1462

Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E (2001): Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 (3), 401-403

Kapaki E, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, Vassilopoulos D (2007): Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 14 (2), 168-73

Karnaze DS, Bickford RG (1984): Triphasic waves: a reassessment of their significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57 (3), 193-198

Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA (2008): Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 65 (11), 1502-8

Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, et al. (2010): Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 25 (15), 2604-12

Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ (2009): The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol* 44 (2), 148-54

Koponen H, Honkonen S, Partanen J, Riekkinen PJ (1990-1991): Epileptic attack, delirium, and a Creutzfeldt-Jakob-like syndrome during mianserin treatment. *Neuropsychobiology* 23 (3), 164-168

Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H (1984): Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol* 3 (5), 185-192

Koskiniemi M, Toivakka E, Donner M (1974): Progressive myoclonus epilepsy. Electroencephalographical findings. *Acta Neurol Scand* 50 (3), 333-359

Kostulas VK (1985): Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Methodological and clinical aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 103, 1-112

Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW (1996): Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 243 (8), 585-593

Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, et al. (2005): Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet* 118 (2), 166-174

Krasnianski A, Meissner B, Heinemann U, Zerr I (2004): Clinical findings and diagnostic tests in Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 42 Suppl B, 24-38

Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Kretzschmar HA, Zerr I (2006a): Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63 (6), 876-880

Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Kretzschmar HA, Zerr I (2006b): Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 129 (Pt 9), 2288-2296

Krasnianski A, von Ahsen N, Heinemann U, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Armstrong VW, Zerr I (2007): Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. *Neurobiol Aging* 30 (4), 615-621

Kretzschmar HA (2002): Ätiologie, Pathologie und Diagnostik der Prionerkrankungen des Menschen. *Internist* 43 (6), 716-730

Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J (1996): Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53 (9), 913-920

Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP (1990): The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 40 (9), 1364-1369

Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T, Helkala EL, Vainio P, Riekkinen PJ (1998): MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 19 (1), 23-31

Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, et al. (2005): Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64 (9), 1586-1591

Ladogana A, Sanchez-Juan P, Mitrová E, Green A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Koscova S, Aguzzi A, Sklaviadis T, Kulczycki J, et al. (2009): Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurol* 256 (10), 1620-1628

Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreëls FJ, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA (1995): Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 92 (3), 247-251

LaRoche SM, Shivdat-Nanhoe R (2011): Subacute encephalopathy and seizures in alcoholics (SESA) presenting with non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 20 (6), 505-8

Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, et al. (1999): Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52 (1), 78-84

Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, Young RR (1986): Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol* 3 (1), 1-21

Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP (2004) : Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 37 (1), 19-26

Lins H, Wichart I, Bancher C, Wallesch CW, Jellinger KA, Rösler N (2004): Immunoreactivities of amyloid beta peptide (1-42) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm* 111 (3), 273-80

Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT (2005): Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand* 112 (5), 303-308

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, et al. (1996): Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47 (1), 1-9

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000): Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54 (11 Suppl 5), 4-9

Lubarsky M, Juncos JL (2008): Progressive supranuclear palsy: a current review. *Neurologist* 14 (2), 79-88

Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P (1986): Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315 (16), 997-1003

MacGregor I, Hope J, Barnard G, Kirby L, Drummond O, Pepper D, Hornsey V, Barclay R, Bessos H, Turner M, Prowse C (1999): Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang* 77 (2), 88-96

Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP (2004): Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 3 (12), 736-43

Manetto V, Medori R, Cortelli P, Montagna P, Tinuper P, Baruzzi A, Rancurel G, Hauw JJ, Vanderhaeghen JJ, Maillieux P, et al. (1992): Fatal familial insomnia: clinical and pathologic study of five new cases. *Neurology* 42 (2), 312-319

Mangone CA (2004): Clinical heterogeneity of Alzheimer's disease. Different clinical profiles can predict the progression rate. *Rev Neurol* 38 (7), 675-681

Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM (2005): The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57 (3 Suppl), 17-28, discussion ii-v

Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM (1979): Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5 (2), 177-188

Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985): Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 (12), 4245-4249

Matsui T, Maruyama M, Matsushita S, Arai H, Higuchi S, Maruyama K (2007): A transient increase in cerebrospinal fluid tau level after epileptic seizure in an elderly patient. *J Am Geriatr Soc* 55 (12), 2096-2097

Matsushita S, Miyakawa T, Maesato H, Matsui T, Yokoyama A, Arai H, Higuchi S, Kashima H (2008): Elevated cerebrospinal fluid tau protein levels in Wernicke's encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 32 (6), 1091-5

McAreevey MJ, Ballinger BR, Fenton GW (1992): Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia* 33 (4), 657-660

McKeith I, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, et al. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 (5), 1113-1124

McKeith I, Perry EK, Perry RH (1999): Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 53 (5), 902-905

McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, et al. (2004): International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 3 (1), 19-28

McKeith I, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, et al. (2005): Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 (12), 1863-1872

McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D, et al. (2007): Sensitivity and specificity of dopamine transporter

imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 6 (4), 305-313

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (7), 939-944

McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ (1990): A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 113 (Pt 5), 1269-89

Meissner B, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA, Zerr I (2004): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63 (3), 450-456

Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Vargas D, Bösenberg C, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ, Zerr I (2005): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 65 (10), 1544-1550

Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Krasnianski A, Heinemann U, Vargas D, Knauth M, Zerr I (2008): Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (8), 1519-1524

Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARguello R, Frey WH (1994): Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7 (4), 230-233

Milne FJ, Sharf B, Bell P, Meyers AM (1983): The effect of low aluminum water and desferrioxamine on the outcome of dialysis encephalopathy. *Clin Nephrol* 20 (4), 202-207

Mokuno K, Kato K, Kawai K, Matsuoka Y, Yanagi T, Sobue I (1983): Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 60 (3), 443-451

Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, Wiltfang J, Kretzschmar HA, Poser S, Otto M (2005a): Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 112 (7), 933-48

Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, Wiltfang J, Schulz-Schaeffer WJ, Ciesielczyk B, Neumann M, Steinacker P, Kretzschmar HA, Poser S, Trenkwalder C, Otto M (2005b): Tau protein, Abeta42 and S-100B protein in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19 (2-3), 164-170

Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, Bibl M, Brechlin P, Schlossmacher MG, Locascio JJ, Wiltfang J, Kretzschmar HA, Poser S, Trenkwalder C, Otto M (2007): Serum heart-type fatty acid-binding protein and cerebrospinal fluid tau: marker candidates for dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis* 4 (5), 366-375

Montagna P, Cortelli P, Avoni P, Tinuper P, Plazzi G, Gallassi R, Portaluppi F, Julien J, Vital C, Delisle MB, Gambetti P, Lugaresi E (1998): Clinical features of fatal familial insomnia: phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene. *Brain Pathol* 8 (3), 515-520

Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, Kato M, Higuchi S, Miura M, Kawakami H, Higuchi M, Okamura N, Tashiro M, et al. (1999): Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23 (4), 575-7

Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG (2006): Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 14 (2), 153-160

Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, Chang L, Miller B, Clark C, Green R, et al. (1995): Reduction of beta-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 (4), 643-648

Mouldi S, Le Rhun E, Gautier S, Devemy M, Destée A, Defebvre L (2006): Lithium-induced encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev Neuro (Paris)* 162 (11), 1118-1121

Musicco M, Palmer K, Salamone G, Lupo F, Perri R, Mosti S, Spalletta G, di Iulio F, Pettenati C, Cravello L, Caltagirone C (2009): Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J Neurol* 256 (8), 1288-1295

Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, Burn DJ (2001): The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 124 (Pt 7), 1438-49

Nägga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J (2002): Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid (1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14 (4), 183-190

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51 (6), 1546-1454

Neary D, Snowden J, Mann D (2005): Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 4 (11), 771-780

Nevander G, Ingvar M, Auer R, Siesjö BK (1985): Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol* 18 (3), 281-90

Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, Ono K, Iwasa K, Yamada M (2005): Decreased beta-amyloid peptide42 in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 237 (1-2), 61-5

Nooijen PT, Schoonderwaldt HC, Wevers RA, Hommes OR, Lamers KJ (1997): Neuron-specific enolase, S-100 protein, myelin basic protein and lactate in CSF in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8 (3), 169-173

Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A (1986): Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clin Chim Acta* 155 (2), 143-150

O'Brien JT, McKeith IG, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Marquardt M, Reiningner C (2009): Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 194 (1), 34-39

Oslin D, Cary MS (2003): Alcohol-related dementia: validation of diagnostic criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 11 (4), 441-447

Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H (1998): Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 13 (4), 203-212

Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Poser S, Kretzschmar HA, Mäder M, Weber T (1997): S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 244 (9), 566-570

Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, Cepek L, Zerr I, Steinacker P, Windl O, et al. (2000): Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 54 (5), 1099-1102.

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S (2002): Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58 (2), 192-197

Otto M, Lewczuk P, Wiltfang J (2008): Neurochemical approaches of cerebrospinal fluid diagnostics in neurodegenerative diseases. *Methods* 44 (4), 289-298

Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein genotype

predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352 (6333), 340-342

Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, Prusiner SB (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (23), 10962-10966.

Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D (2009): Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23 (4), 347-51

Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ, Petersen RB, Gambetti P (1996): Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 39 (6), 767-778

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H (1999): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46 (2), 224-233

Parnetti L, Palumbo B, Cardinali L, Loreti F, Chionne F, Cecchetti R, Senin U (1995): Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurosci Lett* 183 (1-2), 43-45

Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT (2004): Alzheimer disease: operating characteristics of PET – a meta-analysis. *Radiology* 231 (1), 73-80

Peoc'h K, Beaudry P, Lauprêtre N, Laplanche JL (2002): CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 58 (3), 509-510

Peoc'h K, Delasnerie-Lauprêtre N, Beaudry P, Laplanche JL (2006): Diagnostic value of CSF 14-3-3 detection in sporadic CJD diagnosis according to the age of the patient. *Eur J Neurol* 13 (4), 427-428

Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK (1990): Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 95 (2), 119-139

Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pählman S (1987): S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18 (5), 911-918

Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ (2001): Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 3 (5-6), 409-413

Petzold A, Jenkins R, Watt HC, Green AJ, Thompson EJ, Keir G, Fox NC, Rossor MN (2003): Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 336 (3), 167-170

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB (2007): Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 29 (1-2), 125-132

Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Guilivi A, Delasnerie-Laupretre N, et al. (2004): Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 127 (Pt 10), 2348-2359

Poser S, Zerr I (2002): Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der menschlichen Prionerkrankungen. *Internist* 43(6), 731-737

Poser S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1997): Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Eine Sphinx der heutigen Neurobiologie. *Dtsch Med Wochenschr* 122 (37), 1099-1105

Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1999): How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 122 (Pt 12), 2345-2351

Preuss UW, Soyka M (1997): Wernicke-Korsakow syndrome: clinical aspects, pathophysiology and therapeutic approaches. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65 (9), 413-20

Prusiner SB (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216 (4542), 136-144

Puckett C, Concannon P, Casey C, Hood L (1991): Genomic structure of the human prion protein gene. *Am J Hum Genet* 49 (2), 320-329

Puopolo M, Ladogana A, Almonti S, Daude N, Bevivino S, Petraroli R, Poleggi A, Quanguo L, Pocchiari M (2003): Mortality trend from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Italy, 1993-2000. *J Clin Epidemiol* 56 (5), 494-499

Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, Poewe W, Wenning GK (2001): Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 28 (10), 1523-1528

Reinwald S, Westner IM, Niedermaier N (2004): Rapidly progressive Alzheimer's disease mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 251 (8), 1020-1022

Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Thöml T, Heldmann B, Drzezga A, Jahn T, Förstl H, Kurz A (2002): Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 58 (11), 1622-1628

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993): Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 (2), 250-260

Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA (1990): Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 47 (8), 847-850

Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL (2001): Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 42 (12), 1594-9

Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM (2001): Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 22 (4), 575-580

Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarre A, Marin C, Tolosa E (1999): Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 46 (5), 774-777

Sampson EL, Warren JD, Rossor MN (2004): Young onset dementia. *Postgrad Med J* 80 (941), 125-139

Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, et al. (2006): CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 67 (4), 637-643

Sanchez-Juan P, Sánchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, et al. (2007): Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol* 254 (7), 901-906

Satoh J, Kurohara K, Yukitake M, Kuroda Y (1999): The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture. *Eur Neurol* 41 (4), 216-225

Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, Niwa M, Katamine S, Kurihara S, Matsuo H (2006): 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 26 (1), 45-52

Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H, Nakagawa M, Eguchi K (2007): Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 (3), 207-212

Savoiaro M, Grisoli M, Girotti F (2000): Magnetic resonance imaging in CBD, related atypical parkinsonian disorders, and dementias. *Adv Neurol* 82, 197-208

Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF (2003): EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 114 (1), 32-37

Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L, von Ahnen N, Roeber S, Kretschmar H, Zerr I (2010): Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29 (4), 371-8

Schönknecht P, Pantel J, Hartmann T, Werle E, Volkmann M, Essig M, Amann M, Zanabli N, Bardenheuer H, Hunt A, Schröder J (2003): Cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease are elevated when compared with vascular dementia but do not correlate with measures of cerebral atrophy. *Psychiatry Res* 120 (3), 231-238

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (1999): Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 354 (9192), 1771-5

Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000): Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 57 (12), 1751-1757

Scollo-Lavizzari G, Bassetti C (1987): Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest. *Eur Neurol* 26 (3), 161-170

Sechi G, Serra A (2007): Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6 (5), 442-55

Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L (2005): The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci* 12 (5), 542-547

Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y (2004): Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63 (3), 443-449

Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, Cai XD, McKay DM, Tintner R, Frangione B, et al. (1992): Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 258 (5079), 126-129

Sjögren M, Minthon L, Davidsson P, Granéus A-K, Clarberg A, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Wallin A, Blennow K (2000): CSF levels of tau, beta-amyloid (1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm* 107 (5), 563-579

Skoog I (1998): Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 17 (1), 2-9

Slama M, Masmoudi K, Blanchard N, Andréjak M (2000): A possible case of lithium intoxication mimicking Creutzfeld-Jakob syndrome. *Pharmacopsychiatry* 33 (4), 145-146

Smith SJ, Kocen RS (1988): A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (1), 120-123

Snowden JS, Neary D, Mann DM (2002): Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 180, 140-143

Soliveri P, Monza D, Paridi D, Radice D, Grisoli M, Testa D, Savoiaro M, Girotti F (1999): Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 53 (3), 502-7

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997): Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388 (6645), 839-840

Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M (1998): alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (11), 6469-6473

Steele JC, Richardson JC, Olszewski J (1964): Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 10, 333-59

Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, Urbani A, Giordano A, Martorana A, Orlacchio A, Federici G, Bernardi G (2005): AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 237 (1-2), 83-88

Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T (1996): Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53 (2), 162-166

Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA (2004): Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 56 (5), 702-708

Stern Y, Albert M, Brandt J, Jacobs DM, Tang MX, Marder K, Bell K, Sano M, Devanand DP, Bylsma F, et al. (1994): Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology* 44 (12), 2300-2307

Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C (2002): Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 180, 270-276

Sulkava R, Viinikka L, Erkinjuntti T, Roine R (1988): Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase is decreased in multi-infarct dementia, but unchanged in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (4), 549-551

Sullivan EV, Pfefferbaum A (2009): Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 44 (2), 155-65

Süssmuth SD, Reiber H, Tumani H (2001): Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 300 (2), 95-98

Takahashi M, Hashimoto S, Suenaga T, Nakamura M, Takahashi K (1997): Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium intoxication-a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 37 (4), 338-340

Terry RD, Katzman R (1983): Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14 (5), 497-506

Togasaki DM, Tanner CM (2000): Epidemiologic aspects. *Adv Neurol* 82, 53-9

Torvik A (1991): Wernicke's encephalopathy--prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol Suppl* 1, 381-4

Tourtellotte WW, Staugaitis SM, Walsh MJ, Shapshak P, Baumhefner RW, Potvin AR, Syndulko K (1985): The basis of intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann Neurol* 17 (1), 21-27

Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, Henkel K, Schröter A, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Kretschmar HA, Poser S (2001): Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 (1), 33-39

Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretschmar HA, Knauth M, Zerr I (2005): MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 128 (Pt 9), 2026-2033

Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Meissner B, Knauth M, Urbach H, Zerr I (2007a): Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (6), 1114-1118

Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H (2007b): Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 17 (5), 1200-1211

Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ishizu H, Kashihara K, Yamamoto M, Tsuchiya-Ikemoto K, et al. (2001): Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183 (1), 95-8

Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Bürger K, Parnetti L, Lanari A, et al. (2006): Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 44 (12), 1472-1480

Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC (2008): Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 7 (10), 939-50

Van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, Brandel JP, Weber T, Bonavita V, Zeidler M, Alperovitch A, Poser S, Granieri E, Hofman A, Will RG (1998): Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet* 351 (9109), 1081-1085

Van Everbroeck B, Green AJ, Pals P, Martin JJ, Cras P (1999): Decreased Levels of Amyloid-beta 1-42 in Cerebrospinal Fluid of Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *J Alzheimers Dis* 1 (6), 419-424

Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P (2003): A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (9), 1210-1214

Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P (2004): Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 251 (3), 298-304

Van Everbroeck B, Michotte A, Sciot R, Godfraind C, Deprez M, Quoilin S, Martin JJ, Cras P (2006): Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the age groups between 70 and 90 years in Belgium. *Eur J Epidemiol* 21 (6), 443-447

Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, Carson KJ, Snowden JS, Testa HJ, Jackson A, Neary D (2002): Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 105 (4), 261-269

Vermuyten K, Lowenthal A, Karcher D (1990): Detection of neuron specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorders by means of a sensitive enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 187 (2), 69-78

Volicer L, Smith S, Volicer BJ (1995): Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 6 (5), 258-263

Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CL (2002): Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (2), 134-140

Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, Massman PJ, Chan W (2005): Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19 (4), 178-183

Webb TE, Poulter M, Beck J, Uphill J, Adamson G, Campbell T, Linehan J, Powell C, Brandner S, Pal S, et al. (2008): Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain* 131 (Pt 10), 2632-2646

Weber T (2008): Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 26 (3), 833-54

Weber T, Major EO (1997): Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. *Intervirology* 40 (2-3), 98-111

Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Ray Chaudhuri K, D'Olhaberriague L, Pearce RK (1998): Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 (2), 184-9

Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W (2004): Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 3 (2), 93-103

Whitwell JL, Anderson VM, Scahill RI, Rossor MN, Fox NC (2004): Longitudinal patterns of regional change on volumetric MRI in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 (4), 307-310

Will RG, Matthews WB (1984): A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79. I: Clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 (2), 134-140

Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE (2006): Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 67 (11), 1935-1941

Wiltfang J, Esselmann H, Smirnov A, Bibl M, Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Buerger K, Hampel H, Paul S, et al. (2003): Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 54 (2), 263-267

Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'LAN CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB (2001): Clinical Progression of Dementia Study Group. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 344 (15), 1111-1116

Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, Dillon WP (2005): Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (6), 1551-1562

Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, Colchester AC, Durward W, Fletcher NA, Hawkins SA, Mackenzie JM, Will RG (1997): New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 350 (9082), 903-907

Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, Ironside JW, Cousens S, Colchester AC, Hadley DM, Will RG (2000): The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 355 (9213), 1412-1418

Zerr I, Poser S (2002): Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 110 (1), 88-98

Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T (1998): Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 43 (1), 32-40

Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S (2000a): Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 48 (3), 323-329

Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N, et al. (2000b): Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55 (6), 811-815

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Vargas D, Meissner B, Ladogana A, et al. (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132 (Pt 10), 2659-68

Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadàs TC, Bottari W, Mandrioli J, Bertolini M (2007): Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (7), 1328-31

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Alzheimer's disease, Morbus Alzheimer
ADRDA	Alzheimer's disease and related disorders association
AID	Antiepileptika-induzierte Enzephalopathie
AIREN	association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences
ALZ	Morbus Alzheimer
AND	andere Erkrankungen
Anfall	epileptischer Anfall/Status epilepticus
ApoE4	Apolipoprotein E 4
AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
CB	cerebrale Blutung
CBD	corticobasal degeneration, kortikobasale Degeneration
CBV	cerebrovaskulär
cCT	cerebrale Computertomographie
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
CN-PAGE	colorless native polyacrylamide gel electrophoresis, Nativ-Gelelektrophorese
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dl	Deziliter
DLB	dementia with lewy bodies, Lewy-Körperchen-Demenz
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ENT	entzündlich
Entz	Entzündung
FFI	familial fatal insomnia, letale familiäre Insomnie
FTD	fronto temporal dementia, frontotemporale Demenz
ggf.	gegebenenfalls
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
iCJK	iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
KB	kausal behandelbar
kDa	Kilo-Dalton

L-Dopa	Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LP	Lumbalpunktion
m	männlich
M	Methionin
MAK	mikrosomale Antikörper
Max	Maximum
MET	metabolisch/toxisch
mg	Milligramm
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
min	Minuten
Min	Minimum
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
MSA	multiple system atrophy, Multisystematrophie
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
ng	Nanogramm
NINCDS	national institute of neurological and communicative disorders and stroke
NINDS	national institute of neurological disorders and stroke
NKB	nicht kausal behandelbar
nm	Nanometer
NPH	Normaldruckhydrozephalus
NRZ	nationales Referenzzentrum
NSE	neuronenspezifische Enolase
o. g.	oben genannte
ORF	open reading frame
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PDD	Parkinson's disease dementia, Parkinson-Demenz-Komplex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pg	Pikogramm
PND	primär-neurodegenerativ
Prion	proteinaceous infectious particle
PRION	Prionerkrankungen

PRNP	Prionprotein-Gen
PrP	Prionprotein
PrP ^c	prion protein cellular, zelluläres Prionprotein, physiologisches Prionprotein
PrP ^{Sc}	Scrapie-Prionprotein, pathologisches Prionprotein
PSP	progressive supranuclear palsy, progressive supranukleäre Blickparese
PSWC	periodical sharp wave complexes, periodische Sharp-Wave-Komplexe
REM	rapid eye movement
ROC	receiver operating characteristic
SA	Standardabweichung
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAF	Scrapie-assoziierte Fibrillen
sCJD	sporadic Creutzfeldt-Jakob-disease
sCJK	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SFI	sporadic fatal insomnia, sporadische letale Insomnie
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
SREAT	steroidresponsive Autoimmunenzephalopathie mit Autoimmunthyreoiditis
SVE	subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
SVID	subkortikale vaskuläre ischämische Demenz
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TSE	transmissible spongiform encephalopathies, transmissible spongiforme Enzephalopathien
TUA	Tumor-assoziiert
u. G.	unklarer Genese
V	Valin
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
VD	vascular dementia, vaskuläre Demenz
vs.	versus
w	weiblich
z. Bsp.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

8.1 ABBILDUNGEN

1.3.2	MRT-Läsionsmuster bei sporadischer CJK und Variante der CJK	9
1.3.3	PSWC eines 63-jährigen Patienten mit sporadischer CJK ca. 3,5 Monate nach Erkrankungsbeginn	10
3.2.1	Altersverteilung der nachverfolgten Fälle bei Auftreten erster Symptome	41
3.2.2	Kaplan-Meier-Überlebenskurve der nachverfolgten Fälle	42
3.2.3	Art der Diagnosestellung	43
3.3.1	Altersverteilung der sechs Hauptgruppen bei Erkrankungsbeginn	48
3.3.2	Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve der sechs Hauptgruppen	50
3.3.2.2.1	Box-plot-Tau-Konzentrationen der drei Hauptgruppen	54
3.3.2.3.1	Box-plot-NSE-Konzentrationen der drei Hauptgruppen	58
3.3.2.4.1	Box-plot-S-100- β -Konzentrationen der drei Hauptgruppen	60
3.3.2.5.1	Box-plot-Amyloid- β -1-42-Konzentrationen der drei Hauptgruppen	62
3.3.3.3.1	Punktwerte der drei Hauptgruppen im Diagnostikscore	66
3.3.3.3.2	ROC-Kurven für die jeweils einzelnen Parameter im Diagnostikscore	66
3.3.3.3.3	ROC-Kurven für die Parameter Tau und NSE im Diagnostikscore	67
3.3.3.3.4	ROC-Kurve der Punktwerte der sCJK- und nicht kausal behandelbaren Fälle im Diagnostikscore	68
3.3.3.3.5	ROC-Kurve der Punktwerte der sCJK- und kausal behandelbaren Fälle im Diagnostikscore	68
3.3.3.3.6	Kaplan-Meier-Kurve der drei Punktgruppen im Diagnostikscore	69
3.3.3.4.1	Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore	70
3.3.3.4.2	ROC-Kurve der Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore	71

8.2 TABELLEN

2.1	Klassifikationskriterien der sCJK	23
2.5	NINCDS-ADRDA-Work-Group-Kriterien für die klinische Diagnose des Morbus Alzheimer	29
2.6	NINDS-AIREN-Kriterien für die klinische Diagnose der vaskulären Demenz	31

2.7	Kriterien für die klinische Diagnose einer möglichen und wahrscheinlichen Lewy-Körperchen-Demenz	33
2.8.1	Klassifikationskriterien der klinischen Diagnose einer frontotemporalen Demenz	34
2.8.2	Diagnostische Kriterien der progressiven supranukleären Blickparese	35
2.8.3	Klinische Bereiche (I-IV), Symptome (A) und Kriterien (B) der Multisystematrophie	36
2.8.4	Diagnostische Kriterien der Multisystematrophie	36
3.1.1	Grund der CJK-Verdachtsmeldung	39
3.1.2	Ursache der Klassifikation als <i>anderer</i> Fall	40
3.2.3	Gruppierung der Differentialdiagnosen	44
3.2.4	Polymorphismus am Codon 129 des <i>PRNP</i> -Gen	45
3.2.5.1	Routineliquorparameter	46
3.2.5.2	Pathologische Liquorparameter und begleitende Komorbiditäten/ Komplikationen	47
3.3.1	Epidemiologische Daten der sechs Hauptgruppen	49
3.3.2.1.1	Nachweis der Proteine 14-3-3	51
3.3.2.1.2	Positiver 14-3-3-Befund und Vorhandensein von Komorbiditäten	52
3.3.2.1.3	Negativer 14-3-3-Befund und Vorhandensein von Komorbiditäten	52
3.3.2.1.4	Vorhandene Komorbiditäten und positiver 14-3-3-Befund	53
3.3.2.1.5	Vorhandene Komorbiditäten und negativer 14-3-3-Befund	53
3.3.2.2.1	Messwerte Tau-Protein	54
3.3.2.2.2	Häufigkeit von Tau-Konzentrationen oberhalb 450 bzw. 1300 pg/ml	55
3.3.2.2.3	Tau > 1300 pg/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten	55
3.3.2.2.4	Verlaufskontrolle Tau-Werte > 1300 und Vorhandensein von Komorbiditäten	56
3.3.2.2.5	Tau-Werte in Abhängigkeit vom 14-3-3-Befund	57
3.3.2.3.1	Messwerte Neuronenspezifische Enolase	57
3.3.2.3.2	Häufigkeit von NSE-Konzentrationen oberhalb 15 bzw. 25 ng/ml	58
3.3.2.3.3	NSE > 25 ng/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten	59
3.3.2.4.1	Messwerte Protein S 100 β	59
3.3.2.4.2	Häufigkeit von S-100- β -Konzentrationen oberhalb 2 bzw. 4,2 ng/ml	60
3.3.2.4.3	S 100 β > 4,2 ng/ml und Vorhandensein von Komorbiditäten	61
3.3.2.5.1	Messwerte Amyloid β 1-42	61

3.3.2.5.2	Häufigkeit von Amyloid- β -1-42-Konzentrationen unterhalb 450 pg/ml	62
3.3.3.1	Kombinationen verschiedener Liquorparameter	63
3.3.3.2	Aufbau des Diagnostikscore	65
3.3.3.3.1	Punktwerte der drei Hauptgruppen im Diagnostikscore	65
3.3.3.3.2	Ergebnisse ROC-Kurven für die jeweils einzelnen Parameter im Diagnostikscore	67
3.3.3.3.3	Ergebnisse ROC-Kurven für die Parameter Tau und NSE im Diagnostikscore	67
3.3.3.3.4	Überlebenszeit der verschiedenen Punktgruppen im Diagnostikscore	69
3.3.3.4	Punktwerte der gesicherten Fälle im Diagnostikscore	70

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst allen Mitarbeitern der Prionforschungsguppe Göttingen für die freundliche Aufnahme und gute Zusammenarbeit.

Frau Prof. Zerr möchte ich für die Überlassung dieses interessanten Themas und das damit verbundene Vertrauen danken.

Jolanthe Ehrlich und Maja Schneider-Dominco danke ich für ihre Geduld und Hilfsbereitschaft in allen organisatorischen Angelegenheiten.

Antonia Zapf gilt mein Dank für ihre statistische Beratung.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Uta Heinemann für ihre Betreuung und das Vertrauen in meine Arbeit bedanken. Sie hat mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt und mir bei Fragen immer zur Seite gestanden. Die Zusammenarbeit und Unterstützung hat mir zur Fertigstellung der Dissertation sehr geholfen.

Vielen Dank!