

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

**Erstsymptom, Erstdiagnose und ärztlicher Erstkontakt
bei Patienten mit sporadischer Creutzfeldt-Jakob-
Krankheit in Deutschland**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Judith Kaune, geb. Jansen

aus

Papenburg

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. I. Zerr

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Die Prionerkrankungen	1
1.2 Art und Eigenschaft der Prionen	2
1.3 Ätiologische Unterteilung der CJK in vier Varianten	2
1.3.1 Sporadische CJK (sCJK)	2
1.3.2 Familiäre CJK (fCJK) / genetische CJK	3
1.3.3 Iatrogene CJK (iCJK)	3
1.3.4 Neue Variante der CJK (vCJK)	4
1.4 Klassifikation der sCJK auf molekularer Basis	4
1.4.1 Polymorphismus am Codon 129 des Prionprotein-Gens	4
1.4.2 Prionprotein-Typ	5
1.5 Die Phänotypen	5
1.5.1 MM-1 und MV-1	5
1.5.2 VV-2	5
1.5.3 MV-2	6
1.5.4 MM-2	6
1.5.5 VV-1	7
1.6 Diagnostik	7
1.6.1 Neuropathologie	7
1.6.2 Laborchemische Liquordiagnostik (Liquor cerebrospinalis)	7
1.6.3 Elektroenzephalogramm (EEG)	8
1.6.4 Magnetresonanztomographie (MRT)	8
1.7 Therapie	9
1.8 Ziele dieser Arbeit und Fragestellung	9
2. Material und Methoden	11
2.1 Untersuchungsmaterial	11
2.1.1 Hintergrundinformationen zum NRZ	11
2.2 Patientenkollektiv	12
2.3 Erfassung der Daten	12

2.4 Statistische Methoden	13
2.5 Erläuterung der erfassten Daten / Spezifizierung der Kriterien	14
2.5.1 Unspezifische Prodromalsymptome	14
2.5.2 Spezifische (neurologische, neuropsychologische und psychiatrische) Erstsymptome	14
2.5.3 Alter des Patienten	15
2.5.4 Arztkonsultation	16
2.5.5 Wer stellt die erste fachärztliche Diagnose?	16
2.5.6 Wie lautet die fachärztliche Erstdiagnose?	17
2.5.7 Meldung des CJK-Verdachtsfalles an das Göttinger CJK-Surveillance-Zentrum	18
2.6 Klinische Klassifikationskriterien	18
2.6.1 Klinische Klassifikationskriterien der sCJK nach der WHO	18
2.6.2 Aktualisierte klinische diagnostische Kriterien für sCJK des MRT-CJK Konsortiums von 2009	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.1.1 Biometrische Daten	21
3.2 Prodromalsymptome	26
3.3 Erstes spezifisches Symptom (neurologisch, psychiatrisch, neuropsychologisch)	28
3.4 Ärztlicher Erstkontakt	32
3.5 Wer stellt die erste fachärztliche Diagnose?	36
3.5.1 Sondergruppe der Patienten mit der Erstdiagnose „CJK“	41
3.6 Dauer zwischen Auftreten des ersten Symptoms und Erstdiagnose durch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie	43
3.6.1 Sondergruppe der Patienten mit der Erstdiagnose „CJK“	45
3.7 Die erste fachärztliche Diagnose	46
3.8 Wer meldet die Patienten an das CJK-Surveillance-Zentrum?	54
4. Diskussion	59
4.1 Verteilung von Alter und Geschlecht in den molekularen Subtypen der sCJK	59
4.2 Prodromalsymptome der CJK	60
4.3 Neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Erstsymptome der CJK	61

4.3.1 Erstsymptome des MM-1-Subtyps	62
4.3.2 Erstsymptome des MM-2-Subtyps	63
4.3.3 Erstsymptome des MV-1-Subtyps	63
4.3.4 Erstsymptome des MV-2-Subtyps	64
4.3.5 Erstsymptome des VV-1-Subtyps	64
4.3.6 Erstsymptome des VV-2-Subtyps	64
4.4 Der Weg zur Erstdiagnose	65
4.4.1 Lotsenfunktion des Hausarztes für CJK-Patienten	65
4.4.2 Der Neurologe als initialer Diagnosensteller	67
4.4.3 Der Zeitraum der Diagnosefindung ist abhängig vom molekularen Subtyp	69
4.4.4 CJK als häufigste erste fachärztliche Diagnose	69
4.5 Neurologen dominieren die Meldungen an das CJK-Surveillance-Zentrum	72
5. Zusammenfassung	73
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	76
7. Erfassungsbogen	78
8. Literaturverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
bzw.	Beziehungsweise
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
etc.	<i>Et cetera</i>
EEG	Elektroenzephalogramm
fCJK	Familiäre CJK
FFI	Fatale familiäre Insomnie
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohrenarzt
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
iCJK	Iatrogene CJK
KH	Krankenhaus
MM	Methionin-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MV	Methionin-Valin
NRZ	Nationales Referenzzentrum
Pat.	Patient
<i>PRNP</i> -Gen	Prionprotein-Gen
PrP	Prionprotein
PrP ^c	Physiologisches Prionprotein
PrP ^{Sc}	Pathologisches Prionprotein
PSWC	<i>Periodic sharp and slow wave complex</i>
sCJK	Sporadische CJK
TSE	Transmissible spongiforme Enzephalopathien
vCJK	Variante der CJK
VV	Valin-Valin
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Die Prionerkrankungen

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) stellt eine seltene, aber weltweit existente neurodegenerative Erkrankung mit letalem Verlauf dar. Sie wurde erstmals in den Jahren 1920 und 1921 von den deutschen Neurowissenschaftlern Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Maria Jakob beschrieben (Creutzfeldt, 1920; Jakob, 1921). Typische Symptome wie rasch progrediente Demenz, neurologische Krankheitszeichen wie Ataxie und Myoklonien, laborchemische Befunde und Veränderungen im Elektroenzephalogramm führen zu der klinischen Diagnose einer wahrscheinlichen CJK. Eine sichere Diagnose gelingt jedoch erst post mortem durch eine Autopsie (Kretzschmar et al. 1996). Aufgrund der charakteristischen spongiformen Degeneration des Gehirnes und der experimentellen Übertragbarkeit auf Versuchstiere zählt die CJK zu den „transmissiblen spongiformen Enzephalopathien“ (TSE) (WHO. Geneva, 1998). Die TSE, auch Prionerkrankungen genannt, können sowohl Menschen als auch Tiere betreffen. Unter den humanen TSE stellt die CJK bei weitem die häufigste Erkrankung dar (WHO. Geneva, 1998). Die Ursache kann sporadischer, genetischer oder iatrogener Genese sein. Weitere humane TSE sind das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI) (jeweils genetisch bedingt) und Kuru (WHO. Geneva, 1998).

Das GSS, erstmals 1936 beschrieben, zeichnet sich durch eine langsam progrediente zerebelläre Ataxie und spät auftretende Demenz aus. Als eine genetische Ursache konnte eine Codon-102-Mutation identifiziert werden. Meist erkranken die Patienten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Verglichen mit der sporadischen CJK schreitet das GSS langsamer voran und die Krankheitsdauer kann Monate bis Jahre betragen, im Median 5 Jahre (Collins et al. 2001). Als FFI beschrieb E. Lugaresi 1986 eine neurodegenerative Erkrankung bei fünf Mitgliedern einer italienischen Großfamilie (Lugaresi et al. 1986). Durch Analyse des Prionproteingens fand man eine Mutation im Codon 178, welche die Substitution von Asparagin durch Aspartat bewirkt. Klinisches Hauptsymptom stellt eine komplette Störung des normalen Schlaf-Wach-Rhythmus dar. Zusätzlich werden Störungen des autonomen Nervensystems in Form von Sympathikusüberaktivität und Unterbrechung der zirkadianen Oszillation endokriner Funktionen beobachtet. Im weiteren Krankheitsverlauf können Halluzinationen,

Myoklonien, pyramidale und extrapyramidale Symptome auftreten. Nach durchschnittlich 13 bis 15 Monaten endet die FFI letal (Collins et al. 2001; Zarranz et al. 2005).

1.2 Art und Eigenschaft der Prionen

Im Jahr 1982 stellte Prusiner die Prionhypothese auf und beschrieb den Erreger der TSE als ein proteinartiges infektiöses Partikel, welches der Inaktivierung durch Prozeduren, die Nukleinsäuren modifizieren, standhält. Er prägte den Begriff „Prion“, synonym für *proteinaceous infectious agent* (Prusiner, 1982).

Die Pathogenese der Prionerkrankungen beruht auf dem Vorhandensein der Prionen, aggregierter Form einer pathologischen Isoform des körpereigenen neuronalen Prionproteins (PrP). Das physiologische Prionprotein PrP^c („c“ steht für *cellular*) wird von einem chromosomalen Prionprotein-Gen (*PRNP*) kodiert, welches beim Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert ist (Robakis et al. 1986). Aus PrP^c wird aufgrund der thermodynamischen Instabilität der Proteinkonformation spontan durch Umfaltung das pathologische PrP^{sc} („sc“ steht für Scrapie-Krankheit), das statt alpha-Helix-Strukturen überwiegend beta-Faltblatt-Strukturen besitzt (Pan et al. 1993). Nukleinsäuren sind in diesen Aggregaten nicht nachweisbar (Oesch et al. 1985). PrP^{sc} kann durch das Enzym Proteinase K nicht vollständig lysiert werden, sodass ein Fragment mit einem Molekulargewicht von 27 bis 30 Kilodalton übrig bleibt, genannt PrP 27-30. Diese eingeschränkte Löslichkeit in denaturierenden Lösungsmitteln bedeutet eine weitgehende Resistenz gegenüber üblichen Sterilisationsmaßnahmen (Prusiner et al. 1984; Oesch et al. 1985; Meyer et al. 1986). PrP^{sc} akkumuliert in Form von Amyloidfibrillen, die zu größeren Amyloidplaques ausfallen (DeArmond et al. 1985).

1.3 Ätiologische Unterteilung der CJK in vier Varianten

1.3.1 Sporadische CJK (sCJK)

Mit etwa 85% aller CJK-Erkrankungen und einer weltweiten Inzidenz von 0,5 bis 1,5 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr stellt die sporadische CJK (sCJK) ohne eine nachweisbare Ätiologie die häufigste Form dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter

liegt bei etwa 65 Jahren und die mediane Krankheitsdauer beträgt meist 4,5 Monate (Will et al. 1998; WHO. Geneva, 2003). Die Männer:Frauen-Ratio entspricht in etwa der Geschlechterverteilung der Weltbevölkerung (WHO. Geneva, 2003). Anfangs können unspezifische Symptome wie Verhaltensauffälligkeiten, Depressionen, Persönlichkeitsveränderungen, Schlafstörungen, Gewichtsverlust und kognitive Defizite auftreten. Die Patienten entwickeln eine rasch progrediente Demenz, kortikale Sehstörungen oder zerebelläre Störungen sowie charakteristische Myoklonien, welche sich durch laute Geräusche oder taktile Stimuli gezielt provozieren lassen („Schreckreaktion“, *startle response*). Später treten pyramidale und extrapyramidale Symptome auf. Das Spätstadium ist durch den akinetischen Mutismus gekennzeichnet und die Patienten versterben häufig an pulmonalen oder systemischen Infekten (Brown et al. 1994; Will et al. 1998).

1.3.2 Familiäre CJK (fCJK) / genetische CJK

Studien weisen in 8 bis 15% aller Fälle eine familiäre Häufung der CJK auf (Masters et al. 1979; Will et al. 1998). Über 20 verschiedene Punkt- und Insertionsmutationen des *PRNP*-Gens sind bisher bekannt, die zudem eine signifikante Varianz hinsichtlich der geographischen Verteilung und Frequenz zeigen. Die E200K-Mutation am Codon 200 tritt als häufigste Mutation auf. Teilweise zeigt sich eine geographische oder ethnische Clusterbildung in Ländern wie Israel, Slowakei, Chile oder Italien (Brown et al. 1992a; Goldfarb et al. 1990; Hsiao et al. 1991; Kovács et al. 2005; Mitrová et al. 2002). Bei Patienten mit einer Codon-200-Mutation liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter (50-60 Jahre) deutlich unter dem der sCJK (60 bis 70 Jahre). Das klinische Syndrom ähnelt dem der sCJK und wird durch eine progrediente Demenz, Psychosen mit visuellen Halluzinationen oder Depressionen charakterisiert. Später treten zusätzlich eine zerebelläre Ataxie, Myoklonien, Pyramidenbahnzeichen und extrapyramidale Symptome hinzu (Chapman et al. 1993; Gambetti et al. 1995; Kovács et al. 2002; Kovács et al. 2011).

1.3.3 Iatrogene CJK (iCJK)

Etwa 5% der CJK-Fälle sind mit einer iatrogenen Übertragung der Krankheit assoziiert. Als Infektionsquellen wurden Dura-mater- bzw. Cornea-Transplantate, aus Hypophysen

extrahiertes humanes Wachstumshormon sowie neurochirurgische Behandlungen mit tiefen Hirnelektroden oder mit unzureichend sterilisiertem chirurgischem Besteck erkannt (Brown et al. 1992b; Will et al. 1998; Will, 2003).

1.3.4 Neue Variante der CJK (vCJK)

Im Jahr 1996 wurden zehn Fälle einer neuen CJK-Variante in Großbritannien identifiziert, die sich aufgrund des jungen Alters der Patienten, des klinischen Erscheinungsbildes und der fehlenden EEG-Veränderungen von den bisher bekannten Formen unterschied und in Verbindung mit der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) gebracht wurde (Will et al. 1996; Bruce et al. 1997). Seither wurden weltweit über 200 Patienten mit vCJK identifiziert, in Europa überwiegend in Großbritannien, seltener in Frankreich, Irland und Italien, außerhalb Europas in Kanada, den USA, Japan und Saudi-Arabien (Heinemann et al. 2007). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 29 Jahren mit einer relativ langen Krankheitsdauer von 14 Monaten. Klinisch dominieren initial psychiatrische Symptome das Krankheitsbild, häufig auch schmerzhaft Sensibilitätsstörungen. Nach etwa fünf Monaten folgen kognitive Defizite, neurologische Symptome und etwa 12 Monate nach Krankheitsausbruch wird das Stadium des akinetischen Mutismus erreicht (Zeidler et al. 1997).

1.4 Klassifikation der sCJK auf molekularer Basis

Die sCJK zeigt eine ausgeprägte phänotypische Heterogenität bezüglich klinischem Initialstadium, Krankheitsverlauf und neuropathologischem Läsionsmuster. Im Jahr 1999 etablierten Parchi et al. erstmals eine Klassifikation der sCJK auf molekularer Basis und legten als Kriterium den Codon-129-Genotyp sowie den Prionprotein-Typ zugrunde. Daraus resultierten die weiter unten beschriebenen sechs Phänotypen (Parchi et al. 1999).

1.4.1 Polymorphismus am Codon 129 des Prionprotein-Gens

Dem Codon-129-Genotyp liegt ein Polymorphismus für die Aminosäuren Methionin (M) und Valin (V) an der Aminosäurenposition 129 des *PRNP*-Gens zugrunde. Entweder liegt Homozygotie für Methionin (Methionin-Methionin, MM)

beziehungsweise für Valin (Valin-Valin, VV) oder Heterozygotie (Methionin-Valin, MV) vor. Der Polymorphismus scheint mit den klinisch-pathologischen Phänotypen zu korrelieren sowie die Anfälligkeit für CJK und die Inkubationszeit zu beeinflussen. So ist der MM-Genotyp mit 70% bei Patienten mit sCJK überrepräsentiert, während in der Normalbevölkerung nur 42% diesen Genotyp tragen (Palmer et al. 1991; Alperovitch et al. 1999).

1.4.2 Prionprotein-Typ

Nach Behandlung des pathologischen Prionproteins mit dem Enzym Proteinase K entstehen Protease-resistente Fragmente verschiedener Größe, deren unterschiedliches Wanderungsverhalten in der Gelelektrophorese untersucht werden kann. Auf diese Weise lassen sich zwei Typen des Prionproteins identifizieren: PrP^{sc} Typ 1 und Typ 2 (Parchi et al. 1996).

1.5 Die Phänotypen

1.5.1 MM-1 und MV-1

Die zwei Varianten MM-1 und MV-1 stellen mit gemeinsam 70% die häufigsten Phänotypen dar und repräsentieren das klinische Bild der „klassischen“ sCJK. Bei einer kurzen Krankheitsdauer von im Median vier bis fünf Monaten erkranken die Patienten meist im siebten Lebensjahrzehnt. Klinisch dominieren eine rasch progrediente Demenz, frühzeitig auftretende Myoklonien und in 40% der Fälle Sehstörungen (Parchi et al. 1999). In der Diagnostik präsentieren sich mittels EEG die typischen PSWC (Steinhoff et al. 1996), im MRT Signalanhebungen in den Basalganglien in den T2-, FLAIR- und DWI-Sequenzen (Schröter et al. 2000) sowie im Liquor die 14-3-3-Proteine (Zerr et al. 1998). Histopathologisch ist der okzipitale Kortex häufig deutlich mitbetroffen (Parchi et al. 1999).

1.5.2 VV-2

Der Subtyp VV-2 repräsentiert 16% der sCJK-Fälle. Die Patienten sind jünger (Median 62 Jahre) als Patienten mit einem anderen Subtyp und weisen eine längere

Krankheitsdauer auf (Median 6,5 Monate). Initial manifestiert sich eine progressive Ataxie, während visuelle Symptome seltener auftreten. Eine Demenz entwickelt sich erst später, betrifft jedoch alle Patienten. Myoklonien fehlen in etwa einem Drittel der Fälle (Parchi et al. 1999). Im EEG fehlen die typischen PSWCs, im MRT zeigen sich Hyperintensitäten der Basalganglien (Zerr et al. 2000). Neuropathologisch fallen eine subkortikale Beteiligung inklusive des Hirnstammes sowie spongiforme Veränderungen in den tiefen Schichten des zerebralen Kortex auf (Parchi et al. 1999).

1.5.3 MV-2

Der Subtyp MV-2 ist mit 9% eher selten vertreten, präsentiert jedoch eine atypisch verlaufende klinische Symptomatik. Charakteristisch sind die mit 17 Monaten längste Krankheitsdauer sowie die Vielfalt der Erstsymptome im Vergleich zu den übrigen Subtypen. Etwa die Hälfte aller Patienten entwickelt zu Beginn eine Demenz und häufig eine Ataxie sowie extrapyramidale Symptome. Im MRT werden hier häufig Hyperintensitäten im Thalamus anstatt z.B. in den Basalganglien nachgewiesen (Krasnianski et al. 2008). Neuropathologische Merkmale stellen Kuru-Amyloidplaques im Zerebellum dar. Fokale Läsionen findet man verteilt im Kortex, aber auch in den Basalganglien, im Thalamus und Zerebellum (Parchi et al. 1999; Zerr und Poser 2002; Krasnianski et al. 2006b).

1.5.4 MM-2

Der Subtyp MM-2 liegt in 2% als MM2-thalamischer (MM2-T) sowie in 2% als MM2-kortikaler (MM2-C) Phänotyp vor. Die Krankheitsdauer beträgt jeweils etwa 15 bis 16 Monate. Der MM2-thalamische Subtyp ist assoziiert mit einer Atrophie von Thalamus und Oliva inferior sowie nur gering ausgeprägter bis fehlender Spongiose. Klinisch überwiegen eine progrediente Insomnie, nächtlich psychomotorische Unruhe, Ataxie und kognitive Defizite. Der MM2-kortikale Phänotyp präsentiert als häufigstes initiales Symptom eine Demenz, die im Krankheitsverlauf bei allen Patienten auftritt, sowie kortikale Symptome wie Aphasie und Apraxie. Typische Symptome einer sCJK wie Ataxie oder Myoklonien treten erst sehr spät im Krankheitsverlauf auf. Histopathologisch imponiert die Art der spongiformen Degeneration mit großen

konfluierenden Vakuolen und perivakuolärer PrP-Färbung in allen kortikalen Schichten (Parchi et al. 1999; Krasnianski et al. 2006a).

1.5.5 VV-1

Bei der seltensten Variante VV-1 (1% aller Fälle) erkranken Patienten im Durchschnitt bereits mit 44 Jahren. Die Krankheitsdauer beträgt etwa 21 Monate; Männer sind häufiger betroffen (Meissner et al. 2005). Die Patienten entwickeln initial eine langsam progrediente Demenz, Verhaltensauffälligkeiten und Persönlichkeitsveränderungen. Typische EEG-Veränderungen finden sich nicht. Auffallend sind neuropathologische Veränderungen des Neokortex und des limbischen Systems sowie im Magnetresonanztomogramm Signalanhebungen des Kortex und Hippokampus (Meissner et al. 2005).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Neuropathologie

Eine definitive Diagnosestellung gelingt erst post mortem durch den Nachweis des pathologischen Prionoproteins durch immunhistochemische Methoden und Western-Blots im Hirngewebe. Unter dem Lichtmikroskop zeigen sich histologisch ein Neuronenverlust, eine astrozytische Gliose und spongiforme Degeneration als Merkmale einer Hirnatrophie (Zerr et Poser, 2002).

1.6.2 Laborchemische Liquordiagnostik (Liquor cerebrospinalis)

Die Standarduntersuchungen weisen meist unauffällige Ergebnisse für Zellzahl, Gesamtproteingehalt und Glukosekonzentration auf (Jacobi et al. 2000). Die erweiterte Liquoranalyse stellt jedoch bisher die sensitivste Methode dar, um eine Verdachtsdiagnose zu erhärten. Die neuronalen und astrozytären Markerproteine spiegeln als Surrogatmarker das Ausmaß des Zelluntergangs beziehungsweise der Zellaktivierung wider, müssen aber im klinischen Kontext interpretiert werden. Zu diesen Proteinen gehören das 14-3-3-Protein, Tau-Protein, die Neuronen-spezifische

Enolase (NSE) und das S-100-Protein, darüber hinaus A β -Amyloid₁₋₄₂, die Kreatinkinase CK-BB und das G0-Protein.

Den neuronalen 14-3-3-Proteinen wird eine Rolle in der Signaltransduktion zugeschrieben. Bei Verdacht auf eine CJK kann mittels 14-3-3-Westernblot eine diagnostische Sensitivität von 95% und diagnostische Spezifität von 93% erreicht werden. Falsch positive Ergebnisse liefern neurologische Erkrankungen mit akutem neuronalen Schaden. Diese können verursacht werden entweder durch Ischämie, Hypoxie, Hämorrhagie, Entzündungen, Paraneoplasien, zerebrale Neoplasien oder kurzzeitig nach epileptischen Anfällen (Zerr et al. 1998; Otto et al. 2002).

Das Tau-Protein zählt zu den Mikrotubuli-assoziierten Proteinen. Anhand des ELISA-Verfahrens lässt sich das Gesamt-Tau-Protein im Liquor messen. Bei dementiellen Erkrankungen, beispielsweise dem Morbus Alzheimer, liegen häufig erhöhte Gesamt-Tau-Proteine mit Werten zwischen 300 und 900 pg/ml vor. Ab einem Grenzwert von 1300 pg/ml kann bei Verdacht auf CJK eine diagnostische Sensitivität von 94%, eine diagnostische Spezifität von 90% und ein positiver prädiktiver Wert von 92% erzielt werden (Otto et al. 2002).

1.6.3 Elektroenzephalogramm (EEG)

Charakteristische Muster im EEG sind *periodic-sharp-and-slow-wave*-Komplexe (PSWC). Diese Veränderungen finden sich jedoch überwiegend bei den „typischen“ sCJK-Phänotypen MM-1 und MV-1. Im Median erscheinen die PSWCs 12 Wochen nach Krankheitsbeginn, können im Verlauf der Krankheit wieder fehlen und sind gelegentlich durch Stimuli provozierbar (Parchi et al. 1999; Steinhoff et al. 2004).

1.6.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Neben einer unspezifischen Hirnatrophie zeigen sich in den *fluid-attenuated-inversion-recovery* (FLAIR)- und *diffusion-weighted-imaging* (DWI)-Aufnahmen auffällige symmetrische Hyperintensitäten der Basalganglien (im Nucleus caudatus und Putamen) sowie häufig auch in anderen kortikalen Regionen (zum Beispiel temporo-parieto-okzipital). Diese Veränderungen sind schon wenige Wochen bis Monate nach Krankheitsbeginn sichtbar. Charakteristische Läsionsmuster wurden im Zusammenhang mit den individuellen CJK-Subtypen beschrieben (Meissner et al. 2004; Meissner et al.

2009). Das MRT ermöglicht unter anderem eine Differenzierung der sCJK und vCJK, da in 78% der Fälle einer vCJK Hyperintensitäten auch im posterioren Thalamus als das sogenannte *pulvinar sign* auftreten (Will et al. 2000).

1.7 Therapie

Bis heute ist kein spezifisches Therapiekonzept gefunden worden, sodass Prionerkrankungen immer noch innerhalb von Monaten zum Tod führen. Therapeutische Ansätze beschäftigen sich mit antimikrobiellen Stoffen, mit Flupirtin oder mit Substanzen, die eine Konformationsänderung des physiologischen Prionproteins verhindern sollen. Bisher kommen lediglich symptomatische Therapien zur Behandlung der Myoklonien, Unruhezustände und Halluzinationen zum Einsatz (Ludewigs et al. 2007).

1.8 Ziele dieser Arbeit und Fragestellung

Bei häufig uncharakteristischen Frühsymptomen kann sich die frühzeitige Diagnosestellung einer CJK als sehr schwierig erweisen. Da es sich um eine übertragbare Erkrankung handelt, ist die Früherkennung besonders wichtig, um entsprechende Hygienemaßnahmen ergreifen zu können. Dies erfordert ein gut funktionierendes Zusammenspiel zwischen erstbehandelnden Ärzten und Fachärzten für Neurologie.

Die Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

1. Welche neurologischen, neuropsychologischen oder psychiatrischen Erstsymptome lassen sich innerhalb eines Zeitraumes von zwei Wochen seit Krankheitsbeginn identifizieren?
2. In welchem Alter erkrankt der Patient?
3. Welche medizinische Fachrichtung wird zuerst im Krankheitsverlauf aufgesucht?
4. Wann werden die Patienten erstmals fachärztlich einem Neurologen beziehungsweise Psychiater vorgestellt und wie lautet die erste fachärztliche Diagnose?

-
5. Zu welchem Zeitpunkt wird die klinische Diagnose einer CJK gestellt (Dauer zwischen dem ersten Symptom und der Diagnose)?
 6. Wer meldet den Verdachtsfall an das Göttinger CJK-Surveillance-Zentrum?

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

Die Datenerhebung dieser retrospektiven Studie erfolgte durch die Auswertung von 520 Patientenakten aus dem Archiv der „Göttinger Arbeitsgruppe zur Epidemiologie und Früherkennung humaner spongiformer Enzephalopathien“ an der neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen. Am 1. Januar 2006 wurde die Prionforschungsgruppe zum Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für die „Surveillance Humaner Spongiformer Enzephalopathien“ in Deutschland ernannt.

2.1.1 Hintergrundinformationen zum NRZ

Seit dem 1. Juni 1993 werden die aus der Bundesrepublik Deutschland gemeldeten CJK-Verdachtsfälle durch die Prionforschungsgruppe erfasst und nach einem einheitlichen Schema klinisch-neurologisch, neuropathologisch und genetisch untersucht. In regelmäßigen Abständen werden alle neurologischen, psychiatrischen und gerontopsychiatrischen Kliniken schriftlich um die Meldung von CJK-Verdachtsfällen gebeten, insbesondere um die Meldung von Patienten mit einer rasch progredienten Demenz unklarer Genese in Kombination mit weiteren neurologischen Symptomen. Wird ein Verdachtsfall gemeldet, erhebt ein Studienarzt in Kooperation mit dem behandelnden Arzt und den Angehörigen vor Ort eine detaillierte (Fremd-)Anamnese und führt eine neurologische Untersuchung des Patienten durch. Die Daten werden mit einem standardisierten epidemiologischen Fragebogen erfasst, der in Zusammenarbeit der europäischen CJK-Surveillance-Zentren in Großbritannien, Frankreich, Italien und den Niederlanden erstellt worden ist. Dieser umfasst Daten zur Krankengeschichte, Familien- und Sozialanamnese, zu geographischen Veränderungen, Tierkontakten sowie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, um mögliche Risikofaktoren der CJK zu identifizieren. Zudem werden Arztbriefe und diagnostische Befunde (EEG, MRT, Liquor) dokumentiert. Anhand der gesammelten Daten wird der Verdachtsfall durch das NRZ nach den klinischen Kriterien klassifiziert. Bis 1998 erfolgte die Klassifikation nach den Kriterien von Masters et al., modifiziert durch Will, die nur das EEG als ein diagnostisches Mittel voraussetzten, um die Diagnose einer wahrscheinlichen CJK zu stellen (Masters et al. 1979; Will 1991). Seit 1998 gelten die Klassifikationskriterien der

Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO), welche zusätzlich die 14-3-3-Proteine einbeziehen. Dementsprechend wird der Verdachtsfall vorläufig als eine wahrscheinliche CJK, eine mögliche CJK oder eine andere Erkrankung eingestuft (WHO. Geneva, 1998). Seit dem Jahr 2009 wird eine modifizierte Version der klinischen Klassifikationskriterien unter Berücksichtigung der MRT-Befunde empfohlen (Zerr et al. 2009). Die Diagnose einer sicheren CJK wird post mortem durch ein neuropathologisches Attest gestellt.

2.2 Patientenkollektiv

Aus dem Archiv der Prionforschungsgruppe wurden für den Zeitraum 1993 bis 2003 die Patienten mit der Diagnose einer sicheren oder einer wahrscheinlichen sCJK ausgewählt. Anhand der Erfassungsnummern wurden die entsprechenden Patientenakten herausgesucht und mittels einer Handsuche einzeln durchgelesen und ausgewertet. Auf einem eigens erstellten Erfassungsbogen (siehe Anhang) wurden die notwendigen Informationen festgehalten. Es wurde stets die gesamte Patientenakte durchgesehen, um auch Arztbriefe, Aufnahmebefunde etc. in die Auswertung einzubeziehen. Folgende Daten wurden erhoben:

2.3 Erfassung der Daten

Patientendaten

- Geburtsdatum, Todestag und Geschlecht des Patienten
- CJK-Klassifikationstyp (sicher, wahrscheinlich)
- Codon-129-Genotyp
- Prionproteintyp

Anamnese

- Unspezifisches Prodromalsymptom
 - Beginn der Symptome
 - Anzahl der Symptome

Es wurden nur Prodromalsymptome aufgenommen, die maximal 12 Monate vor Beginn der neurologischen, psychiatrischen oder neuropsychologischen Symptome auftraten.

- Neurologisches, psychiatrisches oder neuropsychologisches Erstsymptom

- Beginn der Symptome
- Anzahl der Symptome

Maximal zwei Symptome wurden in einem Zeitraum von höchstens zwei Wochen gewertet. War die zeitliche Begrenzung nicht eindeutig möglich, wurde nur ein Symptom erfasst.

- Alter des Patienten bei Auftreten des ersten Symptoms

Arztkonsultation

- Zeitpunkt der erstmaligen Arztkonsultation im Rahmen der CJK
- Medizinische Fachrichtung des konsultierten Arztes
- Grund der Konsultation (Symptom)

Fachärztliche Diagnose

- Institution, die die fachärztliche Erstdiagnose stellt
 - Niedergelassener Facharzt (Neurologe oder Psychiater)
 - Krankenhaus (Abteilung für Neurologie oder Psychiatrie)
 - Krankenhaus-Konsil eines Facharztes auf einer nicht-neurologischen Station
- Name der fachärztlichen Erstdiagnose
- Datum der Diagnosestellung

Meldung des CJK-Verdachtsfalles an das Göttinger CJK-Surveillance-Zentrum

Meldung durch

- Neurologe
- Psychiater
- Pathologe
- Internist
- Allgemeinmediziner
- Angehörige
- Andere Personen (nicht näher bezeichnet)

2.4 Statistische Methoden

Mit den Daten der Erfassungsbögen wurde eine Datenbank im Programm Microsoft Excel® für Microsoft Office 97 erstellt. Die Verteilung der einzelnen Parameter wurde

einmal zwischen den Haupt-Codongruppen (MM, MV und VV) und einmal zwischen den Subgruppen (MM-1, MM-2, MV-1, MV-2, VV-1 und VV-2) verglichen. Für die kategoriellen Parameter wurde hierzu der χ^2 -Test verwendet, für die metrischen entweder eine einfache Varianzanalyse oder der Kruskal-Wallis-Test.

Alle Tests wurden zum Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt, sodass bei einem p-Wert kleiner als 0,05 von einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ausgegangen werden konnte. Für die komplette Auswertung wurde die freie Software R (v2.8, www.r-project.org) verwendet.

2.5 Erläuterung der erfassten Daten / Spezifizierung der Kriterien

2.5.1 Unspezifische Prodromalsymptome

Es wurden auch unspezifische Symptome erfasst, die den neurologischen, neuropsychologischen oder psychiatrischen Symptomen zeitlich vorausgingen. Diese Symptome wurden in der Eigen- beziehungsweise Fremdanamnese angegeben, falls sie untypisch oder neu für den Patienten waren. Dazu zählten ein neu aufgetretener Kopfschmerz, Müdigkeit und allgemeines Schwächegefühl, ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Gewichtsverlust, Photophobie sowie die Hörstörung einschließlich Ohrgeräusch, Tinnitus und Geräuschempfindlichkeit. Zudem wurde die Angabe eines „eigenartigen Gefühls“, vom Patienten beschrieben als „Summen“, „komisches Gefühl im Kopf“ oder das „Gefühl, dass im Kopf etwas nicht stimmt“ in die Wertung einbezogen.

2.5.2 Spezifische (neurologische, neuropsychologische und psychiatrische) Erstsymptome

Im epidemiologischen Fragebogen wurde durch den Studienarzt das erste neurologische, neuropsychologische oder psychiatrische Symptom und der Zeitpunkt des Auftretens dokumentiert. Wurde bei Aktendurchsicht abweichend hiervon ein anderes Symptom zu einem anderen Zeitpunkt als vorrangig erachtet, so wurde dieses als erstes spezifisches Symptom festgehalten. War das erste Symptom nicht nachvollziehbar, wurde es als „nicht bekannt“ gewertet.

Im Einzelnen wurde unter Demenz die erworbene Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung in Kombination mit dem Abbau weiterer Hirnleistungen und der daraus resultierenden Beeinträchtigung im Alltag zusammengefasst.

Als zerebelläre Symptome wurden die Stand- oder Gangataxie, fragliche Fallneigung, Dysmetrie in den Zeigeversuchen oder der Intentionstremor gewertet.

Zu den extrapyramidalen Symptome zählten Symptome wie Tremor, Rigor, Akinese, choreatische, athetotische oder ballistische Bewegungsstörungen, Dystonie, berichtete einschließende Bewegungsstörungen, unwillkürliche Drehbewegungen der Hände und sonstige Hyperkinesien.

Pyramidale Störungen umfassten Paresen, Pyramidenbahnzeichen und Spastik.

Visuelle Symptome schlossen die Angabe von Doppelbildern, Verschwommensehen, verzerrtes Sehen und unscharfes Sehen ein.

Sensibilitätsstörungen beinhalteten die Angabe von Parästhesien, Hypästhesien und Hyperästhesien.

Als psychiatrische Störungen wurden die Symptome einer Wesensänderung gewertet, die zu dem Zeitpunkt des Auftretens nicht mit einer erworbenen, eingeschränkten Gedächtnisleistung einhergingen. Dazu gehörten eine gedrückte Stimmung, Aggressivität und erhöhte Reizbarkeit, Affektinkontinenz einschließlich „hysterischer Verhaltenszüge“, Angst, Halluzinationen, Antriebsschwäche und innere Unruhe. Wahn, „Psychose“ und paranoide Gedanken wurden zu einem Punkt zusammengefasst.

Zu den neuropsychologischen Defiziten zählte die Aphasie.

Myoklonien und Dysarthrie wurden jeweils als einzelnes Symptom gewertet. Bezüglich der Dysarthrie war retrospektiv eine eindeutige Zuordnung der Genese wegen der diversen Möglichkeiten, z.B. zerebellärer, pyramidaler oder extrapyramidaler Art nicht mehr möglich (Mumenthaler und Mattle 2008.)

2.5.3 Alter des Patienten

Das Alter des Patienten bezog sich auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten spezifischen Symptoms. Bei den 48 Patienten mit unspezifischen Prodromalsymptomen (9,8% des Gesamtkollektivs) bezog sich das Alter auf das Auftreten des Prodromalsymptoms. Aufgrund des meist kurzen Intervalls zwischen Auftreten des Prodromalsymptoms und des ersten spezifischen Symptoms war das Lebensalter zu

beiden Zeitpunkten meist identisch, sodass es keinen wesentlichen Einfluss darauf ausübte, welcher Zeitpunkt als der Erkrankungszeitpunkt angesehen wurde.

2.5.4 Arztkonsultation

Die in erster Instanz konsultierten Fachrichtungen und Einrichtungen umfassten den niedergelassenen Hausarzt beziehungsweise Allgemeinmediziner, Internisten, Augenarzt, Orthopäden, Hals-Nasen-Ohrenarzt, Neurologen, Psychiater, das Krankenhaus mit Aufenthalt in einer neurologischen oder psychiatrischen Abteilung, das Krankenhaus mit Aufenthalt in einer nicht-neurologischen oder -psychiatrischen Abteilung (zum Beispiel internistische Abteilung, Notaufnahme, Augenklinik, (Unfall-) Chirurgie) oder den ambulanten notärztlichen Dienst.

Das Auftreten erster Symptome führte den Patienten meistens nicht sofort zu einem Arzt. Falls die Daten in der Patientenakte festgehalten worden waren, wurde daher auch der Zeitpunkt des ersten Arztkontaktes festgehalten. Zu dem Zeitpunkt lag jedoch oft bereits mehr als nur ein Symptom vor.

Die Frage nach dem ersten Arztbesuch konnte von den meisten Patienten bzw. deren Angehörigen beantwortet werden. Zusätzliche Fragen nach dem Grund des Besuchs - also das zum Arzt führende Symptom - konnten jedoch, insbesondere bei Fremdanamnesen, nur selten beantwortet werden. Deshalb wurden die dem Arztbesuch zugrunde liegenden Symptome nicht in die statistische Auswertung einbezogen, zumal diese häufig unspezifischer und mannigfaltiger Natur waren, sodass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erschien.

2.5.5 Wer stellt die erste fachärztliche Diagnose?

Soweit aus der Akte ersichtlich, wurde festgehalten, ob die erste relevante Diagnose entweder durch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie, ambulant oder in stationärer Behandlung gestellt wurde. Die Diagnosestellung durch einen Konsiliarier für Neurologie oder Psychiatrie wurde unter einem gemeinsamen Punkt ausgewertet. Denn häufig wurden Konsiliarier für eine erste orientierende neurologische beziehungsweise psychiatrische klinische Untersuchung herangezogen mit daraus resultierender vorläufiger Verdachtsdiagnose, häufig ohne Inanspruchnahme weiterer diagnostischer Mittel, sodass nicht von einer endgültigen Diagnose auszugehen war.

2.5.6 Wie lautet die fachärztliche Erstdiagnose?

Die fachärztlichen Erstdiagnosen wurden entweder dem epidemiologischen Fragebogen entnommen, wo in der Eigen- oder Fremdanamnese die erste Diagnose festgehalten worden ist oder sie wurden den in der Patientenakte gesammelten Arztbriefen niedergelassener Ärzte oder Entlassungsbriefen aus Krankenhäusern entnommen.

Als fachärztliche Erstdiagnosen gelten Diagnosen, die durch einen Neurologen oder Psychiater gestellt wurden, entweder im ambulanten oder stationären Rahmen. Da die statistische Auswertung jeder einzelnen Diagnose die Datenmenge unüberschaubar gemacht hätte, wurden teilweise Diagnosen zu Komplexen zusammengefasst.

Als jeweils eine eigenständige Diagnose galten der Morbus Alzheimer, der Morbus Parkinson, die Multisystematrophie und die CJK beziehungsweise Prionerkrankung.

Zu den „vaskulär bedingten Erkrankungen“ gehörten die Diagnosen Apoplex, Insult, Ischämie sowie subakute arteriosklerotische Enzephalopathie.

Die Gruppe „psychiatrische Erkrankung“ umfasste die Diagnosen Panikattacken, Psychose und Depression. Unter „Konversion“ subsumierten wir den phobischen Schwindel, die Somatisierung, somatoforme Störung, dissoziative Störung, psychoreaktive Symptomausbildung und die psychogene Belastungsreaktion.

Unter der „entzündlich bedingten Erkrankung“ wurden die Diagnosen Enzephalitis, Virusenzephalitis, Herpesenzephalitis, Hashimotoenzephalitis sowie Vaskulitis zusammengefasst.

Paraneoplasien oder Tumoren betreffende Geschehen wurden als eine gemeinsame Diagnose gewertet.

Zu der „metabolisch bedingten Erkrankung“ zählten die Hyperthyreose, Hypothyreose, der Diabetes mellitus, die Vitamin-B12-Mangel-bedingte Demenz beziehungsweise Myelopathie sowie die alkoholtoxisch bedingte Erkrankung.

In der Gruppe „andere Diagnosen“ wurden die nur selten gestellten, verbleibenden Diagnosen zusammengefasst, die keiner oben genannten Gruppe zuzuordnen waren, jedoch eine nicht nur deskriptive Diagnose darstellten. Hierzu zählten Pseudobulbärparalyse, zerebrale Systemdegeneration, Wurzelreizsyndrom, Polyneuropathie, Basalgangliendegeneration mit dementieller Entwicklung, Leukenzephalopathie, Frontalhirnsyndrom, Benzodiazepinentzugsdelir, Cupulolithiasis

mit paroxysmalem Lagerungsschwindel, Neuritis vestibularis bzw. trigemini, Spannungskopfschmerz sowie Epilepsie.

Die „deskriptiven Diagnosen“ umfassten die unspezifischen, nur beschreibenden Diagnosen, die ebenfalls keiner oben genannten Gruppe zuzuordnen waren. Darunter fielen hirnorganisches Psychosyndrom, nicht näher bezeichnetes Demenz-Syndrom, myoklonisches Syndrom, visuelle Agnosie, Sehstörung, spastische Hemiparese, Enzephalopathie, Opticusatrophie, Läsion im afferenten somatosensiblen System, Hyperkinese und Koordinationsstörung der Hand, extrapyramidale Bewegungsstörung, Schwankschwindel, rasch progredientes temporobasales Geschehen, Wesensänderung, zerebelläre Störung, myalgisches Syndrom, Aphasie, neurodegenerativer Prozess und Ausschluss einer neurologischen Erkrankung.

2.5.7 Meldung des CJK-Verdachtsfalles an das Göttinger CJK-Surveillance-Zentrum

Die Meldung des Verdachtsfalles wurde von dem epidemiologischen Fragebogen übernommen und erfolgte zum Beispiel durch Neurologen, Psychiater, Pathologen, Internisten, Allgemeinmediziner, Angehörige oder auf dem Fragebogen als nicht näher bezeichnete andere Personen.

2.6 Klinische Klassifikationskriterien

2.6.1 Klinische Klassifikationskriterien der sCJK nach der WHO

(WHO 1998)

Sichere CJK:

- Neuropathologisch bestätigt *und/oder*
- Immunhistochemisch bestätigt *und/oder*
- Prion-Protein positiv (Westernblots) *und/oder*
- Scrapie-assoziierte Fibrillen positiv

Wahrscheinliche CJK:

- Progressive Demenz *und*
- Mindestens zwei der folgenden vier klinischen Erscheinungen:
 1. Myoklonus

2. Visuelle und/oder zerebelläre Symptome
 3. Pyramidale und/oder extrapyramidale Störungen
 4. Akinetischer Mutismus und
- Typische EEG-Veränderungen (periodische Sharp-wave-Komplexe, PSWCs) *und/oder*
 - Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor bei einer Krankheitsdauer < zwei Jahren
 - Routineuntersuchungen sollten keine alternative Diagnose zulassen

Mögliche CJK:

- Progressive Demenz von weniger als zwei Jahren *und*
- Mindestens zwei der oben genannten vier klinischen Erscheinungen, *jedoch*
- Kein vorliegendes oder untypisches EEG und
- Negativer Befund der 14-3-3-Proteine im Liquor

CJK unwahrscheinlich:

- Oben genannte Kriterien werden nicht vollständig erfüllt

2.6.2 Aktualisierte klinische diagnostische Kriterien für sCJK des MRT-CJK Konsortiums von 2009 (Zerr et al. 2009)

I. Demenz

II. Klinische Zeichen:

1. Myoklonien
2. Zerebellär oder visuell
3. Pyramidal oder extrapyramidal
4. Akinetischer Mutismus

III. Tests:

1. Im EEG Nachweis von periodischen Sharp-wave-Komplexen (PSWCs)
2. Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor (bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwei Jahren)
3. Im MRT hohe Signalauffälligkeiten im Nucleus caudatus und Putamen oder mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) entweder in den DWI- oder FLAIR-Aufnahmen

Wahrscheinliche CJK

I plus zwei von II plus mindestens eins von III

Mögliche CJK

I plus zwei von II und Krankheitsdauer weniger als zwei Jahre

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Per Handsuche wurden 520 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die im Zeitraum 1993 bis 2003 an das Göttinger Surveillance-Zentrum für Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gemeldet worden waren. Hierbei wurden nur Fälle mit einer sporadischen CJK betrachtet, deren Diagnose nach neuropathologischem Befund als „sicher“ beziehungsweise nach klinischen Klassifikationskriterien als „wahrscheinlich“ galt.

Aus statistischen Gründen wurden von den 520 Patienten die 28 Patienten wieder ausgeschlossen, deren Polymorphismus am Codon 129 (MM, MV, VV) zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht bekannt war. Ihre statistische Auswertung als eigenständige Gruppe hätte die Ergebnisse der übrigen Gruppen verzerrt, da naturgemäß ein Polymorphismus vorliegt, dieser bisher jedoch keiner Gruppe zugeordnet werden konnte. Das im Weiteren beschriebene Gesamtkollektiv umfasste daher 492 Patienten. Zum Zeitpunkt der Auswertung war nur bei einem Teil der untersuchten Patienten zusätzlich der Prionprotein-Typ bekannt mit daraus resultierender Schwankung der Gruppengrößen. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung der einzelnen Kriterien zum einen auf der Ebene des Genotyps (MM, MV, VV) und zusätzlich auf der Ebene der Prionprotein-Typen.

3.1.1 Biometrische Daten

Klassifikation der Fälle

Aus Tabelle 1 und Abbildung 1 geht hervor, dass es sich in der vorliegenden Studie bei 343 Patienten (70%) des Gesamtkollektivs um eine neuropathologisch gesicherte sCJK handelte. Die übrigen 149 Fälle (30%) galten nach den klinischen Klassifikationskriterien als eine wahrscheinliche sCJK (p-Wert: <0,0001).

Tabelle 1: Verteilung der wahrscheinlichen und sicheren sCJK-Fälle im Gesamtkollektiv

Klassifikation der sCJK-Fälle	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n= 492 (%)
Wahrscheinlich	62 (23)	47 (44)	40 (36)	149 (30)
Neuropathologisch gesichert	212 (77)	61 (56)	70 (64)	343 (70)

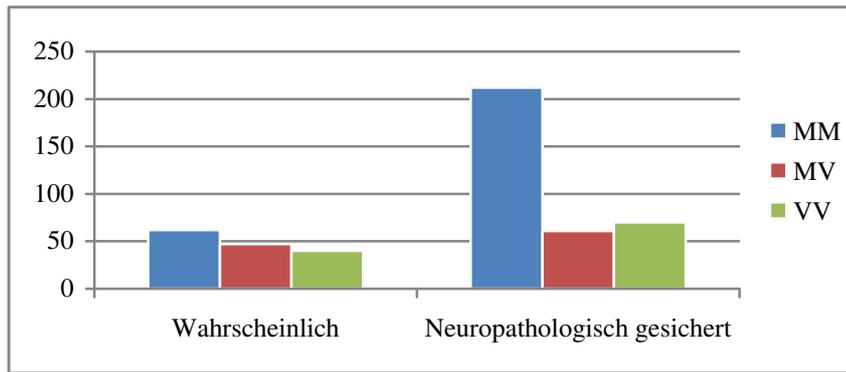


Abbildung 1: Anteil der wahrscheinlichen und sicheren sCJK-Fälle im Gesamtkollektiv

Verteilung von Polymorphismus am Codon 129 und Prionprotein-Typ

Innerhalb des Gesamtkollektivs lag bei 274 Patienten eine Homozygotie für Methionin (MM, 56%), bei 108 Patienten Heterozygotie (MV, 22%) und bei 110 Patienten Homozygotie für Valin (VV, 22%) vor (Abbildung 2).

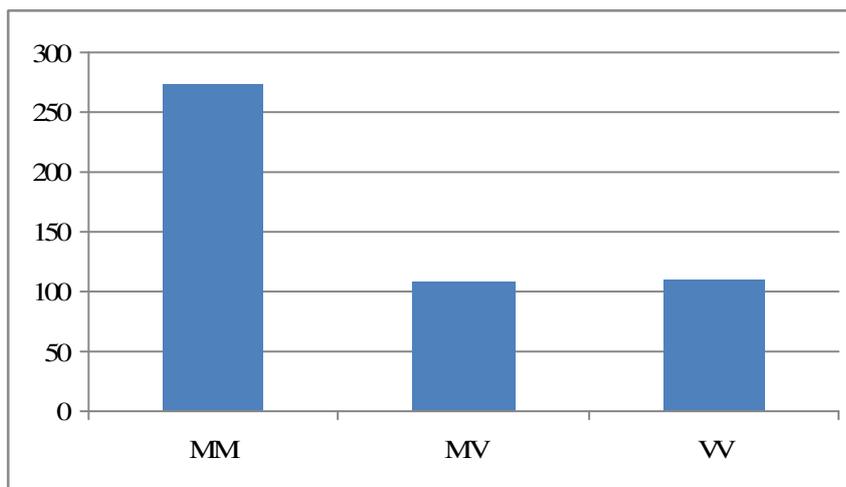


Abbildung 2: Verteilung des Polymorphismus am Codon 129 des *PRNP*-Gens innerhalb des Gesamtkollektivs

Bei 204 Patienten (41%) des Gesamtkollektivs war zudem der Prionprotein-Typ bekannt. Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, dass bei 129 MM-Patienten der Prionprotein-Typ 1, bei 13 MM-Patienten der Typ 2 vorlag. Von den 108 MV-Patienten trugen 11 Patienten den Prionprotein-Typ 1, 20 Patienten den Typ 2. Bei 6 VV-Patienten fand sich der Prionprotein-Typ 1, bei 25 VV-Patienten der Typ 2.

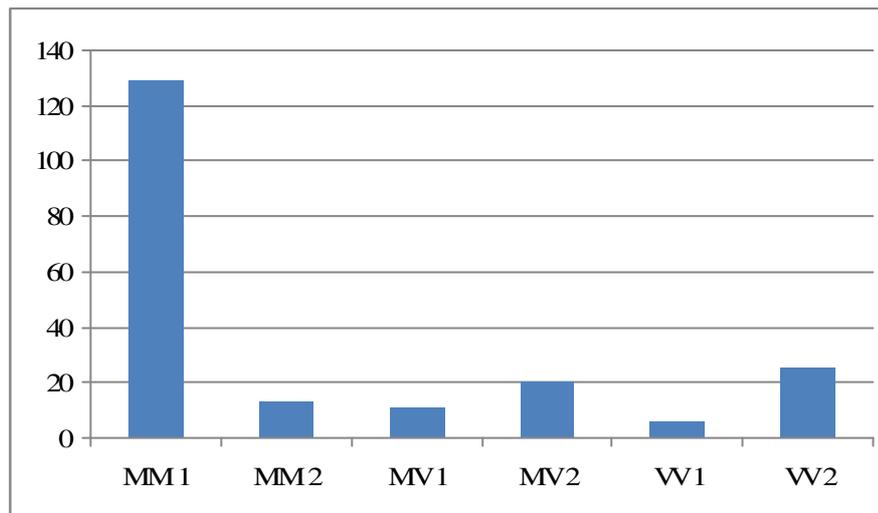


Abbildung 3: Die Kombination aus Polymorphismus am Codon 129 des *PRNP*-Gens sowie Prionprotein-Typ bildete die Gruppe der Subtypen

Geschlecht

Im Gesamtkollektiv waren Frauen (300 Patienten; 61%) häufiger als Männer (192 Patienten; 39%) von der CJK betroffen. Die Frauen:Männer-Ratio betrug 1:0,64. Die Geschlechterverteilung auf der Ebene des Genotyps zeigt Tabelle 2. Hier dominierte in allen Gruppen der Anteil weiblicher Patienten (Genotyp MM: 65%, MV: 55%, VV: 57%). Bezüglich der Geschlechterverteilung ergab sich im Chi-Quadrat-Test jedoch kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,1169).

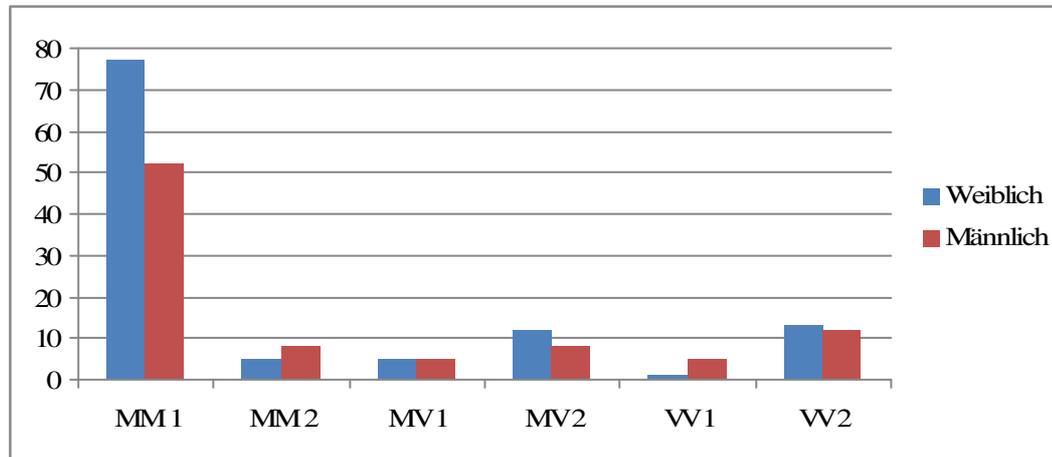
Tabelle 2: Genotyp: Geschlechterverteilung der Patienten

Geschlecht	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n= 492 (%)
Männlich	96 (35)	49 (45)	47 (43)	192 (39)
Weiblich	178 (65)	59 (55)	63 (57)	300 (61)

Aus Tabelle 3 sowie Abbildung 4 ist abzulesen, dass auf der Ebene der Subtypen das dominierende Geschlecht in den verschiedenen Gruppen wechselte. Während in den Gruppen mit den Phänotypen MM-1, MV-2 sowie VV-2 der Anteil weiblicher Patienten überwog (MM-1: 60%, MV-2: 60%, VV-2: 52%), war der Anteil männlicher Patienten in den Gruppen der Phänotypen MM-2, MV-1 und VV-1 größer (MM-2: 62%, MV-1 55%, VV-1: 83%). Bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den Subgruppen ließ sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied nachweisen (p-Wert: 0,2587).

Tabelle 3: Subtyp: Geschlechterverteilung der Patienten

Geschlecht	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)	Gesamt n=204 (%)
Männlich	52 (40)	8 (62)	6 (55)	8 (40)	5 (83)	12 (48)	91 (45)
Weiblich	77 (60)	5 (38)	5 (45)	12 (60)	1 (17)	13 (52)	113 (55)

**Abbildung 4:** Subtyp: Geschlechterverteilung der Patienten graphisch dargestellt

Alter

Die Spannweite des Erkrankungsalters beim Auftreten des ersten Symptoms im Gesamtkollektiv erstreckte sich vom 19. bis zum 90. Lebensjahr. In Tabelle 4 ist auf der Ebene des Genotyps das Erkrankungsalter in Lebensdekaden abgebildet.

Hinsichtlich des Genotyps reichte die Altersspanne von Patienten mit dem MM-Genotyp vom 31. bis zum 87. Lebensjahr mit einem Mittelwert von 65,9 Jahren. Patienten mit dem MV-Genotyp erkrankten in einem Alter zwischen 35 und 82 Jahren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren. Bei Patienten mit dem VV-Genotyp trat die CJK zwischen dem 19. und 82. Lebensjahr mit einem Mittelwert von 61,6 Jahren auf. Mittels Kruskal-Wallis-Test / Varianzanalyse ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Altersverteilung (p-Wert: 0,0002).

Tabelle 4: Genotyp: Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt

Alter bei Manifestation Lebensjahr (in Dekaden)	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
10-19	0	0	1 (1)	1 (0,2)
20-29	0	0	2 (2)	2 (0,4)
30-39	3 (1)	2 (2)	3 (3)	8 (2)
40-49	7 (3)	5 (5)	8 (7)	20 (4)
50-59	49 (18)	28 (26)	28 (25)	105 (21)
60-69	118 (43)	45 (42)	35 (32)	198 (40)
70-79	85 (31)	26 (24)	29 (26)	140 (28)
80-89	12 (4)	2 (2)	4 (4)	18 (4)
Mittelwert	65,9	63,0	61,6	
Standardabweichung	0,5	0,9	1,2	

Die Tabelle 5 stellt das Erkrankungsalter auf der Ebene des Subtyps dar. Hinsichtlich des Prionproteinsubtyps reichte die Altersspanne von Patienten mit dem Subtyp MM-1 vom 31. bis zum 85. Lebensjahr mit einem Mittelwert von 66,2 Jahren. Patienten mit dem Subtyp MM-2 erkrankten zwischen dem 56. und 82. Lebensjahr bei einem Mittelwert von 67,5 Jahren. Bei MV-1-Patienten erstreckte sich die Altersspanne vom 53. bis zum 79. Lebensjahr, der Mittelwert betrug 63,4 Jahre. Bei Patienten mit dem Subtyp MV-2 trat die CJK zwischen dem 49. bis zum 75. Lebensjahr auf mit einem Mittelwert von 62 Jahren. VV-1-Patienten erkrankten zwischen dem 19. und dem 55. Lebensjahr bei einem Mittelwert von 39 Jahren. Bei Patienten mit dem Subtyp VV-2 reichte die Altersspanne vom 47. bis zum 80. Lebensjahr, der Mittelwert betrug 64 Jahre. Auch hier war ein signifikanter Unterschied des Erkrankungsalters nachweisbar (p-Wert: <0,0001).

Tabelle 5: Subtyp: Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt

Alter bei Manifestation (Dekaden)	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)	Gesamt n=204 (%)
10-19	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (0,4)
20-29	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (0,4)
30-39	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (0,4)
40-49	1 (1)	0	0	1 (5)	3 (50)	1 (4)	6 (3)
50-59	28 (22)	1 (8)	4 (36)	6 (30)	1 (17)	7 (28)	47 (23)
60-69	49 (38)	6 (46)	5 (45)	10 (50)	0	10 (40)	80 (39)
70-79	47 (36)	5 (38)	2 (18)	3 (15)	0	6 (24)	63 (31)
80-89	3 (2)	1 (8)	0	0	0	1 (4)	5 (2)
Mittelwert	66,2	67,5	63,4	62,0	39,0	64,0	
Standardabweichg.	0,7	2,0	2,8	1,6	5,9	1,8	

Legende: Standardabweichg. = Standardabweichung

3.2 Prodromalsymptome

Ein kleiner Anteil mit 48 Patienten des Gesamtkollektivs klagte maximal 12 Monate vor dem Auftreten der neurologischen, psychiatrischen oder neuropsychologischen Erstsymptome über unspezifische Prodromalsymptome (Tabelle 6, Abbildung 5). Die meisten Angaben stammten von Patienten mit dem MM-Genotyp. Hier beklagten 31 Personen (11% des gesamten MM-Genotyps) Prodromalsymptome, darunter berichteten 5 Patienten (2%) von zwei Prodromalsymptomen. Das häufigste Prodromalsymptom war Kopfschmerz (5% aller MM-Patienten), gefolgt von Müdigkeit (4%), einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus oder einem nicht näher zu beschreibenden „seltsamen Gefühl“ oder „Summen im Kopf“ (jeweils 1%), Hörstörung, Gewichtsverlust oder Photophobie (jeweils 0,4%). Von 8 Patienten mit dem MV-Genotyp (7% des Genotyps) mit Prodromalsymptomen wurden vor allem Müdigkeit (6%) oder ein „seltsames Gefühl“ (2%) beschrieben. Neun Patienten mit dem VV-Genotyp (8% des Genotyps) berichteten ein Prodromalsymptom. Das häufigste Symptom war Kopfschmerz (5%), gefolgt von einem „seltsamen Gefühl“ (2%), einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (1%) sowie Gewichtsverlust (1%).

Tabelle 6: Genotyp: Prodromalsymptome

Prodromalsymptom	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)
Kopfschmerz	14 (5)	0	5 (5)
Müdigkeit, Schwäche	11 (4)	6 (6)	0
Gestörter S-W-R	4 (1)	0	1 (1)
Summen, „komisches Gefühl“	4 (1)	2 (2)	2 (2)
Hörstörung	1 (0,4)	0	0
Gewichtsverlust	1 (0,4)	0	1 (1)
Photophobie	1 (0,4)	0	0
Pat. mit 1 Prodromalsymptom	26 (9)	8 (7)	9 (8)
Pat. mit 2 Prodromalsymptomen	5 (2)	0	0

Legende: S-W-R = Schlaf-Wach-Rhythmus

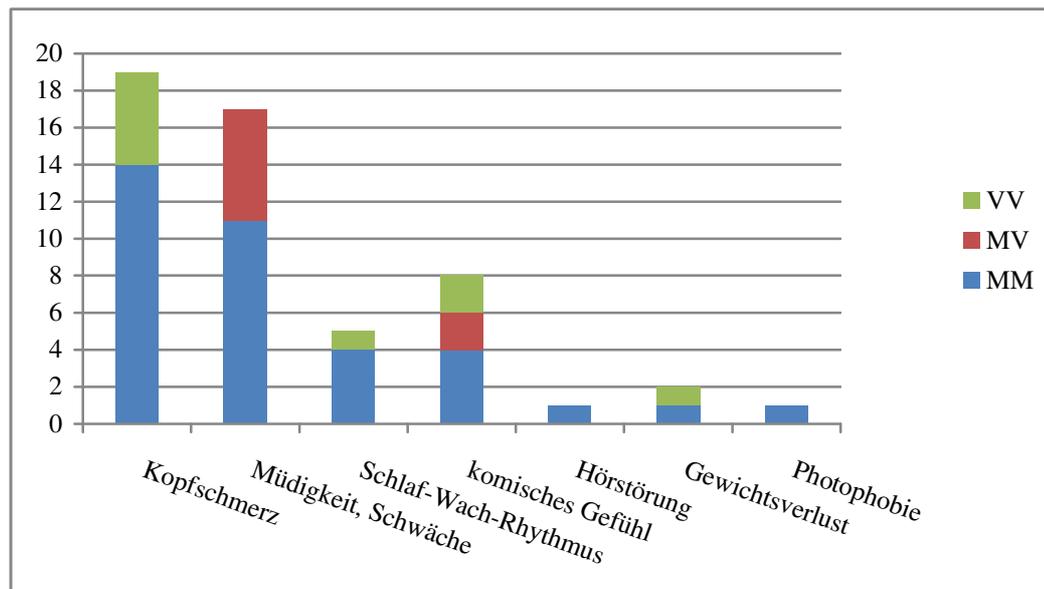


Abbildung 5: Genotyp: Graphische Darstellung der Prodromalsymptome

In Tabelle 7 sind die Prodromalsymptome auf der Ebene der Subtypen abgebildet. Bei Patienten mit dem Subtyp MM-1 klagten 9% (11 Patienten) über Prodromalsymptome, darunter Kopfschmerzen (3%), Müdigkeit (3%) sowie einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (2%). Von Patienten mit dem Subtyp MM-2 berichteten 8% (1 Patient) über Müdigkeit. 18% der Patienten mit dem Subtyp MV-1 (2 Patienten) klagten über Müdigkeit oder ein „komisches Gefühl“ im Kopf. Aus der Gruppe mit dem Subtyp VV-2 klagten 4% (1 Patient) über Kopfschmerzen. Patienten mit dem Subtyp MV-2 und VV-1 wiesen keine Prodromalsymptome auf. Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Tabelle 7: Subtyp: Prodromalsymptome

Prodromalsymptom	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Kopfschmerz	4 (3)	0	0	0	0	1 (4)
Müdigkeit, Schwäche	4 (3)	1 (8)	1 (9)	0	0	0
Gestörter S-W-R	3 (2)	0	0	0	0	0
"Komisches Gefühl"	0	0	1 (9)	0	0	0

Legende: S-W-R = Schlaf-Wach-Rhythmus

3.3 Erstes spezifisches Symptom (neurologisch, psychiatrisch, neuropsychologisch)

Tabelle 8 sowie Abbildung 6 stellen die Verteilung der spezifischen Erstsymptome auf der Ebene des Genotyps dar. In einem begrenzten Zeitraum von zwei Wochen waren in der Gruppe mit dem MM-Genotyp bei 80% der Patienten ein spezifisches Erstsymptom, bei 19% zwei Erstsymptome eruierbar. Bei einem Patienten (0,4% der Patienten) war das Erstsymptom retrospektiv nicht bekannt. Das häufigste Erstsymptom war Demenz (44%), gefolgt von zerebellären (21%), visuellen (20%) und psychiatrischen (19%) Erstsymptomen, Sensibilitätsstörungen (8%), extrapyramidalen Symptomen und neuropsychologischen Symptomen in Form einer Aphasie (je 4%), pyramidalen Symptomen (2%), sowie Myoklonien und Dysarthrie (jeweils 1%). In der Gruppe mit dem MV-Genotyp traten zu Beginn der Erkrankung bei 91% der Patienten ein spezifisches Erstsymptom und bei 9% der Patienten zwei Symptome auf. Das häufigste Erstsymptom stellten zerebelläre Störungen dar (41%), gefolgt von Demenz (31%), psychiatrischen Symptomen (18%), visuellen (8%) oder extrapyramidalen (6%) Symptomen, Aphasie (4%), pyramidalen Störungen (2%) sowie Sensibilitätsstörungen (1%). Bei Patienten mit dem VV-Genotyp waren bei 88% ein spezifisches Erstsymptom und bei 11 % der Fälle zwei Erstsymptome vorhanden. Bei einem Patienten (1% der Patienten) war das klinische Erstsymptom nicht bekannt. In dieser Gruppe war das häufigste Erstsymptom zerebellärer Art (59%), gefolgt von Demenz (25%), psychiatrischen (13%) und visuellen Symptomen (7%) sowie Sensibilitätsstörungen (3%), extrapyramidalen Symptomen, Aphasie und Dysarthrie (jeweils 1%).

Tabelle 8: Genotyp: Spezifische Erstsymptome (neurologisch, neuropsychologisch, psychiatrisch)

1. neurologisches / psychiatrisches Symptom	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
Demenz	121 (44)	33 (31)	28 (25)	182 (37)
Zerebellär	58 (21)	44 (41)	65 (59)	167 (34)
Extrapyramidal	11 (4)	6 (6)	1 (1)	18 (4)
Pyramidal	6 (2)	2 (2)	0	8 (2)
Visuell	56 (20)	9 (8)	8 (7)	73 (15)
Psychiatrisch*	36 (13)	19 (18)	14 (13)	69 (14)
Sensibilitätsstörung*	21 (8)	1 (1)	3 (3)	25 (5)
Myoklonien	2 (1)	0	0	2 (0,4)
Neuropsychologisch	11 (4)	4 (4)	1 (1)	16 (3)
Dysarthrie	4 (1)	0	1 (1)	5 (1)
Patienten mit 1 Symptom	220 (80)	98 (91)	97 (88)	415 (84)
Patienten mit 2 Symptomen	53 (19)	10 (9)	12 (11)	75 (15)
Nicht bekannt	1 (0,4)	0	1 (1)	2 (0,4)

Legende: Die mit * gekennzeichneten Erstsymptome werden in Tabelle 9 und 10 aufgeschlüsselt

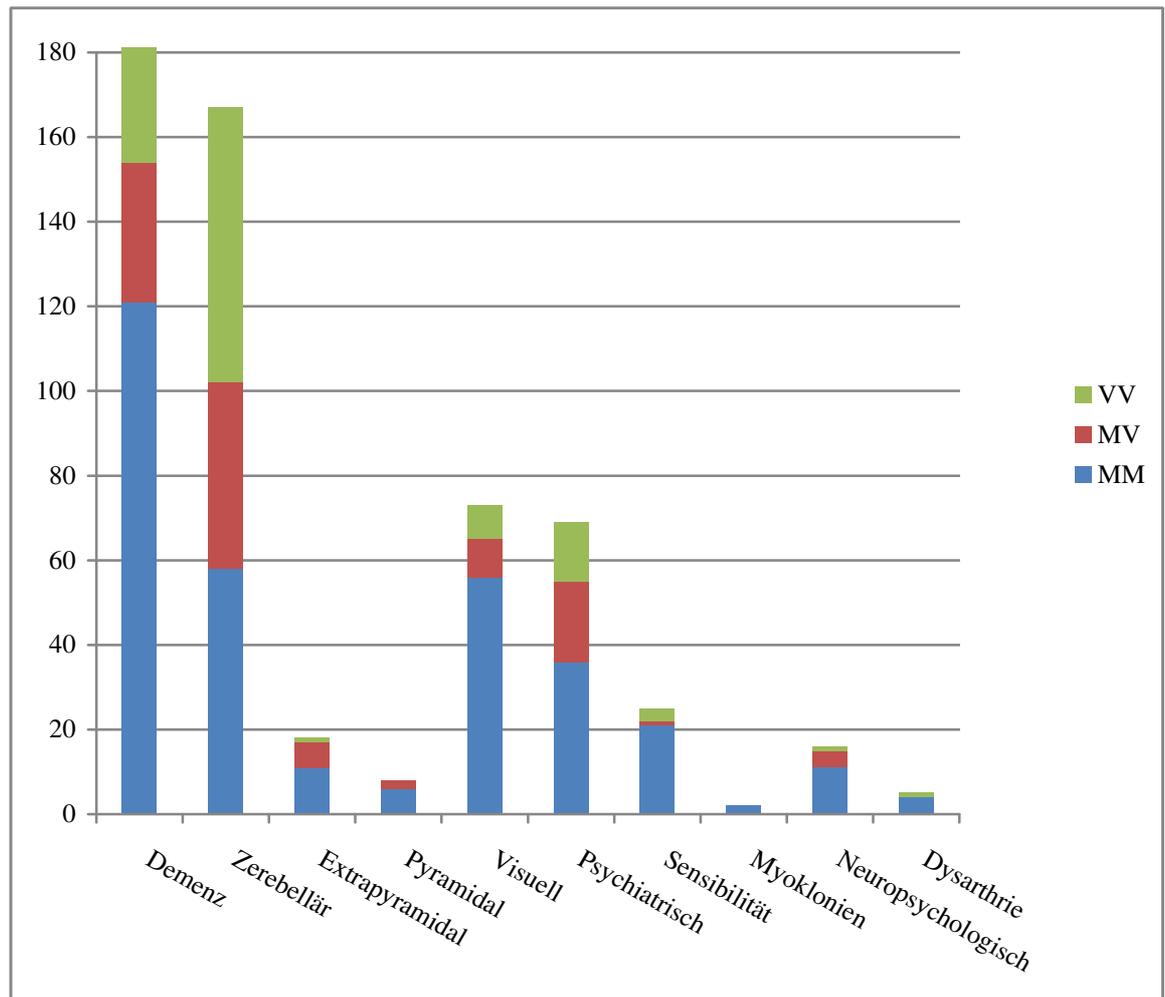


Abbildung 6: Genotyp: Graphische Darstellung der spezifischen Erstsymptome

Die folgenden Tabellen 9 und 10 geben die Symptome im Einzelnen wieder, die in Tabelle 8 unter psychiatrischen Symptomen bzw. Sensibilitätsstörungen zusammengefasst wurden.

Tabelle 9: Genotyp: Auflistung der psychiatrischen Erstsymptome

Psychiatrische Symptome	MM n=274 (%)		MV n=108 (%)		VV n=110 (%)	
	Psychiatrisch (n. n. e.)	11	(4)	6	(6)	3
Gedrückte Stimmung	4	(1)	2	(2)	1	(1)
Agressivität, Reizbarkeit	11	(4)	3	(3)	2	(2)
Affektinkontinenz	1	(0,4)	1	(1)	0	
Angst	1	(0,4)	3	(3)	2	(2)
Wahn, paranoide Gedanken	3	(1)	3	(3)	2	(2)
Halluzinationen	5	(2)	0		0	
Antriebschwäche	0		0		3	(3)
Innere Unruhe	0		1	(1)	1	(1)

Legende: n. n. e. = nicht näher erläutert

Tabelle 10: Genotyp: Auflistung der Sensibilitätsstörungen

Sensibilitätsstörungen	MM		MV		VV	
	n=274 (%)		n=108 (%)		n=110 (%)	
Sensibilitätsstörung (n. n. e.)	11	(4)	1	(1)	0	
Parästhesie	3	(1)	0		1	(1)
Hypästhesie	6	(2)	0		2	(2)
Hyperästhesie	1	(0,4)	0		0	

Legende: n. n. e. = nicht näher erläutert

Aus Tabelle 11 sind die Erstsymptome auf der Ebene der Subtypen abzulesen. Innerhalb der Gruppe mit dem MM-1-Subtyp berichteten 84% von einem Erstsymptom, 16% von zwei Erstsymptomen. Am häufigsten trat initial eine Demenz auf (49%), seltener traten auch zerebelläre (22%), visuelle (16%), psychiatrische (9%) Erstsymptome, Sensibilitätsstörungen (8%), extrapyramidale Symptome oder eine Aphasie (je 5%), Dysarthrie (2%) oder pyramidale Symptome (1%) auf. Von Patienten mit dem MM-2-Subtyp berichteten 12 Patienten von einem Erstsymptom und nur ein Patient (8%) von zwei Erstsymptomen. Das häufigste Erstsymptom war die Demenz (62%), gefolgt von zerebellären Störungen (23%), visuellen und psychiatrischen oder neuropsychologischen Ersterscheinungen (jeweils 8%). Unter den Patienten mit dem MV-1-Subtyp berichtete ebenfalls ein Patient (9%) von zwei Erstsymptomen, die übrigen nur von einem Erstsymptom. Hier traten am häufigsten zuerst eine Demenz oder ein psychiatrisches Erstsymptom auf (je 27%), seltener zuerst eine Aphasie (18%), zerebelläre, extrapyramidale, pyramidale oder visuelle Symptome (jeweils 9%). Bei Patienten mit dem MV-2-Subtyp war das häufigste Erstsymptom zerebellärer Art (50%), gefolgt von Demenz (30%), visuellen (15%) oder psychiatrischen (5%) Symptomen. Unter den Patienten mit dem Subtyp VV-1 stellte das häufigste Erstsymptom eine Demenz dar (50%), seltener traten psychiatrische (33%) oder zerebelläre (17%) Störungen auf. In der Gruppe mit dem Subtyp VV-2 klagten 5 Patienten (20%) über zwei Erstsymptome. Bei einem Patient war das Erstsymptom nicht bekannt (4%). Die häufigsten Erstsymptome waren zerebelläre Symptome (64%), gefolgt von Demenz (24%), psychiatrischen (12%), visuellen (8%), extrapyramidalen oder sensiblen Symptomen (je 4%).

Tabelle 11: Subtyp: Spezifische Erstsymptome (neurologisch, neuropsychologisch, psychiatrisch)

1. neurol. / psychiatr. Symptom	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Demenz	63 (49)	8 (62)	3 (27)	6 (30)	3 (50)	6 (24)
Zerebellär	28 (22)	3 (23)	1 (9)	10 (50)	1 (17)	16 (64)
Extra- pyramidal	6 (5)	0	1 (9)	0	0	1 (4)
Pyramidal	1 (1)	0	1 (9)	0	0	0
Visuell	21 (16)	1 (8)	1 (9)	3 (15)	0	2 (8)
Psychia- trisch*	12 (9)	1 (8)	3 (27)	1 (5)	2 (33)	3 (12)
Sensibili- tätsstör.*	10 (8)	0	0	0	0	1 (4)
Neuopsy- chologisch	7 (5)	1 (8)	2 (18)	0	0	0
Dysarthrie	2 (2)	0	0	0	0	0
Pat. mit 1 Symptom	108 (84)	12 (92)	10 (91)	20 (100)	6 (100)	19 (76)
Pat. mit 2 Symptomen	21 (16)	1 (8)	1 (9)	0	0	5 (20)
Nicht bekannt	0	0	0	0	0	1 (4)

Legende: Die mit * gekennzeichneten Erstsymptome werden in Tabelle 12 und 13 aufgeschlüsselt

In den nachfolgenden Tabellen 12 und 13 sind die Symptome im Einzelnen aufgelistet, die in Tabelle 11 unter psychiatrischen Symptomen sowie Sensibilitätsstörungen zusammengefasst wurden.

Tabelle 12: Subtyp: Auflistung der psychiatrischen Erstsymptome

Psychiatrische Symptome	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Psychiatrisch (n. n. e.)	5 (4)	1 (8)	1 (9)	0	1 (17)	1 (4)
Gedrückte Stimmung	1 (1)	0	0	0	0	0
Agressivität, Reizbarkeit	4 (3)	0	1 (9)	0	0	0
Angst	0	0	0	1 (5)	1 (17)	1 (4)
Wahn, paranoide Züge	2 (2)	0	0	0	0	0
Antriebschwäche	0	0	0	0	0	1 (4)
Innere Unruhe	0	0	1 (9)	0	0	0

Legende: n. n. e. = nicht näher erläutert

Tabelle 13: Subtyp: Auflistung der Sensibilitätsstörungen

Sensibilitätsstörungen	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Sensibilitätsstörung (n. n. e.)	7 (5)	0	0	0	0	0
Parästhesie	1 (1)	0	0	0	0	0
Hypästhesie	1 (1)	0	0	0	0	1 (4)
Hyperästhesie	1 (1)	0	0	0	0	0

Legende: n. n. e. = nicht näher erläutert

3.4 Ärztlicher Erstkontakt

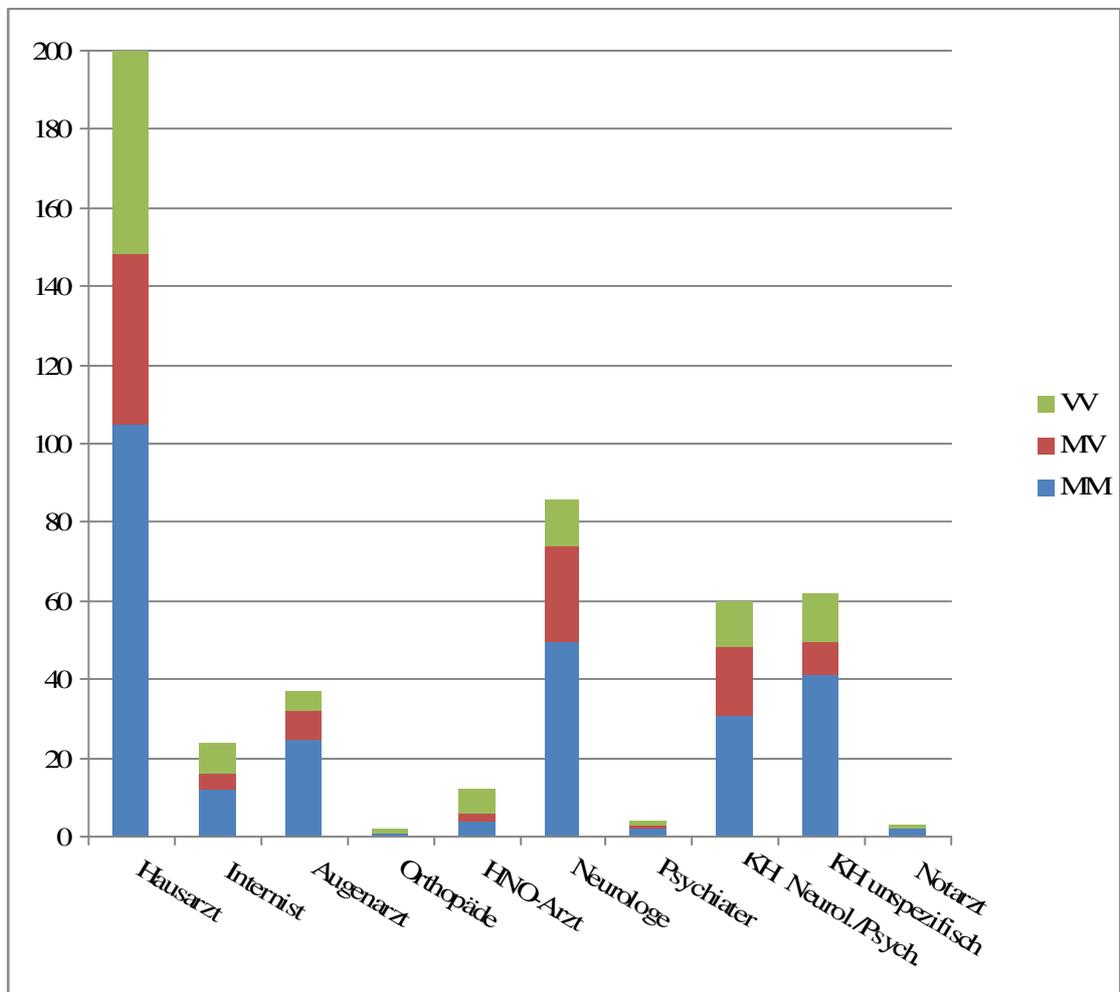
In sehr unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung suchten die Patienten je nach Dominanz der vorliegenden Symptome erstmals einen Arzt auf (Tabelle 14 und Abbildung 7).

In der Genotypgruppe MM wurde häufig zuerst der Hausarzt (38%) kontaktiert, in absteigender Häufigkeit der ambulant tätige Neurologe (18%), die nicht-neurologische/-psychiatrische Abteilung im Krankenhaus (15%), die fachärztliche Abteilung im Krankenhaus (11%, davon 8% Neurologie, 3% Psychiatrie), der ambulant tätige Augenarzt (9%), Internist (4%), Psychiater, Hals-Nasen-Ohrenarzt (HNO-Arzt), Notarzt (je 1%) oder der Orthopäde (0,4%). Bei einem Patienten (0,4%) war der Erstkontakt nicht eruierbar. Innerhalb der Gruppe mit dem MV-Genotyp wurde ebenfalls häufig zuerst der Hausarzt (40%) aufgesucht oder der niedergelassene Neurologe (22%), eine fachärztliche Abteilung im Krankenhaus (16%, darunter 13% Neurologie, 3% Psychiatrie), seltener die nicht-neurologische/-psychiatrische Abteilung im Krankenhaus (8%), der Augenarzt (6%), der Internist (4%), der HNO-Arzt (2%) und am seltensten der niedergelassene Psychiater (1%). Bei einem Patienten (1%) war der Erstkontakt nicht bekannt. Patienten mit dem Genotyp VV kontaktierten noch häufiger zuerst den Hausarzt (47%). Seltener führte der Weg zu einem niedergelassenen Neurologen (11%), in eine fachärztliche Abteilung (11%, darunter 6% Neurologie, 5% Psychiatrie) oder in eine nicht-neurologische/-psychiatrische Abteilung im Krankenhaus (11%), zu einem Internisten (7%), Augenarzt oder HNO-Arzt (je 5%) oder in gleicher Häufigkeit zu einem ambulanten Psychiater, Orthopäden oder Notarzt (je 1%). Ein signifikanter Unterschied war nicht erkennbar (p-Wert: 0,244).

Tabelle 14: Genotyp: Medizinischer Erstkontakt

1. konsultierter Arzt	MM		MV		VV		Gesamt	
	n=274 (%)		n=108 (%)		n=110 (%)		n=492 (%)	
Hausarzt	105	(38)	43	(40)	52	(47)	200	(41)
Internist	12	(4)	4	(4)	8	(7)	24	(5)
Augenarzt	25	(9)	7	(6)	5	(5)	37	(8)
Orthopäde	1	(0,4)	0		1	(1)	2	(0,4)
HNO-Arzt	4	(1)	2	(2)	6	(5)	12	(2)
Neurologe	50	(18)	24	(22)	12	(11)	86	(17)
Psychiater	2	(1)	1	(1)	1	(1)	4	(1)
KH neurologisch	23	(8)	14	(13)	7	(6)	44	(9)
KH psychiatrisch	8	(3)	3	(3)	5	(5)	16	(3)
KH nicht-neurolog. / -psychiatr.	41	(15)	9	(8)	12	(11)	62	(13)
Notarzt	2	(1)	0		1	(1)	3	(0,6)
Nicht bekannt	1	(0,4)	1	(1)	0		2	(0,4)

Legende: HNO-Arzt = Hals-Nasen-Ohrenarzt, KH = Krankenhaus

**Abbildung 7:** Genotyp: Medizinischer Erstkontakt graphisch dargestellt

Legende: HNO-Arzt = Hals-Nasen-Ohrenarzt, KH = Krankenhaus

In Tabelle 15 sind die Daten aus Tabelle 14 ohne Berücksichtigung des Hausarztes dargestellt. Hierdurch wurden die diversen medizinischen Fachrichtungen prozentual

stärker hervorgehoben, die neben dem Hausarzt ebenfalls den medizinischen Erstkontakt für die Patienten darstellten. Trotz daraus resultierender Veränderung des p-Wertes ergab sich weiterhin kein signifikanter Unterschied für die Verteilung (neuer p-Wert: 0,2101).

Tabelle 15: Genotyp: Medizinischer Erstkontakt nach Herausnahme des Hausarztes

1. konsultierter Arzt (ohne Hausarzt)	MM n=169 (%)	MV n=65 (%)	VV n=58 (%)	Gesamt n=292 (%)
Internist	12 (7)	4 (6)	8 (14)	24 (8)
Augenarzt	25 (15)	7 (11)	5 (9)	37 (13)
Orthopäde	1 (1)	0	1 (2)	2 (0,6)
HNO	4 (2)	2 (3)	6 (10)	12 (4)
Neurologe	50 (30)	24 (37)	12 (21)	86 (29)
Psychiater	2 (1)	1 (2)	1 (2)	4 (1)
KH neurologisch	23 (14)	14 (22)	7 (12)	44 (15)
KH psychiatrisch	8 (5)	3 (5)	5 (9)	16 (5)
KH nicht-neurolog. / -psychiatr.	41 (24)	9 (14)	12 (21)	62 (21)
Notarzt	2 (1)	0	1 (2)	3 (1)
Nicht bekannt	1 (1)	1 (2)	0	2 (0,6)

Legende: HNO-Arzt = Hals-Nasen-Ohrenarzt, KH = Krankenhaus

Wie Tabelle 16 mit Blick auf die Subtypen zeigt, kontaktierten viele Patienten mit dem Subtyp MM-1 zuerst den Hausarzt (38%). In absteigender Häufigkeit wurde der niedergelassene Neurologe aufgesucht oder es erfolgte die stationäre Aufnahme in einer nicht-neurologischen/-psychiatrischen Abteilung (jeweils 16%) bzw. in einer fachärztlichen Abteilung (11%, darunter Neurologie 9%, Psychiatrie 2%) im Krankenhaus. Unter anderem wurden anfangs auch der Augenarzt (9%), der Internist (6%), der HNO-Arzt oder der Notarzt (je 2%), der ambulante Psychiater oder der Orthopäde (je 1%) aufgesucht. Patienten des Subtyps MM-2 kontaktierten zuerst den niedergelassenen Neurologen bzw. den Hausarzt (je 31%) oder es erfolgte die stationäre Aufnahme in einer fachärztlichen Abteilung (23%, darunter Neurologie 15%, Psychiatrie 8%) oder in einer nicht-neurologischen/-psychiatrischen Abteilung (15%). In der Gruppe mit dem Subtyp MV-1 wurde am häufigsten zunächst der Hausarzt (55%) kontaktiert. Unter anderem erfolgte als Erstkontakt die stationäre Aufnahme in einer fachärztlichen Abteilung (18%, darunter Neurologie 9%, Psychiatrie 9%), oder die Vorstellung bei einem niedergelassenen Neurologen oder Augenarzt (je 9%). Bei einem Patienten (9%) war der Erstkontakt nicht bekannt. Patienten mit dem Subtyp MV-2 kontaktierten initial einen niedergelassenen Neurologen oder den Hausarzt (je 30%), seltener den Augenarzt (15%) oder es erfolgte die stationäre Aufnahme in einer fachärztlichen (10%, Neurologie) bzw. nicht-neurologischen/-psychiatrischen Abteilung

(10%). In 5% der Fälle wurde als Erster der HNO-Arzt befragt. Patienten mit dem Subtyp VV-1 konsultierten initial einen Hausarzt (50%), seltener den niedergelassenen Neurologen, den Internisten oder einen Notarzt (je 17%). In der Gruppe mit dem Subtyp VV-2 wurde häufig anfangs der Hausarzt aufgesucht (48%) oder es erfolgte die stationäre nicht-neurologische/-psychiatrische Aufnahme (24%). Des Weiteren wurden der niedergelassene Neurologe oder der HNO-Arzt (je 8%) kontaktiert, oder es erfolgte die Vorstellung in einer fachärztlichen Klinik (4%, Psychiatrie) oder es wurde der Internist oder der Orthopäde aufgesucht (je 4%). Aufgrund der hohen Anzahl verschiedener Merkmale sowie der Gruppengrößen wurde wegen der mathematischen Ungenauigkeit auf die Berechnung des p-Wertes verzichtet.

Tabelle 16: Subtyp: Medizinischer Erstkontakt

1. konsultierter Arzt	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Hausarzt	49 (38)	4 (31)	6 (55)	6 (30)	3 (50)	12 (48)
Internist	8 (6)	0	0	0	1 (17)	1 (4)
Augenarzt	11 (9)	0	1 (9)	3 (15)	0	0
Orthopäde	1 (1)	0	0	0	0	1 (4)
HNO-Arzt	3 (2)	0	0	1 (5)	0	2 (8)
Neurologe	20 (16)	4 (31)	1 (9)	6 (30)	1 (17)	2 (8)
Psychiater	1 (1)	0	0	0	0	0
KH neurologisch	11 (9)	2 (15)	1 (9)	2 (10)	0	0
KH psychiatrisch	3 (2)	1 (8)	1 (9)	0	0	1 (4)
KH nicht-neur./-psy.	20 (16)	2 (15)	0	2 (10)	0	6 (24)
Notarzt	2 (2)	0	0	0	1 (17)	0
Nicht bekannt	0	0	1 (9)	0	0	0

Legende: HNO-Arzt = Hals-Nasen-Ohrenarzt, KH = Krankenhaus

Tabelle 17 stellt auf der Ebene des Subtyps ebenfalls den medizinischen Erstkontakt bei Vernachlässigung des Hausarztes dar. Dadurch wurde auch hier die Bedeutsamkeit der einzelnen Fachrichtungen im Erstkontakt mit den CJK-Patienten stärker hervorgehoben, wie es oben bereits für die Tabelle 16 beschrieben wurde.

Tabelle 17: Subtyp: Medizinischer Erstkontakt nach Herausnahme des Hausarztes

1. konsultierter Arzt (ohne Hausarzt)	MM-1 n=80 (%)	MM-2 n=9 (%)	MV-1 n=5 (%)	MV-2 n=14 (%)	VV-1 n=3 (%)	VV-2 n=13 (%)
Internist	8 (10)	0	0	0	1 (33)	1 (8)
Augenarzt	11 (14)	0	1 (20)	3 (21)	0	0
Orthopäde	1 (1)	0	0	0	0	1 (8)
HNO	3 (4)	0	0	1 (7)	0	2 (15)
Neurologe	20 (25)	4 (44)	1 (20)	6 (43)	1 (33)	2 (15)
Psychiater	1 (1)	0	0	0	0	0
KH neurologisch	11 (14)	2 (22)	1 (20)	2 (14)	0	0
KH psychiatrisch	3 (4)	1 (11)	1 (20)	0	0	1 (8)
KH nicht-neur. / -psy.	20 (25)	2 (22)	0	2 (14)	0	6 (46)
Notarzt	2 (3)	0	0	0	1 (33)	0
Nicht bekannt	0	0	1 (20)	0	0	0

Legende: HNO-Arzt = Hals-Nasen-Ohrenarzt, KH = Krankenhaus

3.5 Wer stellt die erste fachärztliche Diagnose?

Im Verlauf der Erkrankung wurden beinahe alle Patienten von einem Facharzt für Neurologie oder für Psychiatrie behandelt. An Tabelle 18 sowie Abbildung 8 ist abzulesen, ob sich die Patienten zu dem Zeitpunkt der ersten fachärztlichen Diagnosestellung noch in einer ambulanten Behandlung eines niedergelassenen Facharztes oder bereits in einer stationären Behandlung im Krankenhaus befanden.

In der Gruppe mit dem Genotyp MM wurde eine erste fachärztliche Diagnose überwiegend im Krankenhaus in der Abteilung für Neurologie (56%) gestellt, gefolgt von einem niedergelassenen Neurologen (22%). Seltener wurde die erste fachärztliche Diagnose von einem Konsiliarier für Neurologie oder Psychiatrie (9%), stationär in der Abteilung für Psychiatrie (8%) oder von einem niedergelassenen Psychiater (1%) gestellt. Bei 4% der Patienten war der fachärztliche Erstkontakt bzw. die fachärztliche Erstdiagnose nicht eruierbar. Zusammengefasst stellten in 77% der Fälle Neurologen und in 10% der Fälle Psychiater die erste fachärztliche Diagnose. 9% der Erstdiagnosen erfolgten durch einen Konsiliarier. Bei Patienten mit dem Genotyp MV befanden sich viele Patienten bereits stationär in der Abteilung für Neurologie (56%), als sie eine erste fachärztliche Diagnose erhielten. In absteigender Häufigkeit erfolgte die Diagnosestellung durch einen niedergelassenen Neurologen (22%), durch die Abteilung für Psychiatrie im Krankenhaus (10%), durch einen Konsiliarier für Neurologie oder Psychiatrie (8%) oder den niedergelassenen Psychiater (2%). Bei einem Patient (1%) war dies nicht bekannt. Zusammengefasst stellten in 79% der Fälle zuerst Neurologen und in 12% der Fälle Psychiater eine erste Diagnose. Acht Prozent der Diagnosen

wurden durch Konsiliarärzte gestellt. In der Gruppe des VV-Genotyps erhielt eine große Anzahl der Patienten eine erste fachärztliche Diagnose stationär in der Abteilung für Neurologie im Krankenhaus (53%), in absteigender Häufigkeit durch einen niedergelassenen Neurologen (25%), in der Abteilung für Psychiatrie oder durch einen Konsiliararius (je 8%) oder durch einen niedergelassenen Psychiater (4%). Bei 2% der Patienten war dies retrospektiv nicht nachzuvollziehen. Zusammengefasst stellten in 78% der Fälle zuerst Neurologen und in 12% der Fälle Psychiater eine erste Diagnose. Acht Prozent der Diagnosen wurden durch Konsiliarärzte gestellt. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht ableiten (p-Wert: 0,8518).

Tabelle 18: Genotyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten

Wer stellte die 1. fachärztliche Diagnose?	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
Praxis Neurologe	59 (22)	24 (22)	28 (25)	111 (23)
Praxis Psychiater	4 (1)	2 (2)	4 (4)	10 (2)
KH neurologisch	153 (56)	61 (56)	58 (53)	272 (55)
KH psychiatrisch	23 (8)	11 (10)	9 (8)	43 (9)
KH Konsil eines Facharztes	25 (9)	9 (8)	9 (8)	43 (9)
Nicht bekannt	10 (4)	1 (1)	2 (2)	13 (3)
Neurologen Gesamt	212 (77)	85 (79)	86 (78)	383 (78)
Psychiater Gesamt	27 (10)	13 (12)	13 (12)	53 (11)
Konsil durch Facharzt	25 (9)	9 (8)	9 (8)	43 (9)

Legende: KH = Krankenhaus

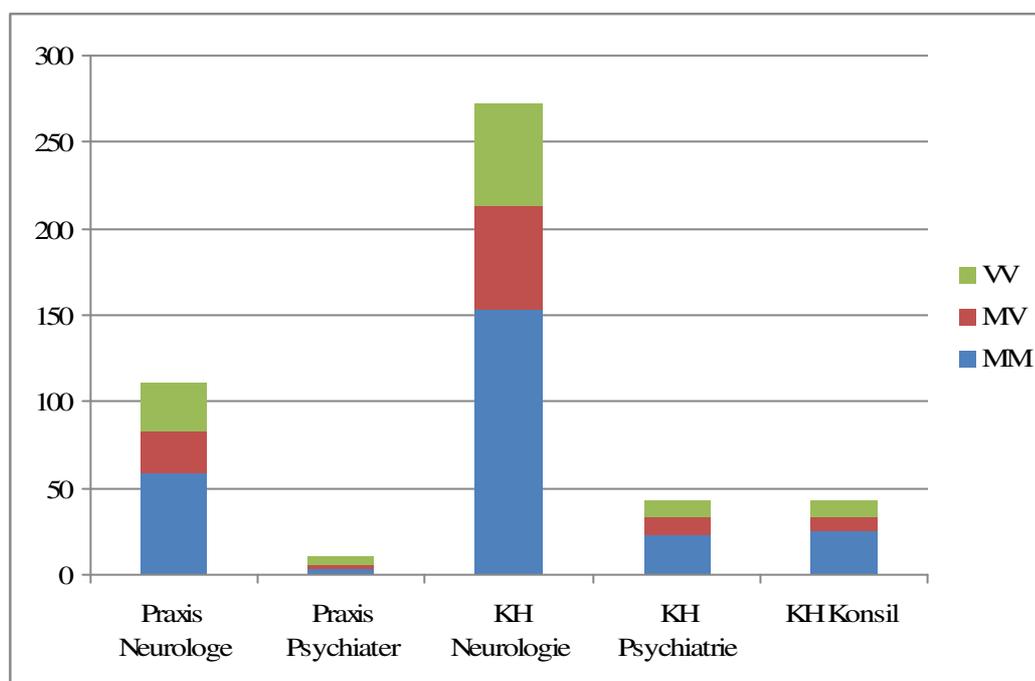


Abbildung 8: Genotyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes schwankte der Anteil der fachärztlichen Einrichtungen, welche die erste fachärztliche Diagnose stellten. Aus Tabelle 19 geht hervor, dass in fast allen Jahrgängen der größte Anteil der fachärztlichen Erstdiagnosen stationär in einer Abteilung für Neurologie gestellt wurde. Die Ausnahme bildeten die Jahrgänge 1992 und 2000, in denen Patienten die meisten Erstdiagnosen mit 67% bzw. 40% in einer neurologischen Praxis erhielten. In absteigender Häufigkeit erfolgte an zweiter Stelle die fachärztliche Diagnosestellung meist in einer neurologischen Praxis. Ausgenommen waren die Jahre 1992 sowie 1995, in denen die Erstdiagnosen mit 33% bzw. 10% stationär in einer psychiatrischen Abteilung bzw. im Jahr 2000 mit 32% stationär in einer neurologischen Abteilung erarbeitet wurden. Seltener wurden die Diagnosen in einer psychiatrisch geleiteten Praxis oder durch einen Konsiliarier im Krankenhaus gestellt.

Tabelle 19: Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose bezogen auf das Gesamtkollektiv stellte

Jahr	Praxis Neurologe		Praxis Psychiater		KH Neurologie		KH Psychiatrie		KH Konsil		Gesamtsumme / Jahr n
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1992	2	(67)	0		0		1	(33)	0		3
1993	9	(36)	1	(4)	13	(52)	2	(8)	0		25
1994	15	(33)	0		27	(60)	2	(4)	1	(2)	45
1995	3	(5)	1	(2)	47	(77)	6	(10)	4	(7)	61
1996	14	(20)	1	(1)	38	(55)	9	(13)	7	(10)	69
1997	10	(18)	0		37	(65)	3	(5)	7	(12)	57
1998	15	(22)	1	(1)	34	(51)	7	(10)	10	(15)	67
1999	11	(29)	2	(5)	21	(55)	1	(3)	3	(8)	38
2000	10	(40)	1	(4)	8	(32)	2	(8)	4	(16)	25
2001	13	(27)	3	(6)	23	(48)	5	(10)	4	(8)	48
2002	6	(18)	0		19	(58)	5	(15)	3	(9)	33
2003	0		0		4	(100)	0		0		4

In Abbildung 9 werden die oben beschriebenen Daten graphisch veranschaulicht. Dabei wurde die kumulierte Häufigkeit geteilt durch die Gesamtzahl an Fällen gegen die einzelnen Jahre aufgetragen. Stieg eine Kurve steil an, so gab es in diesem Zeitraum viele Ereignisse. Verließ eine Kurve eher flach, gab es wenige Ereignisse.

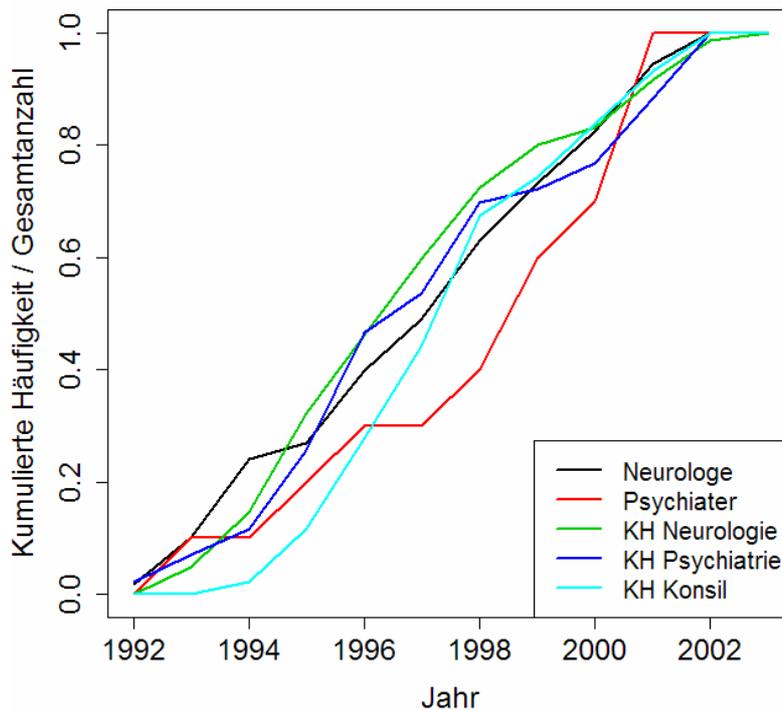


Abbildung 9: Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose stellte

Aus Tabelle 20 sowie Abbildung 10 geht hervor, dass auf der Ebene des Subtyps bei Patienten mit dem Subtyp MM-1 die fachärztliche Erstdiagnose überwiegend stationär in der Abteilung für Neurologie (60%) gestellt wurde, in absteigender Häufigkeit gefolgt von einem niedergelassenen Neurologen (19%), durch einen Konsiliarier (9%), in der Abteilung für Psychiatrie (8%) oder durch einen niedergelassenen Psychiater (2%). Bei 2% der Patienten war dies nicht bekannt. In der Gruppe mit dem Subtyp MM-2 wurde die fachärztliche Erstdiagnose oft stationär in der Abteilung für Neurologie gestellt (38%), häufig auch durch den ambulanten Neurologen (31%), stationär durch einen Konsiliarier (15%), durch einen niedergelassenen Psychiater oder stationär in der Abteilung für Psychiatrie (je 8%). Viele Patienten mit dem Subtyp MV-1 erhielten eine fachärztliche Erstdiagnose stationär in der Abteilung für Neurologie (55%), seltener durch einen niedergelassenen Neurologen beziehungsweise die Abteilung für Psychiatrie (je 18%) oder einen Konsiliarier für Neurologie bzw. Psychiatrie (9%). In der Gruppe mit dem Subtyp MV-2 erhielten Patienten sehr häufig eine erste Diagnose in der Abteilung für Neurologie (70%), seltener durch einen niedergelassenen Neurologen (15%), einen niedergelassenen Psychiater, durch eine Abteilung für Psychiatrie oder

durch einen stationär tätigen Konsiliarius (je 5%). Bei Patienten des Subtyps VV-1 wurde die fachärztliche Diagnose häufig durch einen niedergelassenen Neurologen (50%), seltener durch einen niedergelassenen Psychiater oder in der Abteilung für Psychiatrie (je 17%) gestellt. In 17% der Fälle war dies nicht eruierbar. Patienten mit dem Subtyp VV-2 erhielten fachärztliche Erstdiagnosen häufig in der Abteilung für Neurologie (60%) oder durch einen niedergelassenen Neurologen (24%), seltener konsiliarisch durch einen Facharzt (15%).

Tabelle 20: Subtyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten

Wer stellte die 1. fachärztl. Diagnose?	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Praxis Neurologe	25 (19)	4 (31)	2 (18)	3 (15)	3 (50)	6 (24)
Praxis Psychiater	2 (2)	1 (8)	0	1 (5)	1 (17)	0
KH neurologisch	78 (60)	5 (38)	6 (55)	14 (70)	0	15 (60)
KH psychiatrisch	10 (8)	1 (8)	2 (18)	1 (5)	1 (17)	0
KH Konsil Facharzt	12 (9)	2 (15)	1 (9)	1 (5)	0	4 (16)
Nicht bekannt	2 (2)	0	0	0	1 (17)	0
Neurologe Gesamt	103 (80)	9 (69)	8 (73)	17 (85)	3 (50)	21 (84)
Psychiater Gesamt	12 (9)	2 (15)	2 (18)	2 (10)	2 (33)	0
Konsil d. Facharzt	12 (9)	2 (15)	1 (9)	1 (5)	0	4 (16)

Legende: KH = Krankenhaus

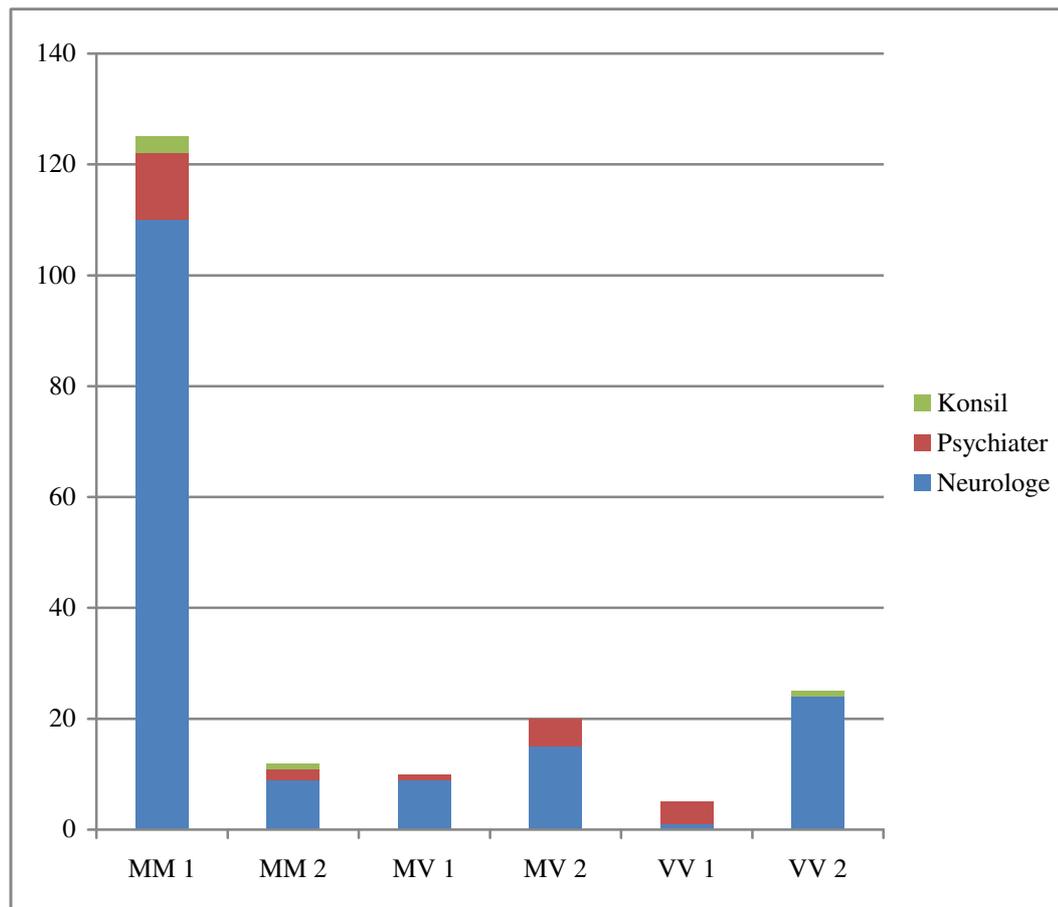


Abbildung 10: Subtyp: Unterteilung in neurologische bzw. psychiatrische Einrichtungen, die eine fachärztliche Erstdiagnose stellten

Dabei wurde auf die Unterteilung „ambulant“ oder „stationär“ aufgrund der Gruppengrößen verzichtet.

3.5.1 Sondergruppe der Patienten mit der Erstdiagnose „CJK“

Nachfolgend werden lediglich die 172 Patienten des Gesamtkollektivs näher betrachtet, bei denen bereits die fachärztliche Erstdiagnose „Creutzfeldt-Jakob-Krankheit“ lautete. Da es sich bei dieser Sondergruppe nur um einen Teil des Gesamtkollektivs handelte, erfolgte weder eine weitere Aufschlüsselung der Daten nach dem Prionprotein-Typ noch eine statistische Auswertung. In dieser Sondergruppe befanden sich 115 Patienten mit dem MM-Genotyp, unter denen bei 60 Patienten der Prionprotein-Typ 1 sowie bei drei Patienten der Prionproteintyp 2 bekannt war. In der MV-Gruppe mit 30 Patienten war bei 6 Patienten der Prionprotein-Typ 1, bei 2 Patienten der Prionprotein-Typ 2 nachgewiesen worden. In der VV-Gruppe mit 27 Patienten war lediglich bei 9 Patienten der Prionprotein-Typ 2 bekannt.

Aus Tabelle 21 geht hervor, dass bei jedem Genotyp in über 81% der Fälle die Diagnosestellung stationär in einer neurologischen Abteilung erfolgte. In absteigender

Häufigkeit (9% bis 13%) erhielten die Patienten die Diagnose stationär in einer psychiatrischen Abteilung. Selten wurde die Verdachtsdiagnose in einer neurologischen Praxis oder durch einen Konsiliarius im Krankenhaus geäußert. In einer psychiatrischen Praxis wurde diese Diagnose nicht gestellt.

Tabelle 21: Sondergruppe Patienten mit fachärztlicher Erstdiagnose „CJK“: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die diese Erstdiagnose stellten

Wer stellte die 1. fachärztliche Diagnose "CJK"?	MM n=115 (%)	MV n=30 (%)	VV n=27 (%)	Gesamt n=172 (%)
Praxis Neurologie	3 (3)	0	0	3 (2)
Praxis Psychiatrie	0	0	0	0
KH neurologisch	100 (87)	26 (87)	22 (81)	148 (86)
KH psychiatrisch	10 (9)	4 (13)	3 (11)	17 (10)
KH Konsil eines Facharztes	2 (2)	0	2 (7)	4 (2)

Legende: KH = Krankenhaus

In Tabelle 22 werden die oben genannten Zahlen im zeitlichen Verlauf von 1992 bis 2003 demonstriert. Unter Berücksichtigung der schwankenden Gruppengrößen ist erkennbar, dass mit Ausnahme des Jahres 1992 die fachärztliche Erstdiagnose „CJK“ durchgehend am häufigsten in einer neurologischen Abteilung im Krankenhaus gestellt wurde, an zweiter Stelle in einer psychiatrischen Abteilung. Ab dem Jahr 1996 erhielten Patienten die Erstdiagnose „CJK“ auch in einer Praxis für Neurologie oder in einer nicht-fachärztlichen Abteilung durch einen Konsiliarius für Neurologie oder Psychiatrie. Ab 2001 wurde die Diagnose mit einer Ausnahme nur noch in einer neurologischen Abteilung gestellt.

Tabelle 22: Sondergruppe Patienten mit fachärztlicher Erstdiagnose „CJK“: Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose „CJK“ stellte

Jahr	Praxis Neurologie		Praxis Psychiatrie		KH Neurologie		KH Psychiatrie		KH Konsil		Gesamtsumme / Jahr n
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1992	0		0		0		1	(100)	0	0	1
1993	0		0		6	(86)	1	(14)	0	0	7
1994	0		0		13	(87)	2	(13)	0	0	15
1995	0		0		32	(94)	2	(6)	0	0	34
1996	1	(4)	0		22	(79)	3	(11)	2	(7)	28
1997	0		0		27	(93)	2	(7)	0	0	29
1998	2	(9)	0		16	(73)	3	(14)	1	(5)	22
1999	0		0		10	(91)	1	(9)	0	0	11
2000	0		0		4	(67)	2	(33)	0	0	6
2001	0		0		9	(100)	0		0	0	9
2002	0		0		6	(86)	0		1	(14)	7
2003	0		0		3	(100)	0		0	0	3

3.6 Dauer zwischen Auftreten des ersten Symptoms und Erstdiagnose durch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie

Im Folgenden wurde die Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung durch einen Facharzt für Neurologie beziehungsweise Psychiatrie analysiert. Dabei ist zu beachten, dass viele Patienten bereits stationär behandelt wurden, ehe die erste Diagnose gestellt wurde, und dass die Krankheit individuell fortgeschritten war.

Aus Tabelle 23 wird ersichtlich, dass in der MM-Gruppe eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 25 Monaten gestellt wurde. Der Median betrug 3 Monate, bei einem Interquartilrange von 3 Monaten. In der MV-Gruppe wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 21 Monaten gestellt. Hier lag der Median bei 4 Monaten, bei einem Interquartilrange von 4 Monaten. In der VV-Gruppe erhielten Patienten eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 22 Monaten. Hier lag der Median bei 5 Monaten mit einem Interquartilrange von 3 Monaten. Der Interquartilrange gab hierbei das Streuungsmaß, also den Rahmen der Monate an, in dem sich 50% aller Patienten befanden. Für die Genotypen ergab sich ein signifikanter Unterschied für den Zeitpunkt einer ersten fachärztlichen Diagnose (p-Wert: <0,0001).

Tabelle 23: Genotyp: Dauer vom Erstsymptom bis zur ersten Facharzttdiagnose

Dauer vom Erstsymptom bis zur 1. Facharzttdiagnose (Monate)	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
1	28 (10)	4 (4)	2 (2)	34 (7)
2	80 (29)	18 (17)	15 (14)	113 (23)
3	59 (22)	14 (13)	20 (18)	93 (19)
4	25 (9)	21 (19)	13 (12)	59 (12)
5	23 (8)	10 (9)	19 (17)	52 (11)
6	10 (4)	9 (8)	13 (12)	32 (7)
7	12 (4)	9 (8)	9 (8)	30 (6)
8	9 (3)	5 (5)	2 (2)	16 (3)
9	3 (1)	1 (1)	2 (2)	6 (1)
10	5 (2)	1 (1)	1 (1)	7 (1)
11	5 (2)	6 (6)	3 (3)	14 (3)
12	1 (0,4)	4 (4)	2 (2)	7 (1)
13	1 (0,4)	1 (1)	0	2 (0,4)
14	1 (0,4)	1 (1)	0	2 (0,4)
16	0	0	1 (1)	1 (0,2)
17	0	1 (1)	0	1 (0,2)
20	0	1 (1)	0	1 (0,2)
21	0	1 (1)	0	1 (0,2)
22	0	0	1 (1)	1 (0,2)
25	1 (0,4)	0	0	1 (0,2)
Nicht bekannt	11 (4)	1 (1)	7 (6)	19 (4)
Median	3	4	5	
Interquartilrange	3	4	3	

Die Tabelle 24 zeigt, dass auf der Ebene des Subtyps in der Gruppe MM-1 eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 25 Monaten gestellt wurde. Der Median betrug 3 Monate, mit einem Interquartilrange von 2 Monaten. In der Gruppe MM-2 wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 10 Monaten gestellt. Der Median betrug 6 Monate, mit einem Interquartilrange von 7 Monaten. In der Gruppe MV-1 wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 2 Monaten, maximal nach 9 Monaten gestellt. Der Median betrug 3 Monate, mit einem Interquartilrange von 4 Monaten. In der Gruppe MV-2 wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 12 Monaten gestellt. Der Median betrug 4,5 Monate, mit einem Interquartilrange von 2 Monaten. In der Gruppe VV-1 wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 2 Monaten, maximal nach 6 Monaten gestellt. Der Median betrug 3 Monate, mit einem Interquartilrange von 2 Monaten. In der Gruppe VV-2 wurde eine erste fachärztliche Diagnose frühestens nach 1 Monat, maximal nach 12 Monaten gestellt. Der Median betrug 4 Monate, mit einem Interquartilrange von 3,5 Monaten. Der Interquartilrange gab auch hier das Streuungsmaß, also den Rahmen der Monate an, in dem sich 50%

aller Patienten befanden. Zusammenfassend ergab sich für die Subtypen ein signifikanter Unterschied für den Zeitpunkt der Diagnosestellung (p-Wert: 0,0002).

Tabelle 24: Subtyp: Dauer vom Erstsypom bis zur ersten Facharzttdiagnose

Dauer (Monate)	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
1	14 (11)	2 (15)	0	1 (5)	0	1 (4)
2	42 (33)	2 (15)	5 (45)	0	1 (17)	4 (16)
3	32 (25)	1 (8)	0	2 (10)	2 (33)	6 (24)
4	8 (6)	0	1 (9)	7 (35)	0	1 (4)
5	12 (9)	1 (8)	0	4 (20)	1 (17)	2 (8)
6	3 (2)	2 (15)	2 (18)	2 (10)	1 (17)	3 (12)
7	4 (3)	1 (8)	0	1 (5)	0	2 (8)
8	3 (2)	0	2 (18)	0	0	1 (4)
9	0	3 (23)	1 (9)	0	0	1 (4)
10	3 (2)	1 (8)	0	0	0	1 (4)
11	3 (2)	0	0	1 (5)	0	0
12	1 (1)	0	0	2 (10)	0	1 (4)
14	1 (1)	0	0	0	0	0
25	1 (1)	0	0	0	0	0
N. b.	2 (2)	0	0	0	1 (17)	2 (8)
Median	3	6	3	4,5	3	4
Interquartilrange	2	7	4	2	2	3,5

Legende: N. b. = Nicht bekannt

3.6.1 Sondergruppe der Patienten mit der Erstdiagnose „CJK“

In Tabelle 25 ist erneut nur die Sondergruppe der 172 Patienten mit der fachärztlichen Erstdiagnose „CJK“ dargestellt (Erläuterungen hierzu siehe auch Absatz 3.5). Innerhalb dieser Gruppe erhielt der Großteil der Patienten die Diagnose nach wenigen Monaten. So lautete z.B. in knapp 50% der Fälle bereits nach 3 Monaten die fachärztliche Erstdiagnose „CJK“. Nur selten wurde die Diagnose nach mehr als 10 Monaten gestellt.

Tabelle 25: Sondergruppe Patienten mit Erstdiagnose „CJK“: Dauer vom Erstsypptom bis zur ersten Facharzttdiagnose „CJK“

Dauer (Monate)	MM		MV		VV		Gesamt	
	n=115	(%)	n=30	(%)	n=27	(%)	n=172	(%)
1	1	(1)	1	(3)	0		2	(1)
2	26	(23)	7	(23)	1	(4)	34	(20)
3	37	(32)	6	(20)	3	(11)	46	(27)
4	17	(15)	5	(17)	4	(15)	26	(15)
5	13	(11)	0		5	(19)	18	(10)
6	5	(4)	1	(3)	3	(11)	9	(5)
7	6	(5)	4	(13)	6	(22)	16	(9)
8	4	(3)	3	(10)	1	(4)	8	(5)
9	1	(1)	1	(3)	1	(4)	3	(2)
10	1	(1)	0		1	(4)	2	(1)
11	1	(1)	0		0		1	(1)
12	1	(1)	0		1	(4)	2	(1)
14	1	(1)	1	(3)	0		2	(1)
21	0		1	(3)	0		1	(1)
25	1	(1)	0		0		1	(1)

3.7 Die erste fachärztliche Diagnose

Die erste fachärztliche Diagnose durch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie fiel je nach Erkrankungsstadium zum Diagnosezeitpunkt unterschiedlich aus.

Wie in Tabelle 26 sowie Abbildung 11 demonstriert, lautete in der Gruppe der MM-Patienten die erste Diagnose in 42% der Fälle CJK, gefolgt von rein deskriptiven Diagnosen (16%), Erkrankungen vaskulärer Genese (11%), psychiatrischen Erkrankungen (10%) oder ZNS-Erkrankungen entzündlicher Genese (6%). Seltener wurde eine Erkrankung aus der Gruppe „andere Diagnosen“ (4%), Morbus Alzheimer (3%), Morbus Parkinson (2%), eine Erkrankung paraneoplastischer oder tumoröser Genese, Erkrankung metabolischer Genese (je 1%) oder Multisystematrophie (0,4%) diagnostiziert. In 4% der Fälle war die Erstdiagnose nicht bekannt. Bei Patienten mit dem MV-Genotyp lautete die häufigste Diagnose CJK (28%), gefolgt von rein deskriptiven Diagnosen (25%) und psychiatrischen Diagnosen (10%). In jeweils 6% hieß die Diagnose M. Alzheimer, Erkrankung vaskulärer beziehungsweise entzündlicher Genese oder gehörte zu der Gruppe „andere Diagnosen“. Gelegentlich hieß die Diagnose Multisystematrophie (5%), Morbus Parkinson (4%), Erkrankung paraneoplastischer oder tumoröser Ätiologie oder Erkrankung metabolischer Genese (je 2%). In 1% der Fälle blieb die Erstdiagnose unbekannt. In der Gruppe VV wurde am häufigsten eine CJK (25%) diagnostiziert, gefolgt von rein deskriptiven Diagnosen (24%), psychiatrischen Erkrankungen oder einer Erkrankung vaskulärer Genese (jeweils

12%), einer Erkrankung entzündlicher Genese (6%), Erkrankungen aus der Gruppe „andere Diagnosen“ (5%), Morbus Parkinson, Krankheit paraneoplastischer oder tumoröser Art (je 4%), Morbus Alzheimer (3%), Multisystematrophie oder Erkrankung metabolischer Art (je 2%). In 3% der Fälle blieb die Diagnose unbekannt.

Tabelle 26: Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose

Fachärztliche Erstdiagnose	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
CJK / Prionerkrankung	115 (42)	30 (28)	27 (25)	172 (35)
Rein deskriptiv*	44 (16)	27 (25)	26 (24)	97 (20)
Vaskulär	30 (11)	7 (6)	13 (12)	50 (10)
Psychiatrisch*	26 (10)	11 (10)	13 (12)	50 (10)
Entzündlich	16 (6)	6 (6)	7 (6)	29 (6)
Andere Diagnosen*	11 (4)	7 (6)	6 (5)	24 (5)
M. Alzheimer	9 (3)	6 (6)	3 (3)	18 (4)
M. Parkinson	5 (2)	4 (4)	4 (4)	13 (3)
Paraneoplastisch/Tumorös	3 (1)	2 (2)	4 (4)	9 (2)
Metabolische Genese	3 (1)	2 (2)	2 (2)	7 (1)
Multisystematrophie	1 (0,4)	5 (5)	2 (2)	8 (2)
Nicht bekannt	11 (4)	1 (1)	3 (3)	15 (3)

Legende: M. = Morbus; die mit * gekennzeichneten Diagnosen werden in Tabelle 26 bis 28 aufgeschlüsselt

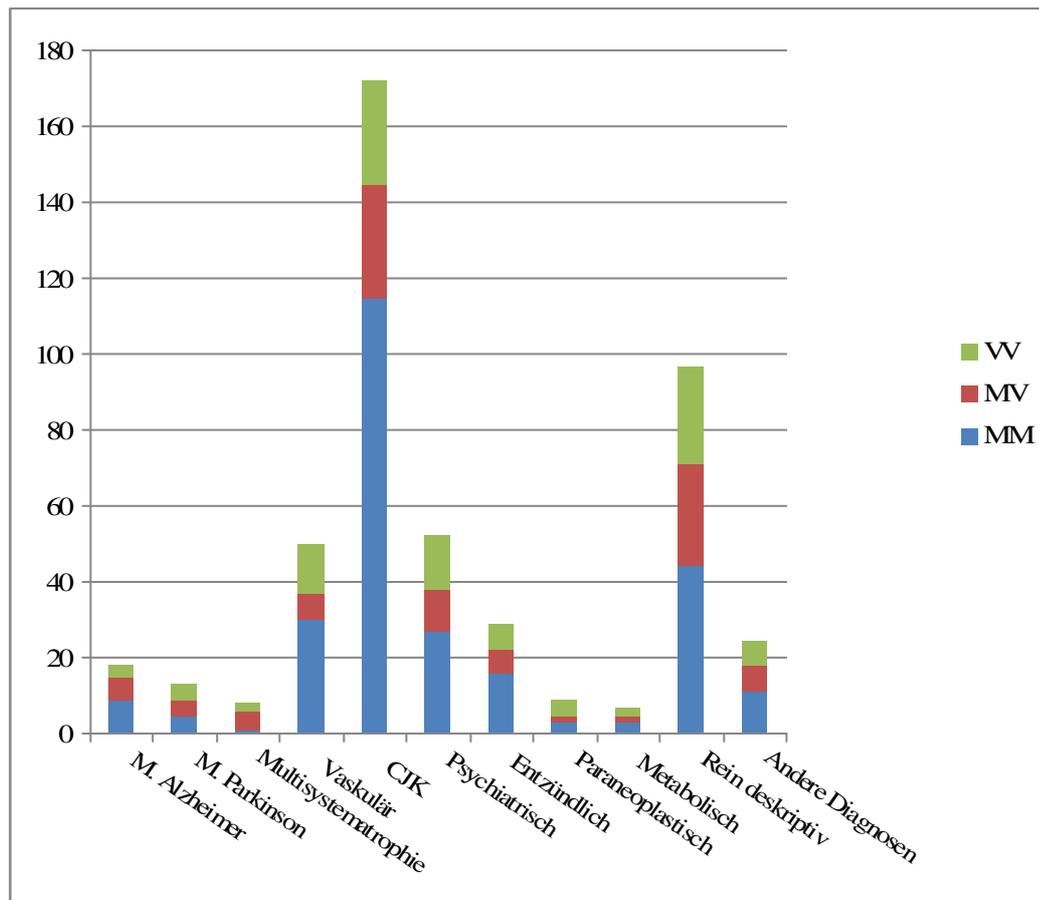


Abbildung 11: Genotyp: Graphische Darstellung der fachärztlichen Erstdiagnosen

In Tabelle 27 ist die Verteilung der fachärztlichen Erstdiagnosen im zeitlichen Verlauf abgebildet. In den Jahren 1993 bis 1999 sowie im Jahr 2003 lautete die häufigste fachärztliche Erstdiagnose CJK, insbesondere sehr häufig in den Jahren 1995 bis 1997. In den Jahren 2000 bis 2002 überwog der Anteil rein deskriptiver Diagnosen. Am zweithäufigsten wurden im Jahr 1993 Diagnosen vaskulärer Genese, in den nachfolgenden Jahren rein deskriptive Diagnosen und ab dem Jahr 2000 die CJK genannt. Im Jahr 2003 wurde am zweithäufigsten eine entzündliche Erkrankung vermutet.

Tabelle 27: Verteilung der fachärztlichen Erstdiagnosen im zeitlichen Verlauf

Jahr	M. Alzheimer		M. Parkinson		MSA		Vaskulär		CJK		Psychia- trisch		Entzünd- lich		Paraneo- plastisch		Meta- bolisch		Rein deskriptiv		Andere Diagnose		Summe der Diagnosen
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1992	0		0		0		0		1	(33)	0		0		1	(33)	0		1	(33)	0		3
1993	1	(4)	0		1	(4)	6	(24)	7	(28)	1	(4)	3	(12)	0		0		4	(16)	2	(8)	25
1994	2	(5)	1	(2)	1	(2)	4	(9)	15	(34)	3	(7)	5	(11)	2	(5)	0		10	(23)	1	(2)	44
1995	2	(3)	2	(3)	0		5	(8)	34	(56)	4	(7)	3	(5)	0		0		7	(11)	4	(7)	61
1996	2	(3)	1	(1)	1	(1)	7	(10)	28	(41)	11	(16)	4	(6)	0		1	(1)	13	(19)	1	(1)	69
1997	3	(5)	1	(2)	0		5	(9)	29	(51)	5	(9)	3	(5)	1	(2)	1	(2)	7	(12)	2	(4)	57
1998	3	(4)	0		1	(1)	4	(6)	22	(33)	9	(13)	6	(9)	1	(1)	2	(3)	14	(21)	5	(7)	67
1999	2	(5)	2	(5)	1	(3)	3	(8)	11	(29)	7	(18)	2	(5)	0		0		9	(24)	1	(3)	38
2000	0		0		0		4	(16)	6	(24)	2	(8)	0		1	(4)	1	(4)	8	(32)	3	(12)	25
2001	1	(2)	2	(4)	2	(4)	7	(16)	9	(19)	5	(11)	1	(2)	1	(2)	2	(4)	15	(32)	2	(4)	47
2002	2	(6)	3	(9)	1	(3)	3	(9)	7	(21)	3	(9)	1	(3)	2	(6)	0		8	(24)	3	(9)	33
2003	0		0		0		0		3	(75)	0		1	(25)	0		0		0		0		4

Legende: M. = Morbus, MSA = Multisystematrophie

Die Abbildungen 12a und 12b geben die oben bereits erläuterten Daten graphisch wieder. Dabei wurde die kumulierte Häufigkeit geteilt durch die Gesamtzahl an Fällen gegen die einzelnen Jahre aufgetragen. Je steiler eine Kurve verlief, desto mehr Ereignisse gab es in diesem Zeitraum. Aufgrund der Vielzahl an Diagnosen wurden die Kurven auf zwei Diagramme verteilt.

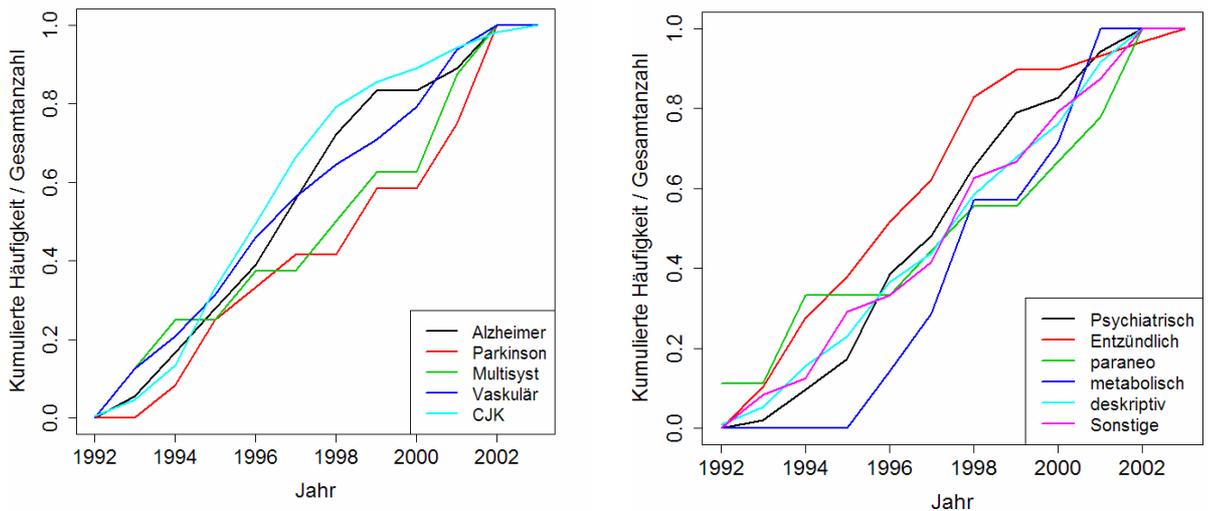


Abbildung 12a und 12b: Genotyp: Zeitliche Darstellung, wie häufig einzelne Erstdiagnosen in den verschiedenen Jahrgängen genannt wurden

Die im Einzelnen genannten fachärztlichen Erstdiagnosen, die unter „psychiatrisch“, „rein deskriptiv“ oder „andere Diagnosen“ zusammengefasst wurden, wurden in den folgenden Tabellen 28 bis 30 aufgeführt.

Tabelle 28: Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „psychiatrisch“ im Einzelnen

„Psychiatrisch“	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)
Panikattacke	0	1 (1)	0
Psychose	11 (4)	3 (3)	2 (2)
Depression	10 (4)	5 (5)	5 (5)
Konversion, psychosomatisch	5 (2)	2 (2)	6 (5)

Tabelle 29: Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „rein deskriptiv“ im Einzelnen

„Rein deskriptiv“	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)
Hirnorganisches Psychosyndrom	12 (4)	5 (5)	2 (2)
Demenz-Syndrom	14 (5)	8 (7)	8 (7)
Myoklonisches Syndrom	1 (0,4)	0	0
Visuelle Agnosie	2 (1)	0	0
Hemiparese, spastisch	2 (1)	0	0
Enzephalopathie	2 (1)	3 (3)	2 (2)
Opticusatrophie	0	1 (1)	0
Läsion im afferenten somatosensiblen System	0	0	1 (1)
Hyperkinese/Koordinationsstörung der Hand	1 (0,4)	1 (1)	0
Extrapyramidale Bewegungsstörung	1 (0,4)	0	0
Schwankschwindel unklarer Ätiologie	0	0	1 (1)
Progredient temporobasales Geschehen	1 (0,4)	0	0
Wesensänderung unklarer Ätiologie	0	2 (2)	0
Zerebellär	6 (2)	7 (6)	10 (9)
Myalgisches Syndrom	1 (0,4)	0	0
Aphasie	1 (0,4)	0	0
Neurodegenerativer Prozess	0	0	1 (1)
Ausschluss einer neurologischen Erkrankung	0	0	1 (1)

Tabelle 30: Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „andere Diagnosen“ im Einzelnen

„Andere Diagnosen“	MM		MV		VV	
	n=274 (%)		n=108 (%)		n=110 (%)	
Pseudobulbärparalyse	0		0		1	(1)
Zerebrale Systemdegeneration	3	(1)	0		3	(3)
Wurzelreizsyndrom	2	(1)	0		0	
Polyneuropathie	0		3	(3)	0	
BG-Degeneration m. d. E.	0		1	(1)	0	
Leukenzephalopathie	0		0		1	(1)
Frontalhirnsyndrom	1	(0,4)	0		0	
Benzodiazepinentzugsdelir	0		1	(1)	0	
Cupulolithiasis mit p. L.	2	(1)	1	(1)	0	
Neuritis (vestibularis, trigemini)	1	(0,4)	0		1	(1)
Spannungskopfschmerz	0		1	(1)	0	
Epilepsie	2	(1)	0		0	

Legende: BG-Degeneration m. d. E. = Basalgangliendegeneration mit dementieller Entwicklung, p. L. = paroxysmalem Lagerungsschwindel

Aus Tabelle 31 geht hervor, dass hinsichtlich der Subtypen bei Patienten mit dem Subtyp MM-1 die häufigste fachärztliche Erstdiagnose CJK (47%) lautete, gefolgt von Diagnosen aus dem vaskulären Formenkreis oder rein deskriptiven Diagnosen (je 12%) sowie psychiatrischen Erkrankungen (11%). Auch genannt wurden Erkrankungen aus der Gruppe „andere Diagnosen“ (6%), entzündlicher Ätiologie (4%), und zu jeweils 2% Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Erkrankung paraneoplastischer oder tumoröser Genese oder metabolischer Genese. In 2% der Fälle war die Erstdiagnose nicht eruierbar. In der Gruppe MM-2 waren die meisten Diagnosen rein deskriptiv (31%), gefolgt von der Diagnose CJK oder Morbus Alzheimer (je 23%). Des Weiteren wurden zu jeweils 8% Morbus Parkinson, Multisystematrophie oder psychiatrische Erkrankung genannt. Unter allen Subtypen wurde am häufigsten beim MV-1-Subtyp die Diagnose CJK (55%) gestellt. Des Weiteren stammten bei diesem Subtyp die Diagnosen aus dem entzündlichen Formenkreis (18%), seltener aus dem vaskulären Formenkreis, waren rein deskriptiv oder aus der Gruppe „andere Diagnosen“ (je 9%). Bei den Patienten mit dem Subtyp MV-2 wurde zu jeweils 15% die Diagnose einer Multisystematrophie, einer psychiatrischen Erkrankung, eine rein deskriptive Diagnose oder eine „andere Diagnose“ gestellt. Eine CJK sowie ein Morbus Parkinson wurden in 10% diagnostiziert, seltener ein Morbus Alzheimer, eine Erkrankung vaskulärer Genese, paraneoplastischer oder tumoröser Genese oder metabolischer Genese (jeweils 5%). Unter den VV-1-Patienten wurde meist eine psychiatrische (50%) Diagnose, dann zu gleichen Teilen die Diagnose einer Erkrankung vaskulärer Genese oder eine rein deskriptive Diagnose (je 17%) gestellt. In 17% der Fälle war die Erstdiagnose nicht

bekannt. In der Gruppe der VV-2-Patienten lautete die Diagnose in 36% der Fälle CJK. In 16% stammte die Diagnose aus der Gruppe der entzündlich bedingten Erkrankungen, in 12% aus der Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen, der vaskulär bedingten Erkrankungen oder der rein deskriptiven Diagnosen und lautete in jeweils 4% Morbus Parkinson oder Multisystematrophie. In 4% der Fälle war die Erstdiagnose nicht bekannt. Die unter „psychiatrische Diagnose“, „rein deskriptive Diagnose“ oder „andere Diagnosen“ zusammengefassten Diagnosen wurden in den Tabellen 32 bis 34 im Einzelnen aufgeführt.

Tabelle 31: Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose

Fachärztliche Erst-diagnose	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
CJK	60 (47)	3 (23)	6 (55)	2 (10)	0	9 (36)
Rein deskriptiv*	15 (12)	4 (31)	1 (9)	3 (15)	1 (17)	3 (12)
Psychiatrisch*	14 (11)	1 (8)	0	3 (15)	3 (50)	3 (12)
Vaskulär	15 (12)	0	1 (9)	1 (5)	1 (17)	3 (12)
M. Alzheimer	3 (2)	3 (23)	0	1 (5)	0	0
Entzündlich	5 (4)	0	2 (18)	0	0	4 (16)
Andere Diagnose*	8 (6)	0	1 (9)	3 (15)	0	0
MSA	0	1 (8)	0	3 (15)	0	1 (4)
M. Parkinson	2 (2)	1 (8)	0	2 (10)	0	1 (4)
Metabolische Genese	3 (2)	0	0	1 (5)	0	0
Paraneopl. / Tumorös	2 (2)	0	0	1 (5)	0	0
Nicht bekannt	2 (2)	0	0	0	1 (17)	1 (4)

Legende: M. = Morbus, MSA = Multisystematrophie; die mit * gekennzeichneten Diagnosen werden in Tabelle 32 bis 34 aufgeschlüsselt

Tabelle 32: Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „psychiatrisch“ im Einzelnen

„Psychiatrisch“	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Panikattacke	0	0	0	1 (5)	0	0
Psychose	7 (5)	0	0	0	1 (17)	0
Depression	5 (4)	1 (8)	0	1 (5)	1 (17)	2 (8)
Konversion	2 (2)	0	0	1 (5)	1 (17)	1 (4)

Tabelle 33: Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „rein deskriptiv“ im Einzelnen

„Rein deskriptiv“	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
HOPS	5 (4)	2 (15)	0	0	0	0
Demenz-Syndrom	4 (3)	1 (8)	0	1 (5)	1 (17)	1 (4)
Visuelle Agnosie	1 (1)	0	0	0	0	0
Hemiparese, spastisch	1 (1)	0	0	0	0	0
Enzephalopathie	2 (2)	0	0	1 (5)	0	0
Läsion im a. s. S.	0	0	0	0	0	1 (4)
Zerebellär	2 (2)	0	1 (9)	1 (5)	0	1 (4)
Aphasie	0	1 (8)	0	0	0	0

Legende: HOPS = Hirnorganisches Psychosyndrom; a. s. S. = afferenten somatosensiblen System

Tabelle 34: Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „andere Diagnosen“ im Einzelnen

„Andere Diagnosen“	MM-1 n=129(%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Zerebrale Systemdegeneration	2 (2)	0	0	0	0	0
Wurzelreizsyndrom	2 (2)	0	0	0	0	0
Polyneuropathie	0	0	1 (9)	1 (5)	0	0
Frontalhirnsyndrom	1 (1)	0	0	0	0	0
Benzodiazepin-entzugsdelir	0	0	0	1 (5)	0	0
Cupulolithiasis mit p. L.	1 (1)	0	0	1 (5)	0	0
Neuritis (vestibularis, trigemini)	1 (1)	0	0	0	0	0
Epilepsie	1 (1)	0	0	0	0	0

Legende: p. L. = paroxysmalem Lagerungsschwindel

3.8 Wer meldet die Patienten an das CJK-Surveillance-Zentrum?

Wenn bei einem Patienten der Verdacht einer CJK geäußert worden war, konnte dieser dem CJK-Surveillance-Zentrum in Göttingen gemeldet werden.

Wie in Tabelle 35 dargestellt, erfolgte in der Gruppe MM die Meldung an das NRZ Göttingen in 84% durch Neurologen, wesentlich seltener durch Psychiater (9%). In 4% der Fälle war die Meldung nicht mehr nachvollziehbar, in über 2% der Fälle teilten Allgemeinmediziner, Internisten und Pathologen den Verdachtsfall mit.

Bei Patienten mit dem MV-Genotyp stammte die Meldung hingegen in 76% der Fälle von Neurologen und in 19% der Fälle von Psychiatern. In 3% der Fälle war die

Informationsquelle nicht mehr eruierbar, in 2% meldeten Allgemeinmediziner und Angehörige den Verdachtsfall. Innerhalb der Gruppe VV meldeten in 79% der Fälle Neurologen, in 15% Psychiater den Verdachtsfall. In 4% erfolgte die Mitteilung durch Allgemeinmediziner und Internisten oder nicht näher bezeichnete Personen an das NRZ, in 2% war die Meldungsherkunft unbekannt

Tabelle 35: Genotyp: Person, durch die die Meldung an das NRZ Göttingen erfolgt

Meldende Person	MM n=274 (%)	MV n=108 (%)	VV n=110 (%)	Gesamt n=492 (%)
Neurologe	231 (84)	82 (76)	87 (79)	400 (81)
Psychiater	26 (9)	21 (19)	17 (15)	64 (13)
Allgemeinmediziner	2 (1)	1 (1)	2 (2)	5 (1)
Angehörige	0	1 (1)	0	1 (0,2)
Internist	1 (0,4)	0	1 (1)	2 (0,4)
(Neuro-) Pathologe	2 (1)	0	0	2 (0,4)
Andere (Nicht näher bezeichnet)	0	0	1 (1)	1 (0,2)
Nicht bekannt	12 (4)	3 (3)	2 (2)	17 (3)

Aus Tabelle 36 geht hervor, dass das NRZ Göttingen die Meldung eines CJK-Verdachtsfalles im Untersuchungszeitraum jährlich in über 76% der Fälle durch einen Neurologen erhielt, im Jahr 2002 sogar in 91% der Fälle. Am zweithäufigsten erfolgte die Meldung durch Psychiater, insbesondere in den Jahren 2000 und 2003 mit 24% bzw. 20% der Fälle. Die Meldung von anderen Personen erfolgte deutlich seltener.

Tabelle 36: Zeitliche Darstellung der Meldungen an das NRZ Göttingen

Jahr	Neurologe		Psychiater		Allgemein- mediziner		Angehörige		Internist		(Neuro-) Pathologe		Andere		Unbekannt		Gesamt		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1993	18	(78)	3	(13)	0		0		0		1	(4)	0		1	(4)			23
1994	40	(78)	7	(14)	0		1	(2)	1	(2)	0		0		2	(4)			51
1995	51	(81)	6	(10)	2	(3)	0		0		0		0		4	(6)			63
1996	60	(85)	6	(8)	0		0		0		0		0		5	(7)			71
1997	48	(76)	10	(16)	0		0		0		1	(2)	0		4				63
1998	50	(82)	8	(13)	2	(3)	0		0		0		1	(2)	0				61
1999	38	(81)	8	(17)	1	(2)	0		0		0		0		0				47
2000	16	(76)	5	(24)	0		0		0		0		0		0				21
2001	40	(83)	6	(13)	0		0		1	(2)	0		0		1	(2)			48
2002	31	(91)	3	(9)	0		0		0		0		0		0				34
2003	8	(80)	2	(20)	0		0		0		0		0		0				10

Abbildung 13 gibt die oben beschriebenen Daten graphisch wieder. Dabei wurde die kumulierte Häufigkeit geteilt durch die Gesamtzahl an Fällen gegen die einzelnen Jahre aufgetragen. Je steiler eine Kurve verlief, desto mehr Ereignisse gab es in diesem Zeitraum.

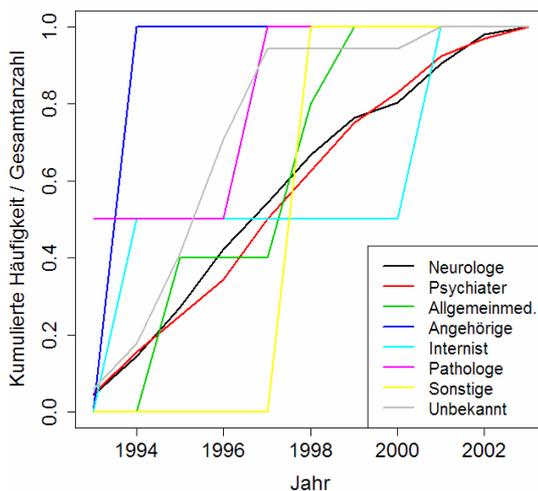


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Meldungen an das NRZ Göttingen im zeitlichen Verlauf

Hinsichtlich der Subtypen (Tabelle 37) wurde in der Gruppe MM-1 der Verdachtsfall in 85% der Fälle durch Neurologen, in 9% durch Psychiater an das Surveillance-Zentrum gemeldet. In 3% war die Meldungsherkunft nicht mehr eruierbar, in 2% erfolgte sie durch Allgemeinmediziner. In der Gruppe MM-2 erhielt das NRZ Göttingen die Mitteilung nur in 69% von Neurologen, jedoch in 15% von Psychiatern, in jeweils 8% der Fälle von anderen Personen oder von Personen unbekannter Herkunft. In der Gruppe MV-1 erfuhr das Surveillance-Zentrum in sogar 90% der Fälle von Neurologen, in 10% der Fälle von Psychiatern von dem Verdachtsfall. In der Gruppe MV-2 erfolgte die Verdachtsmeldung zu 75% von Neurologen, zu 25% von Psychiatern. In der Gruppe VV-1 kamen sogar 67% der Meldungen von Psychiatern, nur 17% der Meldungen von Neurologen, in 17% der Fälle war die Herkunft nicht eruierbar. In der Gruppe VV-2 stammten 96% der Meldungen von Neurologen, in 4% der Fälle von einem Allgemeinmediziner.

Tabelle 37: Subtyp: Person, durch die die Meldung an das NRZ Göttingen erfolgt

Meldende Person	MM-1 n=129 (%)	MM-2 n=13 (%)	MV-1 n=11 (%)	MV-2 n=20 (%)	VV-1 n=6 (%)	VV-2 n=25 (%)
Neurologe	110 (85)	9 (69)	10 (91)	15 (75)	1 (17)	24 (96)
Psychiater	12 (9)	2 (15)	1 (9)	5 (25)	4 (67)	0
Allgemeinmediziner	2 (2)	0	0	0	0	1 (4)
(Neuro-) Pathologe	1 (1)	1 (8)	0	0	0	0
Nicht bekannt	4 (3)	1 (8)	0	0	1 (17)	0

4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die initiale Symptomatik in den Subtypen der sporadischen CJK und die damit verbundene ärztliche Behandlung näher zu untersuchen. Hierzu wurden unter anderem die klinische Symptomatik in den ersten beiden Krankheitswochen und die ärztliche Betreuung analysiert.

4.1 Verteilung von Alter und Geschlecht in den molekularen Subtypen der sCJK

Die vorliegende Studie beinhaltet mit 70% des Gesamtkollektivs einen großen Anteil neuropathologisch gesicherter Fälle, die übrigen Fälle galten als wahrscheinliche CJK-Fälle. Der im Vergleich zu anderen Studien hohe Anteil neuropathologisch gesicherter CJK-Fälle resultierte aus der Tatsache, dass im Rahmen der epidemiologischen Studie durch das NRZ Göttingen bei vielen verstorbenen Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer CJK eine Obduktion durchgeführt worden ist. Hierdurch konnten viele „mögliche“ oder „wahrscheinliche“ CJK-Verdachtsfälle als ein neuropathologisch „gesicherter“ Fall klassifiziert werden. Dadurch ergaben sich Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit mit anderen Studien, welche z.B. nur wenige neuropathologisch gesicherte Fälle oder sogar „mögliche“ CJK-Fälle in die Studie eingeschlossen (Gao et al. 2011) oder ein deutlich kleineres Patientenkollektiv diskutiert haben (Rabinovici et al. 2006; Stoeck et al. 2008).

In der genetischen Aufschlüsselung des Patientenkollektivs stellte sich der MM-Sybtyp mit 56% im Vergleich zum MV- und VV-Subtyp (jeweils 22%) als der häufigste Subtyp dar. Damit lagen unsere Daten etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen MM-Frequenz (64 bis 81%) (Palmer et al. 1991; Will et al. 1998; Lampe et al. 1999). Bezüglich der Prionproteintypen stimmte die Häufigkeit in unserem Kollektiv (MM-1 63%, MV-1 5%, MM-2 6%, MV-2 10%, VV-1 3%, VV-2 12%) mit größeren Studien überein (MM-1/MV-1 70%, MM-2 4%, MV-2 9%, VV-1 1%, VV-2 16%) (Parchi et al. 1999). Während in den meisten Studien mehr Männer als Frauen an sCJK erkrankt waren (Ratio 1,3-2,4:1) (WHO. Geneva 2003; Stoeck et al. 2008; Appleby et al. 2009; Gao et al. 2011), überwogen in unserem Gesamtkollektiv Frauen mit einem Anteil von 61% (Ratio Frauen:Männer 1:0,64), wobei auf Ebene der Prionproteintypen in einigen Gruppen (MM-2 62%, MV-1 55%, VV-1 83%) das männliche Geschlecht überwog. Eine mögliche Ursache für unsere abweichende Geschlechterverteilung könnte das

größere Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien darstellen. Allerdings ergab sich auch aus unseren Daten kein signifikanter Unterschied für die Geschlechterverteilung.

Das Erkrankungsalter lag in unserem Kollektiv zwischen 19 und 90 Jahren mit einem Mittelwert über 60 Jahren. Auch wenn die CJK überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt, konnten wir ebenso wie andere Studien demonstrieren, dass Patienten bereits vor dem 40. Lebensjahr an einer CJK erkranken können (Parchi et al. 1999; Boesenberg et al. 2005). Das Erkrankungsalter variierte in unserer Studie signifikant in Abhängigkeit vom Polymorphismus am Codon 129 (p-Wert: 0,0001726). Mit dem MM-Genotyp war ein höheres Erkrankungsalter (Mittelwert 65,9 Jahre) verbunden als mit dem MV-Genotyp (Mittelwert 63 Jahre) oder dem VV-Genotyp (Mittelwert 61,6 Jahre). Die Subgruppenanalyse nach dem Prionprotein-Typ ergab das durchschnittlich jüngste Erkrankungsalter für VV-1-Patienten (39 Jahre, Spannweite 19 bis 55 Jahre), dann folgten mit großem Abstand die übrigen Gruppen (Mittelwerte für MV-2 62 Jahre, MV-1 63,4 Jahre, VV-2 64 Jahre, MM-1 66,2 Jahre, MM-2 67,5 Jahre). Dieses stimmte mit anderen Studien überein, die ebenfalls bei VV-1-Patienten das niedrigste Manifestationsalter feststellten (Parchi et al. 1999; Stoeck et al. 2005). Das höchste Erkrankungsalter boten in unserer Studie MM-2-Patienten (Mittelwert 67,5 Jahre). Damit wichen unsere Zahlen von Studienergebnissen von Parchi et al. ab, welcher in seiner Studie nach zusätzlicher Unterteilung in den kortikalen und thalamischen MM-2-Typ ein Erkrankungsalter von 64,3 Jahren für den MM2-kortikalen Typ beziehungsweise 52,3 Jahren für den MM2-thalamischen Typ angegeben hat (Parchi et al. 1999).

4.2 Prodromalsymptome der CJK

In unserem Gesamtkollektiv berichteten 48 Patienten (9,8%) von unspezifischen Prodromalsymptomen im Frühstadium der CJK, die den neurologischen, psychiatrischen oder neuropsychologischen Symptomen vorausgingen. Andere Studien beobachteten in bis zu einem Drittel der CJK-Fälle Prodromalsymptome, wobei jedoch die Definition, welche Krankheitsanzeichen in der Gruppe der Prodromalsymptome zu subsumieren waren, variierte (Brown et al. 1994; Wadsworth et al. 2003). Während wir beispielsweise die Depression zu den psychiatrischen Erstsymptomen zählten, galt die Depression in anderen Studien als ein Prodromalsymptom (Wadsworth et al. 2003).

Bisher gab es keine größeren Untersuchungen bezüglich der prozentualen Verteilung der Prodromalsymptome in den Prionproteinsubtypen. In der Subgruppenanalyse unserer Studie wiesen MM-Patienten die größte Vielfalt und Anzahl der Prodromalsymptome auf, beklagten insbesondere Kopfschmerzen und Müdigkeit. MV-Patienten berichteten eher eine allgemeine Müdigkeit und ein nicht näher zu spezifizierendes „komisches Gefühl“ oder „Summen im Kopf“. VV-Patienten beklagten sich eher über Kopfschmerzen und ein „komisches Gefühl“. Unter den Subtypen klagten am häufigsten MM-1- und MV-1-Patienten über verschiedene Frühsymptome, wobei MM-1-Subtypen eher über Kopfschmerz, Müdigkeit und eine gestörte Schlaf-Wach-Rhythmik, MV-1-Subtypen eher von Müdigkeit und „komischen Gefühlen“ im Kopf berichteten. Der MM-2-Subtyp gab Müdigkeit an, der VV-2-Subtyp Kopfschmerzen. Es fiel auf, dass Patienten mit dem MV-2- und VV-1-Subtyp diese Symptome nicht angaben. Eine Signifikanz konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen jedoch nicht hergeleitet werden. Ebenso konnten keine eindeutigen Ursachen für diese Symptome und kein kausaler Zusammenhang zu den nachfolgenden spezifischen Symptomen erarbeitet werden. Hier bleibt abzuwarten, ob zukünftige Studien einen Zusammenhang zwischen allgemeinen und spezifischen Krankheitssymptomen herleiten können.

4.3 Neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Erstsymptome der CJK

Der Vergleich der hier vorliegenden Studie mit anderen Studien wurde durch das jeweilige Studiendesign erschwert. Frühere Studien interpretierten jene Symptome als Frühsymptome, die zu dem Zeitpunkt einer ärztlichen Untersuchung vorlagen (Will und Matthews 1984; Brown et al. 1986). Parchi beschrieb Frühsymptome als solche, die während des ersten Quartals der durchschnittlichen Krankheitsdauer in der jeweiligen Gruppe auftraten (Parchi et al. 1999). In anderen Studien wurde der Zeitraum für das Auftreten der Frühsymptome nicht näher definiert (Rabinovici et al. 2006; Stoeck et al. 2008; Gao et al. 2011).

Auch die Anzahl der erfassten Erstsymptome variierte zwischen den Studien. Rabinovici et al. befassten sich mit maximal drei gleichzeitig aufgetretenen Frühsymptomen, während in anderen Studien die Anzahl von Frühsymptomen nicht begrenzt wurde (Rabinovici et al. 2006; Stoeck et al. 2008; Gao et al. 2011).

Ein näherer Vergleich mit aktuellen Daten gestaltete sich schwierig, weil in anderen Studien eine molekulargenetische Unterteilung des Gesamtkollektivs fehlte (Rabinovici et al. 2006; Gao et al. 2011). Als sich Gao et al. im Jahr 2011 mit Frühsymptomen der CJK in China befassten, bestand ihr Kollektiv überwiegend aus Han-Chinesen und beinhaltete sowohl Patienten mit einer sporadischen CJK als auch mit einer genetischen Prionerkrankung. Da bei Han-Chinesen bisher kaum eine Heterozygotie für Methionin und Valin am Codon 129 des Prionproteingens nachgewiesen wurde, erschien den Studienautoren ein Vergleich der Genotypen untereinander wenig sinnvoll. Darüberhinaus fehlte die Unterscheidung nach dem Prionproteintyp. Eine Unterteilung des Kollektivs wurde lediglich nach wahrscheinlichen und möglichen CJK-Fällen vorgenommen.

In unserer Arbeit wurden maximal zwei Erstsymptome in einem Zeitraum von maximal zwei Wochen analysiert. Innerhalb dieses Zeitraums wiesen bereits 19% unserer MM-Patienten zwei Symptome auf, im Gegensatz hierzu nur 9% des MV-Genotyps und 11% des VV-Genotyps. Nach unseren Daten manifestierte sich die CJK bei Patienten mit dem MM-Genotyp mit der größten Vielfalt an Symptomen, überwiegend mit einer Demenz (44%), dabei oft bereits kombiniert mit zerebellären, visuellen oder psychiatrischen Erstsymptomen. Nur in dieser Gruppe wurden initial vereinzelt Myoklonien beobachtet. Im Unterschied zu MM-Patienten zeigten in unserem Kollektiv MV-Patienten meist zerebelläre Störungen (41%) oder eine Demenz, teils kombiniert mit pyramidalen, psychiatrischen oder sensiblen Störungen. Diese Gruppe wies als einzige Gruppe initial keine Dysarthrie auf. Bei den VV-Patienten begann die CJK überwiegend mit zerebellären Störungen (59%), wesentlich seltener mit einer Demenz oder anderen Erstsymptomen. Initial pyramidale Störungen wurden hier nicht beobachtet.

4.3.1 Erstsymptome des MM-1-Subtyps

Der Subtyp MM-1 bot die initial vielfältigsten Symptome und bereits in 16% der Fälle zu Beginn zwei Symptome. Diese Besonderheit deckte sich mit der bekannten sehr kurzen Krankheitsdauer dieser CJK-Variante, sodass neue Symptome in kurzem zeitlichem Abstand zueinander auftreten können (Parchi et al. 1999). In unserer Studie begann die Erkrankung in 49% der Fälle mit einer Demenz, während die Demenz als Erstsymptom in anderen Studien mit bis zu 70% angegeben wurde (Parchi et al. 1999).

Zudem traten zerebelläre, visuelle oder psychiatrische Erstsymptome sowie seltener sensible, extrapyramidale, aphasische, dysarthrische oder pyramidale Störungen auf.

Die Vielfalt der Symptome war vereinbar mit der großen Anzahl nachweisbarer neuropathologischer Veränderungen im zerebralen Kortex, insbesondere im okzipitalen Kortex, im Neostriatum, Thalamus und Zerebellum (Parchi et al. 1999). Interessanterweise fanden sich die für diesen Subtyp typischen frühzeitig auftretenden Myoklonien innerhalb der ersten zwei Wochen nicht, sodass morphologische Veränderungen im späteren Krankheitsverlauf hierfür verantwortlich sein könnten (Stoeck et al. 2008).

4.3.2 Erstsymptome des MM-2-Subtyps

Der MM-2-Subtyp manifestierte sich überwiegend mit einer Demenz (62%). Gelegentlich stellten zerebelläre Störungen (23%) das erste Symptom dar, seltener auch neuropsychologische oder psychiatrische Symptome. Dieses stimmte mit anderen Studien überein, in denen ebenfalls die Demenz als häufigstes Erstsymptom angegeben wurde (Krasnianski et al. 2006a; Parchi et al. 1999). Neuropathologische Studien dieses Subtyps wiesen große konfluierende Vakuolen in allen kortikalen Schichten nach sowie eine Atrophie im Thalamus und der inferioren Olive, wobei dort zwischen einem kortikalen und einem thalamischen Subtyp differenziert wurde (Parchi et al. 1999). Anders als in früheren Studien wurden hier zusätzlich visuelle Symptome beobachtet (Parchi et al. 1999).

4.3.3 Erstsymptome des MV-1-Subtyps

Beim MV-1-Subtyp schien ein sehr heterogenes Erstsymptommuster vorzuliegen. Neben der Demenz wurden gleich häufig psychiatrische Veränderungen (jeweils 27%) beobachtet. Häufiger als bei den anderen Subtypen trat eine Aphasie (18%) auf. Zerebelläre Störungen wurden hier in den ersten zwei Wochen - im Gegensatz zu anderen Studien - viel seltener beobachtet (hier 9% statt 75%) (Parchi et al. 1999). Neben dem MM-1-Subtyp präsentierte nur noch der MV-1-Subtyp pyramidale Störungen als erstes Symptom. Vergleichbar mit dem MM-1-Subtyp ließ sich auch hier die Heterogenität der Erstsymptome mit den reichhaltig nachweisbaren

neuropathologischen Befunden im zerebralen Kortex, Neostriatum, Thalamus und Zerebellum hinreichend erklären (Parchi et al. 1999).

4.3.4 Erstsymptome des MV-2-Subtyps

Der MV-2-Subtyp präsentierte nur vier unterschiedliche Erstsymptome, darunter überwiegend zerebelläre Symptome wie die Ataxie (50%), vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen Studien (Parchi et al. 1999; Krasnianski et al. 2006b; Stoeck et al. 2008). Nur in 30% unserer Fälle begann die CJK mit einer Demenz. Abweichend von Parchi et al. (1999) wurden in unserem Kollektiv zusätzlich visuelle Störungen (15%) beobachtet. Psychiatrische Symptome waren hier seltener vorhanden (hier 5% statt 34%) (Parchi et al. 1999), wie es auch in anderen Studien beschrieben wurde (Krasnianski et al. 2006b). Dieses Erscheinungsbild deckte sich mit post mortem nachweisbaren Amyloid-Kuru-Plaques im Zerebellum sowie Auffälligkeiten im limbischen Kortex oder den subkortikalen Schichten (Parchi et al. 1999).

4.3.5 Erstsymptome des VV-1-Subtyps

Der seltene VV-1-Subtyp präsentierte initial sogar nur drei verschiedene Symptome, darunter dementielle (50%), psychiatrische (33%) oder zerebelläre (17%) Veränderungen. Diese Ergebnisse standen in Einklang mit anderen Studien, wobei dort zusätzliche Symptome wie eine Aphasie beschrieben wurden (Parchi et al. 1999; Meissner et al. 2005). Neuropathologischerseits wurden überwiegend kortikostriatale Auffälligkeiten unter annähernder Aussparung der übrigen subkortikalen Strukturen einschließlich des Zerebellums nachgewiesen (Parchi et al. 1999; Parchi et al. 2011).

4.3.6 Erstsymptome des VV-2-Subtyps

Bei dem VV-2-Subtyp traten initial bereits in 20% der Fälle zwei Symptome auf. Auch bei diesem Subtyp könnte das häufige Auftreten von zwei Frühsymptomen mit der relativ kurzen durchschnittlichen Krankheitsdauer von ungefähr 7 Monaten korreliert werden (Parchi et al. 1999; Zerr et al. 2000). Charakteristisch waren zerebelläre Störungen (64%), seltener andere Symptome wie eine Demenz (24%), psychiatrische, visuelle, extrapyramidale oder sensible Auffälligkeiten. Diese Ergebnisse waren

vergleichbar mit den Daten von Stoeck et al., welche ebenfalls eine Demenz und zerebelläre Störungen als Frühsymptome beschrieben, auch wenn der Zeitpunkt des Auftretens in der Studie nicht näher definiert wurde (Stoeck et al. 2008). Unsere Ergebnisse unterschieden sich bezüglich des Auftretens visueller Symptome (8% versus 0%) von anderen Studien (Parchi et al. 1999). Eine mögliche Erklärung für die im Vordergrund stehenden zerebellären Symptome könnten die neuropathologisch nachweisbaren spongiformen Veränderungen im Stratum molekulare und die gleichzeitige Atrophie des Stratum granulosum im Kleinhirn darstellen, mit im Vergleich dazu nur mikrovakuolären, spongiformen Veränderungen in den tiefen Schichten des Neokortex (Parchi et al. 1999; Parchi et al. 2011).

Die klinischen Erstsymptome ließen sich mit dem Wissen der bekannten neuropathologischen Muster retrospektiv pathogenetisch zu einem großen Teil nachvollziehen. Es blieb jedoch offen, welche neuropathologischen Befunde die einzelnen klinischen Erstsymptome bewirkt haben. Denn die neuropathologischen Ergebnisse wurden stets erst im Endstadium der Erkrankung und somit im Vollbild der neuropathologischen Veränderungen post mortem per Autopsie erhoben. Somit konnte das Auftreten der klinischen Symptome nicht zeitlich mit dem Auftreten pathologischer Veränderungen korreliert werden. Daher ließen sich die hier untersuchten klinischen Frühsymptome nur bedingt mit den nachweisbaren Veränderungen in der Autopsie erklären.

4.4 Der Weg zur Erstdiagnose

4.4.1 Lotsenfunktion des Hausarzts für CJK-Patienten

Die hier vorliegenden Zahlen verdeutlichen, dass Hausärzte (beziehungsweise Allgemeinmediziner) eine maßgebliche Rolle in der frühen medizinischen Behandlung der Patienten einnahmen (MM-Typ 38%, MV-Typ 40%, VV-Typ 47%). Trotz der Komplexität und Vielfalt der neurologischen, neuropsychologischen oder psychiatrischen Symptome scheint dies nicht verwunderlich, da Hausärzte im Gesundheitswesen der Bundesrepublik Deutschland eine führende Position in der medizinischen Erstversorgung der Patienten wahrnehmen und gegebenenfalls die weiterführende Überweisung zu einem Facharzt veranlassen. Eine weitere Ursache für

die Konsultation eines Hausarztes lag eventuell in den unspezifischen Begleitsymptomen, die den Patienten veranlassten, zunächst einen Allgemeinmediziner aufzusuchen. Zahlenmäßig an zweiter Stelle erfolgte die Vorstellung beim niedergelassenen Neurologen, insbesondere beim MV-Genotyp (MM 18%, MV 22%, VV 11%) oder aber an dritter Stelle in einem Krankenhaus, unabhängig von der Spezialisierung der jeweiligen Abteilung. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass z.B. beim MV-1-Subtyp die frühen psychiatrischen Symptome oder eine Aphasie sowie beim MV-2-Subtyp die zerebellären Erstsymptome eine größere Beunruhigung hervorriefen und die Patienten oder Angehörigen veranlassten, sofort einen niedergelassenen Neurologen oder das Krankenhaus aufzusuchen, anstatt zuerst einen Hausarzt zu kontaktieren.

Es fiel auf, dass 25% des Gesamtkollektivs primär ein Krankenhaus ohne eine vorausgegangene ambulante Untersuchung aufsuchten. Dies lässt vermuten, dass die jeweiligen Symptome für den Patienten oder seine Angehörigen ein akutes Problem darstellten oder angesichts der Symptome den Verdacht auf ein akutes Geschehen lenkten, sodass die stationäre der ambulanten Behandlung vorgezogen wurde. Zu den genannten Gründen für die Aufnahme in einer nicht-neurologischen/-psychiatrischen Abteilung zählte unter anderem die Sturzneigung durch eine zunehmende Gangstörung, Gleichgewichtsprobleme und Schwindel, eine Sprachstörung, Angina-pectoris-Symptomatik, Verwirrheitszustände, eine Schilddrüsenfunktionsstörung, Lustlosigkeit oder Sehstörungen. Ein weiterer Grund für die bevorzugte stationäre Behandlung könnte darin liegen, dass während der Untersuchung durch den Studienarzt Patienten oder deren Angehörigen sich an eine vorangegangene ambulante Untersuchung und Einweisung durch einen niedergelassenen Arzt nicht erinnerten. Weiterhin wäre eine vorausgegangene Bagatellisierung oder ein Verdrängungsverhalten des Patienten bezüglich Symptomen wie z.B. einer Gangataxie möglich, bis sich schließlich aufgrund der progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustandes eine stationäre Behandlung nicht mehr vermeiden ließ, welche dann über die Polikliniken und Ambulanzen der Krankenhäuser erfolgte. In unterschiedlichem Ausmaß wurden, insbesondere von MM-1-Patienten mit raschem Krankheitsverlauf und Variabilität der Symptome, zusätzlich auch Ärzte für Augenheilkunde, internistische Medizin, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Orthopädie oder sogar der Notarzt kontaktiert. Als Gründe dafür wurden unter anderem Sehstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Depressionen, Ängste, Schwindel, Panikattacken oder Rückenschmerzen genannt. Dies verdeutlicht,

wie vielfältig die Symptome zu Krankheitsbeginn sein können und welche Relevanz sie für den Patienten haben. Empfehlenswert scheint es daher, bei unklarer Genese der Symptome und gleichzeitig vorliegenden typischen Symptomen für eine CJK frühzeitig auch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie hinzuzuziehen (WHO, Geneva, 1998).

4.4.2 Der Neurologe als initialer Diagnosensteller

Die Studie zeigt, dass neben dem Hausarzt und den Fachärzten für Neurologie oder Psychiatrie initial auch Fachärzte anderer Spezialisierung aufgesucht wurden. In unserer Studie stammten auf Ebene des Genotyps, unabhängig von einer Praxis oder einer Klinik, durchschnittlich 78% aller fachärztlichen Erstdiagnosen von einem Neurologen, 10% bis 12% von einem Psychiater. Auf Ebene der Subtypen stammten 50 bis 85% der Diagnosen von Neurologen, bis zu 33% von Psychiatern. Die übrigen fachärztlichen Diagnosen wurden in einer Klinik durch einen Konsiliararzt für Neurologie oder Psychiatrie gestellt. Bei einem Vergleich der Zahlen der erstkontaktierten (Fach-)Ärzte mit den Zahlen, welcher Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie die erste fachärztliche Diagnose gestellt hat, stellt sich eine annähernde Übereinstimmung dar. Dies lässt darauf schließen, dass die Patienten von dem erstkontaktierten niedergelassenen Arzt meist auch eine erste fachärztliche Diagnose erhielten. Lediglich bei dem MV-2-Subtyp fällt auf, dass zwar initial 30% der Patienten zuerst einen niedergelassenen Neurologen aufgesucht haben, jedoch nur in 15% der Fälle die erste fachärztliche Diagnose durch einen niedergelassenen Neurologen gestellt wurde. Daher wäre denkbar, dass diese Patienten entweder ohne eine Diagnose einen anderen Facharzt aufsuchten, oder dass die Diagnose zu einem späteren Zeitpunkt im Krankenhaus gestellt wurde oder dass die hier vorrangigen ataktischen Symptome eher einem anderen Diagnosenkreis zugeordnet wurden. Des Weiteren weisen die Daten darauf hin, dass bei fast allen Subtypen der größte Anteil der fachärztlichen Erstdiagnosen in einer neurologischen Klinik gestellt wurde (MM-1 60%, MM-2 38%, MV-1 55%, MV-2 70%, VV-2 60%). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der überwiegende Teil der Patienten von initial ambulant behandelnden Ärzten zur weiteren Diagnostik und Therapie stationär in eine Abteilung für Neurologie eingewiesen wurde, anstatt zuerst eine ambulante neurologische oder psychiatrische Diagnostik zu erhalten. Eine Ausnahme stellte der seltene VV-1-Typ dar, dessen fachärztliche Erstdiagnose entweder durch einen niedergelassenen Neurologen oder ambulant oder stationär durch einen Psychiater gestellt wurde. Eine potentielle

Ursache für die vielen ambulant gestellten Diagnosen könnte darin liegen, dass die Symptome für die behandelnden Ärzte z.B. eher an eine altersbedingte Erkrankung wie ein Morbus Alzheimer denken ließ und somit keine stationäre Diagnostik erforderlich schien.

Des Weiteren fiel auf, dass beim Subtyp MV-1 immerhin in 18%, beim VV-1 in 17% der Fälle eine erste fachärztliche Diagnose in einer Abteilung für Psychiatrie gestellt wurde. Dies lässt sich gut erklären mit den bei diesen Subtypen frühzeitig auftretenden psychiatrischen Symptomen und somit potentiell häufig anschließender psychiatrischer Behandlung (Meissner et al. 2005). Es verdeutlicht, wie wichtig es ist, dass auch Psychiater ein Kenntnis von den verschiedenen CJK-Varianten besitzen, um neben den „klassischen“ CJK-Varianten MM-1 und MV-1 gerade auch den VV-1-Typ mit frühzeitig auftretenden psychiatrischen Symptomen zu identifizieren. Patienten, die sich im Krankenhaus in einer nicht-neurologischen/-psychiatrischen Abteilung befanden, erhielten aufgrund der Symptome gelegentlich eine konsiliarische Untersuchung durch einen Neurologen oder Psychiater (bei je 8 bis 9% der Genotypen). Diese wurden hier gemeinsam unter dem Punkt „Konsil“ bearbeitet, da sie im stationären Alltag häufig nur eine orientierende klinisch-neurologische oder -psychiatrische Untersuchung bieten können. Bei sehr auffälligen Befunden wäre zu erwarten, dass eine Verlegung in eine neurologische oder psychiatrische Abteilung erfolgt ist.

Auch im zeitlichen Verlauf betrachtet stammten die fachärztlichen Erstdiagnosen fast durchgehend von Neurologen, darunter meist aus einem Krankenhaus, seltener aus einer Praxis. Eine Ausnahme bildeten z.B. die Jahre 1992 und 1995, in denen die Erstdiagnosen mit 33% bzw. 10% von Psychiatern in einer Klinik erarbeitet wurden. Neurologen waren somit überwiegend die ersten Ansprechpartner für diese Patienten, wenn eine erste fachärztliche Diagnose benötigt wurde.

Wenn bereits die fachärztliche Erstdiagnose „CJK“ lautete, wurde diese Diagnose fast immer während eines stationären Aufenthaltes und dann überwiegend in einer Abteilung für Neurologie gestellt. Auch hier war im zeitlichen Verlauf keine wesentliche Änderung in der Wahl der fachärztlichen Abteilung erkennbar, sodass Neurologen in dem untersuchten Zeitraum durchgehend die vorwiegenden Ansprechpartner für CJK-Patienten darstellten.

4.4.3 Der Zeitraum der Diagnosefindung ist abhängig vom molekularen Subtyp

Die Zeitspanne vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnosestellung durch einen Facharzt für Neurologie beziehungsweise Psychiatrie zeigte einen signifikanten Unterschied bei den Genotypen, wobei bei dem MM-Genotyp die kürzeste (durchschnittlich 3 Monate), beim VV-Typ die längste Zeitspanne gemessen wurde (durchschnittlich 5 Monate) (p-Wert: <0,0001). Bei den Subtypen war ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Dauer bis zur Erstdiagnose erkennbar. So wiesen die Subtypen MM-1, MV-1 und VV-1 eine kurze Zeitspanne (durchschnittlich 3 Monate) auf, gefolgt vom VV-2-Typ, MV-2-Typ (4 bzw. 4,5 Monate) und zuletzt vom MM-2-Typ (6 Monate) (p-Wert: 0,0002). Angesichts der kurzen Krankheitsdauer mit rascher Symptombildung sowohl des MM-1- als auch des MV-1-Subtyps (etwa 4 und 5 Monate) scheint es verwunderlich, dass immerhin durchschnittlich 3 Monate vergingen, bis eine Diagnose gestellt wurde (Parchi et al. 1999). Hierbei ist anzumerken, dass viele Patienten dieser Gruppe sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in stationärer Behandlung befanden. Daher lässt sich vermuten, dass dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ein langer stationärer Aufenthalt inklusive ausführlicher Diagnostik und Beobachtung des Krankheitsverlaufes vorausgegangen war. Dies würde die relativ lange Zeitspanne vom ersten Symptom bis zur ersten Diagnose erklären. Im Gegensatz dazu ist anzunehmen, dass Patienten in ambulanter Behandlung bereits nach kurzer Zeit oder nach wenigen Arztbesuchen eine erste Diagnose erhielten. VV-1-Patienten erhielten trotz einer eher langen Krankheitsdauer ebenfalls nach relativ kurzer Zeit eine erste Diagnose durch einen Neurologen oder Psychiater. Ein Grund hierfür könnte das junge Alter der Patienten (Mittelwert 39 Jahre) sein, mit den für dieses Alter untypischen dementiellen und psychiatrischen Symptomen. Es erscheint möglich, dass dies die behandelnden Ärzte zu einer schnellen Diagnostik veranlasste. Denn unter differentialdiagnostischen Aspekten hätten auch behandelbare Ursachen wie Entzündungen des Zentralnervensystems, intrazerebrale Tumoren, Metastasen oder paraneoplastische Enzephalitiden in Frage kommen können (Zerr und Poser 2002).

4.4.4 CJK als häufigste erste fachärztliche Diagnose

Bei allen Genotypen, insbesondere bei dem MM-Genotyp, stellte die Diagnose einer CJK oder Prionerkrankung vermutlich aufgrund des typischen Krankheitsbildes die überwiegende Erstdiagnose dar, die durch einen Facharzt für Neurologie oder

Psychiatrie gestellt wurde (MM 42%, MV 28%, VV 25%). An jeweils zweiter Stelle standen jedoch Erstdiagnosen rein deskriptiver Art (MM 16%, MV 25%, VV 24%) wie zum Beispiel ein Demenz-Syndrom, hirnorganisches Psychosyndrom oder eine zerebelläre Störung. Weitere klinische Differentialdiagnosen wie Erkrankungen vaskulärer Genese (z.B. zerebrale Ischämie), psychiatrische Erkrankungen, entzündliche Prozesse des Zentralnervensystems oder Morbus Alzheimer waren weniger häufig vertreten.

Bezogen auf die Subtypen zeigte sich, dass eine CJK am häufigsten beim Subtyp MM-1 und MV-1 diagnostiziert wurde (47% bzw. 55%) und dies nach durchschnittlich drei Monaten. Dies entspricht der Tatsache, dass diese Subtypen, vom klinischen Erscheinungsbild mit kurzer Krankheitsdauer sowie rasch progredienter Demenz und frühzeitig auftretenden Myoklonien, am ehesten den „klassischen“ CJK-Phänotyp präsentierten (Parchi et al. 1999). Die bei älteren Patienten wichtige Differentialdiagnose eines Morbus Alzheimer wurde hier kaum genannt. Insbesondere beim MM-1-Typ waren die Erstdiagnosen sehr vielfältig, beim MV-1-Typ eher konzentriert auf entzündlich oder vaskulär bedingte Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Beim selteneren MM-2-Subtyp mit einem eher langen Krankheitsverlauf von 16 bis 17 Monaten wurde durchschnittlich 6 Monate nach Krankheitsbeginn als erste Diagnose eher eine deskriptive Diagnose (31%) gestellt, häufig aber auch eine CJK oder ein Morbus Alzheimer (je 23%) diagnostiziert (Zerr et al. 2000). Eine mögliche Erklärung für die häufige Diagnose eines M. Alzheimer könnte darin liegen, dass bei diesem Subtyp eine schwerwiegendere Läsion des parietalen Kortex vorliegt als bei dem klassischen sCJK-Subtyp, und dass kortikale Störungen im Vordergrund stehen, welche dann eher einem M. Alzheimer zugeordnet werden (Parchi et al. 1999; Krasnianski et al. 2006a). Ein weiterer Grund für die vielen deskriptiven Diagnosen könnte darin liegen, dass sich die Symptome einem typischen Krankheitsbild zu dem Zeitpunkt nicht zuordnen ließen.

Beim MV-2-Subtyp mit ebenfalls langer Krankheitsdauer von 17 Monaten (Zerr et al. 2000) wurde die Diagnose in 70% der Fälle in stationärer neurologischer Behandlung gestellt. Dabei lautete durchschnittlich 4,5 Monate nach Krankheitsbeginn die Diagnose nur in 10% der Fälle CJK. Stattdessen wurde häufiger eine Multisystematrophie, eine psychiatrische Erkrankung, eine Erkrankung aus der Gruppe „andere Diagnosen“ oder „deskriptiver Diagnosen“ vermutet (je 15%). Eine denkbare Erklärung wäre, dass bei

diesem Subtyp nicht die Demenz im Vordergrund steht, sondern z.B. die zerebellären Symptome, die zunächst keinem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden können.

Der seltene VV-1-Subtyp mit den durchschnittlich jüngsten Patienten (39 Jahre) wurde in unserem Kollektiv drei Monate nach Krankheitsbeginn nicht als eine CJK diagnostiziert. Stattdessen wurden in 50% der Fälle eine psychiatrische Erkrankung, seltener eine vaskuläre Erkrankung vermutet oder eine rein deskriptive Diagnose wie ein Demenzsyndrom gestellt. Es ist empfehlenswert, den Bekanntheitsgrad dieses seltenen Subtyps unter behandelnden Ärzten zu steigern, sodass bei unklaren zerebellären, psychiatrischen und dementiellen Erstsymptomen bei diesen jungen Patienten häufiger auch eine CJK in Erwägung gezogen wird. Als hilfreich könnte sich die Anwendung der modifizierten klinischen Klassifikationskriterien erweisen, welche neben dem EEG und den 14-3-3-Proteinen auch das MRT mit Nachweis von kortikaler Signalanhebung mit einbeziehen (Meissner et al. 2005; Zerr et al. 2009).

Beim VV-2-Typ wurde nach durchschnittlich vier Monaten in 36% der Fälle eine CJK diagnostiziert, was der eher kurzen Krankheitsdauer von knapp 8 Monaten entspricht (Zerr et al. 2000). Ebenso wurden psychiatrische Erkrankungen, entzündliche Prozesse oder vaskulär bedingte Erkrankungen vermutet.

Auch im zeitlichen Verlauf stellte die CJK mit Ausnahme der Jahre 2000 bis 2002 die häufigste fachärztliche Erstdiagnose dar, mit einer Häufung in den Jahren 1995 bis 1997. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der Beschreibung der neuen Variante der CJK (Will et al. 1996), wodurch dem potentiellen Vorliegen einer CJK wieder eine größere Aufmerksamkeit zuteil wurde.

Die insgesamt hohe Anzahl der deskriptiven Erstdiagnosen bei den Genotypen lässt vermuten, dass aufgrund des vielfältigen Beschwerdebildes, des unterschiedlichen Alters der Patienten und der Seltenheit von CJK eine erste fachärztliche Diagnose schwerfiel. Da zu dem Diagnosezeitpunkt keine endgültige Diagnose gestellt wurde, erleichterte dies eine neutrale Beobachtung des weiteren Krankheitsverlaufes und die unvoreingenommene Reevaluation der Diagnose, auch durch Kollegen anderer Spezialisierungen.

4.5 Neurologen dominieren die Meldungen an das CJK-Surveillance-Zentrum

Die Meldung eines CJK-Falles an das Nationale Referenzzentrum für die Surveillance Humaner Spongiformer Enzephalopathien in Göttingen stammte über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg überwiegend von Neurologen. Es fiel auf, dass bei dem seltenen VV-1-Typ in 67% der Fälle die Meldung durch einen Psychiater einging, wohingegen bei allen anderen Subtypen eindeutig die Neurologen dominierten. Bereits 33% der ersten fachärztlichen Diagnosen wurden von Psychiatern gestellt, darunter war die Erstdiagnose „CJK“ noch nicht vertreten. Welche Berufsgruppe im Krankheitsverlauf die Diagnose „CJK“ stellte, war nicht bekannt. Dass aber überwiegend Psychiater die Patienten an das NRZ melden, lässt darauf schließen, dass die jungen Patienten möglicherweise aufgrund ihrer häufig initial auch psychiatrischen Symptome oft von Psychiatern behandelt wurden. Dies deckt sich mit der Erfahrung, dass die meisten VV-1-Patienten neben der langsam progredienten Demenz zusätzlich auch Verhaltensänderungen entwickelten und diese den Krankheitsbeginn über lange Zeit dominieren (Meissner et al. 2005). Auch 25% der MV-2-Patienten wurden von Psychiatern an das NRZ gemeldet. Auch hier bot keiner der Patienten ein psychiatrisches Erstsymptom, noch wurde als Erstdiagnose eine CJK vermutet. Da auch dieser Subtyp im Krankheitsverlauf meist psychiatrische Symptome verbunden mit einer Demenz und Ataxie entwickelte, wurde psychiatrischerseits der Verdacht auf eine CJK gelenkt (Krasnianski et al. 2006b). Gelegentlich erfolgten die Meldungen auch durch Neuropathologen, Allgemeinmediziner, Internisten oder Angehörige. Dies legt nahe, wie wichtig die Informationsarbeit des NRZ in der Öffentlichkeit war und ist, um weiterhin Mediziner, Angehörige oder Bekannte für die Möglichkeit einer vorliegenden CJK zu sensibilisieren und zur Meldung an das NRZ zu ermutigen, damit weiterhin Verdachtsfälle auch nach dem Tod des Patienten neuropathologisch gesichert werden können, um so weitere Informationen über die Krankheit zu sammeln.

5. Zusammenfassung

Die sporadische CJK kann auf molekulargenetischer Ebene in die 6 Subgruppen MM-1, MM-2, MV-1, MV-2, VV-1 und VV-2 unterteilt werden. Bisherige Studien legten den Fokus weniger auf Erstsymptome als auf die im Verlauf auftretenden Symptome. Zudem fanden der ärztliche Erstkontakt sowie erste Diagnosen bisher wenig Beachtung. In der vorliegenden Studie beobachteten wir bei 9,8% des Gesamtkollektivs unspezifische Prodromalsymptome. Die häufigsten Subtypen MM-1 und MV-1 berichteten die vielfältigsten Frühsymptome, lediglich die Subtypen MV-2 und VV-1 gaben keine Prodromalsymptome an.

In unserer Studie analysierten wir maximal zwei Erstsymptome innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen. Der Subtyp MM-1 bot die vielfältigsten Erstsymptome und in 16% der Fälle bereits zwei Erstsymptome. Häufigstes Erstsymptom war die Demenz. Die für diesen Subtyp typischen frühzeitig auftretenden Myoklonien wurden als Erstsymptom nicht beobachtet. Häufigstes Erstsymptom des MM-2-Subtyps war die Demenz, gefolgt von zerebellären, neuropsychologischen oder psychiatrischen Symptomen, im Gegensatz zu anderen Studien zusätzlich auch visuelle Symptome. Der MV-1-Subtyp bot ein heterogenes Erkrankungsmuster ohne ein sicher dominierendes Symptom. Beim MV-2-Subtyp dominierte bei vier Erstsymptomen die zerebelläre Symptomatik, seltener die Demenz. Wir konnten zudem visuelle Symptome erarbeiten. Psychiatrische Veränderungen waren in unserem Kollektiv seltener vertreten. Der VV-1-Subtyp wurde entweder mit einer Demenz, psychiatrischen oder zerebellären Symptomen auffällig. Der VV-2-Subtyp bot in einem Fünftel der Fälle zwei Erstsymptome. Hier dominierten zerebelläre Störungen das Erkrankungsstadium. Deutlich seltener traten eine Demenz, psychiatrische, extrapyramidale oder sensible Symptome auf. Dieser Subtyp bot zusätzlich visuelle Erstsymptome.

Im Erstkontakt nahm der Hausarzt weiterhin eine Vormachtstellung ein, gefolgt von einem niedergelassenen Neurologen. Bereits an dritter Stelle folgte die stationäre Versorgung in einem Krankenhaus, unabhängig von der Spezialisierung der Abteilung. Darüberhinaus wurden Ärzte für Augenheilkunde, internistische Medizin, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Orthopädie oder sogar der Notarzt kontaktiert. Dies verdeutlicht, von welcher Relevanz eine basale Kenntnis der CJK und ihrer Subtypen für Mediziner ist, um ggfs. frühzeitig einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie hinzuzuziehen und die Diagnosestellung zu erleichtern.

Die erste fachärztliche Diagnose wurde meist von einem Facharzt für Neurologie, dabei überwiegend in einer neurologischen Klinik gestellt. Eine Ausnahme stellte der seltene VV-1-Typ dar; von den Patienten erhielt keiner eine erste fachärztliche Diagnose in einer neurologischen Klinik, sondern durch einen niedergelassenen Neurologen oder durch einen Psychiater, ambulant oder stationär. Beim Subtyp MV-1 sowie VV-1 wurden viele der fachärztlichen Erstdiagnosen in einer psychiatrischen Klinik gestellt, einhergehend mit frühzeitig auftretenden psychiatrischen Symptomen. Bezüglich der CJK-Erstdiagnose zeigte sich, dass die Diagnose fast immer während eines stationären Aufenthaltes gestellt wurde, dabei zum großen Teil in einer Klinik für Neurologie.

Die Zeitspanne zwischen Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnosestellung durch einen Facharzt für Neurologie beziehungsweise Psychiatrie variierte signifikant und betrug durchschnittlich 3 Monate für die Subtypen MM-1, MV-1 und VV-1, durchschnittlich 4 bis 4,5 Monate für den Subtyp VV-2 und MV-2 sowie 6 Monate für den MM-2-Subtyp. Die im Mittel relativ jungen VV-1-Patienten erhielten trotz einer langen Krankheitsdauer nach relativ kurzer Zeit eine erste Diagnose.

Die Erstdiagnose durch einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie lautete bei den „klassischen“ CJK-Subtypen MM-1 und MV-1 nach durchschnittlich drei Monaten in ca. 50% der Fälle „CJK“. Der MM-2-Subtyp erhielt nach durchschnittlich 6 Monaten eher eine deskriptive Diagnose. Beim MV-2-Subtyp wurde sehr selten, beim VV-2-Subtyp etwas häufiger eine CJK vermutet. Beim seltenen VV-1-Subtyp mit dem niedrigsten Erkrankungsalter wurde nach drei Monaten in keinem Fall eine CJK angenommen. Hier wird es besonders wichtig sein, den Bekanntheitsgrad des Subtyps zu steigern. Der hohe Anteil rein deskriptiver Erstdiagnosen weist darauf hin, dass aufgrund des vielfältigen Beschwerdebildes, des unterschiedlichen Alters der Patienten und der Seltenheit von CJK eine erste fachärztliche Diagnose schwerfiel.

Um die Früherkennung und Diagnostik der CJK auszubauen sowie weitere Therapieoptionen zu erforschen, erfordert es noch mehr Meldungen von Verdachtsfällen an das Nationale Referenzzentrum für die „Surveillance Humaner Spongiformer Enzephalopathien“ in Göttingen. Bisher stammten die Meldungen überwiegend von Neurologen, abgesehen von dem VV-1-Subtyp, dessen Fall zu einem großen Teil von Psychiatern gemeldet wird.

Es ist festzustellen, dass Patienten während ihres Krankheitsverlaufes häufig von einem Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie gesehen werden. Aufgrund der diversen Subtypen mit unterschiedlicher Symptomatik fällt es bisher jedoch schwer, nach dem

Ausschluss anderer Krankheiten frühzeitig eine CJK zu diagnostizieren. Wir konnten die Erstsymptome während eines kurzen Zeitraums erarbeiten. Dies erleichtert möglicherweise die Typisierung eines CJK-Falles in der Klinik. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um den klinischen Verlauf der CJK näher zu erforschen und so eine frühere Diagnosestellung zu erleichtern.

Zusammenfassend wird deutlich, dass vor allem bei einer unklaren Demenz und in Zusammenhang mit weiteren Symptomen wie z.B. zerebellären, neuropsychologischen oder psychiatrischen Symptomen sowie insbesondere bei jungen Patienten mit unklaren psychiatrischen Auffälligkeiten, zerebellären Symptomen oder einer Demenz an das potentielle Vorliegen einer CJK gedacht werden muss.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

<u>Abb.</u>	<u>Seite</u>	<u>Titel</u>
1	22	Anteil der wahrscheinlichen und sicheren sCJK-Fälle im Gesamtkollektiv
2	22	Verteilung des Polymorphismus am Codon 129 des <i>PRNP</i> -Gens innerhalb des Gesamtkollektivs
3	23	Die Kombination aus Polymorphismus am Codon 129 des <i>PRNP</i> -Gens sowie Prionprotein-Typ bildete die Gruppe der Subtypen
4	24	Subtyp: Geschlechterverteilung der Patienten graphisch dargestellt
5	27	Genotyp: Graphische Darstellung der Prodromalsymptome
6	29	Genotyp: Graphische Darstellung der spezifischen Erstsymptome
7	33	Genotyp: Medizinischer Erstkontakt graphisch dargestellt
8	37	Genotyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten
9	39	Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose stellte
10	41	Subtyp: Unterteilung in neurologische bzw. psychiatrische Einrichtungen, die eine fachärztliche Erstdiagnose stellten
11	48	Genotyp: Graphische Darstellung der fachärztlichen Erstdiagnosen
12a+b	50	Genotyp: Zeitliche Darstellung, wie häufig einzelne Erstdiagnosen in den verschiedenen Jahrgängen genannt wurden
13	57	Graphische Darstellung der Meldungen an das NRZ Göttingen im zeitlichen Verlauf

Tabellen:

<u>Tab.</u>	<u>Seite</u>	<u>Titel</u>
1	21	Verteilung der wahrscheinlichen und sicheren sCJK-Fälle im Gesamtkollektiv
2	23	Genotyp: Geschlechterverteilung der Patienten
3	24	Subtyp: Geschlechterverteilung der Patienten
4	25	Genotyp: Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt
5	25	Subtyp: Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt
6	26	Genotyp: Prodromalsymptome
7	27	Subtyp: Prodromalsymptome
8	28	Genotyp: Spezifische Erstsymptome (neurologisch, neuropsychologisch, psychiatrisch)
9	29	Genotyp: Auflistung der psychiatrischen Erstsymptome
10	30	Genotyp: Auflistung der Sensibilitätsstörungen
11	31	Subtyp: Spezifische Erstsymptome (neurologisch, neuropsychologisch, psychiatrisch)
12	31	Subtyp: Auflistung der psychiatrischen Erstsymptome
13	32	Subtyp: Auflistung der Sensibilitätsstörungen

14	33	Genotyp: Medizinischer Erstkontakt
15	34	Genotyp: Medizinischer Erstkontakt nach Herausnahme des Hausarztes
16	35	Subtyp: Medizinischer Erstkontakt
17	36	Subtyp: Medizinischer Erstkontakt nach Herausnahme des Hausarztes
18	37	Genotyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten
19	38	Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose bezogen auf das Gesamtkollektiv stellte
20	40	Subtyp: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die eine Erstdiagnose stellten
21	42	Sondergruppe Patienten mit fachärztlicher Erstdiagnose „CJK“: Verteilung der fachärztlichen Einrichtungen, die diese Erstdiagnose stellten
22	42	Sondergruppe Patienten mit fachärztlicher Erstdiagnose „CJK“: Zeitliche Darstellung, wie häufig eine fachärztliche Institution pro Jahr die fachärztliche Erstdiagnose „CJK“ stellte
23	44	Genotyp: Dauer vom Erstsymptom bis zur ersten Facharzttdiagnose
24	45	Subtyp: Dauer vom Erstsymptom bis zur ersten Facharzttdiagnose
25	46	Sondergruppe Patienten mit Erstdiagnose „CJK“: Dauer vom Erstsymptom bis zur ersten Facharzttdiagnose
26	47	Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose
27	49	Verteilung der fachärztlichen Erstdiagnosen im zeitlichen Verlauf
28	50	Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „psychiatrisch“ im Einzelnen
29	51	Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „rein deskriptiv“ im Einzelnen
30	52	Genotyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „andere Diagnosen“ im Einzelnen
31	53	Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose
32	53	Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „psychiatrisch“ im Einzelnen
33	54	Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „rein deskriptiv“ im Einzelnen
34	54	Subtyp: Wortlaut der fachärztlichen Erstdiagnose „andere Diagnosen“ im Einzelnen
35	55	Genotyp: Person, durch die die Meldung an das NRZ Göttingen erfolgt
36	56	Zeitliche Darstellung der Meldungen an das NRZ Göttingen
37	58	Subtyp: Person, durch die die Meldung an das NRZ Göttingen erfolgt

7. Erfassungsbogen

Erfassungsnummer: _____
Geburtsdatum: _____

Geschlecht: w m
Verstorben am: _____

Klassifikation: sicher wahrscheinlich

Codon 129-Typ: MM MV VVP
Prionprotein-Typ: 1 2

Anamnese:

Unspezifisches Prodromalsymptom:

Bekannt: Nein Ja

Symptome: _____

Beginn der Symptome: _____ Monat / Jahr

Neurologisches, psychiatrisches oder neuropsychologisches Erstsymptom

Bekannt: Nein Ja

Falls ja, wie viele: Eins Zwei

Symptome: _____

Beginn der Symptome: _____ Monat / Jahr

Alter des Patienten: _____ Jahre

Arztkonsultation:

Wann konsultierte der Patient erstmals einen Arzt? _____ Monat /
Jahr

Welcher Arzt wurde konsultiert?

Grund der Konsultation

Diagnose:

Fachärztliche Erstdiagnose durch

- Niedergelassenen Facharzt Neurologe Psychiater
- Krankenhaus, Abteilung Neurologie Psychiatrie
- Krankenhaus, Konsil eines Facharztes

Fachärztliche Erstdiagnose lautet: _____

Datum der Diagnosestellung _____ Monat / Jahr

Meldung des CJK-Verdachtsfalles an das Göttinger CJK-Surveillance-Zentrum

- Neurologen
- Psychiater
- (Neuro-)Pathologen
- Internist
- Allgemeinmediziner
- Angehörige
- Andere (nicht näher bezeichnet)

8. Literaturverzeichnis

Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, van Duijn C, Will RG (1999): Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 353(9165): 1673-4.

Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV (2009): Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol* 66(2): 208-15.

Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Krasnianski A, Stoeck K, Vargas D, Windl O, Kretzschmar HA, Zerr I (2005): Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 58(4): 533-43.

Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC (1986): Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20(5): 597-602.

Brown P, Gálvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC (1992a): Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *J Neurol Sci* 112(1-2): 65-7.

Brown P, Preece MA, Will RG (1992b): "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 340(8810): 24-7.

Brown P, Gibbs CJ Jr, 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): 513-29.

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ (1997): Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389(6650): 498-501.

Chapman J, Brown P, Goldfarb LG, Arlazoroff A, Gajdusek DC, Korczyn AD (1993): Clinical heterogeneity and unusual presentations of Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients with the PRNP codon 200 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56(10): 1109-12.

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): 387-97.

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

DeArmond SJ, McKinley MP, Barry RA, Braunfeld MB, McColloch JR, Prusiner SB (1985): Identification of prion amyloid filaments in scrapie-infected brain. *Cell* 41(1): 221-35.

Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E (1995): Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 5(1): 43-51.

Gao C, Shi Q, Tian C, Chen C, Han J, Zhou W, Zhang BY, Jiang HY, Zhang J, Dong XP (2011): The epidemiological, clinical, and laboratory features of sporadic creutzfeldt-jakob disease patients in china: surveillance data from 2006 to 2010. *PLoS One* 6(8): e24231.

Goldfarb LG, Mitrová E, Brown P, Toh BK, Gajdusek DC (1990): Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 336(8713): 514-5.

Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretschmar HA, Zerr I (2007): Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130(Pt 5): 1350-9.

Hsiao K, Meiner Z, Kahana E, Cass C, Kahana I, Avrahami D, Scarlato G, Abramsky O, Prusiner SB, Gabizon R (1991): Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 324(16): 1091-7.

Jakob A (1921): Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (Spastische Pseudosklerose-encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Neurol. Psychiat* 64: 147-228.

Jacobi C, Zerr I, Arlt S, Schröter A, Otto M, Poser S (2000): Cerebrospinal fluid pattern in patients with definite Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 247(Suppl 3): III/14.

Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H (2002): Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol* 249(11): 1567-82.

Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E; EUROCID (2005): Genetic prion disease: the EUROCID experience. *Hum Genet* 118(2): 166-74.

Kovács GG, Seguin J, Quadrio I, Höftberger R, Kapás I, Streichenberger N, Biacabe AG, Meyronet D, Sciot R, Vandenberghe R, Majtenyi K, László L, Ströbel T, Budka H, Perret-Liaudet A (2011): Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathol* 121(1): 39-57.

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): 876-80.

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): 2288-96.

Krasnianski A, Kallenberg K, Collie DA, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Heinemann U, Vargas D, Summers DM, Kretzschmar HA, Talbot T, Will RG, Zerr I (2008): MRI in the classical MM1 and the atypical MV2 subtypes of sporadic CJD: an inter-observer agreement study. *Eur J Neurol* 15(8): 762-71.

Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J (1996): Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53(9): 913-20.

Lampe J, Kitzler H, Walter MC, Lochmüller H, Reichmann H (1999): Methionine homozygosity at prion gene codon 129 may predispose to sporadic inclusion-body myositis. *Lancet* 353(9151): 465-6.

Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S (2007): Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(4): 613-30.

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.

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): 177-88.

Meissner B, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretschmar HA, Zerr I (2004): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63(3): 450-6.

Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Vargas D, Bösenberg C, Kretschmar 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): 1544-50.

Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH, Brandel JP, Coulthart MB, Roberts H, Van Everbroeck B, Galanaud D, Mellina V, Will RG, Zerr I (2009): MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72(23): 1994-2001.

Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB (1986): Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(8): 2310-4.

Mitrová E, Belay G (2002): Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol* 46(1): 31-9.

Mumenthaler M, Mattle H: Neurologie. 12. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2008.

Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE, Prusiner SB, Weissmann C (1985): A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40(4): 735-46.

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar HA, Poser S (2002): Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58(2): 192-7.

Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352(6333): 340-2.

Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, et al. (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(23): 10962-6.

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): 767-78.

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): 224-33.

Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretzschmar H (2011): Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol* 121(1): 91-112.

Prusiner SB (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216(4542): 136-44.

Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE (1984): Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 38(1): 127-34.

Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL, Geschwind MD (2006): First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 66(2): 286-7.

Robakis NK, Devine-Gage EA, Jenkins EC, Kascsak RJ, Brown WT, Krawczun MS, Silverman WP (1986): Localization of a human gene homologous to the PrP gene on the p arm of chromosome 20 and detection of PrP-related antigens in normal human brain. *Biochem Biophys Res Commun* 140(2): 758-65.

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): 1751-7.

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): 162-6.

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): 702-8.

Stoeck K, Hess K, Amsler L, Eckert T, Zimmermann D, Aguzzi A, Glatzel M (2008): Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles. *J Neurol* 255(10): 1464-72.

Wadsworth JD, Hill AF, Beck JA, Collinge J (2003): Molecular and clinical classification of human prion disease. *Br Med Bull* 66: 241-54.

WHO. Geneva (1998): Human transmissible spongiform encephalopathies. *Weekly Epidemiol Record* 73(47): 361-5.

WHO: WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva. 2003

Will RG (1991): Epidemiological surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom *Eur J Epidemiol* 7(5): 460-5.

Will RG (2003): Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 66: 255-65.

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): 134-40.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG (1996): A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347(9006): 921-5.

Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, de Silva R, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, van Duijn C (1998): Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Ann Neurol* 43(6): 763-7.

Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS (2000): Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47(5): 575-82.

Zarranz JJ, Dignon A, Atarés B, Rodríguez-Martínez AB, Arce A, Carrera N, Fernández-Manchola I, Fernández-Martínez M, Fernández-Maiztegui C, Forcadás I, Galdos L, Gómez-Esteban JC, Ibáñez A, Lezcano E, López de Munain A, Martí-Massó JF, Mendibe MM, Urtasun M, Uterga JM, Saracibar N, Velasco F, de Pancorbo MM (2005): Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(11): 1491-6.

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): 903-7.

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 (2000): Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 48(3): 323-9.

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132(Pt 10): 2659-68.

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Inga Zerr, die mir durch die freundliche Überlassung des Themas der Dissertation die Durchführung der Arbeit ermöglichte.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. Anna Krasnianski für die kontinuierliche Betreuung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Klaus Jung vom Institut für medizinische Statistik, der mich in der statistischen Auswertung der Arbeit kompetent und engagiert unterstützte.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Ehrlich und Frau Schneider-Dominco vom Sekretariat des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance transmissibler spongiformer Enzephalopathien für die Hilfe beim Heraussuchen von Patientenakten.