

Aus der Klinik für Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Klinische und diagnostische Eigenschaften der sporadischen Creutzfeldt-
Jakob-Krankheit bei Patienten mit positiver Familienanamnese für
Demenz oder Morbus Parkinson**

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

vorgelegt von
Lisa Maren Krautwald
aus
Bad Nauheim

Göttingen 2015

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H.-K. Kroemer

1. Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. I. Zerr

2. Berichterstatter:

3. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Verzeichnis der Abkürzungen

akin. Mut.	akinetischer Mutismus
ApoE	Apolipoprotein E
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
°C	Temperatur in Celsius
cCT	craniale Computertomographie
CJD	Creutzfeldt-Jakob- <i>disease</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i> / Diffusionsgewichtete Bilderstellung
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	<i>enzym-linked-assay</i>
Epyr	extrapyramidale Symptome
FA-Demenz	CJD-Patienten mit Demenz in der Familienanamnese
FA-Parkinson	CJD-Patienten mit Morbus Parkinson in der Familienanamnese
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – aktuelle Ausgabe: ICD-10, 2008
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
m	männlich
Max	Maximum
Min	Minimum
Mio.	Million
MM	Methionin-Methionin
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Methionin-Valin
n	Anzahl
n.a.	nicht ausgewertet
ng	Nanogramm
NSE	neuronenspezifische Enolase
opB	ohne pathologischen Befund

opt. Hallu	optische Halluzinationen
PD	Protonendichte
PET	Positronenemissionstomographie
<i>PRNP</i>	Prionprotein-Gen
PrP	Prionprotein
PrP ^c	zelluläres Prionprotein
PrP ^{sc}	Prionprotein Scrapie, pathologische Isoform des Prionproteins
PSWC	<i>periodic sharp wave complex</i>
Pyr	Pyramidenbahnzeichen
rpm	<i>rounds per minute</i> / Umdrehungen pro Minute
sCJD	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
SI	Signalerhöhung
SI BG	Signalerhöhung im Bereich der Basalganglien
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
unwillk. Bew.	unwillkürliche Bewegungen
vCJD	Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit
VV	Valin-Valin
VV1	Valin-Homozygotie mit PrP ^{sc} -Typ 1
VV2	Valin-Homozygotie mit PrP ^{sc} -Typ 2
w	weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i> / Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historie der Erforschung von Prionerkrankungen	1
1.2 Klinik	2
1.3 Formen	3
1.3.1 Sporadische Form	3
1.3.2 Genetische Form	4
1.3.3 Iatrogene Form.....	4
1.3.4 Variante der CJD	5
1.4 Pathogenese.....	5
1.5 Diagnostik	6
1.5.1 Liquordiagnostik	6
1.5.1.1 Protein 14-3-3	7
1.5.1.2 Tau-Protein.....	7
1.5.1.3 Neuronenspezifische Enolase	7
1.5.1.4 S100-beta Protein.....	8
1.5.1.5 β -Amyloid	8
1.5.2 Elektroenzephalographie.....	8
1.5.3 Bildgebende Verfahren.....	9
1.5.3.1 Craniale Computertomographie	9
1.5.3.2 Magnetresonanztomographie	10
1.5.4 Biopsie und Autopsie	11
1.6 Therapie	11
1.7 Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Epidemiologische Tätigkeit der Prionforschungsgruppe	13
2.2 Datenerhebung	14
2.3 Diagnostische Untersuchungen.....	16
2.3.1 Elektroenzephalogramm	16
2.3.2 Liquor.....	16
2.3.3 Bildgebende Verfahren.....	17
2.3.4. Genetische Analyse	17
2.3.5 Neuropathologie.....	18
2.4 Demenz	18

2.5 Parkinsonsyndrom.....	19
2.6 Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.1.1 Altersverteilung und Krankheitsdauer in der Fall- und Kontrollgruppe	20
3.1.2 Vergleich der Patientencharakteristika bei FA-Demenz zu FA-Parkinson.....	23
3.1.3 Altersverteilung und Krankheitsdauer bei den Angehörigen der Patienten der Fallgruppe	23
3.2 Codon-129-Polymorphismus	24
3.3 Polymorphismus des ApoE	25
3.4 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn	25
3.4.1 Fall- und Kontrollgruppe	25
3.4.2 FA-Demenz und FA-Parkinson	25
3.5 Klinische Symptome im Krankheitsverlauf.....	26
3.5.1 Dementieller Verlauf	26
3.5.1.1 Dementieller Verlauf in der Fall- und Kontrollgruppe.....	26
3.5.1.2 Dementieller Verlauf bei FA-Demenz und FA-Parkinson.....	27
3.5.2 Häufigkeiten der klinischen Symptome	27
3.5.2.1 Fall- und Kontrollgruppe	27
3.5.2.2 FA-Demenz und FA-Parkinson	28
3.5.3 Dauer des Auftretens der Symptome nach Erkrankungsbeginn.....	31
3.5.3.1 Fall- und Kontrollgruppe	31
3.5.3.2 FA-Demenz und FA-Parkinson	31
3.5.4 Aufgliederung der Symptome und Vergleich zwischen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	33
3.6 Bildgebende Diagnostik.....	41
3.6.1 Elektroenzephalographie.....	41
3.6.2 Vergleich der EEG-Befunde unter Beachtung des Polymorphismus am Codon 129	42
3.7 Liquordiagnostik	44
3.7.1 Protein 14-3-3	44
3.7.2 Neuronenspezifische Enolase	45
3.7.3 S100b-Protein.....	48
3.7.4 Tau-Protein	52
3.7.5 Amyloid- β 1-42.....	55
3.7.6 Amyloid- β 1-40	58

3.7.7 Routineparameter	58
3.8 Bildgebende Verfahren.....	60
3.8.1 Cerebrale Computertomographie	60
3.8.2 Magnetresonanztomographie	60
4. Diskussion	65
4.1 Patientenkollektiv.....	65
4.2 Geschlechterverhältnis	67
4.3 Altersverteilung	68
4.4 Erkrankungsdauer	69
4.5 Klinische Symptome im Krankheitsverlauf.....	70
4.5.1 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	70
4.5.2 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit vom Codon-129-Typ	71
4.5.2.1 MM-Genotyp	71
4.5.2.2 MV-Genotyp	72
4.5.2.3 VV-Genotyp	72
4.6 Klinisches Symptom: Demenz.....	73
4.7 Häufigkeiten der klinischen Symptome	74
4.7.1 CJD-typische Symptome.....	74
4.7.2 Psychiatrische Symptome	75
4.7.3 Störungen höherer kognitiver Funktionen	76
4.7.4 Zusätzliche Symptome	76
4.8 Elektroenzephalogramm	78
4.8.1 Fall- und Kontrollgruppe	78
4.8.2 EEG in Abhängigkeit vom Codon-129-Typ.....	79
4.9 Liquordiagnostik	81
4.9.1 Protein 14-3-3	81
4.9.2 Neuronenspezifische Enolase	82
4.9.3 S100b-Protein.....	83
4.9.4 Tau-Protein	85
4.9.5 Amyloid- β 1-42	86
4.9.6 Amyloid- β 1-40	87
4.9.7 Routineparameter	88
4.10 Bildgebende Verfahren.....	88

4.10.1 Cerebrale Computertomographie	88
4.10.2 Magnetresonanztomographie	89
4.10.2.1 Fall- und Kontrollgruppe	89
4.10.2.2 MRT in Abhängigkeit vom Codon 129-Typ	90
5. Zusammenfassung.....	92
6. Anhang	94
6.1 Tabellenverzeichnis.....	94
6.2 Abbildungsverzeichnis	96
7. Literaturverzeichnis.....	98

1. Einleitung

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (engl. Creutzfeldt Jakob Disease, CJD) ist eine seltene, tödlich verlaufende Erkrankung des Menschen, bei der es zu einer Degeneration des Nervengewebes kommt. Sie wird zu den Prionerkrankungen gezählt und kann als sporadische, erbliche oder übertragene Form auftreten.

1.1 Historie der Erforschung von Prionerkrankungen

Erste Berichte, die mit den später unter Prionerkrankungen zusammengefassten Krankheiten in Verbindung gebracht werden können, kamen 1732 auf. Zu der Zeit wurde die Traberkrankheit *Scrapie* bei Schafen in Großbritannien beobachtet und gemeldet. Jedoch beschrieben erst im Jahr 1920 der Kieler Neurologe Hans Creutzfeldt (1885-1964) und ein Jahr später (1921) der Hamburger Neurologe Alfons Jakob (1884-1964) getrennt voneinander ein Symptom bei erkrankten Menschen, welches zunächst Spastische Pseudosklerose genannt und als eine neurodegenerative Erkrankung deklariert wurde. 1957 erforschte der amerikanische Virologe Daniel Carleton Gajdusek eine Erkrankung namens Kuru, die Menschen aus dem Stamm der Fore im östlichen Hochland von Papua-Neuguinea befiel (Alpers 2008). Auch hierbei handelt es sich um eine Erkrankung des Nervensystems, die wie später geklärt werden konnte, durch Prionen übertragen wird. Aufgrund der Beobachtung einer langen Inkubationszeit von bis zu 20 Jahren, nahm Gajdusek zunächst einen *slow virus* als Erreger an (Gajdusek und Zigas 1957). 9 Jahre später (1959) vermutete der amerikanische Neuropathologe William Hadlow einen Zusammenhang zwischen Kuru und *Scrapie* (Hadlow 1959). Jedoch erst 1966 mit der Veröffentlichung von Gibbs und Gadjuseks Hypothese, es handle sich bei den Erregern um ein Protein, wurde die Verwandtschaft der Erkrankungen deutlicher. Zwei Jahre darauf gelang es ihm zu zeigen, dass die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch Hirngewebe übertragbar ist. Dazu infizierten sie Schimpansen mit Kuru-infiziertem Hirngewebe, welche daraufhin 24 - 26 Monate später erkrankten (Gajdusek et al. 1968). In dieser Zeit wurden auch erste Fälle der iatrogenen Form der CJD (*Creutzfeldt Jakob disease*) durch Wiederverwendung nicht ausreichend sterilisierter Instrumente bei neurochirurgischen Operationen von CJD-Erkrankten Patienten sowie durch Korneatransplantationen beschrieben (Duffy et al. 1974). Der amerikanische Biochemiker und Arzt Stanley Prusiner präsentiert 1982 seine Prion-Hypothese. Er benannte den Erreger der *Scrapie*, der sich von Nukleinsäuren, Viren und Plasmiden abgrenzt und nicht leicht zu inaktivieren ist, Prion (*proteinaceous infectious particle*). Seine Erkenntnis hatte eine große Bedeutung für die Ursache dieser Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen (Prusiner 1982). Ein Jahr später beschrieb Mc Kinley die Anhäufung von Prionen im Hirngewebe von CJD-

Erkrankten (Prusiner et al. 1983). Im Jahr 1985 begann die BSE-Epidemie (bovine spongiforme Enzephalopathie) bei britischen Kühen mit Höhepunkt im Januar 1993, in dem pro Woche circa 1000 Rinder an BSE starben. 1989 gelang Hsiao die Erklärung, dass es sich bei dem Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom um eine Erkrankung mit genetischer Ätiologie handelt. Er arbeitete heraus, dass die Erkrankung durch den Ersatz von Prolin durch Leucin an Codon 102 die Symptome eines GSS hervorruft (Hsiao et al. 1989). 1996 trat erstmals eine bislang unbekannte Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auf. In Großbritannien erkrankten 10 jungen Menschen an der neuen Variante der CJD (vCJD), die im Zusammenhang mit der bestehenden BSE-Epidemie bei Rindern zu stehen schien (Will et al. 1996). Die französische Neuropathologin Corinne Lasmézas stellte nämlich in diesem Jahr experimentell fest, dass sich BSE durch intrazerebrale Homogenatinjektion auf Affen übertragen lässt (Lasmézas et al. 1996). Währenddessen erforschte in der Schweiz Roland Riek die geometrische Struktur des Prionproteins. Er erfasste, dass die veränderte Prionproteinform PrP^{Sc} infektiöse neurodegenerative Erkrankungen wie BSE und CJD bei Menschen hervorruft (Riek et al. 1996). Im Jahr 1997 veröffentlichte der Brite Moria Bruce erste Annahmen, dass die vCJD durch BSE-Prionen verursacht sein könnte und damit die menschliche Variante der BSE sei. Dazu implantierte er einigen der Mäuse menschliches vCJD-infiziertes Hirngewebe, den anderen BSE-infiziertes Hirngewebe und konnte zeigen, dass deutliche Ähnlichkeiten in Bezug auf Inkubationszeit und neuropathologisches Bild zwischen den Gruppen vorlagen (Bruce et al. 1997). 5 Jahre später (2002) veranschaulichte Stanley Prusiner im Mäuseversuch die Vervielfältigung und Ansammlung von Prionen im Skelettmuskel (Bosque et al. 2002). Zwei mögliche Wege der Ausbreitung wurden entdeckt: zum einen über die sympathische gastrointestinale Innervation und zum anderen über den Nervus vagus (parasympathische Innervation) (Hoffmann et al. 2007). 2004 gelang es mittels Positronenemissionstomographie, die Ansammlung von Prionen im peripheren Gewebe bei an vCJD-Erkrankten darzustellen und folglich die Erregerausbreitung nachzuvollziehen (Ritchie et al. 2004). 2005 wurde aufgezeigt, dass sich Prionen in chronisch lymphatisch entzündeten Geweben anreichern.

1.2 Klinik

Im Mittel beginnt die klinische Symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit mit 65 Jahren, das Prädispositionsalter liegt zwischen dem 50. und dem 80. Lebensjahr. Bei einer Geschlechterverteilung von 1,5 : 1 sind Frauen etwas häufiger betroffen. Die Zeitspanne zwischen Infektion und Ausbruch der Erkrankung variiert stark mit einer Dauer zwischen 6 Monaten und 30 Jahren (Zerr und Poser 2002). In der Prodromalphase wird über unspezifische Symptome wie Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verwirrtheit berichtet. Weiterhin klagen die Patienten über

depressive Verstimmung, Schwindel, Kopfschmerzen und verminderte Leistungsfähigkeit. Durch fremdanamnestic Berichte lässt sich auf das Auftreten von optischen Halluzinationen sowie abnormem Verhalten schließen. Im Verlauf werden psychoorganische Veränderungen beobachtet wie Stimmungsschwankungen, leichte Reizbarkeit und rasch fortschreitende Vergesslichkeit. Den Erkrankten fallen Konzentrationsstörungen auf. Schließlich kommt es zu neurologischen Funktionsstörungen, dazu gehören Kleinhirnsymptome, die sich in Form einer Ataxie äußern, extrapyramidal-motorische Störungen wie Ruhetremor, choreatiforme Hyperkinesien, Hemiballismus, Akinese, Spastik und Rigor und weitere Beschwerden wie Paresen, Muskelatrophie, Dysarthrie, zerebrale Krampfanfälle. Es können Faszikulationen und Myoklonien, die hierbei typischerweise durch laute Geräusche oder taktil auslösbar sind, Blickparesen, Nystagmen sowie Aphasie und Alexie auftreten. Das Endstadium ist in einigen Fällen der Zustand eines akinetischen Mutismus (Will et al. 1998). Die Todesursache ist schließlich meist eine Pneumonie oder Sepsis, welche durch die Immobilität hervorgerufen wird oder auch ein Unfallereignis aufgrund der visuellen Störungen oder der Ataxie (Poser und Zerr 2002).

1.3 Formen

1.3.1 Sporadische Form

Die sporadische CJD, welche durch Prionen hervorgerufen wird, stellt die häufigste Erkrankungsform mit einem Anteil von circa 90 % dar. Weltweit wird eine Inzidenz von 1 - 2 Neuerkrankungen pro Mio. Einwohner pro Jahr angegeben ohne lokale Häufung oder Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahren (Ladogana et al. 2005). Das Erkrankungsalter liegt im 66. Lebensjahr mit einer mittleren Überlebenszeit von 6 Monaten. Das Geschlechter-Verteilungsverhältnis liegt bei 1,5 : 1 zu Ungunsten der Frauen (Pocchiari et al. 2004). Klinisch äußert sich diese Form der CJD mit einer progressiven Demenz, neurologischen Symptomen wie Myoklonien, visuellen oder zerebellären Symptomen sowie pyramidalen oder extrapyramidalen Störungen und endet häufig mit dem Zustand eines akinetischen Mutismus. Eine Infektionsursache lässt sich bisher nicht erkennen. Ätiologisch wird jedoch eine Konfigurationsänderung des Prionproteins oder auch eine somatische Mutation des Prionproteingens angenommen (Prusiner 1998). Die sporadische CJD wird aufgrund unterschiedlicher Ausprägung am Codon 129 des Prionproteingens (Homozygotie für Methionin oder Valin : MM und VV oder Heterozygotie MV) und des Typs des abnormen Prionproteins in molekulare Subtypen unterteilt, welche in der klinischen Symptomatik sowie den neuropathologischen Befunden diskrete Unterschiede aufweisen (Parchi et al. 1999). Eine Homozygotie gilt dabei als Suszeptibilitätsfaktor (Palmer et al. 1991).

1.3.2 Genetische Form

Bei 15 % der Betroffenen einer CJD besteht die genetische Form, welcher eine autosomal-dominant vererbte Mutation im *PRNP*-Gen auf dem Chromosom 20 zugrunde liegt (Windl et al. 1999; Goldfarb et al. 1991). Es handelt sich dabei um eine Punkt- oder Insertionsmutation im Proteinkodierenden Teil oder eine Deletion des *PRNP*-Gens. Die weltweit häufigste ist die E200K-Mutation, eine Codon-200-Mutation von Glutamat zu Lysin (Spudich et al. 1995). Die Vererbung erfolgt mit nahezu 100 %iger Penetranz. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei der genetischen CJD mit dem 50. Lebensjahr früher. Die Erkrankungsdauer ähnelt mit einer mittleren Zeitspanne von 4 bis 7 Monaten derjenigen der sporadischen Form. Auch das klinische Bild sowie die neuropathologischen Kennzeichen sind mit der sporadischen Form vergleichbar (Goldfarb et al. 1991; Chapman et al. 1993).

1.3.3 Iatrogene Form

Eine weitere Form der CJD entsteht durch die iatrogene Übertragung der Krankheit. Dazu wird die Infektion durch die Transfusion menschlichen Blutes sowie die Weitergabe durch Dura mater- oder Korneatransplantation gezählt (Will 2003). Auch unzureichend sterilisierte chirurgische Instrumente im Rahmen stereotaktischer Operationen werden hierbei als Ursache genannt. Weiterhin ist die intramuskuläre Injektion von Gonadotropin, die bis Mitte der 80er Jahre aus humanem Hypophysenmaterial hergestellt wurde, als Auslöser anzusehen (Powell-Jackson et al. 1985; Cochius et al. 1990). Ungefähr 1 % aller CJD-Erkrankungen hat eine iatrogene Ursache. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 1 ½ und 12 Jahren, da sie abhängig von der Infektionsdosis, dem Übertragungsweg und den genetischen Gegebenheiten ist. Brown konnte 2000 zeigen, dass es bei der zentralen Übertragung (z.B. intrazerebral eingebrachte kontaminierte Instrumente) zu einer mittleren Inkubationszeit von 19 Monaten kommt, während die Erkrankung beim peripheren Weg erst nach circa 12-13 Jahren ausbricht (Brown et al. 2000). Bei 80 % der Erkrankten, die durch den zentralen Übertragungsweg infiziert wurden, besteht eine Homozygotie für die Aminosäure Methionin auf Codon 129 des *PRNP*, während in der Normalbevölkerung der Polymorphismus eine andere Verteilung, mit einem Anteil von 37 % an Methioninhomozygoten, zeigt. Auch bei der peripheren Infektion war die Inkubationszeit von Methionin- sowie Valin- Homozygoten im Vergleich zu heterozygoten Genträgern kürzer. Bei der Ansteckung via Duratransplantate konnte keine Abhängigkeit vom Codon-129-Polymorphismus beobachtet werden (Gabizon et al. 1994) (Collinge et al. 1991). Bei Patienten, die durch den peripheren Weg erkrankten, wurden vorwiegend zerebelläre Symptome beobachtet. Im Vergleich dazu standen bei der zentralen Infektion die typischen CJD-Symptome wie bei der sporadischen Form im Vordergrund. Auch diese Fälle

entsprechen in ihrer neuropathologischen Erscheinung denen der sporadischen Form.

1.3.4 Variante der CJD

Eine weitere übertragbare Form der CJD ist die 1996 in Großbritannien erstmals diagnostizierte Variante der CJD (Will et al. 1996). Bis September 2009 wurden bereits 215 Todesfälle bestätigt (Hagiwara et al. 2009). Ätiologisch wird ein Zusammenhang zwischen der oralen Aufnahme von BSE-verseuchtem Rindfleisch (beziehungsweise Rinderhirn und –rückenmark) bei gleichzeitigem Bestehen eines Methionin-homozygoten Genotyps am Codon 129 am Prionprotein der Erkrankten angenommen (Bruce et al. 1997; Will 2003). Das durchschnittliche Alter bei Erkrankung liegt im 26. Lebensjahr. Die mittlere Dauer der Erkrankung beträgt 13 Monate und ist damit im Vergleich zu den anderen Formen eher lang (Spencer et al. 2002). In der Frühphase der Erkrankung kommt es vorwiegend zu psychiatrischen Störungen wie Angstzuständen, Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten, aber auch zu Dysästhesien (Brandel et al. 2009; Heath et al. 2010). Circa 5 Monate nach Erkrankungsbeginn setzt eine dementielle Symptomatik ein. Ein bis zwei Monate später treten neurologische Auffälligkeiten im Sinne unwillkürlicher Bewegungen (choreatiforme und dystone Bewegungen sowie Myoklonien) und ataktische Störungen auf. Gegen Ende der Überlebenszeit werden die Patienten meist von einem akinetischen Mutismus geplagt (Zeidler et al. 1997). Im EEG (Elektroenzephalogramm) werden bei der neuen Variante keine typischen Veränderungen im Sinne von *periodic sharp and slow wave complex* gesehen. Auch die Befunde in der Liquoruntersuchung sind nicht eindeutig. In nur 50 % der Fälle (sCJD 94 %) ist das Protein 14-3-3 positiv, die Zellzahl und der Eiweißwert liegen im Normbereich (Green et al. 2001). In der kernspintomographischen Untersuchung deutet das sogenannte *pulvinar sign*, eine symmetrische Hyperintensität im Thalamus, auf eine vCJD hin, während bei der sporadischen Form hyperintense Basalganglien diagnostisch wegweisend sind (Zeidler et al. 2000). Statt spongiformen Veränderungen in der Neuropathologie kommt es zu floriden Plaques, die sich im gesamten Hirn ansiedeln und von einer vakuolären Auflockerung umgeben sind (Kretzschmar et al. 1996). Das veränderte Prionprotein wurde hierbei im Gegensatz zur sporadischen Form auch im peripheren lymphatischen Gewebe gefunden (Hilton et al. 2006).

1.4 Pathogenese

Als pathologische Ursache von Prionerkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen wird die Umwandlung der Isoform des Prionprotein c (*cellular*) durch posttranslationale Prozesse in das proteaseresistente und faltungsmodifizierte Prionprotein sc (*scrapie*) gesehen. Prionen befinden sich hauptsächlich in Nervenzellen und Lymphozyten. Ihre Aufgabe ist noch nicht

abschließend geklärt, jedoch weiß man, dass sie bei Signaltransduktionen, an Synapsen und als Schutz vor Apoptose mitwirken (Hu et al. 2007). Bei dem Prionprotein sc liegt statt der alpha-Helix vorwiegend eine beta-Faltblattstruktur bei der Tertiärstruktur des Proteins vor (Pan et al. 1993). Diese wiederum ist ursächlich für die Resistenz der Proteinkinase K. Parchi legte 1996 anhand der Aufspaltung in der Elektrophorese Typ 1 und Typ 2 des Prionproteins PrP^{sc} fest. Je nach Proteinkinase K-resistenter Kernfragmente unterschied sich die Wanderungsgeschwindigkeit (Parchi et al. 1996). Eine besondere Eigenschaft der Prionen ist die hohe Resistenz. Sowohl Verfahren zur Abtötung von Keimen wie 100 °C heißes Wasser, 10 %ige Formalinlösung, 70 %iger Alkohol als auch Behandlung mit ionisierender und ultravioletter Strahlung wirken nicht ausreichend. Gajdusek et al. beschrieben schon im Jahre 1977, dass nur eine Inaktivierung durch einstündige Autoklavierung bei 121 °C und 20 psi erfolgreich ist (Gajdusek et al. 1977). Histologisch sind spongiforme Enzephalopathien mit Neuronenuntergang zu sehen sowie eine reaktive Vermehrung von Astrozyten (Gliose). Die schwammartige Erscheinung entsteht durch die Vakuolisierung der Neurone. Außerdem treten senile Plaques in der grauen Substanz auf. Auffällig ist eine mäßige Hirnatrophie, die bei den Erkrankten vorwiegend im zerebralen Kortex, Thalamus, Striatum und gelegentlich auch im Kleinhirn gesehen werden kann (Kordek et al. 2000).

1.5 Diagnostik

In der Diagnostik einer Prionerkrankungen steht die Anamnese des Erkrankten an erster Stelle. In dieser sollte eine eventuell bestehende familiäre Disposition sowie vorangegangene neurochirurgische Operationen erfasst werden. Bei der daraufhin durchzuführenden neurologisch-klinischen Untersuchung ist auf das Vorliegen sogenannter CJD-typischer Symptome wie zerebelläre, visuelle und extrapyramidale Symptome, positive Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien sowie psychiatrische Veränderungen und Störungen höherer kognitiver Funktionen wie beispielsweise eine Apraxie, Agnosie oder Aphasie zu achten. Im weiteren diagnostischen Vorgehen stehen die Befunde der Punktion des Liquor cerebrospinalis, die Bewertung des Elektroenzephalogramms sowie Ergebnisse aus den bildgebenden Verfahren (vorwiegend Magnetresonanztomographie des Gehirns) im Vordergrund.

1.5.1 Liquordiagnostik

Bei der Punktion des Liquor cerebrospinalis ist eine klare Hirnflüssigkeit zu erwarten mit Normwerten bezüglich Zellzahl, Glucose und Druck. Allenfalls kommt es zu einer geringen Eiweiß-erhöhung. Die klinische Verdachtsdiagnose erhärtet sich durch den Nachweis von NSE, S100-beta Protein, Tau-Protein und Protein 14-3-3. Alle diese Marker spiegeln den Untergang des Hirn-

gewebes bei den Erkrankten wider. Im Falle des Vorliegens oligoklonaler Banden im Liquor muss differenzialdiagnostisch an einen chronisch-entzündlichen Vorgang des zentralen Nervensystems gedacht werden.

1.5.1.1 Protein 14-3-3

Die Proteine 14-3-3 befinden sich in Neuronen und können bei rascher Nervenzellschädigung wie bei spongiformen Enzephalopathien in den Liquorraum übertreten und sind dort nachweisbar. Es sind 7 Isoformen bekannt, welche als Dimere vorkommen. Sie werden zur Signaltransduktion benötigt, wobei sie vorwiegend für die Verbindung zwischen Kinasen zuständig sind (Aitken 1995; Reuther und Pendergast 1996). Mit einer hohen Sensitivität von 94 % im Nachweisverfahren mittels Westernblot lösten sie die Testung auf die Proteine p130/131 ab. Es kann eine Spezifität von 84 % erreicht werden. Ein falsch-positives Ergebnis ist beispielsweise beim Vorliegen einer intrazerebralen Blutung, zerebralen Hypoxie, Epilepsie, entzündlichen sowie neoplastischen ZNS-Erkrankungen möglich (Zerr et al. 2000a). 2001 wurde jedoch von Green et al. aufgezeigt, dass sich das Kriterium der positiven Proteine 14-3-3 im Liquor bei der neuen Variante der CJD nicht sicher anwenden lässt (Green et al. 2001).

1.5.1.2 Tau-Protein

Bei dem Tau-Protein handelt es sich um ein Protein, welches an Mikrotubuli bindet und deren Zusammenbau reguliert. Es befindet sich beim Menschen in Gliazellen und Axonen (Green 2002). Im menschlichen Gehirn lassen sich insgesamt sechs verschiedene Isoformen unterscheiden (Buée et al. 2000). Bei einem *cut-off*-Wert von 1300 pg/ml für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ergibt sich eine Sensitivität von 94 % sowie eine Spezifität von 90 % und ist damit als diagnostischer Wert mit demjenigen der Proteine 14-3-3 vergleichbar. Otto et al. beschrieben für CJD-Erkrankte mit Vorhandensein des Prionproteins Typ 2 und gleichzeitigem Vorliegen des Polymorphismus MV oder VV am Codon 129 sogar eine höhere Sensitivität als die des Proteins 14-3-3 (Otto et al. 2002). Zu Beginn und zum Ende der CJD-Erkrankung ist die Tau-Konzentration wesentlich niedriger als in der mittleren Phase. Weiterhin besteht die Annahme, dass es zu einer deutlichen Zunahme des Tau-Proteins vor der klinischen Verschlechterung in den Zustand eines akinetischen Mutismus kommt (Satoh et al. 2007).

1.5.1.3 Neuronenspezifische Enolase

Die Neuronenspezifische Enolase liegt als Homo- oder Heterodimer vor und ist ein Enzym der

Glykolyse. Sie kommt in verschiedenen Isoformen in Neuronen des zentralen und des peripheren Nervensystems vor sowie in neuroendokrinen Gewebe. Es gilt als Marker für akute hirnorganische Schäden, wird dabei aus Neuronen freigesetzt und ist als erhöhte Enolasekonzentration in Serum und Liquor messbar. Weiterhin dient NSE als Tumormarker beim Neuroblastom und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Es treten erhöhte NSE-Werte bei kardiovaskulären Ereignissen, zerebralen Traumata, Hirntumoren, hypoxischen Zuständen und Blutungen auf. Nach Ausschluss dieser Differenzialdiagnosen ist ein erhöhter NSE-Wert von mehr als 35 ng/ml im Liquor mit einer Sensitivität von 80 % und Spezifität von 92 % beweisend für eine CJD (Zerr et al. 1995; Beaudry et al. 1999).

1.5.1.4 S100-beta Protein

Es handelt sich um ein saures Calcium-bindendes Protein, welches überwiegend im Gehirn vorkommt und dort als Parameter für die Aktivierung der neuronalen Glia dient. Im Liquor der CJD-Erkrankten konnte eine signifikant erhöhte Konzentration des S100b-Proteins gemessen werden (Otto et al. 1997). Bei einem Liquorwert von über 4,2 ng/ml ergibt sich für die Diagnose einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 91 % (Sanchez-Juan et al. 2006).

1.5.1.5 β -Amyloid

Amyloid-beta 1-40 und Amyloid-beta 1-42 sind zwei Peptide, welche durch enzymatische Einwirkung aus dem Amyloid-Precursor-Protein entstehen. Sie haben antimikrobielle Funktion und werden im Stoffwechsel ständig erzeugt. Beim Morbus Alzheimer lagern sie sich in Form von sogenannten senilen Plaques im Gehirn ab. Ihre Konzentration im Liquor ist folglich vermindert. Dabei gilt ein Wert unter 450 pg/ml als pathologisch. Auch bei CJD-Erkrankten wurden senile Plaques im Gehirn gefunden sowie eine erniedrigte Amyloid-beta 1-42-Liquorkonzentration (Debatin et al. 2008).

1.5.2 Elektroenzephalographie

In der Elektroenzephalographie (EEG) zeigt sich zu Beginn bereits eine diffus vorhandene Theta- und Delta-Aktivität, die später in 70% der sCJD-Erkrankten in bilateral diffus frontal betonte triphasische spontane Aktivität, den sogenannten periodischen *Sharp-slow-wave*-Komplexen (PSWCs), übergeht. Diese EEG-Veränderungen werden als CJD-typisch angesehen. Steinhoff konnte zeigen, dass sie mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 91% auftreten

(Steinhoff et al. 2004). Dies betrifft jedoch nur die sporadische Form der CJD, andere Formen zeigen keine typischen Hirnstromveränderungen (Wieser et al. 2006). Meist treten die PSWCs circa 12 Wochen nachdem über die ersten Symptome geklagt wurde auf, verschwinden im Verlauf der Erkrankung wieder oder können nur auf Stimulation erneut gesehen werden. Im Endstadium kommt es zur Amplitudenabflachung und damit zu der Diagnose eines niedergespannten EEGs, welche sich durch die Degeneration kortikaler Strukturen erklären lassen. Das maximale Ausmaß der *Sharp-Slow-Wave*-Komplexe zeigt sich über der anterioren und der zentralen Region (Steinhoff et al. 1998). Das Auftreten von *Sharp-Slow-Wave*-Komplexen korreliert nicht mit der Schwere der Erkrankung. Frühzeitiges Vorhandensein von typischen Veränderungen geht jedoch häufig mit einer Verkürzung der verbleibenden Lebensdauer des Betroffenen einher. Differenzialdiagnostisch sind periodische *Sharp-Wave*-Komplexe auch bei schweren Enzephalopathien, epileptischen Zuständen sowie einer Überdosierung von Barbituraten zu sehen.

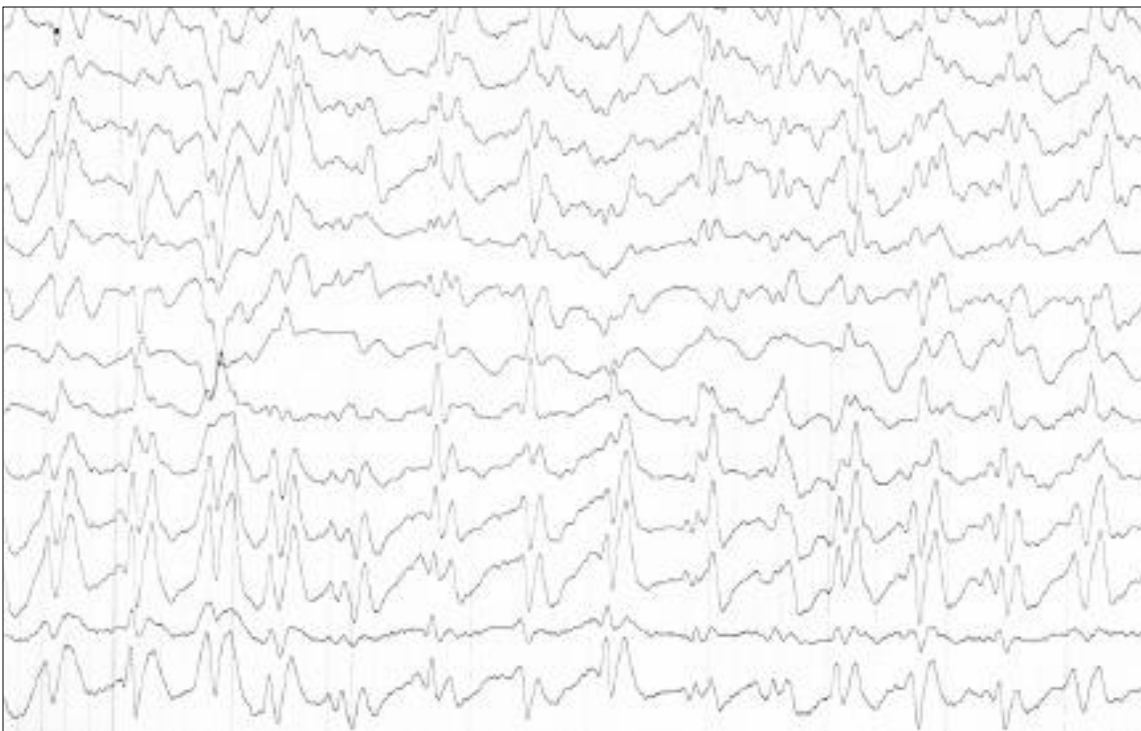


Abbildung 1: Periodische *Sharp-Wave*-Komplexe im EEG 80 Tage nach Beginn der Erkrankung (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen)

1.5.3 Bildgebende Verfahren

1.5.3.1 Craniale Computertomographie

Erst im Spätstadium der Erkrankung können in der cranialen Computertomographie völlig unspezifische Zeichen der Hirnatrophie gesehen werden (Galvez und Cartier 1984).

1.5.3.2 Magnetresonanztomographie

Bei sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit kann mittels Magnetresonanztomographie (MRT) in circa zwei Drittel bilaterale symmetrische Signalanhebungen im Bereich der Stammganglien in Kombination mit kortikalen Signalintensitäten (entspricht einem CJD-typischem MRT-Befund) diagnostiziert werden. Es wird eine Sensitivität von 67% mit einer Spezifität von 93% in der T2-Wichtung erreicht (Meissner et al. 2008; Schroeter et al. 2000). Dies ist Ausdruck der Astrogliose des Gewebes (bei T2-gewichteter Aufnahme und FLAIR-Aufnahme). In der DWI-Aufnahme jedoch spiegeln die Hyperintensitäten spongiforme Gewebeänderungen wieder. Im diffusionsgewichteten MRT können die pathologischen Signalintensitäten früher als in der T2-Wichtung gesehen werden. In der T1-Wichtung hingegen sind diese pathologischen Veränderungen im Hirngewebe der Erkrankten nicht zu finden (Finkenstaedt et al. 1996). Isolierte kortikale Signalanhebungen werden bei einem Drittel der sCJD-Erkrankten diagnostiziert, befinden sich größtenteils parietal, temporal oder okzipital und prädestinieren für einen längeren Krankheitsverlauf (Median 12 Monate) im Vergleich zum CJD-typischen MRT-Befund (Median 5 Monate) (Meissner et al. 2008). Die DWI-Aufnahme führt mit einer Sensitivität von 60% gegenüber der FLAIR-Aufnahme (47%). Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass ein Auftreten von Hyperintensitäten in den Basalganglien bei CJD-Erkrankten mit einer rasch progredienten Demenz im frühen Stadium der Erkrankung und insgesamt mit einer kürzeren Erkrankungsdauer einhergeht. Bei Erkrankten bei denen keine Hyperintensitäten im MRT gesehen wurden, traten stattdessen häufiger extrapyramidale Symptome auf (Meissner et al. 2004).

Diese These, dass mittels des Verteilungsverhältnisses zwischen kortikalen Strukturen, Basalganglien, Inselkortex und Thalamus ein Rückschluss auf den molekularen Subtyp der CJD getroffen werden kann, wurde in den Untersuchungen von Meissner et al. 2009 widerlegt (Meissner et al. 2009). Bei der Variante der CJD werden Hyperintensitäten im posterioren Thalamus gesehen, das sogenannte *pulvinar sign* (Zeidler et al. 2000) (Collie et al. 2003). Dadurch ist diese bildgebende Untersuchung sehr hilfreich bei der Diagnostik der Form der Creutzfeldt-Jakob Krankheit.

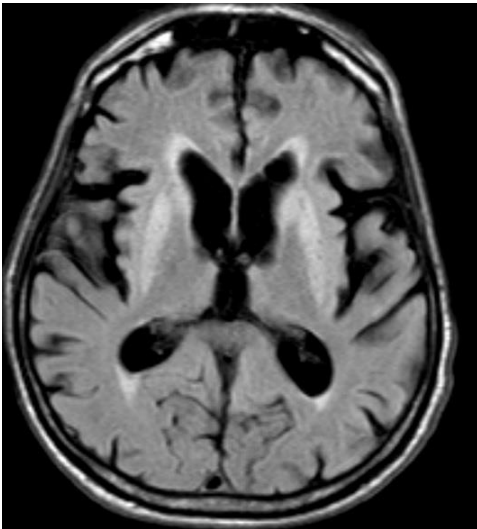


Abbildung 2: Hyperintense Basalganglien bei sCJD in der FLAIR-Wichtung des MRT (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen)

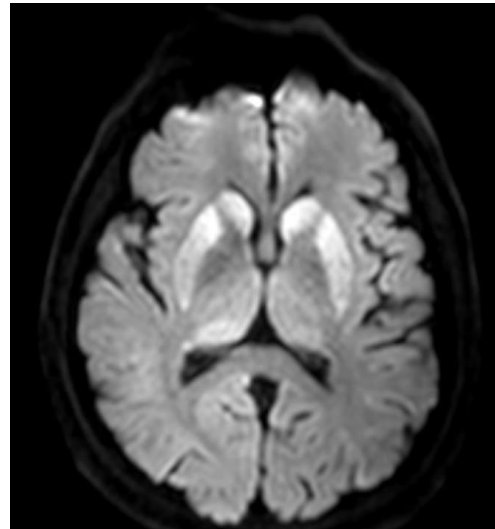


Abbildung 3: Hyperintense Basalganglien bei sCJD in der DWI-Wichtung des MRT (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen)

1.5.4 Biopsie und Autopsie

Zur Bestätigung der Diagnose einer sporadischen CJD ist immer eine Biopsie des Hirngewebes bzw. die Autopsie nach dem Tod nötig. Daher wird bei den Verdachtsfällen auf CJD eine Hirnsektion mit nachfolgender histologischer Untersuchung durchgeführt. Bei der Autopsie wird mindestens ein Gewebestück jeweils aus Cerebellum und Neokortex entnommen. In der lichtmikroskopischen Untersuchung können dann im sicheren Fall die typischen morphologischen Pathologien wie spongiforme Degeneration, Neuronenverlust und astrozytäre Gliose gesehen werden (Kretzschmar 1993). Lokalisiert sind diese Veränderungen vorwiegend im Neokortex, im Thalamus, in den Basalganglien und dem Cerebellum. Teilweise sind in der Lichtmikroskopie auch die sogenannten Kuruplaques mit Ablagerungen des pathologischen Prionproteins erkennbar, welche diffus verteilt, synaptisch oder auch plaqueartig vorkommen (Kretzschmar und Feiden 2002). Die zu Lebzeiten entnommenen stereotaktischen Hirnbiopsien lassen eine CJD nicht sicher ausschließen, da die PrP-Ablagerungen nur fokal auftreten (Kretzschmar et al. 1996).

1.6 Therapie

Kausale Therapiemöglichkeiten sind bei Prionerkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nicht bekannt. Sie sind nicht heilbar und führen daher innerhalb von wenigen Monaten, in manchen Fällen erst innerhalb von Jahren zum Tod. Zur symptomatischen Therapie wird gegen die CJD-typischen Myoklonien Clonazepam oder Valproat eingesetzt, welche vorwiegend zu Beginn der Erkrankung gut wirken. Durch die Gabe von Flupirtin konnte eine temporäre Verlangsamung des kognitiven Abbaus erreicht werden, jedoch keine Verlängerung des Überlebens (Otto et al. 2004).

Bei einer im Jahre 2005 in Italien durchgeführten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass sich die Einnahme von 100 mg Doxycyclin täglich mit deutlicher Signifikanz auf die Überlebenszeit CJD-erkrankter Menschen auswirkt (Tagliavini 2008). Zugrunde liegt dem ein Mechanismus, der die Neubildung von pathologischem Prionprotein verhindert (Gu und Singh 2004). Sekundäre Komplikationen wie Pneumonien und Harnwegsinfekten sollten möglichst vermieden werden. Beim Auftreten der familiären Form besteht die Indikation einer genetischen Beratung (Ludewigs et al. 2007).

1.7 Fragestellung

Für die Diagnose einer *wahrscheinlichen* Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung werden das Vorhandensein einer voranschreitenden Demenz, zwei weitere CJD-typische neurologisch-klinische Symptome sowie bildgebende Befunde gefordert. Zu dem Letzteren zählen periodische *Sharp-Wave*-Komplexe im EEG, das Vorliegen der Proteine 14-3-3 im Liquor der Erkrankten und Signalerhöhungen in den Basalganglien oder zwei kortikalen Bereichen. Ziel dieser Arbeit ist es, die klinischen sowie diagnostischen Eigenschaften der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Patienten in deren Familienanamnese eine Demenz (FA-D) oder ein Morbus Parkinson (FA-P) aufgetreten ist, zu analysieren und Unterschiede zu der klassischen sCJD herauszuarbeiten. Dazu wurden zwei Patientengruppen FA-Demenz und FA-Parkinson gebildet, welche miteinander und ihre Subgruppen nach der Ausprägung am Codon 129 (Methionin-Methionin, Methionin-Valin und Valin-Valin) untereinander verglichen wurden. Weiterhin wurden die Ergebnisse aus dem Elektroenzephalogramm, der Liquorpunktion und der Magnetresonanztomographie sowie Charakteristika im klinischen Verlauf zu einer Kontrollgruppe, welche Patienten mit leerer Familienanamnese bezüglich der beiden bereits genannten Erkrankungen beinhaltet, herausgearbeitet. Die Betrachtungen lagen hierbei vorwiegend auf dem ersten aufgetretenen neurologischem Symptom, sowie das Vorkommen und die Häufigkeit der klinischen Symptome. Von Interesse ist hierbei, ob bei den CJD-Erkrankten mit Demenz oder Morbus Parkinson in der Familienanamnese andere klinische Symptome im Vordergrund stehen sowie die Höhe der Sensitivität der diagnostischen Hilfsmittel um deren Wichtigkeit bei diesen Patienten mit Verwandten mit Demenz oder Morbus Parkinson einschätzen zu können. Auf diese Weise ist auf eine bessere und frühere Diagnosestellung einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zu hoffen, welche folglich eine erfolgreichere, in diesem Falle insbesondere symptomatische Therapie nach sich zieht.

2. Material und Methoden

2.1 Epidemiologische Tätigkeit der Prionforschungsgruppe

Zu der seit dem 1. Juni 1993 bestehenden Forschungsgruppe für humane spongiforme Enzephalopathien zählen Ärztinnen und Ärzte der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen sowie weitere naturwissenschaftliche Forscher, Medizinisch- und Biologisch-technische Assistentinnen und Assistenten. Das Ziel in diesem vom Bundesministerium für Gesundheit unterstützten Projekt ist vorwiegend die weitere Entwicklung von Testverfahren zur Feststellung einer CJD sowie die Erforschung von Therapiestrategien. Dazu ist es wichtig viele Krankheitsverläufe, Symptome und Ergebnisse in bildgebenden Verfahren wie MRT und EEG zusammenzustellen. Ärzte in ganz Deutschland werden aufgerufen sich bei Verdacht auf eine CJD, die sich meist durch eine rasch progrediente Demenz manifestiert mit der Prionforschung in Göttingen in Verbindung zu setzen und den Liquor des betroffenen Patienten in dessen Referenzlabor untersuchen zu lassen. Daraufhin besucht einer der Göttinger Ärzte den Patienten, führt eine ausführliche neurologische Untersuchung durch, nimmt Blut- sowie Urinproben ab und lässt einen standardisierten Fragebogen mit Hilfe der Angehörigen beantworten. Dieser Bogen fragt Informationen über vorangegangene Erkrankungen und Operationen, Familien- und Sozialanamnese, Auslandsaufenthalte, Tierkontakte, Ess- sowie Lebensgewohnheiten des Betroffenen ab. Er wurde in Arbeiten mit der EURO CJD erstellt. Dies sowie die Einsicht in die Krankenakten und wichtigen Befunde einschließlich EEG-Ableitungen und MRT-Bilder erfolgt nur im Einverständnis der Angehörigen, welche beim Besuch des Arztes die Gelegenheit zum ausführlichen Gespräch sowie Informationen über die Arbeitsgruppe im Göttinger Universitäts-klinikum erhalten. Alle gewonnenen Angaben werden in Form einer anonymisierten Patientenakte zusammengestellt und dienen als Material zur Erarbeitung beispielsweise der Häufigkeit des Auftretens, des Erkrankungsalters und der Risikofaktoren. Weiterhin gibt es die Möglichkeit verstorbene Patienten, bei denen neuropathologisch die Diagnose einer CJD gestellt wird, im Zeitraum von 3 Monaten nach dem Tod in die Studie einzuschließen. Auch hierbei werden Angehörige um die Beantwortung des Fragebogens gebeten. Versterben Patienten, die bereits als CJD-Verdachtsfall registriert wurden, so wird bei einer Zustimmung der Angehörigen zu einer Obduktion das Gehirn an das Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München gesandt, dort untersucht und die zurückerhaltenen Ergebnisse dieser Untersuchung bei uns ausgewertet und archiviert.

2.2 Datenerhebung

Die Grundlage für die der Arbeit zugrundeliegenden Informationen sind die von der Forschungsgruppe für Prionerkrankungen der Universität Göttingen angelegten Patientenakten. Diese enthält neben dem mit den Angehörigen des Erkrankten ausgefüllten Fragebogen, Kopien relevanter Arztbriefe, Labor- sowie Liquoruntersuchungen und die Befundung von EEG und bildgebenden Verfahren wie MRT und cCT. Eingeschlossen wurden alle im Zeitraum vom September 1993 bis April 2011 in der Prionforschung in Göttingen gemeldeten Patienten, welche als *sicherer* oder *wahrscheinlicher* sCJD-Fall klassifiziert wurden. Ein weiteres Kriterium des Patientenkollektivs war das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese der Betroffenen bezüglich eines Parkinsonsyndroms oder einer dementiellen Erkrankung. Die Familienanamnese schließt dabei die Eltern, Großeltern mütterlicher- sowie väterlicherseits ein und alle Geschwister des CJD-Erkrankten. Bei den 1909 CJD-Erkrankten lag bei 228 eine positive Familienanamnese vor (12%). 164 dieser Fälle wurden als *sichere* oder *wahrscheinliche* CJD klassifiziert. Schließlich wurden die Daten von 133 Patienten für die vorliegende Arbeit genutzt bei denen zusätzlich die Ausprägung am Codon 129 bekannt war.

Dem Patientenkollektiv wurde eine Kontrollgruppe entgegengestellt. Diese besteht aus Patienten, welche ebenfalls an einer *sicheren* oder *wahrscheinlichen* sporadischen CJD erkrankt waren, jedoch eine leere Familienanamnese in Bezug auf eine Demenz oder einen Morbus Parkinson aufwiesen. Auch diese Patientendaten stammen aus den im Nationalen Referenzzentrum gemeldeten Verdachtsfällen. Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte durch Zuordnung nach dem Geschlecht, dem Alter (+/- 5 Jahre) bei Erkrankungsbeginn sowie dem *PRNP*-Codon 129-Genotyp.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der klinischen Symptomatik, den Liquorparametern sowie Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren wie Elektroenzephalographie, zerebraler Computertomographie und Magnetresonanztomographie.

Die gemeldeten CJD-Erkrankten werden einer der 4 Gruppen (*sicher*, *wahrscheinlich*, *möglich*, *andere*) gemäß der etablierten Klassifikationskriterien (Zerr et al. 2009) zugeordnet. Dabei muss zur *sicheren* Diagnose eine neuropathologische Bestätigung vorliegen. Da nicht bei allen Patienten eine Autopsie durchgeführt wird, werden sie weiterhin in *wahrscheinliche* und *mögliche* Fälle untergliedert. Bei *möglicher* CJD weisen die Erkrankten eine Demenz sowie 2 von 4 typischen Symptomen auf. Zur Diagnose einer *wahrscheinlichen* CJD werden zusätzlich typische Befunde in technischen Zusatzuntersuchungen gefordert, wozu periodische *Sharp-Wave*-Komplexe im EEG, ein 14-3-3-Protein-positiver Liquorbefund oder hyperintense Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) oder Hyperintensität in mindestens zwei Regionen von temporalem, parietalem oder okzipitalem Kortex in T2, FLAIR und DWI im MRT zählen.

Patienten, die die Kriterien einer *möglichen* CJD nicht erfüllen, werden als *andere* Erkrankung klassifiziert. Kommt es im Verlauf zur Diagnose einer anderen Erkrankung oder einer deutlichen Besserung der Klinik, die damit die Diagnose CJD anzweifeln lässt, so wird der Patient der Gruppe *andere* ursächliche Erkrankung zugeteilt.

sicher	<p>neuropathologisch bestätigt</p> <p>und/oder immunzytochemisch bestätigt</p> <p>und/oder Prionprotein-positiv (Westernblot)</p> <p>und/oder SAF (<i>Scrapie</i>-assoziierte Fibrillen)/<i>prion rods</i> positiv</p>
wahrscheinlich	<p>progressive Demenz</p> <p>und mindestens 2 von den folgenden 4 klinischen Erscheinungsformen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myoklonus 2. visuelle oder zerebelläre Symptome 3. pyramidale/extrapramidale Störungen 4. akinetischer Mutismus <p>und technische Zusatzuntersuchungen:</p> <p>periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG</p> <p>oder Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor bei Krankheitsdauer < 2 Jahren</p> <p>oder Hyperintensitäten im Nucleus caudatus und Putamen oder in mindestens 3 kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in der MRT-Wichtung DWI oder FLAIR</p>
möglich	<p>progressive Demenz von weniger als 2 Jahren</p> <p>und 2 von den oben genannten 4 klinischen Erscheinungen,</p> <p>jedoch kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG bzw. keine Liquoruntersuchung oder negativer 14-3-3-Befund</p> <p>oder keine MRT-Untersuchung oder untypischer MRT-Befund</p>
andere	oben genannte Kriterien sind nicht vollständig erfüllt

Tabelle 1: Klassifikationskriterien der sporadischen CJD nach der WHO (1998); Zerr et al. (2009)

2.3 Diagnostische Untersuchungen

2.3.1 Elektroenzephalogramm

Zu den Diagnosekriterien einer *wahrscheinlichen* CJD gehört die Ableitung eines sogenannten typischen EEGs. Periodische *Sharp-Wave*-Komplexe sind diese typischen Veränderungen in den Hirnstromkurven der Erkrankten. Zur Beurteilung der meist im peripheren Krankenhaus bereits erstellen EEGs werden von der Prionforschungsgruppe zur Diagnostik die von Steinhoff et al. 1998 entworfenen Kriterien angewandt. Er fordert dabei neben der Periodizität als wichtigstes Kriterium eine Dauer von 100-600 ms, eine Frequenz von 0,5/s bis 2/s und eine Amplitude über 150 μ V bis 300 μ V.

Kriterien für typische EEG-Veränderungen bei CJD (Steinhoff et al. 1998):

- strikte periodische zerebrale Aktivität
- Komplexdauer von 100-600 ms
- Frequenz von 500-2000 ms
- Akzeptanz von generalisierten und lateralisierten Komplexen
- mindestens 5 wiederholende Intervalle, deren Dauer sich weniger als 500 ms unterscheidet

Die beobachteten EEG-Veränderungen sollten jedoch nur in Verbindung mit einer bestehenden klinischen Symptomatik und einem bezüglich CJD auffälligen Liquorbefund als relevantes Diagnosekriterium genutzt werden, da es in seltenen Fällen auch bei Epilepsie, postiktalem Zustand, schwerer Enzephalopathie, Barbituratüberdosis und tiefer Narkose zu triphasischen Komplexen kommen kann.

2.3.2 Liquor

Die Liquoruntersuchung bei den Erkrankten ist zur Diagnose einer *wahrscheinlichen* CJD vor allem bei untypischen oder Nichtvorhandensein von EEG-Ableitungen beziehungsweise MRT-Aufnahmen wichtig. Alle entnommenen Liquorproben werden bezüglich Protein 14-3-3, Neuronenspezifischer Enolase, S100b-Protein, β -Amyloid 1-40 und β -Amyloid 1-42 im Göttinger Referenzlabor untersucht, wo sie spätestens einen Tag nach der Liquorentnahme eintreffen. Liquorproben, die mit Blut bei der Entnahme verunreinigt werden, können nicht aussagekräftig beurteilt werden. Weiterhin wichtig ist der Transport bei Raumtemperatur, die ausschließliche Aufbewahrung des Liquors in Polypropylenröhrchen sowie die Messung der β -Amyloidwerte nach maximal zwei Gefrier-Auftau-Zyklen, um eine artifizielle Minderung des β -Amyloids zu vermeiden.

Die Liquorproben werden bei 2000 rpm für 10 Minuten zentrifugiert, anschließend eingefroren und in Eppendorfröhrchen (Polypropylen, Sarstedt, cat. no. 72.690PP) bei -80 °C aufbewahrt. Bei den Messungen mittels etablierter ELISA-Verfahren für Tau-Protein (INNOTEST hTau Ag; Innogenetics, Gent, Belgien, Nachweisgrenze 75 pg/ml), β -Amyloid 1-42 (hAmyloid β 42 ELISA, Genetics company, Schlieren, Schweiz, Nachweisgrenze 100 pg/ml), β -Amyloid 1-40 (hAmyloid β 40 ELISA, Genetics company, Schlieren, Schweiz, Nachweisgrenze 100 pg/ml), S100-Protein (Dia Sorin Saluggia (Vercelli), Italien, Nachweisgrenze 20 pg/ml) und Neuronenspezifische Enolase (Dia Sorin Saluggia (Vercelli), Italien, Nachweisgrenze 40 pg/ml) wird nach den Anweisungen des Herstellers vorgegangen. Protein 14-3-3 wird mittels Westernblot-Verfahren analysiert (Zerr et al. 2000a).

Weiterhin werden die von den Krankenhäusern übermittelten Werte für die Liquor-Routineparameter wie Zellzahl, Eiweißwert und Vorkommen oligoklonaler Banden registriert und mit ausgewertet. Im Falle unklarer Ergebnisse müssen die Liquoruntersuchung und -auswertung im Erkrankungsverlauf wiederholt werden.

2.3.3 Bildgebende Verfahren

Die von den Ärztinnen und Ärzten der Prionforschungsgruppe angelegte Patientenakte enthält zerebrale Aufnahmen in Form von cCT und MRT. Hierbei nimmt die Kernspintomographie (MRT) die wichtigste Rolle ein, da eine Hyperintensität der Basalganglien oder eine Signalerhöhung in zwei kortikalen Bereichen bei etwa zwei Drittel der sCJD-Erkrankten auftritt (Zerr et al. 2009). Weiterhin kann die Form der Verteilung der Signalveränderungen zur Diagnostik des molekularen Subtypes einer sporadischen CJD beitragen. Bei dem Besuch des Projektarztes bei dem CJD-Erkrankten in einem auswärtigen Krankenhaus werden die Befunde der bildgebenden Untersuchungen bzw. Kopien der Originalaufnahmen als Hardcopy oder auf CD, welche dort erstellt wurden, im Einverständnis mit den Angehörigen kopiert und der Patientenakte beigelegt. Bei der Verwendung dieser Ergebnisse ist die eventuell unterschiedliche Bildqualität aufgrund der Aufnahme durch verschiedene Tomographen zu bedenken. Auch der Zeitpunkt der Untersuchung ist zu beachten. In der Frühphase der Erkrankung sind in den meisten Fällen noch keine typischen Veränderungen im MRT zu erkennen (Meissner et al. 2004).

2.3.4. Genetische Analyse

Den Patienten wird bei Studieneinschluss circa 30 ml Blut abgenommen. Dieses dient unter anderem zur Gewinnung von DNA.

Die im Zentrum für Neuropathologie der LMU München durchgeführte genetische Untersuchung

erfolgt vorrangig zur Erhebung des Codon-129-Polymorphismus, welche durch direkte DNA-Sequenzierung mittels der Restriktionsnuklease NspI geschieht. Nach dem Genotyp des Codon 129 werden die molekularen Subtypen homozygot für Methionin (MM) oder Valin (VV) oder heterozygot (MV) unterschieden. Parchi et al. beschrieb einen Zusammenhang des klinischen Verlaufes, des neuropathologischen Bildes sowie der Verteilung der Prionproteinablagerungen von der molekularen Klassifikation (Parchi et al. 1999).

Weiterhin kann in diesem Rahmen die DNA der CJD-Verdachtsfälle auf Mutationen untersucht werden.

2.3.5 Neuropathologie

Nur mittels neuropathologischer Untersuchungen zum Beispiel im Rahmen einer Biopsie beim Lebenden oder nach dem Tod des Erkrankten mittels einer Autopsie kann die *sichere* Diagnose einer CJD gestellt werden. Dazu werden Westernblot und immunhistochemische Verfahren durchgeführt. Bei der Immunhistochemie wird dem Hirngewebe Paraffin zugesetzt und mit hydrolytischer Autoklavierung (in 2 mM für 30 Minuten bei 121°C) behandelt, woraufhin die immunhistochemische Markierung mithilfe des monoklonalen Maus-Antikörpers Gö138 und des Antikörpers 3F4 geschieht (Kitamoto et al. 1992; Kretzschmar et al. 1996).

Im Westernblot erfährt das gewonnene Gewebe zunächst eine Homogenisierung mit einem Lyse-Puffer und Verarbeitung durch die Proteinase-K. Nachdem das Material in Elektrophoresepufferlösung gekocht und auf Elektrophoresegele aufgespalten wurde, wird es auf Nitrozellulosefilterpapier übertragen. Die Markierung wird mithilfe eines Antikörpers durchgeführt (Schulz-Schaeffer et al. 2000).

2.4 Demenz

Die Erkrankung an einer Demenz bedeutet erstrangig einen sekundären Verlust der kognitiven Fähigkeiten, welche mit einer Behinderung bei alltäglichen Verrichtungen einhergeht. Nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wird die Demenz in weitere vier Gruppen untergliedert:

- Demenz vom Alzheimer-Typ (ICD-10: F00)
- Vaskuläre Demenz (ICD-10: F01.0), Multiinfarktdemenz (ICD-10: F01.1)
- Demenz bei Pick-Krankheit (ICD-10: F02.0)
- Demenz bei sonstigen Erkrankungen z.B. Parkinson-Syndrom (ICD-10: F02.3), Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (ICD-10: F02.1)

Weiterhin lässt sich eine Demenz mittels der Kriterien des DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) bestimmen, welche neben einer Merkfähigkeitsstörung und einem Abbau des Kurzzeitgedächtnisses mindestens eine der Störungen höherer kortikaler Funktionen fordert, welche sich in Apraxie (Störung bei motorischen Bewegungsabfolgen), Aphasie (Sprachstörung) oder Agnosie (Unfähigkeit, Personen oder Gegenstände zu erkennen) äußern kann (*American Psychiatric Association, 1993*). Die Konzentrationsfähigkeit, das Urteilen und Bewerten von Problemen sowie Fähigkeiten wie Planen und Organisieren lassen nach. Oft kommt es zusätzlich zu einer Persönlichkeitsänderung des Betroffenen. Ein Teil der Erkrankten leidet an depressiven Störungen sowie Antriebsarmut.

2.5 Parkinsonsyndrom

Hierbei handelt es sich um ein im Jahre 1817 von Parkinson beschriebenes Syndrom mit den drei Hauptsymptomen Rigor, Ruhetremor und Akinese. Bei dieser neurodegenerativen Erkrankung des extrapyramidalen-motorischen Systems kommt es bedingt durch den Untergang von Neuronen in der Substantia nigra zu einem Dopaminmangel im Corpus striatum. Weiterhin kommt es zum Abbau in dorsalen Vagus-kernen und peripheren sympathischen Ganglien, welche die autonomen Störungen der Betroffenen verursachen.

In der frühen Phase der Erkrankung klagen die Patienten häufig über Muskelschmerzen und oft einseitige Steifigkeit der Muskulatur. Im Verlauf können folgende Symptome auftreten: Zahnradphänomen bei passiver Beugung der Extremitäten, kleinschrittiges Gangbild, vornübergebeugte Körperhaltung, Retro- und Propulsion, monotone, heisere Stimme, vertikale Blick-paresen nach oben, Mikrographie, autonome Störungen wie Hyperhidrosis, Obstipation, Blasen-entleerungsstörungen und erektile Dysfunktion. Circa 30% der Erkrankten sind von einer Demenz betroffen (Marttila und Rinne 1976). Auch organische Depressionen treten im Rahmen eines Parkinsonsyndroms auf und gehen oftmals den typischen Parkinsonsymptomen voran.

2.6 Statistische Auswertung

Alle Analysen dieser Arbeit wurden auf explorativer Basis durchgeführt. Das Erstellen der Box-Whisker-Plots erfolgte mit Hilfe des Programms „Statistica“ (Version 9.0). Die in dieser Arbeit vorkommenden Diagramme wurden mit Windows-Excel 2007 angefertigt. Der Vergleich der Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Person beziehungsweise mit dem Exakten Test nach Fisher durchgeführt. Dazu wurde das Programm SPSS 19.0 benutzt. Eine Assoziation wurde bei einem p-Wert von $p < 0.05$ als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die für diese Arbeit genutzten Daten von 266 Patienten gehören zu den zwischen September 1993 und April 2011 dem Nationalen Referenzzentrum für Humane Spongiforme Enzephalopathien in Göttingen gemeldeten CJD-Verdachtsfällen. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden von einem der Projektärzte untersucht und daraufhin nach den Kriterien für eine CJD (nach der WHO 1998; Zerr et al. 2009) in *sichere*, *wahrscheinliche*, *mögliche* und *andere* Fälle klassifiziert. In dieser Arbeit handelt es sich in der Fallgruppe, welche sich aus den Untergruppen FA-Demenz (Patienten mit positiver Familienanamnese auf eine Demenz) und FA-Parkinson (familienanamnestisch lag ein Morbus Parkinson vor) zusammensetzt, bei 84 Patienten um eine *sichere* CJD und bei 49 Patienten um eine *wahrscheinliche* CJD. Zu diesen 133 Patienten wurden passend nach Alter (+/- 5 Jahre) bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht und Polymorphismus am Codon 129 des Prionproteingens eine Kontrollgruppe ohne ein bekanntes Vorkommen einer dieser Erkrankungen in der Familie rekrutiert. In dieser Kontrollgruppe wurden 2 Patienten als eine *sichere* CJD und 131 Patienten als *wahrscheinliche* Fälle klassifiziert.

Berichte über eine Autopsie konnten bei 66 Patienten der Gruppe FA-Demenz, bei 8 der Gruppe FA-Parkinson und bei 100 Patienten der Kontrollgruppe gefunden werden. Dokumentationen über eine zu Lebzeiten entnommene Biopsie des Hirngewebes lagen bei einem Patienten von FA-Demenz und 2 der Kontrollgruppenpatienten vor.

3.1.1 Altersverteilung und Krankheitsdauer in der Fall- und Kontrollgruppe

In der Geschlechtsverteilung fällt auf, dass der Anteil der weiblichen Betroffenen überwiegt. Das mediane Alter beträgt 66 Jahre. Durch die passende Zuordnung der Kontroll- zur Fallgruppe spiegeln sich diese Werte in der Kontrollgruppe wider. Die Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn erstreckt sich unter den Fällen vom 35. bis zum 85. Lebensjahr, unter den Kontrollen sind höhere Lebensalter mit 41 bis 90 Jahre zu verzeichnen. Die Krankheitsdauer der CJD-Patienten wurde zusammengestellt, wobei sich die Dauer der Erkrankung dabei vom ersten klinischen Symptom bis zum Tod des Patienten berechnet. In der Kontrollgruppe konnte eine um einen Monat kürzere Erkrankungsdauer der sCJD gemessen werden (Median Fallgruppe: 6 Monate, Median Kontrollgruppe: 5 Monate). Bei Patienten der Fallgruppe erstreckte sich die Dauer der Erkrankung von 2 bis hin zu 92 Monaten. Im Unterschied dazu lag das Maximum der Krankheitsdauer unter den Kontrollen bei 35 Monaten.

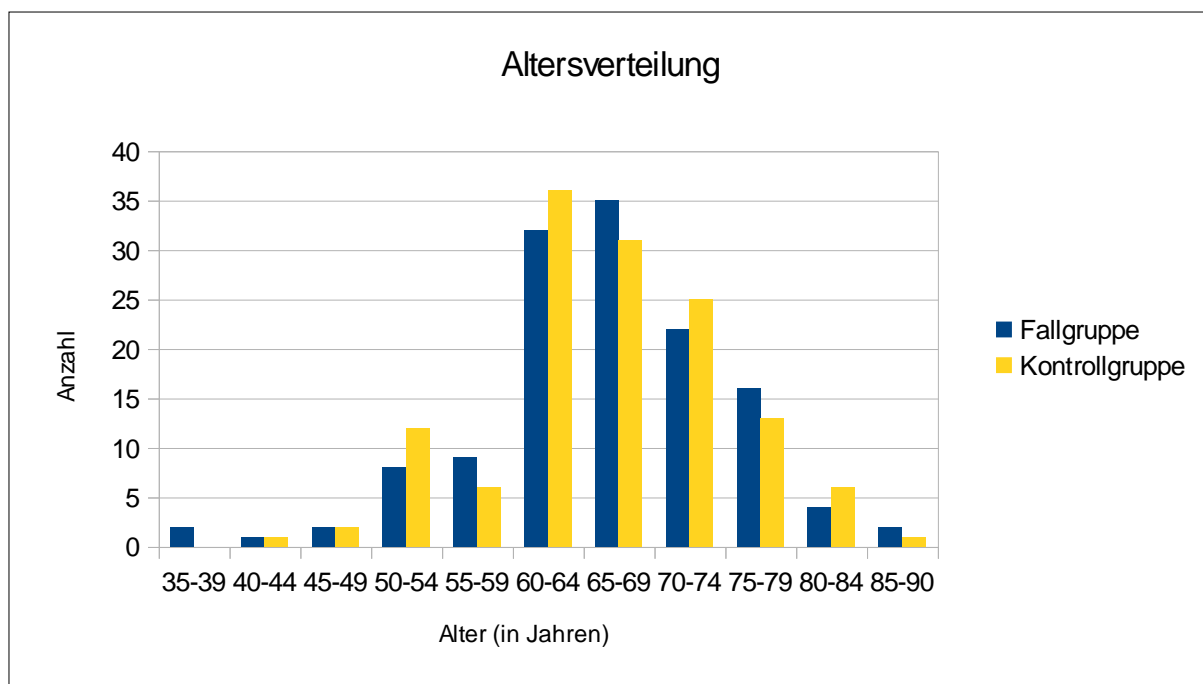


Abbildung 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Die Fallgruppe bestand aus 89 Patienten mit der Ausprägung MM am Codon 129, 23 Patienten mit MV und 21 Patienten mit VV. Entsprechend dem Matching ist die Aufteilung in der Kontrollgruppe dieselbe. Für diese Subgruppen wurde das Verhältnis der Geschlechter, das Alter bei Erkrankungsbeginn sowie die Dauer der Erkrankung in Monaten zusammengestellt und mit Hilfe einer Tabelle veranschaulicht und analysiert. Auffällig bei der Verteilung des Geschlechts war die fast doppelt so hohe Anzahl von betroffenen Frauen bei MM. Bei dem Codon 129-Typ MV ist die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen, während in der Gruppe VV ein leichtes Überwiegen der männlichen Erkrankten zu erkennen ist. Der Median des Erkrankungsalters liegt bei der Subgruppe MV mit 63 Jahren am niedrigsten. Ein späteres Erkrankungsalter ist in den anderen beiden Gruppen mit 67 Jahren zu finden. Bei der Kontrollgruppe ist die Geschlechts- und Altersverteilung zwischen den Subgruppen aufgrund der Zuordnung zur Fallgruppe identisch. Die Erkrankungsdauer erstreckt sich von einem minimalen mittleren Wert von 6,25 Monaten bei der MM-Kontrollgruppe bis zu einer Zeitspanne von 15,14 Monaten, welche den Mittelwert in der Subgruppe VV bei den Kontrollen darstellt.

Patientencharakteristika	alle	MM	MV	VV
Anzahl der Patienten	133	89	23	21
Klassifikation				
<i>sicher / wahrscheinlich</i>	84 / 49	60 / 29	10 / 13	14 / 7
Geschlechtsverteilung m:w	1 : 1,5	1 : 1,87	1 : 1,09	1,1 : 1
Alter bei Erkrankungsbeginn				
Median / Mittelwert	66 / 66,07	67 / 67,12	63 / 63,26	67 / 64,67
Min – Max	35 - 85	35 - 85	46 - 81	43 - 79
Krankheitsdauer (Monate)				
Median / Mittelwert	6 / 9,56	5 / 8,12	12 / 15,14	8 / 9,76
Min – Max	2 - 92	2 - 92	2 - 60	3 - 27

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Fallgruppe

Charakteristika der Kontrollgruppe	alle	MM	MV	VV
Anzahl der Patienten	133	89	23	21
Klassifikation				
<i>sicher / wahrscheinlich</i>	2 / 131	2 / 87	0 / 23	0 / 21
Geschlechtsverteilung m:w	1 : 1,5	1 : 1,87	1 : 1,09	1,1 : 1
Alter bei Erkrankungsbeginn				
Median / Mittelwert	66 / 65,95	66 / 66,74	65 / 64,83	68 / 63,86
Min – Max	41 - 90	48 - 90	51 - 80	41 - 75
Krankheitsdauer (Monate)				
Median / Mittelwert	5 / 7,33	5 / 6,25	11,5 / 11,85	4 / 9,25
Min – Max	1 - 35	1 - 23	2 - 25	2 - 35

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Kontrollgruppe

3.1.2 Vergleich der Patientencharakteristika bei FA-Demenz zu FA-Parkinson

Die Fallgruppe teilt sich in 115 Patienten mit positiver Familienanamnese bezogen auf eine Demenz und in 18 Patienten, in deren Familie ein Morbus Parkinson aufgetreten ist, auf.

In der Geschlechtsverteilung fällt auf, dass bei den Patienten mit positiver Familienanamnese Demenz (FA-Demenz) der Anteil der weiblichen Betroffenen überwiegt, während bei denjenigen mit Morbus Parkinson in der Familie (FA-Parkinson) der Anteil der erkrankten Männer größer ist. Der Mittelwert des Erkrankungsalters liegt bei FA-Parkinson mit 63 Jahren niedriger als bei FA-Demenz (Median: 67 Jahre). Die Altersverteilung der Patienten mit FA-Demenz erstreckt sich vom Lebensalter 35 bis 85 Jahre, die der Patienten mit FA-Parkinson von 43 bis 82 Jahre. Die Dauer der Erkrankung ist bei CJD-Betroffenen mit Morbus Parkinson in der Familie im Median 2 Monate kürzer (Median FA-Parkinson: 4 Monate, Median FA-Demenz: 6 Monate).

Patientencharakteristika	FA-Demenz	FA-Parkinson
Anzahl der Patienten	115	18
Klassifikation <i>sicher / wahrscheinlich</i>	74 : 41	10 : 8
Geschlechtsverteilung (m/w)	1 : 1,67	1,25 : 1
Alter bei Erkrankungsbeginn		
Median / Mittelwert	67 / 66,6	63 / 62,89
Min - Max	35 - 85	43 - 82
Krankheitsdauer (Monate)		
Median / Mittelwert	6 / 9,57	4 / 9,53
Min - Max	2 - 92	2 - 34

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Gruppen FA-Demenz und FA-Parkinson

3.1.3 Altersverteilung und Krankheitsdauer bei den Angehörigen der Patienten der Fallgruppe

Der Verwandtschaftsgrad der betroffenen Angehörigen bezogen auf die Erkrankung Demenz beziehungsweise Morbus Parkinson ist in der Abbildung 5 dargestellt. Die Angehörigen mit der Diagnose Morbus Parkinson erkranken früher an Parkinson bei einem Median von 66 als diejenigen der Gruppe FA-Demenz, welche die Diagnose Demenz erhielten. Die Krankheitsdauer ist jedoch bei den Demenzerkrankten (= Angehörige der Patienten der Gruppe FA-Demenz) im Median zwei Jahre kürzer (Median: 3 Jahre) als die verbleibende Lebensdauer nach der Diagnose Morbus Parkinson (Median: 5 Jahre) bei den Familienmitgliedern der CJD-Erkrankten der Gruppe FA-Parkinson.

	FA Demenz	FA Parkinson
Mutter	63	6
Vater	19	4
Großmutter paternal	1	0
Großvater paternal	3	0
Großmutter maternal	9	1
Großvater maternal	2	1
Schwester	15	4
Bruder	22	3

Tabelle 5: Demenz- bzw. Morbus Parkinson-erkrankte Angehörige der Fallgruppe

Angehörige	Demenz	Morbus Parkinson
Alter bei Erkrankungsbeginn		
Median / Mittelwert	77,5 / 75,98	66 / 66,33
Min - Max	42 - 94	48 - 84
Krankheitsdauer (Jahre)		
Median / Mittelwert	3 / 4,53	5 / 5,67
Min - Max	1 - 22	1 - 13

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Angehörigen mit Demenz oder Morbus Parkinson

3.2 Codon-129-Polymorphismus

Die Tabelle zeigt die prozentuellen Anteile der verschiedenen Ausprägungen am Codon 129 des Prionprotein-Gens auf Chromosom 20 in den beiden Gruppen der Fallgruppe. MM (homozygotes Vorliegen der Aminosäure Methionin) nimmt bei FA-Demenz und FA-Parkinson den größten Anteil mit 66 % beziehungsweise 72 % ein.

Polymorphismus	FA-Demenz n (%)	FA-Parkinson n (%)
MM	77 (66)	13 (72)
MV	21 (18)	2 (11)
VV	19 (16)	3 (17)

Tabelle 7: Polymorphismus am Codon 129 im Prionprotein-Gen

3.3 Polymorphismus des ApoE

Der Genotyp des ApoE war bei 62 % der Patienten der Gruppe FA-Demenz bekannt, bei 44 % bei FA-Parkinson und bei 47 % bei den Patienten, die als Kontrolle fungierten. Wie in der unten stehenden Tabelle nachzuvollziehen ist, wurde in allen drei Gruppen dieser Arbeit der Genotyp ApoE 3/3 am häufigsten vorgefunden, gefolgt von ApoE 3/4.

ApoE	2/3	3/3	3/4	4/4	2/4	2/2
	Anteil in %					
FA-Demenz	15	60	20	5	-	-
FA-Parkinson	-	63	37	-	-	-
Kontrollen	18	50	27	-	3	2

Tabelle 8: Polymorphismus des ApoE

3.4 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn

3.4.1 Fall- und Kontrollgruppe

Bei jedem der Patienten aus der Fall- sowie aus der Kontrollgruppe wurde das erste neurologische Symptom ermittelt. Bei der Analyse des ersten neurologischen Symptoms fällt auf, dass in der Fallgruppe am häufigsten zunächst ein zerebelläres oder psychiatrisches Symptom diagnostiziert wurde, dicht gefolgt von visuellen Störungen. Auch in der Kontrollgruppe ist das zerebelläre Symptom führend. An zweiter Stelle stehen hier visuelle Störungen. Psychiatrische Auffälligkeiten als erstes Zeichen einer CJD sind vorwiegend in der Kontrollgruppe beim Codotyp MM und in geringerem Ausmaß bei VV zu beobachten. Kognitive Defizite sind in allen drei Untergruppen in den Kontrollen in ungefähr gleicher Prozentzahl präsent, während bei FA-Demenz sowie FA-Parkinson vorwiegend CJD-Erkrankte mit dem Codotyp MM betroffen sind. Extrapiramidale Symptome sowie Myoklonien wurden selten als eines der ersten Beschwerden von den Patienten angegeben. Dies gilt für Fall- sowie Kontrollgruppe gleichermaßen. In keiner der Subgruppen unter den Fällen wurden Pyramidenbahnzeichen als erstes Zeichen einer beginnenden Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beobachtet (Kontrollgruppe 1 %).

3.4.2 FA-Demenz und FA-Parkinson

Extrapiramidale Symptome wurden nur bei Patienten der Gruppe FA-Demenz-MM beobachtet, Myoklonien nur bei FA-Demenz-MV. Bei Erkrankten in deren Familie ein Morbus Parkinson

vorkam, wurden in allen drei Subtypen oft durch ein psychiatrisches Symptom zunächst auffällig, beispielsweise eine Wesensänderung zu aggressivem oder auch zurückgezogenem Verhalten, Psychosen oder Depression. Bei FA-Demenz stehen die zerebellären und visuellen Beschwerden an erster Stelle. Erkrankte der Gruppe FA-Demenz-MM klagten in 30 % zunächst über Doppelbilder und/oder verschwommenes Sehen. Unter den Patienten bei FA-Demenz-MV und -VV fiel am häufigsten (in 33 % bzw. 55 %) als erstes eine Gangstörung im Sinne einer Ataxie sowie Störungen der willkürlichen Bewegungsabläufe (Dysmetrie) und des Sprechens (Dysarthrie) auf. Störungen höherer kognitiver Funktionen konnten auch als erstes neurologisches Symptom bei CJD-Erkrankten beobachtet werden, am meisten treten diese in der Gruppe FA-Demenz-MM mit 18 % auf. Auch eine verstärkte Vergesslichkeit, welche vor allem das Kurzzeitgedächtnis betrifft, wurde von den Erkrankten zu Beginn bemerkt, vorwiegend bei FA-Demenz-VV (20 %).

1.Symptom in %	FA-Demenz			FA-Parkinson			Fälle gesamt	Kontrollen			
	MM	MV	VV	MM	MV	VV		MM	MV	VV	gesamt
zerebellär	18	33	55	30	-	-	27	29	65	48	38
visuell	30	5	15	-	50	-	21	21	17	11	18
Pyr	-	-	-	-	-	-	-	1	-	4	1
Epyr	3	-	-	-	-	-	2	5	-	-	3
Myoklonien	-	14	-	-	-	-	2	3	-	-	2
psychiatrisch	22	24	10	54	50	100	25	11	-	4	8
kognitiv	18	5	-	8	-	-	12	4	5	7	5
Demenz	9	19	20	8	-	-	11	26	13	26	24

Tabelle 9: Das erste neurologische Symptom der Gruppen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

3.5 Klinische Symptome im Krankheitsverlauf

3.5.1 Dementieller Verlauf

3.5.1.1 Dementieller Verlauf in der Fall- und Kontrollgruppe

Bei 130 der 133 Patienten der Fallgruppe und bei nur 113 der 133 Patienten der Kontrollgruppe bestand eine dementielle Symptomatik, womit eine Demenz in der Fallgruppe signifikant ($p < 0.001$) häufiger vorkam. Im Unterschied zu den Fällen konnte unter den Kontrollen kein Patient mit einer langsam progredient verlaufenden Demenz gefunden werden, welche im Gegen-

satz zu einer rasch verlaufenden Demenz innerhalb von Tagen bis Wochen durch einen kognitiven Abbau im Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren definiert wird. Die Zeitspanne des Auftretens der Vergesslichkeit nach Beginn der Erkrankung liegt in beiden Gruppen bei einem Median von einem Monat, minimaler Dauer von weniger als vier Wochen (gleichzusetzen mit „erstes neurologisches Symptom“) und maximaler Dauer von 29 (Fallgruppe) beziehungsweise 30 Monaten (Kontrollgruppe).

3.5.1.2 Dementieller Verlauf bei FA-Demenz und FA-Parkinson

Bei insgesamt 3 Patienten war keine Demenz zu diagnostizieren, wovon einer der Gruppe FA-Demenz und zwei der Gruppe FA-Parkinson angehören. Bei zwei Patienten mit FA-Demenz bestand eine langsam progrediente Demenz. Bei FA-Demenz und FA-Parkinson konnte nach einer Dauer von einem Monat (Median) nachdem erste Erkrankungssymptome bei den Patienten aufgetreten waren eine Demenz beobachtet werden. Bei FA-Parkinson konnte nach einer maximalen Krankheitsdauer von 29 Monaten noch eine dementielle Entwicklung festgestellt werden, während diese in der Gruppe FA-Demenz spätestens nach 13 Monaten stattfand.

38 der 133 Patienten in der Fallgruppe und 79 der 133 Patienten in der Kontrollgruppe wurden mittels eines Mini-Mental-Status-Tests im Verlauf der Erkrankung auf eine Demenz geprüft. Der Median ergab unter den Fällen 15 von 30 möglichen Punkten und unter den Kontrollen 19 Punkte.

3.5.2 Häufigkeiten der klinischen Symptome

3.5.2.1 Fall- und Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der einzelnen Symptome zwischen der Kontroll- und Fallgruppe ist zunächst zu sehen, dass in beiden Gruppen die zerebellären Symptome unter den CJD-typischen klinischen Erscheinungen führen. Myoklonien stehen an zweithäufigster Stelle. Visuelle Störungen treten bei der Kontrollgruppe in 45 % auf und sind vergleichbar häufig mit dem Auftreten bei FA-Parkinson (50 %) und nahezu gleich mit dem bei FA-Demenz (44 %). Zu Pyramidenbahnzeichen kam es in der Kontrollgruppe deutlich weniger. Bei der Betrachtung der psychiatrischen Symptome ist zu erkennen, dass diese in der Kontrollgruppe deutlich seltener aufgetreten sind. Bezüglich Depression und optischer Halluzinationen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.008$ Depression, $p = 0.019$ optische Halluzinationen). Auch kognitive Defizite wurden unter den Kontrollen nicht so häufig diagnostiziert. Die Häufigkeitsverteilung zwischen Agnosie, Apraxie und Aphasie ist ähnlich wie in der Gruppe der Fälle. Von einer Agnosie waren in der Fallgruppe bis zu einem Drittel der Patienten betroffen, während es unter den Kontrollen nur

11% waren ($p = 0.001$). Auch bei einer Störung der Sprache ließ sich ein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit des Auftretens bei den Kontrollpatienten zu Erkrankten mit positiver Familienanamnese für Parkinson errechnen ($p = 0.011$). Frontalhirnzeichen treten mit 51 % in der Kontrollgruppe seltener auf als bei FA-Demenz und FA-Parkinson mit je 63 % beziehungsweise 67 % ($p = 0.077$). Zu dem Komplex „andere Symptome“ ist zu erwähnen, dass Beschwerden über Schwindelattacken in der Kontrollgruppe deutlich weniger beklagt wurden (nur 28 % im Vergleich zu 48 % (FA-Demenz) und 58 % (FA-Parkinson)). Auch von dem Vorkommen einer Epilepsie wurde hier sehr selten berichtet ($p = 0.01$). Weiterhin ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Häufigkeiten des Hinzukommens von Kopfschmerzen ($p = 0.042$) und pseudobulbären Störungen ($p = 0.033$) im Verlauf der CJD-Erkrankung. Alle weiteren klinischen Auffälligkeiten lagen im annähernden Bereich zu dem der Fallgruppe.

3.5.2.2 FA-Demenz und FA-Parkinson

Beim Vergleich der typischen Symptome eines CJD-Erkrankten fällt auf, dass zerebelläre Symptome bei der Gruppe FA-Demenz mit 94 % zu 78 % (FA-Parkinson) höher sind. Visuelle Störungen traten bei Patienten der Gruppe FA-Parkinson um circa 10 % häufiger auf. Pyramidenbahnzeichen und Myoklonien haben ein vergleichbar großes Auftreten in beiden Gruppen. Bei extrapyramidalen Symptomen war der Anteil der Erkrankten bei FA-Demenz signifikant größer ($p = 0.002$). Zu Depressionen kam es bei beiden Gruppen in gleich hohem Prozentsatz, während Psychosen sowie optischen Halluzinationen bei FA-Demenz mit 28 % und 48 % den höheren Anteil einnehmen. Im Verlauf der Erkrankung wurden Störungen höherer kognitiver Funktionen beobachtet. Am seltensten war dabei die Diagnose Agnosie, die Seelenblindheit, bei der der Erkrankte trotz intakter Sinnesorgane Objekte oder Personen nicht wiedererkennt. Sie trat bei der Gruppe FA-Parkinson seltener (22 %) (FA-Demenz 28 %) auf. Häufiger war das Symptom Apraxie mit 49 % bei FA-Demenz, 56 % bei FA-Parkinson und schließlich am meisten vertreten war die Sprachstörung (Aphasie) mit einer Verteilung von 65 % bei FA-Demenz und 72 % FA-Parkinson. Frontalhirnzeichen wie Verlangsamung, Antriebsstörung und Distanzlosigkeit haben in den verglichenen Gruppen ein ähnlich großes Auftreten mit 63 % (FA-Demenz) und 67 % (FA-Parkinson). Des Weiteren kam es zu weiteren klinischen Erscheinungen, die in der Tabelle im Unterpunkt andere Symptome zusammengetragen werden. Epilepsien, unwillkürliche Bewegungen und Kopfschmerzen haben in der Gruppe FA-Demenz den höheren Anteil, während Sensibilitätsstörungen eine nahezu ausgeglichenes Vorhandensein haben und Schwindelbeschwerden bei Betroffenen mit einem Morbus Parkinson in der Familienanamnese öfter diagnostiziert werden konnten. Das Auftreten von Übelkeit und Stürzen hält sich in den

Gruppen gleich und wurde genau wie Muskelatrophien nur selten diagnostiziert. Muskelatrophien waren bei FA-Parkinson in keinem der Fälle zu finden. Im Gegensatz dazu kann man bei pseudobulbären Störungen mit einem Bereich von 78 % bis 81 % von einem häufig auftretenden Symptom sprechen. Dysautonome Störungen wie beispielsweise Inkontinenz und die positiv ausgefallene Testung der Primitivreflexe wie Schnauz-, Greif- und Glabellareflex kam öfter bei FA-Parkinson vor. Zu einer Minderung der Vigilanz im Laufe der CJD-Erkrankung kam es in über einem Drittel der Fälle (FA-Demenz: 36 % und FA-Parkinson: 39 %).

Symptome	Anzahl des Auftretens (Prozentsatz)		
	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
CJD-typisch			
zerebelläre Symptome	108 (94)	14 (78)	120 (91)
Visuelle Störung	51 (44)	9 (50)	60 (45)
Pyramidenbahnzeichen	71 (62)	12 (67)	68 (51)
Extrapyramidale Symptome	77 (67)	9 (50)	74 (56)
Myoklonien	98 (85)	16 (89)	103 (77)
Psychiatrische Symptome			
Psychose	32 (28)	3 (17)	21 (16)
Depression	35 (30)	5 (28)	19 (14)
Optische Halluzinationen	55 (48)	7 (39)	40 (31)
Störung höherer kognitiver Funktionen			
Apraxie	56 (49)	10 (56)	51 (38)
Agnosie	32 (28)	4 (22)	14 (11)
Aphasie	75 (65)	13 (72)	65 (49)
Frontalhirnzeichen	73 (63)	12 (67)	67 (51)
Andere Symptome			
Epileptische Anfälle	25 (22)	2 (11)	11 (8)
Unwillkürliche Bewegungen	52 (45)	7 (39)	46 (35)
Kopfschmerzen	21 (18)	2 (11)	10 (8)
Sensibilitätsstörung	36 (31)	6 (33)	35 (26)
Schwindel	54 (48)	11 (58)	37 (28)
Übelkeit	5 (4)	1 (5)	3 (2)
Pseudobulbäre Störung	93 (81)	14 (78)	89 (67)
Muskelatrophie	11 (10)	0 (0)	5 (4)
Stürze	31 (27)	4 (22)	35 (26)
Dysautonome Störung	69 (60)	13 (72)	71 (53)
Primitivreflexe	50 (43)	9 (50)	53 (40)
Vigilanzminderung	41 (36)	7 (39)	45 (33)

Tabelle 10: Klinische Symptome während des Verlaufs der Erkrankung

3.5.3 Dauer des Auftretens der Symptome nach Erkrankungsbeginn

Des Weiteren wurden die Zeiträume von Erkrankungsbeginn bis zum Auftreten der einzelnen Symptome berechnet und für alle drei Gruppen nach Dauer (im Median) geordnet und in drei Komplexe „früh“, „mittel“ und „spät“ eingeteilt.

3.5.3.1 Fall- und Kontrollgruppe

In der Fallgruppe hatte das Symptom Übelkeit den geringsten zeitlichen Abstand des Auftretens nach Erkrankungsbeginn. Bei Patienten der Kontrollgruppe ist es im Komplex mittel einzuordnen, wo es erst nach 2 Monaten (Median) auftrat. Ein ähnliches Vergleichsergebnis erlangt man bei den Psychosen, welche in der Kontrollgruppe einen Monat später als in beiden Untergruppen der Fallgruppe angegeben wurden. Schwindel und Kopfschmerzen gehören bei den Fällen sowie Kontrollen zu den im frühen Drittel aufgetretenen Symptomen. Ein Sturzereignis geschah in der Kontrollgruppe nach bereits einem Monat (Median), während es in beiden Subtypen der Fallgruppe erst recht spät (3 Monate) auftrat. Das klinische Bild einer Muskelatrophie war bei den Kontroll-Patienten bereits nach 2 Monaten (Median) und bei den Fällen erst nach 4 Monaten (Median) zu sehen. Wie auch in der Fallgruppe zählen in der Kontrollgruppe extrapyramidale Symptome und akinetischer Mutismus zu den am letzten hinzugekommenen Beschwerden der CJD-Erkrankten.

3.5.3.2 FA-Demenz und FA-Parkinson

Zu Beginn der Erkrankung zeigten sich meist die unspezifischen Symptome wie Übelkeit, Depression und Kopfschmerzen. Visuelle Störungen wie beispielsweise Doppelbilder oder Einschränkung des Gesichtsfeldes sind bei FA-Demenz einen Monat später als bei FA-Parkinson im klinischen Bild erschienen. Die Auftreten einer Aphasie wurden bei FA-Demenz bereits nach einem Monat (Median) beschrieben, während diese bei FA-Parkinson erst nach 2 Monaten (Median) hinzukamen. Eine ähnliche Relation stellt das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen und das Vorhandensein von Sensibilitätsstörungen dar. Epilepsien traten bei Patienten mit FA-Parkinson recht kurz nach Krankheitsbeginn (Median: 1 Monat) auf. Bei FA-Demenz wurden fokale Anfälle in die Gruppe mittel eingeordnet, sie ereigneten sich hier erst nach 3 Monaten (Median). Auch Frontalhirnzeichen, dysautonome Störungen (beispielsweise Inkontinenz) und positive Primitivreflexe treten bei Betroffenen in der Gruppe FA-Demenz einen Monat später als bei denjenigen der Gruppe FA-Parkinson auf. Eine Muskelatrophie wurde nur bei den Erkrankten mit positiver Familienanamnese für Demenz beobachtet und auch bei diesen Patienten als zuletzt auftretende klinische Erscheinung (4 Monate nach Beginn der CJD-Erkrankung), wobei die Bettlägerigkeit und Immobilität als ursächlich erscheint.

Auftreten	FA-Demenz (Median/Mittelwert)	FA-Parkinson (Median/Mittelwert)	Kontrollen (Median/Mittelwert)
Früh mit Erkr.beginn 1 Monat	Übelkeit 0 / 0,2	Übelkeit 0 / 0	Kopfschmerzen 0 / 1,1
	Kopfschmerzen 0 / 1,33	Depression 0 / 1,4	Schwindel 0 / 1,78
	Schwindel 0 / 1,61	Schwindel 0 / 1,82	
	Visuell 1 / 1,69	Visuell 0 / 2,14	Visuell 1 / 1,78
	Depression 1 / 2,23	Kopfschmerzen 1 / 1	Sturz 1 / 2,26
	Sensibilität 1 / 2,25	Epilepsie 1 / 1	Depression 1 / 2,84
	Aphasie 1 / 3,08	Frontalhirn 1,5 / 2,38	Aphasie 1 / 3,23
	Apraxie 1,5 / 3,2		
Mittel 2 Monate	Psychose 2 / 2,66	Opt. Hallu 2 / 2	Übelkeit 2 / 1,33
	Opt. Hallu 2 / 3,23	Sensibilität 2 / 2,67	Epilepsie 2 / 2,45
	Frontalhirn 2 / 3,51	Apraxie 2 / 3	Unwillk. Bew. 2 / 2,78
	Myoklonien 2 / 3,65	Zerebellär 2 / 3,1	Opt. Hallu 2 / 2,9
	Unwillk. Bew. 2 / 3,67	Dysautonom 2 / 3,38	Agnosie 2 / 3,21
	Agnosie 2 / 3,76	Pseudobulbär 2 / 4,2	Pyr 2 / 3,27
	Pseudobulbär 2 / 3,98	Agnosie 2 / 4,25	Frontalhirn 2 / 3,53
	Zerebellär 2 / 4,25	Primitivreflexe 2 / 4,86	Zerebelläre 2 / 3,58
		Aphasie 2 / 5,08	Muskelatrophie 2 / 3,6
		Myoklonien 2 / 5,56	Apraxie 2 / 3,66
		Psychose 2 / 10,33	Dysautonom 2 / 3,79
			Pseudobulbär 2 / 3,84
			Myoklonien 2 / 3,97
			Sensibilität 2 / 4,12
	Pyr 2,5 / 5	Vigilanz 2 / 4,71	
Spät 3 Monate	Pyr 3 / 4,23	Vigilanz 3 / 2,71	Psychose 3 / 4,25
	Epilepsie 3 / 4,28	Unwillk. Bew. 3 / 4,5	Epyr 3 / 4,36
	Epyr 3 / 4,48	Akin. Mut. 3 / 4,89	Primitivreflexe 3 / 5,47
	Akin. Mut. 3 / 4,48	Epyr 3 / 5,77	Akin. Mut. 3 / 5,56
	Sturz 3 / 4,61	Sturz 3 / 7,25	
Spät 3 Monate	Dysautonom 3 / 4,63		
	Vigilanz 3 / 4,66		
	Primitivreflexe 3 / 5,69		
4 Monate	Muskelatrophie 4 / 3,91		

Tabelle 11: Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Symptome während des Krankheitsverlaufes

3.5.4 Aufgliederung der Symptome und Vergleich zwischen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Einige der bereits genannten Symptome wurden weiter aufgegliedert und die Unterschiede zwischen FA-Demenz und FA-Parkinson analysiert sowie ein Vergleich zu der Kontrollgruppe gezogen.

Bei der Betrachtung der Frontalhirnzeichen fällt zunächst auf, dass am häufigsten eine psychomotorische Verlangsamung bei den CJD-Erkrankten beobachtet werden konnte, gefolgt von einer Antriebsstörung. Bei der Gruppe FA-Demenz tritt die klinische Erscheinung Verlangsamung am häufigsten auf genau wie in den Kontrollen. Bei der Gruppe FA-Parkinson führt die Antriebsstörung. Eine Distanzlosigkeit und fehlende Krankheitseinsicht wurden in den Fällen sowie Kontrollen in knapp 10 % vorgefunden. Berichte der Angehörigen über eine auffällige Unzuverlässigkeit des Erkrankten gab es nur in 2,8 % bei FA-Demenz. Eine gesteigerte Libido wurde nicht beschrieben. Hyperorabilität wurde in der Kontrollgruppe doppelt so häufig diagnostiziert wie unter den Fällen. Distanzlosigkeit kam jedoch bei den Kontroll-Patienten deutlicher seltener vor. Eine Zusammenfassung über die Frontalhirnzeichen gibt die Abbildung 5.

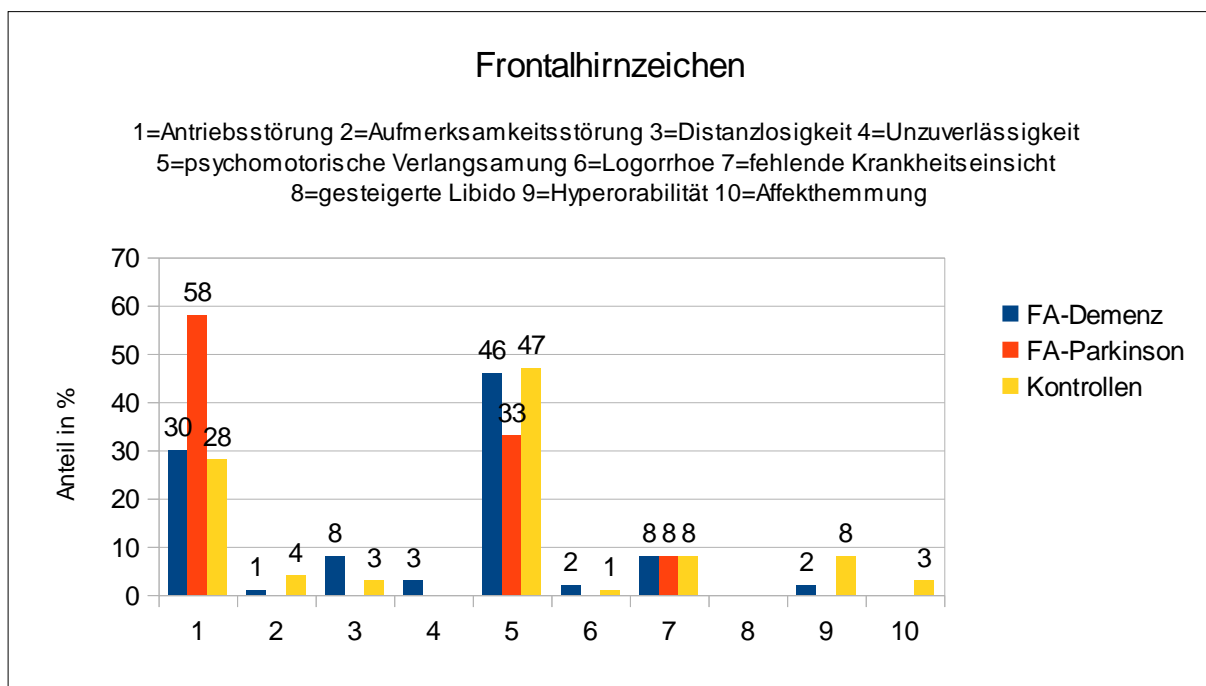


Abbildung 5: Frontalhirnzeichen und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Unter den zerebellären Symptomen sind am häufigsten Ataxie, Dysmetrie und Dysarthrie diagnostiziert worden. In allen Patientengruppen kam am meisten das Symptom Ataxie vor. Es ist zu erkennen, dass sich die Häufigkeiten bei den Gruppen FA-Demenz und Kontrollen sehr ähneln. Dysarthrie, Dysmetrie und Koordinationsstörungen kommen in diesen beiden Gruppierungen

häufiger vor, während die restlichen zerebellären Symptome bei Patienten mit FA-Parkinson öfter zu beobachten waren.

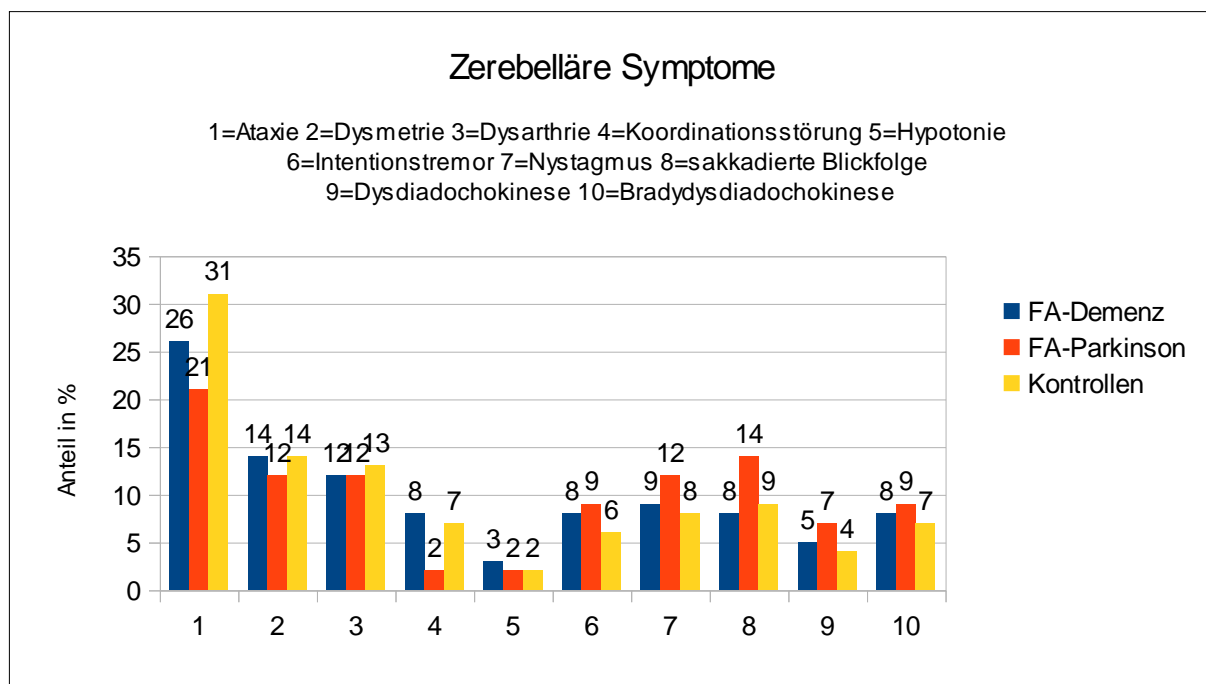


Abbildung 6: Zerebelläre Symptome und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Verschwommenes Sehen und Doppelbilder sind die meist beklagten Beschwerden unter den visuellen Störungen. Patienten mit FA-Demenz gaben am meisten Verschwommensehen, dann Doppelbilder und danach Visusminderung an. In der Gruppe FA-Parkinson traten dagegen Doppelbilder am häufigsten auf gefolgt von Blickparesen. Metamorphopsien (verzogene zu groß oder zu klein wahrgenommene Objekte) sowie Farbsehstörungen und verzerrtes Sehen waren keine klinischen Zeichen bei FA-Parkinson. Auch die Verteilung der einzelnen Störungen beim Sehen ist in den Gruppen FA-Demenz und Kontrollen ziemlich gleich ausgenommen einer Einschränkung des Gesichtsfeldes, welche unter denjenigen der Kontrollgruppe fast 10 % weniger vorhanden war.

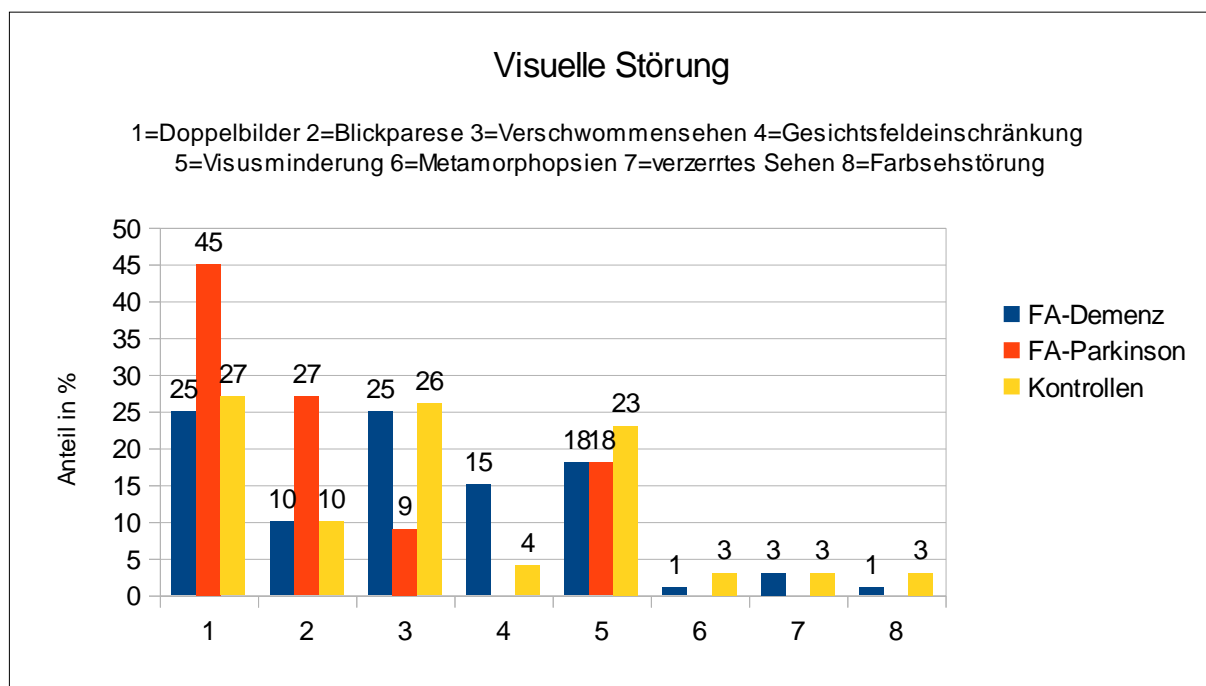


Abbildung 7: Visuelle Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Unter Pyramidenbahnzeichen werden pathologische Reflexe gezählt (Babinski, Gordon, Oppenheim und Strümpell), welche bei Schädigung der Pyramidenbahn auftreten können. Aber auch einseitig gesteigerte Muskeleigenreflexe sowie eine Spastik oder Klonus gehören in diese Gruppe. Im untersuchten Patientenkollektiv fand sich am häufigsten der Babinski-reflex als positiv. An zweiter Stelle aus diesem Symptomenkomplex steht die Diagnose einer Spastik. Einseitig gesteigerte Muskeleigenreflexe konnten nur selten, jedoch in allen drei verglichenen Gruppen vorgefunden werden, am häufigsten unter den Kontrollen, am seltensten bei FA-Demenz. Hierbei zeigen FA-Demenz und Kontrollen wieder eine ähnliche Verteilung für das Vorhandensein von den Reflexen Gordon und Oppenheim sowie Rossolimo. Dahingegen waren nur die Patienten mit FA-Parkinson von Klonus betroffen. Ein positives Strümpellzeichen wurde bei keinem der Patienten diagnostiziert.

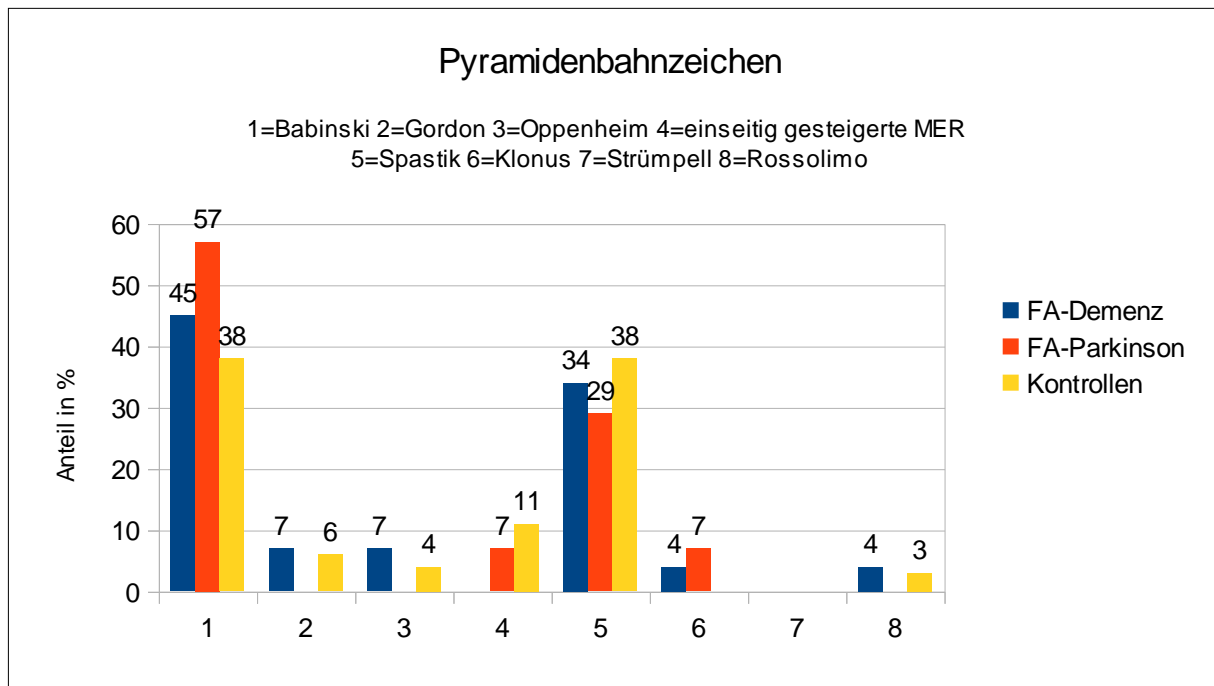


Abbildung 8: Pyramidenbahnzeichen und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Die insgesamt und auch bei einzelner Betrachtung der Verteilung innerhalb der drei Gruppen mit Abstand am meisten beklagte extrapyramidale Störung ist ein Rigor, gefolgt vom Ruhetremor. Dieser bestand vorwiegend bei FA-Parkinson.

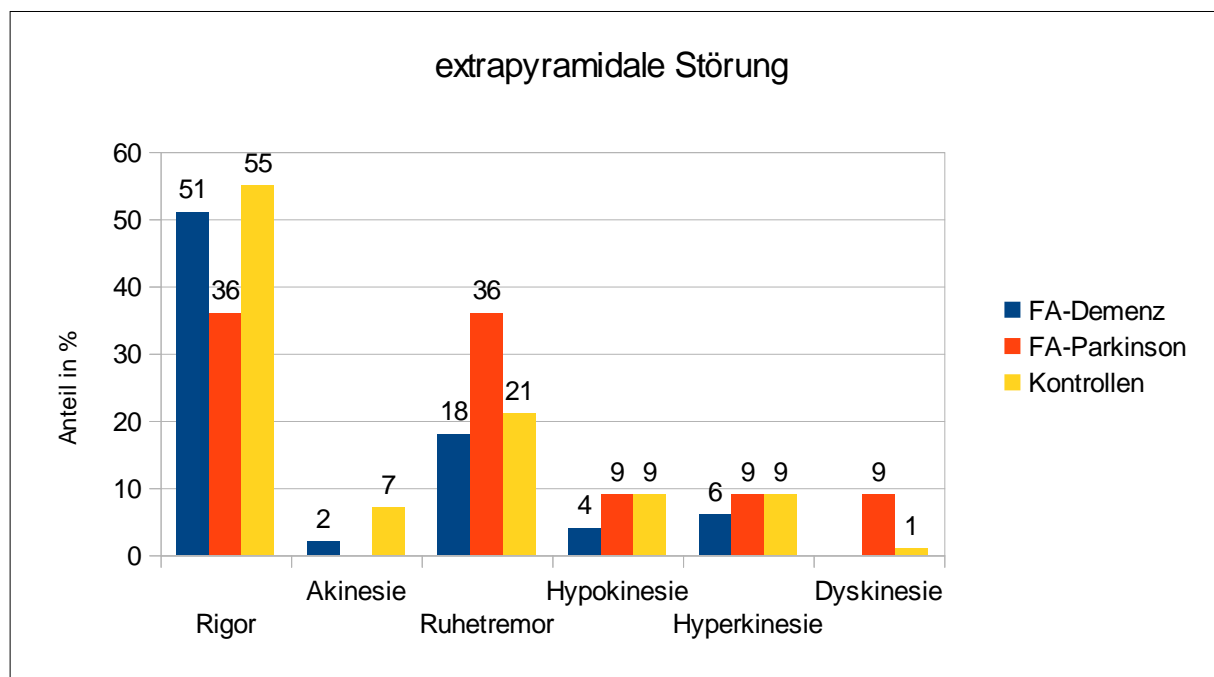


Abbildung 9: Extrapyramidale Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Die Unterteilung unwillkürlicher Bewegungen erfolgte in dystone, choreatiforme, athetotische Bewegungen, Ballismus und Faszikulationen. Mit Dystonie wird eine unwillkürliche über längere Zeit dauernde Muskelkontraktion bezeichnet. Dystone Bewegungen treten insgesamt am meisten auf. Es ist zu erkennen, dass Faszikulationen bei diesen Untersuchungen nicht bei Patienten mit positiver Familienanamnese für Parkinson beschrieben wurden. Dies gilt ebenso für choreatiforme und athetotische Bewegungsmuster. Athetosen überwiegen bei FA-Demenz, Ballismus bei FA-Parkinson. In der Kontrollgruppe sind diese beiden Symptome selten.

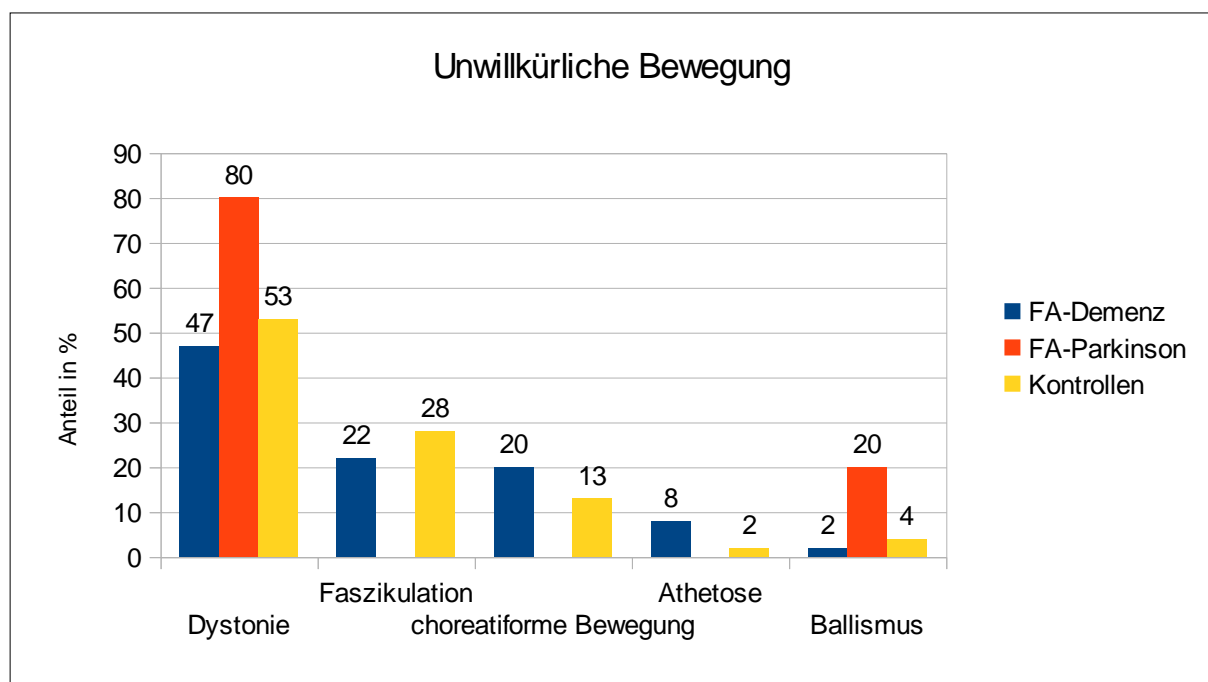


Abbildung 10: Unwillkürliche Bewegung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Bei Betrachtung der pseudobulbären Symptome fällt auf, dass Sprech- und Schluckstörungen unter den Kontrollen nahezu gleich häufig auftreten, während die Patienten mit positiver Familienanamnese auf Parkinson mit 40 % öfter über eine Dysphagie (Schluckstörung) klagten und bei denen der Gruppe FA-Demenz mit 72 % häufig eine Dysarthrie (Sprechstörungen) auffiel.

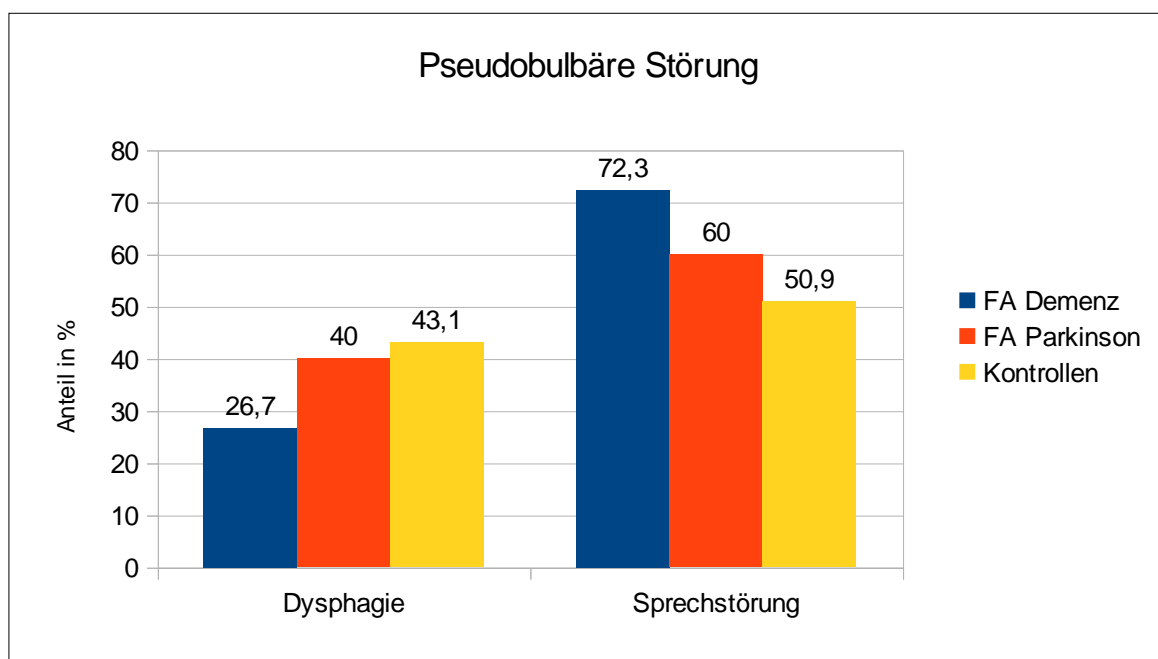


Abbildung 11: Pseudobulbäre Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Unter den dysautonomen Störungen überwiegt durchgängig in allen drei Gruppen die Inkontinenz, zu der es bei Patienten mit FA-Demenz in 76 %, in der Kontrollgruppe in 74 % und einem nicht ganz so hohen Anteil von 69 % unter den Betroffenen mit positiver Familienanamnese bezüglich Morbus Parkinson kam. An zweiter Stelle steht ein übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis) mit Prozentsätzen zwischen 17 % (FA-Demenz) und 22 % (Kontrollen). Orthostatische Dysregulation trat in je 6 % bei Erkrankten mit FA-Parkinson auf, genau wie das Ereignis einer Aspiration. Diese wurde in den beiden anderen Kollektiven nur in 1 % berichtet. Synkopen und Hypersalivation hingegen wurde in geringem Ausmaß (unter 5 %) nur bei FA-Demenz und Kontrollen gesehen. Mit einer Hypersalivation wird ein vermehrter Speichelfluss bezeichnet, welcher in einer gesteigerten Speichelbildung oder der Unfähigkeit vorhandenen Speichel abzuschlucken gründet. Eine Harnretention sowie Nykturie wurden nicht beschrieben.

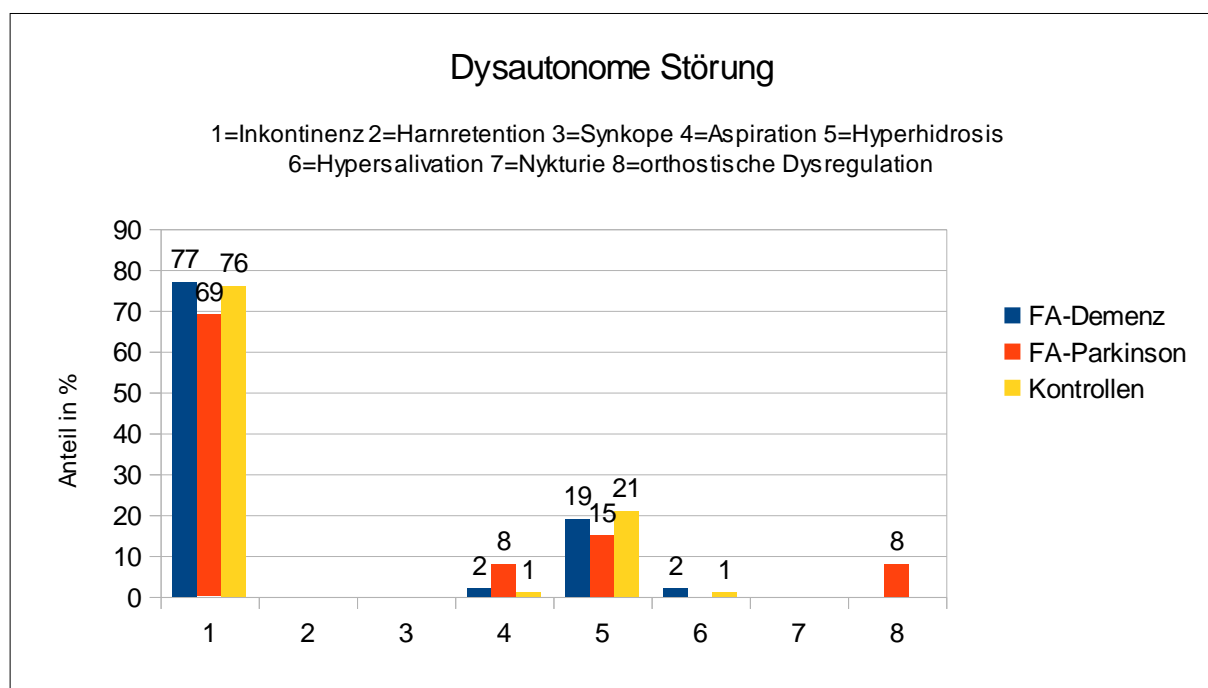


Abbildung 12: Dysautonome Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Bei der Aufgliederung in die einzelnen Primitivreflexe ist zu erkennen, dass sich auch hierbei die Häufigkeiten in den beiden Gruppen FA-Demenz und Kontrollen sehr ähneln, während sich die Anzahl bei Patienten mit positiver Familienanamnese auf Morbus Parkinson anders verhält. Das Vorhandensein eines Schnauz- oder Greifreflexes kommt über 15 % häufiger vor. Der Palmomentarreflex, bei dem orale Automatismen auf Bestreichen der Handfläche hin ausgeführt werden, fand sich hierbei in 20 % weniger. Ein positives Testergebnis des Saugreflexes fand sich bei FA-Parkinson nicht, bestand jedoch bei der Kontrollgruppe in 7,5 % und bei FA-Demenz in 10 %.

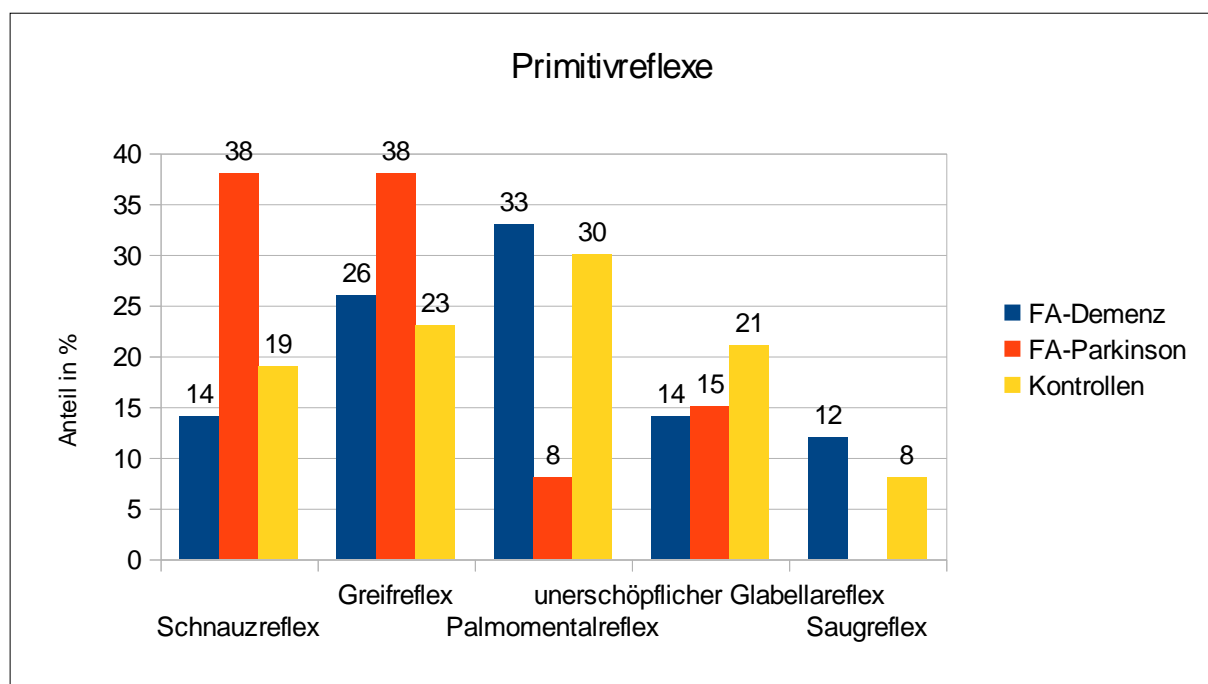


Abbildung 13: Primitivreflexe und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

Bei der bei allen Gruppen zusammen am häufigsten beschriebenen Vigilanzminderung handelt es sich um die Somnolenz. Diese ist das leichteste Stadium einer Bewusstseinsintrübung. Beim Sopor besteht beim Betroffenen ein dem Schlaf ähnlicher Zustand aus dem er nur durch sehr starken (Schmerz)-Reiz zu erwecken beziehungsweise zu einer Reaktion zu führen ist. Eine noch stärkere Minderung der Wahrnehmung ist das Koma, in welchem der Mensch selbst bei starken Reizen nicht reagiert. Solche komatösen Zustände wurden bei allen Patienten dieser Arbeit diagnostiziert, jedoch auffällig häufig bei FA-Parkinson. In dieser Gruppe kamen keine Patienten in soporösem oder stuporösem Zustand vor. Stupor bezeichnet eine ausdruckslose Starre des gesamten Körper allerdings bei wachem Bewusstsein.

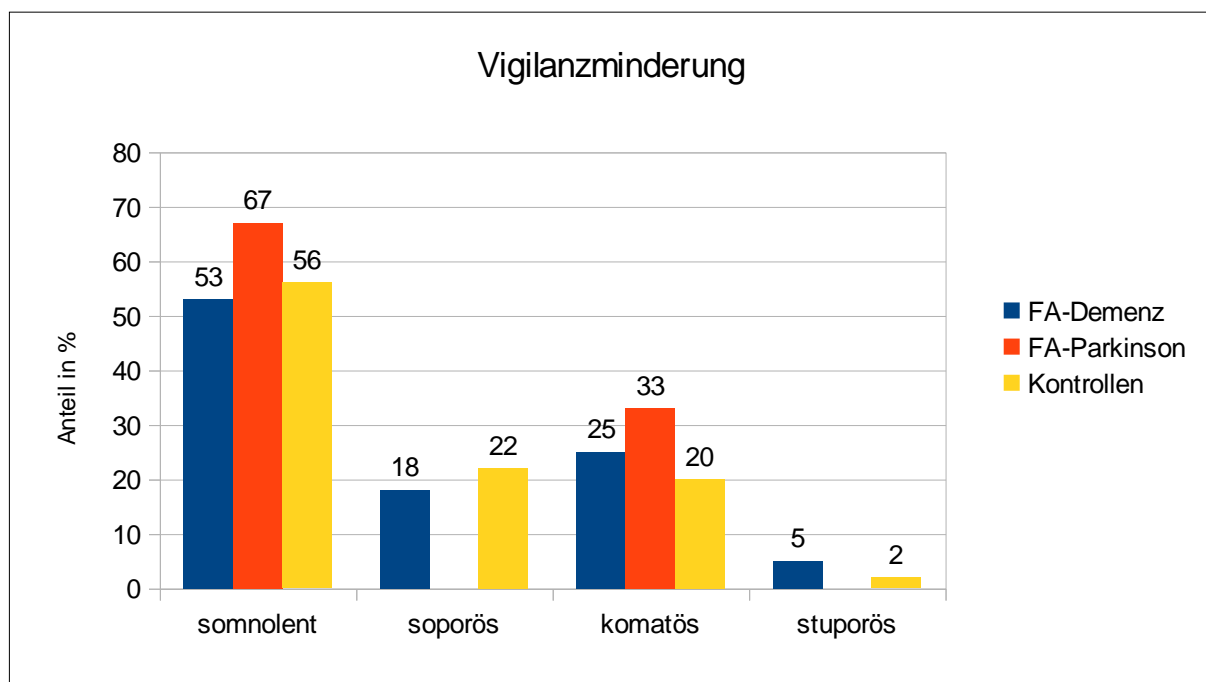


Abbildung 14: Vigilanzminderung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf

3.6 Bildgebende Diagnostik

3.6.1 Elektroenzephalographie

Eine Elektroenzephalographie (EEG) wurde bei 112 Patienten der Gruppe FA-Demenz, bei 17 Patienten der Gruppe FA-Parkinson und bei 132 Patienten der Kontrollgruppe abgeleitet. *Sharp-Wave*-Komplexe (PSWCs), welche als typisch für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gelten, wurden bei Betroffenen in der Gruppe FA-Demenz in 53 % gesichert, bei FA-Parkinson in 61% und bei den Kontrollen in nur 38 %. Es besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorhandensein CJD-typischer EEG-Veränderungen bei den beiden Fallgruppen zur Kontrollgruppe ($p = 0.025$). Bei den Patienten der Gruppe FA-Demenz sowie den Kontrollpatienten wurde die EEG-Untersuchung nach einem Median von 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn durchgeführt, während die 17 FA-Parkinson-Patienten die EEG-Diagnostik bereits nach 2 Monaten (im Median) erhielten. Bezogen auf den Zeitpunkt des Verdachts auf eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurden die Elektroenzephalographien bei der Kontrollgruppe mit einem Monat vor Diagnosestellung deutlich früher angefertigt als bei FA-Demenz und FA-Parkinson. Bei der Kontrollgruppe wurde im Median ein EEG weniger pro Patient im Erkrankungsverlauf durchgeführt als bei den Fallgruppen. Alle weiteren Ergebnisse der EEG-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle mit Prozentsatz ihres Vorkommens dargestellt. Diese sind zwischen den beiden Gruppen der Fälle sehr ähnlich. Die Befunde der Kontrollen unterscheiden sich bei dem Vorkommen von Herden, diese kommen deutlich seltener vor. Stattdessen sind allgemeinveränderte EEGs hier häufiger.

EEG	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
	n = 112	n = 17	n = 132
	Anteil in % von getesteten		
CJD-typisch (PSWCs)	53	61	38
ohne pathologischen Befund	3	7	10
Herdbefund	55	57	27
Allgemeinveränderung	26	21	51
Epilepsie-typisch	17	14	12

Zeitpunkt des EEGs in Monaten	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
nach Beginn (Median/Mittelwert)	3 / 3,78	2 / 4,36	3 / 3,8
vor CJD-Verdacht (Median/Mittelwert)	0 / 0,6	0,5 / 0,5	1 / 0,89
vor Tod (Median/Mittelwert)	3 / 6,18	2 / 6,21	2 / 3,95

Anzahl der EEGs (Median)	3	3	2
--------------------------	---	---	---

Tabelle 12: Periodische *Sharp-Wave*-Komplexe (PSWCs) im EEG und allgemeine EEG-Befunde (Mehrfachnennungen)

3.6.2 Vergleich der EEG-Befunde unter Beachtung des Polymorphismus am Codon 129

Vergleicht man die Häufigkeit des Vorfindens CJD-typischer EEG-Ableitungen zwischen der Fall- und Kontrollgruppe so wird deutlich, dass unter den Patienten, welche als Kontrolle fungieren diese sehr viel seltener gesehen wurden. Das gilt für alle drei Ausprägungen am Codon 129.

Bei den Patienten aus der Gruppe FA-Parkinson-MM lag zu 69 % ein CJD-typisches EEG vor. An zweiter Stelle stehen diejenigen aus FA-Demenz-MM mit 64 %. Mit einem prozentualen Anteil von

28 % ist bei FA-Demenz-VV am seltensten die Diagnose periodischer *Sharp-Wave*-Komplexe gefallen. Ein Herdbefund im EEG stellt bei FA-Demenz-MM, -MV, FA-Parkinson-MM, -MV das häufigste EEG-Ergebnis dar. Bei FA-Demenz-VV war in 50 % eine Allgemeinveränderung in der Elektroenzephalographie zu finden. Ebenso wurde diese häufig bei FA-Parkinson-VV mit 67 % diagnostiziert. Epilepsie-typische EEGs machten zwischen 7 % bei FA-Demenz-MV und 18 % bei FA-Parkinson-MM aus.

EEG in %	MM			MV			VV		
	FA-D n = 76	FA-P n = 12	Kontrollen n = 89	FA-D n = 20	FA-P n = 2	Kontrollen n = 23	FA-D n = 18	FA-P n = 3	Kontrollen n = 20
CJD-typisch	64	69	47	30	50	22	28	33	15
opB	-	9	8	-	-	24	17	-	6
Herd	59	55	28	57	100	24	25	33	25
allgemein	12	18	49	36	-	54	50	67	56
Epilepsie	12	18	15	7	-	-	8	-	13

Tabelle 13: Allgemeine EEG-Beurteilung bei den Codon-129-Ausprägungen in den Gruppen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

3.7 Liquordiagnostik

Die Ergebnisse aus der Untersuchung des Liquors der CJD-Patienten wurde zusammengestellt und im Folgenden zunächst ein Vergleich zwischen den Werten der Fall- zur Kontrollgruppe und daraufhin einer zwischen den Genotypen am Codon 129 des Prionproteingens gezogen.

3.7.1 Protein 14-3-3

In allen drei verglichenen Gruppen ist der Anteil mit positivem Nachweis der Proteine 14-3-3 bezogen auf die gesamte Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung einer CJD sehr hoch. In der Gruppe FA-Parkinson ergab sich ein Prozentsatz von 100 % bei 14 untersuchten von insgesamt 18 Patienten. Ein kleinerer Anteil war in den Gruppen FA-Demenz und Kontrollen zu verzeichnen mit je 96 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich positiver Proteine 14-3-3 im Liquor von Erkrankten mit positiver Familienanamnese zu deren mit negativer Familienanamnese ($p = 0.587$).

Protein 14-3-3	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
Anzahl	104 von 115	14 von 18	133 von 133
positiv (%)	96	100	96
negativ (%)	4	-	2
nicht auswertbar (%)	-	-	2

Tabelle 14: Protein 14-3-3 in der Liquoruntersuchung

Der Anteil der Liquorproben mit positivem Protein 14-3-3 ist auch im Vergleich zwischen den Subtypen hoch mit einem niedrigsten Anteil bei FA-Demenz-MV mit 85 %. In allen Subgruppen von FA-Parkinson werden in 100 % im Verlauf der Erkrankung Protein 14-3-3 im Liquor nachgewiesen. In den Kontrollen liegen die Werte bei 95 % (VV) bis 97 % (MM). Unter den Codon-129-Ausprägungen der Patienten in FA-Demenz variiert die Häufigkeit am meisten, hier ergibt sich bei MV nur ein positives Testergebnis in 85 % während es bei MM bei 98 % und bei VV sogar bei 100 % liegt.

14-3-3	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM n=66	MV n=20	VV n=19	MM n=9	MV n=2	VV n=3	MM n=89	MV n=23	VV n=20
getestet (%)	85	95	100	64	100	100	100	100	95
positiv (%)	98	85	100	100	100	100	97	96	95
negativ (%)	2	15	-	-	-	-	2	-	-
n.a. (%)	-	-	-	-	-	-	1	4	5

Tabelle 15: Protein 14-3-3 in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

3.7.2 Neuronenspezifische Enolase

Im Liquor der Erkrankten wurde die Neuronenspezifische Enolase (NSE) gemessen. Dabei fällt auf, dass der Median des NSE-Wertes in der Gruppe FA-Parkinson niedriger als in den anderen beiden Gruppen ist. Auch die Spanne des NSE-Wertes ist bei FA-Parkinson am kleinsten mit einem minimalen Wert von 11,4 ng/ml und einem Maximum von 139,6 ng/ml. Bei diesem Liquor-Parameter liegt der prozentuale Anteil mit Werten über dem *cut-off* für eine CJD-Erkrankung (25 ng/ml) bei FA-Parkinson mit 91 % und der Kontrollgruppe mit 94 % höher als bei FA-Demenz mit 86 %, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0.834$).

NSE in ng/ml	FA-Demenz n = 94	FA-Parkinson n = 11	Kontrollen n = 56
Median	60	35	57
Mittelwert	77,2	50,3	75,3
Minimaler NSE-Wert	7	11,4	4,1
Maximaler NSE-Wert	278	139,6	249,6
Anteil in % der Patienten mit Wert über <i>cut-off</i> CJD	86	91	94

Tabelle 16: Neuronenspezifische Enolase in der Liquoruntersuchung

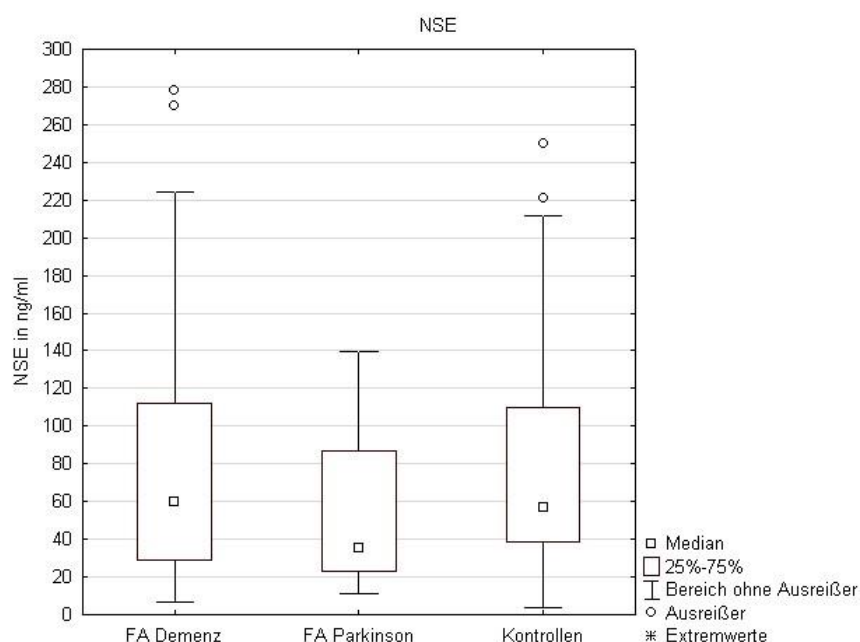


Abbildung 15: NSE in ng/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

In der Gruppe FA-Demenz ist zwischen den Subtypen bezüglich des Median des NSE-Wertes eine große Spanne zu verzeichnen. Bei dem Subtyp MV in der Kontrollgruppe wurde der niedrigste Medianwert mit 28,6 ng/ml gemessen. Den höchsten Median erreichte FA-Demenz-VV mit 114,7 ng/ml und jedoch den niedrigsten Anteil von 50 % über dem *cut-off*. Die NSE-Medianwerte der Subtypen von FA-Parkinson liegen alle in einem ähnlichen Bereich und reichen von 32,3 ng/ml bis zu 41,5 ng/ml. Bei FA-Parkinson-MV sind 100% der Liquorwerte über dem *cut-off* der CJD. Die größte Spanne zwischen minimalem und maximalem NSE-Wert ist in der Gruppe FA-Demenz-MM zu finden.

NSE in ng/ml	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM	MV	VV	MM	MV	VV	MM	MV	VV
Median	61,9	38	114,7	32,3	41,5	35	65,1	28,6	59
Mittelwert	73,3	51,9	124,6	53,5	41,5	45,7	79,4	39,9	85,9
Minimum	7	8	36,4	11,4	25	15	6	4,1	8,4
Maximum	270	180	278	139,6	58	87,2	249,6	145	211,5
<i>cut-off</i> %	81	57	50	86	100	67	89	57	85

Tabelle 17: Neuronenspezifische Enolase in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

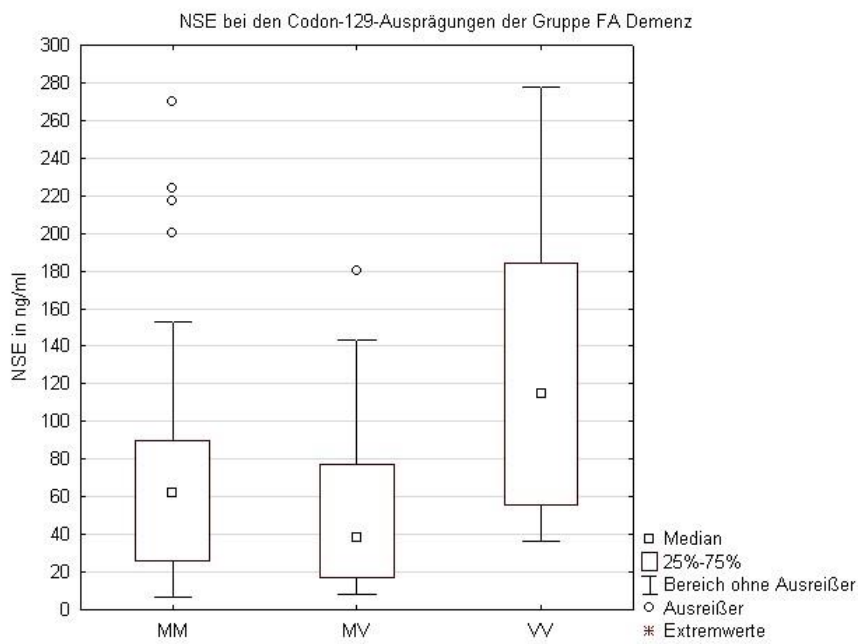


Abbildung 16: NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz

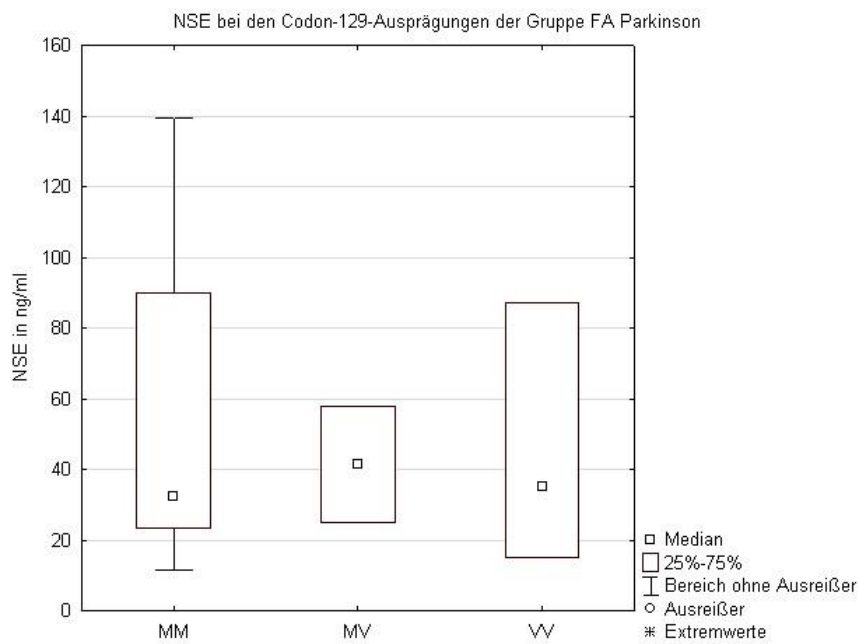


Abbildung 17: NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson

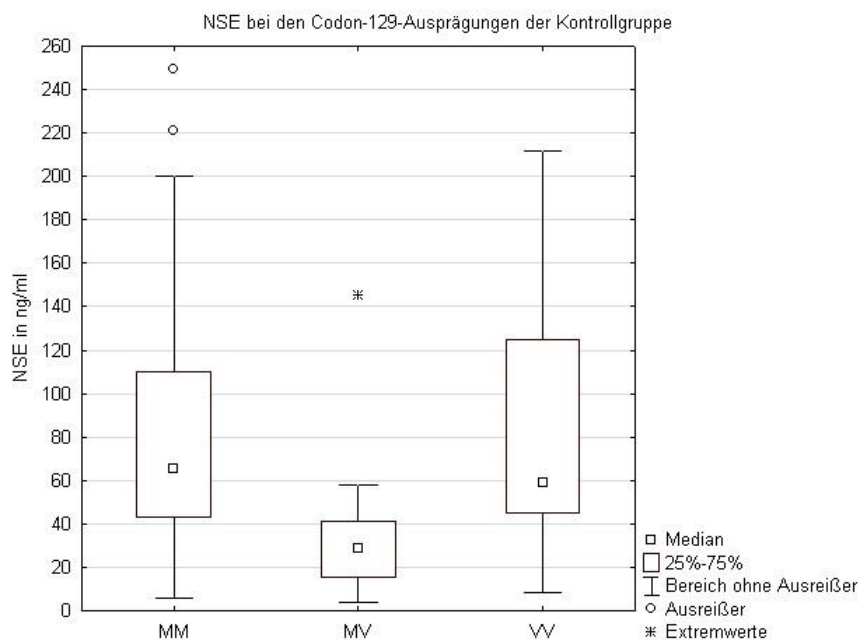


Abbildung 18: NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe

3.7.3 S100b-Protein

Beim Vergleich des Medians der gemessenen Werte des Proteins S100b im Liquor ergab sich ein Unterschied zwischen FA-Parkinson mit 4,7 ng/ml und FA-Demenz und Kontrollen mit 8,5 ng/ml. Diese Medianwerte spiegeln sich auch in dem Prozentsatz der über dem *cut-off* der CJD liegenden Liquorproben wieder. Nur bei 43 % der Patienten mit auf S100b-Protein-getestetem Liquor der Gruppen FA-Parkinson lag der Wert über 4,2 ng/ml (entspricht dem *cut-off* der CJD). Bei den Kontrollen ergab sich ein Anteil von 74 % und bei FA-Demenz sogar 83 %. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppierungen von CJD-Erkrankten dieser Arbeit ($p = 0.153$).

S100b-Protein in ng/ml	FA-Demenz n = 59	FA-Parkinson n = 7	Kontrollen n = 31
Median	8,5	4,7	8,5
Mittelwert	11,1	7,5	10,3
Minimaler Wert	2,5	2,2	0,2
Maximaler Wert	33,7	21,9	39,7
> 4,2 ng/ml in %	83	43	74

Tabelle 18: S100b-Protein in der Liquoruntersuchung

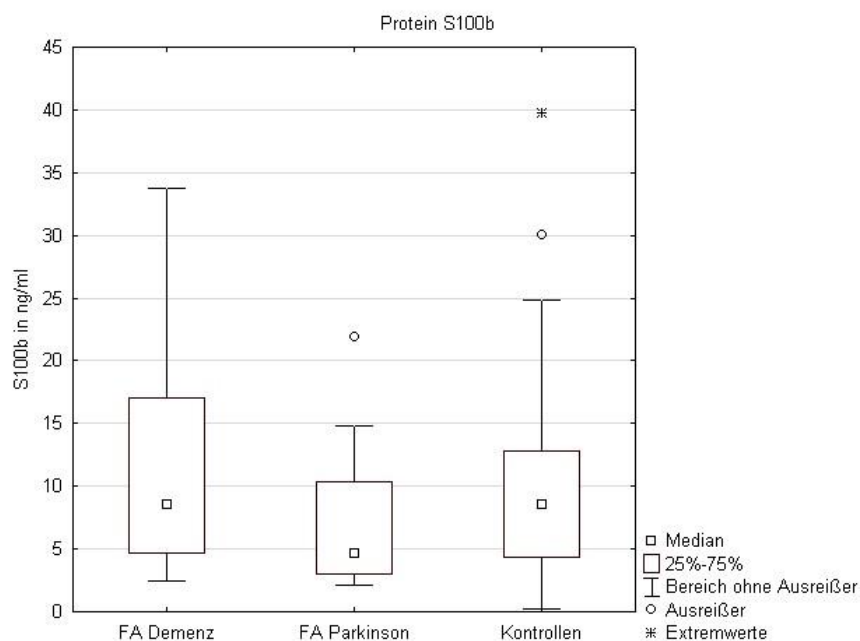


Abbildung 19: S 100b in ng/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Der Median der gemessenen Werte des S100b-Proteins im Liquor reicht von 3 ng/ml bei FA-Parkinson-VV bis zu 20,6 ng/ml bei FA-Demenz-VV. In allen Subtypen von FA-Demenz ist der prozentuale Anteil über 4,2 ng/ml (entspricht dem *cut-off* der CJD) hoch mit 79 % bei MM, 78 % bei MV und sogar 100 % bei VV. Auch unter den Kontrollen reicht der Prozentsatz von 70 % (VV) zu 80 % (MV). In der Patientengruppe FA-Parkinson erlangt die Untergruppe MM 60 % und MV 100 %, wobei jedoch auch nur bei einem Patienten der Wert des S100b-Proteins vorlag.

S100b-Protein in ng/ml	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM	MV	VV	MM	MV	VV	MM	MV	VV
Median	7,5	8,1	20,6	5,8	5,9	3	8	6,1	10,6
Mittelwert	10,1	8,4	19,1	9,6	5,9	3	8,8	7,2	14,9
Minimum	2,5	3,4	6,9	2,2	5,9	2,6	0,2	1,6	1,5
Maximum	33,7	21,1	41,7	21,9	5,9	3,4	24,8	12,4	39,7
<i>cut-off</i> %	79	78	100	50	100	0	75	80	70

Tabelle 19: S100b-Protein in der Liquoruntersuchung in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

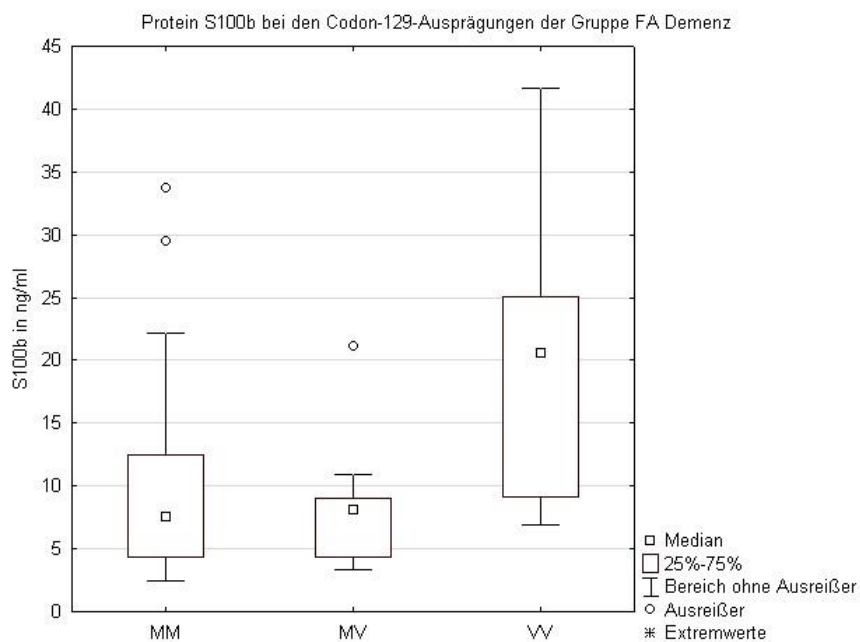


Abbildung 20: S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz

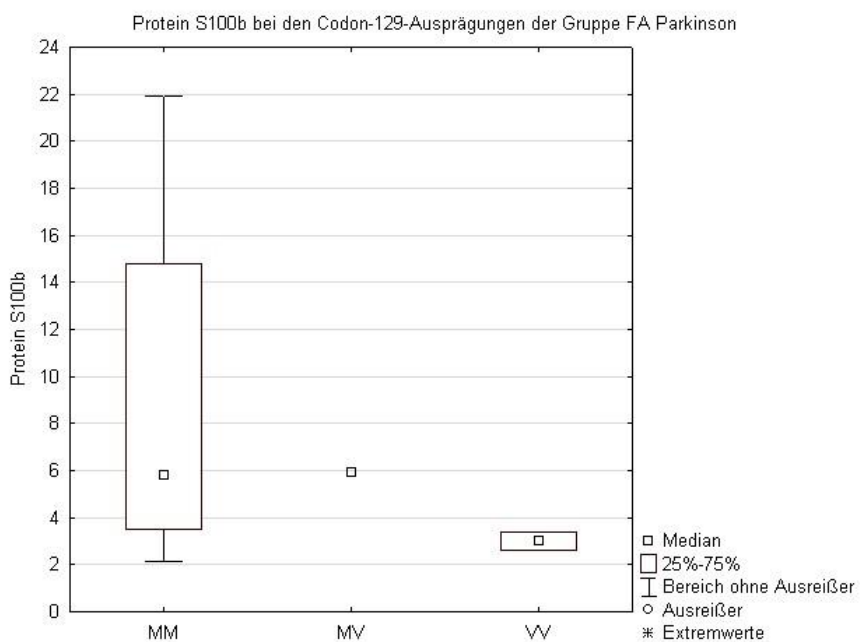


Abbildung 21: S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson

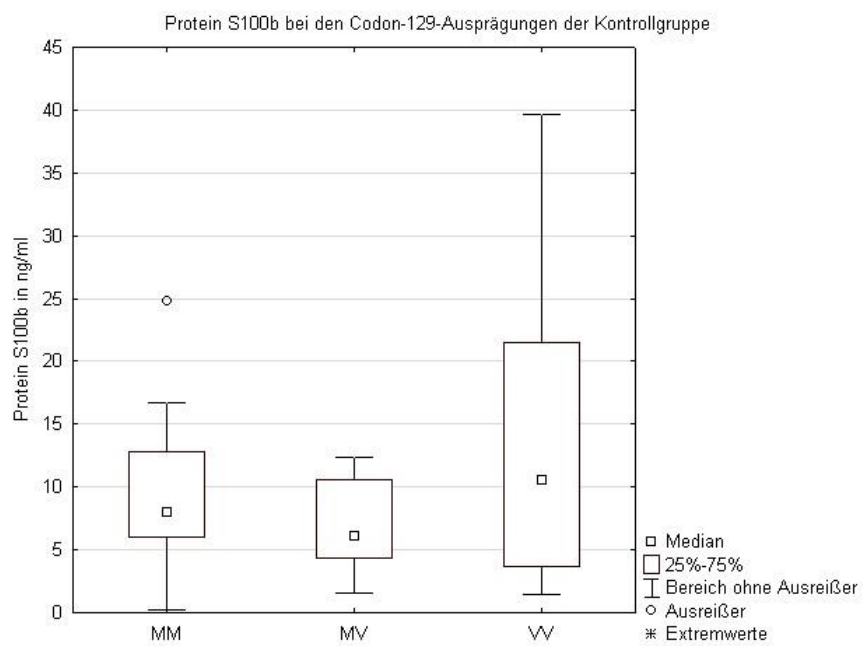


Abbildung 22: S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe

3.7.4 Tau-Protein

Die Messung des Tau-Proteins zeigte in der Gruppe FA-Parkinson den niedrigsten Median mit 4091 pg/ml und den höchsten bei FA-Demenz mit einem Wert von 5440 pg/ml. Der minimale Tau-Protein-Wert ist mit 75 pg/ml (Kontrollgruppe) deutlich kleiner als derjenige der Gruppe FA-Parkinson mit 895 pg/ml. Im Gegensatz dazu wurde auch der größte maximale Wert im Liquor von Kontrollpatienten gemessen mit 38490 pg/ml. In allen drei untersuchten Patientenkollektiven bestand ein ähnlich hoher Anteil ($p = 0.137$) an Tau-Protein-Werten über den für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit festgelegte *cut-off* von über 1300 pg/ml. Führend ist dabei die Gruppe FA-Demenz mit 95 %.

Tau-Protein in pg/ml	FA-Demenz n = 100	FA-Parkinson n = 15	Kontrollen n = 119
Median	5440	4091	4313
Mittelwert	7768,6	5735,1	7215,9
Minimaler Wert	272	895	75
Maximaler Wert	35370	17317	38490
Anteil in % mit Wert über <i>cut-off</i> (>1300pg/ml)	95	87	87

Tabelle 20: Tau-Protein in der Liquoruntersuchung

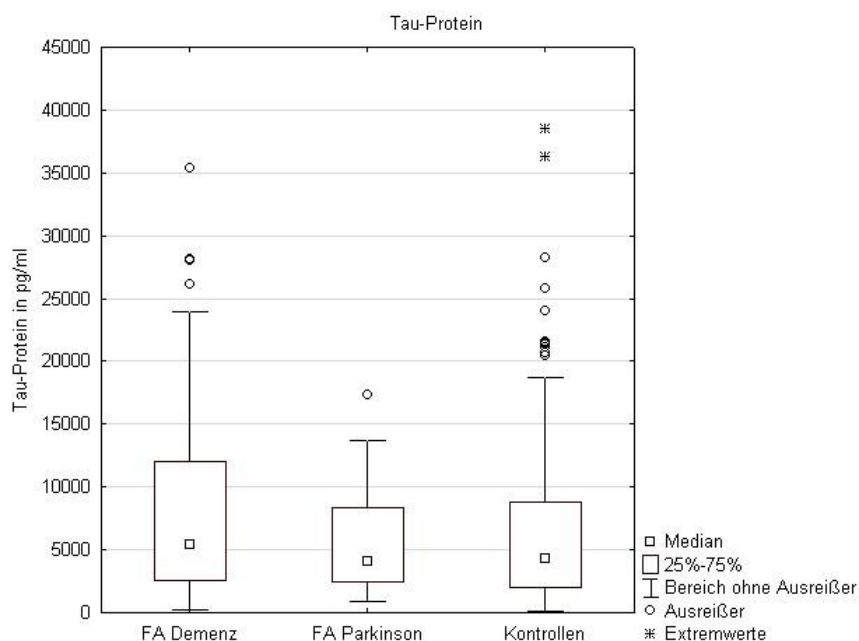


Abbildung 23: Tau-Protein in pg/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Die Gruppen FA-Parkinson-MV und -VV sind mit einer beziehungsweise vier durchgeführten Liquordiagnostiken auf den Wert des Tau-Proteins nicht repräsentativ. Bei FA-Demenz und den Kontrollen ist der Prozentsatz der Liquorwerte, deren Tau-Protein über 1300 pg/ml liegen und somit über dem *cut-off* der CJD im Codontyp VV am höchsten und bei MV am niedrigsten, wobei die Anteile im Vergleich bei FA-Demenz höher sind. Die größte Differenz zwischen minimalem und maximalem Tau-Proteinwert ist bei der Subgruppe MM der Kontrollen zu finden.

Tau-Protein in pg/ml	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM	MV	VV	MM	MV	VV	MM	MV	VV
Median	5986	2061	7260,5	3737	5446	4805	5072	2177	5745
Mittelwert	8096,5	5235	9815,7	6019,4	5446	4812,3	7924,7	3554,4	8301
Minimum	304	272	1835	8895	5446	1259	75	276	1200
Maximum	35370	26181	28027	17317	5446	8380	36231	21413	38490
<i>cut-off</i> %	97	83	100	91	100	67	88	75	100

Tabelle 21: Tau-Protein in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

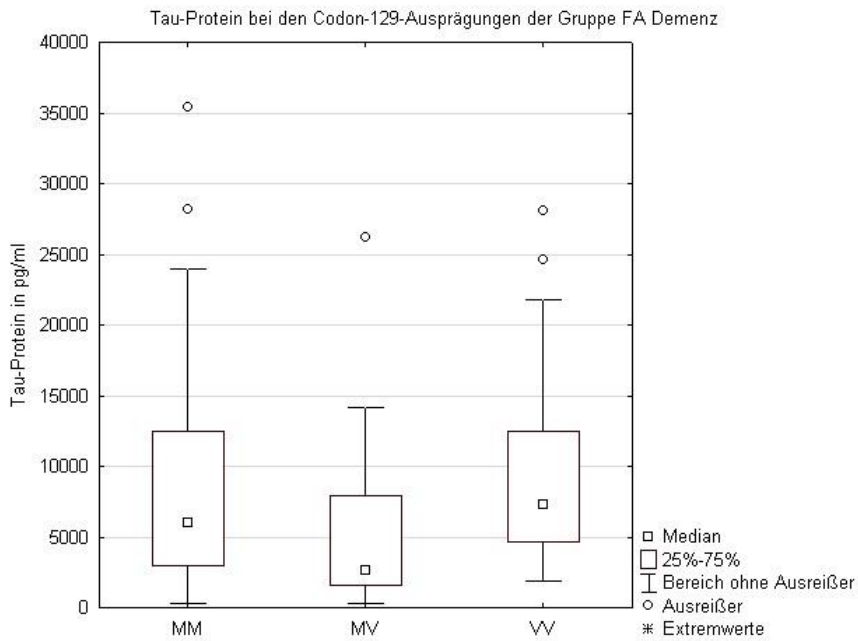


Abbildung 24: Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz

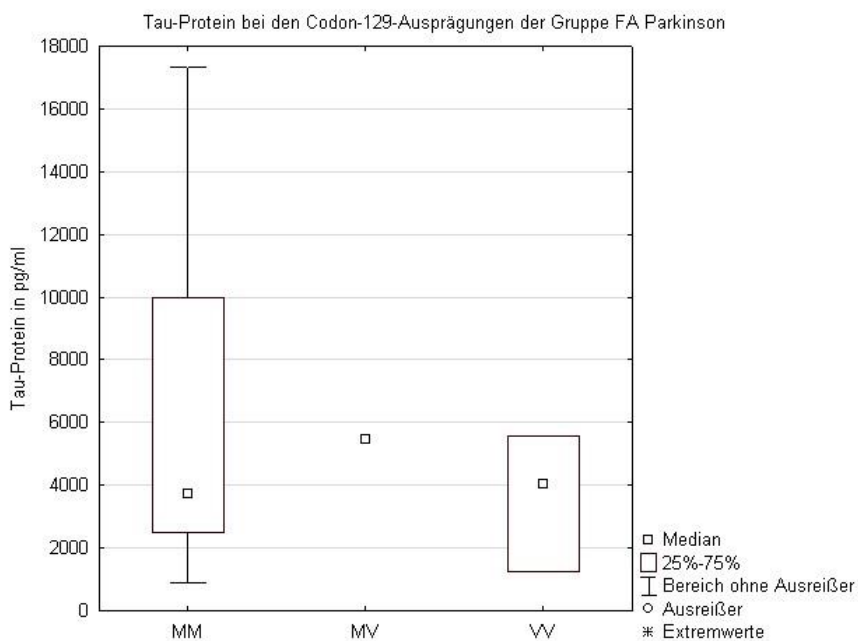


Abbildung 25: Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson

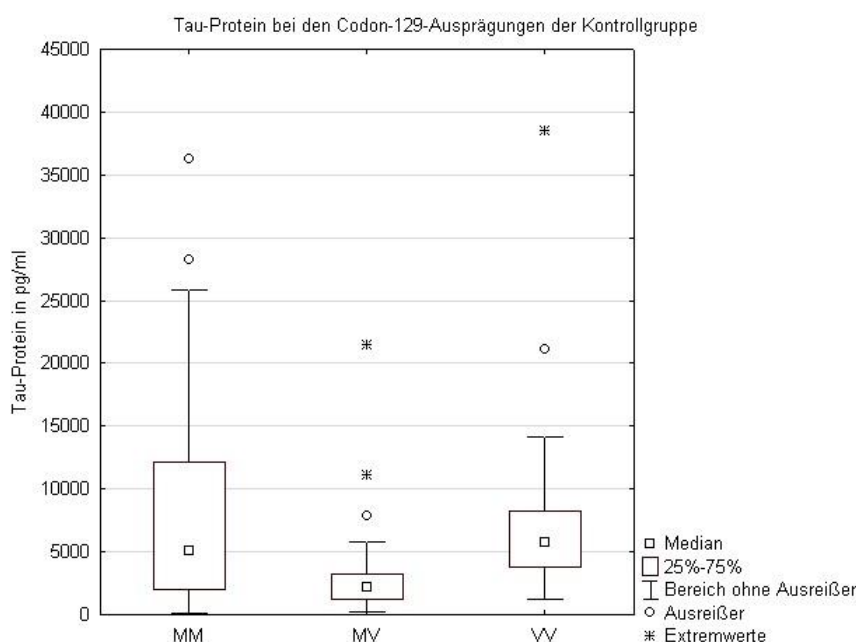


Abbildung 26: Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe

3.7.5 Amyloid- β 1-42

Bei der Untersuchung des Amyloid- β 1-42 fällt vor allem die Gruppe FA-Parkinson auf, bei der der Median mit 513,5 pg/ml am höchsten unter den drei Patientenkollektiven liegt und der Prozentsatz der Patienten mit Werten unterhalb des *cut-off* der CJD (450 pg/ml) auch nur bei 44 % ist. Bei FA-Demenz ist der prozentuale Anteil der positiven *cut-off*-Proben mit 82 % am höchsten. Hierbei liegt der Median mit 310 pg/ml im Vergleich am niedrigsten. Die Sensibilität des Amyloid- β 1-42 in der Diagnostik der CJD ist bei FA-Parkinson signifikant kleiner und bei FA-Demenz signifikant größer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0.008$).

Amyloid- β 1-42 in pg/ml	FA-Demenz n = 72	FA-Parkinson n = 9	Kontrollen n = 82
Median	310	513,5	371
Mittelwert	355,6	453,2	3754,7
Minimaler Wert	78	98	115
Maximaler Wert	1407	723	1007
< 450 pg/ml in %	82	44	57

Tabelle 22: Amyloid- β 1-42 in der Liquoruntersuchung

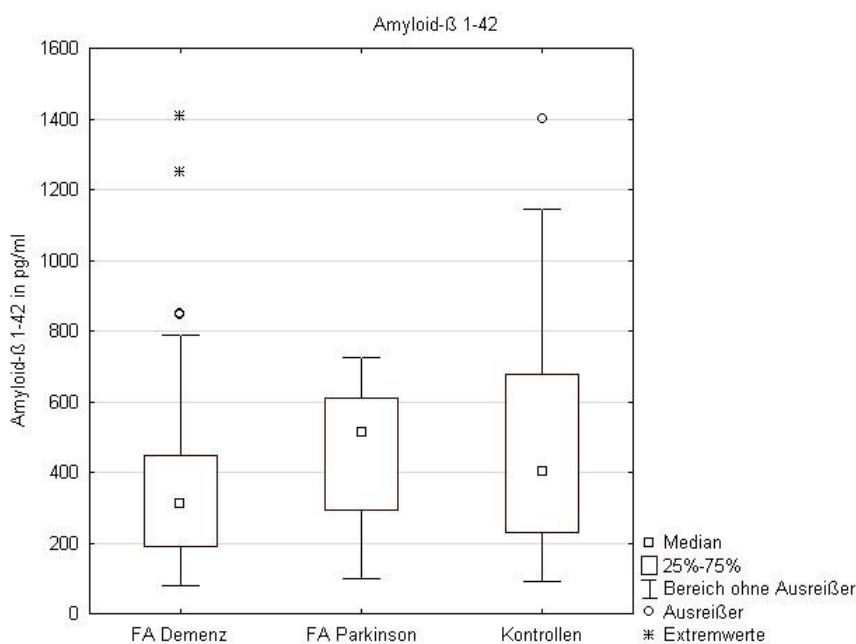


Abbildung 27: Amyloid-β 1-42 in pg/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Bei der Untersuchung des Amyloid-β 1-42 im Liquor der Patienten liegen die prozentualen Anteile mit Werten unter 450 pg/ml (*cut-off*-Wert der CJD) in der Kontrollgruppe in allen drei Codon-129-Ausprägungen mit 54 % (VV), 57 % (MV) und 58 % (MM) im selben Bereich. Im Gegensatz dazu sind die prozentualen Anteile in der Gruppe FA-Demenz mit 63 % bis 92 % höher. Bei Betrachtung der Medianwerte fällt auf, dass sie in allen drei Subtypen bei FA-Parkinson mit 412 pg/ml bis 568 pg/ml höher sind als bei FA-Demenz und Kontrollen. Auch bei diesem Liquorwert liegen Minimum und Maximum in der Gruppe FA-Demenz-MM am weitesten auseinander.

Amyloid-β 1-42 in pg/ml	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM	MV	VV	MM	MV	VV	MM	MV	VV
Median	280	318	358	412	568	528	393	460,5	371
Mittelwert	352,7	336,5	370,7	433,7	568	458,5	438,9	503,9	516,1
Minimum	95	138	78	98	568	138	93	93	115
Maximum	1407	568	787	723	568	640	1400	970	1007
<i>cut-off</i> %	86	92	63	57	0	33	58	57	54

Tabelle 23: Amyloid-β 1-42 in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

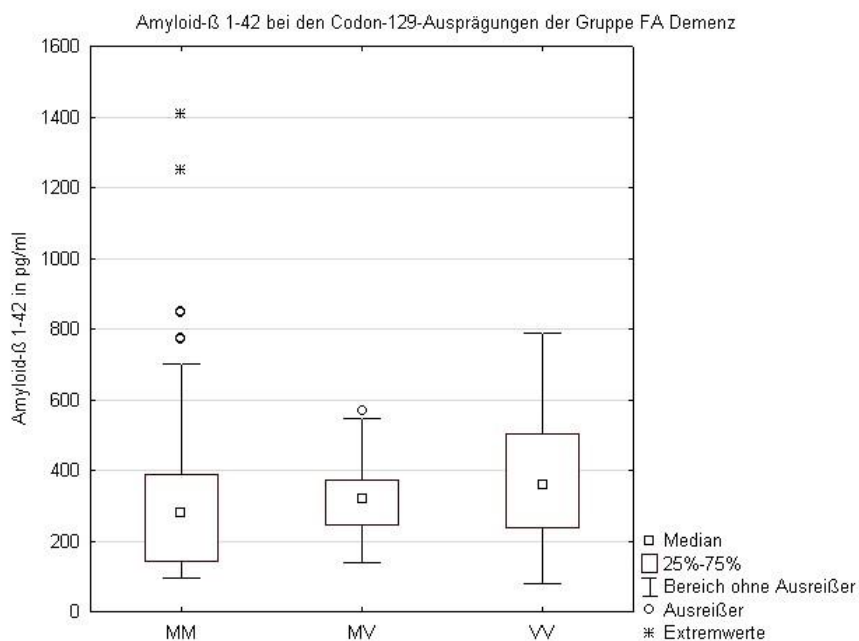


Abbildung 28: Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz

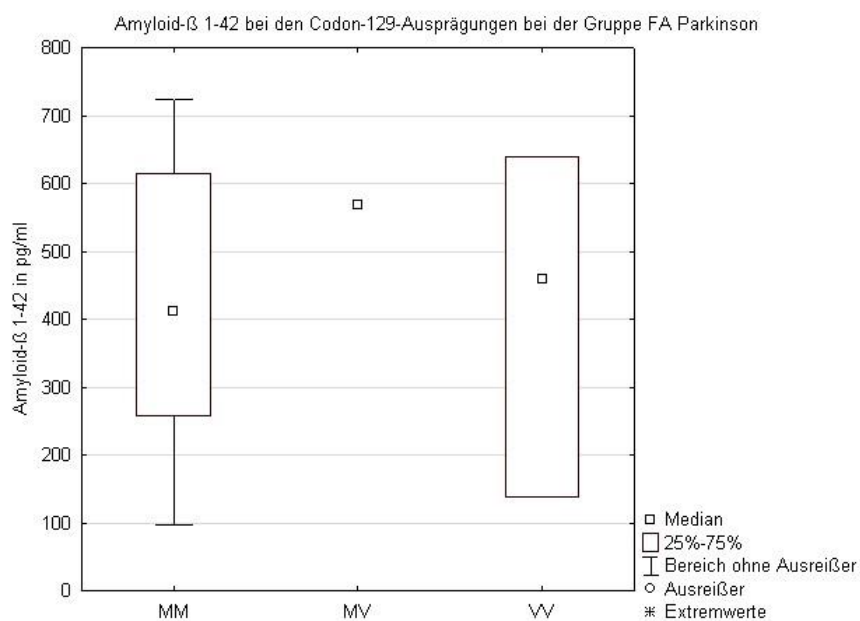


Abbildung 29: Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson

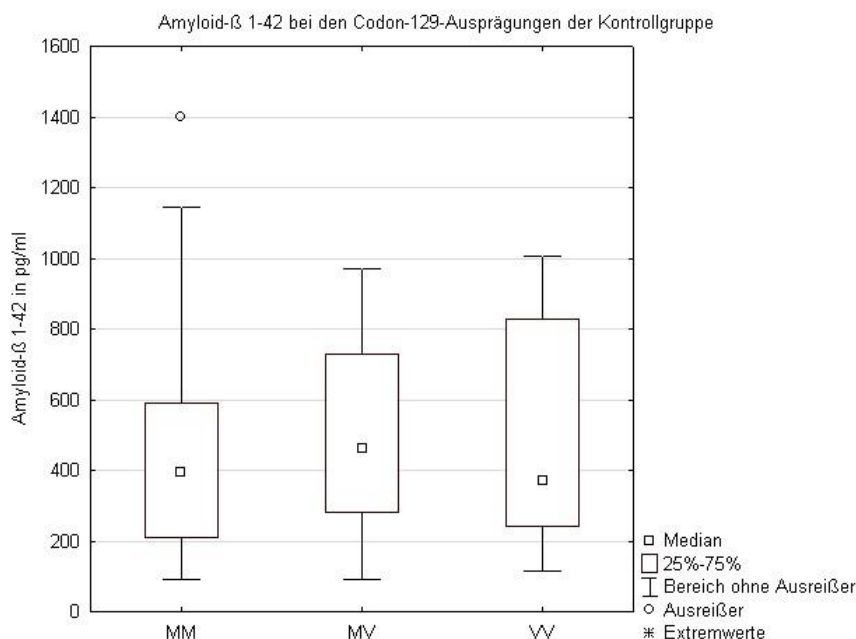


Abbildung 30: Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe

3.7.6 Amyloid- β 1-40

Bei den Auswertungen des Amyloid- β 1-40 im Liquor der Patienten ist beim Vergleich der Mediane zu erkennen, dass auch hier der Wert in der Gruppe FA-Parkinson deutlich niedriger liegt als in den beiden anderen Gruppen.

Amyloid-β 1-40 in pg/ml	FA-Demenz n = 70	FA-Parkinson n = 8	Kontrollen n = 39
Median	4104	3504,5	4425
min - max	684 - 9240	3147 - 3823	555 - 7807

Tabelle 24: Amyloid- β 1-40 in der Liquoruntersuchung

3.7.7 Routineparameter

Neben den CJD-spezifischen Markern wurde auch die Routine-Liquordiagnostik bei den Patienten der Fall- und Kontrollgruppe durchgeführt. Dabei konnte erkannt werden, dass eine Zellzahl-erhöhung, die bei über 5 Zellen pro μ l vorliegt, am häufigsten mit 15 % bei FA-Parkinson vor-kommt und unter den Kontrollen nur in 9% gemessen wurde. Eine Eiweißerhöhung (> 500 mg/dl) bestand in 43 % des untersuchten Patientenliquors in der Gruppe FA-Parkinson, nur in 25 % bei FA-Demenz und in 31 % bei der Kontrollgruppe. Eine Schrankenfunktionsstörung ist am Median des Albuminquotientens weder in den Fall- noch in unserer Kontrollgruppe zu

erkennen. Oligoklonale Banden wurden bei Erkrankten mit Familienanamnese Parkinson nicht diagnostiziert.

Routineparameter	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
Median Zellzahl	2	1	1
Zellzahlerhöhung in %	11	15	9
Median Eiweißwert in mg/dl	400	414	412
Eiweißerhöhung in %	25	43	31
Median Q-Alb.-Wert	5,3	7,4	6,4
Oligokl. Banden in %	13	0	8

Tabelle 25: Routineparameter in der Liquoruntersuchung

3.8 Bildgebende Verfahren

3.8.1 Cerebrale Computertomographie

Bei 76 der Patienten in der Gruppe FA-Demenz wurde im Verlauf der Erkrankung eine cerebrale Computertomographie angefertigt. In 60 % blieb diese ohne pathologische Befunde. Unter den 11 cCT-Bildern der Erkrankten der Gruppe FA-Parkinson waren 44 % unauffällig. Kortikale Atrophien wurden bei den Fällen am zweithäufigsten diagnostiziert. In der Kontrollgruppe lag bei 58 Patienten ein Befund einer cerebralen Computertomographie vor. Auch hier wurde mit 64 % am meisten die Beurteilung „ohne pathologischen Befund“ erstellt. Auffällig ist, dass hierbei nicht die kortikale, sondern eine globale Atrophie führt.

cCT	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
	n=76	n=11	n=58
Anteil in %			
ohne pathologischen Befund	60	44	64
Kortikale Atrophie	16	56	8
Globale Atrophie	9	0	14
Cerebellumatrophy	2	0	4
Frontale Atrophie	8	0	4
Frontotemporale Atrophie	3	0	4
Stammganglienverkalkung	2	0	2

Tabelle 26: cCT-Befund bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen (Mehrfachnennungen)

3.8.2 Magnetresonanztomographie

Eine Magnetresonanztomographie konnte bei 95 Patienten mit FA-Demenz, 14 mit FA-Parkinson und 121 der Kontrollen beurteilt werden. Seit 2009 zählt als Kriterium für eine *wahrscheinliche* CJD zusätzlich Hyperintensitäten in den Basalganglien oder zwei Regionen des kortikalen Kortex (Zerr et al. 2009). Bezüglich der hyperintensiven Basalganglien führte im untersuchten Patientenkollektiv die Kontrollgruppe und FA-Demenz mit je 41 %. In der Gruppe FA-Parkinson konnten

diese in 36 % gesehen werden. Einen Unterschied dazu zeigt die Auswertung der MRT in Hinsicht auf kortikale Signalintensitäten. Diese kamen auch am meisten unter den Kontrollpatienten mit 26 % vor, jedoch im Gegensatz zu der Signalintensität der Basalganglien bei nur 11 % der FA-Demenz-Gruppe und in 13 % der FA-Parkinson-Gruppe. Der Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ist signifikant ($p = 0.002$). Hyperintensitäten im periventrikulären Bereich wurden nur in der Gruppe FA-Demenz und ganz selten bei der Kontrollgruppe diagnostiziert. Signalintensitäten im Bereich des Thalamus zeigten 4 % der Patienten, welche der Kontrollgruppe zugeordnet waren. Atrophische Veränderungen traten in allen drei Gruppen auf. Auffällig dabei ist die Häufung temporaler und frontal betonter Atrophien in der Gruppe FA-Demenz sowie die globale und zerebelläre Atrophie bei Patienten mit FA-Parkinson.

MRT	FA-Demenz	FA-Parkinson	Kontrollen
	n=95	n=14	n=121
	Anteil in %		
Hyperintense Basalganglien	41	36	40
Kortikale Signalintensität	11	13	26
Periventrikuläre Signalintensität	4	-	1
Signalintensität Thalamus	1	-	4
Ohne pathologischen Befund	14	18	7
Globale Atrophie	7	14	11
Kortikale Atrophie	7	9	3
Temporale Atrophie	2	-	1
Frontal betonte Atrophie	2	-	1
Subkortikale Atrophie	7	5	3
Cerebellumatrophie	4	5	3

Tabelle 27: MRT-Befund bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen (Mehrfachnennungen)

Bei nur einem geringen Anteil der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten war es möglich die Lokalisation der kortikalen Signalerhöhungen nachzuvollziehen. In der Fall- sowie Kontrollgruppe war die meiste Anzahl der Signalintensitäten die bekannt waren jedoch im occipitalen Bereich des Kortex, gefolgt vom parietalen Kortex. Auffällig ist, dass keine temporalen Signalerhöhungen bei den Patienten mit Demenz oder Morbus Parkinson in der Familienanamnese dokumentiert wurden, während dies in der Kontrollgruppe dieser Arbeit nicht selten war.

Lokalisation der Signalerhöhungen	FA-Demenz n=10	FA-Parkinson n=2	Kontrollen n=42
	Anzahl		
Frontal	1	0	1
Parietal	1	1	4
Temporal	0	0	3
Occipital	2	2	6
Diffus	1	0	4

Tabelle 28: Lokalisation der Signalhyperintensitäten im MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Die prozentualen Häufigkeiten der Signalveränderungen wurden für die Codon-129-Ausprägungen ermittelt und analysiert. Dabei sind die beiden Parkinsonsubtypen (MV und VV) mit nur einem Befund aus diesem bildgebenden Verfahren welche beide mit 'ohne pathologischen Befund' bewertet wurden, nicht repräsentativ. Bezüglich hyperintensiver Basalganglien ergab sich das höchste Ergebnis aller MRT-Befunde von 53 % bei FA-Demenz-MV. Auch unter den Kontrollen hatten diejenigen mit einer Heterozygotie am Codon 129 in den häufigeren Fällen hyperintense Basalganglien in der Beurteilung ihrer zerebralen Kernspintomographie. Kortikale Signalintensitäten wurden unter den Fällen vorwiegend bei FA-Parkinson-MM (17 %) diagnostiziert und in der Kontrollgruppe mit Anteilen zwischen 17 % (VV) und 28 % (MM, MV). Hierbei fällt auf, dass die Codon-129-Ausprägungen VV jeweils den kleinsten Prozentsatz hat.

MRT in %	FA-Demenz			FA-Parkinson			Kontrollen		
	MM	MV	VV	MM	MV	VV	MM	MV	VV
SI BG	37	53	48	33	-	-	39	44	40
kortikale SI	13	11	8	17	-	-	28	28	17
CJD-typisch	43	64	50	40	-	-	70	73	75

Tabelle 29: Signalhyperintensitäten im MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung

Bei einem Drittel der Patienten aus der Gruppe FA-Parkinson (29 %), bei 41 % der CJD-Erkrankten von FA-Demenz und fast der Hälfte der Kontroll-Patienten (46 %) konnte die Wichtung der MRT-Untersuchung nachvollzogen werden.

Es wurden für die drei untersuchten Gruppierungen dieser Arbeit die Ergebnisse in der FLAIR- sowie in der DWI-Wichtung in der Magnetresonanztomographie in Hinblick auf hyperintense Basalganglien, Signalintensitäten des Kortex und hier als „CJD-typisch“-betitelte Veränderungen (Signalerhöhung im Nucleus caudatus und Putamen oder in mindestens zwei kortikalen Regionen) zusammengestellt. In der Kontrollgruppe konnte in 82 % der MRT in FLAIR-Wichtung hyperintense Basalganglien diagnostiziert werden, während es bei den CJD-Patienten mit Demenz in der Familie nur 33 % waren. Kortikale Signalerhöhung hingegen traten mit in 33 % der MRT bei FA-Demenz ähnlich häufig wie in der Kontrollgruppe mit 47 % auf. CJD-typische MRT-Befunde in der FLAIR-Wichtung waren bei der Fall- sowie Kontrollgruppe jeweils am häufigsten mit 67 % bei FA-Demenz und 94 % bei den Kontrollen. Bei der Gruppe von CJD-Erkrankten mit Morbus Parkinson in der Familienanamnese lag nur ein MRT-Befund in FLAIR-Wichtung vor, welcher sowohl Signalerhöhung im Bereich der Basalganglien sowie des Kortex zeigte.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Prozentsätze erkannter Signalerhöhungen bei den Patienten ohne Familienanamnese höher sind.

Betrachtet man die Zusammenstellung der Signalintensitäten im MRT in DWI-Wichtung, so ist auch hier zu erkennen, dass bei FA-Parkinson nur ein MRT eines Patienten vorlag, das im Bereich der Basalganglien und des Kortex eine Signalerhöhung aufwies. Vergleichbar mit den Beschreibungen der FLAIR-gewichteten Magnetresonanztomographien gilt auch hier, dass kortikale Signalintensitäten mit 25 % bei FA-Demenz seltener als unter den Kontroll-Patienten mit 62 % auffielen. Kortikale Signalerhöhungen konnten in beiden Gruppierungen häufiger diagnostiziert

werden als hyperintense Basalganglien. Bei der Fallgruppe FA-Demenz waren es mit 75 % im Vergleich sogar noch mehr als bei den Kontroll-Patienten mit 69 %. Ein CJD-typischer Befund kam in der Kontrollgruppe im MRT in der DWI-Wichtung mit 96 % im Vergleich zu 88 % bei FA-Demenz häufiger vor.

Regionen	FLAIR-Wichtung		
	FA-Demenz n=3	FA-Parkinson n=1	Kontrollen n=17
	Anteil in %		
Basalganglien	33	100	82
Kortex	33	100	47
CJD-typisch	67	100	94

Regionen	DWI-Wichtung		
	FA-Demenz n=8	FA-Parkinson n=1	Kontrollen n=26
	Anteil in %		
Basalganglien	75	100	69
Kortex	25	100	62
CJD-typisch	88	100	96

Tabelle 30: Wichtung der MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

4. Diskussion

Mit dem Ziel dieser Arbeit, die klinischen Eigenschaften einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bei Betroffenen mit einer Demenz oder einem Morbus Parkinson in der Familienanamnese sowie diagnostische Besonderheiten im Elektroenzephalogramm, der Liquoruntersuchung und bildgebenden Verfahren wie cerebrale Computertomographie und Magnetresonanztomographie herauszuarbeiten, wurden die bereits dargestellten Ergebnisse zunächst mit jenen der Kontrollgruppe verglichen. Des Weiteren wurde ein Bezug zu bereits veröffentlichten Angaben aus der Literatur hergestellt.

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus einer Fallgruppe mit 115 Patienten, welche der Gruppe FA-Demenz angehören und 18 Patienten, die die Gruppe FA-Parkinson bilden und einer ebenso großen Kontrollgruppe mit 133 Patienten, welche auf diese beiden Erkrankungen bezogen eine leere Familienanamnese aufwiesen. Da die Gruppe FA-Parkinson im Vergleich recht klein ist und oftmals nur ein Bruchteil dieser Patienten bestimmten Untersuchungen unterzogen wurde, sind die Ergebnisse zum Teil eingeschränkt zu betrachten.

Bei allen 266 Patienten dieser Arbeit war der Codon-129-Genotyp bekannt und es konnten drei Gruppen bezogen auf die Ausprägung des Polymorphismus gebildet werden. Auf die weitere Aufgliederung des molekularen Subtyps mit Beachtung des Prionproteintyps 1 oder 2 musste aufgrund des kleinen Anteils, bei denen dieser bekannt war, verzichtet werden.

Für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gilt eine Homozygotie von Methionin am Codon 129 des PrP-Gens als typisch. Alperovitch et al. konnten zeigen, dass der MM-Genotyp bei CJD-Erkrankten in 70% vorlag während dieser in der Normalbevölkerung nur eine Häufigkeit von 39% hatte (Alperovitch et al. 1999). In der gesamten Bevölkerung überwiegt nach ihrer Studie eine Heterozygotie am Codon 129 (50 %). Diese war bei CJD-Patienten in 14 % zu finden. Ein VV-Genotyp bestand bei CJD-Betroffenen sowie der Normalbevölkerung am seltensten (CJD 16 %, Normalbevölkerung 11 %) (Alperovitch et al. 1999). Die untersuchten Patienten dieser Arbeit mit Demenz beziehungsweise Morbus Parkinson in der Familienanamnese spiegelten diese CJD-typische Verteilung am Polymorphismus wider: der höchste prozentuale Anteil wurde von dem MM-Genotyp eingenommen (FA-Demenz 66 %, FA-Parkinson 72 %).

Polymorphismus	MM (%)	MV (%)	VV (%)
FA-Demenz	66	18	16
FA-Parkinson	72	11	17
Kontrollen	67	17	16
Alperovitch et al. 1999	70	14	16
Everbroeck et al. 2001	75	18	7

Tabelle 31: Literaturangaben zum Polymorphismus am Codon 129 im Prionprotein-Gen

Literaturangaben zufolge kommt unter den Patienten mit einer sporadischen CJD am häufigsten die Ausprägung des Apolipoprotein E 3/3 mit prozentualen Anteilen von 49 % bis 69 % vor (Van Everbroeck et al. 2001; Nakagawa et al. 1995; Salvatore et al. 1995). An zweiter Stelle zeigt sich der ApoE-Genotyp 3/4 mit 12 % bis 31 %, gefolgt von der Ausprägung 2/3 mit Anteilen von 11 % bis 14 %. Auch bezogen auf den ApoE-Genotyp lässt sich das Patientenkollektiv dieser Arbeit als ein für die sCJD typisches ansehen, da die Häufigkeiten in ihrer Verteilung den bereits publizierten entsprechen.

ApoE	2/3	3/3	3/4	4/4	2/4	2/2
	Anteil in %					
FA-Demenz	15	60	20	5	-	-
FA-Parkinson	-	63	37	-	-	-
Kontrollen	18	50	27	-	3	2
Everbroeck et al. 2001	11	49	31	6	-	3
Nakawaga et al. 1995	13	64	23	-	-	-
Salvatore et al. 1995	14	69	12	2	2	-

Tabelle 32: Literaturangaben zum Polymorphismus des ApoE

Bei 115 CJD-Erkrankten dieser Arbeit war eine Demenz in der Familie aufgetreten und bei 18 Patienten ein Morbus Parkinson. Soto und Kollegen äußerten die Vermutung, dass fehlgefaltete Proteinketten, welche bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz oder Parkinson vorliegen, ein Risikofaktor für die Entwicklung einer zweiten Proteinfehlfaltung seien und damit eine mögliche Verbindung zwischen dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen und Prionerkrankungen bestehe (Morales et al. 2010). Auf molekularer Ebene läuft das sogenannte *cross seeding* so ab, dass sich Proteine mit Unterschieden in der Aminosäuresequenz gegenseitig zur Umformung in die pathologische Variante anstoßen und zwar umso stärker je ähnlicher sie sich sind. Dabei beeinflussen sich A β -Amyloide als Marker bei Morbus Alzheimer und Prionproteine und fördern gegenseitig die Aggregation der geänderten Eiweißmoleküle und beschleunigen den Anlagerungsprozess und die Entstehung großer unlöslicher Aggregate (Morales et al. 2010).

Die Arbeitsgruppe um Van Duijn arbeitete ein 13 %iges Vorkommen von Demenz in der Familienanamnese bei sporadischen CJD-Erkrankten in Europa heraus (Van Duijn et al. 1998). In den retrospektiven Untersuchungen von sporadischen CJD-Fällen in Australien ergab sich ein Vorliegen von Demenzerkrankten in der Familie von 4 % (Collins et al. 1999).

4.2 Geschlechterverhältnis

Bei der Fallgruppe dieser Arbeit war ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1,5 vorzufinden und damit ein häufigeres Auftreten einer sporadischen CJD bei Frauen. Damit steht die Geschlechtsverteilung in Einklang mit früheren Untersuchungen. In diesen Literaturangaben lagen die Verhältnisse zwischen 1:1,4 und 1:2 (Will und Matthews 1984; Zerr et al. 2000b; Heinemann et al. 2007).

Bei der Betrachtung der beiden Untergruppen FA-Demenz und FA-Parkinson der Fallgruppe fällt auf, dass unter den 18 Patienten mit positiver Familienanamnese für Parkinson der Anteil an Männern mit einem Verhältnis von 1,25:1 höher ist. In neuesten Untersuchungen sporadischer CJD in China wurde auch eine Relation von 1,27:1 mit einem Überwiegen männlicher Erkrankter beschrieben, wobei jedoch beachtet werden muss, dass in China für die Allgemeinbevölkerung ein Geschlechterverhältnis von 1,06:1 besteht während in Deutschland der Anteil der Frauen an der Bevölkerung mit einem Verhältnis von 1:0,97 überwiegt (Gao et al. 2011). Bei der viel größeren Untergruppe FA-Demenz mit 118 Patienten kam es wie in der gesamten Fallgruppe zu einem Überwiegen erkrankter Frauen (1:1,67).

1:1,68	Will und Matthews 1984
1:1,5	Zerr et al. 2000b
1:1,4	Heinemann et al. 2007b
1,27:1	Gao et al. 2011

Die häufigste Form der Demenz ist die Alzheimer-Demenz, von welcher Frauen mit einem Anteil von 54 % häufiger als Männer betroffen sind (Bickel et al. 2006). Während die weibliche Bevölkerung alle Lebensalter übergreifend ein höheres Risiko zur Entwicklung einer Alzheimer Demenz hat, ist dieses für die zweithäufigste Form, der vaskulären Demenz, für die beiden Geschlechter gleich hoch (Fragitiglioni et al. 1997; Andersen et al. 1999).

Die Stelle der zweithäufigsten neurodegenerativen Erkrankung in der Bevölkerung nimmt nach der Alzheimer Demenz der Morbus Parkinson ein (Hague et al. 2005). Hierbei ist das Geschlechterverhältnis der Erkrankten ausgeglichen (Lang und Lozano 1998).

Somit passt die Verteilung der Geschlechter in den beiden Untergruppen zu den Verhältnissen, die für die Erkrankungen welche bei den Familienangehörigen dieser Patienten vorlagen, bekannt sind.

Beim MM-Genotyp des hier untersuchten Patientenkollektivs wurde eine fast doppelt so hohe Anzahl weiblicher zu männlicher erkrankter Personen gefunden (1:1,87). Auch in vorangegangenen Studien war der Frauenanteil an Patienten mit MM-Ausprägung höher (Collins et al. 2006; Gmitterova et al. 2009). Bei der Auswertung hinsichtlich des Geschlechts bei Erkrankten mit einer heterozygoten Codon-129-Ausprägung ergab sich ein Verhältnis von 1:1,09. Zerr et al. publizierten für den MM1- und MM2-Genotyp ebenso eine ausgeglichene Geschlechterverteilung (1:1). Unter den Patienten der VV- Subgruppe wurden mehr Männer gefunden (1,1:1). Für den VV1-Genotyp ist ein deutlich größerer Männeranteil mit CJD- Erkrankung bekannt (Zerr et al. 2000b; Meissner et al. 2005; Gmitterova et al. 2009).

Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass sich das Patientenkollektiv dieser Arbeit im Wesentlichen nicht von dem für die sporadische Form der CJD bereits bekannten unterscheidet in Hinblick auf die Geschlechterverteilung, die Ausprägung am Codon 129 sowie auf den Polymorphismus des Apolipoprotein E.

4.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn betrug in der Fallgruppe 66 Jahre (Mittelwert

und Median). In vorangegangenen Untersuchungen mit sCJD-Erkrankten lag der Beginn der Krankheit im Bereich zwischen dem 65. und 67. Lebensjahr (Van Everbroeck et al. 2005; Collins et al. 2006).

Die Patienten der Gruppe FA-Parkinson erkrankten im Median 4 Jahre früher als diejenigen mit positiver Familienanamnese bezüglich Demenz und die der Kontrollgruppe. In vorausgegangen Untersuchungen wurde jedoch auch ein mittleres Erkrankungsalter bei einer Creutzfeldt-Jakob Erkrankung von 63 Jahren (Pals et al. 1999; Appleby et al. 2009) beschrieben.

Beim Vergleich der Untergruppen der Fallgruppe entsprechend dem Codontyps ist zu bemerken, dass der Median des Erkrankungsalters beim MV-Genotyp mit 63 Jahren am niedrigsten liegt (MM 67 Jahre, VV 67 Jahre). Bei den Arbeiten von Gambetti und Kollegen wurde bei Patienten mit homozygoter Valin-Ausprägung das jüngste Lebensalter mit einem Median von 60 Jahren beim VV1-Subtyp und 39 Jahren beim VV2-Subtyp gefunden. Bei dem heterozygoten Subtyp stellte sich ein Median des Erkrankungsalters von 63 Jahren in der Fallgruppe der vorliegenden Arbeit heraus. Dieses Ergebnis hingegen entspricht jenen der oben bereits genannten Studien. Auch das Alter bei Patienten mit MM-Genotyp ist mit dem der Literaturangaben vergleichbar.

4.4 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer entspricht mit einem Median von 6 Monaten in der Fallgruppe den Daten in der Literatur. In der von Heinemann et al. durchgeführten Studie ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit der CJD-Erkrankten zwischen den Jahren 1993 und 2005 von 6 Monaten (Heinemann et al 2007). Pocchiari et al. kam einige Jahre zuvor auf einen Medianwert der Erkrankungsdauer bei sporadischer CJD von 5 Monaten, welcher in der vorliegenden Arbeit bei Patienten der Kontrollgruppe zu finden ist (Pocchiari et al. 2004). Die Dauer der CJD- Erkrankung variiert zwischen den beiden Untergruppen von 4 Monaten (Median FA-Parkinson) und 6 Monaten (Median FA-Demenz). Beide Angaben liegen im Bereich der in epidemiologischen Studien zu medianen Überlebenszeiten angegebenen Zeiträumen (Pocchiari et al. 2004; Van Everbroeck et al. 2004; Wall et al. 2005; Collins et al. 2006; Heinemann et al 2007).

Zusammenfassend sollte jedoch festgehalten werden, dass CJD-Erkrankte mit Morbus Parkinson in der Familie deutlich früher erkrankten und zusätzlich einen im Median 2 Monate kürzeren Krankheitsverlauf haben als für die sporadische Form der CJD allgemein gilt.

In der Fall- sowie Kontrollgruppe war bei Vorliegen einer Homozygotie für Methionin am Codon 129 eine Dauer der CJD- Erkrankung von 5 Monaten (Median) zu finden. In vorangegangenen Studien fanden sich vergleichbare Zeitspannen. In der Literatur wurden jedoch neben Zeitspannen

(im Median) von 4 Monaten für MM1 und MV1 (Gambetti et al. 2003) auch Erkrankungszeiträume bis hin zu 17 Monaten bei der Subgruppe MM2 bei sporadischer CJD gefunden werden (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003; Collins et al. 2006).

Auch die Erkrankungsdauer bei dem Codotyp MV war in der Fall sowie Kontrollgruppe mit einem Median von 12 Monaten im ähnlichen Bereich wie in der Literatur für den als atypisch geltenden MV2-Genotyp mit Zeitspannen zwischen 12 Monaten (Collins et al. 2006) und 17 Monaten (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003). Für den klassischen Subtyp MV1 wurden kürzere Krankheitsverläufe mit 5 Monaten im Median (Parchi et al. 1999; Collins et al. 2006) genannt. Damit kann festgehalten werden, dass die Gruppe mit MV-Ausprägung der vorliegenden Arbeit bezogen auf die Erkrankungsdauer eher dem MV2-Subtyp entspricht.

Eine Erkrankungsdauer von 8 Monaten wurde für den VV-Genotyp bei der Fallgruppe der vorliegenden Arbeit beobachtet. Die Dauer der Erkrankung bei den Kontroll-Patienten war deutlich kürzer (Median 4 Monate). Für den VV2-Typ gelten Zeitspannen um die 6 Monate. Für den VV1-Subtyp können aus den Literaturangaben längere Zeiten mit 11 Monaten bis 15 Monaten entnommen werden (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003; Collins et al. 2006). Damit liegt die Fallgruppe der vorliegenden Arbeit, bei der es zu keiner weiteren Aufspaltung in den Prionproteintyp 1 und 2 kam, zwischen diesen beiden Werten und entspricht somit den bereits postulierten Werten für die Erkrankungsdauer beim VV-Typ der sCJD.

4.5 Klinische Symptome im Krankheitsverlauf

4.5.1 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen

Für die gesamte Fallgruppe wurde das erste neurologische Symptom, welches bei den Patienten im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung an Creutzfeldt-Jakob auftrat, zusammengestellt und die Häufigkeit in Form einer Tabelle (Tabelle 9) dargestellt.

In fast einem Drittel der Erkrankten der Fallgruppe wurden zerebelläre Symptome als Initialsymptom genannt. Auch unter den Betroffenen der Kontrollgruppe stand eine zerebelläre Problematik zu Beginn der Erkrankung an erster Stelle. Vergleicht man dies mit Literaturangaben, so ist zu erkennen, dass es bei sporadischer CJD an Erstsymptomen meist zum Auftreten einer kognitiven Störung (40 %) kommt und dabei eine Merkfähigkeitsstörung mit 45 % den größten Anteil einnimmt (Rabinovici et al. 2006). An zweiter Stelle bei den 114 sCJD-Patienten von der University of California San Francisco werden zerebelläre Symptome (22 %) zu Beginn beschreiben, wobei eine Gangunsicherheit mit 84 % führend ist. Eine dementielle Entwicklung wurde bei den Fall-Patienten dieser Arbeit nur in 11 % als erste Auffälligkeit der CJD- Erkrankung

genannt. In der Kontrollgruppe waren es doppelt so viele. Bei Untersuchungen von Lundberg an 122 Patienten mit *sicherer, wahrscheinlicher* oder *möglicher* CJD in Schweden nahmen die größten Anteile an Initialsymptomen auch eine Gedächtnisstörung und das Auftreten eines zerebellären Symptoms im Sinne einer Ataxie ein. Bereits aus dem Jahr 1984 konnten ähnliche Berichte von Will und Matthews über die ersten Symptome von sCJD-Patienten gefunden werden. In seinem Patientenkollektiv wurde in 21 % zunächst über eine Demenz geklagt und in 19 % eine ataktische Problematik beschrieben. In einer Studie aus Japan hingegen waren zerebelläre Symptome mit 41 % die häufigsten Initialsymptome (Tsuji und Kuroiwa 1983). Hieraus bleibt festzuhalten, dass bei CJD-Erkrankten mit Demenz oder Parkinson in der Familienanamnese seltener eine Merkfähigkeitsstörung die erste Auffälligkeit darstellt.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv kam es weiterhin häufig zu Beginn der Erkrankung zu dem Auftreten psychiatrischer Symptome (25 %). In der Kontrollgruppe wurden diese nur in 8 % als Erstsymptom diagnostiziert. Costa et al. beobachteten bei den neun sCJD-Patienten mit *sicherer* Klassifikation sogar in 89 % initial psychiatrische Auffälligkeiten (Costa et al. 1998). Bei 20 % der Patienten in der Studie von Rabinovici 2006 kam es im Prodromalstadium zu einer Änderung der Verhaltensweisen, in 36 % waren dies erhöhte Reizbarkeit und Unruhe und in 19 % depressive Verstimmungen. Damit ergeben sich für die CJD-Erkrankten mit Demenz oder Parkinson in der Familie keine Besonderheiten hinsichtlich des Auftretens psychiatrischer Symptome zu Beginn der CJD-Erkrankung.

An dritter Stelle stehen sowohl in der Fall- wie auch in der Kontrollgruppe visuelle Störungen (21 % in der Fallgruppe, 18 % in der Kontrollgruppe). Dazu konnten in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich Sehstörungen als Initialsymptom gefunden werden. Sie reichen von prozentualen Anteilen von 7 % (Rabinovici et al. 2006) über 9 % (Will und Matthews 1984) bis hin zu 14,8 % (Appleby et al. 2009) und 17 % (Brown et al. 1986). Damit ergibt sich ein etwas höheres Auftreten von initialen Sehstörungen bei sCJD-Erkrankten mit Demenz oder Morbus Parkinson in der Familienanamnese.

4.5.2 Erstes neurologisches Symptom bei Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit vom Codon-129-Typ

4.5.2.1 MM-Genotyp

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde bei Erkrankten mit MM-Genotyp der Gruppe FA-Demenz in 30 % über eine visuelle Störung zu Erkrankungsbeginn berichtet. Bei Erkrankten der Gruppe FA-Parkinson war das häufigste Initialsymptom eine psychiatrische Auffälligkeit. Diese war

bei FA-Demenz das zweithäufigste erste Symptom. Aus den Untersuchungen von Parchi et al. 1999 konnte für den gesamten MM-Subtyp das häufigste Erstsymptom „kognitive Defizite“ mit einem Auftreten bei 71 % der 300 sCJD-Patienten in seinem Kollektiv berechnet werden. Auch in weiteren vorausgegangen epidemiologischen Studien war der häufigste Vorstellungsgrund bei Patienten vom MM1-Genotyp eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, welche sich in Form von Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit oder Desorientierung äußerten (70 %, Gambetti et al. 2003). Bei FA-Demenz und FA-Parkinson kommen Störungen kognitiver Funktionen zu Beginn der CJD seltener vor. Jedoch wurden diese in der Kontrollgruppe auch in nur 4% der Patienten mit MM-Genotyp als Initialsymptom festgehalten, sodass dies nicht als eine Besonderheit bei Patienten mit positiver Familienanamnese gilt. An zweiter Stelle wurde in der Literatur das Auftreten einer Ataxie genannt, gefolgt von psychiatrischen Symptomen und visuellen Störungen (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003). Die Häufigkeiten dieser Symptome decken sich in etwa mit denen der vorherigen Studien, abgesehen von dem hohen Erscheinen psychiatrischer Störungen bei Patienten der Gruppe FA-Parkinson.

4.5.2.2 MV-Genotyp

Beim MV-Genotyp der drei Gruppierungen FA-Demenz, FA-Parkinson und den der Kontrollgruppe fällt auf, dass bei FA-Demenz genau wie bei den Kontrollen zerebelläre Symptome am häufigsten berichtet wurden. Dies passt zu bereits beschriebenen Untersuchungen der Subtypen der sporadischen CJD, in welchen eine Ataxie als häufigstes erstes neurologisches Symptom beim MV-Genotyp angegeben wurde (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003). Damit spiegeln die Ergebnisse der Gruppe FA-Demenz diejenigen der Literatur wieder. Bei Patienten mit einem Morbus Parkinson in der Familie wurden nur visuelle Störungen wie Doppelbilder, Gesichtsfeldeinschränkungen und verzerrtes Sehen und psychiatrische Veränderungen als Initialsymptome angegeben. Weder in der Kontrollgruppe noch in den Angaben in der Literatur zeigte sich eine solche Verteilung. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der Gruppengröße der Kohorte FA-Parkinson-MV ($n = 2$).

Myoklonien wurden bei FA-Demenz in 14 % als Erstsymptom diagnostiziert. In der Kontrollgruppe dieser Arbeit konnten keine Patienten mit Genotyp MV gefunden werden, bei denen Myoklonien ein erster Hinweis auf eine beginnende CJD-Erkrankung war. Auch in bestehenden Berichten über die ersten Symptome bei MV-CJD-Erkrankten wurden diese nur in 3 % genannt (Parchi et al. 1999). Damit stellen Myoklonien als neurologisches Erstsymptom eine Besonderheit bei CJD-Patienten mit Demenz in der Familienanamnese dar.

4.5.2.3 VV-Genotyp

Bei FA-Demenz konnte bei den Patienten mit einem VV-Genotyp genau wie bei denen der

Kontrollgruppe in etwa der Hälfte zerebelläre Störungen als Erstsymptom festgehalten werden (FA-Demenz 55 %, Kontrollen 48 %). Nach Berechnung der Häufigkeiten für den gesamten VV-Genotyp aus den Untersuchungen von Parchi und Kollegen ergab sich der größte Anteil für eine Ataxie als Initialsymptom (94 %). In der Untersuchung der klinischen Symptome des VV2-Typs bestand bei allen der 60 Patienten eine Ataxie zu Erkrankungsbeginn (Senske 2011). Auch Gambetti et al. berichtete über das häufige Auftreten einer Ataxie unter den VV2-Patienten. An zweiter Stelle stand bei FA-Demenz und den Kontrollen eine dementielle Entwicklung als erster Hinweis auf eine sCJD-Erkrankung. Diese wurde in vorherigen Studien mit großer Häufigkeit vorwiegend für den VV1-Genotyp angegeben (Gambetti et al. 2003; Senske 2011). Bei der in dieser Arbeit recht kleinen Gruppe von Patienten mit FA-Parkinson und VV-Genotyp ($n = 3$) wurde bei allen zunächst ein Veränderung psychiatrischer Genese beobachtet. Bei FA-Demenz kam es bei 10% der Patienten zunächst zu einer psychiatrischen Störung. Etwas weniger waren es in der Kontrollgruppe (7 %). In der Literatur konnten Angaben um 18 % gefunden werden (Parchi et al. 1999; Gambetti et al. 2003). Damit liegt die Häufigkeit bei FA-Demenz im dem Bereich, der für die *klassische* sCJD mit Genotyp VV gilt. Visuelle Störungen zu Erkrankungsbeginn bei FA-Demenz (15 %) wurden in bereits erfolgten Untersuchungen weder für den VV1- noch für den VV2-Genotyp beschrieben, entsprechen in ihrer Häufigkeit jedoch der der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit.

4.6 Klinisches Symptom: Demenz

In der vorliegenden Arbeit kam es bei 130 der 133 Patienten der Fallgruppe (97,7 %) und bei nur 113 Patienten der Kontrollgruppe (86,9 %) zu einer Demenz im Verlauf der Erkrankung. Das Auftreten einer dementiellen Entwicklung konnte bei allen an sporadischer CJD Erkrankten diagnostiziert werden (Will und Matthews 1984; Lundberg 1998; Pals et al. 1999; van Everbroeck et al. 2005; Abrahantes et al. 2007). Die drei Patienten ohne Bericht über eine Einschränkung des Gedächtnisses in der Fallgruppe teilten sich in 2 Patienten mit positiver Familienanamnese auf Morbus Parkinson und einer der Gruppe FA-Demenz. Aufgrund der kleinen Fallzahl ist es nicht sinnvoll diese Verteilung näher zu interpretieren. Es ist jedoch bereits bekannt, dass sCJD-Fälle vorkommen, in denen im gesamten Erkrankungsverlauf keine dementielle Symptomatik beobachtet und diagnostiziert werden konnte (Zerr und Poser 2002; Boesenberg et al. 2005). Eine langsam progredient verlaufende Demenz konnte in der Kontrollgruppe nicht und in der Fallgruppe nur bei 1,5 % der Patienten gefunden werden. An den 261 untersuchten Patienten in China beschrieb Gao et al. einen prozentualen Anteil von 10,4 % an *slow progressive dementia* (Gao et al. 2011). Dabei ist jedoch zu beachten, dass für die Klassifikation einer *wahrscheinlichen* oder *möglichen* sCJD das Vorliegen einer Demenz von weniger als 2 Jahren Dauer gefordert wird.

Auffällig war, dass eine dementielle Symptomatik unter den Erkrankten der Gruppe FA-Parkinson ein Maximum des Auftretens nach Erkrankungsbeginn von 29 Monaten hatte und damit in diesen Fällen über ein Jahr später als bei FA-Demenz war. Bei FA-Demenz lag das späteste Auftreten nach Beginn bei 13 Monaten. Mit diesen Ergebnissen entspricht das Maximum dem der Kontrollgruppe dieser Arbeit (Maximum 30 Monate).

4.7 Häufigkeiten der klinischen Symptome

4.7.1 CJD-typische Symptome

Die erste Gruppe an Symptomen beinhaltet CJD-typische Symptome, worunter zerebelläre Symptome, visuelle Störungen, Pyramidenbahnzeichen, extrapyramidale Symptome, Myoklonien und der Zustand des akinetischen Mutismus zusammengefasst werden.

Zerebelläre Symptome kamen bei FA-Demenz am häufigsten und bei nahezu allen Erkrankten (94 %) vor, vergleichbar zu der Kontrollgruppe dieser Arbeit. Bei FA-Parkinson traten diese seltener unter den CJD-typischen klinischen Erscheinungen auf. Beschrieben wurden Häufigkeiten für eine Ataxie beziehungsweise für zerebelläre Störungen mit einem prozentualen Anteil zwischen 61 % und 80 % im Verlauf der CJD (Brown et al. 1986; Lundberg 1998; Parchi et al. 1999). Auch in diesen Untersuchungen nahmen zerebelläre Störungen den größten Teil der klinischen Symptome bei CJD-Patienten ein.

An zweiter Stelle standen die Beobachtungen von Myoklonien während des Erkrankungsverlaufs. Auch bei diesem Symptom liegen die prozentualen Häufigkeiten in der Fall- sowie Kontrollgruppe im Bereich wie in vorangegangener Studien beschrieben (75 % - 89 %) (Will und Matthews 1984; Brown et al. 1986; Lundberg 1998; Parchi et al. 1999), und es sind keine Besonderheiten der Häufigkeiten dieses klinischen Symptoms für die CJD-Erkrankten mit positiver Familienanamnese zu erkennen.

Hiernach folgten extrapyramidale Symptome mit einem Vorkommen von 67 % bei FA-Demenz, einem etwas selteneren Auftreten bei FA-Parkinson und einer dazwischen liegenden Häufigkeit von 56 % bei den Kontroll-Patienten dieser Arbeit. In vorangegangenen Untersuchungen mit CJD-Patienten wurden Häufigkeiten um 67 % für das Auftreten extrapyramidaler Störungen beschrieben (Brown et al. 1986). Damit bleibt die Diagnose „extrapyramidale Symptome“ bei nur jedem zweiten Erkrankten mit Morbus Parkinson in der Familie selten.

Auch Pyramidenbahnzeichen wurden bei beiden Gruppierungen der Fallgruppe dieser Arbeit in dem Anteil, wie bereits für die CJD beschrieben, diagnostiziert. Parchi et al. fanden unter den 300 pathologisch bestätigten CJD-Erkrankten in 61 % pyramidale Symptome (Parchi et al. 1999). In weiteren epidemiologischen Untersuchungen ergaben sich Werte zwischen 43 % und 79 % (Will et

al. 1984; Brown et al. 1986).

Sehstörungen und akinetischer Mutismus waren die in allen drei in dieser Arbeit verglichenen Gruppen selteneren CJD-typische Symptome. In der Gruppe FA-Parkinson klagte die Hälfte der Erkrankten im Verlauf der CJD über visuelle Störungen wie beispielsweise Doppelbilder, verschwommenes Sehen oder eine Visusverschlechterung. Bei dem restlichen Teil der Fallgruppe (FA-Demenz) war dies nur in 44 % der Fall. Jedoch ist hier die Häufigkeit der Diagnose mit derjenigen der Kontrollgruppe (45 %) vergleichbar. Aus den Literaturangaben konnte ein nur 30 bis 40 %iges Auftreten von Sehstörungen herausgelesen werden (Will und Matthews 1984; Brown et al. 1986; Parchi et al. 1999). Damit bleibt festzuhalten, dass visuelle Defizite im Verlauf der Erkrankung bei den Patienten mit Parkinson in der Familie häufiger hinzukamen.

Zusammenfassend sollte festgehalten werden, dass sich der klinische Verlauf der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Patienten mit einem Morbus Parkinson in der Familie bezüglich der CJD-typischen Symptome von dem der klassischen CJD absetzt indem extrapyramidale Symptome deutlich seltener und visuelle Störungen wie das Auftreten einer Diplopie vermehrt hinzutraten.

4.7.2 Psychiatrische Symptome

Das Vorkommen psychiatrischer Symptome im Verlauf einer CJD-Erkrankung wurde zwischen 59 % und 89 % beschrieben (Lundberg 1998; Wall et al. 2005).

Psychosen traten bei einem Drittel der Patienten mit Demenz in der Familienanamnese auf. Bei FA-Parkinson wurde eine Psychose seltener und mit gleicher Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit gemeldet. Die Arbeitsgruppe um Wall führte eine umfassende Untersuchung mit 237 sporadischen CJD-Erkrankten in Minnesota durch, in welcher die psychiatrische Manifestation bei dieser Prionerkrankung näher betrachtet wurde. Unter den 126 in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit *sicherer* oder *wahrscheinlicher* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit fanden sich bei 42 % psychotische Symptome. Jedoch wurden hierunter auch Halluzinationen jeglicher Qualitäten gezählt. Psychiatrisch auffällige Verhaltensweisen hinsichtlich der Sprache und des Umgangs sowie Wahnzuständen und Paranoia wurde in 25 % registriert. Psychosen traten somit bei den Erkrankten mit positiver Familienanamnese nicht häufiger auf als bereits für die sCJD bekannt. Bei Patienten mit einer Demenz oder einem Morbus Parkinson in der Familie wurde bei jedem Dritten eine Depression registriert. In der Kontrollgruppe dieser Arbeit waren es nur 3 von 20 Patienten, die Zeichen psychischer Niedergeschlagenheit zeigten. Auch in der retrospektiven Zusammenstellung psychiatrischer Symptome über einen Zeitraum von 15 Jahren von Wall et al. wurde in nur 19 % eine Depression bei sporadischen CJD-Erkrankten registriert (2005). Damit

bleibt festzuhalten, dass in der Fallgruppe der vorliegenden Arbeit depressive Episoden deutlich vermehrt auftraten und dies gleichermaßen in beiden Untergruppen der Fallgruppe.

Optische Halluzinationen wurden bereits in 32 % zu Erkrankungsbeginn bei einer CJD gefunden und stiegen im Verlauf auf einen Prozentsatz von 40 % an (Zerr und Poser 2002). Bei der Gruppe von Patienten mit FA-Demenz beklagten fast die Hälfte visuelle physikalisch nicht nachweisbare Wahrnehmungen. Bei FA-Parkinson kamen diese etwas seltener als bei FA-Demenz vor und in der Kontrollgruppe nur bei 31 %. Literaturangaben zufolge gilt für die sCJD eine Häufigkeit des Auftretens von optischen Halluzinationen zwischen 17 % und 25 % (Will und Matthews 1984; Lundberg 1998; Wall et al. 2005). Im Vergleich zu den Kontroll-Patienten ohne Familienanamnese und den Angaben vorheriger Studien mit sCJD-Erkrankten ist das Hinzukommen optischer Halluzinationen im Verlauf der Erkrankung bei den Patienten mit familienanamnestischem Morbus Parkinson und noch deutlicher bei denjenigen mit einer Demenz in der Familie viel häufiger.

Für psychiatrische Störungen im Verlauf einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gilt, dass Depressionen und optische Halluzinationen vor allem bei Demenz in der Familienanamnese sehr viel häufiger das klinische Bild der Erkrankten prägen.

4.7.3 Störungen höherer kognitiver Funktionen

Bei der Hälfte der CJD-Betroffenen mit positiver Familienanamnese wurde im Verlauf eine Apraxie beobachtet. Unter den Erkrankten mit leerer Familienanamnese kam dies deutlich seltener vor (38 %). Aus der Publikation von Parchi und Kollegen konnte ein Auftreten einer Apraxie bei sporadischer CJD bei nur jedem zehnten Erkrankten ersehen werden (Parchi et al. 1999).

Ebenso trat eine Aphasie bei den Erkrankten der Fallgruppe dieser Arbeit auffallend häufig im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe und den Angaben in der Literatur, welche sich mit einem Auftreten in 31 % bis 50 % mit denen der Kontrollgruppe decken, auf (Will und Matthews 1984; Parchi et al. 1999).

Auch die Beobachtungen einer Agnosie und das Auftreten von Frontalhirnzeichen war bei beiden Untertypen der Fallgruppe deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe und stellt somit eine Auffälligkeit im klinischen Verlauf bei Patienten mit positiver Familienanamnese dar. Ein Vergleich zu der Häufigkeit bei sporadischer CJD war aufgrund mangelnder Berichte dieser Symptome in bereits erfolgten epidemiologischen Studien nicht möglich.

4.7.4 Zusätzliche Symptome

Im fortschreitenden Verlauf der Erkrankung kam es zu epileptischen Anfällen. Diese wurden bei den Gruppen FA-Demenz und FA-Parkinson häufiger beobachtet als bei den Patienten ohne

Familienanamnese. Jedoch wurden in der Literatur für die sporadische CJD Angaben zur Häufigkeit einer Epilepsie gemacht, die im Bereich derjenigen der Fallgruppe der vorliegenden Arbeit liegen (28 % Lundberg 1998; 17 %-20 % Cali et al. 2006).

Auch Kopfschmerzen, welche als selten auftretendes Symptom gelten (11 % bei FA-Parkinson und 18 % bei FA-Demenz), wurden bei den Erkrankten der Fallgruppe in gleichem Ausmaß wie bei allen sCJD-Erkrankten beklagt (Will und Matthews 1984; Brown et al. 1986).

Unter den Patienten der Gruppe FA-Demenz klagten 48 %, unter denen der Gruppe FA-Parkinson sogar 58 % über Schwindelepisoden im Verlauf der CJD-Erkrankung. Im Vergleich dazu waren es unter den Erkrankten mit leerer Familienanamnese deutlich weniger (28 %). In der Literatur wurde ein noch selteneres Auftreten von 10 % beschrieben (Brown et al. 1986). Daraus kann gefolgert werden, dass die klinische Symptomatik Schwindel unter den Patienten mit positiver Familienanamnese deutlicher häufiger bei einer CJD-Erkrankung hinzutritt.

Dysphagie, eine pseudobulbäre Störung, war im Vergleich zu sCJD-Erkrankten aus Schweden, die retrospektiv nach ihrem Tod in eine Studie eingeschlossen wurden, bei FA-Demenz etwas seltener und bei FA-Parkinson etwas häufiger zu finden (32 % Lundberg 1998). Der Anteil der Patienten, welche über Schluckbeschwerden klagten, war jedoch in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit noch etwas höher (43 %), so dass Dysphagie nicht als ein auffallend häufiges Symptom unter den FA-Parkinson-Patienten angesehen werden kann.

Muskelatrophie kam in der Gruppe der Erkrankten mit Demenz in der Familie deutlich häufiger vor als unter den Kontroll-Patienten. In der Literatur wurde bereits über Muskelatrophie bei einer CJD-Erkrankung berichtet. Kovacs und Kollegen veröffentlichten eine Fallvorstellung, in der ein 62-jähriger Mann zu Beginn über progrediente Taubheit des linken Fußes sowie eine Gangunsicherheit, Faszikulationen, taktile Hypästhesie in Verbindung mit abgeschwächten Reflexen der unteren Extremitäten klagte. Nach zwei Monaten kam eine starke Muskelatrophie am gesamten Körper hinzu. Nach einem 8-monatigen Krankheitsverlauf verstarb der Patient und erst nach seinem Tod konnte eine CJD diagnostiziert werden (Kovács et al. 2002). Bei den Untersuchungen von 16 sCJD-Fällen in Polen wurde in 19 % eine Muskelatrophie registriert (Niewiadomska et al. 2002). Daher liegt die Gruppe FA-Demenz dieser Arbeit mit einem 10 %igen Auftreten im Rahmen der bereits publizierten Häufigkeiten.

Alle weiteren im Ergebnisteil aufgeführten analysierten Symptome während des Verlaufs der CJD-Erkrankung bei Patienten mit Demenz oder Morbus Parkinson in der Familie ergaben keine deutlichen Unterschiede in ihrer Häufigkeit des Auftretens im Vergleich zu denjenigen der Kontrollgruppe ohne diese Erkrankungen in der Verwandtschaft.

Bezüglich des klinischen Bildes bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs ist somit festzustellen, dass es sich im Großen und Ganz nicht wesentlich von dem für die CJD beschriebene unterscheidet. Lediglich psychiatrische Symptome sowie Störungen höherer kognitiver Funktionen und Schwindelepisoden scheinen einen größeren Anteil an der klinischen Symptomatik auszumachen. Bei Erkrankten mit einer positiven Familienanamnese auf Morbus Parkinson traten weniger extrapyramidale Störungen und dafür mehr Sehstörungen im Verlauf auf.

4.8 Elektroenzephalogramm

4.8.1 Fall- und Kontrollgruppe

Der Nachweis periodischer *Sharp-Wave*-Komplexe (PSWCs), welcher für die Klassifikation einer *wahrscheinlichen* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit notwendig ist, schwankt in den Literaturangaben. Die prozentualen Anteile, bei denen PSWC im Verlauf der Erkrankung im abgeleiteten EEG diagnostiziert werden konnten, reichen von 31 % bis hin zu Werten von 64 % (Steinhoff et al. 2004; Zerr et al. 2009; Appleby et al. 2009). In der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit ergab sich für das Vorhandensein eines CJD-typischen EEGs ein Anteil von 38 %. In den Fallgruppen war der Wert höher mit 53 % bei FA-Demenz und 61 % bei FA-Parkinson. Damit bleibt festzuhalten, dass im Vergleich das EEG in der Fallgruppe (besonders bei CJD-Erkrankten mit Morbus-Parkinson-Kranken in der Familie) eine deutlich höhere Sensitivität hat. Jedoch liegen alle Prozentsätze innerhalb der in vorangegangenen epidemiologischen Studien beschriebenen Häufigkeiten für die sporadische CJD. Weiterhin ist bei dieser Analyse zu beachten, dass die EEG-Untersuchungen bei der Gruppe FA-Demenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CJD und bei FA-Parkinson einen halben Monat zuvor angefertigt wurden, während diejenigen der Kontrollgruppe im Median sogar einen Monat vor Stellung des CJD-Verdachts durchgeführt und bewertet wurden. Dieser Aspekt scheint die niedrige Sensitivität des Elektroenzephalogramms bei den Kontrollpatienten zu erklären.

Die EEGs der Patienten der Fallgruppe blieben seltener als die der Kontrollen ohne pathologischen Befund. Stoeck et al. veröffentlichten einen prozentualen Anteil von 7,7 % mit EEG-Befunden ohne Pathologien (Stoeck et al. 2008), sodass die Ergebnisse der hier untersuchten Gruppe analog zu denen der Literatur gelten können und sich diesbezüglich keine Besonderheiten darstellen.

Der Befund einer Allgemeinveränderung im EEG wurde in der Fallgruppe doppelt so häufig wie bei den Patienten der Kontrollgruppe gestellt (21 - 26 % vs. 51 %). Aus den Werten, die bei der Studie von Parchi et al. zu EEG-Befunden bei CJD-Erkrankten gemacht wurden, konnte eine 34 %ige Häufigkeit für den Befund „Allgemeinveränderung“ errechnet werden (Parchi et al. 1999). Damit

sind die Werte in der Fallgruppe immer noch deutlich niedrig und es kann die Aussage, dass bei Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz in der Familienanamnese das Vorkommen allgemeinveränderter EEGs deutlich niedriger ist, gemacht werden.

Epilepsie-typische EEGs kamen in der Fallgruppe in vergleichbarer Anzahl wie unter den Kontrollen vor. Aus Literaturangaben konnte jedoch ein etwas niedrigerer Wert des Auftretens paroxysmaler Entladungen im EEG hergeleitet werden (Parchi et al. 1999).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die für eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit typischen Muster der periodischen *Sharp-Wave*-Komplexe im EEG bei Erkrankten mit dem Auftreten einer Demenz in der Familie und noch deutlicher bei den Patienten mit einem Morbus Parkinson in der Familienanamnese sehr häufig aufgetreten sind und folglich bei diesen Patienten das EEG in der Diagnostik eine unerlässliche Rolle spielt. Das Auftreten von Allgemeinveränderungen und Epilepsie-typischen Potentialen darf bei diesen Patienten nicht stärker als für die sporadische CJD allgemein als Hinweis auf eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelten.

4.8.2 EEG in Abhängigkeit vom Codon-129-Typ

Collins et al. analysierten die Befunde des EEG zwischen den Codon-129-Ausprägungen der sCJD und beschrieben eine 73 %ige Häufigkeit bei dem MM-Genotyp im Unterschied zu 40 % bei dem MV-Genotyp und nur einem Anteil von 20 % PSWC beim VV-Genotyp (Collins et al. 2006). Bei den Patienten dieser Arbeit kann diese Reihenfolge nachvollzogen werden. Auch in weiteren bereits erfolgten Untersuchungen waren die Ergebnisse ähnlich. Für den MM-Genotyp schwankte das Vorhandensein von PSWCs im EEG zwischen 50 % und 87 %. Für einen heterozygoten Genotyp gelten prozentuale Anteile von 9 % bis 21 %. Die niedrigste Rate an PSWC-Befunden waren bei VV-CJD-Erkrankten mit Anteilen zwischen 4 % und 9 % zu finden (Parchi et al. 1999; Stoeck et al. 2008; Zerr et al. 2009). Auffallend bleibt der Aspekt, dass in allen drei Codontypen die Prozentsätze bei FA-Parkinson für PSWC im EEG am höchsten sind, gefolgt von der Gruppe FA-Demenz. Die kleinsten Häufigkeiten nimmt bei allen drei Codon-129-Ausprägungen im Vergleich der drei Gruppierungen die Kontrollgruppe ein. Somit zeigen die vorliegenden Untersuchungen, dass vor allem bei Patienten mit Codon-129-Ausprägung MV und VV und Morbus Parkinson in der Familienanamnese PSWCs im EEG eine hohe Sensitivität aufweisen. Auch bei der Patientengruppe mit Demenz in der Familie ist die Sensitivität von PSWCs im EEG deutlich höher als für die sporadische CJD bereits beschrieben und besitzt daher eine große Bedeutung in der Diagnostik.

Beim Vergleich der Häufigkeiten für das Vorkommen von Allgemeinveränderungen im EEG entspricht die Verteilung zwischen den Codontypen der Fallgruppe denen der Kontrollgruppe sowie denen der Literatur (Parchi et al. 1999). Der Befund Allgemeinveränderung im EEG trat beim MM-

Genotyp in der Fallgruppe sehr viel seltener als in der Kontrollgruppe auf. Jedoch passt die Häufigkeit dieses Befundes unter den Fällen gut zu den Angaben von Parchi und Kollegen mit 15 % aller EEG-Ergebnisse mit allgemeiner Rhythmusverlangsamung. Auch in der Gruppe der MV-Ausprägung wurden bei FA-Demenz nur 36 % mit Allgemeinveränderungen gefunden, während es unter den Kontrollen 54 % waren und in vorherigen Studien sogar 79 % (Parchi et al. 1999). In allen drei Gruppierungen der vorliegenden Arbeit und derjenigen von Parchi und Kollegen traten bei den VV-CJD-Erkrankten die meisten allgemeinveränderten EEGs auf. Die Häufigkeit bei FA-Demenz (43 %) war analog zu der der Kontrollgruppe (47 %). Auffällig hoch lag der Prozentsatz bei FA-Parkinson mit 67 %. Er überragte jedoch nicht denjenigen, der aus der Arbeit von Parchi et al. entnommen werden konnte (91 %).

Das Auftreten von Epilepsie-typischen EEG-Kurven wurde beim MM-Genotyp in der Fallgruppe in gleichem Ausmaß wie in der Kontrollgruppe gefunden, jedoch deutlich häufiger, als in vorangegangenen Studien über sporadische CJD berichtet wurde (Parchi et al. 1999).

Invers stellten sich die Ergebnisse für die heterozygote Ausprägung in der vorliegenden Arbeit dar. Hier wurde der Befund eines EEGs mit Epilepsiemuster nur bei 7 % der FA-Demenz-Patienten gestellt. Bei Parchi et al. waren es 18 %. In der Kontrollgruppe kam es bei der MV-Ausprägung nicht zu Epilepsie-typischen EEGs. Folglich kann keine Besonderheit für die Fallgruppe aus den Ergebnissen gezogen werden. Ähnlich war das Ergebnis bei der homozygoten Valin-Ausprägung. Hier ergab sich für die Gruppe FA-Demenz-MM ein 8 %iges Auftreten dieses EEG-Befundes. Bei FA-Parkinson kam ein solcher EEG-Befund nicht vor, und unter den Kontrollen war dieser in 13 % zu finden. Aus den Untersuchungen von Parchi und Kollegen konnte ein 2 %iges Vorkommen errechnet werden. So liegt auch hier der Wert der Fallgruppe zwischen dem der Kontrollgruppe dieser Arbeit und den Angaben aus der Literatur und stellt keine aufzuzeigende Besonderheit dar.

Trägt man die Ergebnisse der EEG-Befunde zusammen, so ergeben sich die Besonderheiten, dass für Patienten mit Morbus Parkinson in der Familie und gleichzeitigem Vorliegen einer heterozygoten oder homozygoten Valin-Ausprägung am Codon 129 eine erhöhte Sensitivität der PSWCs im EEG gilt, allgemeinveränderte EEG-Befunde, wie bereits in vorherigen Studien beschrieben, vorwiegend bei Patienten mit homozygoter Valin-Ausprägung gefunden werden und sich in Hinsicht auf epilepsie-typische veränderte Elektroenzephalogramme keine wesentlichen Unterschiede in der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe ergeben.

4.9 Liquordiagnostik

4.9.1 Protein 14-3-3

Das Protein 14-3-3 wurde in dieser Arbeit in allen drei Untergruppen in einem recht hohen Anteil im Liquor der Erkrankten nachgewiesen. Wobei zu bedenken ist, dass die Bedeutung des hohen Anteils an positivem Vorkommen von Protein 14-3-3 in der FA-Parkinson-Gruppe durch die kleine Patientenzahl dieser Gruppe ($n = 14$) gemindert wird. In einer Studie von Collins et al. in welcher 62 % der Patienten eine Testung auf Vorhandensein des Proteins 14-3-3 bekam, erwiesen sich 88 % von diesen als positiv (Collins et al. 2006). Bei einer Untersuchung in China wurden 94 % der Patienten mit *wahrscheinlicher* CJD auf positives Protein 14-3-3 untersucht. Hierbei wurde jedoch nur ein Patientenanteil von 64 % mit positivem Ergebnis angegeben (Gao et al. 2011). In weiteren vorangegangenen Studien mit CJD-Patienten ergaben sich Werte für die Sensitivität für das Protein 14-3-3 bis zu 96 % (Zerr et al. 2000b; Gmitterova et al. 2009; Zanusso et al. 2011).

Für den MM-Genotyp lagen die Anteile der Liquorproben mit positivem Protein 14-3-3 in der Fall- sowie Kontrollgruppe über 97 %. In der Literatur wurden Angaben für den MM-Genotyp zwischen 87 % und 91 % gemacht (Chohan et al. 2010; Pennington et al. 2009; Sanchez-Juan et al. 2006). Damit übertreffen die Patienten der Fallgruppe mit MM-Ausprägung die für sporadische CJD geltende Sensitivität des positiven Proteins 14-3-3 im Liquor.

Für den MV-Genotyp ließen sich die kleinsten prozentualen Häufigkeiten im Vergleich finden, welche mit zuvor publizierten Zahlen übereinstimmen: in den Literaturangaben ließen sich positive prozentuale Anteile zwischen 71 % und 93 % für das Vorhandensein des Protein 14-3-3 im Liquor bei sCJD finden (Collins et al. 2006; Sanchez-Juan et al. 2006; Pennington et al. 2009).

Ein hoher Wert ergab sich für den VV-Genotyp. Auch diese Werte liegen im Bereich der bereits erfolgten Studien, in welchen die Sensitivität des Proteins 14-3-3 bei einer Homozygotie für Valin zwischen 73 % und 93 % schwankt (Pennington et al. 2009; Chohan et al. 2010).

In vorangegangenen Studien ergab sich ein Ergebnis mit dem geringsten Anteil positiver 14-3-3 bei MV (77 %) und höchsten bei VV (94 %) (Collins et al. 2006). Diese Reihenfolge konnte auch in den Arbeiten von Chohan et al. und denjenigen von Gmitterova und Kollegen gesehen werden. Auch in der vorliegenden Untersuchung war diese bei der Gruppe FA-Demenz nachzuvollziehen. Bei FA-Parkinson ergab sich in allen drei Codon-129-Ausprägungen eine Sensitivität von 100 %. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Untergruppen sehr klein mit 2 bis 9 Patienten waren.

Abschließend ist für das Protein 14-3-3 im Liquor der CJD-Erkrankten mit positiver Familienanamnese eine sehr hohe, jedoch wie bereits für die sporadische CJD postulierte Sensitivität fest-

zuhalten. Besonders bei Patienten mit einer Homozygotie am Codon 129 ist das Auftreten in über 97 % recht hoch und folglich für die Diagnosefindung unbedingt erforderlich.

4.9.2 Neuronenspezifische Enolase

Für erhöhte Werte der Neuronenspezifischen Enolase im Liquor ergab sich ein Median zwischen 35 ng/ml bei FA-Parkinson und 60 ng/ml bei FA-Demenz. Derjenige der Kontrollgruppe näherte sich dem der Gruppe FA-Demenz mit 57 ng/ml. Vergleicht man diese Werte mit den in bereits erfolgten Analysen, wird noch deutlicher, dass der Medianwert in der Gruppe FA-Parkinson niedrig liegt. Beaudry et al. beschrieben einen Median von 45 ng/ml für wahrscheinliche CJD-Fälle und 53 ng/ml für die sichere CJD-Erkrankung (Beaudry et al. 1999). In der Arbeit von Kohira et al. wurde unter den CJD-Patienten ein Mittelwert der NSE von 79,3 ng/ml festgestellt. In der vorliegenden Arbeit deckt sich dieser mit dem der Erkrankten mit einer Familienanamnese bezüglich Demenz und der Kontrollgruppe. Derjenige der Gruppe FA-Parkinson liegt entsprechend niedriger. Auch eine wesentlich kleinere Spanne für die Konzentration des NSE-Wertes sticht bei dieser Gruppierung von CJD-Erkrankten heraus, hat jedoch im Vergleich mit bereits publizierten Daten keine festzuhaltenden Besonderheiten (Kohira et al. 2000).

Der errechnete prozentuale Anteil der Patienten der einzelnen Gruppierungen mit NSE-Werten über dem *cut-off* lag deutlich über dem in Literaturangaben beschriebenen Sensitivität zwischen 73 % (Sanchez-Juan et al. 2006) und 79,7 % (Beaudry et al. 1999). Die nach Alter, Geschlecht und Codon 129-Genotyp rekrutierte Kontrollgruppe hat im Vergleich den höchsten Prozentsatz mit 94 % über dem *cut-off*, wodurch die hohe Sensitivität der Fallgruppe relativiert und zusammenfassend festgehalten werden kann, dass die Wertigkeit der Untersuchung dieses Liquorwertes bei der Diagnosefindung einer CJD bei Patienten mit bekannter Demenz oder Morbus Parkinson in der Familie ebenso hoch ist wie für die sporadische Form der CJD ist.

Bei der Interpretation des NSE-Werte für die Genotypen der drei Gruppen ist zu bedenken, dass die Fallzahl bei FA-Parkinson bei der Ausprägung MV mit 2 Patienten und VV mit 3 Patienten sehr gering ist und eine Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen einschränkt.

Sanchez-Juan und Kollegen veröffentlichten 2007 ihre ermittelten Daten bezüglich der Sensitivität der NSE-Werte für die drei verschiedenen Ausprägungen am Codon 129 jedoch unter Beachtung der Zeitspanne zum Erkrankungsbeginn. Dabei lagen die Sensitivitäten für den MM-Genotyp zwischen 68,9 % und 86,7 % (Sanchez-Juan et al. 2007). Damit stehen die Werte der untersuchten Fallgruppe dieser Arbeit in Einklang mit denen der Literatur. Der NSE-Wert im Liquor ist daher in der CJD-Diagnostik bei Patienten mit Demenz oder Morbus Parkinson familienanamnestisch von

ebenso hoher Bedeutung.

Patienten mit MV-Genotyp erreichten bei FA-Demenz genau wie die Kontrollpatienten in 57 % den *cut-off* der CJD. Passend dazu fanden sich hierbei niedrigere Werte für den Median der NSE (FA-Demenz 38 ng/ml, Kontrollen 28,6 ng/ml) als bei FA-Parkinson (41,5 ng/ml), wo eine Sensitivität von 100 % erreicht wurde. In der Literatur lagen ebenfalls die Werte für die Sensitivität niedriger. Es wurden Angaben zwischen 41,7 % und 72,7 % gemacht (Zerr et al. 2000b; Sanchez-Juan et al. 2007). Somit kann festgehalten werden, dass auch für die Fallgruppe dieser Arbeit mit MV-Ausprägung am Codon 129 die Sensitivität für die Neuronenspezifische Enolase und damit die Bedeutung in der Diagnostik gleichermaßen hoch ist.

In vorangegangenen Untersuchungen an CJD-Patienten wurden Sensitivitäten für Erkrankte mit VV-Genotyp zwischen 57,5 % und 93,3 % angegeben (Zerr et al. 2000b; Sanchez-Juan et al. 2007). Damit liegen die in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Prozentsätze über dem *cut-off* für FA-Parkinson und die Kontrollgruppe in analogen Bereichen zu den Literaturangaben. Bei FA-Demenz war die Sensitivität mit 50 % bei 16 untersuchten Liquorproben jedoch niedriger als aus der Literatur. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei Erkrankten mit aufgetretener Demenz in der Verwandtschaft sowie dem Vorliegen einer Homozygotie für Valin am Codon 129 eine Testung des NSE-Wertes bei der durchgeführten Liquorpunktion diagnostisch weniger wegweisend ist.

Die Erhöhung der Neuronenspezifischen Enolase im Liquor liegt unseren Analysen nach in dem Bereich wie es bereits für die sCJD beschrieben wurde. Nur bei denjenigen CJD-Verdachtsfällen, bei denen eine Demenz in der Familie aufgetreten ist und gleichzeitig ein VV-Genotyp festgestellt wird ist die Sensitivität dieses Liquormarkers niedriger und sollte zur Diagnose eingeschränkt beitragen.

4.9.3 S100b-Protein

Für das Calcium-bindende S100b-Protein, welches vorwiegend in den Gliazellen exprimiert wird, finden sich erhöhte Werte im Liquor von CJD-Erkrankten. Dabei gilt ein *cut-off* von über 4,2 ng/ml für die sporadische CJD. Bei FA-Demenz liegen 83 % der Liquorwerte für das S100b-Protein über diesem *cut-off*-Wert und damit deutlich mehr als in der Kontrollgruppe. Jedoch entspricht der *cut-off*-Prozentsatz damit der Sensitivität aus bereits erfolgten Studien (Coulthart et al. 2011). Bei diesem Liquormarker fällt das niedrige Ergebnis von nur 43 % der Liquorproben über dem *cut-off* bei der Gruppe mit positiver Familienanamnese bezüglich Morbus Parkinson auf. Der Wert liegt damit noch unter den niedrigsten für die CJD beschriebenen (68 % Cepek et al. 2005 und 65 %

Chohan et al. 2010). In den Medianwerten der drei Gruppen lässt sich bereits der prozentuale Anteil der Proben, welche über 4,2 ng/ml liegen, erahnen. Unter den Liquorwerten der Patienten der Fallgruppe FA-Demenz lag er mit 8,5 ng/ml genauso hoch wie in der Kontrollgruppe dieser Arbeit. Für die CJD gilt jedoch ein deutlich höherer Wert von 25 ng/ml (Otto et al. 1997). Bei FA-Parkinson ist der Median entsprechend niedrig mit einem Wert von 4,7 ng/ml. Folglich ist dieser Liquormarker in der CJD-Diagnostik bei Patienten mit Morbus Parkinson unter den Verwandten nicht stark ausschlaggebend und kann nicht so stark gewichtet werden wie allgemein für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit geltend.

Auch bei diesem Liquorparameter war die Anzahl der genommenen Proben im Genotyp MV und VV der Gruppe FA-Parkinson mit einem und zwei Patienten sehr gering, was bei der Interpretation beachtenswert ist. Beim Vergleich der Sensitivitäten bei den Codon-129-Ausprägungen fällt auf, dass sie beim MM-Genotyp der drei Gruppen am niedrigsten liegen und FA-Parkinson den kleinsten Wert einnimmt. Beim Vergleich der Sensitivitäten zwischen den Codon-129-Ausprägungen von Sanchez-Juan und seinen Kollegen war der Wert beim MM-Genotyp mit 78,6 % bei der ersten Liquorpunktion am höchsten. In den zeitlich darauf folgenden nahm er den zweiten Platz ein (Sanchez-Juan et al. 2007). Bei der Zusammenstellung seiner beschriebenen Ergebnisse ließ sich eine Sensitivität von 91,9 % für den Codontyp MM berechnen (Sanchez-Juan et al. 2006). Diese liegt deutlich über der der Fallgruppe in der vorliegenden Untersuchung. Da jedoch der Prozentsatz über dem *cut-off* der Fallgruppe im Einklang mit dem der Kontrollen dieser Arbeit steht, können keine Unterschiede für Patienten mit positiver Familienanamnese herausgearbeitet werden.

Bei der heterozygoten Ausprägung ist der Anteil der Liquorwerte über dem *cut-off* bei FA-Demenz-Patienten genauso hoch und erreicht fast die Sensitivität, die sich in der Kontrollgruppe dieser Arbeit ergeben hat. Sie spiegeln die Ergebnisse der Literatur wider. In den Untersuchungen von Sanchez-Juan et al. fanden sich in dieser Gruppe die kleinsten prozentualen Anteile von Proben über dem *cut-off* (64 % bis 78,6 %) (Sanchez-Juan et al. 2006; Sanchez-Juan et al. 2007).

Bei dem Codontyp VV lagen bei FA-Demenz alle getesteten Patienten über dem *cut-off*-Wert und in der Kontrollgruppe 70 %. Die Werte für die Sensitivität stehen somit im Einklang mit denen der Literatur mit Sensitivitäten zwischen 79 % bis 100 % (Sanchez-Juan et al. 2006; Sanchez-Juan et al. 2007).

Für Erkrankte mit Codon-129-Ausprägung MM und MV lässt sich keine Besonderheit bezüglich der Sensitivität des S100b-Proteins im Liquor im Vergleich zu den Patienten mit leerer Familienanamnese aufzeigen. Anders verhält sich die Patientengruppe mit positiver Familienanamnese

Demenz und gleichzeitiger Valinhomozygotie. Hierbei kam es im Verlauf bei allen Liquorproben zu einem Erreichen der S100b-Protein-Konzentration über 4,2 ng/ml. Dies zeigt wie wertvoll dieser diagnostische Schritt bei CJD-Erkrankten mit VV-Genotyp und bekannter Demenz in der Verwandtschaft ist.

Konkludierend ist zu beschreiben, dass das S100b-Protein als Liquormarker für eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Patienten mit einem familienanamnestischen Morbus Parkinson nicht so schwer bei der Diagnose gewichtet werden darf, da die Sensitivität in unseren Untersuchungen bei 43 % lag. Bei Verdachtsfällen mit bekannter Demenzerkrankung in der Familie und homozygoter Valin-Ausprägung am Codon 129 hingegen ergab sich ein sehr hoher Prozentsatz über dem *cut-off*, welcher folglich ein deutliches Zeichen bei diesen Patienten auf eine CJD gibt.

4.9.4 Tau-Protein

Der für das Tau-Protein ermittelte Median liegt in der vorliegenden Untersuchung zwischen 4091 pg/ml bei Patienten mit FA-Parkinson und 5440 pg/ml bei FA-Demenz. Der Wert der Kontrollgruppe liegt mit 4313 pg/ml zwischen den beiden der Fallgruppe. Damit liegen die Werte im Rahmen derer aus vorherigen Studien: 5024 pg/ml für eine *sichere* sCJD, 4743 pg/ml und 5369,08 pg/ml für eine *wahrscheinliche* sCJD (Otto et al. 2002; Wang et al. 2010). Die Spanne der Werte erstreckt sich bei FA-Demenz wie bei den Kontrollen und wie für die sCJD bereits beschrieben (Cepek et al. 2005; Otto et al. 2002), während die Werte, die bei Erkrankten mit Morbus Parkinson-Familienanamnese gemessen wurden, eine deutlich geringere Distanz zwischen Minimum und Maximum des Tau-Proteinwertes haben.

Der Anteil der Liquorproben mit Tau-Proteinwerten über dem *cut-off* der CJD (1300 pg/ml) war bei den Patienten mit Demenz in der Familie wesentlich höher als bei der Gruppe FA-Parkinson und der Kontrollgruppe. Stellt man jedoch einen Vergleich zu bereits publizierten Werten an, so lässt sich feststellen, dass Angaben für die Sensitivität zwischen 75 % und 94 % variieren und somit die hohen Werte der Fallgruppe in Einklang mit denen der sCJD aus vorherigen Studien stehen (Otto et al. 2002; Van Everbroeck et al. 2003; Cepek et al. 2005; Coulthart et al. 2011).

Bei der Analyse der Sensitivität ist zu erkennen, dass bei FA-Demenz der höchste Wert bei den Erkrankten mit homozygoter Valin-Ausprägung gemessen werden konnte (100 %). Bei dem MM-Codontyp dieser Gruppe lag der Anteil mit Liquorwerten über dem *cut-off* von 1300 pg/ml bei 97 %. Der niedrigste Wert war bei dem MV-Genotyp (83 %) zu finden. Damit ist die Relation zwischen den Codon-129-Ausprägungen analog zu der der Kontrollgruppe. Somit spiegeln die

Ergebnisse dieser Arbeit diejenigen vorherigen Studien wieder (Baldeiras et al. 2009; Zanusso et al. 2011). Eine andere Reihenfolge der Häufigkeiten ergab sich in der Gruppe FA-Parkinson. Auch eine solche Verteilung wurde in Literaturangaben bereits gemacht. Die Arbeitsgruppe um Pennington publizierte folgende Prozentangaben mit Werten über 1300 pg/ml bei 206 Patienten mit sicherer sCJD, bei denen der Erkrankungsbeginn über 6 Wochen zurück lag: MM 80 %, MV 89 %, VV 65 % (Pennington et al. 2009). Schlussfolgerung aus den Analysen ist ein für alle Codon-129-Ausprägungen gleichermaßen geltende höhere Sensitivität des Tau-Proteins im Nervenwasser der CJD-Patienten mit Demenz in der Familie. Auch bei der Gruppe FA-Parkinson fand sich ein etwas höherer Prozentsatz von Proben, die über dem *cut-off* für eine CJD lagen. Allerdings sind diese Ergebnisse sehr eingeschränkt zu beurteilen, da in unseren Untersuchungen diese Untergruppen mit unter 5 Patienten sehr klein und nicht repräsentativ sind.

Somit ist der Wert des Tau-Proteins unabhängig vom Polymorphismus am Codon 129 bei Erkrankten mit bekannter Demenz in der Verwandtschaft sehr hilfreich und unabdingbar in der Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

4.9.5 Amyloid- β 1-42

Erniedrigte Werte des Amyloid- β 1-42 im Liquor gelten als Indiz für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz, treten jedoch auch bei einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung auf (Wiltfang et al. 2003). Der Median des Amyloid- β 1-42 bei Patienten der Gruppe FA-Demenz lag mit 310 pg/ml nur leicht unter dem der Kontrollgruppe dieser Arbeit (371 pg/ml). Für die CJD gilt ein Median von 352 pg/ml (Otto et al. 2000). Damit decken sich die Ergebnisse dieser beiden Gruppen mit denen der Literatur. Bei FA-Parkinson stellte sich ein hoher Medianwert von 513,5 pg/ml heraus. Dieser steht in Bezug zu der Sensitivität für diesen Liquorparameter bei FA-Parkinson. Nur 42 % der CJD-Erkrankten hatten Amyloid- β 1-42-Werte unter 450 pg/ml (*cut-off* der CJD). In der Kontrollgruppe bestand eine Sensitivität von 57 % und FA-Demenz konnte den höchsten Prozentsatz mit 82 % erreichen. Bei Literaturrecherchen konnten nur Angaben zur Sensitivität des Amyloid- β 1-42 in Kombination mit dem Tau-Protein gefunden werden (Baldeiras et al. 2009). In einer Studie in Portugal mit 31 *sichere* CJD-Patienten erhöhte die Verbindung Tau-Protein mit Amyloid- β 1-42 die Sensitivität des Tau-Proteins von 90 % auf 93 %.

Schlussfolgerung aus der vorliegenden Analyse ist mit der höheren Sensitivität des Amyloid- β 1-42 im Liquor bei CJD und Vorliegen einer dementiellen Erkrankung in der Familie die höhere Stellung in den diagnostischen Untersuchungen im Vergleich zu der sporadischen CJD ohne Demenz in der Familienanamnese.

Bei allen Genotypen am Codon 129 wurde in der Gruppe FA-Demenz der höchste Anteil an Liquorwerten über dem *cut-off* gemessen im Vergleich zu den Werten bei der Kontrollgruppe und denen in bereits erfolgten Studien. Beim MM-Genotyp wurde eine sehr hohe Sensitivität von 86 % erreicht, in der Kontrollgruppe lagen die Prozentsätze in allen drei Untergruppen zwischen 54 – 58 % und in vorangegangenen Untersuchungen wurde ein noch kleinerer Prozentsatz (38 %) für die MM2-CJD-Erkrankten beschrieben (Krasnianski et al. 2006a).

Dies gilt auch für den heterozygoten Genotyp, bei dem in der Literatur ein Wert, welcher zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe dieser Arbeit lag, genannt wurde. Krasnianski et al. untersuchte ein Patientenkollektiv mit MV2-Genotyp, in welchem sich eine Sensitivität von 70 % für Amyloid- β 1-42 ergab (Krasnianski et al. 2006b).

Auch bei dem VV-Genotyp gab es mehr Patienten, deren Liquorwerte unter dem *cut-off* lagen, als bei der Kontrollgruppe, welche in Einklang mit bereits erfolgten Analysen steht. In der Arbeit mit 60 sCJD-Erkrankten mit VV2-Genotyp ergab sich für diesen Liquormarker eine Sensitivität von 50 % (Senske 2011), welche jedoch nur eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden können, da die Fallgruppe der vorliegenden Arbeit auch die Patienten mit VV1-Genotyp beinhaltet.

Der Bezug zu den Daten aus der Literatur ist in diesem Abschnitt begrenzt zu betrachten, da es sich hierbei aufgrund mangelnder Literaturangaben auch um Untersuchungen der Forschungsgruppe für Prionerkrankungen der Universität Göttingen handelt.

Deutlich wird, dass bei Patienten mit Morbus Parkinson in der Familie auch bei Aufspaltung in die drei Subtypen in keiner der Codon-129-Ausprägungen Amyloid- β 1-42 eine hohe Sensitivität erreicht und daher in der Diagnostik nicht sehr relevant zu sein scheint. Wohingegen bei FA-Demenz der Anteil der Liquorproben unter dem *cut-off* die Anteile unter den Kontroll-Patienten übertreffen und folglich wertvoll in der Diagnosefindung werden.

4.9.6 Amyloid- β 1-40

Der Median des Amyloid- β 1-40 lag in der vorliegenden Arbeit bei Erkrankten aus der Gruppe FA-Demenz mit 4104 pg/ml im Vergleich zu Untersuchungen des Liquors von Mollenhauer et al. recht hoch. In diesen Arbeiten wurden Werte zwischen 2860 pg/ml und 3400 pg/ml gemessen (Mollenhauer et al. 2011). In diesem Bereich lag in der vorliegenden Arbeit der Median der Gruppe FA-Parkinson (3504,5 pg/ml), welcher im Vergleich zu dem der Kontrollgruppe (4425 pg/ml) wiederum sehr niedrig war.

Konkludierend kann in Bezug auf das Amyloid- β 1-40 im Liquor festgehalten werden, dass sich

keine greifbaren Besonderheiten herausstellen im Unterschied zu den Werten, die allgemein für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelten.

4.9.7 Routineparameter

Bei einer CJD ist in 5 % eine Zellzahlerhöhung, in 26 % ein Anstieg des Albuminquotienten und eine Eiweißerhöhung und in 7 % das Auftreten oligoklonaler Banden zu sehen (Jacobi et al. 2005). Untersuchungen belegten ein 5 %iges Vorkommen oligoklonaler Banden in der Allgemeinbevölkerung, so dass diese nicht als deutliches Zeichen für eine CJD angesehen werden können (Tourtellotte 1985; Kostulas 1985).

Während die Anzahl der Erkrankten mit einer Zellzahl über $5 / \mu\text{l}$ in der Kontrollgruppe den Beschreibungen in der Literatur am ehesten entspricht, kam diese unter den Patienten mit positiver Familienanamnese häufiger vor. Eine Erklärung hierzu wie ein Überwiegen *sicherer* CJD-Fälle oder das unmittelbare Vorausgehen eines epileptischen Anfalls in den Fallgruppen konnte nicht festgestellt werden. Die in 15 % der FA-Parkinson-Patienten vorliegende Pleozytose ist am ehesten als Reizpleozytose durch mehrmalige Liquorpunktionen zu erklären. Ein erhöhter Eiweißwert wurde in der Literatur für CJD-Erkrankte allgemein ohne Beachtung eines Morbus Parkinsons oder Demenz in der Familienanamnese beschrieben (Jacobi et al. 2005). Hierzu passt die Eiweißerhöhung der Gruppierung der vorliegenden Arbeit mit Demenz in der Familie circa einem Viertel der CJD-Erkrankten. Der hohe Anteil von 43 % in der Gruppe FA-Parkinson muss aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße als Zufallsbefund angesehen werden. Der prozentuale Anteil bezüglich des Vorkommens oligoklonaler Banden im Liquor liegt bei den FA-Demenz- und Kontrollpatienten im Bereich vorangegangenen Untersuchungen (Jacobi et al. 2005).

4.10 Bildgebende Verfahren

4.10.1 Cerebrale Computertomographie

Eine Atrophie des Hirns, welche durch bildgebende Verfahren wie die cerebrale Computertomographie darstellbar ist, kann ein Hinweis auf eine dementielle Erkrankung sein. Auch bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zeigen sich im Verlauf unspezifische Hirnvolumenminderungen (Galvez und Cartier 1984).

Die Häufigkeit durchgeführter cCT ohne pathologischen Befund liegt in dieser Arbeit unter derjenigen der untersuchten CJD-Erkrankten von Galvez und Cartier (80 %). Da jedoch auch in der Kontrollgruppe seltener ein Normalbefund unter den cCT gefunden wurde, kann dies nicht als Kennzeichen für die Fallgruppe dieser Arbeit angesehen werden und ist am ehesten durch die

Weiterentwicklung und dadurch höhere Empfindlichkeit der Computertomographie zu erklären. Unspezifische Veränderungen wie eine kortikale oder globale Atrophie des Hirns nahmen bei den Patienten mit positiver Familienanamnese für Morbus Parkinson den größten Anteil der Befundergebnisse ein. Der Versuch der Erklärung hierzu mit einem höheren Lebensalter der Patienten dieser Gruppe konnte nicht gemacht werden, da in dieser Gruppe das Alter bei Erkrankung mit 63 Jahren im Median 4 Jahre vor dem der Gruppe FA-Demenz und Kontrollen lag.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich bei den Erkrankten mit Morbus Parkinson in der Familie auffallend häufig eine kortikale Atrophie des Kortex zu finden war.

4.10.2 Magnetresonanztomographie

4.10.2.1 Fall- und Kontrollgruppe

Für die Magnetresonanztomographie wurde für die CJD eine Sensitivität von 63 % beschrieben (Meissner et al. 2004). Damit stellt sie ein weiteres diagnostisch wichtiges Element dar.

Betrachtet man die prozentualen Anteile des Auftretens hyperintenser Basalganglien, so steht dieser Wert in Einklang mit den Ergebnissen in der Literatur, in denen Ergebnisse zwischen 31 % und 47,8 % beschrieben wurden (Tian et al. 2010, Zerr et al. 2000b).

Verglichen zur Kontrollgruppe ohne eine der beiden Erkrankungen in den Familien ist die Häufigkeit von kortikalen Signalerhöhungen nur halb so hoch. Jedoch wurden Signalintensitäten im kortikalen Bereich in der Literatur mit 15 % bis 45 % angegeben (Kallenberg et al. 2006; Meissner et al. 2008; Tian et al. 2010), sodass auch die Werte der CJD-Patienten der Gruppen FA-Demenz und FA-Parkinson in dieser Spanne liegen und keine Besonderheiten festgehalten werden können.

Kallenberg et al. gaben in 13 % der 157 Patienten ihrer Untersuchungen eine Signalintensität des Thalamus an. Da in dieser Studie kein einheitliches MRT-Verfahren vorgegeben wurde, konnte erkannt werden, dass diese sich am häufigsten mit 19 % in einer PD-Wichtung zeigten, in 14 % in einer DWI-Wichtung und in 5 % lag ein T2-gewichtetes MRT mit signalintenssem Thalamus vor (Kallenberg et al. 2006), sodass sich auch die Befunde unserer Untersuchungen damit vereinbaren lassen und auf keine Besonderheit bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv postulieren lässt.

Bei einer epidemiologischen Untersuchung von Stoeck et al. wurden 120 CJD-Erkrankte in der Schweiz eingeschlossen, die zwei Kohorte nach dem Zeitpunkt ihres Erkrankungsbeginns bildeten. Dabei war das Ziel die Analyse und Darstellung des klinisch-pathologischen Profils, wobei auch die Ergebnisse diagnostischer Verfahren mit erfasst wurden. Unter diesen 109 *sicheren* und 11 *wahrscheinlichen* CJD-Fällen wurden 14 % der durchgeführten MRT-Untersuchungen als Normalbefund beschrieben (Stoeck et al. 2008). Dieser Anteil ist mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit für die Fallgruppe vergleichbar und festigt damit die Aussage, dass unter den Patienten mit positiver

Familienanamnese nicht mehr MRT-Untersuchungen als bei der sporadische CJD generell ohne pathologischen Befund blieben und somit die Sensitivität des MRT mindern würde.

In einer großen Untersuchung mit 436 an sporadischer CJD Erkrankten aus 12 Ländern wurden die Anteile der kortikalen Signalintensitäten im MRT nach den verschiedenen Hirnregionen sowie nach unterschiedlichen Wichtungen des MRT herausgearbeitet (Zerr et al. 2009). Dabei ergaben sich die größten Anteile von Signalerhöhungen im frontalen Kortex (FLAIR 48 %, DWI 74 %), gefolgt vom parietalen Kortex mit 37 % (FLAIR) beziehungsweise 65 % (DWI). Die in unseren Untersuchungen häufig beschriebenen Hyperintensitäten im okzipitalen Kortex (neben den häufigen parietalen Signalerhöhungen) wurden in der Literatur an vierter Stelle mit einer Häufigkeit des Auftretens von 17% (FLAIR) bis 37% (DWI) genannt. Dementsprechend decken sich die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit nicht mit denen der Literaturangaben. Die am nahe liegendste Erklärung hierzu ist der kleine Prozentsatz der bekannten Hirnregionen bei kortikalen Signalerhöhungen im MRT bei unserem Patientenkollektiv sowohl in der Fall- wie auch in der Kontrollgruppe.

Bei der Analyse nach der Wichtung der MRT-Untersuchungen lässt sich erkennen, dass auch in den Gruppierungen dieser Arbeit die DWI-gewichteten Magnetresonanztomographien einen höhere Sensitivität als die Aufnahmen in FLAIR-Wichtung haben wie Zerr et al. bereits belegen konnte (Zerr et al. 2009).

Alles in allem entsprechen die Ergebnisse bei der Fallgruppe dieser Arbeit denen der Kontrollgruppe und den Angaben aus der Literatur. Damit bleibt das MRT als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik der CJD bei positiver Familienanamnese ein im gleichen Maße wichtiger Bestandteil wie bei der klassischen sCJD.

4.10.2.2 MRT in Abhängigkeit vom Codon 129-Typ

Aus den von Zerr et al. 2009 publizierten Daten über 436 Patienten aus 12 Ländern, bei welchen der Befund eines im Krankheitsverlauf durchgeführten MRT vorlag, konnte für die drei Genotypen der prozentuale Anteil derer mit CJD-typischem Befund hergeleitet werden. Dabei erreichte die Patientengruppe mit heterozygoter Codon-129-Ausprägung 100 % während bei dem MM-Genotyp nur 81% der Patienten hyperintense Basalganglien oder über zwei kortikale Regionen mit Signalerhöhung hatten und beim VV-Genotyp sogar nur 65 % (Zerr et al. 2009). Diese Daten lassen sich schwierig mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren. Jedoch fand sich auch bei den Patienten der Gruppe FA-Demenz bei dem heterozygoten Genotyp der höchste Anteil CJD-typischer MRT-Befunde mit 64 %. Allerdings sind die Anteile im Vergleich zu der Kontrollgruppe

und noch deutlicher zu den Daten aus vorherigen Studien deutlich kleiner.

5. Zusammenfassung

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist der Hauptvertreter der humanen Prionerkrankungen. Bisher sind vier Formen bekannt: die am häufigsten vorkommende sporadische, die genetische, die iatrogene Form sowie die Variante der CJD. Als Ursache für die sporadische CJD wird eine spontane Konfigurationsänderung des Prionproteins diskutiert. Durch die unterschiedliche Ausprägung am Codon 129 des Prionproteingens und den Prionproteintyp gliedert man die sCJD in molekulare Subtypen. Zur Klassifikation in eine *sichere*, *wahrscheinliche* oder *mögliche* CJD oder in eine *andere* Erkrankung ist das Vorliegen einer progressiven Demenz und die Kombination bestimmter neurologischer Symptome, periodischer *Sharp-Wave*-Komplexe (PSWCs) im EEG, der Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor sowie der Nachweis hyperintenser Basalganglien oder mindestens zweier hyperintenser Kortextbereiche im MRT relevant.

Unter den zwischen September 1993 und April 2011 dem Nationalen Referenzzentrum für Humane Spongiforme Enzephalopathien in Göttingen gemeldeten CJD-Verdachtsfällen fanden sich 133 sCJD-Patienten (*sichere* oder *wahrscheinliche* CJD) in deren Familienanamnese eine Demenz (115 Patienten) oder ein Morbus Parkinson (18 Patienten) aufgetreten war. Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, die klinischen und diagnostischen Eigenschaften dieser sCJD-Patienten unter Beachtung des Codon-129-Polymorphismus zu analysieren und einen Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 133 sCJD-Erkrankten mit leerer Familienanamnese herzustellen, um die Diagnostik der sporadischen CJD weiter verbessern zu können.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn mit 66 Jahren sowie die Dauer der Erkrankung von 6 Monaten bei den Patienten der Fallgruppe dieser Arbeit unterscheiden sich nicht von bereits publizierten Daten. Als erstes neurologisches Symptom kam es am häufigsten zu zerebellären Störungen wie Gangunsicherheiten mit Fallneigung im Sinne einer Ataxie. Auch psychiatrische (v.a. bei FA-Parkinson und MM-Genotyp) und visuelle Störungen deuteten oft auf eine beginnende CJD hin, während eine dementielle Entwicklung sehr viel seltener zuerst vorkam.

Im Verlauf der Erkrankung erlitten nahezu alle zerebelläre Symptome sowie Myoklonien. Pyramidenbahnzeichen, welche nicht als Initialsymptom diagnostiziert wurden, kamen häufig im Verlauf hinzu. Extrapyramidale Störungen hingegen traten deutlich seltener auf. Alle psychiatrischen Symptome wurden v.a. unter den Erkrankten mit einer Demenz in der Familie häufig beobachtet. Weiterhin sind Schwindel, pseudobulbäre und dysautonome Störungen häufige klinische Beschwerden.

Zu den aufgetretenen Symptomen rasch nach Erkrankungsbeginn zählen Schwindel, Übelkeit und Depression. Bei FA-Parkinson-Patienten traten epileptische Anfälle früh auf, bei FA-Demenz

hingegen Sensibilitätsstörung. Zuletzt hinzugekommene Beschwerden waren extrapyramidale Symptome, Muskelatrophien sowie der akinetische Mutismus. Insgesamt fiel vom klinischen Erscheinungsbild häufiger die Gruppe FA-Parkinson auf (z.B. häufiges Vorkommen von Antriebsstörungen), während FA-Demenz meist der Kontrollgruppe glich.

Mit dem Nachweis von PSWC im EEG in 53 % bei FA-Demenz und 61 % bei FA-Parkinson ist die Sensitivität der EEG-Untersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher (38 %), übertrifft jedoch nicht die für die „klassische“ sCJD geltende von 64 % (Steinhoff et al. 2004). Mit einem Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor in 96 % (FA-Demenz) und 100 % (FA-Parkinson) ergibt sich eine ebenso hohe Sensitivität wie für die sCJD bereits postuliert (94 %, Zerr et al. 2000a). Auch die Sensitivität der NSE ist bei den Patienten dieser Arbeit sehr hoch, während der Liquormarker S100b-Protein bei FA-Parkinson-Patienten deutlich seltener den *cut-off*-Wert erreicht als für die sCJD geltend. Ein CJD-typischer MRT-Befund (hyperintense Basalganglien oder kortikale Signalsteigerung) wurde in 52 % bei FA-Demenz und bei 49 % bei FA-Parkinson festgestellt, womit die für die sCJD geltende Sensitivität von 58 % nicht erreicht wird (Meissner et al. 2008).

Schließlich lässt sich festhalten, dass bei Patienten, in deren Familie Demenz oder Morbus Parkinson bekannt ist, eine dementielle Entwicklung nicht derart wegweisend zur Diagnose der sCJD ist, sondern hierbei vorwiegend auf das Vorliegen zerebellärer oder psychiatrischer Symptome geachtet werden sollte. In der Diagnostik kommt dem EEG mit einer hohen Sensitivität eine ebenso große Bedeutung wie bei der „klassischen“ sCJD zu, während die MRT-Untersuchung weniger beweisend ist. Bei Morbus Parkinson in der Familie unterstützt die Liquoruntersuchung die Diagnostik nicht so stark, während gerade pathologische Werte des Tau-Proteins und des Amyloid- β 1-42 bei Patienten mit Demenz in der Familie auf eine sCJD hindeuten.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikationskriterien der sporadischen CJD nach der WHO (1998); Zerr et al. (2009)	15
Tabelle 2:	Patientencharakteristika der Fallgruppe	22
Tabelle 3:	Patientencharakteristika der Kontrollgruppe	22
Tabelle 4:	Patientencharakteristika der Gruppen FA-Demenz und FA-Parkinson	23
Tabelle 5:	Demenz- bzw. Morbus Parkinson-erkrankte Angehörige der Fallgruppe	24
Tabelle 6:	Patientencharakteristika der Angehörigen mit Demenz oder Morbus Parkinson	24
Tabelle 7:	Polymorphismus am Codon 129 im Prionprotein-Gen	24
Tabelle 8:	Polymorphismus des ApoE.....	25
Tabelle 9:	Das erste neurologische Symptom der Gruppen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	26
Tabelle 10:	Klinische Symptome während des Verlaufs der Erkrankung	30
Tabelle 11:	Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Symptome während des Krankheitsverlaufes	32
Tabelle 12:	Periodische <i>Sharp-Wave</i> -Komplexe (PSWCs) im EEG und allgemeine EEG-Befunde (Mehrfachnennungen)	42
Tabelle 13:	Allgemeine EEG-Beurteilung bei den Codon-129-Ausprägungen in den Gruppen FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	43
Tabelle 14:	Protein 14-3-3 in der Liquoruntersuchung	44
Tabelle 15:	Protein 14-3-3 in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung.....	45
Tabelle 16:	Neuronenspezifische Enolase in der Liquoruntersuchung	45
Tabelle 17:	Neuronenspezifische Enolase in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung	46
Tabelle 18:	S100b-Protein in der Liquoruntersuchung.....	48
Tabelle 19:	S100b-Protein in der Liquoruntersuchung in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung	49
Tabelle 20:	Tau-Protein in der Liquoruntersuchung.....	52
Tabelle 21:	Tau-Protein in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung.....	53
Tabelle 22:	Amyloid- β 1-42 in der Liquoruntersuchung.....	55

Tabelle 23: Amyloid- β 1-42 in der Liquoruntersuchung unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung.....	56
Tabelle 24: Amyloid- β 1-40 in der Liquoruntersuchung.....	58
Tabelle 25: Routineparameter in der Liquoruntersuchung	59
Tabelle 26: cCT-Befund bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen (Mehrfachnennungen).....	60
Tabelle 27: MRT-Befund bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen (Mehrfachnennungen).....	61
Tabelle 28: Lokalisation der Signalhyperintensitäten im MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	62
Tabelle 29: Signalhyperintensitäten im MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen unter Beachtung der Codon-129-Ausprägung.....	63
Tabelle 30: Wichtung der MRT bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	64
Tabelle 31: Literaturangaben zum Polymorphismus am Codon 129 im Prionprotein-Gen	66
Tabelle 32: Literaturangaben zum Polymorphismus des ApoE.....	66

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Periodische <i>Sharp-Wave</i> -Komplexe im EEG 80 Tage nach Beginn der Erkrankung (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen).....	9
Abbildung 2:	Hyperintense Basalganglien bei sCJD in der FLAIR-Wichtung des MRT (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen).....	11
Abbildung 3:	Hyperintense Basalganglien bei sCJD in der DWI-Wichtung des MRT (gemeinsame Abbildung der Prionforschung Göttingen).....	11
Abbildung 4:	Altersverteilung des Patientenkollektivs	21
Abbildung 5:	Frontalhirnzeichen und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf	33
Abbildung 6:	Zerebelläre Symptome und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf.....	34
Abbildung 7:	Visuelle Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf.....	35
Abbildung 8:	Pyramidenbahnzeichen und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf.....	36
Abbildung 9:	Extrapiramidale Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf	36
Abbildung 10:	Unwillkürliche Bewegung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf	37
Abbildung 11:	Pseudobulbäre Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf	38
Abbildung 12:	Dysautonome Störung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf.....	39
Abbildung 13:	Primitivreflexe und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf	40
Abbildung 14:	Vigilanzminderung und deren Häufigkeiten im Krankheitsverlauf.....	41
Abbildung 15:	NSE in ng/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	46
Abbildung 16:	NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz.....	47
Abbildung 17:	NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson	47
Abbildung 18:	NSE in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe.....	48
Abbildung 19:	S 100b in ng/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen.....	49
Abbildung 20:	S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz	50
Abbildung 21:	S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson.....	50
Abbildung 22:	S 100b in ng/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe	51
Abbildung 23:	Tau-Protein in pg/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	53
Abbildung 24:	Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz.....	54
Abbildung 25:	Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson	54
Abbildung 26:	Tau-Protein in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe	55
Abbildung 27:	Amyloid- β 1-42 in pg/ml bei FA-Demenz, FA-Parkinson und Kontrollen	56
Abbildung 28:	Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Demenz.....	57

Abbildung 29:	Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Gruppe FA-Parkinson	57
Abbildung 30:	Amyloid- β 1-42 in pg/ml der Codon-129-Ausprägungen der Kontrollgruppe	58

7. Literaturverzeichnis

Abrahantes JC, Aerts M, van Everbroeck B, Saegerman C, Berkvens D, Geys H, Mintiens K, Roels S, Cras P (2007): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics. *Eur J Epidemiol* 22: 457-465

Aitken A, Jones D, Soneji Y, Howell S (1995): 14-3-3 proteins: biological function and domain structure. *Biochem Soc Trans* 23: 605-611

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

Alpers MP (2008): Review. The epidemiology of Kuru: monitoring the epidemiology from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3707-3713

American Psychiatric Association (1993). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. Washington DC: American Psychiatric Association

Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A (1999): Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 53: 1992-1997

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: 208-215

Baldeiras IE, Ribeiro MH, Pacheco P, Machado Á, Santana I, Cunha L, Oliveira CR (2009): Diagnostic value of CSF protein profile in a Portuguese population as sCJD. *J Neurol* 256: 1540-1550

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

Bickel H, Bürger K, Hampel H, Schreiber Y, Sonntag A, Wiegele B, Förstl H, Kurz A (2006): Presenile dementia in memory clinics-- incidence rates and clinical features. *Nervenarzt* 77: 1079-1085

Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Krasnianski A, Stoeck K, Vargas D, Windl O, Kretschmar HA, FRCPATH, Zerr I (2005): Clinical Course in Young Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann Neurol* 58: 533-543

Bosque PJ, Ryou C, Telling G, Peretz D, Legname G, DeArmond SJ, Prusiner SB (2002): Prions in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 3812-3817

Brandel JP, Heath CA, Head MW, Levavasseur E, Knight R, Laplanche JL, Langeveld JPM, Ironside JW, Hauw JJ, Mackenzie J, Alperovitch A, Will RG, Haik S (2009): Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in France and the United Kingdom: Evidence for the Same Agent Strain. *Ann Neurol* 65: 249-256

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: 597-602

Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenáková L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ (2000): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55: 1075-1081

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 the 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389: 498-501

Buée L, Brüssière T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR (2000): Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 33: 95-130

Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, Moleres FJ, Parchi P, Zou WQ, Gambetti P (2006): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 129: 2266-2277

Cepak L, Steinacker P, Mollenhauer B, Wiese B, Ciesielczyk B, Bibl M, Wiltfang J, Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S, Otto M (2005): Follow-Up Investigations of Tau-Protein and S100B Levels in cerebrospinal Fluid of Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19: 376-382

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: 1109-1112

Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ (2010): The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 1243-1248

Cochius JJ, Burns RJ, Blumberg PC, Mack K, Alderman CP (1990): Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med* 20: 592-593

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

Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ (1991): Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 337: 1441-1442

Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL (1999): Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 353: 693-697

Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poggio A, Pocchiari M, Amonti S, Cuadrado-Corrales N, de Pedro-Cuesta J et al. (2006): Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 129: 2278-2287

Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, Godal DL, Connolly T, Choi BC, Wang Z, Cashman NR (2011): Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. *BMC Neurol* 11: 133

Costa CM, Brucher JM, Laterre C (1998): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A clinico-neuropathological analysis of nine definite cases. *Arq Neuropsiquiatr* 56: 356-365

Debatin L, Streffer J, Geissen M, Matschke J, Aguzzi A, Glatzel M (2008): Association between deposition of beta-amyloid and pathological prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurodegener Dis* 5: 347-354

Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D (1974): Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290: 692-693

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

Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B (1997): Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungshomen Project, Stockholm. *Neurology* 48: 132-138

Gabizon R, Rosenman H, Meiner Z, Kahana I, Kahana E, Shugart Y, Ott J, Prusiner SB (1994): Mutation in codon 200 and polymorphism in codon 129 of the prion protein gene in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 343: 385-390

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

Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM, David E (1968): Transmission of experimental kuru to the spider monkey (*Ateles geoffreyi*). *Science* 162: 693-694

Gajdusek DC, Gibbs CJ, Asher DW, Brown P, Diwan A, Hoffman P, Nemo G, Rohwer R, White L (1977): Precautions in medical care of, and in handling materials from, Patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N Engl J Med* 297: 1253-1258

Galvez S, Cartier L (1984): Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1244-1246

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

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: e24231

Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, Krasnianski A, Meissner B, Kretschmar HA, Zerr I (2009): 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes *Neurobiol Aging* 30: 1842-1850

Goldfarb LG, Brown P, Mitrova E, Cervenakova L, Goldin L, Korczyn AD, Chapman J, Galvez S, Cartier L, Rubenstein R, et al. (1991): Creutzfeldt-Jakob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol* 7: 477-486

Green AJ (2002): Cerebrospinal fluid brain-derived proteins in the diagnosis of Alzheimer`s disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 28: 427-440

Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, Ironside JW, Will RG, Knight RS (2001): Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 744-748

Gu Y, Singh N (2004): Doxycycline and protein foldings agents rescue the abnormal phenotype of familial CJD H187R in a cell model. *Brain Res Mol Brain Res* 123: 37-44

Hadlow WJ (1959): Scrapie and kuru. *Lancet* 274: 289-290

Hagiwara K, Yamakawa Y, Hanada K (2009): Acquired human prion disease—past and present issues. *Uirusu* 59: 155-165

Hague SM, Klaffke S, Bandmann O (2005): Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1058-1063

Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, Stewart GE, Zeidler M, MacKenzie JM, Ironside JW et al. (2010): Validation of Diagnostic Criteria for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann Neurol* 67: 761-770

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

Hilton DA (2006): Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol* 208: 134-141

Hoffmann C, Ziegler U, Buschmann A, Weber A, Kupfer L, Oelschlegel A, Hammerschmidt B, Groschup MH (2007): Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol* 88: 1048-1055

Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, Westaway D, Ott J, Prusiner SB (1989): Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 338: 342-345

Hu W, Rosenberg RN, Stüve O (2007): Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurol Scand* 116: 75-82

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

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

Kitamoto T, Shin RW, Doh-Ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, Tateishi J (1992): Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 140: 1285-1294

- Kohira I**, Tsuji T, Ishizu H, Takao Y, Wake A, Abe K, Kuroda S (2000): Elevation of neuron-specific enolase in serum and cerebrospinal fluid of early stage of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 102: 385-387
- Kordek R** (2000): The diagnosis of human prion diseases. *Folia Neuropathol* 38: 151-160
- Kostulas VK** (1985): Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Methodological and clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 103: 1-112
- Kovács T**, Arányi Z, Szirmai I, Lantos PL (2002): Creutzfeldt-Jakob disease with amyotrophy and demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 59: 1811-1814
- Krasnianski A**, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Kretzschmar HA, Zerr I (2006a): Clinical Features and Diagnosis of the MM2 Cortical Subtype of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 63: 876-880
- Krasnianski A**, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Kretzschmar HA, Zerr I (2006b): Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 129: 2288-2296
- Kretzschmar HA** (1993): Neuropathology of human prion disease (spongiforme encephalopathies). *Dev Biol Stand* 80: 71-90
- Kretzschmar HA**, Feiden W (2002): Prionkrankheiten des Menschen. *Pathologe* 23: 241-251
- Kretzschmar HA**, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J (1996): Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53: 913-920
- Ladogana A**, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A et al. (2005): Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australien, and Canada. *Neurology* 64: 1586-1591
- Lang AE**, Lozano AM (1998): Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 339: 1044-1053

Lasmezas CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ (1996): BSE transmission to macaques. *Nature* 381: 743-744

Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S (2007): Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5: 613-630

Lundberg PO (1998): Creutzfeldt-Jakob disease in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 836-841

Marttila RJ, Rinne UK (1976): Dementia in Parkinson's disease. *Acta neurol Scand* 54: 431-441

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: 450-456

Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges 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: 1544-1550

Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Krasnianski A, Heinemann U, Varges D, Knauth M, Zerr I (2008): Isolated Cortical Signal Increase on MR Imaging as a Frequent Lesion Pattern in Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neuroradiol* 29: 1519-1524

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: 1994-2001

Mollenhauer B, Esselmann H, Roeber S, Schulz-Schaeffer WJ, Trenkwalder C, Bibl M, Steinacker P, Kretschmar HA, Wiltfang J, Otto M (2011): Different CSF β -amyloid processing in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neural Transm* 118: 691-697

Morales R, Estrada LD, Diaz-Espinosa R, Morales-Scheihing D, Jara MC, Castilla J, Soto C (2010): Molecular cross talk between misfolded proteins in animal models of Alzheimer's and prion diseases. *J Neurosci* 30: 4528-4535

Nakagawa Y, Kitamoto T, Furukawa H, Ogomori K, Tateishi J (1995): Allelic variation of apolipoprotein E in Japanese sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurosci Lett* 187: 209-211

Niewiadomska M, Kulczycki J, Wochnik-Dyjas D, Szpak GM, Rakowicz M, Lojkowska W, Niedzielska K, Inglot E, Wieclawska M, Glazowski C, Tarnowska-Dziduszko E (2002): Impairment of the peripheral nervous system in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 59: 1430-1436

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

Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, Cepek L, Zerr I, Steinacker P, Windl O, Kornhuber J, Kretzschmar HA, Poser S, Wiltfang J (2000): Decreased beta-amyloid 1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 54: 1099-1102

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

Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, Irle E, Pergande G, Ellers-Lenz B, Windl O, Kretzschmar HA, Poser S, Prange H (2004): Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 62: 714-718

Palmers MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352: 340-342

Pals P, Van Everbroeck B, Sciot R, Godfraind C, Robberecht W, Dom R, Laterre C, Martin JJ, Cras P (1999): A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in Belgium. *Eur J Epidemiol* 15: 517-519

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 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10962-10966

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: 767-778

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P et al. (1999): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46: 224-233

Pennington C, Chohan G, Mackenzie J, Andrews M, Will R, Knight R, Green A (2009): The role of cerebrospinal fluid proteins as early diagnostic markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 455: 56-59

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

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

Poser S, Otto M (2003): Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 54: 263-267

Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J (1985): Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985, 2: 244-246

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

Prusiner SB (1998): Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13363-13383

Prusiner SB, McKinley MP, Bowman KA, Bolton DC, Bendheim PE, Groth DF, Glenner GG (1983): Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*. 35: 349-358

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: 286-287

Reuther GW, Pendergast AM (1996): The roles of 14-3-3 proteins in signal transduction. *Vitam Horm* 52: 149-175

Riek R, Hornemann S, Wider G, Billeter M, Glockshuber R, Wüthrich K (1996): NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature* 382: 180-182

Ritchie DL, Head MW, Ironside JW (2004): Advances in the detection of prion protein in peripheral tissues of variant Creutzfeldt-Jakob disease patients using paraffin-embedded tissue blotting. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30: 360-368

Salvatore M, Seeber AC, Nacmias B, Petraroli R, D'Alessandro M, Sorbi S, Pocciari M (1995) : Apolipoprotein E in sporadic and familial Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurosci Lett* 199: 95–98

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

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

Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K (2007): Chronological Changes in MRI and CSF Biochemical Markers in Creutzfeldt-Jakob disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 372-381

Schroeter 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: 1751-1757

Schulz-Schaeffer WJ, Tschöke S, Kranefuss N, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretzschmar HA (2000): The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 156: 51-56

Senske AC: Klinische und diagnostische Charakteristika des VV2-Subtyps der sporadischen

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Med. Diss. Göttingen 2011

Spencer MD, Knight RS, Will RG (2002): First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 324: 1479-1482

Spudich S, Mastrianni JA, Wrensch M, Gabizon R, Meiner Z, Kahana I, Rosenmann H, Kahana E, Prusiner SB (1995): Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene. *Mol Med* 1: 607-613

Steinhoff BJ, Kropp S, Riedemann C, Eckardt KM, Herrendorf G, Poser S (1998): Electroencephalographic characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease and its differential diagnosis. *Fortschr Neurol Psychiatrie* 66: 357-365

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

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: 1464-1472

Tagliavini F (2008): Italian Trail with doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: background, study protocol and update on study population. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten am 09.10.2008) in: Prion 2008 Conference, Madrid, 08. Oktober bis 10. Oktober 2008, Book of Abstracts; hrsg. v. NeuroPrion, Fontenay-aux-roses, 2008, 36 (OC10.05).

Tian HJ, Zhang JT, Lang SY, Wang XQ (2010): MRI sequence findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci* 17: 1378-1380

Tourtellotte WW: The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985, 79-130

Tsuji S, Kuroiwa Y (1983): Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Neurology* 33: 1503-1506

van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, Brandel JP,

Weber T, Bonavita V, Zeidler M, Alperovitch A, Poser S, Granieri E, Hofman A, Will RG (1998): Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet* 351: 1081-1085

Van Everbroeck B, Boons J, Cras P (2005): Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg* 107: 355-360

Van Everbroeck B, Croes EA, Pals P, Dermaut B, Jansen G, van Duijn CM, Cruts M, Van Broeckhoven C, Martin JJ, Cras P (2001): Influence of the prion protein and the apolipoprotein E genotype on the Creutzfeldt-Jakob Disease phenotype. *Neurosci Lett* 313: 69-72

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

Wall CA, Rummans TA, Aksamit AJ, Krahn LE, Pankratz VS (2005): Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17: 489-495

Wang GR, Gao C, Shi Q, Zhou W, Chen JM, Dong CF, Shi S, Wang X, Wei Y, Jiang HY, Han J, Dong XP (2010): Elevated levels of tau protein in cerebrospinal fluid of patients with probable Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Med Sci* 340: 291-295

WHO (1998): Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec* 47: 361-365

Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D (2006): EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 117: 935-951

Will RG (2003): Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 66: 255-265

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: 134-140

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: 921-925

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: 763-767

Wiltfang J, Esselmann H, Smirnov A, Bibl M, Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Buerger K, Hampel H, Paul S, Neumann M, Maler M, Zerr I, Kornhuber J, Kretschmar HA, Poser S, Otto M (2003): Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 54: 263-267

Windl O, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Skworc K, Arendt S, Oberdieck C, Bodemer M, Poser S, Kretschmar HA (1999): Molecular genetics of human prion disease in Germany. *Hum Genet* 105: 244-252

Zanusso G, Fiorini M, Ferrari S, Gajofatto A, Cagnin A, Galassi A, Richelli S, Monaco S (2011): Cerebrospinal fluid markers in sporadic creutzfeldt-jakob disease. *Int J Mol Sci* 12: 6281-6292

Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgo R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ, McGarry P, Mitchell S, Tarlo L, Turner M, Ryley P, Will RG (1997): New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 350: 908-910

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

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

Zerr I, Bodemer M, Racker S, Groscher S, Poser S, Kretschmar HA, Weber T (1995): Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 345: 1609-1610

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

Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, et al. (2000b): Current Clinical Diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: Identification of Uncommon Variants. *Ann Neurol* 48: 323-329

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, Hwer 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: 2659-2668

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. I. Zerr für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung Neurologie der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen sowie meiner Betreuerin Frau Dr. D. Varges für die außergewöhnlich gute Unterstützung und Betreuung durch alle Abschnitte meiner Arbeiten an der Promotion, beginnend mit der Datengewinnung über die Auswertung der Ergebnisse bis hin zu Hilfestellungen beim Abfassen des Textes. Außerdem möchte ich ihr für das intensive Korrekturlesen und die allzeit schnelle und gute Antwort bei Fragen und Problemen danken.

Den Mitarbeitern der Statistik der Georg-August-Universität bin ich für die große Hilfe bei der Erstellung der Diagramme zu Dank verpflichtet.

Ich danke den Mitarbeiterinnen des Göttinger Referenzzentrums für Prionerkrankung Frau J. Ehrlich und Frau M. Schneider-Dominco für die hilfreichen Auskünfte und Unterstützung bei organisatorischen Vorhaben.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe des Göttinger Prionreferenzzentrums danke ich für die freundliche Aufnahme und die engagierte Unterstützung bei meiner Datenerhebung.