

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

---

## **cMRT-Auffälligkeiten und Symptomatik bei CJK-Patienten**

Gibt es eine Korrelation zwischen cMRT-Veränderungen und der  
klinischen Symptomatik?

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

vorgelegt von  
Stefanie Manger  
aus Hildesheim

Göttingen 2016

DEKAN: **Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer**

REFERENTIN: **Prof. Dr. I. Zerr**

KO-REFERENT/IN: **PD Dr. M.-N. Psychogios**

DRITTFERENT/IN: **—**  
.....

DATUM DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 02.05.2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Historischer Abriss zur Entdeckung und Erforschung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese von Prionerkrankungen .....	2
1.2.1 Das Prionprotein – Physiologie und Pathologie.....	2
1.2.2 Typen des Prionproteins .....	4
1.3 Epidemiologie und Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	5
1.3.1 Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK).....	5
1.3.2 Genetische Prionerkrankungen/ genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (gCJK).....	6
1.3.3 Übertragene Formen .....	6
1.4 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	7
1.4.1 Klinischer Verlauf der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	7
1.4.2 Liquordiagnostik.....	8
1.4.3 Elektroencephalographie (EEG) .....	9
1.4.4 Cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT).....	9
1.5 Klassifikation der sporadischen CJK in verschiedene Subtypen.....	12
<b>2 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
3.1 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	17
3.1.1 Diagnosekriterien der sporadischen CJK.....	17
3.1.2 Liquordiagnostik.....	18
3.1.3 EEG .....	18
3.1.4 Cerebrale MRT .....	19
3.1.5 Definitive Diagnostik .....	20
3.2 Patientenkollektiv .....	20
3.3 Auswahl der untersuchten Symptome mit neuroanatomischer Begründung.....	21
3.3.1 Frontaler Cortex.....	21
3.3.2 Parietaler Cortex.....	25
3.3.3 Occipitaler Cortex .....	26
3.3.4 Temporaler Cortex.....	27
3.3.5 Gyrus cinguli .....	29
3.3.6 Inselrinde (Insula, Lobus insularis) .....	29
3.3.7 Thalamus .....	29
3.3.8 Basalganglien .....	31
3.4 Statistische Analyse.....	33

---

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1	Auswertung des Patientenkollektivs	34
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	34
4.1.2	Zeiträume im Krankheitsverlauf	34
4.1.3	Additive Diagnostik	35
4.1.4	Klinischer Verlauf	36
4.2	Codon 129-Polymorphismus und sCJK-Subtyp	37
4.3	Cerebrale MRT	38
4.4	Symptome im Krankheitsverlauf im zeitlichen Bezug auf das cMRT	40
4.5	Korrelationen zwischen Klinik und cMRT	43
4.5.1	Korrelation occipital corticaler DWI-Hyperintensitäten mit corticalen Sehstörungen	43
4.5.2	Korrelation frontal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „frontalen Symptomen“	45
4.5.3	Korrelation parietal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „parietalen Symptomen“	47
4.5.4	Korrelation temporal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „temporalen Symptomen“	49
4.5.5	Korrelation thalamischer DWI-Hyperintensitäten mit Schlafstörungen	50
4.5.6	Korrelation von DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien mit extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen	52
4.6	Auswertung und Korrelationen bezüglich sCJK-Subtyp	56
4.6.1	Häufigkeitsverteilung der cMRT-Signalalterationen in Bezug auf den Subtyp	56
4.6.2	Korrelationsauswertung in Bezug auf den sCJK-Subtyp	57
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
5.1	Das Studienmodell	62
5.2	Das Patientenkollektiv	62
5.3	Die Symptomatik	63
5.4	Die sCJK-Subtypen	64
5.5	Die Bildgebung und andere apparative diagnostische Erhebungen	65
5.5.1	Die Verteilung der Signalalterationen im cMRT	65
5.5.2	Der Ursprung der Hyperintensitäten im cMRT	69
5.5.3	Die cMRT-Signalalterationen im zeitlichen Verlauf	73
5.6	Die Korrelationsauswertungen	74
5.6.1	Die Korrelationskoeffizienten	80
5.6.2	Die Auswertung und Korrelationen bezüglich der Subtypen	81
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Ausblick</b>	<b>89</b>
	Tabellenverzeichnis	90
	Abbildungsverzeichnis	91
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>

---

<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>104</b>
<b>A - 1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>104</b>
A - 1.1	Epidemiologie und Formen der CJK .....	104
A - 1.2	Weitere Einzelheiten zur Liquor-Diagnostik .....	105
A - 1.3	EEG-Eigenschaften und -Verlauf bei CJK-Patienten .....	106
A - 1.4	cMRT-Auswertungsbogen.....	108
A - 1.5	Subtypen der sCJK – neue Nomenklatur bzw. Mischformen .....	108
A - 1.6	Therapeutische Ansätze bei CJK-Patienten.....	109
<b>A - 2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>110</b>
A - 2.1	Neuropathologische Diagnostik und Nachweis des pathologischen Prionproteins .....	110
A - 2.2	Aufbau und Gliederung des Gehirns .....	110
<b>A - 3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>113</b>
A - 3.1	Verlauf der Symptomatik.....	113
A - 3.2	Molekulargenetische und neuropathologische Subtypen .....	113
A - 3.3	cMRT-Befunde .....	114
A - 3.4	Symptome im Krankheitsverlauf bezogen auf das cMRT .....	115
A - 3.5	Korrelationsauswertungen insgesamt .....	116
A - 3.6	Korrelationsauswertung nach Subtypen.....	122
<b>A - 4</b>	<b>Einwilligungserklärungen</b> .....	<b>130</b>

## Abkürzungsverzeichnis

(n)vCJK	(neue) Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
Abb.	Abbildung
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
BG	Basalganglien
BSE	<i>bovine spongiform encephalopathy</i>
bzw.	beziehungsweise
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i> = Liquor
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i>
EEG	Elektroencephalographie bzw. Elektroencephalogramm
engl.	englisch
etc.	<i>et cetera</i> (lateinisch, zu Deutsch: „und die übrigen Dinge“)
FFI	<i>fatal familial insomnia</i> = letale familiäre Schlaflosigkeit
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
gCJK	genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
GSS/GSSS	Gerstmann-Streussler-Scheinker-Syndrom
iCJK	iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
MRT	Magnetresonanztomographie bzw. Magnetresonanztomogramm
n bzw. N	Anzahl
neg.	negativ
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PET	Positronenemissionstomographie bzw. Positronenemissionstomogramm
pos.	positiv
PRNP	Prionprotein-Gen
PrP	Prionprotein
PrP <sup>C</sup>	physiologisches bzw. zelluläres Prionprotein (von engl. C = <i>cellular</i> )
PrP <sup>Sc</sup>	pathologisches bzw. Scrapie-assoziiertes Prionprotein
PSWC	<i>periodic sharp wave complexes</i> im EEG
RT-QuIC	<i>real-time quaking-induced conversion</i>
sCJK	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
sFI	<i>sporadic fatal insomnia</i> = sporadische letale Insomnie
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
Tab.	Tabelle
TSE	<i>transmissible spongiform encephalopathy</i> = übertragbares schwammförmiges Hirnleiden
v. a.	vor allem
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) ist eine seltene, das zentrale Nervensystem betreffende neurodegenerative Erkrankung, die zu der Gruppe der Prionerkrankungen gehört. Die Symptomatik umfasst ein breites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Symptomen; der Verlauf der Erkrankung kann dabei individuell sowie abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren variieren. Ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik ist die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT). Hierbei findet man bei verschiedenen Patienten<sup>1</sup> unterschiedlich ausgeprägte Bildmorphologien.

In dieser Arbeit soll anhand einer retrospektiven Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Symptomatik und dem Befund in der cMRT untersucht werden.

Um eine kausale Einordnung des Themas zu ermöglichen, sollen hier zunächst die Grundlagen erläutert werden, die zum Verständnis der vorliegenden Studie nötig sind.

## Theoretische Grundlagen

### 1.1 Historischer Abriss zur Entdeckung und Erforschung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

In den frühen 20er Jahren beschrieben der Kieler Neurologe Hans Gerhard Creutzfeldt (1920) und der Hamburger Neurologe Alfons Jakob (1921) unabhängig voneinander eine bis dahin unbekannt rasch und tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, kurz CJK genannt. Lange vermutete man bei der CJK ein erbliches Leiden, doch in den 60er Jahren wandelte sich dieses Bild: der Wissenschaftler Hadlow entdeckte neuropathologische Ähnlichkeiten zwischen CJK und Scrapie, einer übertragbaren mit schwammartigen cerebralen Veränderungen einhergehenden Erkrankung bei Schafen (Erstbeschreiber Leopoldt 1759) und Kuru, einer seit Mitte der 50er Jahre in der westlichen Medizin bekannten neurologischen Erkrankung, die durch rituellen Kannibalismus im Volksstamm der Fore auftrat, der das östliche Hochland von Papua-Neuguinea bewohnte (Zigas und Gajdusek 1957; Collins et al. 2001). Auch in den Gehirnen an Kuru verstorbenen Menschen konnten schwammartige, also spongiforme Veränderungen gefunden werden. In den 1960er Jahren wiesen die US-amerikanischen Virologen Carleton Gajdusek und Joe Gibbs nach, dass die CJK eine experimentell übertragbare Erkrankung ist, die durch Inokulation von infiziertem Hirngewebe auf Primaten ausgelöst werden kann (Gajdusek et al. 1966). Kurz darauf wurde die erste durch einen neurochirurgischen Eingriff übertragene und somit iatrogene CJK dokumentiert (Will 2003). Damit gehörte neben Scrapie und Kuru auch die CJK

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird zur Vereinfachung verallgemeinernd von der männlichen Form gesprochen, z. B. „Arzt“ oder im Plural „Patienten“. Gemeint ist hiermit die männliche und weibliche Form gleichermaßen.

zu den übertragbaren spongiformen Encephalopathien (TSE, von engl. *transmissible spongiform encephalopathy*) (Hadlow 1999).

Im Tierreich kommen TSE neben der oben genannten Scrapie bei Schafen und Ziegen noch bei verschiedenen anderen Tieren vor, zum Beispiel in Form von *bovine spongiform encephalopathy* (BSE) bei Rindern, *chronic wasting disease* (CWD) bei Hirschen und Rehen, *transmissible mink encephalopathy* (TME) bei Nerzen, *feline spongiform encephalopathy* (FSE) bei Katzen und *exotic ungulate encephalopathy* (EUE) bei exotischen Huftieren (Imran und Mahmood 2011).

Stanley B. Prusiner beschrieb 1982 das krankheitsverursachende Agens als bis dato „beispielloses infektiöses Pathogen“, das er als *small proteinaceous infectious particle* kurz Prion bezeichnete (Prusiner 1982). Deshalb werden TSE auch als Prion-Erkrankungen bezeichnet.

In das öffentliche Interesse gerückt sind Prion-Erkrankungen vor allem in den 90er Jahren mit Ausbruch der BSE-Krise und dem damit verbundenen Auftreten von BSE-assoziierten CJK-Fällen, man spricht hierbei von einer neuen Variante der CJK (vCJK). Im Rahmen dieser Entwicklung begann 1993 unter der Leitung von Frau Prof. Dr. S. Poser eine systematische Studie zur Überwachung aller CJK-Fälle in Deutschland.

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese von Prionerkrankungen

Ätiologie und Pathogenese von Prionerkrankungen sind bis heute noch nicht abschließend geklärt. Nachdem in den 60er Jahren die Übertragbarkeit der spongiformen Encephalopathien bewiesen wurde (Gajdusek et al. 1966), fand man durch intensive Forschung heraus, dass die Henle-Koch-Postulate (Evans 1976) auch für diesen Krankheitserreger zutreffen. Für ein Bakterium erwies sich der Erreger als zu klein und so hielt man diese Art von Erkrankungen für *slow virus diseases*, die durch ein *unconventional agents* ausgelöst werden (ter Meulen und Hall 1978). Jedoch konnten keine Nukleinsäuren nachgewiesen werden, wie es bei Viren, Bakterien, Pilzen und Protozoen der Fall hätte sein müssen, was den Erreger der TSE von den bis dato bekannten Erregern abgrenzte (Oesch et al. 1985).

Der US-amerikanische Biochemiker und Arzt S. B. Prusiner stellte die Hypothese auf, dass das infektiöse Agens aus Proteinen zusammengesetzt sei und somit ein neuartiger Erreger, für welchen er den bis heute verwendeten Begriff „Prion“ prägte. Es handelt sich dabei um eine modifizierte Form eines physiologischen Proteins, dem Prionprotein (PrP). Die physiologische Form dieses Proteins wird als PrP<sup>C</sup> („c“ für cellular) bezeichnet, die modifizierte, pathologische Form als PrP<sup>Sc</sup> („Sc“ für Scrapie) (Prusiner 1982).

### 1.2.1 Das Prionprotein – Physiologie und Pathologie

Das Prionprotein (PrP) ist ein Glycoprotein, welches ubiquitär in der Zellmembran von Neuronen exprimiert wird, aber auch auf anderen Zellen, z. B. des lymphatischen Gewebes, zu finden ist (Cashman et al. 1990; Hu et al. 2007). Mit der Entschlüsselung eines ausreichend großen Abschnitts der Aminosäurekette des Prionproteins konnte 1984 belegt werden, dass es in jedem Säugetier vorkommt



(Prusiner et al. 1984). Seine Funktion ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Vermutet werden Zusammenhänge mit der Signalübertragung an Synapsen (Mouillet-Richard et al. 2000; Collinge et al. 1994) und der zirkadianen Rhythmik (Tobler et al. 1996). Zudem gibt es Hinweise auf eine antioxidative Wirkung des PrP<sup>C</sup> in Verbindung mit Kupferionen (Brown et al. 1997).

Das pathologische PrP<sup>Sc</sup> ist eine in der Primärstruktur identische Isoform des PrP<sup>C</sup>, die durch posttranslationale Umfaltung auf der Tertiär-Struktur-Ebene entsteht. Die Proteine unterscheiden sich in ihrer Konformation derart, dass beim PrP<sup>C</sup> alpha-helikale Anteile dominieren, während das PrP<sup>Sc</sup> zu großen Teilen aus beta-Faltblatt Strukturen besteht (Pan et al. 1993) (→Abb. 1).

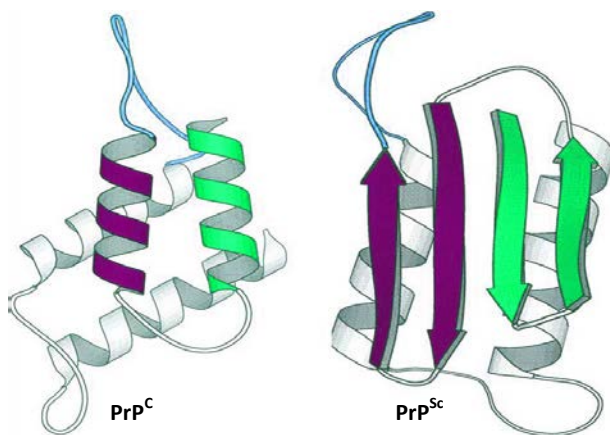


Abbildung 1: Die Struktur des Prionproteins (Schemazeichnung der Tertiärstruktur)  
Links das physiologische PrP<sup>C</sup> und rechts das pathologische PrP<sup>Sc</sup>. Beim PrP<sup>C</sup> dominieren alpha-helikale Anteile, das PrP<sup>Sc</sup> ist zu großen Teilen aus beta-Faltblatt-Strukturen (als Pfeil dargestellt) zusammengesetzt.  
(modifiziert nach [www.flickr.com/photos/ajc1/464066753](http://www.flickr.com/photos/ajc1/464066753) mit freundlicher Genehmigung)

Ist pathologisch gefaltetes Prionprotein im ZNS vorhanden, so nimmt man nach der von Stanley B. Prusiner aufgestellten Prionhypothese an, erfolgt eine Konformationsänderung von physiologischem PrP<sup>C</sup> zu pathologischem PrP<sup>Sc</sup> aufgrund einer direkten Interaktion des PrP<sup>Sc</sup> mit dem PrP<sup>C</sup>. Dieser Prozess breitet sich wie ein Schneeballeffekt in der Zelle und dann auf das ganze Gehirn aus, wodurch immer mehr PrP<sup>Sc</sup> entsteht (→Abb. 2) (Prusiner 1982; Pan et al. 1993). Ursächlich für die initiale Modifikation des PrP<sup>C</sup> zum PrP<sup>Sc</sup> werden mehrere Faktoren gesehen, die nicht bis ins Letzte erforscht sind (→Kapitel 1.3).

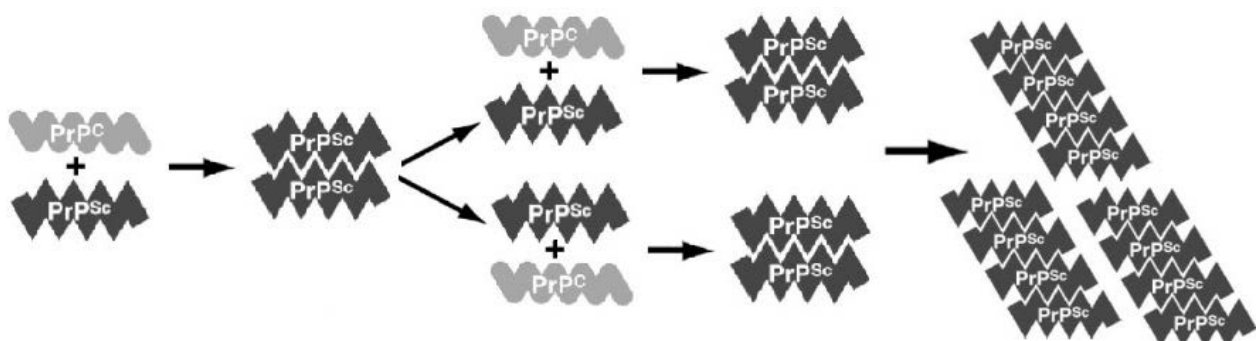


Abbildung 2: Die Prion-Hypothese (modifiziert nach McKintosh et al. 2003)

Die Strukturänderung des Prionproteins ist mit tiefgreifenden Veränderungen der biochemischen Eigenschaften des Proteins verbunden. So entsteht z. B. eine außergewöhnliche Resistenz gegen

gebräuchliche Desinfektionsmaßnahmen wie hohe Temperaturen, Chemikalien (z. B. hochprozentiger Alkohol, 10%ige Formalinlösungen), ionisierende Strahlung und Nukleasen (Alper et al. 1967) (→Tab. 1).

In der Zelle kann das für sie funktionslos gewordene Protein durch die entstandene Proteinase K Resistenz nicht abgebaut werden. Daher akkumuliert es in der Zelle und kann sich zu sogenannten Amyloid-Fibrillen zusammensetzen (Colby und Prusiner 2011; Wille et al. 2000). Möglicherweise wird die Aggregation gefördert durch die hydrophobe Eigenschaft des PrP<sup>Sc</sup> im hydrophilen Zellmilieu – diese entsteht durch den hohen Anteil an  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen, der die Löslichkeit des PrP<sup>Sc</sup> im Vergleich zu dem hydrophilen PrP<sup>C</sup> dramatisch herabsetzt. Die Fibrillen können sich als Zelldetritus zusammenlagern zu sogenannten Plaques, Tangles (also knäulartig) oder Inklusionskörperchen (Cohen und Prusiner 1998).

Das PrP<sup>Sc</sup> ist neurotoxisch, es führt zum Absterben der Zelle. Der genaue Mechanismus ist noch nicht erforscht; möglicherweise verändern die pathologischen Proteine die Zellmembran oder Membranproteine derart, dass ein Loch in der Membran entsteht, wodurch es zum Ionenaustausch zwischen Intra- und Extrazellulärraum kommt, was zum Zelluntergang führt. Die Prion-Oligomere sind generell weniger toxisch, wenn sie zu Amyloid-Fibrillen polymerisieren (Glatzel 2015).

Folgend sind die Eigenschaften des pathologischen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup>) zusammengefasst:

- Stabilität bis zu 30 Minuten bei 90°C
- geringes Molekulargewicht
- Hydrophobie
- Resistenz gegenüber Ribonucleasen und Desoxyribonucleasen
- Resistenz gegenüber UV-Strahlung (mit 254nm Wellenlänge)
- Resistenz gegenüber Psoralen-Photo-Verfahren
- Resistenz gegenüber Zn<sup>2+</sup>-katalysierter Hydrolyse
- Resistenz gegen chemische Umwandlung durch NH<sub>2</sub>OH (Hydroxylamin)

Tabelle 1: Eigenschaften des pathologischen Prionproteins (nach Prusiner 1982)

### 1.2.2 Typen des Prionproteins

Anhand der Wirkung der Proteinase K auf das PrP<sup>Sc</sup> lassen sich zwei Typen des pathologischen Prionproteins unterscheiden (Typ 1 und Typ 2): Das PrP<sup>Sc</sup> kann durch die Proteinase K nicht komplett hydrolysiert werden, sondern wird in kleinere, immer noch infektiöse Fragmente aufgespalten. Diese unterscheiden sich je nach Prionprotein-Typ in ihrer Größe<sup>2</sup>, was man mithilfe des Bandenmusters im Westernblot nachweisen kann (Parchi et al. 1996; Cali et al. 2006). Der Prionprotein Typ 1 kommt deutlich häufiger vor als der Typ 2 (→Kapitel 1.5, Abb. 5).

<sup>2</sup> Das Prionprotein-Typ 1 ist mit einem Molekulargewicht von rund 21kDa etwas größer als das rund 19kDa schwere Prionprotein Typ 2 (Parchi et al. 1996)

### 1.3 Epidemiologie und Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Prionerkrankungen sind weltweit vorkommende Erkrankungen, die viele Spezies betreffen, darunter auch den Menschen. Nach der Ätiologie der Erkrankung (bzw. der Ursache der initialen Konformationsänderung des Prion-Proteins) unterscheidet man in idiopathisch bzw. sporadisch auftretend, hereditär und erworben bzw. übertragen:

Krankheit	Wirt	Mechanismus der Pathogenese
Kuru	Menschen (Fore Stamm)	Infektion durch rituellen Kannibalismus
sCJK	Menschen	somatische Mutation oder spontane Konversion vom PrP <sup>C</sup> zum PrP <sup>Sc</sup>
iCJK	Menschen	Infektion durch Prion-kontaminiertes Wachstumshormon, medizinisches Equipment, etc.
vCJK	Menschen	Infektion durch bovine Prionen (Konsum von kontaminiertem Rindfleisch)
gCJK	Menschen	Keimbahn-Mutation des PRNP bzw. Vererbung
GSS/GSSS	Menschen	Keimbahn-Mutation des PRNP bzw. Vererbung
FFI	Menschen	Keimbahn-Mutation des PRNP bzw. Vererbung
sFI	Menschen	somatische Mutation oder spontane Konversion vom PrP <sup>C</sup> zum PrP <sup>Sc</sup>
Scrapie	Schafe	Infektion von aufgrund des Genotyps (Rasse) empfänglichen Schafen
BSE	Rinder	Infektion durch Prion-kontaminiertes Tiermehl (initial wahrscheinlich durch Scrapie-infizierte Schlachtabfälle) oder sporadisch
TME	Nerze	Infektion mit Prionen von Rind oder Schaf
CWD	Wild, Elche	Infektion
FSE	Katzen	Infektion durch Prion-kontaminiertes Rindfleisch oder Tiermehl
EUE	Antilopen (Großer Kudu, Nyala, Oryx)	Infektion durch Prion-kontaminiertes Tiermehl

Tabelle 2: Prionerkrankungen in Mensch und Tier (nach Colby und Prusiner 2011; Zerr und Poser 2001)

Abkürzungen: sCJK: sporadische CJK, iCJK: iatrogene CJK, vCJK: neue Variante CJK, gCJK: genetische CJK, PRNP: Prionprotein-Gen, GSS/GSSS: Gerstmann-Streussler-Scheinker-Syndrom, FFI: fatal familial insomnia, sFI: sporadic fatal insomnia, BSE: bovine spongiform encephalopathy, TME: transmissible mink encephalopathy, CWD: chronic wasting disease, FSE: feline spongiform encephalopathy, EUE: exotic ungulate encephalopathy

Klinisch präsentieren sich die einzelnen humanen Erscheinungsformen trotz der sich gleichenden pathophysiologischen Mechanismen mitunter unterschiedlich, besonders in Bezug auf Erkrankungsdauer, Symptomatik sowie ebenfalls in den Befunden der apparativen Diagnostik:

#### 1.3.1 Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)

Die weltweit häufigste Form der humanen Prionerkrankungen ist mit 85% der Fälle die sporadische CJK (Kovács et al. 2005). Es handelt sich um eine rasch progrediente Erkrankung mit einer medianen Erkrankungsdauer von 5 Monaten (Pocchiari et al. 2004; Will et al. 1998). 90% der Patienten versterben innerhalb eines Jahres (Brown et al. 1986). Aufgrund der geringen Erkrankungsdauer gleichen sich Inzidenz und Sterberate mit ein bis zwei Fällen pro einer Million Einwohner und Jahr (Ladogana et al. 2005). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren (Altersverteilung: 19-91 Jahre) (Schelzke und

Zerr 2010; Pocchiari et al. 2004; Heinemann et al. 2007a; Krasnianski et al. 2004). Frauen sind insgesamt etwas häufiger betroffen als Männer (Will et al. 1998; Heinemann et al. 2007a; Heinemann et al. 2007b). Sporadisch bedeutet „vereinzelt vorkommend, verstreut“ bzw. „gelegentlich, nur selten“ (www.duden.de). Es ist nicht abschließend geklärt, weshalb die Erkrankung auftritt. Nach Prusiner wird am ehesten von der Hypothese einer spontanen Umfaltung des PrP<sup>C</sup> in das PrP<sup>Sc</sup> ausgegangen, wenngleich es auch Hypothesen für eine spontane somatische Mutation des PRNP als Ausgang der Umfaltungskettenreaktion gibt (Colby und Prusiner 2011).

### 1.3.2 Genetische Prionerkrankungen/ genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (gCJK)

Genetische Prionerkrankungen machen 10-15% aller Prionerkrankungen aus (Heinemann et al. 2008; Kovács et al. 2005) und sind bedingt durch eine Mutation des Prionprotein-Gens (PRNP) (Kovács et al. 2005; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Sparkes et al. 1986; Goldfarb et al. 1991). Der klinische Verlauf der gCJK unterscheidet sich je nach Mutation nur leicht bis sehr deutlich von dem Verlauf der sCJK, sodass manche Mutationen sogar eine andere Bezeichnung tragen, wie die letale familiäre Insomnie (FFI) oder das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS oder GSSS) (Liberski und Budka 2004; Schelzke und Zerr 2010; Krasnianski et al. 2014). Weitere Einzelheiten hierzu finden sich im Anhang (→A - 1.1).

### 1.3.3 Übertragene Formen

Die übertragenen Formen sind sehr selten, sie machen zusammengenommen ca. 3% aller CJK-Fälle aus.

#### Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK)

Das Wort „iatrogen“ kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet „vom Arzt erzeugt“. Es beschreibt also CJK-Formen, die akzidentell durch medizinische Eingriffe, z. B. durch kontaminiertes Spendergewebe oder medizinische Instrumente verursacht wurden.

#### Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

Diese Form der Erkrankung wird im Kausal-Zusammenhang mit der bovinen Form der Prionerkrankungen gesehen (BSE), vor allem im Rahmen der BSE-Epidemie, die 1993 in Großbritannien ihren Höhepunkt hatte. Man geht davon aus, dass die Übertragung durch den Verzehr von Fleisch BSE-erkrankter Rinder verursacht wird (Heath und Will 2008).

Auch zu den übertragenen Formen finden sich weitere Einzelheiten im Anhang (→A - 1.1)

Folgend sind die verschiedenen humanen CJK-Formen nach Ätiologie und Häufigkeit tabellarisch aufgetragen:

<b>sporadisch</b> 85%	sporadische CJK (sCJK) sporadische letale Insomnie (sFI)
<b>genetisch</b> 10-15%	genetische CJK (gCJK) letale familiäre Insomnie (FFI) Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
<b>übertragen</b> 3%	iatrogene CJK (iCJK), Variante CJK (vCJK), Kuru

Tabelle 3: Prionerkrankungen des Menschen  
(nach DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Kovács et al. 2005)

## 1.4 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Der wichtigste Faktor in der Diagnostik der CJK ist die Anamnese. Anhand bestimmter Symptomkonstellationen und eines rasch progredienten Verlaufs kann der Verdacht auf eine CJK gestellt werden. Weiterhin gehört zur diagnostischen Abklärung einer CJK immer auch die apparative Diagnostik. Klinisch etabliert haben sich hierbei die Liquordiagnostik, die cMRT und die EEG (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012). Vor allem in der Zusammenschau helfen diese Instrumente bei der Differentialdiagnostik der CJK, welche mit die wichtigste Aufgabe bei der Diagnostik einer CJK darstellt: Potentiell behandelbare Erkrankungen, wie infektiös, autoimmunologisch oder paraneoplastisch bedingte Encephalitiden, epileptische oder ischämische Prozesse und auch metabolische bzw. toxische Encephalopathien müssen ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose einer CJK gestellt werden kann (Schelzke und Zerr 2010; Poser et al. 2000; Heinemann 2010; Otto und Wiltfang 2003).

### 1.4.1 Klinischer Verlauf der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die Symptomatik der Erkrankung beginnt meist mit einem unspezifischen Prodromalstadium und wird, je nach Aufmerksamkeit der Betroffenen oder Angehörigen, kaum wahrgenommen. Häufig wird nur auf konkrete Nachfrage von Wesensveränderungen wie Interessenverlust, sozialem Rückzug, nachlassender beruflicher Leistungsfähigkeit, allgemeiner Schwäche, schneller Ermüdbarkeit oder gereiztem bzw. aggressivem Verhalten sowie Depressivität in der Anfangsphase der Erkrankung berichtet. Andere Prodromi sind Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Ess- und Schlafstörungen Schwindel sowie abnormes Schwitzen (Poser et al. 1997; Kirschbaum und Jakob 1968; Brown et al. 1986). Bei dem Kontakt mit Patienten und Angehörigen im Rahmen der Tätigkeit der Studienärzte des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für TSE wird beobachtet, dass häufig ein psychisches oder physisches Stressereignis (wie eine Infektion, eine Operation, beruflicher Stress oder ein Schicksalsschlag) in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Symptomatik steht.

Im weiteren Verlauf entwickelt sich dann das Vollbild der Erkrankung, das aus dementiellem Abbau in Kombination mit einer bunten Vielfalt aus zum Teil psychiatrischen aber vor allem neurologischen Symptomen besteht, welche das cerebelläre und visuelle System betreffen und/oder sich in Form von Bewegungsstörungen äußern: Die Patienten zeigen kognitive Defizite wie Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sowie Apraxie und darüber hinaus Sehstörungen, Sprachstörungen, Sensibilitätsstörungen, Koordinations- und Gangstörungen (Poser et al. 1997; Brown et al. 1986).

Mit Auftreten der ersten manifesten Krankheitserscheinungen wird meist erstmalig ein Arzt konsultiert. In der klinischen Untersuchung fallen dann häufig Ataxie, Myoklonien, Extrapiramidalmotorische Störungen (meist Rigor) und/oder Pyramidenbahnzeichen auf (→Tab. 4).

Im Endstadium der Erkrankung tritt schließlich akinetischer Mutismus auf, der einem Zustand von „irreversiblen Verlust des spontanen Bewegungs- und Sprachantriebs“ bzw. einem wachkomaähnlichen Stadium entspricht (van Domburg et al. 1996). Der letale Ausgang der Erkrankung ist in der Regel nicht durch den neuronalen Zerfall bedingt, sondern durch Infektionen des Respirations- oder Urogenital-Trakts, die als Folge der Bettlägerigkeit bzw. der Windel-/Katheterversorgung entstehen (Schelzke und Zerr 2010; Poser und Zerr 2002).

Die wichtigsten bzw. typischsten Symptome, die bei sCJK-Patienten auftreten, sind folgend tabellarisch zusammengefasst:

Symptome	Zu Beginn	Im Verlauf
Rasch progrediente Demenz (< 2 Jahre)	61%	97%
Cerebelläre Symptome	55%	87%
Visuelle/okkulomotorische Störungen	38%	58%
Extrapiramidalmotorische Symptome	15%	74%
Sensibilitätsstörungen	13%	16%
Myoklonien	11%	81%
Pyramidenbahnzeichen	8%	55%
Epileptische Anfälle	3%	12%

Tabelle 4: Klinische Symptome zu Beginn und im Verlauf der sCJK nach Auswertung der Daten von 725 Patienten mit sicherer und wahrscheinlicher sCJK (nach Poser und Zerr 2002; Zerr 2009) (*Mehrfachnennungen möglich*)

#### 1.4.2 Liquordiagnostik

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung des bei CJK-Patienten auftretenden Krankheitsbildes wird in der Regel eine Liquorpunktion durchgeführt. Diese ist die sensitivste und zugleich am wenigsten spezifische apparative Diagnostik. Die Routineparameter (wie Zellzahl, Proteingehalt, Laktat, Albumin, oligoklonale Banden, Immunglobuline) sind meist unauffällig; lediglich leichte Abweichungen von der Norm sind beobachtet worden<sup>3</sup>. In aller Regel sollten auffällige Werte an eine Differentialdiagnose denken lassen (Green et al. 2007; Jacobi et al. 2005; DGLN Leitlinien der Liquordiagnostik 2008; Poser et al. 2000; Zerr et al. 2012).

<sup>3</sup> vor allem im Sinne von Funktionseinschränkungen der Blut-Hirn-Schranke; nur vereinzelt wurde bei CJK-Patienten von milder Pleozytose, oligoklonalen Banden oder intrathekalen Immunglobulinen berichtet (Green et al. 2007; Jacobi et al. 2005; DGLN Leitlinien der Liquordiagnostik 2008; Poser et al. 2000)

Unterstützt wird die klinische Verdachtsdiagnose einer CJK durch den Nachweis abnorm erhöhter sogenannter Destruktionsmarker, also neuronaler und astrozytärer Proteine im Liquor. Hierzu gehören neben den in den Diagnosekriterien enthaltenen *Proteinen 14-3-3* auch das *Tau-Protein*, das *phosphorylierte Tau-Protein*, die *NSE* und das *Protein S 100b* (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Zerr et al. 2000a; Poser et al. 2000; Otto et al. 2002). Darüber hinaus hat sich eine neue Methode zum direkten Nachweis des pathologischen Prionproteins klinisch etabliert, die so genannte *RT-QuIC* (*real-time quaking-induced conversion*). Einzelheiten über die einzelnen Testverfahren finden sich im Anhang (→A - 1.2).

### 1.4.3 Elektroencephalographie (EEG)

Jahrzehntelang war die EEG die wichtigste apparative Untersuchungsmethode in der Diagnostik der CJK (Masters et al. 1979). Heute liefern vor allem die moderne Liquordiagnostik und Bildgebung (besonders cMRT) die wichtigsten Befunde in der CJK-Diagnostik (Zerr et al. 2009; Chohan et al. 2010), denn die CJK-typischen triphasischen Wellen im EEG treten meist nur in einer bestimmten Krankheitsphase und nicht bei allen Patienten auf: Insgesamt zeigen sich bei ca. 66% der Patienten im Krankheitsverlauf CJK-typische EEG-Veränderungen (Zerr et al. 2000a). Sensitivität und Spezifität dieser Methode betragen um 75%, wobei die Angaben je nach Autor und Methode<sup>4</sup> stark variieren (50% bis 100%) (Zerr et al. 2000a; Steinhoff et al. 1998). Für weitere Einzelheiten siehe Anhang (→A - 1.3).

Steinhoff und seine Kollegen formulierten 1996 die folgenden Kriterien für die Morphologie CJK-typischer PSWCs (*periodic sharp wave complexes*), auch in Abgrenzung zu anderen neuropathologischen Krankheitsbildern<sup>5</sup> (Steinhoff et al. 2004):

- Strikt periodische cerebrale Potentiale (wichtigstes Merkmal)
- mehrheitliche Dauer zwischen 100 und 600ms
- Frequenz 0,5-2/s
- generalisierte oder lateralisierte Komplexe
- mindestens fünf repetitive Intervalle mit einer Dauer, die sich weniger als 500ms unterscheidet (um semiperiodische Aktivität auszuschließen)

### 1.4.4 Cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Bei der sporadischen CJK werden häufig diagnostische cMRT-Untersuchungen durchgeführt, die typische Befunde ergeben (Finkenstaedt et al. 1996; Schröter et al. 2000; Urbach et al. 2001; Urbach et al. 1998).

Die Magnetresonanztomographie (oder nach dem Funktionsprinzip der Kernspinnresonanz auch Kernspintomographie genannt) ist ein hochauflösendes Bildgebungsverfahren, das, je nach Wichtung, die Darstellung einer Vielzahl von Parametern (z. B. Relaxationszeiten, Protonendichte, Diffusion, Perfusion, Fluss) erlaubt. Im Gegensatz zur CT kann sie somit detaillierte Informationen über Struktur und Funktion des untersuchten Gewebes liefern (Bendszus et al. 2008). Dies macht sie zu einem wichtigen Instrument

---

<sup>4</sup> Bedingungen für eine standardisierte optimierte EEG-Ableitung waren in den verschiedenen Studien nicht immer gegeben (wie z. B. wiederholte Ableitungen, Einbeziehung externer Stimuli (wie akustischer oder visueller Reize), Weckreize bei vigilanzgeminderten Patienten, bipolare Montage unter Berücksichtigung der Mittellinie, Referenzableitungen zu mittellinienfernen Elektroden (z. B. Ohrelektroden) oder polygraphische Mitregistrierung von EMG und EKG)

<sup>5</sup> wie Morbus Alzheimer, vaskuläre/inflammatorische/neurodegenerative Encephalopathien oder andere Ursachen

in der Diagnostik der CJK – zum einen, da die Darstellung CJK-typischer Veränderungen möglich ist und zum anderen, weil sie wichtige differentialdiagnostische Hinweise liefert. Bereits 1988, gut 15 Jahre nach Weiterentwicklung der MRT zum bildgebenden Verfahren durch Lauterbur<sup>6</sup> (1989), wurden CJK-Fälle mit Signalsteigerungen im cMRT beschrieben. Diese zeigten sich in Hirnregionen, die post mortem CJK-typische Veränderungen, nämlich Spongiose, Gliose und Zellverlust aufwiesen (Gertz et al. 1988). Im Gegensatz zu der Vermutung von Gertz und seinen Kollegen, dass sich cMRT-Veränderungen bei CJK-Patienten erst in einer späten Krankheitsphase manifestieren, fand die Arbeitsgruppe von Röther bereits cMRT-Veränderungen, bevor sich die CJK-typische Symptomatik entwickelte (Gertz et al. 1988; Röther et al. 1992). Im CT finden sich bei CJK-Patienten keine Auffälligkeiten oder allenfalls, wie auch im cMRT sichtbar, Zeichen der entstehenden Hirnatrophie (Gertz et al. 1988; Gálvez und Cartier 1984).

### ***T2-Wichtung***

Die ersten Studien zur Nützlichkeit der cMRT in der Diagnostik der CJK wurden anhand T2-gewichteter Bildgebung durchgeführt. Diesbezüglich beschrieben Gertz et al. (1988) erstmals hyperintense Basalganglien im T2-gewichteten cMRT als charakteristisch für die sCJK. Dazu passend fanden Finkenstaedt et al. (1996) in einer Studie über 29 Patienten in 79% T2-Signalsteigerungen in Nucleus caudatus und Putamen (bei unauffälligem T1-gewichteten Bild).

In zwei größeren Studien wurde für CJK-typische T2-Hyperintensitäten der Basalganglien eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 93% (Schröter et al. 2000)<sup>7</sup> bzw. 63% Sensitivität und 88% Spezifität (Meissner et al. 2004)<sup>8</sup> ermittelt. Zudem fanden Schröter et al. (2000) vereinzelt Signalanhebungen im Thalamus (7,4%) und/oder cortical (v. a. am Occipitalpol (4,3%)). Auch viele andere Autoren beschreiben bei CJK-Patienten T2-Hyperintensitäten vor allem in den Basalganglien, nur selten auch in Thalamus oder Cortex (Milton et al. 1991; Röther et al. 1992; Barboriak et al. 1994; Uemura et al. 2002).

### ***FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) und DWI (diffusion weighted image)***

Mit der Entwicklung sensitiverer MRT-Techniken wie FLAIR und DWI, konnten hyperintense Basalganglien und Signalsteigerungen in Cortex und anderen Hirnregionen (Thalamus, Hippocampus, Cerebellum und Mesencephalon) deutlich häufiger beobachtet werden (Bahn et al. 1997; Kallenberg et al. 2006; Kropp et al. 2000; Satoh et al. 2007; Meissner et al. 2008; Tschampa et al. 2007b). Die Sensitivität liegt hier bei 92% bis 96% (Shiga et al. 2004; Tschampa et al. 2003), einige Studien berichten sogar von bis zu 100% Sensitivität (Bahn und Parchi 1999; Demaerel et al. 2003).

Betreffend die Spezifität ist zu beachten, dass sich cerebrale Hyperintensitäten im cMRT auch in anderen Zusammenhängen nachweisen lassen, wie bei entzündlichen, neoplastischen, neurodegenerativen, vaskulären und psychiatrischen Grunderkrankungen. Epileptische Geschehen und cerebrale Hypoxie sehen vor allem corticalen CJK-typischen Veränderungen mitunter recht ähnlich (Krasnianski et al. 2004; Meissner et al. 2004). Metabolisch-toxische oder autoimmunologische Prozesse verursachen zumeist

---

<sup>6</sup> dafür erhielt er den Nobelpreis für Medizin im Jahre 2003 zusammen mit Sir Peter Mansfield

<sup>7</sup> Fall-Kontroll-Studie mit 162 CJK-Patienten (sichere oder wahrscheinliche CJK) und 58 Kontrollen

<sup>8</sup> Studie mit 219 CJK-Verdachtsfällen, davon 94 sichere und 59 wahrscheinliche CJK-Fälle sowie 66 Fälle, bei denen sich eine andere Diagnose als CJK ergab



symmetrische Signalsteigerungen in den Basalganglien, während bei der CJK in der Regel (wenn auch oft dezent), eine Asymmetrie zu beobachten ist (Schröter et al. 2000). In der Routine sind fragliche Fälle aber durch gute Differentialdiagnostik und geübte Beurteiler meist gut von CJK-Verdachtsfällen abzugrenzen, weshalb die Spezifität je nach Autor und Patientenkollektiv zwischen 88% (Meissner et al. 2004; Tschampa et al. 2005) und 94% (Shiga et al. 2004) bis hin zu 96% (Tschampa et al. 2007a) variiert.

### DWI

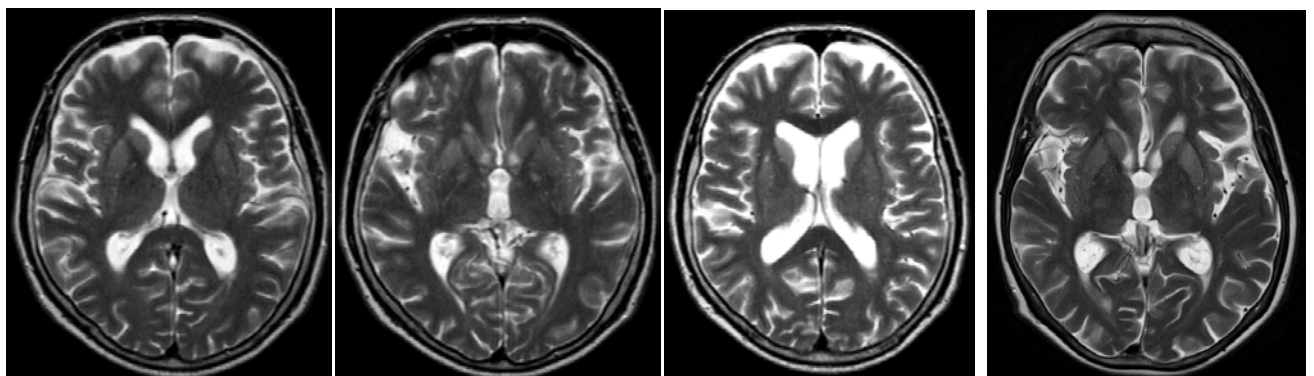
In mehreren Studien zeigte sich die DWI als sensitivste Wichtung für die Detektion von CJK-typischen cMRT-Veränderungen, besonders in Bezug auf corticale Hyperintensitäten (Ukisu et al. 2005; Young et al. 2005; Kallenberg et al. 2006; Zerr et al. 2009). Letztere wurden in der DWI-Wichtung meist sogar häufiger beschrieben als Hyperintensitäten der Basalganglien (Krasnianski et al. 2004; Caobelli et al. 2015). Passend dazu zeigten sich in einer Metaanalyse über 34 Studien zu bildgebenden Verfahren in der Diagnostik der CJK (insgesamt 945 Patienten) corticale DWI-Hyperintensitäten in rund 82%, in den Basalganglien in rund 70% sowie in rund 30% thalamisch (Caobelli et al. 2015). Insgesamt finden sich bei etwas mehr als zwei Drittel der sCJK-Patienten hyperintense Basalganglien und Cortex, bei knapp einem Drittel rein corticale Auffälligkeiten und bei sehr wenigen Patienten auf die Basalganglien beschränkte cMRT-Auffälligkeiten (Young et al. 2005; Meissner et al. 2008).

Trotz der besonders mit der DWI-Wichtung erreichten hohen Sensitivität, Spezifität und Urteilerübereinstimmung (Vitali et al. 2011; Demaerel et al. 1999), ist die cMRT erst seit 2009 in die Diagnosekriterien der sporadischen CJK aufgenommen<sup>9</sup> (→Kapitel 3.1.1). Als bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität ergaben sich für die sCJK folgende Kriterien für ein typisches cMRT (Zerr et al. 2009; Krasnianski et al. 2008b):

#### Signalsteigerung in DWI- und/oder FLAIR-gewichteten MRT-Aufnahmen

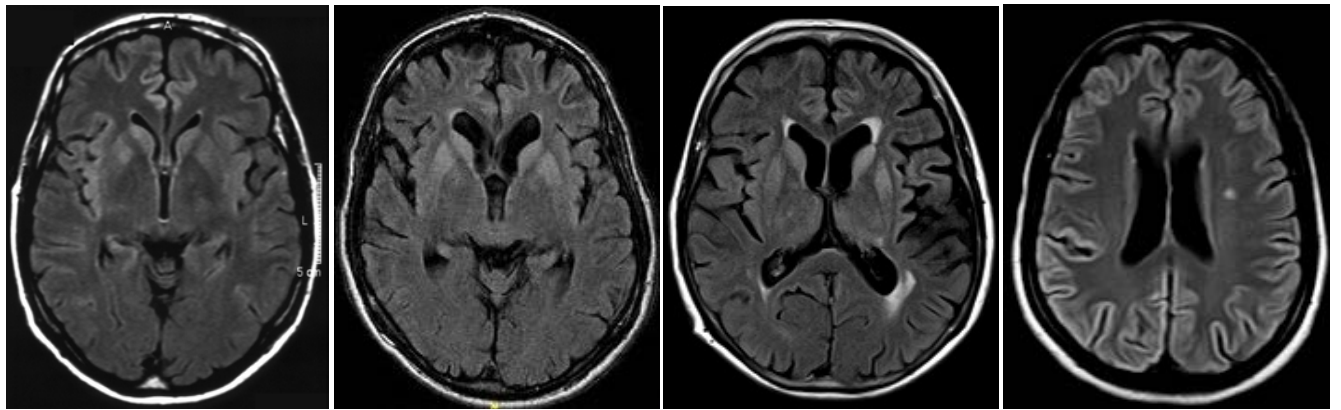
- in Nucleus caudatus und Putamen und/oder
- in mindestens zwei corticalen Regionen (temporal-parietal-occipital)

Abbildung 3: CJK-typische cMRT Aufnahmen in den verschiedenen Wichtungen

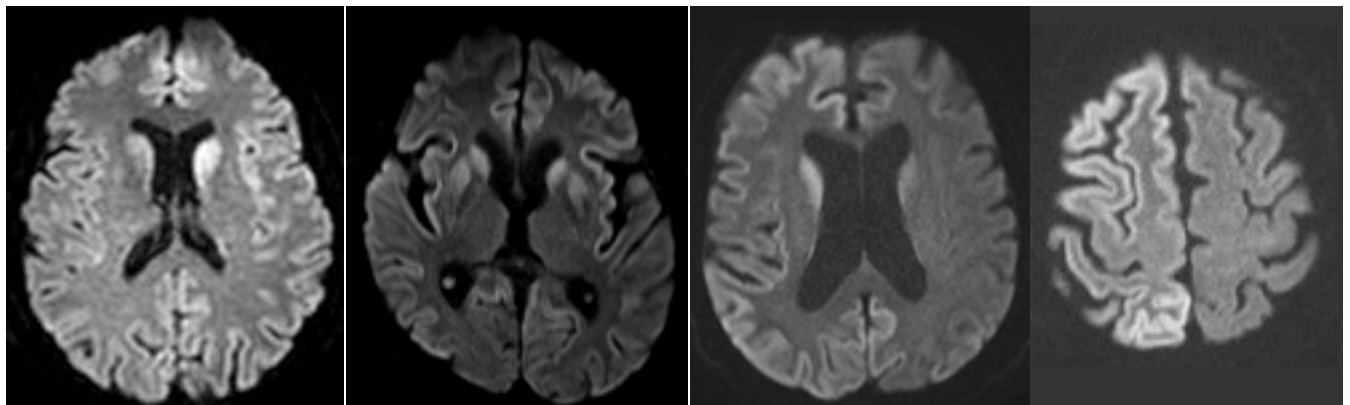


T2

<sup>9</sup> während das Pulvinar Sign (→Anhang A - 1.1) in den vCJK-Diagnosekriterien bereits seit 2000 ein wichtiger Bestandteil ist



FLAIR



DWI

*Beispielbilder von Studienpatienten des NRZ für TSE; es liegt eine Einwilligung zur Nutzung und wissenschaftlichen Veröffentlichung vor →Kapitel A - 4 im Anhang*

## 1.5 Klassifikation der sporadischen CJK in verschiedene Subtypen

Der Verlauf der Symptomatik ist interindividuell zum Teil sehr unterschiedlich. Es gibt schnellere und langsamere Verläufe, initial zeigen manche Patienten vor allem Demenz, manche Sehstörungen und manche Bewegungsstörungen. Ebenfalls findet sich interindividuelle Variabilität in Bezug auf die additive Diagnostik bei der CJK (wie Liquordiagnostik, EEG, cMRT, neuropathologische Untersuchung) (Zou und Gambetti 2013).

Historisch wurden die CJK-Fälle aufgrund der unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder sowie neuropathologischen Funde in verschiedene Formen klassifiziert (Parchi et al. 1999a; Meyer et al. 1954; Brownell und Oppenheimer 1965). So wurde schon in der Zeit der Entdeckung der CJK von verschiedenen Ärzten über unterschiedlich verlaufende „eigenartige“ Erkrankungen berichtet: Creutzfeldt (1920) und Jakob (1920) berichten z. B. über eine Verlaufsform mit frühen extrapyramidal-motorischen Symptomen, während Heidenhain (1929) eine Form mit frühen Sehstörungen und occipitalen Kopfschmerzen nach einem Prodromalstadium beschreibt. Auch über neuropathologische Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen wurde damals schon berichtet (Bergener und Gerhard 1967). Diese Unterschiede führten initial zu einer unterschiedlichen Namensgebung der verschiedenen Verlaufsformen der sCJK, z. B. „Heidenhain-Variante“ (Kropp et al. 1999, vergleiche Tab. 5).

Später fand man heraus, dass diese Unterschiede in Symptomatik und Diagnostik mitunter auf einem genetischen Polymorphismus des Prionproteingens (PRNP) am Codon 129 basieren sowie auf den verschiedenen Ausprägungsformen des pathologischen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup> Typ 1 und 2 →Kapitel 1.2.2) (Parchi et al. 1996).

### **Polymorphismus am Codon 129**

Das Codon 129 des PRNP zeigt einen Polymorphismus kodierend für die Aminosäuren Methionin (M) oder Valin (V) (Owen 1994), was aufgrund der Diploidie des menschlichen Chromosomensatzes folgende Kombinationsmöglichkeiten ergibt: Homozygotie für Methionin oder Valin (MM oder VV) sowie Heterozygotie (MV) bei Kombination beider Basen (Cali et al. 2006). Dieser Polymorphismus ist in der Normalbevölkerung unterschiedlich verteilt. Auffällig ist, dass das Verteilungsmuster bei CJK-Patienten von der normalen Verteilung abweicht; so findet sich bei CJK-Patienten überdurchschnittlich häufig eine MM-Homozygotie. Scheinbar haben also Menschen mit einem MM-Genotyp am Codon 129 ein erhöhtes Risiko an einer sporadischen CJK zu erkranken (→Abb. 4). Im Hinblick auf eine vCJK scheint diese Basenpaarung sogar ein absoluter Risikofaktor zu sein, da bisher alle getesteten vCJK-Patienten diese aufwiesen. (Alperovitch et al. 1999; Palmer et al. 1991; Krasnianski et al. 2004).

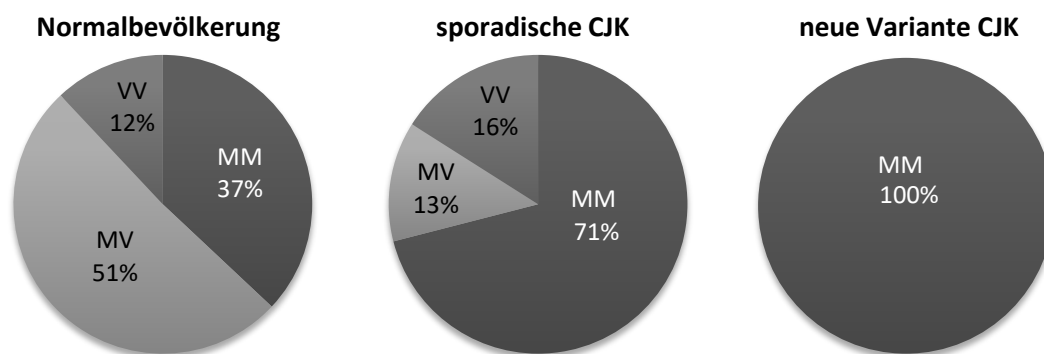


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus am Codon 129 (nach Parchi et al. 1999a; Alperovitch et al. 1999; Krasnianski et al. 2004). Der Vollständigkeit halber ist hier die Häufigkeitsverteilung des Codon 129-Polymorphismus bei vCJK-Patienten mit aufgeführt.

### **sCJK-Subtypen**

Aus der Kombination der verschiedenen Genotypen an Codon 129 mit den zwei Prionprotein-Typen ergeben sich 6 mögliche Kombinationen (MM  $\frac{1}{2}$ , VV  $\frac{1}{2}$ , und MV  $\frac{1}{2}$ ). Wie diesbezüglich die Häufigkeiten verteilt sind, ist in →Abb. 5 zusammengefasst. Zum Beispiel findet sich das PrP<sup>Sc</sup> Typ 2 häufig bei Valin-homozygoten Patienten, während das PrP<sup>Sc</sup> Typ 1 überwiegend bei Methionin-homozygoten anzutreffen ist, wobei letztere molekulargenetische Form (also MM1) den insgesamt deutlich größten Anteil ausmacht (Parchi et al. 1999b).

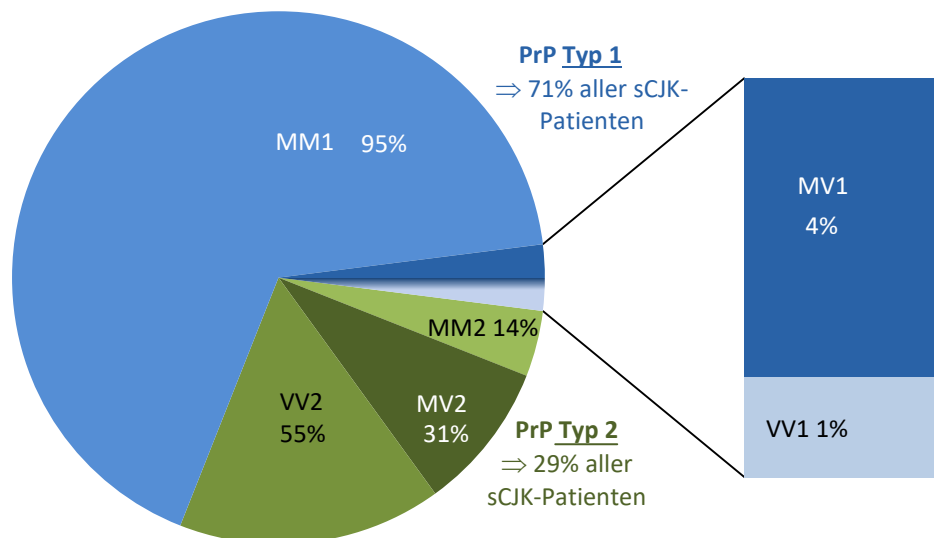


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Prionprotein-Typen in Bezug auf das Codon 129 (nach Parchi et al. 1999a; Alperovitch et al. 1999)

Die im Diagramm angegebenen relativen Werte nennen den Anteil an allen sCJK-Patienten mit Prionprotein Typ 1 (in blau dargestellt) bzw. 2 (in grün dargestellt); gerundete Werte. Es sind auch Patienten eingeschlossen, die beide Prionproteintypen aufweisen (siehe dazu →Kapitel A - 1.5 im Anhang)

CJK-Patienten mit verschiedenen molekularen Subtypen zeigen unterschiedliche Verteilungsmuster der Signalalterationen im cMRT (Meissner et al. 2009a): Während sich zum Beispiel bei den Subtypen MV2, VV2 und MM1 häufig Hyperintensitäten der Basalganglien nachweisen lassen, finden sich bei VV1-, MV1- und MM2-Patienten vermehrt corticale cMRT-Hyperintensitäten.

In Zusammenschau der Besonderheiten des klinischen Verlaufs, der neuro-histopathologischen Befunde sowie der Befunde aus apparativer Diagnostik ergibt sich das in →Tab. 5 dargestellte Bild.

Historisch und aufgrund histopathologischer Merkmale werden die Subtypen MM1 und MV1 meist als ein Subtyp zusammengefasst, daher auch in dieser Arbeit. Ebenso gleichen sich Symptomatik und die Befunde additiver Diagnostik (EEG, cMRT und Liquordiagnostik). Demgegenüber wird aufgrund der Unterschiedlichkeit in Klinik und additiver Diagnostik der MM2-Typ in zwei Formen unterteilt, nämlich MM2c für cortical und MM2t für thalamisch, auf Basis der Verteilungsmuster der neuropathologischen Veränderungen. Auch die weiteren diagnostischen Parameter und die klinische Symptomatik unterscheiden sich deutlich (Kropp et al. 1999; Alperovitch et al. 1999; Cali et al. 2006; Parchi et al. 1999a; Zerr et al. 2000b).

	<u>Subtyp</u> (% Fälle**)	<u>Alter</u> * <i>in Jahren</i> <u>Krankheitsdauer</u> # <i>in Monaten</i>	<u>symptomatische</u> <u>Besonderheiten</u>	<u>Liquor</u>	<u>neuropathologischen Besonderheiten</u>	<u>EEG</u>	<u>cMRT</u>	<u>Historische</u> <u>Klassifikation</u>
häufig	MM/ MV1 (70%)	65 (31-82) 4 (1-18)	Demenz, corticale Sehstörungen, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer	14-3-3 +++ Tau +++	Ausgeprägte spongiforme Schädigung mit kleinen Vakuolen corticostriatal-thalamisch und cerebellär mit Betonung des occipitalen Cortex, PrP- Ablagerungen vom synaptischen Typ	typisch (PSWC)	+++ Striatum +++ Cortex + Thalamus	Myoklonische /Heidenhain Variante
	VV2 (16%)	61 (40-76) 7 (3-18)	Ataxie zu Beginn, späte Demenz, mittlere Krankheitsdauer	14-3-3 +++ Tau +++	Spongiforme Veränderungen mit kleinen und mittleren Vakuolen vor allem im subcorticalen Grau und mitunter in den tiefen Rindenschichten, Neocortex eher selten betroffen cerebelläre Atrophie, plaqueartige sowie perineuronale PrP- Ablagerungen	AV	+++ Striatum ++ Cortex ++ Thalamus	Kuru-plaques Variante
	MV2 (9%)	64 (53-76) 12 (4-27)	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer	14-3-3 (+) Tau (+)	corticale und subcorticale Pathologie mit plaqueartigen PrP-Ablagerungen und, Amyloid- (>>Kuru<<-) Plaques v. a. im Cerebellum	AV	+++ Striatum, ++ Cortex, ++ Thalamus	Ataxische Variante
selten	MM2t [sFI] (2%)	52 (36-71) 16 (8-24)	Insomnie, Dysautonomie zu Beginn, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	14-3-3 norm. Tau normal	Atrophie des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen oder fokal ausgeprägt sein	AV	selten auffällig + Thalamus	Thalamische Variante
	MM2c (2%)	64 (49-77) 16 (9-36)	progrediente Demenz für mehrere Monate	14-3-3 (+) Tau (+)	Spongiforme Degeneration mit großen konfluierenden Vakuolen corticostriatal und perivakuolären PrP-Ablagerungen		+++ Cortex (meist isoliert) + Striatum (+) Thalamus	nicht etabliert
	VV1 (1%)	44 (19-55) 21 (17-42)	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidalmotorische Störungen	14-3-3 ++ Tau ++	Spongiose mit mittleren Vakuolen, Gliose und Nervenzellverlust. Stark betroffen sind Cortex > BG unter Aussparung des Hirnstamms und des Cerebellums	AV	+++ Cortex + Striatum	nicht etabliert

Tabelle 5: Phänotypische Charakteristika der sCJK-Subtypen (nach Zou und Gambetti 2013; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Schelzke und Zerr 2010; Zerr et al. 2009; Gmitterová et al. 2009; Meissner et al. 2009a; Meissner et al. 2009b; Heinemann et al. 2007a; Krasnianski et al. 2004; Zerr et al. 2000b; Parchi et al. 1999a; Brownell und Oppenheimer 1965; Zerr und Bäh 2008; Meissner et al. 2005; Senske 2015)

\*\*Anteil an allen sCJK-Fällen, \*medianes Alter bei Symptombeginn in Jahren mit (min-max), # mediane Krankheitsdauer in Monaten (min-max), sFI = sporadic fatal insomnia, AV = Allgemeinveränderungen, PSWC = periodic sharp wave complexes, +++ sehr stark erhöht/sehr häufig, ++ stark erhöht/häufig, + erhöht/häufig, (+) kaum/erhöht selten, norm. = normal

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Die Symptomatik der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) umfasst ein breites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Symptomen. Der Verlauf der Erkrankung und die Symptomatik können dabei interindividuell variieren. Beispielsweise treten bei sCJK-Patienten häufig Bewegungsstörungen auf, die sich bei verschiedenen Erkrankten einseitig oder beidseitig (symmetrisch oder asymmetrisch) ausprägen können. Bei anderen Patienten stehen dagegen eher Symptome wie Demenz oder Sehstörungen im Vordergrund.

Ein wichtiges diagnostisches Mittel bei der sCJK ist die cMRT. Hier finden sich bei den meisten Patienten typische Signalveränderungen (→Kapitel 1.4.4). Auch diese sind interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Zum Beispiel ist bei einigen Patienten die graue Substanz bilateral betroffen, bei anderen nur unilateral. Dabei können allein oder kombiniert bestimmte corticale Areale (z. B. frontaler, parietaler und occipitaler Cortex), die Basalganglien oder auch der Thalamus betroffen sein.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine mögliche Korrelation zwischen den klinischen Symptomen und den Veränderungen in der cMRT zu untersuchen. Auf diese Weise kann eine bessere Einordnung und Einbindung des cMRT-Bildes in Bezug auf die Symptomatik ermöglicht werden. Zudem kann so mehr Klarheit geschaffen werden in Bezug auf den Ursprung von cMRT-Signalveränderungen.

Korrelieren Symptomatik und cMRT, wäre dies ein Hinweis dafür, dass den bei CJK-Patienten im cMRT-Bild auffälligen Läsionen eine funktionsbeeinträchtigende Zellschädigung zugrunde liegt. Eine nicht bestehende Korrelation könnte bedeuten, dass die mittels cMRT sichtbaren typischen Läsionen nicht auf ein funktionell relevantes histopathologisches Korrelat zurückzuführen sind. Ebenso ist denkbar, dass eine fehlende Korrelation durch einen fehlenden zeitlichen Zusammenhang bedingt ist.

In anderen Studien wurde bereits eine Korrelation beschrieben zwischen histopathologischen Auffälligkeiten und cMRT-Befund bzw. histopathologischem Befund und Symptomatik (Bahn und Parchi 1999; Russmann et al. 2005; Gertz et al. 1988; Urbach et al. 1998; Mittal et al. 2002; Kropp et al. 1999; Parker et al. 2014). In diesen Arbeiten bleibt allerdings der zeitliche Aspekt unberücksichtigt, nämlich dass das Auftreten von Symptomen und auch die cMRT-Diagnostik im klinischen Alltag deutlich vor der histopathologischen Diagnostik stattfinden (→Kapitel 3.1.5). Um einen möglichst direkten Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die zeitliche Komponente im Krankheitsverlauf gelegt.

## 3 Material und Methoden

Seit Juni 1993 werden im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen alle in Deutschland auftretenden Fälle einer CJK prospektiv erfasst. Nach Möglichkeit findet ein Besuch vor Ort durch einen Studienarzt statt (in der Klinik, Pflegeeinrichtung oder beim Patienten zu Hause), um eine bessere Einschätzung des Falles (Anamnese, klinische Untersuchung, eventuell Blutabnahme) zu ermöglichen. Hierbei werden die Angehörigen über wichtige Fakten bezüglich der CJK informiert sowie eventuelle Fragen geklärt.

Eine derartige epidemiologische Arbeit findet in vielen europäischen und nicht-europäischen Ländern in ähnlichen Zentren statt, z. B. in Österreich (Österreichisches Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionen-Erkrankungen (ÖRPE) in Wien), Großbritannien (*The National CJD Research & Surveillance Unit* (NCJDRSU) in Edinburgh) oder Argentinien (*Centro de Referencia de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles* in Buenos Aires).

### 3.1 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

#### 3.1.1 Diagnosekriterien der sporadischen CJK

Bereits in den späten 1970er Jahren wurden erstmals Diagnosekriterien formuliert, aus klinischen Beobachtungen und der damals verfügbaren apparativen Diagnostik, nämlich dem EEG (Masters et al., 1979). Diese wurden auf Basis von neueren Forschungen weiterentwickelt und zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie die Liquordiagnostik und später die cMRT hinzugefügt. Seither erreichen die Diagnosekriterien für die Klassifikation einer wahrscheinlichen sCJK eine Sensitivität von 98% (im Gegensatz zu 92% vor der Addition der cMRT) (Zerr et al. 2009). Die Diagnosestellung anhand dieser Kriterien wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012) und auch international von der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1998) empfohlen.

Anhand der Diagnosekriterien kann eine **mögliche**, **wahrscheinliche** und **sichere** sCJK klassifiziert werden (→Tab. 6). Die Diagnosestellung einer *möglichen* sCJK kann aufgrund einer bestimmten Symptomkonstellation erfolgen (siehe unten), bei der *wahrscheinlichen* sCJK ist zusätzliche apparative Diagnostik (Liquordiagnostik/EEG/cMRT) erforderlich. Eine *sichere* Diagnose der sCJK kann nur anhand einer neuropathologischen Untersuchung gestellt werden (→Kapitel 3.1.5). Derartige Diagnosekriterien existieren auch für die genetische, die iatrogene und die neue Variante CJK, siehe dazu (WHO 1998; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network 2010).

Die aktuellen Diagnosekriterien empfehlen das folgende Vorgehen:

<b>Erweiterte Klassifikationskriterien der sporadischen CJK</b>	
(DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; WHO 1998; Zerr et al. 2009; European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network 2010)	
	*( < 2 Jahre)
<b>① Klinisch</b> (Krankheitsverlauf < 2 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoklonien</li> <li>• cerebelläre Symptome und/oder corticale Sehstörungen</li> <li>• pyramidale und/oder extrapyramidale Zeichen</li> <li>• Akinetischer Mutismus</li> </ul>	<b>Mögliche sCJK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progressive Demenz* und</li> <li>• zwei von ①</li> </ul>
<b>② Apparative Diagnostik:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSWCs (<i>periodic sharp and slow wave complexes</i>) im EEG</li> <li>• 14-3-3 Nachweis im Liquor</li> <li>• Signalsteigerung in den Basalganglien und/oder in mindestens zwei corticalen Regionen (temporal-parietal-occipital) im cMRT (DWI und/oder FLAIR)</li> </ul>	<b>Wahrscheinliche sCJK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progressive Demenz* und</li> <li>• zwei von ① und</li> <li>• mindestens eins von ②</li> </ul>
	<b>Sichere sCJK</b> Neuropathologische Diagnose

Tabelle 6: Klassifikationskriterien der sCJK

### 3.1.2 Liquordiagnostik

Bei den untersuchten Patienten wurde eine Liquorpunktion durchgeführt und eine Liquorprobe in das Referenzlabor des NRZ für TSE geschickt zur Untersuchung auf Destruktionsmarker (→Kapitel 1.4.2).

Der Liquor aller Patienten wurde mittels Western Blot auf die Proteine 14-3-3 getestet, nach dem von Zerr et al. (1997) beschriebenen Verfahren. In einigen Fällen erfolgte mithilfe eines standardisierten ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) die Bestimmung zusätzlicher Liquor-Parameter bzw. Liquor-Destruktionsmarker: Tauproteine (Innogenetics, Ghent, Belgium; Referenzwert Gesamt-Tau 420 pg/ml, Phospho-Tau 61 pg/ml), NSE (Dia Sorin Saluggia, Vercelli, Italien; Referenzwert 35 ng/ml) und Protein S100b (Dia Sorin Saluggia Vercelli, Italien; Referenzwert 4,2 ng/ml). Bezüglich des Gesamt-Tauproteins wurden als „positiv“ alle Werte ab einem empirisch gesetzten cut-off Wert von 1300 pg/ml<sup>10</sup> bewertet (nach Reiber und Uhr 2011; Otto et al. 2002; Otto et al. 1997; Cepek et al. 2005). Die Messwerte für Phospho-Tau, NSE und S100b gingen nur informativ in die Analyse ein.

Blutig tingierte Proben wurden aufgrund von möglicher falsch positiver Bestimmung vor allem der Proteine 14-3-3 aussortiert. Die Routine-Liquorparameter wie Zellzahl, Proteingehalt, Laktat, Albumin, oligoklonale Banden, Immunglobuline der eingeschlossenen Patienten wurden von den behandelnden Kliniken erhoben und den Studienärzten im NRZ zur Mitbeurteilung und kontextuellen Auswertung mitgeteilt.

### 3.1.3 EEG

Im Rahmen der Diagnostik der CJK wurden bei den meisten Patienten EEG-Untersuchungen durchgeführt, welche den Ärzten des NRZ auszugsweise in ausgedruckter Form zur Mitbeurteilung zur

<sup>10</sup> Bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. dem Morbus Alzheimer kann das Gesamt-Tauprotein auf Werte um 900 pg/ml ansteigen. In Abgrenzung dazu ist dieser Liquormarker bei CJK-Patienten in der Regel deutlich höher (Llorens et al. 2015; Stoeck et al. 2012; Kaerst et al. 2014).



Verfügung standen. Die Bewertung erfolgte nach den Steinhoff-Kriterien (→Kapitel 1.4.3, Steinhoff et al. 2004) durch einen Studienarzt des NRZ. Zusätzlich wurden allgemeine EEG-Befunde im Sinne von Allgemeinveränderungen (Unregelmäßigkeiten des Kurvenbildes, Grad der diffusen Verlangsamung) berücksichtigt. Um die Urteilerübereinstimmung zu gewährleisten, wurden zufällig ausgewählte Beispiele durch einen zweiten Studienarzt bewertet. Alle EEGs wurden außerdem in Fallkonferenzen besprochen. Die EEGs wurden in drei Kategorien eingeteilt:

- CJK-typische periodisch generalisierte triphasische Wellen
- vereinzelt triphasische Wellen, nicht periodisch generalisiert
- Allgemeinveränderungen

### 3.1.4 Cerebrale MRT

Bei allen Patienten wurde mindestens eine diagnostische cMRT durchgeführt, in zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnosestellung der CJK. Diese wurde im behandelnden Krankenhaus durchgeführt, mit MRT-Scannern unterschiedlicher Hersteller und unterschiedlicher Feldstärken (0,5-3 Tesla). Die angefertigten Bilder lagen zur Mitbeurteilung im NRZ vor (überwiegend als CD oder in einigen Fällen als Hard copy), genauso wie die Zustimmung des gesetzlichen Betreuers zur Nutzung zu Forschungszwecken (→Anhang A - 4). In einigen Fällen sind mehrere cMRT-Untersuchungen durchgeführt worden – dann wurden die Aufnahmen analysiert, die zeitlich am dichtesten am Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik lagen.

Die Auswertung erfolgte anhand eines standardisierten und in der CJK-Diagnostik und -Forschung etablierten Auswertungsbogens (→Abb. 43 im Anhang A - 1.4). Bewertet wurden, soweit vorhanden, die T2-, die FLAIR- und die DWI-Wichtung, wobei mindestens die DWI-Wichtung vorhanden war (→Kapitel 3.2, Einschlusskriterien), da diese bei der CJK die sensitivste Gewichtung darstellt (→Kapitel 1.4.4).

Vor der eigentlichen Auswertung wurden die cMRTs hinsichtlich ihrer Qualität auf einer Skala von 1 bis 6 bewertet (1 = „*excellent*“, 6 = „*poor*“). Nur Patienten mit einem cMRT von mindestens ausreichender Qualität (mindestens 4) wurden eingeschlossen. Nebenbefundlich wurden auch Daten über das Vorhandensein von Atrophie und *white matter lesions* erhoben.

Die Bewertung hinsichtlich des Vorliegens von Hyperintensitäten erfolgte im Vergleich zu den isointensen, nicht betroffenen Hirnregionen. Für die regionale Einteilung der CJK-typischen Hyperintensitäten wurde unterschieden in sieben corticale Regionen (*frontaler, parietaler, temporaler* und *occipitaler Cortex* sowie *Gyrus cinguli, Inselrinde* und *Hippocampus*), die *Basalganglien-Kerne* (Pallidum, Putamen und Nucleus caudatus) sowie den *Thalamus* (anterolateral, dorsomedial, Pulvinar). Das Kleinhirn (Cerebellum) wurde nicht in die Analyse bezüglich der Hyperintensitäten im cMRT einbezogen, da sich hier nur vereinzelt Signalalterationen zeigen.

### 3.1.5 Definitive Diagnostik

#### Genetische Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei einigen Patienten zum Ausschluss einer familiären Prionerkrankung anhand einer Blutprobe (Leukozyten) eine molekulargenetische Mutationsanalyse des Prionprotein-Gens (PRNP) durchgeführt. Hierbei wird das PRNP sequenziert und auf Mutationen untersucht.

Auch genetische Polymorphismen des PRNP wurden derart erfasst, wie der Polymorphismus an Codon 129, welcher große Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die Ergebnisse weiterführender Diagnostik hat (→Kapitel 1.5) (Parchi et al. 1999a).

#### Neuropathologische Diagnostik

Der Goldstandard in der CJK-Diagnostik ist die neuropathologische Untersuchung des Gehirns. Nur anhand von Gehirngewebeproben kann bei der sCJK eine Diagnosesicherung bzw. die Klassifikation als sichere CJK erfolgen. Dieses findet in der Regel im Rahmen einer Obduktion statt. Weitere Einzelheiten zu diesem Thema finden sich im Anhang (→ A - 2.1).

## 3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit setzt sich zusammen aus Patienten, die im Zeitraum von Anfang des Jahres 2000 bis Ende 2010 erkrankt sind. Alle Fälle konnten als nach den Klassifikationskriterien (→Kapitel 3.1.1) „sichere“ oder „wahrscheinliche“ sCJK eingestuft werden. Alle Fälle, bei denen eine andere Prionerkrankung als die sCJK nachgewiesen werden konnte (z. B. genetische oder übertragene Prionerkrankung, →Kapitel 1.3), wurden ausgeschlossen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen eine differentialdiagnostische Abgrenzung nicht gewährleistet werden konnte, nämlich Patienten mit anderen Grunderkrankungen, besonders solchen, die eine ähnliche Symptomatik wie eine sCJK hervorrufen können (z. B. Morbus Parkinson, Lewi-Körper-Demenz (DLB) oder vorbekannte Epilepsie) bzw. Patienten, bei denen eine andere Erkrankung vermutet wurde (z. B. aufgrund der Liquorparameter) sowie Patienten, bei denen sich in der cMRT Läsionen zeigten, die nicht im Zusammenhang mit der sCJK standen (z. B. Infarktresiduen oder Operationsnarben).

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, über die ausreichend Informationen betreffend Symptomatik und Verlauf der Erkrankung vorhanden waren.

Die daraus resultierenden **Einschlusskriterien** lauten wie folgt:

- Diagnose einer sicheren oder wahrscheinlichen sporadischen CJK
- kein Hinweis auf eine andere Form einer Prionerkrankung als sCJK (z. B. gCJK, GSSS, vCJK)
- kein Hinweis auf andere Erkrankungen
- Informationen zu Symptomatik und Krankheitsverlauf vorhanden
- Vorliegen eines cMRT mit mindestens DWI-Wichtung in ausreichend guter Qualität, das im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung steht (→Kapitel 1.4.4)

⇒ Alle Patienten, die nicht diesen Kriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen.

### 3.3 Auswahl der untersuchten Symptome mit neuroanatomischer Begründung

Das Gehirn lässt sich in unterschiedliche Bereiche einteilen, die verschiedene Funktionen ermöglichen. Generell wird die Funktion vor allem durch die zellkörperhaltigen Regionen (graue Substanz) ermöglicht, die sich vor allem im Neocortex befinden, aber auch in subcorticalen Kerngebieten, wie den Basalganglien oder dem Thalamus. Weitere Einzelheiten zu Aufbau und Gliederung des Gehirns finden sich im Anhang (→A - 2.2).

Welche Funktion welcher Hirnregion zugeschrieben werden kann, wissen wir von Patienten, die isolierte Schädigungen einer bestimmten Hirnregion erlitten haben (z. B. durch Ischämie oder Trauma (Kleist 1934) oder auch durch bildgebende Verfahren (v. a. SPECT, PET, funktionelle MRT), die durchgeführt wurden, während der Patient oder die Versuchsperson eine bestimmte Aufgabe bewältigte (Förstl 2005; Trepel 2008). Wichtig ist dabei, dass die funktionellen Untersuchungen keinen Hinweis darüber geben, ob die bei verschiedenen kognitiven Funktionen aktivierten Hirnbereiche bei Schädigung oder Ausfall zu einer Störung dieser kognitiven Funktion führen; beispielsweise gibt es in der rechten Hemisphäre Areale, die in der funktionellen cMRT beim Sprechen aktiv sind, jedoch deren Zerstörung (z. B. in der Tumorchirurgie) nicht zu Sprachstörungen (Aphasie) führt, wie es (wie wir seit Brocas Untersuchungen in 1961 wissen) bei denselben Arealen kontralateral der Fall wäre (Karnath und Thier 2012). Da in dieser Arbeit Symptome, also kognitive Funktionsausfälle untersucht werden sollen, wird daher vor allem das Läsionsmodell zurate gezogen, welches bereits 1934 aufgrund von Kriegserfahrungen beachtlich gut ausgereift war – der deutsche Neurologe und Psychiater Karl Kleist veröffentlichte 1934 zu diesem Thema sein Buch „Gehirnpathologie“, in dem er die durch Hirnverletzungen ausgelöste Symptomatik beschreibt (→Abb. 45 und Abb. 46 im Anhang A - 2.2) (Kleist 1934).

Es gibt Hirnregionen, für die eine eindeutige Zuordnung von kognitiven Funktionen möglich ist und andere, bei denen die Zuordnung von Funktionen schwierig ist, da es sich um sehr komplexe Funktionen handelt, die zu ermöglichen meist mehrere Regionen des Gehirns in Zusammenarbeit beansprucht. Deshalb folgend eine Auswahl von Hirnregionen, zu denen nach dem Läsionsmodell eindeutig bestimmte Symptome zugeordnet werden konnten, bzw. eine Auswahl von Funktionen, deren Zuordnung zu einer bestimmten Hirnregion in der Literatur ausreichend eindeutig vorbeschrieben ist.

#### 3.3.1 Frontaler Cortex

Das Frontalhirn macht mit ca. 30% einen relativ großen Teil des Neocortex<sup>4</sup> aus, nämlich den gesamten rostralen Anteil bis zum Sulcus centralis (Zentralfurche). Direkt anterior dieser Furche, der Brodmannarea 4 entsprechend (→Abb. 45 und Abb. 46 im Anhang A - 2.2), liegt der **Gyrus praecentralis**, die primär somatomotorische Rinde (oder auch Motorcortex →Abb. 6). Er ist v. a. für die Willkürmotorik und Feinmotorik zuständig und weist dabei somatotopische<sup>11</sup> Gliederung auf. Die von hier ausgehenden Pyramidenbahnen kreuzen im Hirnstamm bzw. auf Segmenthöhe. Eine Läsion im Motorcortex führt

---

<sup>11</sup> d.h. jede Körperregion, die von hier aus innerviert wird, ist an einer eigenen, bestimmten Stelle repräsentiert

daher kontralateral im betroffenen Körperareal zu einer schlaffen Parese sowie zu Hyperreflexie<sup>12</sup> bzw. Reflexdifferenz im Vergleich zur Gegenseite. Zusätzlich sind, durch die fehlende pyramidale Unterdrückung, Primitivreflexe, wie der Babinski-Reflex, wieder auslösbar<sup>13</sup>. Diese Reflexe werden daher auch als Pyramidenbahnzeichen bezeichnet (Trepel 2008; Obersteiner und Marburg 2013; Silbernagl und Lang 2013).

Dem Gyrus praecentralis liegt anterior der **prä- und supplementär motorische Cortex** an (auch als sekundär motorischer Cortex bezeichnet →Abb. 6), welcher Area 6 und zu Teilen Area 8 nach Brodmann entspricht. Diese Region hat bewegungsvorbereitende Funktion und dient sozusagen als Speicher von Bewegungsabläufen, die über den Motorcortex zur Ausführung kommen. Aus isolierter Schädigung resultiert hier Hypokinesie (Bewegungsarmut) vor allem der kontralateralen Seite (Trepel 2008).

Eine weitere vor allem motorische Region in der frontalen Rinde ist das nach dem französischen Chirurgen Pierre Paul Broca (1824-1880) benannte **motorische Sprachzentrum** (→Abb. 6), welches sich im Gyrus frontalis inferior befindet. Eine Schädigung in diesem Bereich, definitionsgemäß in der dominanten Hemisphäre<sup>14</sup>, führt zu einer sogenannten motorischen Aphasie<sup>15</sup>. Diese zeichnet sich, je nach Ausmaß, durch Wortfindungsstörungen, nichtflüssige Sprache (langsam, stockend, große Sprachanstrengung, zahlreiche Interjektionen (ähm)), Agrammatismus, Telegrammstil und phonematische Paraphasien<sup>16</sup> aus bis hin zu einem völligen Unvermögen zu sprechen. Das Sprachverständnis dagegen ist unbeeinträchtigt (Förstl 2005; Trepel 2008; Mayer 2014; Münte 2015; Poeck und Hartje 1982; Huber et al. 2013).

Rostral der prämotorischen Rinde liegt der **präfrontale Cortex** (→Abb. 6), der bis zur Innenfläche des Os frontale reicht. Diesem Teil des Gehirns wird eine herausragende Rolle für kognitive Leistungen wie dem Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis zugeschrieben sowie für exekutive Funktionen, also höhere soziale und geistige Leistungen des Menschen, wie Verhaltenssteuerung unter Integration kognitiver, emotionaler und motivationaler Aspekte zwecks Verhaltensoptimierung unter Berücksichtigung der Umwelt. Bei dem Begriff Frontallhirnsyndrom sind vor allem Symptome gemeint, die dem Funktionsausfall dieses Hirnareals zuzuschreiben sind. Die Symptome sind eine drastische Herabminderung der intellektuellen Fähigkeiten, des psychischen und motorischen Antriebs, der Ausdauer und Konzentrationsfähigkeit sowie Störungen des Sozialverhaltens:

Der frontoorbitale Anteil des präfrontalen Cortex' ist dabei entscheidend für das Sozialverhalten zuständig und übt vor allem hemmende Kontrolle auf andere Hirnbereiche aus. Bei Verletzungen oder

---

<sup>12</sup> Durch den Ausfall supraspinaler Innervation der zweiten Motoneurone (aufgrund der Schädigung des ersten Neurons bzw. der Pyramidenbahn) kommt es zu einer Steigerung deren Empfindlichkeit. Die myosynaptischen Dehnungsreflexe gewinnen so einen stärkeren Einfluss auf die Aktivität der  $\alpha$ -Neurone (Trepel 2008).

<sup>13</sup> im Erwachsenenalter wieder auslösbar – im Säuglings- und Kleinkindalter ist das Babinski-Zeichen physiologisch

<sup>14</sup> bei Rechtshändern links und umgekehrt

<sup>15</sup> a-phasis (gr.) = ohne Sprache

<sup>16</sup> von griechisch para = daneben, phasis = Sprache → Verwechslung, Auslassen, Hinzufügen und Umstellung von Lauten im Wort, z. B. Spille statt Spinne

Funktionsstörungen in diesem Bereich entstehen Persönlichkeitsveränderungen und Störungen der emotionalen Selbstbeherrschung und Impulskontrolle. Dies kann zu enthemmtem, impulsivem, distanzgemindertem, unkontrolliertem, scham- und taktlosem Verhalten mit Witzelsucht, Stimmungslabilität z. B. Reizbarkeit und/oder Euphorie, emotionaler Indifferenz/Affektabflachung, unkontrolliertem Essverhalten („Fresssucht“) sowie Vernachlässigung von Verpflichtungen und Hygiene führen (Förstl 2005; Trepel 2008; Hufschmidt et al. 2009; Kolb und Wishaw 1996; Krasnianski et al. 2004; Schäfers 2015).

Ein Beispiel hierfür ist der Fall des Eisenbahn-Vorarbeiters Phineas Gage, der 1848 eine schwere Sprengverletzung erlitt, bei der eine ca. 3cm dicke Eisenstange seinen Schädel durchbohrte und dabei v. a. den orbitalen Anteil des präfrontalen Cortex zerstörte. Gage überlebte den Unfall, sein Verhalten änderte sich jedoch radikal; er wurde unvernünftig und jähzornig, während andere Funktionen wie Gedächtnis, Sprache und Motorik nicht beeinträchtigt waren (Harlow 1869; Damasio et al. 1994; Förstl 2005; Kolb und Wishaw 1996).

Bei weiter frontomedial gelegener Schädigung des präfrontalen Cortex‘ resultiert Antriebsminderung mit Indifferenz, Interessverlust, Aspontanität, Inaktivität, motorischer und geistiger Verlangsamung sowie ggf. Apathie und Sprachverarmung. Die maximale Ausprägung äußert sich mit Hypo- oder auch Akinesie und Mutismus bzw. Abulie<sup>17</sup> bei ausgedehnten bilateralen Läsionen (Hufschmidt et al. 2009; Förstl 2005; Kolb und Wishaw 1996; Krasnianski et al. 2004).

Dorsofrotal lokalisierte Läsionen der präfrontalen Rinde verursachen v. a. Störungen in Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis sowie Konzentrationsvermögen, die eine Minderung von Durchhaltevermögen, Zielstrebigkeit und gedanklicher Flüssigkeit bedingen. Auch kognitive Funktionen wie Vorstellungsvermögen, Abstrahieren, Kreativität, Produktivität und Handlungsplanung sind beeinträchtigt (Hufschmidt et al. 2009; Kolb und Wishaw 1996).

Weitere Symptome bei präfrontraler Gehirnschädigung sind verminderte geistige Flexibilität bis hin zu Rigidität, repetitiven Verhaltensmustern und Perseveration mit Verhaften in Denk- und Verhaltensmustern. Auch Aufmerksamkeitsstörungen sind möglich, meist in Verbindung mit Läsionen des frontalen Augenfeldes (Teil der Brodmann Area 8 →Abb. 45 und Abb. 46 im Anhang A - 2.2), welches sich unmittelbar vor der supplementär motorischen Rinde befindet (→Abb. 6) und vor allem für die willkürliche Augeneinstellung auf ein gewähltes Ziel in horizontaler Richtung zuständig ist. Aus einer Schädigung in diesem Bereich resultiert eine Blickdeviation zur ipsilateralen Seite (Förstl 2005; Trepel 2008; Hufschmidt et al. 2009).

---

<sup>17</sup> „Unfähigkeit zu spontanen Handlungen bei ‚Willenslosigkeit‘“ (Hufschmidt et al. 2009)

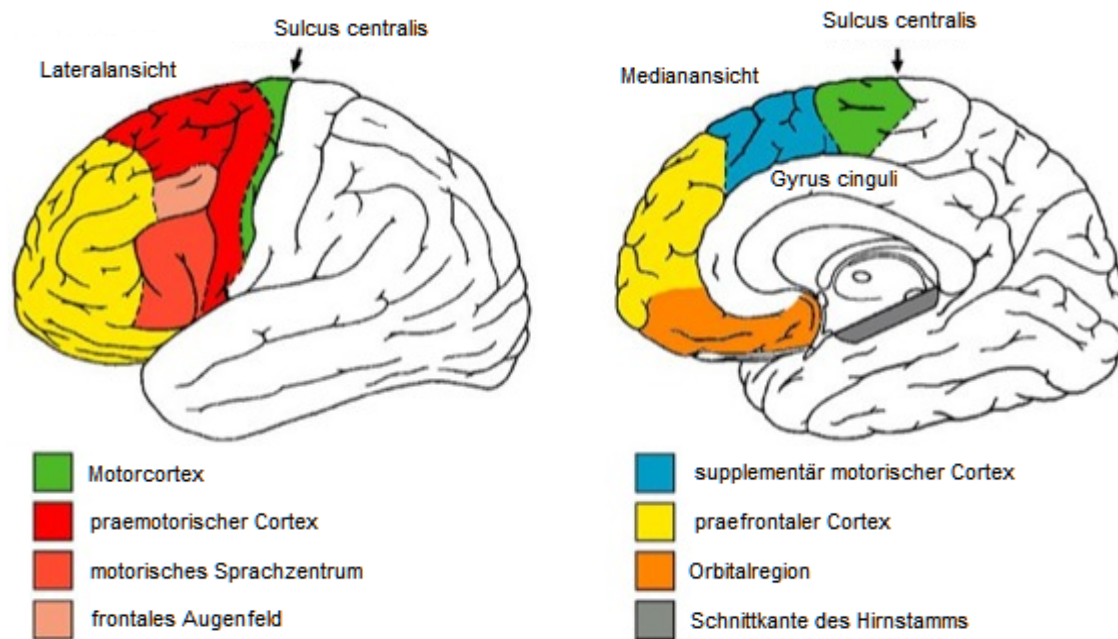


Abbildung 6: Gliederung des Frontallappens (modifiziert nach Lexikon der Neurowissenschaft 2000)

Einige Symptome (wie Ausfall der Feinmotorik) wurden bei der Auswertung aufgrund der schwierigen Abgrenzbarkeit zu Symptomen, die durch die Schädigung anderer Hirnregionen verursacht werden, nicht mit berücksichtigt (in diesem Fall zu extrapyramidalmotorischen Störungen).

Ebenfalls das frontale Blasenzentrum, ein sehr eng umgrenztes Gebiet im Gyrus frontalis medialis und anterioren Gyrus cinguli, wurde aufgrund seiner geringen Ausmaße und schlechten Zuordenbarkeit zu einer bestimmten Hirnregion (Frontallappen oder Gyrus cinguli) nicht in die Auswertungen dieser Arbeit mit eingeschlossen. Es ist für die willkürliche Steuerung der Harnblasen- und Enddarmentleerung zuständig und hat v. a. hemmende Funktion, weshalb eine Schädigung dieser Region zu Harn- und Stuhlinkontinenz führt (Trepel 2008).

Auch bei der Entstehung von schizophrenen Symptomen (wie formalen und inhaltlichen Denkstörungen oder Halluzinationen) spielt der präfrontale Cortex eine bedeutende Rolle. Diese Symptome sind allerdings nicht mit einbezogen, da auch andere Hirnregionen, wie der Hippocampus oder die Formatio reticularis, durch erhöhte Aktivität dopaminerger und noradrenerger Projektion, ursächlich an der Entstehung dieser Symptome beteiligt sein können (Trepel 2008; Hinghofer-Szalkay 2015).

Aus diesen Zusammenstellungen und Überlegungen resultieren die folgenden bei Patienten objektivierbaren **Symptome**:

- verminderte Selbst- und Impulskontrolle (Enthemmung/Distanzlosigkeit/Witzelsucht/scham- und distanzloses Verhalten/Impulsivität/Regelverstöße/Fresssucht)
- gestörte emotionale Kontrolle (Aggression/Reizbarkeit/Affektlabilität)
- Perseveration
- gestörte Handlungsplanung/Unzuverlässigkeit
- Konzentrationsstörungen
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Störungen des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis
- motorische bzw. Broca-Aphasie
- Apathie/Antriebsminderung/Antriebsstörung/(psychomotorische) Verlangsamung
- Motorische Störungen
  - Paresen
  - Hyperreflexie bzw. Reflexdifferenz
  - (wieder-) Auslösbarkeit von Primitivreflexen z. B. Babinski-Reflex

### 3.3.2 Parietaler Cortex

Direkt posterior des Sulcus centralis liegt die **primär somatosensible Rinde** (Gyrus postcentralis, Area 1-3 nach Brodmann →Abb. 7). Hier enden die somatosensiblen Fasern, welche Impulse aus der Haut weiterleiten, sowie die propriozeptiven Fasern aus Muskeln, Sehnen und Gelenken – und das jeweils von kontralateral. Ähnlich dem Gyrus praecentralis ist auch der Gyrus postcentralis somatotopisch gegliedert. Eine Schädigung in diesem Hirnareal führt, je nach Ausmaß, zu sensiblen Einschränkungen bzw. Ausfällen in der betroffenen Körperregion in Bezug auf Berührung, Druck, Schmerz, Temperatur und Diskriminationsvermögen (Trepel 2008).

Nach posterior angrenzend liegt die **sekundär somatosensible Rinde** (Area 5 und 40 nach Brodmann sowie zu Teilen Area 7 →Abb. 7). Diese Region ist für das Erkennen und Interpretieren sensorischer Impulse zuständig. Läsionen in diesen Bereichen führen zu Nichterkennen von sensiblen Reizen, also zur taktilen Agnosie<sup>18</sup> (Poeck und Hacke 2006; Trepel 2008).

Der Parietallappen, vor allem der nicht-dominante (meist rechte) Hemisphäre, ist unerlässlich für die Orientierung im Raum, weshalb bei Schädigung räumliche Orientierungsstörungen resultieren. Besonders bei Läsionen des unteren Parietallappens (Area 39 und 40 nach Brodmann →Abb. 7) auf der nicht-dominanten Seite zeigen die Patienten einen Neglect (bzw. Hemineglect, also nur halbseitig) zur kontralateralen Seite. Hierbei ist die bewusste sensible und visuelle Wahrnehmung im Raum von Teilen oder der gesamten nicht-dominanten Körperhälfte gestört.

Bei entsprechenden Läsionen des Parietallappens v. a. der dominanten Hemisphäre resultiert Apraxie, also die Unfähigkeit, erlernte alltägliche Handlungen durchzuführen (z. B. benutzen einer Tasse oder eines Stiftes). Auch hier spielt die Verarbeitung der visuellen, sensiblen und propriozeptiven Informationen eine

---

<sup>18</sup> von griechisch „a-gignoskein“ = nicht erkennen

wichtige Rolle, denn um alltägliche Gegenstände benutzen zu können bzw. erlernte Handlungen mit Leichtigkeit durchführen zu können und ohne sich gesondert darauf konzentrieren zu müssen, braucht es zuerst einmal die Information über die Position des Objektes im Raum und die Fähigkeit, diesem eine angemessene Bedeutung zuzuordnen. Dabei ist v. a. der superior-parietale Bereich (um Area 7 nach Brodmann →Abb. 7) für die Kontrolle der visuomotorischen Steuerung von Bewegung im egozentrischen Raum<sup>19</sup> zuständig (Poeck und Hartje 1982; Kolb und Whishaw 1996; Trepel 2008).

Weitere Symptome, die v. a. bei Schädigung des caudalen Parietallappens (meist der dominanten Seite) auftreten sind Dys-/Acalculie und Dys-/Agraphie sowie Dys-/Alexie. Ursächlich geht man auch hier von der gestörten Fähigkeit aus, räumlich einzuordnen bzw. von einer gestörten räumlichen Vorstellungskraft (also Aspekten des „mentalen Raumes“), da es beim Lesen, Schreiben und Rechnen viel auf die räumliche Position von Ziffern, Buchstaben und Wörtern ankommt, die in anderer Anordnung derselben eine völlig andere Bedeutung erhalten. Zudem weist auch die Mathematik an sich quasi-räumliche Strukturen auf (Trepel 2008; Kolb und Whishaw 1996; Hinghofer-Szalkay 2015; Martin 1998).

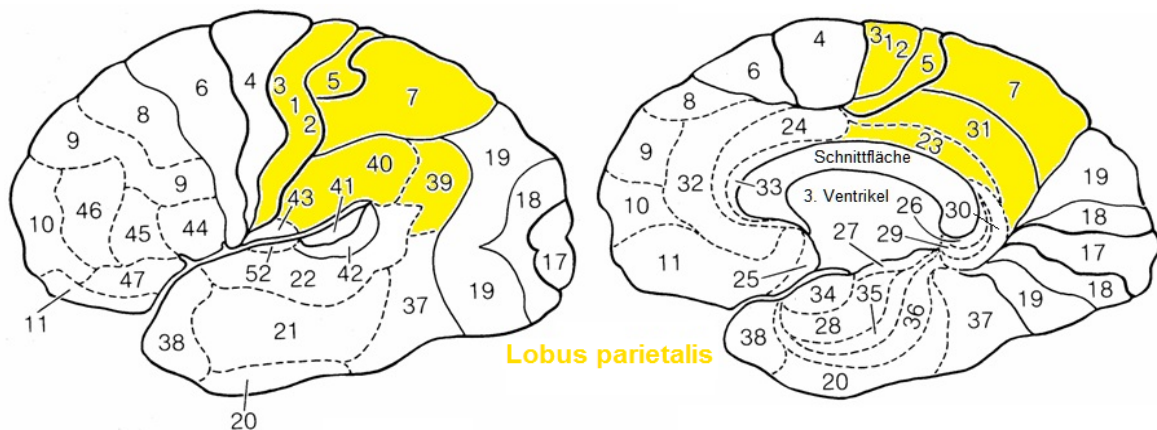


Abbildung 7: Lokalisation des Lobus parietalis mit Rindenfelderung nach Brodmann (1909) (modifiziert nach <http://www.fmri-easy.de>)

Aus diesen Erkenntnissen folgend wurden bei dem Patientenkollektiv diese **Symptome** untersucht:

- Sensibilitätsstörungen
- Apraxie
- Neglect, Hemineglect
- Dys-/Acalculie, Dys-/Agraphie, Dys-/Alexie
- räumliche Orientierungsstörungen

Hierbei blieb jeweils die Seite unberücksichtigt, da nicht immer bekannt war, ob die Patienten rechts- oder linkshändig waren.

### 3.3.3 Occipitaler Cortex

Im occipitalen Cortex befindet sich die Sehrinde, also der Bereich im Gehirn, wo die vom Auge aufgenommenen Informationen verarbeitet werden. Die Area 17 nach Brodmann (→Abb. 8) bildet

<sup>19</sup> d.h. auf den Betrachter bezogener Raum



hierbei die **primäre Sehrinde**, den Ort, wo die visuellen Impulse aus der Retina ankommen und bewusst werden. Die weitere Verarbeitung, also Interpretation bzw. erkennendes Zuordnen (z. B. von Orten, Gegenständen, Wörtern, Zahlen, Farben, Bewegungen etc.) erfolgt dann in der **sekundären Sehrinde**, in den Areae 18 und 19 nach Brodmann (→Abb. 8, Trepel 2008; Kolb und Whishaw 1996).

Ist der occipitale Cortex geschädigt, resultieren sogenannte „corticale Sehstörungen“. Je nachdem welcher Bereich geschädigt ist, zeigen die Patienten hochgradige Sehminderung, Gesichtsfeldausfälle (z. B. Hemianopsie), Verzerrtsehen, Verschwommensehen, Farbsehstörungen, Unfähigkeit Gegenstände oder Gesichter zu erkennen bzw. zuzuordnen (visuelle Agnosie) bis hin zu corticaler Blindheit. Auch visuelle Halluzinationen sind möglich (Trepel 2008; Hufschmidt et al. 2009).

In dieser Arbeit wurden all die genannten Symptome unter dem Begriff „corticale Sehstörungen“ zusammengefasst, d.h. wenn eines oder mehrere dieser Symptome bei einem Patienten auftraten, wurde dieses als „corticale Sehstörung“ erfasst.

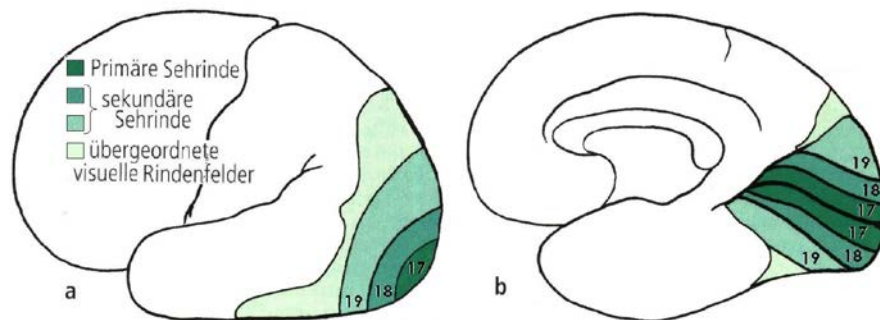


Abbildung 8: Visuelle Rindenfelder (modifiziert nach Trepel 2008)  
a: Außenansicht, b: Ansicht im Schnittbild. Der Occipitallappen ist grün dargestellt.

### 3.3.4 Temporaler Cortex

Im temporalen Cortex, genauer in dem Teil, der vom Frontal- und Parietallappen überdeckt wird (nämlich vom parietalen und frontalen Operculum), liegen die Heschl-Querwindungen (Area 41 nach Brodmann), die der **primären Hörrinde** entsprechen (→Abb. 9). Hier findet (analog zur primären Sehrinde) die interpretationsfreie Bewusstwerdung der aus den Cochleae stammenden auditorischen Impulse statt. Da Impulse aus jeweils beiden Cochleae hier ankommen, resultiert aus einer einseitigen Schädigung eine Hörminderung, jedoch keine einseitige Taubheit. Auch das Richtungshören ist in dem Fall beeinträchtigt.

Nach lateral angrenzend auf der Hirnaußenseite, also in den Brodmann-Arealen 42 und 22, liegt die **sekundäre Hörrinde** (→Abb. 9), die für die interpretative Verarbeitung des Gehörten zuständig ist, also für das (Wieder-) Erkennen von Wörtern, Melodien oder Geräuschen. Hierbei haben die beiden Hemisphären unterschiedliche Bedeutung: In der sekundären Hörrinde der dominanten Seite findet eine rationale Integration, also vor allem das Sprachverständnis statt, weshalb diese Region auch als sensorisches Sprachzentrum (bzw. Wernicke-Sprachzentrum, nach dem deutschen Arzt Carl Wernicke)

bezeichnet wird. In der nicht-dominanten Hemisphäre erfolgt die „nicht-rationale“ Verarbeitung der Impulse, z. B. ist hier das Verständnis und das Empfinden für Musik lokalisiert.

Aus einem Funktionsverlust des sensorischen Sprachzentrums resultiert die so genannte sensorische oder Wernicke-Aphasie, eine Wort- und Sprachverständnisstörung, die je nach Ausmaß der Schädigung mehr oder weniger stark ausgeprägt ist. Die Erkrankten sind hierbei zwar motorisch in der Lage, Wörter und Sätze zu bilden, sie sind aber unfähig, den Sinn zu erkennen, woraus zwar flüssige aber sinnlose Sätze mit entstelltem Satzbau und Neologismen (Wortneuschöpfungen) entstehen. Auch das Sprachverständnis ist beeinträchtigt. Ein Funktionsverlust auf der nicht-dominanten Seite führt folgerichtig zu einem Verlust des Musikverständnisses bzw. -erkennens. Aber auch Geräusche, wie das Zufallen einer Tür, werden nicht wiedererkannt (Trepel 2008).

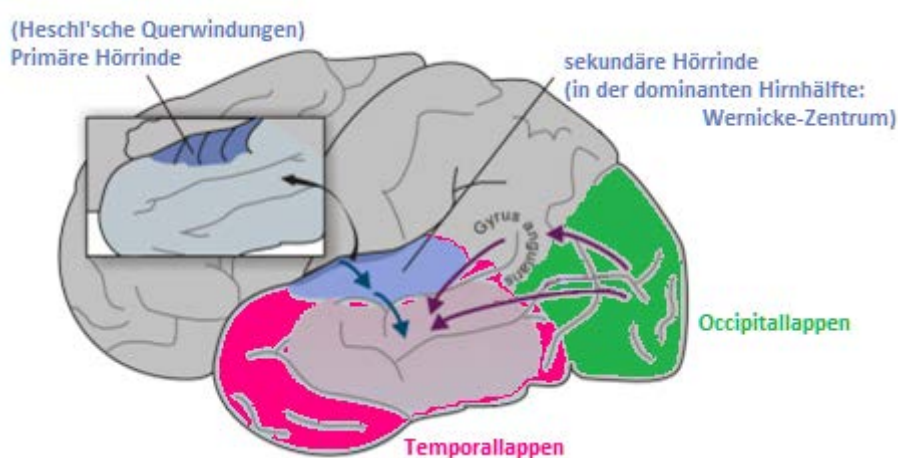


Abbildung 9: Primäre und sekundäre Hörrinde der linken Hemisphäre (modifiziert nach Schäfers 2015)

Der Temporallappen enthält darüber hinaus Anteile des **limbischen Systems**, nämlich den Hippocampus, die Amygdala sowie die Gyri parahippocapales et entorhinales (Trepel 2008, →Abb. 47 im Anhang A - 2.2). Es ist für Aufbau und Speicherung von Gedächtnisinhalten entscheidend, sowie für emotionale und vegetative Funktionen.

Besonders der **Hippocampus** ist dabei für die Bildung des Langzeitgedächtnisses zuständig – z. B. zeigt sich bei Alzheimerpatienten schon in der Frühphase eine signifikante Atrophie des Hippocampus (Henneman et al. 2009). Ausgedehntere Verletzungen im limbischen Bereich des Temporalhirns führen zu massiven Merkfähigkeitsstörungen bis hin zur anterograden Amnesie, bis hin zum Unvermögen, neue Inhalte länger als zwei Minuten zu behalten (Hinghofer-Szalkay 2015; Trepel 2008). Ein bekanntes Beispiel hierfür ist H. M., ein Patient bei dem aufgrund einer therapierefraktären Epilepsie große Teile beider Temporallappen entfernt wurden (Carey 2008).

Vor allem die **Amygdala** sorgt für die emotionale Färbung der im Langzeitgedächtnis gespeicherten Informationen, was eine affektive Reaktion z. B. bei Wiedererkennen einer Gefahr (adrenerge Aktivierung) ermöglicht, oder auch das Entstehen positiver Gefühle beim Wiedersehen einer geliebten Person (Kolb und Whishaw 1996).

Da die Funktionen des limbischen Systems sehr verknüpft und schwer an Patienten zu objektivieren sind, sind bei der Auswertung der Symptome im Patientenkollektiv nur die folgenden Ausfallerscheinungen berücksichtigt worden, nämlich:

- Hörstörungen und
- sensorische/Wernicke-Aphasie

### 3.3.5 Gyrus cinguli

Auch der Gyrus cinguli gehört zum limbischen System. Eine Schädigung in diesem Bereich kann ebenfalls mit den oben beschriebenen Funktionsverlusten bei Schädigung des **limbischen Systems** einhergehen (Trepel 2008). Darüber hinaus erfüllt der Gyrus cinguli Funktionen, die sich auf das Mitfühlen und Emotionen konzentrieren, sowie in der Schmerzverarbeitung (Hinghofer-Szalkay 2015). All diese Symptome sind schwer fassbar, weshalb der Gyrus cinguli nicht mit in die folgende Auswertung einfließt.

### 3.3.6 Inselrinde (Insula, Lobus insularis)

Die Insula ist ein multisensorischer Cortex unter den Opercula des Frontal-Parietal- und Temporallappens verborgen liegt. Die genaue Funktion dieser Hirnregion ist unbekannt. Es gibt viele Berichte darüber, dass die Inselrinde an visceralmotorischen Funktionen wie der Steuerung des Herzrhythmus‘ beteiligt ist. Ebenfalls hier lokalisiert sind der primär gustatorische Cortex, die erste Instanz der corticalen Geschmackswahrnehmung sowie eines von mehreren vestibulären Cortexarealen, in denen Lage- und Bewegungswahrnehmung anzusiedeln sind. Auch in der Schmerzwahrnehmung spielt die Inselrinde eine wichtige Rolle (Trepel 2008; Tamraz et al. 2006).

Da die eindeutigste Funktion der Inselrinde die Geschmackswahrnehmung ist, diese aber nicht bei den untersuchten Patienten getestet worden ist, geht diese Hirnregion nicht mit in die Auswertung ein.

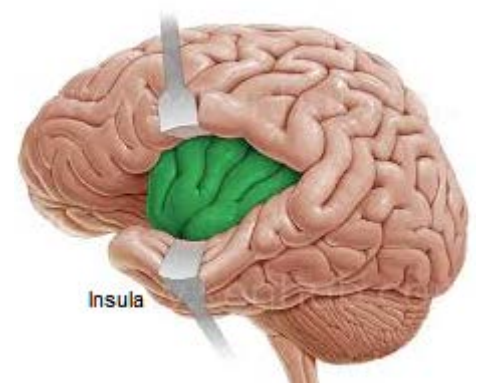


Abbildung 10: Die Inselrinde (in grün) Sie kommt zum Vorschein, wenn man die Fissura cerebri lateralis auseinanderdrängt.  
(modifiziert nach [www.kenhub.com](http://www.kenhub.com))

### 3.3.7 Thalamus

Der Thalamus setzt sich aus verschiedenen Kernen zusammen, die in verschiedene Areale des Cortex‘ projizieren. So hat der Nucleus mediodorsalis Verbindung zu den Assoziationszentren im präfrontalen Cortex und zum limbischen System, während die ventral posterior gelegenen Anteile vor allem sensorische Faserverbindungen aufweisen, also in Verbindung mit dem somatosensorischen Cortex stehen. Die antero-lateralen Kerne haben vor allem motorische Verschaltungen, unter anderem mit den Basalganglien. Das Pulvinar steht in Verbindung vor allem mit den visuellen corticalen Zentren.

Durch die Vielzahl an Faserverbindungen ist der Thalamus an den verschiedensten motorischen, kognitiven und anderen cerebralen Prozessen beteiligt (Trepel 2008; Kolb und Whishaw 1996), wie auch aus dem folgenden Schaubild (→Abb. 11) hervorgeht.

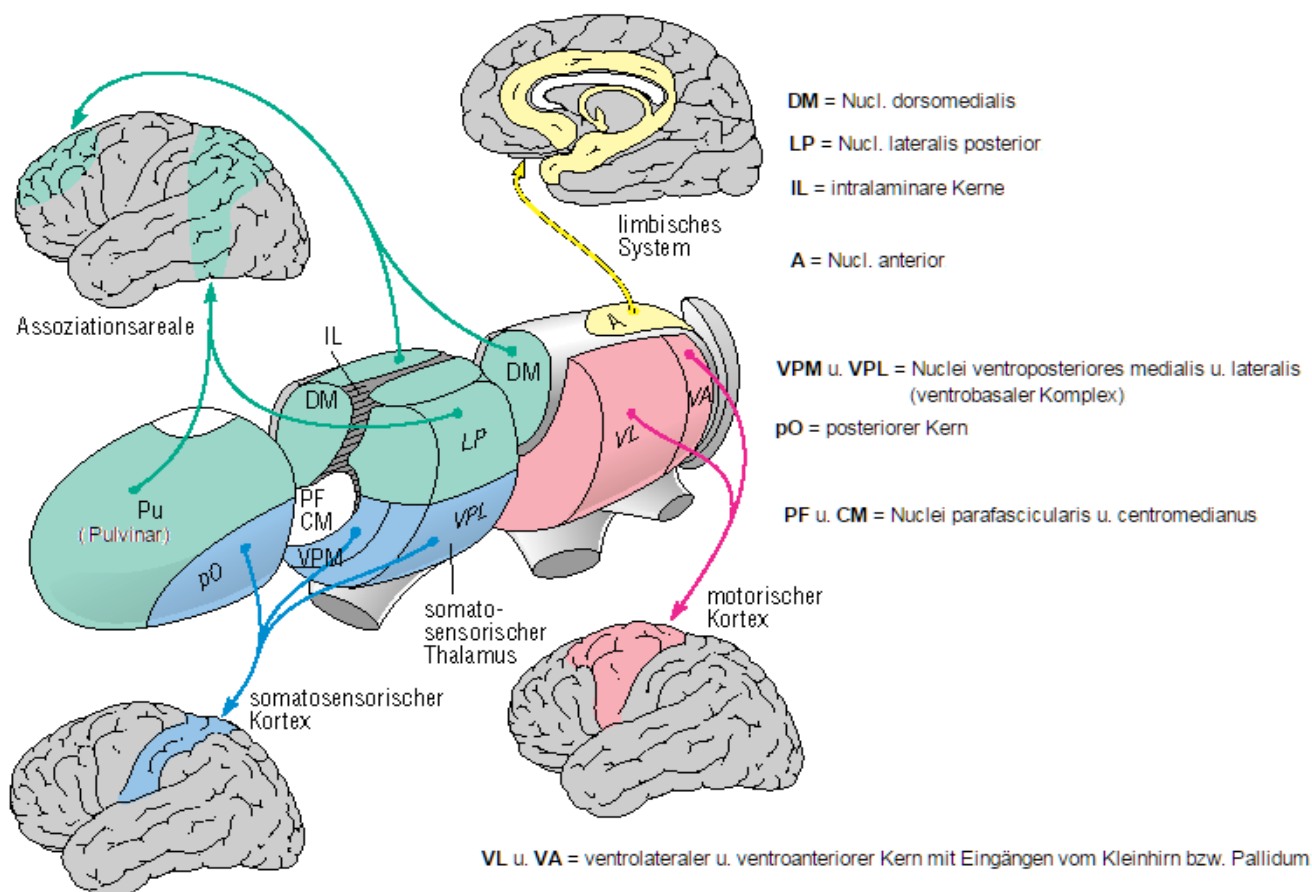


Abbildung 11: Schematische Darstellung der wichtigsten Thalamuskern und ihrer corticalen Projektionen (modifiziert nach <http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/thalamus>)

Auch in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus‘ spielt der Thalamus eine wichtige Rolle (Marini et al. 1988; Cortelli et al. 1999; Marini et al. 1988; Guilleminault 1994; Guilleminault et al. 1993; Friedrich et al. 2008; Montagna 2005). Ein naheliegendes Beispiel hierfür sind sFI- und FFI-Patienten (→Tab. 5 und Anhang A - 1.1), die als klinisch vorherrschendes Symptom Schlafstörungen zeigen und bei denen vor allem der Thalamus von histopathologischen Veränderungen betroffen ist (Cortelli et al. 1999; Friedrich et al. 2008; Krasnianski et al. 2008a; Kretzschmar et al. 1998; Montagna 2005).

Die Schlafstörungen bestehen vor allem aus gestörtem Nachtschlaf mit Ein- und Durchschlafstörungen, rastlosem Schlaf und einer konsekutiven Hypersomnie im Tagesverlauf (Krasnianski et al. 2014; Friedrich et al. 2008; Tschampa et al. 2002). Die Patienten sind häufig unfähig, physiologischen Schlaf zu entwickeln. Stattdessen zeigen viele Patienten einen schlafähnlichen Zustand, ohne jedoch die physiologischen REM und non-REM Schlafphasen zu erreichen (Guilleminault et al. 1993; Friedrich et al. 2008). Charakteristisch für die auftretende Störung der Schlafarchitektur ist auch das Verschwinden der als schlafstabilisierend angesehenen Schlafspindeln<sup>20</sup> in der Polysomnographie. Dieses Phänomen resultiert aus der Atrophie der dorsomedialen Thalamuskern (Cortelli et al. 1999; Steriade et al. 1985; Ferrillo et al. 2001; Friedrich et al. 2008). Darüber hinaus spielt die, durch die Schädigung des Thalamus entstehende

<sup>20</sup> Diese entstehen physiologischer Weise durch die Rückkopplung zwischen dem mediodorsalen Thalamus und dem Cortex in den präfrontalen Ableitungen.

Entkopplung der thalamo-limbischen Verbindungen von weiter caudal gelegenen Strukturen, eine bedeutende Rolle als Ursache der bei FFI-Patienten auftretenden Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus<sup>6</sup> und des Hormonhaushalts (Lugaresi et al. 1998; Cortelli et al. 1999).

In die Auswertung eingeflossen ist aufgrund der vielfältigen, schwer abgrenzbaren Funktionen des Thalamus nur das Symptom

- Schlafstörungen

### 3.3.8 Basalganglien

Im Marklager des Telencephalons liegen beidseits symmetrisch die Basal- oder Stammganglien (Nuclei basales). Hierzu gehören das Striatum, bestehend aus **Nucleus caudatus** und **Putamen**, sowie das **Pallidum** (oder Globus pallidus<sup>21</sup> →Abb. 12) (Trepel 2008).

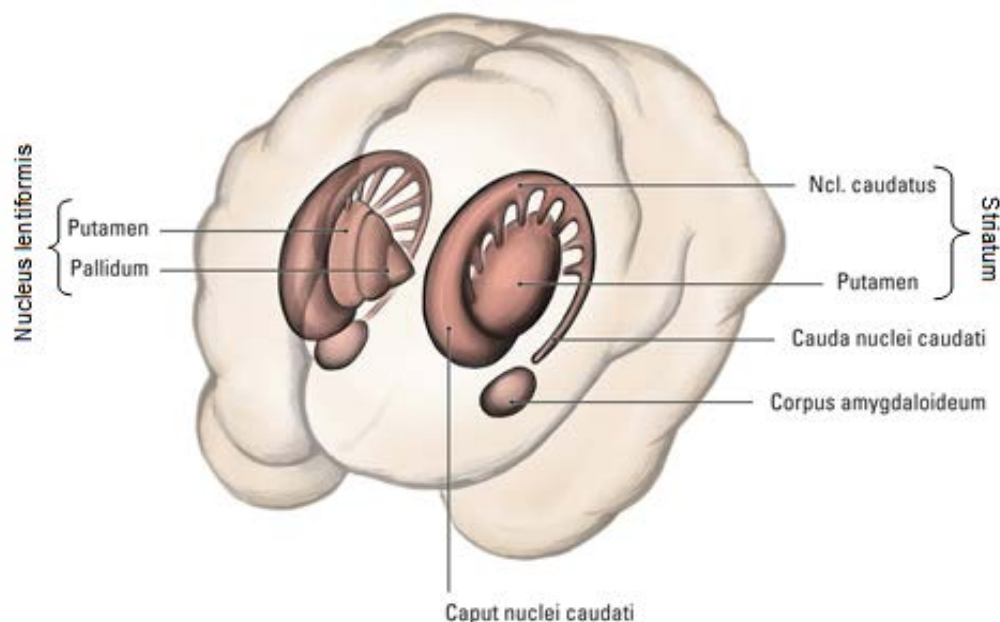


Abbildung 12: Lage der Basalganglien (modifiziert nach [www.medi-learn.de](http://www.medi-learn.de))

Diese Kerngebiete haben eine große Bedeutung für die Steuerung von Bewegung. Sie sind Teil des extrapyramidalmotorischen Systems, welches, im Gegensatz zur willkürlich gesteuerten Ziel- und Feinmotorik des pyramidalmotorischen Systems, eine regulierende und vermittelnde Funktion in der Koordination von Bewegungsabläufen hat sowie für die unbewusste, unwillkürliche Motorik zuständig ist, wie aufrechte Körperhaltung/Stützmotorik, Bewegungsabläufe beim Gehen oder andere erlernte Bewegungsautomatismen (Weineck 2004; Grüne und Schölmerich 2007; Heisel et al. 2007; Mayer 2014).

Die Symptomatik, die im Falle einer Schädigung der Basalganglien entsteht, ist relativ gut erforscht – es kommt zu sogenannten extrapyramidalmotorischen Ausfallerscheinungen. Diese können hypokinetisch oder hyperkinetisch sein. Hierzu zählen:

<sup>21</sup> Manche Autoren zählen auch den Nucleus subthalamicus sowie die Substantia nigra, zwei weitere Kerngebiete, funktionell zu den Basalganglien, in dieser Arbeit richte ich mich aber nach der klassischen Einteilung.

- parkinsonoide Symptome
  - Rigor/muskuläre Tonuserhöhung (häufig mit Zahnradphänomen)
  - (Ruhe-)Tremor
  - Brady-/Hypo-/Akinese<sup>22</sup> z. B. Hypomimie und kleinschrittiger Gang
- Hyperkinetische Syndrome<sup>23</sup>
  - Chorea → Blitzartige Hyperkinesie, Zuckungen
  - (Hemi-)Ballismus → heftige, proximale Hyperkinesie (Schleuderbewegungen)
  - Athetose → unwillkürliche, langsame, träge, „wurmformige“ distale Hyperkinesie
  - Akathisie → Ruhelosigkeit, Unfähigkeit stillzuhalten
  - Tics (z. B. Nesteln)
- Dystonie<sup>24</sup>/dystonische Syndrome (generalisiert oder fokal z. B. Retrocollis)

Die jeweiligen Symptome treten vor allem auf der **kontralateralen Seite** auf, da die extrapyramidal-motorischen Faserbahnen auf Rückenmarksniveau kreuzen.

(Heisel et al. 2007; Poeck und Hacke 2006; Jung und Hassler 1953; Hufschmidt et al. 2009; Kolb und Whishaw 1996; Götsch 2011)

### Weitere Bewegungsstörungen

Für einige Bewegungsstörungen gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben in Bezug auf die Zuordenbarkeit zu der Schädigung einer bestimmten Hirnregion. Dieses betrifft z. B. die Spastik: Während einige Autoren eine Schädigung extrapyramidalen Fasern als ursächlich sehen (Kolb und Whishaw 1996), gehen andere von einer gemeinsamen Schädigung des pyramidalen und extra-pyramidalen Systems aus (Silbernagl und Lang 2013; Trepel 2008). Wieder andere Autoren gehen von einer alleinigen Schädigung der Pyramidenbahn aus (Ende-Henningsen 2011).

Auch für Myoklonien<sup>25</sup> gibt es keine einheitliche Meinung über den Ursprung dieser Störung. Die meisten Quellen gehen von einer heterogenen Pathophysiologie aus, wobei die ursächliche Funktionsstörung cortical, subcortical, in Basalganglien, Cerebellum, Hirnstamm oder auf spinaler Ebene liegen kann (Wolters und Benecke 2009; Poeck und Hartje 1982; Masuhr et al. 2013). Andere Autoren beschreiben symptomatische Myoklonien im Rahmen von dementiellen Syndromen oder degenerativen Encephalopathien (Schwab et al. 2011; Masuhr et al. 2013).

Aufgrund dieser widersprüchlichen Angaben in der Literatur sind Bewegungsstörungen wie Spastik und Myoklonie nicht in die Auswertungen dieser Arbeit mit einbezogen.

---

<sup>22</sup> Bradykinesie = Bewegungsverlangsamung, Hypokinesie = Verminderung der Bewegungsamplitude, Akinese = Bewegungsarmut (Hufschmidt et al. 2009)

<sup>23</sup> Hyperkinesie = „abnorme Kombinationen von Kontraktionen quergestreifter Muskeln bei wachem Bewusstsein, die nicht beabsichtigt und nicht zweckgerichtet sind“ (Jung und Hassler 1953)

<sup>24</sup> Fokale oder generalisierte, langsame oder anhaltende Muskelkontraktion mit abnormen Bewegungen und Haltungen (Jung und Hassler 1953)

<sup>25</sup> kurze, blitzartige, repetitive Kontraktionen von Muskelfasern/Muskeln/Muskelgruppen/des ganzen Körpers (Hufschmidt et al. 2009; Poeck und Hartje 1982)

### 3.4 Statistische Analyse

Die Datenverarbeitung, also Eingabe und Verwaltung der erhobenen Daten, sowie einige graphische Darstellungen erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel®. Die statistischen Analysen wurden mithilfe des Programms „Statistica“ durchgeführt. Errechnete Anzahlen und Werte wurden in der Regel auf ganze Zahlen gerundet angegeben.

Stetige Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test und Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Daten wurde der Mittelwert plus Standardabweichung angegeben, bei nicht normalverteilten Daten der Median mit Maximal- und Minimalwert und/oder Quartilen (Perzentile 25 und 75). In einigen Fällen wurden, um eine bessere Einschätzung und Einordnung zu ermöglichen, auch die Perzentilen 5 und 95 angegeben.

Signifikanzanalysen wurden anhand des Shapiro-Wilk-Tests, des Chi<sup>2</sup>-Tests oder des Exakten Fisher-Tests abhängig von der Normalverteilung der Daten vorgenommen. Signifikanz wurde angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  betrug.

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden einige Datensätze darüber hinaus als Median mit Interquartilranges (IQR, 25/75er Perzentilen) oder als Boxplot (Boxes: Median und 25/75er Perzentilen, Whiskers: Minimum/Maximum) angegeben.

Die Stärke eines Zusammenhangs zwischen nominalskalierten Variablen wurde anhand des Phi-Koeffizienten ( $\varphi$ ) bzw. des Cramérs V bestimmt, die auf dem Chi-Quadrat-Koeffizienten ( $\chi^2$ ) beruhen. Im Gegensatz zu  $\chi^2$  sind  $\varphi$  und das Cramérs V nicht von der Stichprobengröße (N) abhängig. Das Cramérs V ist darüber hinaus unabhängig von der Anzahl der Zellen in der Kontingenztabelle (Kreuztabelle). Das Cramérs V<sup>26</sup> wurde berechnet, wenn (mindestens) eine der beiden Variablen mehr als zwei Ausprägungen hatte. Für die 4-Felder-Tafel ist immer der Betrag von Phi ( $|\varphi|$ )<sup>27</sup> angegeben – hier gilt  $|\varphi| = \text{Cramérs V}^{28}$ , sodass eine Vergleichbarkeit zwischen diesen beiden Maßzahlen gegeben ist. Der Wert 0 beschreibt dabei keinen Zusammenhang, 1 einen perfekten Zusammenhang.

---

<sup>26</sup> Cramérs V =  $\sqrt{\frac{\chi^2}{N(k-1)}}$  ; k = minimale Zeilen- oder Spaltenanzahl

<sup>27</sup>  $\varphi = \frac{ad-bc}{\sqrt{(a+b)(b+d)(a+b)(c+d)}}$

<sup>28</sup>  $|\varphi| = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}} = \text{Cramérs V}$

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden die anamnestischen und diagnostischen Daten einschließlich cMRT von 167 Patienten ausgewertet. Davon entsprachen 138 den Einschlusskriterien (→Kapitel 3.2) und auf nur diese bezieht sich die folgende Auswertung. Bei den Patienten, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, waren bei 23 die Bedingungen an die cMRT-Bildgebung nicht erfüllt (→Kapitel 3.1.4)<sup>29</sup>, bei den restlichen Patienten führten andere Bedingungen zum Ausschluss.

Von den eingeschlossenen 138 Patienten konnten 51 (37%) als nach den Diagnosekriterien (→Kapitel 3.1.1) sicherer und 87 Patienten (63%) als wahrscheinlicher CJK-Fall eingestuft werden.

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das *Alter bei Symptombeginn* umfasste einen Bereich von 20,9 bis 87,5 Jahren mit einem Median von 75,1 Jahren. Die Quartilen liegen bei 63 und 78 Jahren, die Perzentilen 5 und 95 bei 48,6 bzw. 83,8 Jahren.

Variablen	gültige N	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Perzentil 5,00000	Perzentil 95,00000
Alter bei 1. Symptom	138	75,1	21,0	87,5	63,0	78,0	48,6	83,8

Abbildung 13: Deskriptive Statistik (*gerundete Werte*)

Die *Geschlechterverteilung* ergab 61 Männer (44,2%) und 77 Frauen (55,8%), was einem Verhältnis von ungefähr 3:4 bzw. 1:1,3 entspricht.

#### 4.1.2 Zeiträume im Krankheitsverlauf

Die mediane *Krankheitsdauer* betrug vier Monate. Sie bezieht sich auf den Zeitraum vom Auftreten des ersten Symptoms bis zum Versterben des Patienten. Die minimale Krankheitsdauer betrug 1,4 und die maximale 40,2 Monate (→Abb. 14). Hier fällt auf, dass die allermeisten Patienten eine Krankheitsdauer von um 5 Monate zeigten und es nur wenige Patienten mit einer deutlich längeren Krankheitsdauer gab, obwohl zwischen der minimalen und der maximalen Krankheitsdauer ein sehr deutlicher Unterschied liegt.

Der Zeitraum vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur cMRT-Untersuchung (→Abb. 14, hier bezeichnet als Zeitraum „Zeitraum 1“) betrug 3 Tage bis 28,4 Monate, mit einem Median von 2,3 Monaten. Der Zeitraum vom cMRT bis zum Versterben der Patienten („Zeitraum 2“) betrug im Median 1,2 Monate; Minimum und Maximum lagen bei 3 Tagen bis 23,4 Monaten. Man sieht, dass die beiden

<sup>29</sup> Davon wurde bei vier Patienten das cMRT mit „5“ oder schlechter bewertet (→Kapitel 3.1.4). Bei 19 Patienten war keine DWI-gewichtete cMRT-Sequenz vorhanden.



Zeiträume eine sehr ähnliche Dauer aufwiesen und dass bei auffällig differenten minimalen und maximalen Zeiträumen 1 bzw. 2 nur wenige Patienten deutlich vom Median abwichen.

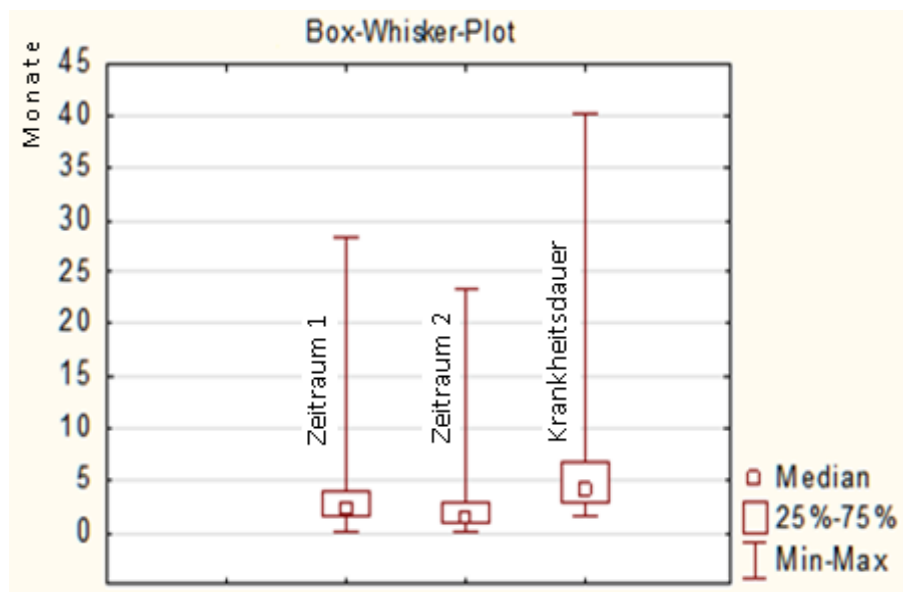


Abbildung 14: Zeiträume im Krankheitsverlauf – Graphische Darstellung

#### 4.1.3 Additive Diagnostik

##### EEG

Bei 112 der 138 Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik der Erkrankung ein EEG durchgeführt. Teilt man das Ergebnis dieser Untersuchung nach den in →Kapitel 3.1.3 genannten Kriterien ein (→Tab. 7), so konnte bei 29 der 112 Patienten (26%) ein nach Steinhoff et al. (2004) (→Kapitel 1.4.3) CJK-typisches EEG mit periodischen meist generalisierten triphasischen Wellen (→Abb. 41 im Anhang A - 1.3) beobachtet werden. Bei 36 Patienten (32%) waren im EEG zumindest vereinzelt triphasische Wellen vorhanden, die aber nicht die Kriterien eines CJK-typischen EEGs erfüllten. 47 Patienten (42%) wiesen ein allgemein-verändertes EEG auf.

EEG-Veränderungen	Anzahl (n %) <i>n gesamt = 112 Patienten</i>
CJK-typische periodische meist generalisierte triphasische Wellen	29 (26%)
vereinzelt triphasische Wellen, nicht periodisch generalisiert	36 (32%)
Allgemeinveränderungen	47 (42%)

Tabelle 7: Aufstellung Häufigkeitsverteilung der EEG-Veränderungen

In Klammern angegeben ist der jeweilige Anteil an all denen Patienten, bei denen ein EEG durchgeführt worden ist (n %).

### Liquordiagnostik

#### Proteine 14-3-3

Der Liquor aller eingeschlossenen Patienten wurde mittels Westernblot auf das Vorliegen der Proteine 14-3-3 untersucht. Bei 101 Patienten (73%) konnten so die Proteine 14-3-3 im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden, bei 37 Patienten (27%) konnten sie nicht nachgewiesen werden.

#### Tau-Protein

Bei 133 der 138 Patienten (96%) wurde ebenfalls das *Gesamt-Tau-Protein* bestimmt. Bei einem gesetzten Cutoff von 1300 pg/ml (→Kapitel 3.1.2) sind 118 Patienten (89% der 133 getesteten Patienten) als positiv zu bewerten, während bei 15 Patienten (11%) der gemessene Wert für das Tau-Protein als negativ zu bewerten ist. Gemessen wurden Tau-Werte von minimal 206 bis maximal 32903 pg/ml mit einem Median von 5105 pg/ml.

*Phospho-Tau* wurde bei insgesamt 27 Patienten (20%) bestimmt, mit einem Median von 56 pg/ml in einem Bereich von 21-122 pg/ml (Minimum-Maximum). Bei einem Referenzwert von 61 pg/ml (→Kapitel 3.1.2) ist dieser Parameter bei 13 der 27 Patienten (48%) als auffällig zu werten, bei 14 (52%) als unauffällig.

#### Neuronspezifische Enolase (NSE)

Bei 52 der 138 Patienten (38%) wurde die NSE bestimmt. Sie betrug zwischen 12,9 und 276 µg/l mit einem Median von 53,41. Als auffällig in Sicht auf eine CJK wurde ein Wert NSE >35 ng/ml gewertet (→Kapitel 3.1.2, Zerr et al. 1995). Dieses war bei 38 Patienten (73%) der 52 auf NSE getesteten Patienten der Fall, 14 Patienten (27%) waren demnach als unauffällig zu bewerten.

#### Protein S100b

Bei 39 der 138 Patienten (28%) wurde das Protein S100b bestimmt. Dieses ergab einen Bereich zwischen 1,7 und 28,8 ng/ml, was einem Median von 7,86 ng/ml entspricht. Als auffällig bewertet wurde ein Wert größer als 4,2 ng/ml (→Kapitel 3.1.2, Zerr, Inga et al. 2002). Bei 30 der 39 Patienten (77%) war das Protein S100b demnach als auffällig zu bewerten, bei 9 Patienten (23%) als unauffällig.

	<b>14-3-3</b>	<b>Gesamt-Tau</b>	<b>NSE</b>	<b>S100b</b>	<b>Phospho-Tau</b>
durchgeführt in	100%	96%	38%	28%	20%
auffällig in	73%	85%	73%	77%	48%

Tabelle 8: Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Liquordiagnostik (*auffällige Patienten als Anteil an bezüglich des entsprechenden Markers getesteten Patienten*)

#### 4.1.4 **Klinischer Verlauf**

Daten zur Symptomatik der Patienten standen in verschiedener Form zur Verfügung: bei 84 der 138 Patienten (61%) erfolgte ein Besuch durch einen Studienarzt mit genauer Anamnese- und Datenerhebung mithilfe eines standardisierten epidemiologischen Fragebogens zu Krankengeschichte und Lebenswandel des Patienten. Bei 127 Patienten (92%) lag eine ärztliche Dokumentation des Krankheitsverlaufs in Form

einen stationären Abschlussberichts vor, bei 80 Patienten (58%) beides. Teilt man den Krankheitsverlauf in Drittel auf, erfolgte die Diagnosestellung dabei zumeist im zweiten Krankheitsdrittel. Tab. 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Symptome in Bezug auf die Diagnosekriterien (→Kapitel 3.1.1). Es wird deutlich, dass verschiedene Symptome in unterschiedlichen Krankheitsphasen erstmalig auftraten. So zeigten sich Demenz und Sehstörungen vor allem im ersten Drittel des Krankheitsverlaufs, während cerebelläre und extrapyramidale Symptome sowie Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen vor allem im zweiten Krankheitsdrittel erstmals auftraten. Allein akinetischer Mutismus trat typischerweise im letzten Krankheitsdrittel auf.

Symptome	Erstmaliges Auftreten im Krankheitsverlauf			
	gesamt n (n %)	1. Drittel n (n %)	2. Drittel n (n %)	3. Drittel n (n %)
rasch progrediente Demenz	137 (99)	83 (60)	51 (37)	3 (2)
Visuelle Störungen	68 (49)	51 (37)	16 (12)	1 (1)
Cerebelläre Symptome	124 (90)	34 (25)	85 (62)	5 (4)
Extrapyramidale Symptome	116 (84)	16 (12)	89 (64)	11 (8)
Myoklonien	106 (77)	6 (4)	78 (57)	22 (16)
Pyramidenbahnzeichen	52 (38)	5 (4)	38 (28)	9 (7)
Akinetischer Mutismus	137 (99)	3 (2)	8 (6)	126 (91)

Tabelle 9: Symptomatik im zeitlichen Verlauf der Erkrankung in Bezug auf die Diagnosekriterien  
 Angegeben sind jeweils der absolute Zahlenwert *n* sowie der Anteil am Patienten-Gesamtkollektiv (138 Patienten) in Prozent (*n* %). Eine graphische Darstellung ist realisiert im Anhang (→A - 3.1 in Abb. 48)

## 4.2 Codon 129-Polymorphismus und sCJK-Subtyp

Bei 91 der 138 Patienten (66%) wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. In Bezug auf den Polymorphismus an Codon 129 ergab sich hieraus bei 55 Patienten (60% aller molekulargenetisch getesteten Patienten) ein MM Genotyp und bei jeweils 18 Patienten (20%) ein VV und ein MV Genotyp. Dieser Zusammenhang ist folgend, in Anlehnung an die Graphik der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Genotypen bei CJK-Patienten und in der Allgemeinbevölkerung (→Abb. 4) graphisch dargestellt (→Abb. 15).

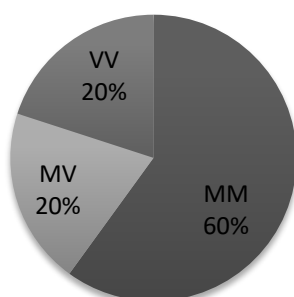


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus am Codon 129

Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung von 91 der 138 Patienten des Gesamtkollektivs. Eine tabellarische Aufstellung findet sich in →Tab. 21 im Anhang A - 3.2

Unter Einbeziehung molekulargenetischer und neuropathologischer Befunde konnte bei 58 Patienten (42% des Gesamtkollektivs) der sCJK-Subtyp bestimmt werden. Es ergab sich bei 37 Patienten (64% der 58 molekulargenetisch und neuropathologisch untersuchten Fälle) ein MM/MV1-Typ, bei jeweils 4 Patienten (7%) ein MM2c- bzw. ein MV2-Typ, bei 2 Patienten (3%) ein VV1-Typ und bei 11 Patienten (19%) ein VV2-Typ. Der MM2t-Typ wurde im untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen.

Die Häufigkeitsverteilung der sCJK-Subtypen im Patientenkollektiv ist zur Veranschaulichung folgend graphisch dargestellt (→Abb. 16), sowie in Tabellenform im Anhang (→Tab. 22 in A - 3.2, einschließlich der Häufigkeiten der Mischformen →A - 1.5).

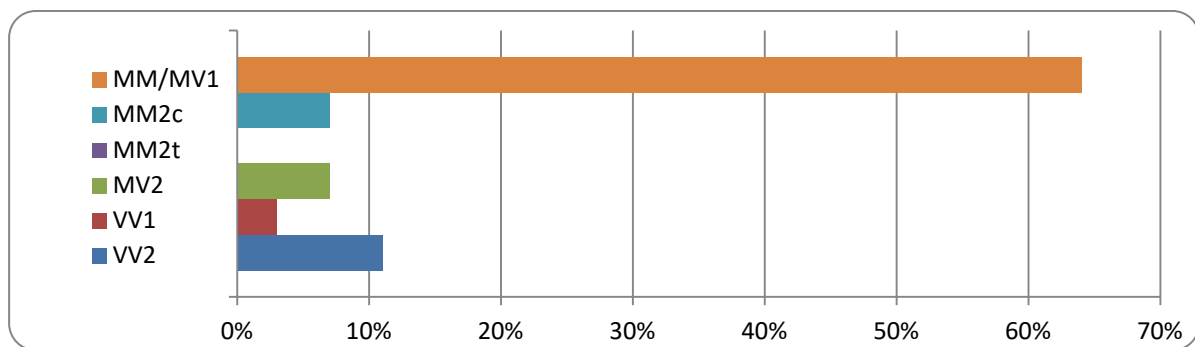


Abbildung 16: Subtyp nach molekulargenetischem und neuropathologischem Befund  
Aufgeführt ist der relative Anteil an den 58 untersuchten Patienten; die zugrundeliegenden Werte finden sich in →Tab. 22 im Anhang A - 3.2

### 4.3 Cerebrale MRT

In die Untersuchungen dieser Arbeit wurden 138 Patienten eingeschlossen; bei ihnen standen cMRT-Bilder mit mindestens DWI-Wichtung in angemessener Qualität zur Auswertung zur Verfügung (→Kapitel 3.2).

Betrachtet man die Verteilung der Qualität der cMRT-Bilder aller eingeschlossenen Patienten, so ergab sich bei 6 Patienten eine exzellente Qualität „1“ (das entspricht 4%), bei 45 Patienten eine gute Qualität „2“ (33%), bei 54 Patienten eine befriedigende Qualität „3“ (39%) und bei 33 Patienten eine ausreichende Qualität „4“ (24%).

#### Häufigkeit der Signalalterationen im cMRT

122 cMRTs konnten entsprechend der Diagnosekriterien (→Kapitel 3.1.1) als CJK-typisch klassifiziert werden, das entspricht 88% der 138 eingeschlossenen Patienten. 14 cMRTs (9%) wiesen pathologische Hyperintensitäten auf, die nicht den Diagnosekriterien entsprachen. 4 cMRTs zeigten keine Signalsteigerungen. In 31 cMRTs (22%) waren Atrophiezeichen sichtbar, 78 Patienten zeigten *white matter lesions* (57%).

Bei Auswertung der einzelnen Hirnregionen fiel auf, dass von den n = 138 eingeschlossenen Patienten, 120 (also 87%) corticale DWI-Hyperintensitäten aufwiesen, 117 Patienten (84%) in den Basalganglien und 38 (28%) im Thalamus. Die corticalen DWI-Hyperintensitäten fanden sich vor allem frontal (82%),

parietal (50%) und im Gyrus cinguli (70%). Occipitallappen (44%), Insula (44%) und Hippocampus (17%) waren seltener betroffen. In den Basalganglien war vor allem der Nucleus caudatus betroffen (83%), seltener auch das Putamen (63%), jedoch nur in einem Fall das Pallidum (1%). Im Thalamus waren die bewerteten Regionen (anterolateral, dorsomedial, Pulvinar) ungefähr gleich häufig betroffen (→Abb. 17).

Bei  $n = 120$  Patienten standen zusätzlich **FLAIR**-gewichtete cMRT-Aufnahmen zur Verfügung. Bemerkenswert ist, dass es in dieser Wichtung signifikant<sup>30</sup> weniger Hyperintensitäten gab als in der DWI-Wichtung, nämlich nur bei 70%<sup>31</sup> der Patienten im Gegensatz zu 97%<sup>32</sup> bezüglich der DWI. Im Vergleich zur DWI war der Anteil an Patienten mit Auffälligkeiten in der FLAIR-Wichtung bezüglich jeder untersuchten Hirnregion geringer. 57% der Patienten zeigten in der FLAIR-Wichtung corticale Hyperintensitäten, 56% in den Basalganglien und 8% thalamisch. Die am häufigsten betroffene corticale Region war mit 38% der Gyrus cinguli. Frontaler (22%), parietaler (24%) und temporaler (23%) Cortex waren deutlich seltener betroffen. Noch weniger häufig zeigten sich Diffusionsstörungen occipital (15%) und insulär (12%) sowie im Hippocampus (9%). Bezüglich der Basalganglien-Kerne zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie in der DWI-Wichtung: Am häufigsten war der Nucleus caudatus (56%) betroffen, seltener das Putamen (51%) und nie das Pallidum. Der Thalamus war mit 8% noch deutlich seltener betroffen, als in der DWI und das immer dorsomedial und im Pulvinar (jeweils zu 8%), während sich anterolateral nur in 2% Auffälligkeiten zeigten (→Abb. 17).

In der **T2**-Wichtung, die bei  $n = 125$  der Patienten (91% der 138 eingeschlossenen Patienten) zusätzlich zu der DWI-Wichtung vorhanden war, traten noch seltener cMRT-Hyperintensitäten auf, als in der FLAIR-Wichtung, nämlich nur in 32%. Besonders selten fanden sich dabei Hyperintensitäten cortical, nämlich nur in 12% der Fälle, wobei hier, genau wie bei der FLAIR-Wichtung, am häufigsten der Gyrus cinguli betroffen war (in 10%). Etwas häufiger waren die Basalganglien mit 26% betroffen, immer einschließlich des Nucleus caudatus. Der Thalamus war nur in 2% der Fälle betroffen (→Abb. 17).

Somit erweist sich die DWI-Wichtung, wie vorbeschrieben (→Kapitel 1.4.4) als sensitivste Wichtung.

Das folgende Diagramm (→Abb. 17) zeigt die relative Häufigkeitsverteilung von Hyperintensitäten bezogen auf die Wichtungen DWI, FLAIR und T2 und die jeweilig betroffenen Hirnregionen. Die genauen Zahlenwerte sowie die absoluten Anzahlen finden sich im Anhang (→A - 3.3 in Tab. 23).

---

<sup>30</sup> getestet mit Exaktem Fisher-Test ( $p=0,0484$ )

<sup>31</sup> bezogen auf die Gesamtanzahl aller FLAIR-gewichteten Aufnahmen (vorliegend bei 120 Patienten)

<sup>32</sup> bezogen auf die Gesamtanzahl aller DWI-gewichteten Aufnahmen (vorliegend bei allen 138 eingeschlossenen Patienten)

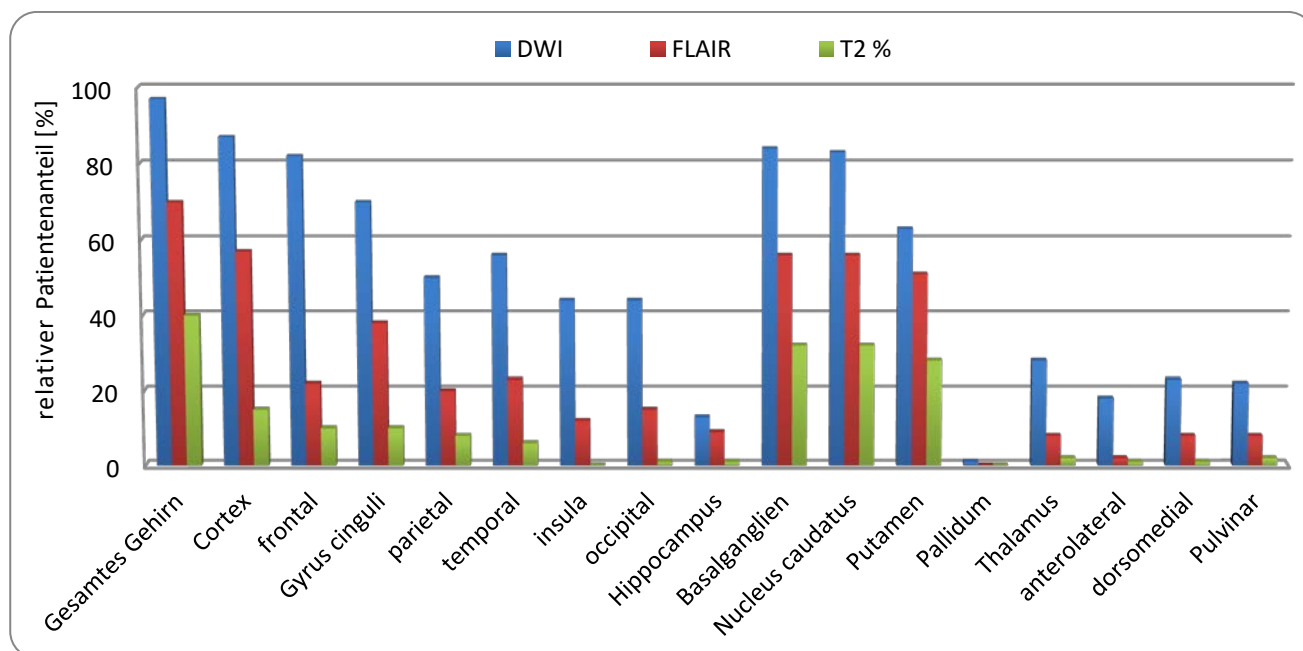


Abbildung 17: Häufigkeit der Signalalterationen im cMRT in Bezug auf die verschiedenen Hirnregionen – Vergleich der Wichtungen DWI, FLAIR und T2

Aufgetragen sind die relativen Häufigkeiten als Anteil an der jeweiligen Gesamtmenge  $n$ , bezogen auf die Gewichtung. Die zugrundeliegenden Zahlenwerte finden sich im Anhang (→A - 3.3 in Tab. 23).

#### 4.4 Symptome im Krankheitsverlauf im zeitlichen Bezug auf das cMRT

Wichtig für eine Korrelationsauswertung zwischen klinischer Symptomatik und cMRT-Befund ist der zeitliche Zusammenhang zwischen diesen, da er möglicherweise eine Rolle für das Ergebnis der Korrelationsauswertung spielt. In der Regel wurde ein Patient aufgrund einer beginnenden Symptomatik stationär aufgenommen – in diesem Rahmen erfolgte eine diagnostische cMRT-Untersuchung. Aus dieser zeitlichen Abfolge ergeben sich in Bezug auf den Zeitpunkt der cMRT-Untersuchung verschiedene Zeiträume, in denen die verschiedenen, durch die Krankheit ausgelösten Symptome *erstmalig* auftraten. Für die Bearbeitung der Fragestellung dieser Forschungsarbeit wurden dabei folgende Zeiträume definiert:

- **„Vor MRT“**, hier sind alle Symptome eingeschlossen, die mehr als 4 Wochen vor der cMRT-Untersuchung erstmalig auftraten. Da sich per definitionem die einmal aufgetretenen Symptome nicht mehr zurückbilden, ist davon auszugehen, dass die Symptome auch in den anderen beiden Zeiträumen weiterhin bestanden.
- **„Bei MRT“**, beschreibt den Zeitraum der Diagnosestellung, in dem also auch das cMRT angefertigt wurde. Hier sind Symptome eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Anfertigung des cMRTs bis maximal 4 Wochen vorher zum ersten Mal aufgetreten sind. Symptome, die in diesem Zeitraum bereits bestanden, demnach nicht *erstmalig* auftraten, wurden zu dem Zeitraum „vor MRT“ gezählt.
- **„Nach MRT“**, hier sind alle Symptome eingeschlossen, die nach Anfertigung des cMRTs erstmals auftraten. Dieser Zeitraum endet mit Versterben des Patienten.

---

Wie häufig die einzelnen Symptome in den verschiedenen Krankheitsphasen auftraten, zeigt →Abb. 18. Auffällig in dieser graphischen Aufstellung ist, dass vor allem die für die CJK typischen und in den Diagnosekriterien enthaltenen Symptome (Demenz, akinetischer Mutismus, extrapyramidale oder cerebelläre Bewegungsstörungen sowie Myoklonien) besonders häufig auftraten. Auch „frontale Symptome“ wurden häufig beschrieben, möglicherweise weil diese sehr oft in Kombination mit Demenz auftreten. Es fällt zudem auf, dass vor allem Prodromi (→Kapitel 1.4.1) wie Schwindel, Schlafstörungen und Wesensänderungen, wie zu erwarten, sehr früh im Krankheitsverlauf auftraten. Die meisten Symptome, darunter auch in den Diagnosekriterien enthaltene Symptome wie Myoklonien, Rigor und cerebelläre Bewegungsstörungen, traten vor allem im Zeitraum „bei MRT“ auf. Nur der akinetische Mutismus, das Endstadium der Erkrankung, trat am häufigsten nach Durchführung des cMRTs auf.

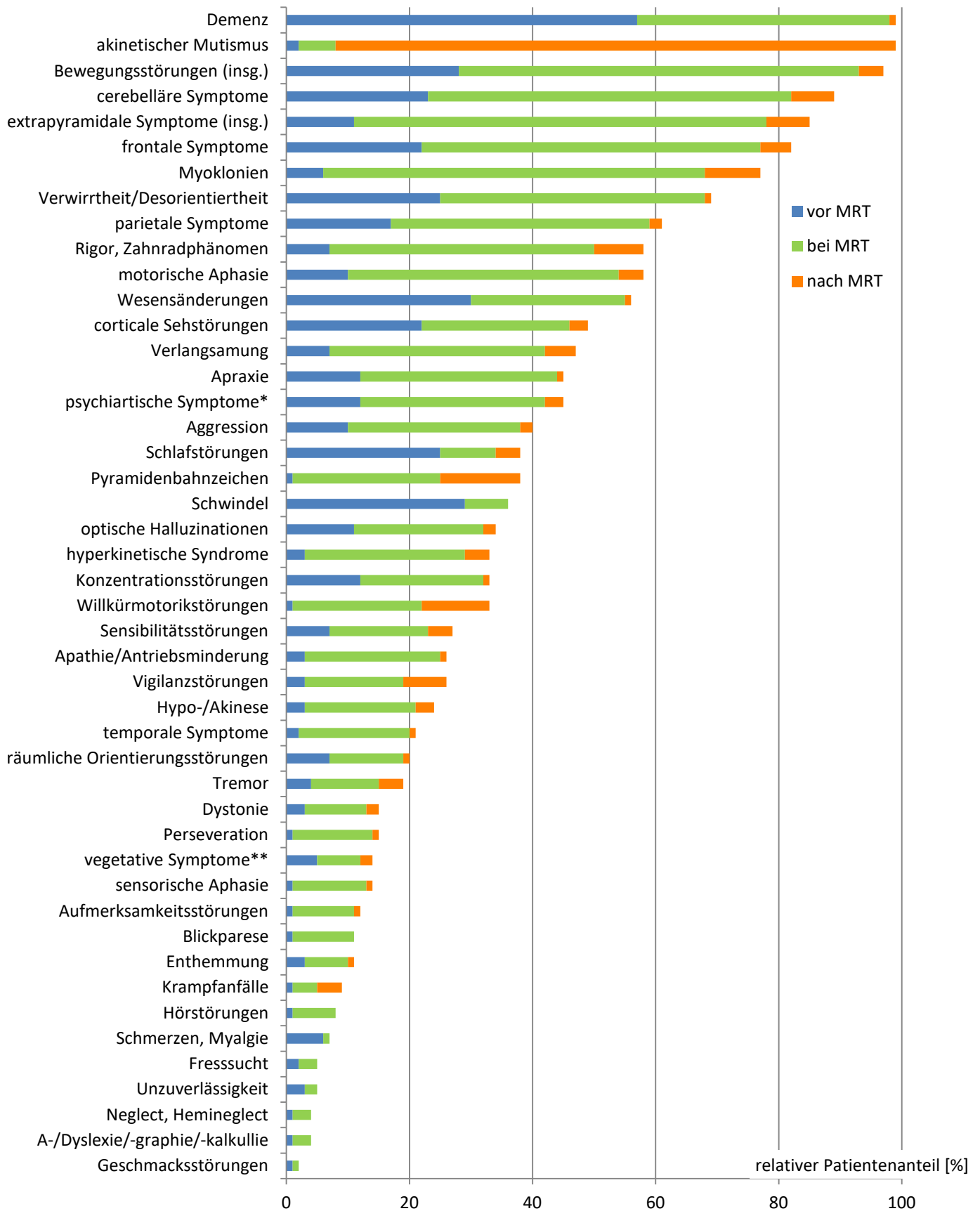


Abbildung 18: Übersicht über die Häufigkeit der insgesamt aufgetretenen Symptome (relative Werte als Anteil an der Gesamtpatientenzahl)

\*Halluzinationen, Wahnvorstellungen, formale/inhaltliche Denkstörungen; \*\*Hyperhidrosis, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Hyperthermie. Die genauen Zahlenwerte finden sich im Anhang (→A - 3.4 in Tab. 24)



## 4.5 Korrelationen zwischen Klinik und cMRT

Die Analyse dieser Arbeit soll die folgende Frage beantworten: „Korreliert die Ausprägung der Hyperintensitäten im cMRT mit den klinischen Symptomen?“ (→Kapitel 2). Die diesbezügliche Auswertung erfolgte anhand der Symptomzuordnung aus Kapitel 3.3 und den DWI-gewichteten cMRT-Aufnahmen<sup>33</sup>.

### 4.5.1 Korrelation occipital corticaler DWI-Hyperintensitäten mit corticalen Sehstörungen

Begonnen werden soll mit den corticalen Sehstörungen und der Frage, ob diese mit dem Auftreten von occipitalen DWI-Hyperintensitäten korrelieren, da sich im occipitalen Cortex die Sehrinde befindet und das Symptom „corticale Sehstörungen“ Läsionen in der Sehrinde zuzuschreiben ist (→Kapitel 3.3.3).

Betrachtet man zunächst den gesamten Krankheitsverlauf aller Studienpatienten so ergibt sich, dass ähnlich viele Patienten im Verlauf der Erkrankung corticale Sehstörungen zeigten bzw. diese nicht zeigten (→Abb. 19). Weiterhin sieht man in diesem Diagramm, dass gehäuft gemeinsam occipitale DWI-Hyperintensitäten mit corticalen Sehstörungen auftraten bzw. gemeinsam fehlten, wobei die Differenz, bei Patienten mit corticalen Sehstörungen mit 1% relativ gering ausfiel (25% mit und 24% ohne occipitale corticale Auffälligkeiten im cMRT). Patienten ohne Sehstörungen zeigten zumeist auch keine occipitale corticalen DWI-Hyperintensitäten (32% ohne und 19% mit occipitalen MRT-Veränderungen). Die zugehörigen absoluten Zahlenwerte sind zusammen mit den relativen Häufigkeiten in →Tab. 10 (hier grau unterlegt) gesondert aufgeführt.

Berechnet man den Korrelationskoeffizient Phi<sup>34</sup> für diese Auswertung, so erhält man einen Wert von  $|\varphi| = 0,14$ , was einer schwachen Korrelation entspricht. Möglicherweise ist das den unterschiedlichen Zeitpunkten geschuldet, zu denen Symptome, in diesem Fall corticale Sehstörungen, bei den einzelnen Patienten erstmalig auftraten: Bei einigen Patienten traten Sehstörungen bis zu über ein Jahr vor Diagnosestellung bzw. Durchführung des cMRTs auf, während in ein paar Fällen sich Sehstörungen erst nach Durchführung des cMRTs entwickelten (siehe auch →Abb. 18).

Um eine bessere Aussagekraft über eine mögliche Korrelation zwischen MRT-Befund und Symptomatik zu erreichen, ist im Folgenden der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten der Symptome und Durchführung der cMRT genauer mit einbezogen. Dazu sind in →Abb. 20 (sowie grün unterlegt in →Tab. 10) die oben beschriebenen Zeiträume „vor MRT“, „bei MRT“ und „nach MRT“ (→Kapitel 4.4)

<sup>33</sup> Es wurden die DWI-gewichteten cMRT-Aufnahmen verwendet, da diese Wichtung im Vergleich zur FLAIR- und T2-Wichtung sensitiver ist (→Kapitel 1.4.4), was sich auch in der eigenen Auswertung widerspiegelt (→Abb. 17).

<sup>34</sup> es wird hier immer der Betrag, also  $|\varphi|$  verwendet (→Kapitel 3.4)

unterschieden. Einbezogen sind dabei ausschließlich die Patienten, bei denen das Symptom „corticale Sehstörungen“ auftrat.

Es wird deutlich, dass die meisten Patienten, die beides, cMRT-Auffälligkeiten und Symptome zeigten, am häufigsten im Zeitraum „bei MRT“ anzutreffen sind (22 Patienten, gegenüber 12 „vor MRT“ und 1 „nach MRT“), während sich die meisten Patienten mit Symptomen aber ohne cMRT-Auffälligkeiten im Zeitraum „vor MRT“ finden (20 Patienten im Gegensatz zu 10 „bei MRT“ und 2 „nach MRT“). Aus der Grafik geht auch hervor, dass corticale Sehstörungen vor allem in den Zeiträumen „vor MRT“ und „bei MRT“ auftraten, jedoch weniger in der Spätphase. Auffällig ist, dass es eine eindeutige Korrelation zwischen den corticalen Sehstörungen und cMRT-Auffälligkeiten im occipitalen Cortex zu geben scheint. Auch die hierzu gehörigen Zahlenwerte sind zusammen mit den relativen Häufigkeiten in →Tab. 10 (hier grün unterlegt) gesondert aufgeführt.

Berechnet man den Korrelationskoeffizient bezogen auf nur die symptomatischen Patienten mit Unterscheidung der verschiedenen Zeiträume, so ergibt sich ein Cramérs V von 0,33.

#### **Corticale Sehstörungen und occipitale DWI-Hyperintensitäten im cMRT**

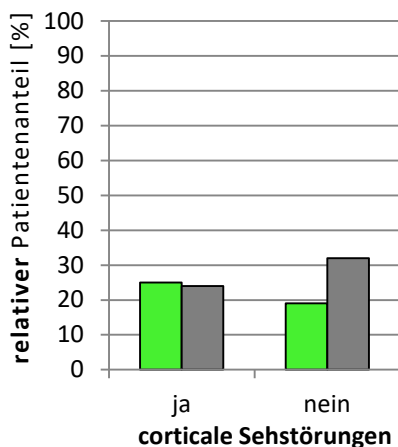


Abb. 19

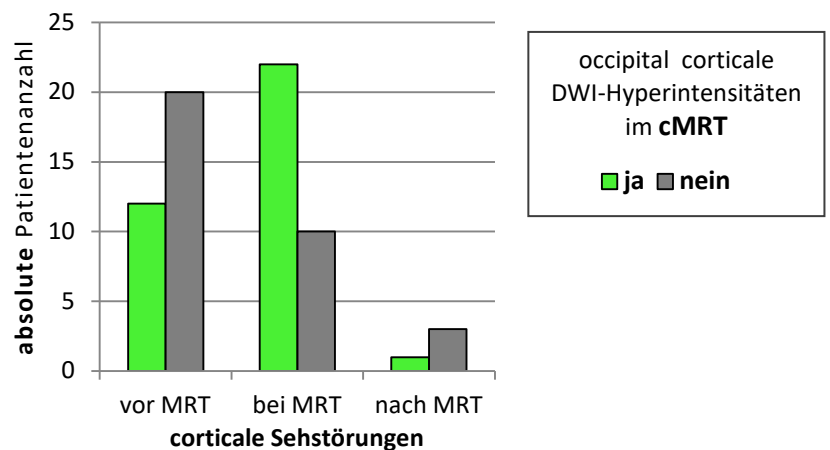


Abb. 20

**Abbildung 19:** Das Auftreten corticaler Sehstörungen und occipitaler den Cortex betreffender DWI-Hyperintensitäten im gesamten Krankheitsverlauf. Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl  $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten.

**Abbildung 20:** Corticale Sehstörungen unterschieden nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens und occipitale DWI-Hyperintensitäten. Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.

Folgend in einer 4-Felder-Tafel aufgeführt ist die Korrelationsauswertung in Bezug auf corticale Sehstörungen und occipitale DWI-Hyperintensitäten (→Tab. 10) bzw. die den beschriebenen Diagrammen →Abb. 19 und Abb. 20 zugrundeliegenden Ausgangswerte. Mit angegeben sind in Klammern die relativen Häufigkeiten in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten ( $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten).

occipitale DWI-Hyperintensitäten im cMRT	Symptom: corticale Sehstörungen		
	ja n=68 (49%)		nein n=70 (51%)
ja n=61 (44%)	35 (25%)		26 (19%)
	vor MRT 12	bei MRT 22	
nein n=77 (56%)	33 (24%)		44 (32%)
	vor MRT 20	bei MRT 10	

Tabelle 10: Das Auftreten corticaler Sehstörungen in Korrelation mit dem Vorhandensein von occipitalen DWI-Hyperintensitäten im cMRT

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten ( $n$  gesamt = 138, gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang ( $\rightarrow$ A - 3.5 in Tab. 25).

In Zusammenfassung ist zu beobachten, dass es eine positive Korrelation zwischen dem Symptom „corticale Sehstörungen“ und dem Vorhandensein von occipitalen corticalen DWI-Hyperintensitäten bei dem untersuchten Patientenkollektiv zu geben scheint. Noch deutlicher wird diese, wenn man nur den Zeitraum „bei MRT“ betrachtet, also das cMRT im zeitlichen Zusammenhang mit dem Erstauftreten der corticalen Sehstörungen steht. Diese Tendenz zeigt sich sehr gut graphisch und lässt sich anhand der Korrelationskoeffizienten bestätigen, mit Phi bzw. Cramérs V von 0,14 ohne und 0,33 mit zeitlicher Differenzierung.

Nach ähnlichem Schema erfolgte auch die nachfolgende Auswertung für die weiteren untersuchten Hirnregionen.

#### 4.5.2 Korrelation frontal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „frontalen Symptomen“

Untersucht man ein möglicherweise gleichzeitiges Auftreten von „frontalen Symptomen“ und frontalen DWI-Hyperintensitäten ( $\rightarrow$ Kapitel 3.3.1), so ergibt sich zunächst, dass die meisten Patienten (82% aller Patienten) „frontale Symptome“ während des Krankheitsverlaufs zeigten. Bei den Patienten mit Symptomen wiesen um ein mehrfaches mehr Patienten frontale DWI-Hyperintensitäten auf, nämlich 64% aller Patienten gegenüber 19% ohne DWI-Hyperintensitäten. Bei der Gruppe ohne Symptome zeigten sich ebenso viele Patienten mit wie ohne frontale DWI-Hyperintensitäten, und zwar je 9% ( $\rightarrow$ Abb. 21). Die zugehörigen absoluten Zahlenwerte sind zusammen mit den relativen Häufigkeiten in einer 4-Felder-Tafel zur Veranschaulichung gegenübergestellt ( $\rightarrow$ Tab. 11, hier grau unterlegt). Der Korrelationskoeffizient Phi für den Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT-Hyperintensitäten beträgt  $|\varphi| = 0,23$ .

Betrachtet man, unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente im Krankheitsverlauf nur die Fälle, in denen Symptome auftraten ( $\rightarrow$ Abb. 22, sowie blau unterlegt in  $\rightarrow$ Tab. 11), so zeigten auch für den frontalen Cortex (genauso wie für den occipitalen Cortex) die meisten Patienten mit auffälligem cMRT

erstmalig „frontale Symptomatik“ im Zeitraum „bei MRT“ (65 Patienten gegenüber 23 „vor MRT“ und keinem Patienten „nach MRT“). Bei wenigen symptomatischen Patienten fehlten DWI-Veränderungen frontal und das relativ gleichmäßig auf alle drei Zeiträume verteilt, nämlich bei 8 Patienten „vor MRT“, bei 11 „bei MRT“ und bei 7 „nach MRT“.

Das Cramérs V betrug für diese Auswertung 0,49, was auf einen deutlich besseren Zusammenhang als ohne zeitliche Differenzierung hinweist, wie auch schon bei der vorherigen Auswertung bezüglich des Occipitallappens.

**„Frontale Symptome“ und frontale DWI-Hyperintensitäten im cMRT**

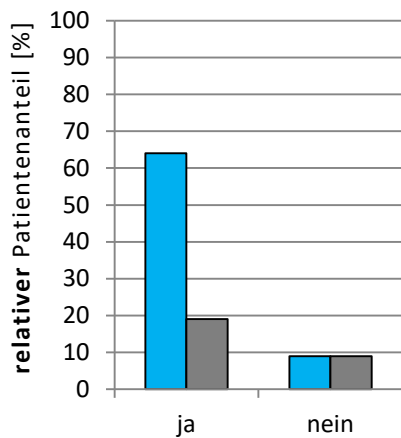


Abb. 21

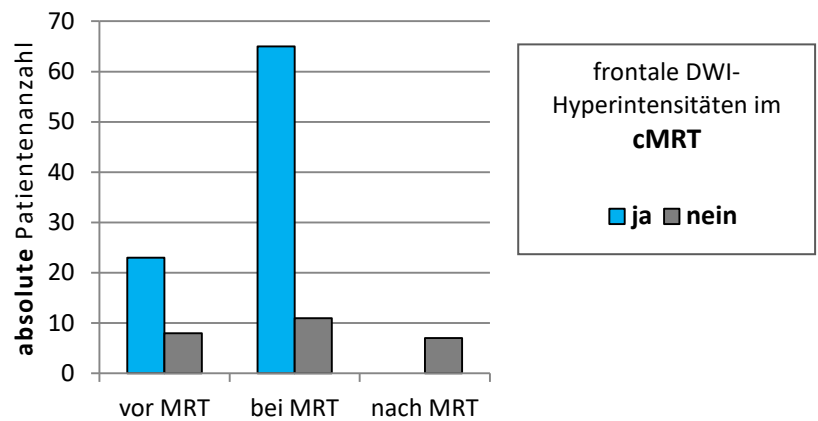


Abb. 22

Abbildung 21: Das Auftreten „frontaler Symptome“ und frontaler DWI-Hyperintensitäten während des gesamten Krankheitsverlaufs. Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl  $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten.

Abbildung 22: „Frontale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und frontale DWI-Hyperintensitäten. Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.

Auch hier zusammengestellt in einer 4-Felder-Tafel sind die Ausgangswerte zur Korrelationsauswertung in Bezug auf frontal corticale DWI-Hyperintensitäten und „frontale Symptome“. Grau unterlegt die zu →Abb. 21 gehörigen Werte, blau unterlegt die zugehörigen Werte zu →Abb. 22.

frontale DWI-Hyperintensitäten im cMRT	„frontale Symptome“		
	ja n=114 (82%)		nein n=24 (17%)
ja n=100 (72%)	88 (64%)		
	vor MRT 23	bei MRT 65	nach MRT 0
nein n=38 (28%)	26 (19%)		
	vor MRT 8	bei MRT 11	nach MRT 7

Tabelle 11: Frontale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „frontalen Symptomen“.

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ( $n_{\text{gesamt}} = 138$ , gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 26).

Zusammenfassend findet sich graphisch und in der 4-Felder-Tafel eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von cMRT Hyperintensitäten im frontalen Cortex und dem Auftreten von „frontalen Symptomen“. Diese ist besonders eindeutig, wenn Beginn der Symptomatik und Durchführung des cMRTs zeitlich zusammenfallen. Bezüglich der Korrelationskoeffizienten zeichnet sich dieselbe Tendenz ab, ähnlich wie in der Auswertung der occipitalen Symptome/cMRT-Veränderungen – quantitativ scheint die Korrelation bezüglich frontaler Symptome und cMRT-Auffälligkeiten im Vergleich zu occipital sogar etwas deutlicher zu sein (Phi und Cramérs V 0,23 und 0,49 frontal im Gegensatz zu 0,14 und 0,33 occipital), was am ehesten mit der großen Differenz zwischen der Anzahl der Patienten mit bzw. ohne cMRT-Auffälligkeiten unter den symptomatischen Patienten zusammenhängt (64% mit und 19% ohne cMRT-Auffälligkeiten).

#### 4.5.3 Korrelation parietal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „parietalen Symptomen“

Betrachtet man die „parietalen Symptome“ (→Kapitel 3.3.2) und die parietalen DWI-Hyperintensitäten, so ergibt sich, dass Patienten mit „parietalen Symptomen“ deutlich häufiger auch parietale DWI-Hyperintensitäten im cMRT aufwiesen (36% mit gegenüber 25% ohne cMRT-Hyperintensitäten). Bei Patienten ohne „parietale Symptome“ überwiegen die Fälle ohne parietale DWI-Hyperintensitäten (34% ohne gegenüber 14% mit cMRT-Signalalterationen, →Abb. 23). Die Ausgangswerte sowie die absoluten Patientenzahlen finden sich zum Vergleich auch hier in einer 4-Felder-Tafel gegenübergestellt (grau unterlegt in →Tab. 12). Der aus diesen Werten berechnete Korrelationskoeffizient Phi ergibt einen Wert von  $|\varphi| = 0,22$ .

Bezieht man die zeitliche Komponente des Krankheitsverlaufs mit ein (→Abb. 24 sowie gelb unterlegt in →Tab. 12), so wurden die meisten Patienten im Zeitraum „bei MRT“ erstmalig symptomatisch und zwar vor allem Patienten, die zudem parietale DWI-Hyperintensitäten aufwiesen (37 gegenüber 21 Patienten ohne MRT-Auffälligkeiten). Im Zeitintervall „vor MRT“ findet sich die zweitgrößte Anhäufung symptomatischer Patienten, davon zeigten 13 Patienten DWI-Hyperintensitäten gegenüber 11 Patienten ohne. Im Zeitraum „nach MRT“ wiesen 3 Patienten zum ersten Mal DWI-Hyperintensitäten auf, diese zeigten im parietalen Cortex keinerlei Hyperintensitäten im cMRT. Das Cramérs V für den Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT-Hyperintensitäten mit differenzierter Betrachtung der verschiedenen Zeiträume<sup>35</sup> im Krankheitsverlauf beträgt 0,24.

---

<sup>35</sup> „vor MRT“, „bei MRT“ und „nach MRT“

**„Parietale Symptome“ und parietale DWI-Hyperintensitäten im cMRT**

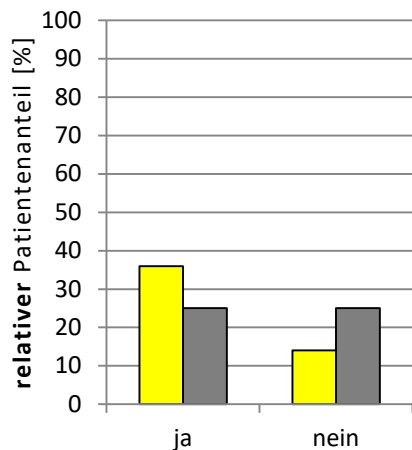


Abb. 23 "parietale Symptome"

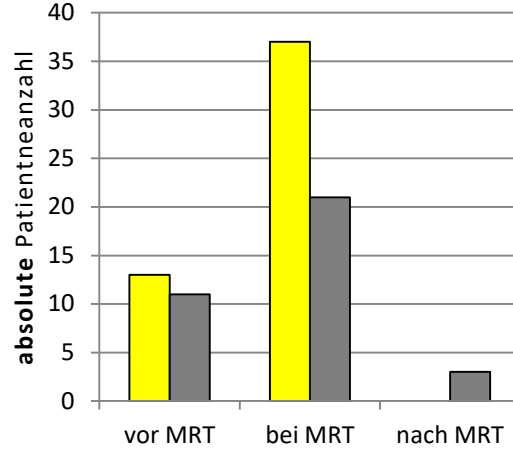


Abb. 24 "parietale Symptome"

parietale DWI-Hyperintensitäten im cMRT  
 ■ ja ■ nein

**Abbildung 23:** Das Auftreten „parietaler Symptome“ und parietaler DWI-Hyperintensitäten während des gesamten Krankheitsverlaufs. Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl  $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten.

**Abbildung 24:** „Parietale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und parietale DWI-Hyperintensitäten. Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.

Zur Korrelationsauswertung nachfolgend in einer 4-Felder-Tafel zusammengestellt, sind die Ausgangs-Patientenanzahlen in Bezug auf parietal corticale DWI-Hyperintensitäten und „parietale Symptome“. Grau unterlegt sind die zu →Abb. 23 gehörigen Werte, gelb unterlegt die zugehörigen Werte zu →Abb. 24.

parietale DWI-Hyperintensitäten im cMRT	„parietale Symptome“			
	ja n=85 (62%)			nein n=53 (38%)
ja n=69 (50%)	50 (36%)			19 (14%)
	vor MRT 13	bei MRT 37	nach MRT 0	
nein n=69 (50%)	35 (25%)			34 (25%)
	vor MRT 11	bei MRT 21	nach MRT 3	

Tabelle 12: Parietale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „parietalen Symptomen“

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ( $n_{\text{gesamt}} = 138$ , gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 27).

In der Zusammenfassung findet sich auch für die „parietalen Symptome“ und die parietal corticalen cMRT-Hyperintensitäten eine positive Korrelation. Sie ist auch für diese Hirnregion am deutlichsten beim zeitlichen Zusammentreffen von Symptombeginn und cMRT-Untersuchung. Dieses bestätigen auch die Werte der Korrelationskoeffizienten Phi und Cramérs V (0,22 und 0,24). Allerdings ist der Unterschied hier nicht so deutlich, wie bei den bisher untersuchten Hirnregionen (geringe Differenz der beiden Korrelationskoeffizienten). Dieses lässt sich bereits in der graphischen Auswertung vermuten, aus vielerlei Gründen: Vor allem gibt es relativ viele Patienten im Zeitraum „bei MRT“ ohne cMRT-Veränderungen

parietal im Vergleich zu Patienten mit cMRT-Signalalterationen. Darüber hinaus gibt es relativ viele Patienten mit cMRT-Auffälligkeiten und Symptombeginn „vor MRT“ (→Abb. 24). Dieses führt dazu, dass das Cramérs V für die Korrelationsauswertung mit Einbeziehung des zeitlichen Aspektes relativ gering ausfällt im Gegensatz zu einem vergleichsweise hohen Phi, das zustande kommt durch die jeweils hohe Patientenzahl mit Übereinstimmung von Symptomatik und cMRT im Vergleich zu jeweils deutlich weniger Patienten ohne Übereinstimmung, also ohne Symptomatik und mit cMRT-Veränderungen und umgekehrt (→Abb. 23).

#### 4.5.4 Korrelation temporal corticaler DWI-Hyperintensitäten mit „temporalen Symptomen“

In Bezug auf die Korrelation zwischen „temporalen Symptomen“ (→Kapitel 3.3.4) und temporalen DWI-Hyperintensitäten, fällt zunächst auf, dass nur sehr wenige Patienten insgesamt „temporale Symptome“ aufwiesen (21% aller Fälle). Von diesen zeigten die meisten temporale DWI-Hyperintensitäten (15% aller Patienten, im Gegensatz zu 6% ohne temporale DWI-Hyperintensitäten). Bei den Patienten ohne „temporale Symptome“ gab es etwas mehr Patienten ohne temporale DWI-Hyperintensitäten (41% im Gegensatz zu 38% mit temporalen DWI-Hyperintensitäten →Abb. 26) Die Ausgangswerte sowie die absoluten Patientenzahlen finden sich grau unterlegt in →Tab. 13. Phi beträgt hier 0,19.

Schaut man auf die Patienten mit „temporalen Symptomen“ unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente (→Abb. 25 und Tab. 13 magenta unterlegt), so finden sich im Zeitraum „bei MRT“ mehr als doppelt so viele Patienten mit gegenüber ohne cMRT-Auffälligkeiten (17 Patienten gegenüber 9 Patienten). In den Zeiträumen „vor MRT“ und „nach MRT“ ist die Patientenzahl vergleichsweise gering („vor MRT“ 2 mit und 1 Patient ohne Hyperintensitäten sowie „nach MRT“ 1 Patient ohne MRT-Auffälligkeiten temporocortical). Das Cramérs V unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente beträgt 0,31.

#### „Temporale Symptome“ und temporale DWI-Hyperintensitäten im cMRT

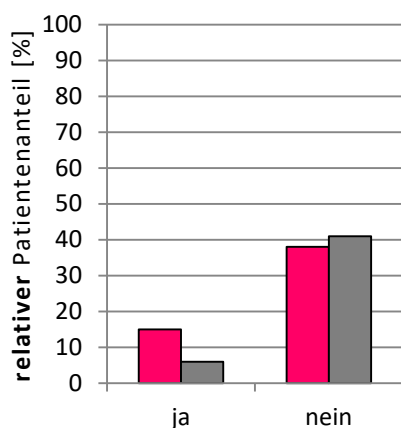


Abb. 25 „temporale Symptome“

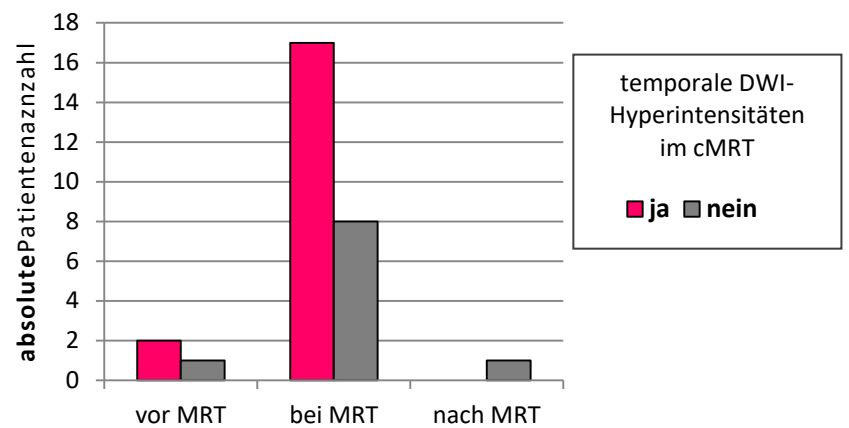


Abb. 26 „temporale Symptome“

**Abbildung 26:** Das Auftreten „temporaler Symptome“ in Korrelation mit dem Vorhandensein von temporalen DWI-Hyperintensitäten. Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl  $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten.

**Abbildung 25:** „Temporale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und temporale DWI-Hyperintensitäten. Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.

Auch hier sind in der folgenden 4-Felder-Tafel zur Korrelationsauswertung zusammengestellt die Ausgangs-Patientenanzahlen in Bezug auf temporal corticale DWI-Hyperintensitäten und „temporale Symptome“. Grau unterlegt sind die zu →Abb. 26 gehörigen Werte, magenta unterlegt die zugehörigen Werte zu →Abb. 25.

temporale DWI-Hyperintensitäten im cMRT	„temporale Symptome“		
	ja n=29 (21%)		nein n=109 (79%)
ja n=77 (56%)	21 (15%)		53 (38%)
	vor MRT 2	bei MRT 19	
nein n=61 (44%)	8 (6%)		56 (41%)
	vor MRT 1	bei MRT 6	

Tabelle 13: Temporale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „temporalen Symptomen“

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ( $n_{\text{gesamt}} = 138$ , gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 28).

Zusammengefasst ist bei den wenigen Patienten mit “temporalen Symptomen” eine Korrelation mit temporalen cMRT-Hyperintensitäten zu beobachten. Besonders deutlich ist diese, wie auch schon in den vorherigen Auswertungen, mit zeitlichem Zusammenfallen von Symptombeginn und cMRT-Diagnostik.

Der Korrelationskoeffizient Phi (ohne Unterscheidung in Zeiträume) ist mit 0,19 relativ gering, was am ehesten dem großen Anteil an asymptomatischen Patienten geschuldet ist, von denen ähnlich viele Patienten mit bzw. ohne cMRT-Auffälligkeiten waren. Auch graphisch zeigt sich, im Vergleich zu den bisherigen Hirnregionen, ein eher geringer Zusammenhang (→Abb. 26).

Das Cramérs V unter Einbeziehung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Symptomatik und cMRT-Bildgebung weist, entsprechend der graphischen Auswertung, mit 0,31 auf eine deutlich bessere Korrelation hin (→Abb. 25).

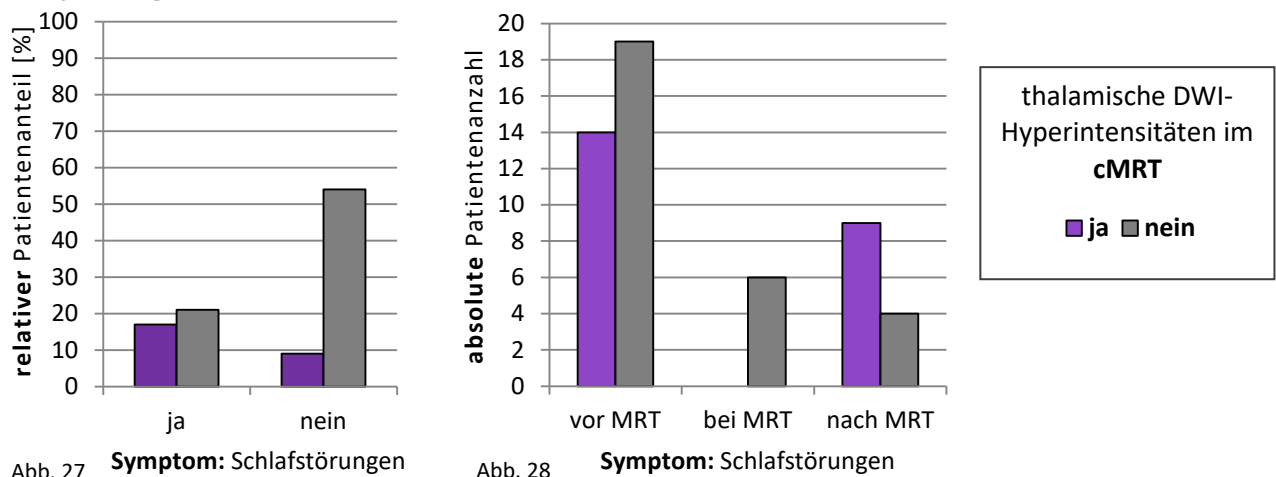
#### 4.5.5 Korrelation thalamischer DWI-Hyperintensitäten mit Schlafstörungen

In Bezug auf Schlafstörungen (wie in →Kapitel 3.3.7 beschrieben) fällt auf, dass die meisten Patienten keine Schlafstörungen aufwiesen (nämlich 62%). Die allermeisten der in Bezug auf Schlafstörungen asymptomatischen Patienten, zeigten keine thalamischen DWI-Hyperintensitäten (54% ohne und 9% mit DWI-Hyperintensitäten im Thalamus). Von den Patienten mit Schlafstörungen wiesen 17% auch gleichzeitig thalamische DWI-Hyperintensitäten auf gegenüber 21% ohne solche cMRT-Auffälligkeiten, das heißt unter den wenigen symptomatischen Patienten waren mehr ohne als mit thalamischen cMRT-Hyperintensitäten (→Abb. 27), was eher gegen eine Korrelation zwischen Schlafstörungen und thalamischen cMRT-Hyperintensitäten spricht. Die Ausgangswerte sowie die absoluten Patientenzahlen finden sich grau unterlegt in →Tab. 14.



Betrachtet man die zeitliche Komponente im Krankheitsverlauf, so wiesen die meisten Patienten „vor MRT“ Schlafstörungen auf (14 Patienten mit und 19 Patienten ohne cMRT-Hyperintensitäten). Im Zeitraum „bei MRT“ findet sich – im Gegensatz zu den vorausgegangenen Auswertungen bezüglich der anderen Hirnregionen – kein einziger Patient, bei dem in diesen Zeitraum erstmalig Schlafstörungen in Kombination mit thalamischen cMRT-Hyperintensitäten aufgetreten wären; dafür wiesen in diesem Zeitraum 6 Patienten erstmalig Schlafstörungen auf, die allerdings keine thalamischen cMRT-Veränderungen zeigten. „Nach MRT“ zeigten 9 Patienten cMRT-Auffälligkeiten im Thalamus und erstmalig Schlafstörungen, gegenüber 4 Patienten ohne DWI-Hyperintensitäten. Es gibt also auch unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente im Krankheitsverlauf graphisch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Symptom „Schlafstörungen“ und thalamischen cMRT-Auffälligkeiten in der DWI-Gewichtung (→Abb. 28 und →Tab. 14 lila unterlegt).

### ***Schlafstörungen und thalamische DWI-Hyperintensitäten im cMRT***



**Abbildung 27:** Das Auftreten von Schlafstörungen in Korrelation mit dem Vorhandensein thalamischer DWI-Hyperintensitäten. Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl  $n_{\text{gesamt}} = 138$  Patienten.

**Abbildung 28:** Das Symptom Schlafstörungen unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und thalamische DWI-Hyperintensitäten. Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.

Eine Zusammenfassung bzw. tabellarische Aufstellung zur Korrelationsauswertung findet sich in der folgenden 4-Felder-Tafel. Grau unterlegt sind die zu →Abb. 27 gehörigen Ausgangs-Patientenzahlen, lila unterlegt die zugehörigen Werte zu →Abb. 28.

thalamisch DWI-Hyperintensitäten im cMRT	Symptom: Schlafstörungen			
	<b>ja</b> n=52 (38%)			<b>nein</b> n=86 (62%)
<b>ja</b> n=34 (25%)	23 (17%)			11 (9%)
	vor MRT 14	bei MRT 0	nach MRT 9	
<b>nein</b> n=104 (75%)	29 (21%)			75 (54%)
	vor MRT 19	bei MRT 6	nach MRT 4	

Tabelle 14: Thalamische DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von Schlafstörungen. Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ( $n$  gesamt = 138, gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 29).

Insgesamt wiesen mit 25% relativ wenige Patienten thalamische Hyperintensitäten auf. Eine Korrelation zwischen bestehender Symptomatik und auffälligem cMRT ist für diese Hirnregion graphisch und in Sicht auf die 4-Felder-Tafel (→Tab. 14) nicht festzustellen.

Der Korrelationskoeffizient Phi ist mit 0,35 im Vergleich zu den vorherigen Auswertungen sehr hoch. Das Cramérs V mit zeitlicher Differenzierung weist mit 0,39 ebenfalls auf eine relativ gute Korrelation hin. Dieses steht im Widerspruch zu der graphischen (→Abb. 27, Abb. 28) und tabellarischen Auswertung (→Tab. 14). Daher wird im Folgenden (→Kapitel 5.6.1) ein besonderes Augenmerk auf das Zustandekommen dieser Werte gelegt.

#### 4.5.6 Korrelation von DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien mit extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen

Als Letztes soll eine mögliche Korrelation zwischen extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien untersucht werden. Dabei fanden sich bei den allermeisten Patienten extrapyramidalmotorische Symptome in Kombination mit DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien (74% der Patienten), während nur 10% der Patienten Symptome aber keine MRT-Auffälligkeiten zeigten. Es gab nur sehr wenige Patienten ohne extrapyramidalmotorische Symptome, nämlich 11% mit und 5% ohne cMRT-Auffälligkeiten in den Basalganglien, also insgesamt 16% (→Abb. 29, die Ausgangswerte sowie die absoluten Patientenzahlen finden sich grau unterlegt in →Tab. 15). Phi beträgt hier 0,2.

Unter Einbeziehung der verschiedenen Zeiträume im Krankheitsverlauf (→Abb. 30) fällt auf, dass die allermeisten Patienten im Zeitraum „bei MRT“ erstmals extrapyramidalmotorischen Symptome und gleichzeitig DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien zeigten (86 Patienten). Bei nur wenigen Patienten mit hyperintensiven Basalganglien war der Symptombeginn „vor MRT“ (13 Patienten) oder „nach MRT“ (drei Patienten). Patienten mit extrapyramidalmotorischen Symptomen aber ohne DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien gab es kaum (zwei „vor MRT“, und jeweils sechs „bei“ und „nach MRT“) (→Tab. 15 bordeauxrot unterlegt). Das Cramérs V für diesen Zusammenhang beträgt 0,49.

**Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien**

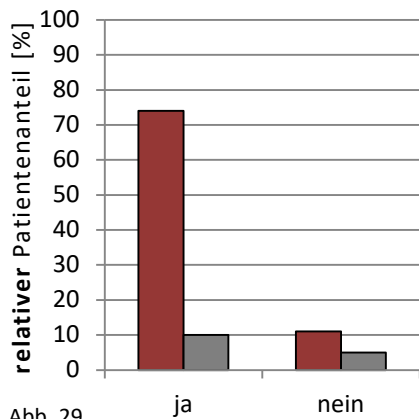


Abb. 29 Extrapyramidalmotorische Symptome

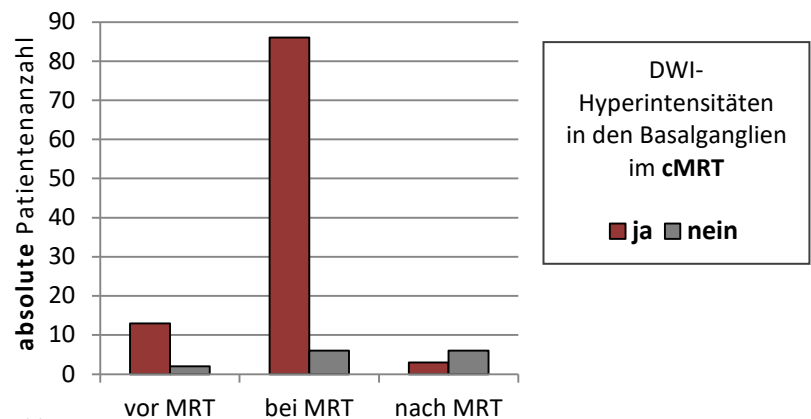


Abb. 30 Extrapyramidalmotorische Symptome

**Abbildung 29:** Das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Symptomen in Korrelation mit dem Vorhandensein von DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien. *Aufgeführt sind die relativen Patientenzahlen als Anteil an der Gesamtpatientenzahl n<sub>gesamt</sub> = 138 Patienten.*

**Abbildung 30:** Extrapyramidalmotorische Symptome unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien. *Angegeben sind die in →Kapitel 4.4 beschriebenen Zeiträume.*

In der folgenden 4-Felder-Tafel sind zur Korrelationsauswertung die Ausgangs-Patientenzahlen in Bezug auf extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien zusammengestellt. Grau unterlegt die zu →Abb. 29 gehörigen Werte, bordeauxrot unterlegt die zugehörigen Werte zu →Abb. 30.

DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien im cMRT	Extrapyramidalmotorische Symptome			
	ja n=116 (84%)			nein n=22 (16%)
ja n=117 (85%)	102 (74%)			15 (11%)
	vor MRT 13	bei MRT 86	nach MRT 3	
nein n=21 (15%)	14 (10%)			7 (5%)
	vor MRT 2	bei MRT 6	nach MRT 6	

**Tabelle 15:** DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien in Korrelation mit dem Vorhandensein von extrapyramidalmotorischen Symptomen *Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen zusammen mit den relativen Werten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten (n<sub>gesamt</sub> = 138, gerundete Werte). Die genauen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 30).*

In der Zusammenfassung scheint es hierbei, im Vergleich zu den vorherigen Auswertungen, einen deutlicheren Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und cMRT-Veränderungen zugeben, der graphisch und auch in der Gegenüberstellung in der 4-Felder-Tafel auffällt. Der Korrelationskoeffizient fällt dafür mit  $\Phi = 0,2$  vergleichsweise niedrig aus. Ein noch deutlicherer Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT scheint zu bestehen beim Betrachten des Graphen und der 4-Felder-Tafel zum symptomatischen Patientenkollektiv mit zeitlicher Differenzierung. Hier findet sich ein Korrelationskoeffizient von 0,49 (Cramérs V), was für einen deutlichen Zusammenhang spricht.

### **Auswertung extrapyramidalmotorischer Symptome und Signalalterationen der Basalganglien unter Einbeziehung der Seite**

Des Weiteren wurde, in Bezug auf extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien, nach einer möglichen Korrelation auch bezüglich der Seite gesucht. Dabei wurden nur Fälle betrachtet, bei denen extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien auftraten, was bei 102 Patienten der Fall war (→Tab. 15). Bei 35 von diesen ist die Seite der Symptomatik nicht weiter spezifiziert worden, bei 67 Patienten ist eine bilaterale oder unilaterale Symptomatik oder eine Seitendifferenz dokumentiert. Da im Prinzip eine unilaterale Symptomatik genauso wie ein unilateraler cMRT-Befund eine Seitendifferenz darstellt, wurden diese Fälle (insgesamt acht Fälle im gesamten Zeitraum →Tab. 31 im Anhang A - 3.5) mit den seitendifferenten Fällen (also links>rechts oder rechts>links) zusammengefasst<sup>36</sup>.

Beim Betrachten des gesamten Krankheitsverlaufs ergab sich, dass jeweils die erwartete Kombination (→Kapitel 3.3.8) aus Symptomen und cMRT-Auffälligkeiten am häufigsten auftrat, nämlich beidseitig Symptome und cMRT-Auffälligkeiten (16 Patienten, im Gegensatz zu einem und drei Patienten mit anderen cMRT-Auffälligkeiten), rechts>links Symptome und links>rechts cMRT-Auffälligkeiten (zehn Patienten im Gegensatz zu jeweils fünf mit anderen cMRT-Bildern) sowie links>rechts Symptome in Kombination mit rechts>links cMRT-Auffälligkeiten (mit 17 Patienten im Gegensatz zu sieben und drei Patienten ohne entsprechende cMRT-Auffälligkeiten). Die beschriebenen Zusammenhänge sind in →Tab. 16 sowie in →Abb. 31 veranschaulicht (die grundlegenden Daten finden sich in →Tab. 31 im Anhang A - 3.5).

Noch etwas eindeutiger war die Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Befund bei Übereinstimmung von Symptombeginn und Zeitpunkt der cMRT, nämlich beim Betrachten nur des Zeitraumes „bei MRT“: 14 Patienten zeigten beidseits Symptome und symmetrisch auffällige Basalganglien im cMRT, 10 Patienten extrapyramidalmotorische Symptome rechts>links und entsprechend cMRT-Auffälligkeiten links>rechts sowie 15 Patienten bei linksbetonten Symptomen rechtsbetonte cMRT-Auffälligkeiten der Basalganglien, im Gegensatz zu nur vereinzelt Patienten mit anderen Kombinationen (→Tab. 16 sowie Abb. 32).

Der Unterschied zwischen der Auswertung über den gesamten Zeitraum und der Auswertung mit zeitlicher Differenzierung ist, wie in →Tab. 16 zu erkennen, nicht sehr gravierend, was sich neben der graphischen Auswertung auch in den Korrelationskoeffizienten widerspiegelt: Das Cramérs V für alle Patienten mit extrapyramidalmotorischen Symptomen und cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien (gesamter Zeitraum) beträgt 0,63 und das Cramérs V für nur den Zeitraum „bei MRT“ beträgt 0,66. Dieses Ergebnis passt gut mit der seitenunabhängigen Auswertung zusammen (→Abb. 30), da die allermeisten Patienten die extrapyramidal-motorische Symptomatik erstmalig im Zeitraum „bei MRT“ zeigten und so nur sehr wenige Patienten mit cMRT-Auffälligkeiten erstmals in den Zeiträumen „vor

<sup>36</sup> „nur links“ + „links>rechts“ ⇒ „links>rechts“ und „nur rechts“ + „rechts>links“ ⇒ „rechts>links“

MRT“ und „nach MRT“ symptomatisch wurden; der Zeitraum „bei MRT“ unterscheidet sich also kaum vom Gesamtzeitraum.

### Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien im cMRT im Seitenvergleich

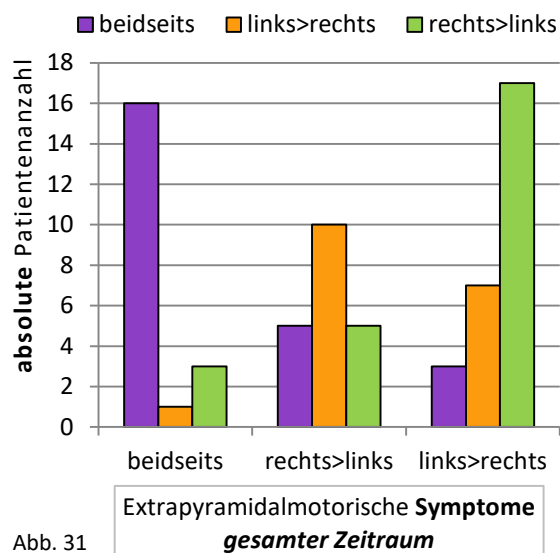


Abb. 31

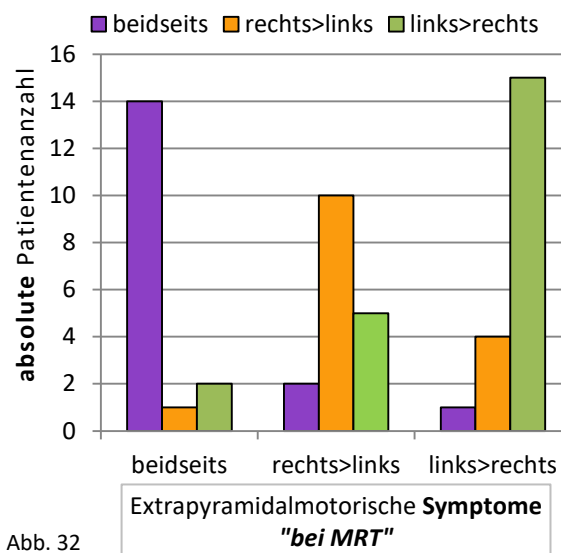


Abb. 32

**Abbildung 31:** Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien jeweils bezogen auf die Seite – *gesamter Zeitraum*

**Abbildung 32:** Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien jeweils bezogen auf die Seite – Zeitraum „*bei MRT*“

Es folgt die tabellarische Zusammenstellung der Anzahlen symptomatischer Patienten mit cMRT-Auffälligkeiten mit Differenzierung der betroffenen Seite. Zum Vergleich sind nebeneinander aufgeführt die Patientenanzahlen bezogen auf die gesamte Krankheitsdauer und den Zeitraum „bei MRT“.

DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien im cMRT	Extrapyramidalmotorische Symptome			
	<u>beidseits</u>	<u>rechts&gt;links</u>	<u>links&gt;rechts</u>	gesamt
<u>beidseits</u>	<b>16 (14)</b>	5 (3)	3 (3)	24 (20)
<u>links&gt;rechts</u>	1 (1)	<b>10 (10)</b>	7 (4)	18 (15)
<u>rechts&gt;links</u>	3 (2)	5 (5)	<b>17 (15)</b>	25 (22)
gesamt	20 (17)	20 (18)	27 (22)	67 (57)

Tabelle 16: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien in Abhängigkeit von extrapyramidalmotorischen Symptomen

Angegeben ist der gesamte Zeitraum (sowie in Klammern der Zeitraum „bei MRT“), beides mit Differenzierung der Seite. Absolute Anzahlen. Fälle, bei denen keine DWI-Hyperintensitäten oder keine extrapyramidalmotorischen Symptome bzw. letztere ohne Seitenangabe auftraten, sind der Übersicht halber nicht mit aufgeführt. Die vollständigen Ausgangswerte finden sich im Anhang (→A - 3.5 in Tab. 32 und Tab. 33).

## 4.6 Auswertung und Korrelationen bezüglich sCJK-Subtyp

### 4.6.1 Häufigkeitsverteilung der cMRT-Signalalterationen in Bezug auf den Subtyp

Die Häufigkeitsverteilung der sCJK-Subtypen in dem untersuchten Patientenkollektiv ist in →Kapitel 4.2 bereits dargestellt. Bei der Auswertung der cMRT-Hyperintensitäten bezogen auf den Subtyp soll, analog zur Auswertung des Gesamtkollektivs, zunächst auf die Häufigkeit von cMRT-Auffälligkeiten im Vergleich der verschiedenen Wichtungen eingegangen werden. Einbezogen sind alle den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten, bei denen der sCJK-Subtyp bestimmt worden ist.

#### Häufigkeitsverteilung bezogen auf Subtyp und cMRT-Wichtung

In Sicht auf die DWI-Wichtung wiesen alle Patienten aller Subtypen in mindestens einer der untersuchten Hirnregionen cMRT-Hyperintensitäten auf, bis auf einen Patienten vom Subtyp VV2, was cMRT-Veränderungen in 91% entspricht (→Abb. 33). In der FLAIR-Wichtung zeigten weniger Patienten Veränderungen, nämlich 76% der Patienten des Subtyps MM/MV1, 55% des Subtyps VV2 und 75% des Subtyps MV2. Bei den Subtypen VV1 und MM2c waren dagegen, genau wie in der DWI-Wichtung, 100% der FLAIR-Bilder auffällig. In der T2-Wichtung wiesen nur 49% der MM/MV1-Patienten cMRT-Hyperintensitäten auf, 45% der VV2-Patienten, 75% der MM2c-Patienten und 50% jeweils der MV2- und der VV1-Patienten.

Auffällig ist, dass sich im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (→Abb. 17, gesamtes Gehirn) in Bezug auf den MM/MV1-Typ eine sehr ähnliche Verteilung der Häufigkeit von Signalalterationen betreffend die verschiedenen Hirnregionen findet. Dieses ist zu erwarten, da dieser Subtyp den größten Anteil am Gesamtkollektiv ausmacht (→Abb. 15). Die Häufigkeitsverteilung der anderen Subtypen weicht teilweise doch deutlich davon ab. Zum Beispiel scheinen die Subtypen MV2, MM2c und VV1 auch in der FLAIR-Wichtung häufig Auffälligkeiten zu zeigen im Gegensatz zum VV2-Typ.

Subtypübergreifend ist zu beobachten, dass die DWI-Wichtung immer die oder die mit am häufigsten auffällige Gewichtung ist. Daher kann auch die folgende Auswertung bezüglich der Subtypen mithilfe der DWI-Wichtung durchgeführt werden.

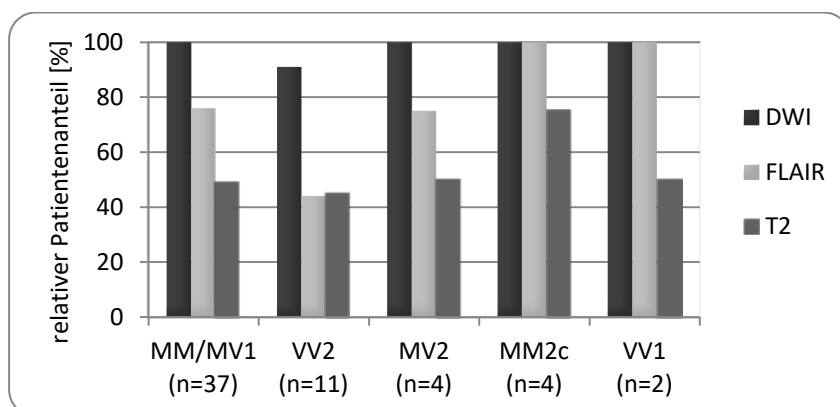


Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung von Signalalterationen im cMRT in Bezug auf Gewichtung und Subtyp

Angegeben ist auch die jeweilige Gesamtanzahl (n) an Patienten des jeweiligen Subtyps. Die zugrundeliegenden Werte finden sich im Anhang (→A - 3.6 in Tab. 34)

### Häufigkeitsverteilung bezogen auf Subtyp und Hirnregion

Nun soll verglichen werden, wie häufig innerhalb eines Subtyps die verschiedenen Hirnregionen von cMRT-Hyperintensitäten betroffen waren. Hierfür sind in →Abb. 34 die relativen Häufigkeiten in Bezug auf Hirnregion und Subtyp nebeneinander aufgeführt. Auffällig ist, dass alle Patienten des VV1-Typs in allen corticalen Hirnregionen Hyperintensitäten zeigten, jedoch weniger in den Basalganglien. Auch MM/MV1- und MM2c-Patienten zeigten meist cMRT-Auffälligkeiten cortical, VV2- und MV2-Patienten im Vergleich seltener. In den Basalganglien wiesen vor allem MM/MV1-, MM2c- und VV2-Patienten cMRT-Hyperintensitäten auf. Thalamische Hyperintensitäten zeigten nur Patienten der Subtypen VV2 und MM/MV1.

Auch in Bezug auf die verschiedenen Hirnregionen wird sichtbar, dass die MM/MV1 Patienten aufgrund des deutlich größten Anteils am Gesamtkollektiv (→Abb. 15), eine Häufigkeitsverteilung sehr ähnlich dem Gesamtkollektiv aufweisen (→Abb. 17), während, auch hier, die anderen Subtypen meist andere Verteilungsmuster zeigen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Patientenzahl der Subtypen MV2, MM2c und VV1 mit zwei bzw. vier Patienten sehr gering ist und somit ein geringer Unterschied in der absoluten Patientenzahl zu einem deutlichen Unterschied in der relativen Häufigkeit führen kann<sup>37</sup>.

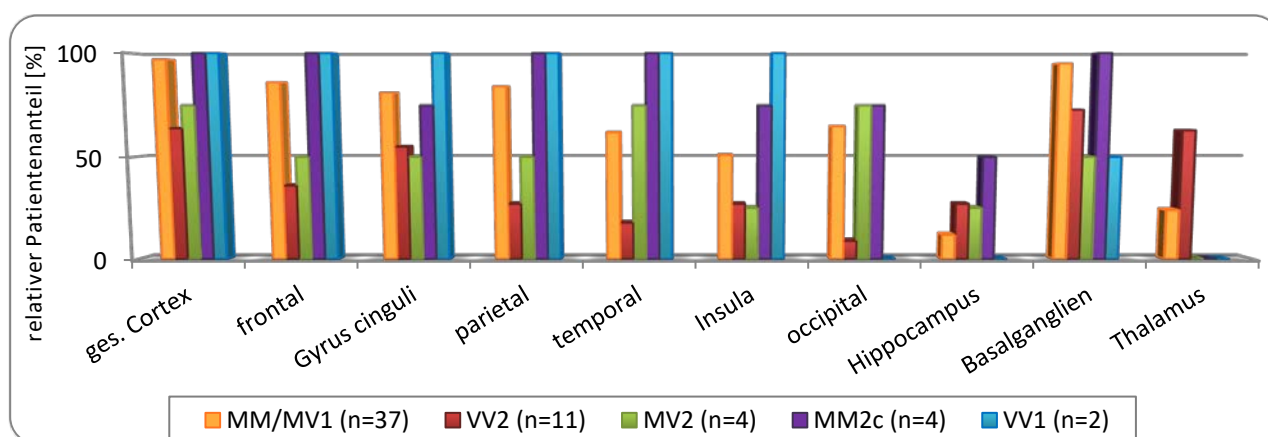


Abbildung 34: Häufigkeit der Signalalterationen im Bezug auf die verschiedenen Hirnregionen im diffusionsgewichteten cMRT – Vergleich der Subtypen

Aufgetragen sind die relativen Häufigkeiten als Anteil an der jeweiligen Gesamtmenge  $n$  (diese ist in Klammern mit aufgeführt). In →Tab. 35 im Anhang A - 3.6 finden sich die Ursprungswerte sowie die absoluten Häufigkeiten.

#### 4.6.2 Korrelationsauswertung in Bezug auf den sCJK-Subtyp

Im Folgenden ist auch für die verschiedenen sCJK-Subtypen eine Korrelationsauswertung anhand von 4-Felder-Tafeln vorgenommen (→Tab. 17), für den Zusammenhang zwischen Symptomatik bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf und cMRT-Bildgebung. Bei symptomatischen Patienten wird gegenüber dem Gesamtzeitraum zusätzlich unterschieden in Patienten mit erstmalig aufgetretener Symptomatik im Zeitraum „bei MRT“. Eine feinere Unterscheidung in die Zeiträume „vor MRT“ und „nach MRT“ (wie

<sup>37</sup> z. B. bei einer Gesamtmenge von 2 bedeutet 1 ein Patient => 50% und 2 Patienten => 100%, bei einem absoluten Unterschied von nur einem Patienten

sie in den vorhergehenden Auswertungen durchgeführt wurde (→Kapitel 4.5), fand aufgrund der kleinen Patientenanzahlen und der dadurch verbundenen geringen Aussagekraft nicht statt.

Bei der Betrachtung der 4-Felder-Tafeln fällt auf, dass beim *MM/MV1-Typ* bezüglich des occipitalen, frontalen und parietalen Cortex' sowie der Basalganglien eine deutlich positive Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT zu bestehen scheint, also dass die meisten Fälle gleichzeitig Symptome und entsprechende cMRT-Hyperintensitäten aufwiesen. Bei der Symptom/cMRT-Bild-Korrelation in Bezug auf den temporalen Cortex fällt, wie auch schon bei der Auswertung des Gesamtkollektivs auf, dass sehr viele Patienten keine Symptome aufweisen (→Kapitel 4.5.4). Auch beim Thalamus gibt es, wie oben (→Kapitel 4.5.5), viele Patienten, die keine Symptome und keine cMRT-Veränderungen aufweisen. Zudem ist zu beobachten, dass, im Vergleich zu den anderen Subtypen, vor allem MM/MV1-Patienten occipitale Symptome/cMRT-Veränderungen zeigen.

Schaut man sich nun an, wann die Patienten Symptome aufwiesen, so ist bei allen Hirnregionen außer dem Thalamus zu beobachten, dass der größte Anteil im Zeitraum „bei MRT“ Symptome zeigte (in Klammern mit angegeben). Darüber hinaus wird der zeitliche Zusammenhang in →Abb. 35 graphisch verdeutlicht.

Bei den *VV2-Patienten* fallen, wie oben, besonders kleine Anteile an corticalen Symptomen/cMRT-Hyperintensitäten auf und ein besonders großer Anteil im Thalamus. Ebenso wird deutlich, dass, abgesehen von den Basalganglien, keine zeitliche Übereinstimmung mit dem Auftreten der Symptome und dem cMRT besteht. Demnach gibt es scheinbar bei VV2-Patienten eine eher schlechte Symptom-/cMRT-Bild-Korrelation.

Bei den weiteren Subtypen ist es aufgrund der geringen Patientenanzahlen schwierig, eine Tendenz abzulesen. Generell scheint es bezüglich der Basalganglien im Vergleich zu den anderen Hirnregionen subtypübergreifend eine bessere Symptom/cMRT-Bild Korrelation zu geben. Darüber hinaus spricht die zeitliche Anordnung für einen bestehenden Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT-Befund, denn die meisten Patienten mit einer positiven Symptom/cMRT-Bild Korrelation zeigen im Zeitraum „bei MRT“ erstmalig Symptome.

Betreffend die corticalen Regionen scheint ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT bei den Subtypen MM/MV1 (siehe oben) und MM2c zu bestehen, bei MV2 nur bedingt, bei VV2 und VV1 dagegen eher nicht, auch wenn die meisten symptomatischen Patienten passende cMRT-Signalalterationen zeigten. Bezüglich des Thalamus scheint es subtypübergreifend, wie auch schon in →Kapitel 4.5.5 festgestellt, keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT zu geben. Bei den selteneren Subtypen fehlt darüber hinaus generell ein Zusammenhang zwischen thalamischen Symptomen und cMRT-Auffälligkeiten (→Abb. 35).



Eine quantitative Auswertung mittels Korrelationskoeffizienten wurde hier nicht vorgenommen, da die meisten Korrelationskoeffizienten nicht berechenbar sind<sup>38</sup>. Darüber ist eine Berechnung der Korrelationskoeffizienten aufgrund der niedrigen Patientenzahlen wenig sinnvoll, was im Anhang (Kapitel A - 3.6) deutlich gemacht wird.

Subtyp	cMRT auffällig?	Symptome											
		occipital		frontal		parietal		temporal		Thalamus		Basalganglien	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
MM/ MV1													
	ja	16 (10)	8	29 (23)	3	27 (18)	4	7 (6)	16	6 (3)	3	31 (28)	4
	nein	7 (3)	6	3 (1)	2	1 (0)	5	1 (1)	13	5 (0)	23	1 (1)	1
VV2													
	ja	0 (0)	1	4 (0)	2	1 (0)	2	1 (0)	2	5 (0)	2	8 (7)	0
	nein	4 (0)	6	2 (0)	3	3 (0)	5	3 (1)	5	1 (0)	3	2 (0)	1
MV2													
	ja	2 (1)	1	2 (2)	0	1 (1)	1	1 (0)	1	0 (0)	0	2 (2)	0
	nein	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	3	1 (0)	1
MM2c													
	ja	1 (1)	2	4 (3)	0	4 (3)	0	4 (3)	1	0 (0)	0	2 (2)	2
	nein	1 (1)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (0)	0	2 (0)	2	0 (0)	0
VV1													
	ja	0 (0)	0	2 (0)	0	2 (0)	0	2 (0)	0	0 (0)	0	1 (1)	0
	nein	0 (0)	2	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	2 (1)	0	1 (1)	0

Tabelle 17: Korrelationsauswertung bezogen auf den Subtyp

Bei den symptomatischen Patienten ist der gesamte Zeitraum sowie der Zeitraum „bei MRT“ angegeben (letzterer in Klammern dahinter). Die Ausgangswerte finden sich im Anhang (→ A - 3.6 in Tab. 37 bis Tab. 41).

Im Weiteren soll besonderes Augenmerk auf die zeitliche Komponente gelegt werden bei Patienten mit positiver Symptom/cMRT-Bild Korrelation, also auf die Frage, ob das erstmalige Auftreten von Symptomen im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der cMRT-Bildgebung stand. Dazu ist folgend in →Abb. 35 graphisch dargestellt die Anzahl aller Patienten, die Symptome und cMRT-Hyperintensitäten in der entsprechenden Hirnregion aufwiesen und das aufgegliedert in die verschiedenen Subtypen. Unterschieden ist der Zeitraum „bei MRT“ (farbig) als Anteil an allen Patienten mit positiver

<sup>38</sup> da eine Division durch 0 ist nicht möglich ist

Symptom/cMRT-Bild-Korrelation (gesamter Zeitraum, in grau). Die Ausgangswerte hierfür finden sich in →Tab. 17 (fett gedruckt).

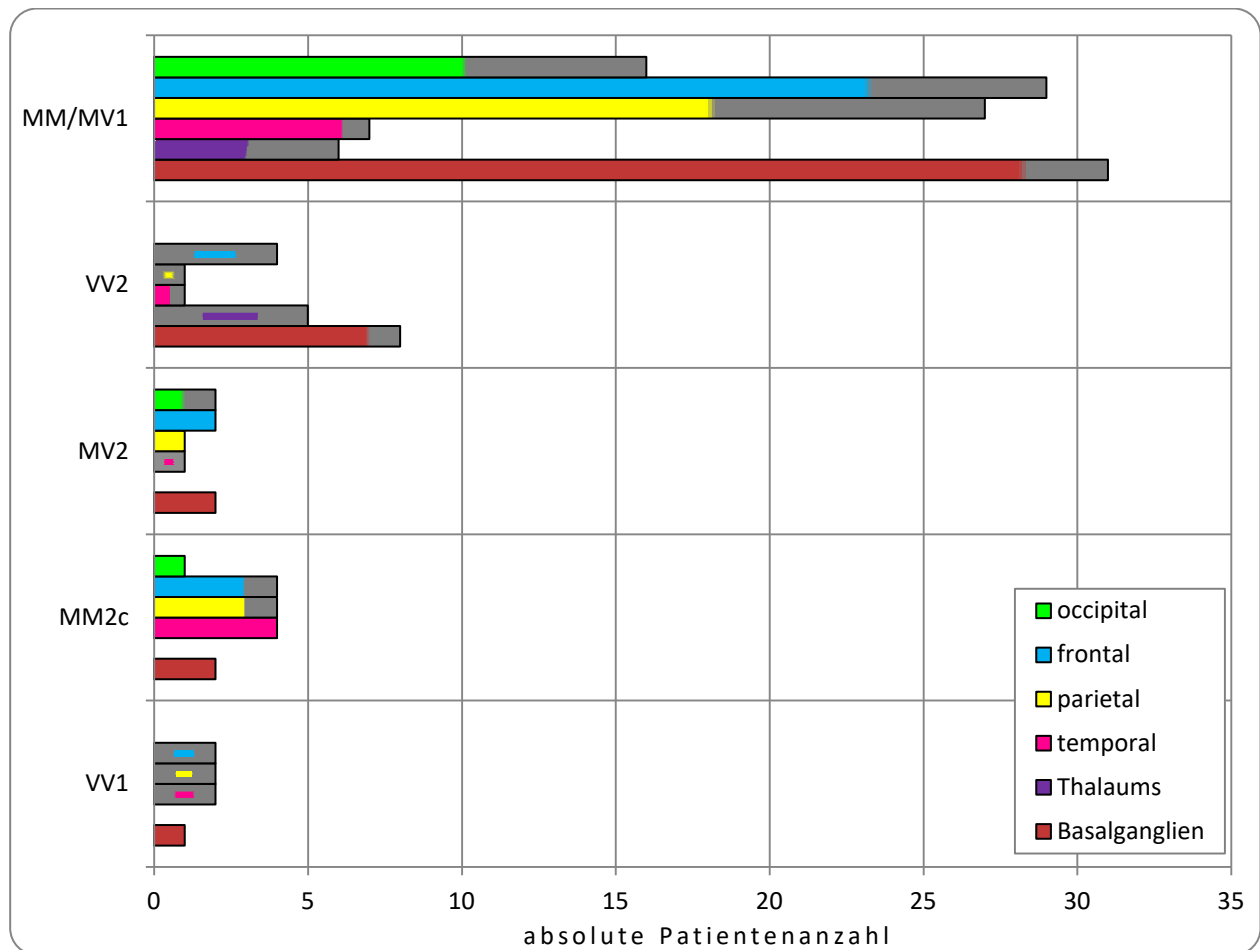


Abbildung 35: Korrelationsauswertung bezogen auf Subtypen und Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen – Patienten mit positiver Symptom/cMRT-Korrelation

Die Länge der Balken gibt die jeweilige Gesamtmenge an Patienten an, der farbige Anteil zeigt den jeweiligen Patientenanteil mit Erstsymptomatik „bei MRT“. War dieser Anteil gleich 0, ist der Balken grau gehalten (für die Gesamtmenge) mit farbiger Markierung für die Zuordnung zu einer Hirnregion. Traten bei 100% der Patienten die Symptome erstmalig im Zeitraum „bei MRT“ auf, so ist der gesamte Balken farbig. Die entsprechenden Ausgangswerte sind in →Tab. 17 fett gedruckt.

## 5 Diskussion

Die cerebrale Magnetresonanztomographie ist ein wichtiges Instrument in der Diagnosestellung der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, da es häufig typische Befunde bei CJK-Patienten zeigt (Finkenstaedt et al. 1996; Schröter et al. 2000; Urbach et al. 2001; Urbach et al. 1998). Leitliniengerecht als typisch bewertet werden Signalsteigerungen, wenn sie in den Basalganglien oder mindestens in zwei corticalen Regionen (temporal – parietal – occipital) in der FLAIR- oder DWI-Wichtung auftreten (→Kapitel 1.4.4). Darüber hinaus können cMRT-Auffälligkeiten bei CJK-Patienten auch in anderen Hirnregionen auftreten, wie in anderen corticalen Bereichen oder in subcorticalen Strukturen (Kallenberg et al. 2006; Krasnianski et al. 2008b; Meissner et al. 2009a).

Wodurch die Signalalterationen ausgelöst werden, die wir im cMRT der meisten CJK-Patienten finden, ist noch nicht abschließend geklärt (Manners et al. 2009). Möglicherweise sind die bei der CJK entstehenden neuropathologischen Veränderungen wie astrozytische Gliose (Finkenstaedt et al. 1996; Mittal et al. 2002; Sellars et al. 2002; Urbach et al. 1998), spongiforme Degeneration (Bahn und Parchi 1999; Mittal et al. 2002; Kallenberg et al. 2006) und Vakuolenbildung des Neuropils (Finkenstaedt et al. 1996; Mittal et al. 2002) ursächlich für die Signalsteigerungen im cMRT. Auch ein kausaler Zusammenhang zwischen cMRT-Veränderungen und der Akkumulation von PrP<sup>Sc</sup> in den Nervenzellen wurde diskutiert (Haik et al. 2002).

Sicher ist, dass der Verlauf der sCJK mit cerebraler Neurodegeneration und also Funktionsverlust der Neuronen verbunden ist. An welcher Stelle der Neurodegeneration (also mit welchem histopathologischen Korrelat) ein Funktionsverlust bzw. Symptome auftreten, ist unklar.

Im Verlauf der sCJK treten verschiedene Symptome auf, einige sind sehr typisch und in den Diagnosekriterien festgehalten (→Kapitel 3.1.1), andere, wie z. B. Cephalgie, Hyperhidrosis, Dysarthrie oder Schlafstörungen sind seltener (Krasnianski et al. 2004; Krasnianski et al. 2006a; Krasnianski et al. 2006b). Bereits früh wurde ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Symptomen, z. B. Sehstörungen, und histopathologischen Veränderungen des Gehirns festgestellt, bei der CJK (Heidenhain 1929) wie auch bei anders ursächlicher, z. B. traumatischer Hirnschädigung (Kleist 1934).

Wenn die bei der sCJK auftretenden Signalalterationen im cMRT die pathologischen neuronalen Veränderungen darstellen, die zu Funktionsverlust und damit klinischer Symptomatik bei den Patienten führen, dann müsste es eine Korrelation zwischen der Symptomatik und den cMRT-Veränderungen bei sCJK-Patienten geben. Es müssten also cMRT-Veränderungen in bestimmten Hirnregionen zusammen mit einer bestimmten Symptomatik auftreten bzw. bei einer bestimmten Symptomatik entsprechende Läsionen im cMRT zu erwarten sein. Einen derartigen Zusammenhang zu untersuchen, war Ziel dieser Arbeit.

## 5.1 Das Studienmodell

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde bei einem Patientenkollektiv, neben allgemeinen Parametern, die Symptomatik und die kernspintomographische Bildgebung ausgewertet und direkt gegenübergestellt.

Für die Auswertung der Symptomatik wurden zunächst, anhand von Literaturrecherche, verschiedene Symptome bzw. Ausfallerscheinungen den unterschiedlichen, im cMRT bewerteten Hirnregionen zugeordnet (→Kapitel 3.3). Hierbei wurden Symptome ausgewählt, die vorbeschriebener Weise durch den Ausfall einer bestimmten Hirnregion entstehen (z. B. aufgrund von Ischämie, Exzision oder Trauma), um eine möglichst eindeutige Zuordnung der Symptome zu einer bestimmten Hirnregion zu gewährleisten. Als Grundlage wurde vor allem CJK-fremde Literatur verwendet, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Auf diese Weise wurden verschiedene Symptome je nach Hirnregion in Gruppen geordnet, z. B. „frontale“, „parietale“ oder „die Basalganglien betreffenden Symptome“. Eine derartige Einteilung in Symptomgruppen wie „*frontal, parietal, temporal and occipital deficits*“ (Kumaran et al. 2012) oder „Frontalhirnzeichen“ (Senske 2015) wurde bereits in ähnlichen Untersuchungen vorgenommen.

Die Erhebung der cMRT-Befunde erfolgte anhand eines standardisierten cMRT-Protokolls, welches verschiedene corticale und subcorticale Regionen unterscheidet. Dieses wurde bereits zahlreichen in vorangegangenen Studien etabliert (Meissner et al. 2009a; Krasnianski et al. 2008b; Krasnianski et al. 2006a; Breithaupt 2014; Senske 2015).

Eine große systematische Studie einer möglichen Korrelation zwischen Symptomen (die sich auf den Ausfall einer bestimmten Hirnregion zurückführen lassen) und dem cMRT-Befund (in Sicht auf die entsprechende Hirnregion) ist bis dato einzig in der Literatur. Es gibt einzelne Fallberichte, bei denen ein Zusammentreffen von Symptomatik und entsprechendem cMRT-Befund berichtet wird, ohne dass jedoch ein besonderes Augenmerk darauf gelegt worden wäre (Kumaran et al. 2012; Mader et al. 2013). Außerdem gibt es Studien zu Symptomatik und cMRT bei CJK-Patienten, ohne jedoch eine direkte Zuordnung der Symptome zu einer bestimmten Hirnregion (Yi et al. 2008; Meissner et al. 2004).

## 5.2 Das Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv war im Vergleich zu anderen Untersuchungen dieser Art sehr umfangreich (Mittal et al. 2002; Kumaran et al. 2012; Yi et al. 2008; Geschwind et al. 2009; Meissner und Zerr 2005). Wie in den meisten Studien zur sCJK, wurden auch in dieser nur Patienten eingeschlossen, die die Kriterien (nach WHO bzw. DGN Leitlinien<sup>39</sup>) für eine Klassifikation als wahrscheinliche oder sichere sCJK erfüllten (Caverzasi et al. 2014; Meissner et al. 2005; Finkenstaedt et al. 1996; Karch et al. 2014).

---

<sup>39</sup> World Health Organization bzw. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; WHO 1998; Brown 2003), siehe dazu →Kapitel 3.1.1

Die Altersverteilung mit einem Median von rund 75 Jahren (38,6-87,5 Jahre) war nicht typisch für eine sporadische CJK, die einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr zeigt (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012). Dieses sollte jedoch keinen Einfluss auf die hier untersuchte Fragestellung haben, wie in einer früheren Dissertation bereits analysiert wurde (Bartl 2005). Die Krankheitsdauer liegt mit im Median vier Monaten eher im unteren Bereich – entsprechend der kürzeren Krankheitsdauer bei älteren Patienten (Bartl 2005). In der Literatur findet sich eine Krankheitsdauer von vier bis sechs Monaten beschrieben (Pocchiari et al. 2004; Schelzke und Zerr 2010; Krasnianski et al. 2004).

### 5.3 Die Symptomatik

Die Symptomatik wurde aus den im Nationalen Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Encephalopathien (NRZ für TSE) vorliegenden Patientenakten zusammengetragen. Dieses geschah anhand von Arztbriefen, epidemiologischen Erhebungsbögen des NRZ, Untersuchungsprotokollen und Ähnlichem. Eine derartige Datenerhebung erfolgte bereits zuvor in zahlreichen Studien und Hochschulschriften (Kittner 2008; Fincke 2011; Krasnianski et al. 2006b; Ponto 2013; Poser und Zerr 2002; Schelzke und Zerr 2010; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012).

Auch wenn nicht bei allen eingeschlossenen Patienten dieselbe Menge an Informationsmaterial vorhanden war, wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ausreichend Informationen über den Krankheitsverlauf vorhanden waren (→Kapitel 3.2): Bei allen Patienten hat ein Besuch durch einen Studienarzt vor Ort stattgefunden und/oder lag andere Dokumentation der klinischen Symptomatik vor, meist in Form eines ärztlich verfassten Abschlussberichts. Auch wurde die Erhebung der Symptomatik von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt – es handelte sich dabei allerdings immer um Ärzte, die in der Untersuchung nach einem festgelegten Schema vorgegangen sind, sodass von vergleichbaren Datensätzen auszugehen ist.

Bei einigen Patienten wurde die diagnostische Abklärung in Sicht auf eine Prionerkrankung erst derart spät begonnen, dass die Patienten schon in einer sehr eingeschränkten körperlichen Verfassung waren, wodurch einige diagnostische Erhebungen nicht mehr haben durchgeführt werden können (z. B. Gang- oder Koordinationsproben). Aufgrund der rasanten Progredienz der Erkrankung ist dieses allerdings ein generelles Problem in der Diagnoseerhebung und Forschung an Prionerkrankungen (→Kapitel 1.3.1), weswegen auch hier von Vergleichbarkeit auszugehen ist.

Viele Studien beschreiben eine Vielzahl von Symptomen, die im Krankheitsverlauf des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs aufgetreten sind, beschränken sich aber bei der Auswertung vor allem auf die in den Diagnosekriterien (→Kapitel 3.1.1) enthaltenen Symptome (Krasnianski et al. 2004; Mollenhauer und Zerr 2002). Nur wenige beziehen, wie die vorliegende Arbeit, ein deutlich breiteres Spektrum ein (Meissner et al. 2004), weshalb diese Arbeit viele neue Aspekte in der Erforschung der sCJK liefern kann. Die aufgetretene Symptomatik bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit entsprach in Sicht

auf die Diagnosekriterien einem vergleichbaren Patientenkollektiv (Krasnianski et al. 2004; Mollenhauer und Zerr 2002; Zerr und Poser 2002).

## 5.4 Die sCJK-Subtypen

Wie in →Kapitel 1.5 beschrieben, kann man sCJK-Patienten anhand eines *genetischen Polymorphismus* (an Codon 129) einteilen in unterschiedliche Genotypen, nämlich MM, MV und VV; diese treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf (→Abb. 4 in Kapitel 1.5). Unter zusätzlicher Einbeziehung der verschiedenen Typen des pathologischen Prionoproteins (Typ 1 und 2) bzw. anhand einer neuropathologischen Untersuchung gelingt eine Unterscheidung in *sCJK-Subtypen* – auch diese haben jeweils einen bestimmten Anteil an der Gesamthäufigkeit aller sCJK-Patienten (→Abb. 5, in Kapitel 1.5). Die in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit bestehende Häufigkeitsverteilung bezüglich des Codon 129-Polymorphismus (→Abb. 15) sowie der sCJK-Subtypen (→Abb. 16) entspricht sehr gut der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilung (→Kapitel 1.5; Parchi et al. 1999a; Alperovitch et al. 1999; Krasnianski et al. 2004).

Die verschiedenen Subtypen grenzen sich durch jeweils unterschiedliche Krankheitsverläufe, Liquor-Untersuchungsergebnisse, EEGs, cMRTs und neuropathologische Befunde voneinander ab (→Kapitel 1.5; Krasnianski et al. 2008b; Krasnianski et al. 2006a; Meissner et al. 2005; Samman et al. 1999; Krasnianski et al. 2006b; Kropp et al. 1999) – es finden sich diesbezüglich subtypabhängig bestimmte Verteilungsmuster bzw. Phänotypen: Zum Beispiel ist bei dem demenzbetonten Subtyp MM2c im cMRT vor allem der Cortex betroffen oder beim MM/MV1-Subtyp mit Sehstörungen finden sich im cMRT und in der Histopathologie im occipitalen Cortex meist besonders prominente priontypische Auffälligkeiten (Kropp et al. 1999; Arruda et al. 2004; Niimi et al. 2008; Heidenhain 1929). Weiterhin fanden z. B. Meissner et al. (2009a) in ihrer Studie über 211 Patienten beim VV1-Typ in fast 90% corticale Hyperintensitäten, die Basalganglien dagegen waren bei diesem Subtyp eher nicht betroffen. Beim VV2-Typ dagegen zeigten sich bei rund 79% cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien, aber nur in rund 40% im Cortex. Diese Verteilungsmuster sind in der Literatur bereits vorbeschrieben (→Tab. 5). Auch bei feinerer Unterscheidung in verschiedene Hirnregionen, wie sie auch in dieser Arbeit vorgenommen wurde, scheint es subtypabhängige Unterschiede zu geben (Meissner et al. 2009a).

Die Auftrittswahrscheinlichkeit von cMRT-Hyperintensitäten sowie deren Verteilung ist also möglicherweise, wie die Symptomatik und die neuropathologischen Befunde, durch den Subtyp bestimmt (Meissner et al. 2009a; Krasnianski et al. 2004). Möglicherweise ist auch durch den Subtyp bedingt, wie gut oder wie schlecht die klinische Symptomatik bei jedem einzelnen Patienten mit auftretenden cMRT-Auffälligkeiten korreliert. Um diese Hypothesen zu überprüfen, wurde, neben der eigentlichen Korrelationsanalyse für das gesamte Patientenkollektiv, auch eine Korrelationsauswertung bezüglich der Subtypen durchgeführt (→Kapitel 4.6).

## 5.5 Die Bildgebung und andere apparative diagnostische Erhebungen

Neben der cMRT wurden bei den Patienten auch andere apparativ-diagnostische Daten erhoben, wie sie typischerweise bei der Diagnosestellung einer CJK erhoben werden, besonders EEG und Liquoruntersuchungen (Proteine 14-3-3 sowie in einigen Fällen Tau-Proteine, NSE und S100b). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien sowie der Vollständigkeit halber mit ausgewertet und aufgeführt (→Kapitel 4.1.3).

Das Kleinhirn (Cerebellum) wurde nicht in die Analyse bezüglich der Hyperintensitäten im cMRT einbezogen, da sich hier nur vereinzelt sicher Signalalterationen zeigen. Diese Tendenz findet sich auch in der Studie von Caobelli et al. (2015). Grund dafür ist möglicherweise, dass dort die graue Substanz sehr schmal ist und sich Hyperintensitäten aufgrund des schlechteren Kontrastes nicht so deutlich abgrenzen, wodurch sie selten diagnostizierbar sind (Schröter et al. 2000).

### 5.5.1 Die Verteilung der Signalalterationen im cMRT

Betrachtet man die Verteilung der cMRT-Hyperintensitäten bei dem untersuchten Patientenkollektiv, so waren bei 97% der Patienten Hyperintensitäten in der DWI-Gewichtung und bei 70% in der FLAIR-Wichtung sichtbar. Das entspricht weitgehend der Studie von Tschampa et al. (2007a), die für die DWI eine Sensitivität von 96% und für die FLAIR von 74% feststellten. Die dort und hier untersuchten Kollektive stammen zwar beide aus der CJK-Surveillance in Deutschland, jedoch sind die Rekrutierungszeiträume der eingeschlossenen Patienten unterschiedlich und ohne wesentliche Überschneidung. In einigen Studien wurde eine Sensitivität der cMRT-Diagnostik von bis zu 100% beschrieben (Bahn und Parchi 1999; Demaerel et al. 2003), allerdings bei ausgewählten Patientenkollektiven mit kleinen Fallzahlen. Mit Blick auf die Verteilung der Hyperintensitäten in Bezug auf die verschiedenen Gewichtungen fällt auf, dass die DWI-Wichtung die sensitivste ist (→Kapitel 4.3, besonders Abb. 17), was in vielen Studien vorgeschrieben wurde (Demaerel et al. 2003; Alvarez et al. 2005; Satoh et al. 2007; Shiga et al. 2004; Ukisu et al. 2005; Young et al. 2005; Tschampa et al. 2003; Caobelli et al. 2015; Bahn und Parchi 1999; →Kapitel 1.4.4). Betreffend die geringe Sensitivität der T2-Gewichtung, die sich in dieser wie auch in anderen Forschungsarbeiten zeigt (→Kapitel 4.3, besonders Abb. 17; Caobelli et al. 2015), vermuten Schröter et al. (2000), dass die kontrastgebenden Veränderungen im Gewebe in der T2-Wichtung häufig zu gering ausgeprägt sind, als dass eine Kontrastveränderung sichtbar wäre.

#### Lokalisation der cMRT-Signalalterationen im Vergleich der verschiedenen Wichtungen

In der **DWI**- und der **FLAIR**-Gewichtung traten Hyperintensitäten am häufigsten im Cortex auf (DWI = 87%, FLAIR = 57%) sowie in den Basalganglien (DWI = 84%, FLAIR=56%), hier am häufigsten im Nucleus caudatus (DWI = 83%, in der FLAIR immer Teil der betroffenen Basalganglien). Weniger häufig waren Hyperintensitäten im Thalamus (DWI = 28%, FLAIR=8%), was ebenfalls für die T2-Gewichtung gilt (T2=2%). Diese Tendenz zeichnet sich in vielen anderen Studien ab, wie den Studien von Caobelli et al. (2015; →Abb. 38), Kallenberg et al. (2006; →Abb. 36) oder Carswell et al. (2012). Tschampa et al.

(2005) schreiben, dass der Cortex meist sogar häufiger betroffen ist, als die Basalganglien, was den Ergebnissen der vorgenannten Studien und der Auswertung dieser Arbeit entspricht. Auch Young et al. (2005) berichten, als Ergebnis ihrer Untersuchungen zu DWI- und FLAIR-gewichteten cMRT-Aufnahmen, dass bei der CJK am häufigsten corticale Hyperintensitäten auftreten, gefolgt von striatalen Hyperintensitäten und thalamischen Signalalterationen als seltenste Ausprägung.

In der **T2**-Bildgebung zeichnet sich ein etwas anderes Bild ab: so waren hier vor allem die Basalganglien betroffen (32%, immer inklusive des Nucleus caudatus) und deutlich seltener der Cortex (15%). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Kallenberg et al. (2006) (→Abb. 36) und Caobelli et al. (2015) (→Abb. 38). Schröter et al. (2000) beschreiben sogar 93% betroffene Basalganglien in der T2-Gewichtung.

#### **Lokalisation der DWI-Hyperintensitäten im Vergleich der verschiedene Hirnregionen**

Unterscheidet man den **Cortex** in die verschiedenen Bereiche des Gehirns, so war bei dem untersuchten Patientenkollektiv in der DWI-Gewichtung<sup>40</sup> am häufigsten der Gyrus frontalis betroffen (82%), gefolgt vom Gyrus cinguli (70%). Die anderen neocorticalen Regionen waren deutlich seltener betroffen, nämlich zu 56% der temporale, zu 50% der parietale sowie zu 44% der occipitale Cortex und die Insula. Auch bei Tschampa et al. (2007a) (→Abb. 37) waren der frontale (in 100%) und der cinguläre Cortex (in 95% der Fälle) am häufigsten betroffen. Ebenfalls sehr häufig betroffen waren bei Tschampa et al. (2007a) der parietale (95%) und der occipitale (85%) Cortex sowie die Insula (95%), wobei jeweils ein deutlich größerer Anteil an Patienten betroffen war, als im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Dabei fällt auf, dass in dem Patientenkollektiv von Tschampa et al. (2007a) im Vergleich zu anderen Studien cMRT-Hyperintensitäten häufiger auftraten (Kallenberg et al. 2006; Krasnianski et al. 2004; Meissner et al. 2009a; Caobelli et al. 2015). Der temporale Cortex ist mit 49% ähnlich häufig betroffen, wie in dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv.

Auch in der Metaanalyse von Caobelli et al. (2015) (→Abb. 38) ist der frontale Cortex am häufigsten von cMRT-Signalalterationen betroffen, allerdings nur in 46% (gegenüber 82% in der vorliegenden Arbeit und 100% bei Tschampa et al. (2007a)). Dagegen ist der Gyrus cinguli bei Caobelli et al. (2015) mit 17% kaum betroffen, was im Gegensatz zu den Auswertungen der vorliegenden Arbeit und anderen Studien steht (Tschampa et al. 2007a; Young et al. 2005; Zerr et al. 2009). Wie auch im Kollektiv dieser Arbeit, zeigten bei Caobelli et al. (2015) der occipitale Cortex (27%) und die Insula (18%) selten Signalalterationen. Generell fanden Caobelli et al. (2015) im Vergleich zu dieser und auch zu anderen Studien relativ wenige Auffälligkeiten in den einzelnen Hirnregionen (Young et al. 2005; Zerr et al. 2009; Tschampa et al. 2007a; Meissner et al. 2008).

Insgesamt ist im Vergleich der verschiedenen neocorticalen Hirnregionen zu beobachten, dass einige Tendenzen bezüglich der Häufigkeitsverteilung von cMRT-Signalalterationen in vielen Studien zu finden

---

<sup>40</sup> Hier wird aufgrund der besonders guten Eignung dieser Wichtung für die Detektion von corticalen Veränderungen (→Kapitel 1.4.4 und Krasnianski et al. 2004; Caobelli et al. 2015) nur die DWI-Wichtung betrachtet.



sind (wie das vergleichsweise häufige Auftreten von DWI-Hyperintensitäten im frontalen Cortex), während andere Hirnregionen eine deutliche Varianz in der Verteilung von DWI-Auffälligkeiten aufweisen (wie der Gyrus cinguli). Als ursächlich für diese Beobachtung sind viele Gründe denkbar: Ein wichtiger Faktor ist sicher das Patientenkollektiv – vor allem die Zusammensetzung in Bezug auf die Subtypen (→Kapitel 1.5) und Differentialdiagnostik, aber auch die Größe des Patientenkollektivs und der Zeitpunkt der cMRT-Untersuchung im Krankheitsverlauf. Ebenfalls wichtig scheint die Qualität des cMRTs (Unterschiede zwischen den verschiedenen MRT-Scannern, Bewegungsartefakte etc.) und die Erfahrung des Beurteilers (z. B. in Bezug auf die Bewertung von Artefakten) (Krasnianski et al. 2008b), auch wenn sich die DWI-Wichtung im Vergleich zu den anderen Gewichtungen durch die höchste Sensitivität, Spezifität und Urteilerübereinstimmung auszeichnet (Vitali et al. 2011; Demaerel et al. 1999; Tschampa et al. 2005; Krasnianski et al. 2008b).

Betreffend die DWI-Hyperintensitäten in den **Basalganglien** fällt auf, dass Kallenberg et al. (2006) und Caobelli et al. (2015) einen deutlich geringen Anteil an Patienten beschreiben, die in den Basalganglien Hyperintensitäten aufweisen (64% bzw. 69% versus 84% bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv), während bei der Studie von Carswell et al. (2012) sich die Basalganglien in 73% hyperintens zeigten und Tschampa et al. (2007a) sogar 92% striatale Hyperintensitäten in ihrer Studie beschreiben (→Abb. 37). Zudem fällt auf, dass fast immer der Nucleus caudatus mit betroffen war und dass im Globus pallidus fast nie Signalsteigerungen zu finden waren, was sich mit den meisten Studien deckt (Caobelli et al. 2015, →Abb. 38; Kallenberg et al. 2006, →Abb. 36; Krasnianski et al. 2008b). Zum Beispiel fanden Caobelli et al. (2015; →Abb. 38) in ihrer Metastudie über 945 Patienten nur bei einem Patienten DWI-Hyperintensitäten im Pallidum und nur 5% zeigten Auffälligkeiten in den Basalganglien ohne dass der Nucleus caudatus mit betroffen war. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Studie dieser Arbeit.

Der **Hippocampus** war bei dem untersuchten Patientenkollektiv sehr selten betroffen (DWI=13%, FLAIR=9%, T2=1%). Auch in den Untersuchungen von Caobelli et al. (2015; →Abb. 38) und Krasnianski et al. (2008b) war der Hippocampus im Vergleich zu den anderen Hirnregionen eher selten betroffen. Dabei scheint die FLAIR diesbezüglich dezent sensitiver zu sein, als die DWI-Gewichtung – dieses ist bei dem ausgewerteten Patientenkollektiv nicht der Fall, allerdings gibt es auch keinen signifikanten<sup>41</sup> Unterschied.

Der **Thalamus** ist in den meisten Studien, wie auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit mit 28%, eher selten von cMRT-Hyperintensitäten betroffen (Kallenberg et al. 2006, 14%; Caobelli et al. 2015, 30%; Meissner et al. 2008, 11%).

---

<sup>41</sup> nach dem Exakten Fischertest

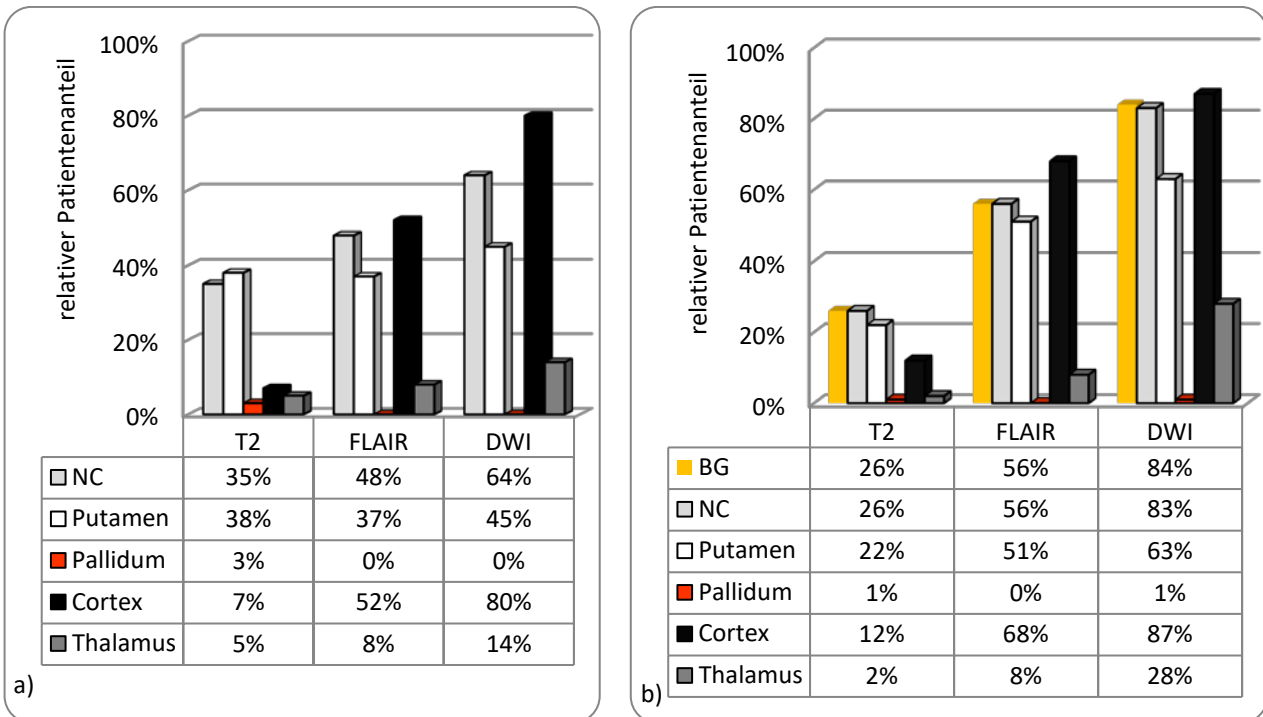


Abbildung 36: Häufigkeitsverteilung der cMRT-Hyperintensitäten in Bezug auf Wichtung und Hirnregion a) nach den Ergebnissen von Kallenberg et al. (2006), b) Eigene Daten zum Vergleich.  
 NC: Nucleus caudatus, BG: Basalganglien

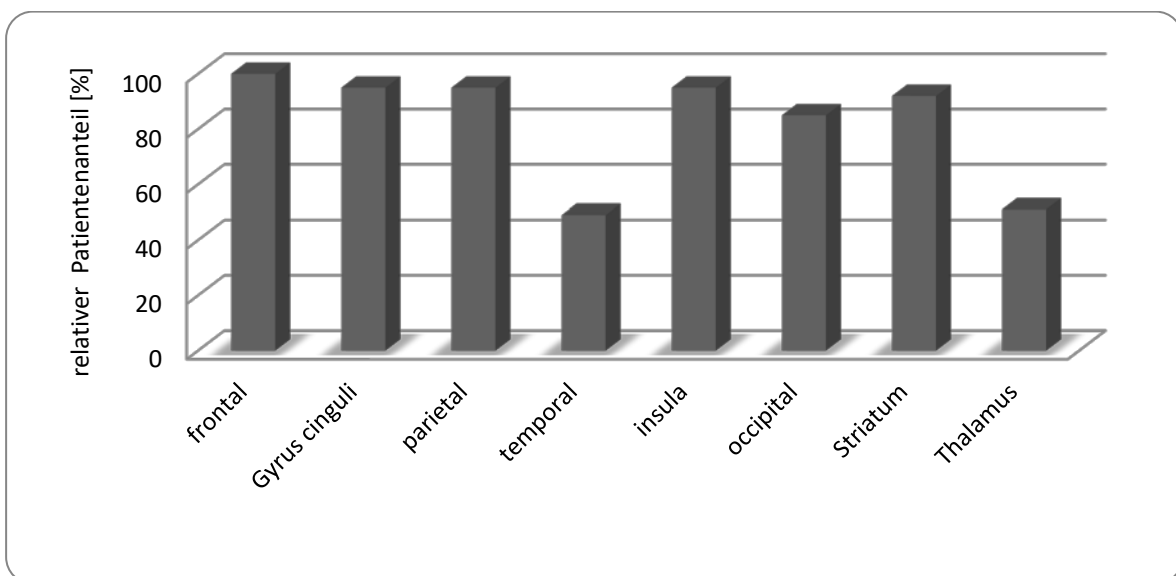


Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung von DWI-Hyperintensitäten bezüglich verschiedener Hirnregionen bei sCJK-Patienten nach den Ergebnissen der Studie von Tschampa et al. (2007a)

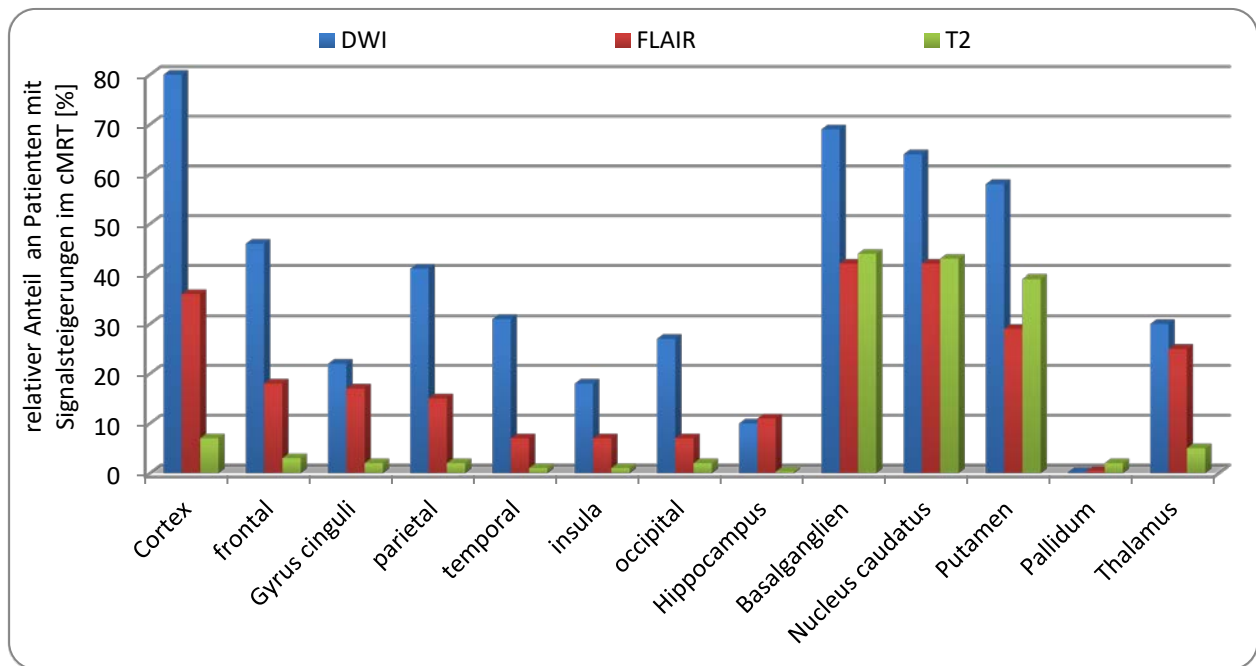


Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung der Hyperintensitäten im cMRT in verschiedenen Gewichtungen und Hirnregionen nach den Daten der Metaanalyse von Caobelli et al. (2015)

## 5.5.2 Der Ursprung der Hyperintensitäten im cMRT

Der Ursprung der cMRT-Hyperintensitäten bei der CJK ist noch nicht abschließend geklärt (Manners et al. 2009). Es gibt verschiedene Studien und Fallberichte, die über einen Zusammenhang zwischen den bei der CJK entstehenden neuropathologischen Veränderungen und dem cMRT-Bild spekulieren (Bahn und Parchi 1999; Russmann et al. 2005; Gertz et al. 1988; Urbach et al. 1998; Mittal et al. 2002; Kropp et al. 1999). Daher im Folgenden einige Überlegungen zum Ursprung der cMRT-Signalalterationen bei CJK-Patienten.

### 5.5.2.1 Der Mechanismus der verschiedenen Wichtungen in der cMRT

Die T2-Gewichtung beruht auf dem Verhalten von Wasserstoffprotonen nach Anregung durch ein Magnetfeld und ist damit von der Beschaffenheit des Gewebes in Bezug auf Wasserstoffprotonen abhängig. Die FLAIR Gewichtung ist im Prinzip eine T2-Wichtung mit Unterdrückung des Liquorsignals (bzw. des Flüssigkeitssignals), wodurch die Unterscheidung von freier und gewebsgebundener Flüssigkeit ermöglicht wird.

Diffusionsgewichtete Aufnahmen beruhen auf der Messung der Eigendiffusion von Wassermolekülen in Wasser (Brown'sche Molekularbewegung). Der Diffusionskoeffizient ist das Maß der von einem Wassermolekül pro Zeit zurückgelegten Verschiebung. Diese wird bestimmt durch eine intrinsische Diffusionskonstante und dem Vorhandensein von „Hindernissen“, die die Bewegung beeinträchtigen. In verschiedenen Geweben bzw. Gehirnbereichen gibt es unterschiedliche Diffusionseigenschaften, die man mit zwei unterschiedlichen Methoden sichtbar machen kann, nämlich a) mittels eines Diffusion Weighted Image (DWI) oder b) mittels der ADC map (*apparent diffusion coefficient* kurz ADC). Letztere Methode bildet den Diffusionskoeffizienten in jedem gemessenen Bildpunkt ab, die Helligkeit sinkt also mit abnehmendem Diffusionskoeffizienten. Die DWI-Wichtung enthält dagegen Informationen über den

Diffusionskoeffizienten sowie über T2-Eigenschaften des Gewebes und zeigt gemessene Signalsteigerungen hyperdens an, was z. B. bei Schädigung des Hirngewebes durch einen Infarkt der Fall ist (Kropp et al. 2000; Pabst 2013; Burdette et al. 1999). Gerade dieser kombinierte Effekt von T2 und ADC scheint verantwortlich für die bemerkenswerten Hyperintensitäten in der DWI im Vergleich zu anderen Sequenzen (Tschampa et al. 2007a; Bahn und Parchi 1999; Manners et al. 2009).

#### **5.5.2.2 cMRT-Bild und Lokalisation der neuropathologischen Veränderungen**

Die T2-Gewichtung zeigt, betreffend das cMRT von CJK-Patienten, vor allem Hyperintensitäten in den Basalganglien, selten im Cortex (→Abb. 17, Abb. 38; Kallenberg et al. 2006; Caobelli et al. 2015; Schröter et al. 2000). Bei CJK-Patienten mit T2-Hyperintensitäten finden sich die CJK-typischen neuropathologischen Veränderungen vor allem in den Basalganglien (Gertz et al. 1988; Milton et al. 1991; Röther et al. 1992; Urbach et al. 1998; Onofrij et al. 1993; Pearl und Anderson 1989) während bei CJK-Patienten ohne T2-Hyperintensitäten in den Basalganglien die vorherrschenden neuropathologischen Veränderungen vor allem im Cortex zu finden sind (Schröter et al. 2000; Urbach et al. 1998; Uchino et al. 1991; Falcone et al. 1992; Iwasaki et al. 1994). Es scheint also in der T2-Wichtung eine Korrelation zwischen cMRT-Bild und neuropathologischem Befund in Bezug auf die Basalganglien zu geben, nicht aber in Bezug auf den Cortex bzw. corticale neuropathologische Veränderungen - diese scheinen sich in der T2-Wichtung kaum darzustellen. Das vermehrte Auftreten der T2 Hyperintensitäten in den subcorticalen Kerngebieten ist möglicherweise darin begründet, dass der Kontrast, der durch die schmale Schicht an grauer Substanz im Cortex ausgelöst wird, im Gegensatz zu dem der ausgeprägten tiefen grauen Substanz häufig zu gering ist, um in der T2-Bildgebung dargestellt zu werden.

Auch in der **DWI**-Wichtung (Mittal et al. 2002) sowie in der **ADC** map (Manners et al. 2009) zeigt sich eine eindeutige örtliche Korrelation von Hyperintensitäten mit den für die CJK charakteristischen neuropathologischen Veränderungen (Kallenberg et al. 2006). In der ADC map scheint es sogar einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Signalstärke im cMRT und dem Ausmaß der neuropathologischen Veränderungen im Gehirn zu geben, der in der T2 nicht zu objektivieren ist (Manners et al. 2009).

#### **5.5.2.3 Zusammenhang zwischen cMRT-Wichtung und Histopathologie**

Die histopathologischen Veränderungen in den Gehirnen von CJK-Patienten bestehen vor allem aus Akkumulation des pathologischen Prionproteins PrP<sup>Sc</sup>, Vakuolenbildung mit daraus folgend spongiformer Degeneration (Budka 2003), neuronalen Verlusten und reaktiver Gliose (Astro- und Mikroglia) (Krasnianski et al. 2004; Bouzamondo et al. 2000; Masters und Richardson 1978; →Kapitel A - 2.1).

#### Vakuolenbildung

Bahn und Parchi (1999) sowie Sellars et al. (2002) fanden Hinweise dafür, dass die cMRT-Veränderungen in der T2-Wichtung vor allem durch die Akkumulation im Zytoplasma entstehender **Vakuolen** bedingt

sein könnten. Finkenstaedt et al. (1996) und Mittal et al. (2002) vermuten diesbezüglich sogar eine signifikante Korrelation.

Der Zusammenhang zwischen Vakuolenbildung im Hirngewebe und DWI-Hyperintensitäten, die im cMRT sichtbar werden, ist auch für andere Erkrankungen beschrieben, wie der akuten heroinduzierten Leukencephalopathie oder dem Morbus Canavan, einer genetisch verursachten Leukodystrophie (Geschwind et al. 2009).

Bei der CJK entstehende Vakuolen haben initial meist einen Durchmesser von 5-25  $\mu\text{m}$ . Man geht davon aus, dass besonders Vakuolen mit einem Durchmesser von 14-16  $\mu\text{m}$  ein relevantes Diffusionshindernis darstellen (Mourmans et al. 2006; Moseley et al. 1990). Aber auch größere Vakuolen können ein Diffusionshindernis darstellen, z. B. wenn sie durch Membranen unterteilt sind (Lampert et al. 1972; Naslavsky et al. 1997). Ebenso ist der Inhalt der in den Gehirnen von CJK-Patienten entstehenden Vakuolen nicht bekannt und könnte schlechte Diffusionseigenschaften aufweisen (Geschwind et al. 2009). Es ist also wahrscheinlich, dass Vakuolenbildung und also spongiforme Degeneration bildmorphologisch mit T2- und DWI-Hyperintensitäten korrelieren (Meissner et al. 2008; Na et al. 1999; Mittal et al. 2002).

#### Spongiformität

Manners et al. (2009) fanden in einer Studie über 10 Patienten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Grad der **Spongiformität** im Gewebe und dem Ausmaß der Signalabsenkungen in der ADC map, weshalb sie vermuten, dass gestörte Diffusionseigenschaften im Gewebe ein direkter Effekt der Vakuolenbildung sind und eine Signalabsenkung in der ADC betreffend die graue Substanz ein signifikanter Indikator für das Vorhandensein von spongiformen Veränderungen post mortem ist. Auch andere Autoren beschreiben einen Zusammenhang zwischen Hyperintensitäten in den diffusionsgewichteten cMRT-Sequenzen und spongiformen Veränderungen (Samman et al. 1999; Bahn und Parchi 1999; Kallenberg et al. 2006; Tschampa et al. 2003), sowohl cortical aber besonders in der tiefen grauen Substanz (Thalamus und Striatum).

In der T2-Gewichtung fanden Samman et al. (1999) ebenfalls eine Korrelation zwischen Hyperintensitäten und spongiformen Veränderungen, (Manners et al. 2009) allerdings nur betreffend das Striatum und den Thalamus, wo sie auch Signifikanz nachweisen konnten.

#### Neuronale Zellverluste

Mittal et al. (2002) beschreiben eine Korrelation zwischen **neuronalen Verlusten** und Veränderungen in der DWI-Wichtung sowie in der ADC map. Manners et al. (2009) sehen einen derartigen Zusammenhang nur cortical, jedoch nicht in den subcorticalen Kerngebieten. Auch Manners et al. (2009) fanden, allerdings ebenfalls nur cortical, eine signifikante, Masters und Richardson (1978) sogar eine lineare Korrelation von neuronalen Verlusten mit spongiformen Veränderungen und Gliose. Samman et al. (1999) berichten über Hyperintensitäten in der DWI- und T2-Wichtung, die neuronalem Zelluntergang entsprechen, allerdings in Kombination mit spongiformen Veränderungen und Gliose. Es scheint also schwierig zu objektivieren, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen neuronalen Verlusten und cMRT-Veränderungen gibt, oder ob immer eine Kombination von histopathologischen Veränderungen besteht und dieses zu Hyperintensitäten in den diffusionsgewichteten cMRT-Aufnahmen führt.

### Reaktive Gliose

Bezüglich der in der histopathologischen Untersuchung nachweisbaren **reaktiven Gliose** ist ein Zusammenhang mit T2-Hyperintensitäten im cMRT beschrieben (Urbach et al. 1998; Samman et al. 1999; Finkenstaedt et al. 1996), den Chung et al. (1999) als ausgeprägter beschreiben, als mit spongiformen Veränderungen. Meissner et al. (2008) gehen sogar davon aus, dass nur die reaktive astrozytische Gliose in der T2- und FLAIR-Bildgebung als Hyperintensitäten sichtbar wird.

Für die DWI konnten Manners et al. (2009) und Mittal et al. (2002) einen Zusammenhang zwischen cMRT-Hyperintensitäten und reaktiver Gliose nicht bestätigen, bzw. nur in Kombination mit Vakuolenbildung. Auch bei anderen Erkrankungen, die mit massiver astrozytischer Proliferation einhergehen, wie der Corticobasalen Degeneration, werden keine DWI-Hyperintensitäten im cMRT sichtbar (Geschwind et al. 2009).

### Akkumulation des pathologischen Prionproteins

Haik et al. (2002) beschreiben in einem Fallbericht über zwei Patienten einen exzellenten Zusammenhang von DWI-Hyperintensitäten mit Regionen starker **Akkumulation des pathologischen Prionproteins**. Manners et al. (2009) sehen eine signifikante Korrelation zwischen PrP<sup>Sc</sup>-Akkumulation und ADC map in den subcorticalen Kerngebieten.

Der Zusammenhang zwischen PrP<sup>Sc</sup>-Ablagerungen und Diffusionseigenschaften des Gewebes ist eine interessante Beobachtung bezüglich der Eigenschaften des pathologischen Prionproteins: Wie eingangs erwähnt (→Kapitel 1.2.1), wird das Prionprotein durch seine Konformationsänderung vom PrP<sup>C</sup> zum PrP<sup>Sc</sup> von einem hydrophilen zu einem signifikant hydrophoben Protein (Prusiner 1982). Möglicherweise ist es also mitunter das pathologische Prionprotein selbst, welches zu einer verminderten Wasserdiffusion im Gewebe führt (Geschwind et al. 2009).

Nach Geschwind et al. (2009) findet sich die beste Korrelation mit der diffusionsgewichteten cMRT-Bildgebung in Bezug auf PrP<sup>Sc</sup>-Akkumulation, gefolgt von Vakuolenbildung und als letztes astrozytischer Gliose, wobei PrP<sup>Sc</sup>-Akkumulation und Vakuolenbildung relativ zeitgleich vonstattengehen und deshalb schwer zu unterscheiden sind. Auch Manners et al. (2009) sehen eine starke Korrelation zwischen PrP<sup>Sc</sup>-Menge und spongiformer Degeneration und zwar cortical wie auch subcortical. In experimentellen Modellen konnte ein gemeinsames Auftreten von Vakuolenbildung und neuronalen Verlusten beobachtet werden (Jeffrey et al. 1992; Mallucci und Collinge 2004).

### Zusammenfassend

stellen scheinbar die unterschiedlichen Wichtungen in der cMRT die verschiedenen bei CJK-Patienten auftretenden histopathologischen Veränderungen unterschiedlich gut dar: Während in der DWI-Gewichtung scheinbar vor allem die Akkumulation des pathologischen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup>) sowie Vakuolenbildung und die damit verbundene spongiformen Degeneration zur Darstellung kommen, zeigt die T2-Wichtung offensichtlich am besten die astrozytische Gliose – auch wenn eine absolute Trennung der verschiedenen bei der CJK auftretenden histopathologischen Veränderungen im Gehirn schwierig ist.

Darüber hinaus könnte das Zeitintervall zwischen cMRT und Versterben der Patienten bzw. neuropathologischer Untersuchung ein Einflussfaktor sein, vor allem wenn man davon ausgeht, dass sich die histologischen Veränderungen im Gehirn im Verlauf der Erkrankung möglicherweise wandeln.

### 5.5.3 Die cMRT-Signalalterationen im zeitlichen Verlauf

Von anderen Erkrankungen ist bekannt, dass sich cMRT Signalalterationen mit der Zeit verändern können, wie z. B. bei cerebralen Infarkten, bei denen sich, mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Ereignis die Signalanhebungen vermindern (Bartylla et al. 1997; Burdette et al. 1999). Dazu kommt, dass in den verschiedenen Wichtungen dieser Zeitraum unterschiedlich lang sein kann; in dem Beispiel Infarkt normalisiert sich die ADC map bereits nach 7 – 10 Tagen, während in der DWI-Sequenz bis zu 14 Tage nach Infarktgeschehen noch Hyperintensitäten sichtbar sind (Burdette et al. 1999).

Auch bei der CJK wurde von vielen Autoren über eine Veränderung der Signalalterationen im cMRT im Verlauf berichtet:

Satoh et al. (2011) beschreiben einen CJK-Fall bei dem bereits **präklinisch**, also vor Symptombeginn, im diffusionsgewichteten cMRT Hyperintensitäten sichtbar waren. Dieses passt gut zu den Modellstudien von Jeffrey et al. (1992) sowie Mallucci und Collinge (2004), die zeigen konnten, dass Vakuolenbildung und spongiforme Degeneration bereits in der präklinischen Phase der CJK beginnen. Auch Broom et al. (2007) fanden im Mausmodell heraus, dass eine ADC Reduktion schon präklinisch zu beobachten ist.

In der praktischen CJK-Diagnostik kommt die Beobachtung präklinischer cMRT-Veränderungen allerdings selten vor, da die cMRT-Diagnostik in der Regel aufgrund einer bestehenden Symptomatik durchgeführt wird – allenfalls wäre bei genetischen Prion-Erkrankungen bzw. bei PRNP Mutationsträgern eine präklinische Diagnostik denkbar (Terasawa et al. 2012).

In vielen Studien wird berichtet, dass die DWI vor allem in der **Frühphase** eine hohe Sensitivität aufweist (Alvarez et al. 2005; Shiga et al. 2004; Tomita et al. 2004; Meissner et al. 2008; Kropp et al. 2000) und deshalb ein wertvolles Instrument in der frühen Diagnose der CJK ist (Mittal et al. 2002; Murata et al. 2002). In dieser Phase sind die Akkumulation von pathologischem Prionprotein und im Zytoplasma entstehende Mikrovakuolen, also beginnende Spongiformität, die vorherrschenden histopathologischen Veränderungen (Kretzschmar et al. 1996; Masters und Richardson 1978; Kropp et al. 2000; Mittal et al. 2002). Kombiniert entsprechen diese Beobachtungen genau den Aussagen in →Kapitel 5.5.2.35.5.2, dass in der DWI-Gewichtung scheinbar vor allem die Akkumulation des pathologischen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup>) sowie Vakuolenbildung und die damit verbundene spongiformen Degeneration zur Darstellung kommt.

In der Frühphase sind Signalveränderungen vor allem im Cortex sichtbar, erst später auch in den Basalganglien (Demaerel et al. 1999; Tomita et al. 2004; Tribl et al. 2002; Matoba et al. 2001; Shiga et al. 2004; Young et al. 2005; Meissner et al. 2008). Zum Beispiel zeigten in einer Studie von Ukisu et al. (2005) in der Frühphase 9 von 9 Patienten corticale Hyperintensitäten und nur 5 von 9 Patienten in den Basalganglien. Diese Beobachtung passt zudem gut zu den vorbeschriebenen Erkenntnissen, nach denen

die DWI-Gewichtung besonders gut für die Detektion corticaler Hyperintensitäten geeignet ist (→Kapitel 1.4.4 und Krasnianski et al. 2004; Caobelli et al. 2015).

Erst **im weiteren Verlauf** der Erkrankung wird die reaktive astrozytische Gliose zunehmend prominent (Kretzschmar et al. 1996; Masters und Richardson 1978; Kropp et al. 2000; Mittal et al. 2002; Meissner et al. 2008). Studien zu cMRT-Serienaufnahmen im Krankheitsverlauf von CJK-Patienten ergaben, dass zuerst DWI-Signalalterationen auftreten und erst später Auffälligkeiten in FLAIR und T2 (Terasawa et al. 2012; Manners et al. 2009; Meissner et al. 2008; Ukisu et al. 2005; Matoba et al. 2001; Kropp et al. 2000). Zusammengenommen passt das gut zu der oben (→Kapitel 5.5.2.3) beschriebenen Beobachtung, dass astrozytische Gliose vor allem T2-Signale verursacht.

Insgesamt weiten sich die Signalalterationen im cMRT-Bild während des Krankheitsverlaufs zunächst aus (Tribl et al. 2002; Matoba et al. 2001; Arruda et al. 2004; Russmann et al. 2005), was in Sicht auf den Mechanismus der Erkrankung (Prionhypothese →Kapitel 1.2.1) zu erwarten ist. Nach einiger Zeit scheinen die entstandenen Hyperintensitäten jedoch zu verblassen, bis hin zu völligem Verschwinden in der **Spätphase** (Arruda et al. 2004; Matoba et al. 2001; Shyu et al. 1996; Tribi et al. 2002; Ukisu et al. 2005; Demaerel et al. 1999; Arruda et al. 2004). Dieses wird vor allem cortical beobachtet (Matoba et al. 2001; Arruda et al. 2004), wahrscheinlich bedingt durch das frühere Auftreten dieser Signalalterationen gegenüber denen in subcorticalen Kerngebieten. Möglicherweise weichen die sich hyperintens darstellenden Hirnbereiche der im Verlauf progredienten Hirnatrophie (Tribl et al. 2002; Uchino et al. 1991; Gasparini et al. 2013).

**In der Zusammenfassung** scheint es in verschiedener Hinsicht unterschiedliche Phasen zu geben: zum einen scheinen die histopathologischen Veränderungen meist im Cortex zu beginnen und sich dann dort und auf andere Hirnregionen, vor allem auf die Basalganglien, auszubreiten. Zum anderen scheinen sich die histopathologischen Merkmale im zeitlichen Verlauf zu verändern, mit in der Frühphase Akkumulation von pathologischem Prionprotein und im Zytoplasma entstehenden Mikrovakuolen, welche konfluieren und die Spongiformität ausmachen. In der Spätphase herrschen offensichtlich reaktive astrozytische Gliose und neuronaler Zelluntergang vor und schließlich Hirnatrophie. Dazu passend sind zuerst die diffusionsgewichteten cMRT-Aufnahmen auffällig und später die T2 und die FLAIR (→Kapitel 5.5.2.3).

## 5.6 Die Korrelationsauswertungen

Die Auswertung in Sicht auf die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen Symptomatik und kernspintomografischer Bildgebung erfolgte zunächst Subtyp-übergreifend, zumal bei der Korrelationsuntersuchung zwischen cMRT-Bild und neuropathologischem Befund auch Subtyp-übergreifend, eine klare Korrelation gefunden wurde (Manners et al. 2009).



Wenn man von der Annahme ausgeht, dass die klinischen Symptome sich in der entsprechenden Hirnregion in Form von DWI-Hyperintensitäten widerspiegeln bzw. wenn man davon ausgeht, dass die auftretenden DWI-Hyperintensitäten ein Korrelat für die histopathologischen Veränderungen sind, die die Symptomatik beim Patienten verursachen, dann ergaben sich in dieser Arbeit für viele Hirnregionen deutliche Korrelationen:

Betrachtet man die Ergebnisse der Korrelationsauswertung zwischen der Symptomatik und der zu der Symptomatik „passenden“ Hirnregion (→Kapitel 3.3), so stellt man fest, dass für fast alle untersuchten Hirnregionen (bis auf den Thalamus →Abb. 27) eine positive Korrelation zwischen der Symptomatik und dem cMRT-Bild zu finden ist (→Abb. 19, Abb. 21, Abb. 23, Abb. 26, Abb. 29). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Erkrankung in Bezug auf das beim Patienten angefertigte cMRT so fällt auf, dass die Korrelation bei zeitlichem Zusammentreffen von Symptombeginn<sup>42</sup> und cMRT-Diagnostik (Zeitraum „bei MRT“) besonders deutlich ist und teilweise sogar nur in diesem Zeitraum besteht (→Abb. 20, Abb. 22, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 30; auch hier bildet der Thalamus eine Ausnahme →Abb. 28). Überdies gibt es eine gute Korrelation bezüglich der Seite von extrapyramidal-motorischen Symptomen und Basalganglien-Hyperintensitäten im cMRT (→Abb. 31, Abb. 32).

Für eine nicht vorhandene oder eine nicht besonders gute Korrelation zwischen cMRT-Bild und Symptomatik sind viele Ursachen denkbar:

#### ***Im Allgemeinen***

ist die Vergleichbarkeit in Bezug auf die Bildgebung natürlich in gewissem Maße eingeschränkt, weil verschiedene cMRT-Scanner benutzt worden sind. Allerdings ist der cMRT-Bildgebungsmechanismus zwischen verschiedenen Geräten immer derselbe und es wurden nur Bilder ausreichend guter Qualität und derselben Gewichtung verglichen, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu erreichen. Zudem wird regelhaft in Studien ähnlich verfahren (Zerr et al. 2009; Tschampa et al. 2005; Schröter et al. 2000; Meissner et al. 2009a; Meissner et al. 2008; Kallenberg et al. 2006; Carswell et al. 2012; Caobelli et al. 2015; Karch et al. 2014). Überdies werden auch zur Diagnostik in den unterschiedlichen Krankenhäusern unterschiedliche Geräte benutzt.

Neben den verschiedenen cMRT-Scannern gibt es auch eine in gewissem Maße unterschiedliche Bewertung der Signalalterationen abhängig vom Beurteiler (Krasnianski et al. 2008b). In dieser Studie erfolgte die Bewertung der cMRTs von immer derselben Untersucherin, deshalb besteht das Problem innerhalb dieser Studie nicht. Für den Vergleich mit anderen Studien eignet sich die in dieser Untersuchung für die Korrelationsauswertung genutzte DWI-Wichtung am besten, da diese die beste Urteilerübereinstimmung aufweist (→Kapitel 3.1.4).

---

<sup>42</sup> der jeweils zur Hirnregion passenden Symptome

Möglicherweise ist auch das cMRT zu einem „falschen“ Zeitpunkt aufgenommen worden, zu dem die histopathologischen Veränderungen sich in einer zu späten Phase befanden, als dass sie sich adäquat darstellen ließen – dieses Risiko besteht vor allem bei corticalen Hyperintensitäten (→Kapitel 5.5.3). So finden z. B. Krasnianski et al. (2008b) deutliche Unterschiede zwischen bei denselben Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf aufgenommenen cMRTs. Dieses Problem ist bei im Prinzip allen CJK-Studien ebenfalls gegeben.

Die Erhebung der **Symptome** erfolgte durch unterschiedliche Untersucher, wobei bei immerhin 92% der Patienten eine Untersuchung durch einen Studienarzt des Referenzzentrums stattgefunden hat, die restlichen 8% sind von anderen Ärzten nach demselben Schema untersucht worden – folglich besteht eine gute Vergleichbarkeit.

Da bei CJK-Patienten zumeist die fremdanamnestische Symptomerhebung im Vordergrund steht, ist auch das Vorhandensein einer Interview-Person, die möglichst engen Kontakt mit dem Patienten hat, sowie die Aufmerksamkeit dieser in Bezug auf die sich entwickelnde Symptomatik, ein großer Einflussfaktor – dieser besteht allerdings bei im Prinzip allen CJK-Studien. Zudem ist die klinisch neurologische Untersuchung bei dementen, verwirrten oder nicht mehr adäquat ansprechbaren Patienten häufig nur eingeschränkt durchführbar, was bei rascher Progredienz der Symptomatik, später ärztlicher Vorstellung des Patienten oder frühem eintreten von kognitiven Störungen oder Vigilanzminderung der Fall sein kann. Besonders sensorische Funktionseinschränkungen wie Sehstörungen oder Sensibilitätsstörungen sind hiervon betroffen, aber auch Erhebungen von Symptomen wie Ataxie und Kraftentfaltung sind von der Mitarbeit der Patienten abhängig. Auch dieses betrifft die allermeisten Studien zur CJK.

Eine nicht zu unterschätzende Ungenauigkeit liegt sicher auch in der Zuordnung von Symptomen zu dem Funktionsverlust einer bestimmten Hirnregion. Diese Phänomene sind zwar bereits früh ausgiebig (Kleist 1934) und in allen Facetten untersucht worden (Kolb und Whishaw 1996; Schnider 1997; Poeck und Hartje 1982; Damasio et al. 1994; Sacks 1996), eine 100%ige Zuordnung kann aufgrund der Komplexität des menschlichen Gehirns allerdings nicht gelingen. Um diesbezüglich die bestmögliche Zuordnung zu erreichen, wurde anhand von Literaturrecherche zu anderen Krankheitsbildern ermittelt, welche Symptome durch Schädigung einer bestimmten Hirnregion (z. B. occipitaler Cortex) ausgelöst werden. Eine Untersuchung der Symptom/cMRT-Bild-Korrelation mit entsprechend genauer Symptomzuordnung zu einem bestimmten Hirnbereich existiert meines Wissens nicht in der Literatur.

#### **Sehstörungen und occipital corticale cMRT-Auffälligkeiten**

Vor allem bei Symptomen, die meist sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten, ist es wahrscheinlich, dass die Hyperintensitäten bei Erstellung des cMRTs bereits zurückgegangen sind (→Kapitel 5.5.3) – dieses betrifft besonders das Symptom Sehstörungen. Vermutlich aus diesem Grund ist der Anteil an Patienten mit corticalen Sehstörungen aber ohne cMRT-Veränderungen im occipitalen Cortex relativ hoch (→Abb. 19) im Vergleich zu z. B. „frontalen“ (→Abb. 21) und „parietalen“ (→Abb. 23) Symptomen. Wenn man die Patienten mit corticalen Sehstörungen zeitlich aufschlüsselt, wird die Vermutung, der schon

zurückgegangenen cMRT-Hyperintensitäten noch unterstützt; hierbei wird deutlich, dass vor allem im Zeitraum „vor MRT“, viele Patienten Symptome zeigten, zu denen es bei Durchführung des cMRTs kein Korrelat (mehr!?) gab. Nach den oben beschriebenen Erkenntnissen betreffend die Ursache von cMRT-Signalalterationen (→Kapitel 5.5.2) und deren Veränderung im Krankheitsverlauf (→Kapitel 5.5.3), ist es wahrscheinlich, dass die betreffenden Patienten im Zeitraum vor Anfertigung des cMRTs passend zu den Sehstörungen occipital corticale Hyperintensitäten im cMRT gezeigt hätten. Somit scheint ein deutlicher Zusammenhang zwischen corticalen Sehstörungen und occipital corticalen cMRT-Hyperintensitäten zu bestehen, wenn beides in zeitlichem Zusammenhang steht.

Insgesamt wiesen mit 44% der untersuchten Patienten im Vergleich zu anderen Hirnregionen relativ wenige Patienten occipitale cMRT-Hyperintensitäten auf, was am ehesten mit dem „falschen Timing“ bezüglich des Symptombeginns und der cMRT-Diagnostik zu begründen ist.

#### **„Frontale Symptome“ und frontal corticale cMRT-Auffälligkeiten**

Betreffend die Frontalregion ist auffällig, dass bei guter Symptom/cMRT-Bild-Korrelation sehr viele Patienten Symptome und cMRT-Veränderungen frontal zeigten. Das mag daran liegen, dass „frontale Symptome“ wie Wesensveränderungen (z. B. gereiztes oder aggressives Verhalten), Aufmerksamkeits- bzw. Konzentrationsstörungen, motorische Aphasie oder Willkürmotorikstörungen häufig im Verlauf der CJK auftreten und dass auch frontale Hyperintensitäten sehr häufig sind (→Kapitel 5.5.1 und Caobelli et al. 2015; Tschampa et al. 2007a). Zudem macht der frontale Cortex mit knapp 30% (→Kapitel 3.3.1) einen relativ großen Anteil des Neocortex aus, weshalb die Wahrscheinlichkeit, dass dieser betroffen ist, relativ hoch ist. Auch hier wird die Korrelation besonders deutlich bei zeitlicher Übereinstimmung von Symptomatik und cMRT-Diagnostik (→Kapitel 4.5.2).

#### **„Parietale Symptome“ und parietal corticale cMRT-Auffälligkeiten**

Betrachtet man die Symptom/cMRT-Bild-Korrelation in Bezug auf die parietale Hirnregion, so findet sich auch hier ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten „parietaler Symptome“ und parietal corticaler DWI-Hyperintensitäten, der besonders deutlich wird unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente (→Kapitel 4.5.3). Insgesamt gibt es im Vergleich zu der vorher beschriebenen Frontalregion etwas weniger „parietale Symptome“ und auch parietale Signalalterationen im cMRT, was möglicherweise an den schlechter objektivierbaren Symptomen (z. B. Sensibilitätsstörungen) und an der geringeren Ausdehnung des Parietallappens im Vergleich zum Frontallappen liegt.

#### **„Temporale Symptome“ und temporal corticale cMRT-Auffälligkeiten**

Bei der Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen „temporalen Symptomen“ und temporal corticalen DWI-Hyperintensitäten ist vor allem auffällig, dass sehr wenige Patienten „temporale Symptome“ zeigten. Dieses liegt am ehesten daran, dass ein großer Teil der Symptome, die durch eine Schädigung des Temporallappens zustande kommen, auf einer Schädigung des limbischen Systems beruht, welches einen bedeutenden Anteil des Temporallappens ausmacht, sich aber auch auf mehrere andere Hirnbereiche erstreckt. Die auf das limbische System bezogenen Symptome sind also nicht auf eine

bestimmte Hirnregion einzugrenzen, weshalb sie nicht mit in diese Auswertung eingeflossen sind (→Kapitel 3.3.4). Nur die eindeutig dem Temporallappen zuordenbaren Symptome wurden untersucht, nämlich Hörstörungen und sensorische Aphasie. Die hierfür zuständigen Hirnbereiche stellen nur einen sehr kleinen Teil des Temporallappens dar (→Kapitel 3.3.4). Folglich müsste es, neben der beschriebenen geringen Anzahl an symptomatischen Patienten, viele Patienten geben, die zwar temporale cMRT-Auffälligkeiten, aber keine Symptome zeigen. Dieses ist bei Betrachtung der durchgeführten Auswertung der Fall (→Abb. 26).

Auch für diesen Hirnbereich ist festzustellen, dass es eine deutliche positive Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Bild gibt, besonders bei zeitlicher Übereinstimmung von Symptombeginn und cMRT-Diagnostik, also im Zeitraum „bei MRT“ (→Abb. 25).

### ***Schlafstörungen und thalamische cMRT-Auffälligkeiten***

Für den Thalamus ließ sich keine Korrelation zwischen dem Auftreten von DWI-Hyperintensitäten und dem Symptom Schlafstörungen belegen. Dieses kann mehrere Gründe haben: Zum einen hat der Thalamus vielerlei Projektionsareale, weshalb er für vielerlei Funktionsstörungen verantwortlich sein kann, nicht nur für Schlafstörungen (→Kapitel 3.3.7). Zum anderen gab es nur sehr wenige Patienten, die hier überhaupt DWI-Signalsteigerungen aufwiesen (→Kapitel 4.5.5). Dieses Ergebnis passt sehr gut mit den Studienergebnissen von Tschampa et al. (2007a) und Kallenberg et al. (2006) zusammen. Generell scheint es selten bei CJK-Patienten DWI-Hyperintensitäten im Thalamus zu geben: Es wird häufig über striatale (Matoba et al. 2001; Nitrini et al. 2001) und corticale (Mittal et al. 2002; Kropp et al. 2000; Tribl et al. 2002; Rabinstein et al. 2002) Hyperintensitäten in der DWI-Sequenz berichtet, jedoch selten über thalamische (Haik et al. 2002; Kim et al. 2001; Bahn und Parchi 1999). Auch wies in einer Studie von Murata et al. (2002) über 13 Patienten nur ein Patient Hyperintensitäten im Thalamus auf. Nach Tschampa et al. (2003) scheint die DWI-Wichtung nicht die adäquate Wichtung zu sein, um Signalveränderungen im Thalamus darzustellen; sie fanden bei vier von sechs sCJK-Patienten im Thalamus DWI-Hyperintensitäten, aber bei allen Patienten in der ADC, sowie bei keinem Patienten einen auffälligen Nucleus mediodorsalis in der DWI, aber bei allen in der ADC.

Außerdem fanden Tschampa et al. (2003) interessante Erkenntnisse über die dynamische Natur der cMRT-Auffälligkeiten im Thalamus bei sCJK-Patienten heraus: In der Frühphase der Erkrankung tritt bereits eine ADC-Reduktion ein, während sich DWI-Auffälligkeiten erst im Verlauf entwickeln, in der Spätphase zeigen beide Wichtungen keine Signalalterationen im Thalamus. Es ist also möglich, dass es nur ein sehr kurzes Zeitfenster gibt, in dem thalamische DWI-Hyperintensitäten bei sCJK-Patienten diagnostizierbar sind, was eine weitere Erklärungsmöglichkeit der wenigen thalamischen DWI-Auffälligkeiten darstellt.

Zudem gibt es verhältnismäßig viele Patienten bei denen Schlafstörungen „vor MRT“ und thalamische cMRT-Hyperintensitäten zusammentreffen – möglicherweise waren also die Hyperintensitäten bei Anfertigung des cMRTs bereits verblasst. Passend dazu stellten Mittal et al. (2002) und Tschampa et al. (2003) fest, dass die DWI-Wichtung gut korreliert mit spongiformer Degeneration, aber nicht so gut mit

astrozytärer Gliose, die im späteren Krankheitsstadium auftritt (→Kapitel 5.5.2.3). Darüber hinaus gibt es nach Manners et al. (2009), im Gegensatz zum Cortex, im Thalamus eher kein gemeinsames Auftreten von spongiformen Veränderungen und Astrozytose (→Kapitel 5.5.2), was eine weitere Erklärungsmöglichkeit für ein kurzes Zeitfenster von thalamischen DWI-Hyperintensitäten darstellt.

Festzuhalten ist, dass es sowohl von symptomatischer, histopathologischer als auch von Seiten der cMRT-Bildgebung viele Gründe gibt, warum eine positive Korrelation zwischen Schlafstörungen und thalamischen DWI-Signalsteigerungen unwahrscheinlich ist.

Etwas weiter gedacht finden sich auch bei der FFI und der sFI<sup>43</sup>, bei denen das namensgebende Kardinalsymptom die Insomnie (also Schlafstörungen) ist und ausgeprägte histopathologische Veränderungen des Thalamus beschrieben sind<sup>44</sup> (Lugaresi et al. 1986; Petersen et al. 1994; Manetto et al. 1992; Kretschmar et al. 1998), meist keine DWI-Hyperintensitäten im Thalamus (Montagna 2005; Friedrich et al. 2008; Krasnianski et al. 2014). Diese Erkenntnis bestätigt einerseits die Zuordnung von Schlafstörungen als Symptom thalamischer Schädigung und passt darüber hinaus gut zu der in dieser Arbeit festgestellten fehlenden Symptom/cMRT-Bild-Korrelation betreffend den Thalamus.

#### **Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen und cMRT-Auffälligkeiten der Basalganglien**

Bei der Untersuchung der Basalganglienkerne fällt auf, dass die meisten Patienten extrapyramidalmotorische Symptome in Kombination mit DWI-Hyperintensitäten aufwiesen (→Kapitel 4.5.6), es also eine Symptom/cMRT-Bild-Korrelation gibt. Dieses ist nicht verwunderlich, da insgesamt sehr viele sCJK-Patienten cMRT-Auffälligkeiten in den Basalganglien aufweisen (Tschampa et al. 2007a; Kallenberg et al. 2006; Caobelli et al. 2015; →Kapitel 5.5.1) und auch sehr viele Patienten extrapyramidalmotorische Symptome zeigen (Krasnianski et al. 2004; Zerr und Poser 2002). Besonders deutlich ist der Zusammenhang bei zeitlicher Übereinstimmung von Symptombeginn und cMRT-Bildgebung: im Zeitraum „bei MRT“ (→Abb. 30) finden sich die allermeisten symptomatischen Patienten mit gleichzeitig auffälligem cMRT.

Darüber hinaus wurde verglichen, ob es auch eine Korrelation bezüglich der Seite des Auftretens von Symptomen und DWI-Hyperintensitäten gibt. Falls ja, würde man aufgrund der im Hirnstamm kreuzenden extrapyramidalmotorischen Bahnen (→Kapitel 3.3.8) erwarten, dass bei einer Symptomatik links>rechts ein cMRT Hyperintensitäten in den Basalganglien zeigt mit einer Verteilung rechts>links sowie umgekehrt und bei beidseitiger Symptomatik, beidseitige Signalveränderungen. Problematisch bei dieser Untersuchung war, dass bei vielen Patienten in den Quelldaten nicht angegeben war, auf welcher Seite die Symptomatik bestand, weshalb die einzelnen Patientenzahlen relativ klein sind (bei insgesamt 67 Patienten war die Seite angegeben). Trotzdem lässt sich sehr gut eine Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Veränderungen in Bezug auf die Seite erkennen (→Tab. 16, Abb. 31). Diese besteht, wie zu erwarten, vor allem für den Zeitraum „bei MRT“ (→Tab. 16, Abb. 31 und Abb. 32).

---

<sup>43</sup> entspricht dem MM2t-Subtyp der sCJK (→Tab. 5)

<sup>44</sup> ausgeprägte neuronale Verluste, mitunter in Kombination mit Astrozytose der mediodorsalen und anterior ventralen Thalamuskern

### 5.6.1 Die Korrelationskoeffizienten

Die Bestimmung der Korrelationskoeffizienten Phi und Cramérs V wurde zusätzlich zu der graphischen Auswertung und der tabellarischen Aufstellung angefertigt. Es wurden diese Koeffizienten ausgewählt, da sie nicht von der Stichprobengröße abhängig sind sowie untereinander gut vergleichbar (→Kapitel 3.4).

Es ist auffällig, dass die Korrelationskoeffizienten vor allem bei der Symptomzeitpunkt-unabhängigen Analyse mit  $|\text{Phi}| = 1,4$  (occipital) bis  $2,3$  (frontal) relativ gering sind. Dieses liegt am ehesten am fehlenden zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT. Im Vergleich der verschiedenen Hirnregionen kann man erkennen, dass sich eine gute graphische Korrelation in einem höheren Korrelationskoeffizienten widerspiegelt. So ist zum Beispiel für den frontalen Cortex graphisch eine bessere Symptom/cMRT-Bild Korrelation erkennbar, als für den occipitalen Cortex (→Abb. 21, Abb. 19). Eine Ausnahme bildet der Thalamus mit  $|\text{Phi}| = 0,35$ , was einer im Vergleich relativ guten Korrelation entspricht – dagegen zeigt sich hier graphisch keine Korrelation zwischen aufgetretener Symptomatik und Bestehen von cMRT-Auffälligkeiten (→Abb. 27). Der Anteil an Patienten ohne Symptome und ohne cMRT-Hyperintensitäten ist für diese Hirnregion sehr hoch, wodurch sich rein rechnerisch, ein relativ guter Korrelationskoeffizient ergibt. Da es sich um den Betrag von Phi handelt, geht aus diesem Wert nicht hervor, dass es sich hierbei keineswegs um eine besonders gute Korrelation von Symptomatik und cMRT handelt, sondern um eine „negative Korrelation“ bzw. einen Wert, der die hohe Anzahl an symptomfreien Patienten ohne cMRT-Auffälligkeiten widerspiegelt. Daher ist es wichtig, den Korrelationskoeffizienten  $|\text{Phi}|$  immer zusammen mit der graphischen und/oder tabellarischen Aufstellung zu betrachten, was in dieser Arbeit realisiert ist.

Die rechnerische Auswertung der Korrelationen unter Einbeziehung der zeitlichen Komponente im Krankheitsverlauf mithilfe des **Cramérs Vs** ergab, wie nach der graphischen Auswertung zu erwarten, mit  $0,38$  (temporal) bis  $0,49$  (Basalganglien) eine insgesamt deutlich bessere Korrelation, als ohne zeitliche Differenzierung.

Ausnahme ist hier wieder der Thalamus mit einem Cramérs V von  $0,39$ . Auch dieser Wert ist mit Sicht auf die graphische/tabellarische Auswertung (→Kapitel 4.5.5) nicht Ausdruck für eine besonders gute Korrelation zwischen bestehender Symptomatik und cMRT-Auffälligkeiten, sondern kommt durch die hohe Anzahl an Patienten ohne Symptome und ohne thalamische Signalalterationen im cMRT zustande.

**Insgesamt** eignet sich die Berechnung der Korrelationskoeffizienten zum quantitativen Vergleich der Hirnregionen untereinander, bei denen sich graphisch bzw. in der tabellarischen Aufstellung bereits eine Korrelation zwischen bestehender klinischer Symptomatik und entsprechenden cMRT-Veränderungen finden ließ. Bei Korrelationsauswertungen mit einem sehr hohen Anteil an Patienten ohne Symptome und ohne cMRT-Veränderungen ergeben sich rein rechnerisch gute Korrelationskoeffizienten, was aber nur durch den guten Zusammenhang zwischen Nichtbestehen von Symptomen und cMRT-Veränderungen

bedingt ist. Eine solche „negative Korrelation“ ist für die Fragestellung dieser Arbeit allerdings nicht zielführend<sup>45</sup>. Wichtig bei der Berechnung beider Korrelationskoeffizienten ist also die Kenntnis der graphischen und/oder tabellarischen Aufstellung. Dieses gilt gleichermaßen für  $|\Phi|$ , berechnet aus der 4-Felder-Tafel, und für das Cramérs V aus größeren Tabellen.

Nicht geeignet scheinen die Korrelationskoeffizienten für die quantitative Korrelationsauswertung bei besonders kleinen Patientenzahlen sowie für besonders deutliche Korrelationen<sup>46</sup> (→Anhang A - 3.6).

Der Korrelationskoeffizient ist also vor allem in den Fällen hilfreich, bei denen die quantitative Abschätzung einer Korrelation graphisch oder durch eine 4-Felder-Tafel schwierig ist.

## 5.6.2 Die Auswertung und Korrelationen bezüglich der Subtypen

Bei der Auswertung bezüglich der Subtypen ist eine aufmerksame Interpretation der Ergebnisse nötig, da sich – vor allen bei den Subtypen VV1, MV2 und MM2c – nur jeweils sehr geringe Fallzahlen in dem Patientenkollektiv befanden. Dieses Problem der geringen Patientenzahlen ergab sich auch in anderen Studien (Krasnianski et al. 2008b; Krasnianski et al. 2006b; Zerr et al. 2000b), besonders in Bezug auf die seltenen Subtypen VV1 (1% aller sCJK-Fälle) sowie MM2c und MM2t (jeweils 2% aller sCJK-Fälle), aber auch schon bei dem etwas häufigeren MV2-Typ (9% aller sCJK-Fälle). Deshalb wurde auch hier, trotz der Problematik geringer Fallzahlen, eine Subtyp-spezifische Korrelationsanalyse durchgeführt.

### 5.6.2.1 Häufigkeitsverteilung bezüglich der Subtypen

Zunächst wird, wie schon bei der Auswertung des Gesamtkollektivs, die Subtyp-spezifische Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Wichtungen (T2, FLAIR, DWI) verglichen (→Abb. 33 in Kapitel 4.6.1) sowie die Häufigkeitsverteilung der DWI-Hyperintensitäten bezüglich der verschiedenen Hirnregionen ausgewertet (→Abb. 34 in Kapitel 4.6.1), um einen Vergleichswert mit dem Gesamtkollektiv (→Abb. 17 in Kapitel 4.3) und Patientenkollektiven anderer Studien zu erhalten (→einige Beispiele in Kapitel 5.5.1).

Vor allem bezüglich des deutlich am häufigsten auftretenden MM/MV1-Typs ist eine wesentliche Übereinstimmung in der Verteilung der cMRT-Hyperintensitäten mit dem Gesamtkollektiv zu erkennen. Das ist wenig verwunderlich, da dieser Subtyp 64% des untersuchten Patientenkollektivs ausmacht. Im Mittel macht der MM/MV1-Subtyp 70% aller sCJK-Patienten aus (→Tab. 5), daher wird das Verteilungsmuster dieses Subtyps immer die größte Auswirkung auf das Verteilungsmuster der Hyperintensitäten jedes randomisierten CJK-Patientenkollektivs haben.

Es gibt kaum Studien, die eine derart genaue Unterteilung der cMRT-Hyperintensitäten in verschiedene Hirnregionen vornehmen, meist wird nur unterteilt in cortical und die Basalganglien betreffend (Krasnianski et al. 2006a; Zerr et al. 2000b; Zou und Gambetti 2013; Meissner et al. 2004; Heinemann et al. 2007b). Insgesamt entspricht die Verteilung der Hyperintensitäten auf die verschiedenen Hirnregionen

---

<sup>45</sup> Einen Zusammenhang zwischen dem Nichtbestehen von Symptomen und einem unauffälligen cMRT-Befund findet sich vor allem bei gesunden Menschen und hilft in der Fragestellung dieser Arbeit nicht weiter.

<sup>46</sup> hierbei scheint der Korrelationskoeffizient häufig keinen adäquat hohen Wert zu erreichen

bezogen auf den Subtyp weitgehend der in der Literatur vorbeschriebenen Verteilung (→Tab. 5); es wird die Tendenz deutlich, dass cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien bei Patienten der Subtypen MV2, VV2 und MM/MV1 häufig sind und dass corticale cMRT-Hyperintensitäten häufig sind bei Patienten der Subtypen VV1, MM2 und auch hier, wenn auch etwas seltener, MM/MV1. Thalamische Hyperintensitäten gibt es, wie vorbeschrieben, vor allem bei VV2-Patienten (Meissner et al. 2009a). Einzig der hohe Anteil an MM2c-Patienten und der niedrige Anteil an MV2-Patienten mit cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien weichen davon ab (→Tab. 5). Dabei ist festzuhalten, dass es zwischen den Ergebnissen einzelner Studien mitunter deutliche Unterschiede gibt:

Zum Beispiel fanden Zerr et al. (2000b) hyperintense Basalganglien im cMRT von Patienten mit den Subtypen MM/MV1 in 75%<sup>47</sup>, Krasnianski et al. (2006b) dagegen nur in 53% der MM/MV1-Patienten<sup>48</sup>, bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv waren es 95%. Betreffend MV2-Patienten fanden sich bei Krasnianski et al. (2008b) in 100%, bei Zou und Gambetti (2013) in 65% und in den Auswertungen dieser Arbeit in 50% Signalsteigerungen der Basalganglien. Dieser Zusammenhang wird in →Tab. 18 veranschaulicht. Auch in einem entsprechenden Vergleich verschiedener Studien bezüglich des Cortex<sup>f</sup> fanden sich teilweise deutliche Unterschiede, was in →Tab. 19 ausführlich dargestellt ist. Zum Beispiel zeigen Senske (2015) 73% der VV2-Patienten corticale Signalalterationen, bei Meissner et al. (2009a) 41% und im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit 64%.

Für die Einordnung der subtypspezifischen Ergebnisse ist wichtig, dass bei der Auswertung dieselben Probleme bestanden, wie bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (→Kapitel 5.6). Auch bezüglich des Gesamtkollektivs gab es im Vergleich zu anderen Studien mehr weniger deutliche Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Signalalterationen in verschiedenen Hirnbereichen (→Kapitel 5.5.1). Aufgrund der kleineren Patientenzahlen, die bei Unterscheidung in die sCJK-Subtypen entstehen, machen sich diese Effekte jedoch deutlicher bemerkbar, da der einzelne Patient mehr ins Gewicht fällt: Zum Beispiel zeigten bei Krasnianski et al. (2006b) 2 von 2 also 100% der MM2-Fälle hyperintense Basalganglien, wohingegen in vergleichbaren Studien der Anteil an auffälligen Patienten deutlich geringer war (→Tab. 18). Oder in einer Studie von Krasnianski et al. (2006a) zeigten je nach Beurteiler 1 von 2 und damit 50% bzw. 2 von 2 und damit 100% der MM2c-Patienten corticale Signalsteigerungen, also deutlich unterschiedliche relative Anzahlen<sup>49</sup>. Derartige Probleme, die sich durch kleine Patientenzahlen ergeben, gibt es häufig in Studien zum Thema CJK (siehe oben), da die Erkrankung sehr selten ist.

Speziell für die Subtypen gibt es einen weiteren wichtigen Ungenauigkeitsfaktor, nämlich die Einteilung in Subtypen an sich: Wie in →Kapitel 1.5 angedeutet, ist die Einteilung in verschiedene Subtypen nicht

---

<sup>47</sup> wobei der MV1-Typ mit 2 von 2 Patienten 100% hyperintense Basalganglien zeigte, der MM1-Typ in nur 68%

<sup>48</sup> Dieser vergleichsweise niedrige Wert kommt zustande durch einen hohen Anteil an MM1-Patienten mit einer relativ niedrigen Prävalenz von cMRT-Auffälligkeiten der BG (51% bei 36 von 51 auffälligen Patienten gegenüber 71% (5/7) bei MV1-Patienten). In einer anderen Studie fanden Krasnianski et al. (2008b) dagegen für den MM1-Typ in 75% cMRT-Auffälligkeiten in den BG (→Tab. 18).

<sup>49</sup> Um diesen Effekt zu minimieren, wurden die Auswertungen beider Untersucher im Folgenden zusätzlich zusammengefasst angegeben (→Tab. 18, Tab. 19).



absolut – so lassen sich nicht alle sCJK-Patienten eindeutig den in dieser Arbeit untersuchten Subtypen zuordnen, sondern es gibt auch Mischtypen (→Anhang A - 1.5). Diese werden in dieser Arbeit, wie auch in den meisten anderen Studien, nicht unterschieden (Zou und Gambetti 2013; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Schelzke und Zerr 2010; Zerr et al. 2009; Gmitterová et al. 2009; Meissner et al. 2009a; Meissner et al. 2009b; Heinemann et al. 2007a; Krasnianski et al. 2004; Zerr et al. 2000b; Parchi et al. 1999a; Brownell und Oppenheimer 1965; Zerr und Bäh 2008; Meissner et al. 2005; Senske 2015).

Im Folgenden ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung von cMRT-Auffälligkeiten der verschiedenen sCJK-Subtypen tabellarisch realisiert (→Tab. 18, Tab. 19). Grau unterlegt sind die für Basalganglien bzw. Cortex jeweils häufigen Subtypen.

cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien	Zerr et al. (2000b) <i>n</i> % ( <i>n</i> / <i>n<sub>ges</sub></i> )	Krasnianski et al. (2006a) <sup>a</sup> Krasnianski et al. (2006b) <sup>b</sup> Heinemann et al. (2007a) <sup>c</sup> <i>n</i> % ( <i>n</i> / <i>n<sub>ges</sub></i> )	Krasnianski et al. (2008b) <sup>d</sup> Ⓛ Senske (2015) <sup>e</sup> <i>n</i> % ( <i>n</i> / <i>n<sub>ges</sub></i> )	Meissner et al. (2009a) <sup>*</sup> <i>n</i> % ( <i>n</i> / <i>n<sub>ges</sub></i> )	Zou und Gambetti (2013) <sup>a</sup> <i>n</i> %	untersuchtes Patientenkollektiv <i>n</i> % ( <i>n</i> / <i>n<sub>ges</sub></i> )
MM/MV1 +++	*75 (15/19)	*53 (41/78) <sup>b</sup>	-	69 (117)	-	95 (35/37)
<i>MM1</i>	68 (13/19)	51 (36/71) <sup>b</sup> 71 <sup>c</sup>	75 (6/8) <sup>d</sup> 63 (5/8) <sup>d</sup> *69 (11/14) <sup>d</sup> Ⓛ	70 (98)	66	-
<i>MV1</i>	100 (2/2)	71 (5/7) <sup>b</sup>		*63 (19)	67	-
VV2 +++	70 (7/10)	68 (15/22) <sup>b</sup>	73 (11/15) <sup>e</sup>	77 (32)	72	73 (8/11)
MV2 +++	89 (8/9)	90 (18/20) <sup>b</sup>	100 (2/2) <sup>d</sup>	79 (30)	65	50 (2/4)
MM2 +	0 (0/2)	25 (2/8) <sup>a</sup> ** 100 (2/2) <sup>b</sup> ** 43 <sup>c</sup> **		57 (23)**	22**	100 (4/4)**
VV1 +	0 (0/1)	29 (2/7) <sup>b</sup>		22 (9)	14	50 (1/2)

Tabelle 18: Häufigkeit von cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien - Metaanalyse

angegeben sind die prozentualen Anteile sowie, wenn gegeben, in Klammern die absoluten Patientenzahlen *n* und *n<sub>ges</sub>* = Gesamtanzahl an Patienten des jeweiligen Subtyps

\* abgelesene /berechnete Werte; \*\* nur MM2c; Ⓛ in der Veröffentlichung von Krasnianski et al. (2008b) gibt es zwei Beurteiler der cMRTs, angegeben sind die Ergebnisse einzeln sowie zusammengenommen (aufgrund der geringen Fallzahlen); +++ sehr häufig, ++ häufig, + selten (→ aus Tab. 5: die dort angegebene durchschnittliche Häufigkeitsverteilung ist der Übersicht halber mit aufgeführt)

cMRT-Hyperintensitäten im gesamten Cortex	Meissner et al. (2009a)* <i>n % (n/ n<sub>ges</sub>)</i>	Krasnianski et al. (2006a) <sup>a</sup> Krasnianski et al. (2008b) <sup>b</sup> ⊕ <i>n % (n/ n<sub>ges</sub>)</i>	Heinemann et al. (2007a) <sup>d</sup> Meissner et al. (2005) <sup>e</sup> Senske (2015) <sup>f</sup> <i>n % (n/ n<sub>ges</sub>)</i>	Zou und Gambetti (2013) <i>in mehr als 3 Regionen</i> <i>n %</i>	untersuchtes Patientenkollektiv <i>n % (n/ n<sub>ges</sub>)</i>
MM/MV1 +++	*56 (66/117)			-	100 (37/37)
MM1	*52 (n=98)	75 (6/8) <sup>b</sup> 63 (5/8) <sup>b</sup> *69 (11/14) <sup>b</sup>	93 <sup>d</sup>	30	-
MV1	77 (n=19)			67	-
VV2 ++	*41 (n=32)		73 (11/15) <sup>f</sup>	17	64 (7/11)
MV2 ++	*50 (n=30)	100 (2/2) <sup>b</sup> 50 (1/2) <sup>b</sup> *75 (3/4) <sup>b</sup> ⊕		32	75 (3/4)
MM2c +++	77 (n=23)	100 (2/2) <sup>a</sup>	86 <sup>d</sup>	78	100 (4/4)
VV1 +++	86 (n=9)		100 (7/7) <sup>e</sup>	86	50 (1/2)

Tabelle 19: Häufigkeit von corticalen cMRT-Hyperintensitäten - Metaanalyse  
angegeben sind die prozentualen Anteile sowie, wenn gegeben, in Klammern die absoluten Patientenzahlen *n* und *n<sub>ges</sub>* = Gesamtanzahl an Patienten des jeweiligen Subtyps; (in der Studie von Zou und Gambetti (2013) wurden corticale Hyperintensitäten nur angenommen, wenn mindestens 3 Hirnregionen auffällig waren)  
\* abgelesene /berechnete Werte; ⊕zusammengenommene Ergebnisse zweier Beurteiler aufgrund der geringen Fallzahlen → Tab. 18; +++ sehr häufig, ++ häufig, + selten (→ aus Tab. 5: die dort angegebene durchschnittliche Häufigkeitsverteilung ist der Übersicht halber mit aufgeführt)

### Feinere Unterteilung in verschiedenen Hirnregionen

#### Corticale Regionen

Bei genauerer Einteilung des **Cortex** in die verschiedenen corticalen Bereiche (→Kapitel 4.6.1, besonders Abb. 34), werden die Patientenzahlen bezüglich der einzelnen Subtypen nochmals kleiner. Es gibt nur wenige Studien, die diese kleine Aufschlüsselung an Hirnregionen im Vergleich der Subtypen vornehmen.

Nach Meissner et al. (2009a) und Krasnianski et al. (2008b) sind bei dem *MM1*-Subtyp im Cortex eher frontale, parietale und temporale cMRT-Hyperintensitäten häufig, während der Hippocampus eher seltenen betroffen ist; im *MV1*-Typ ist zusätzlich der Gyrus cinguli, der occipitale Cortex und die Insula häufig betroffen. Diese Ergebnisse passen sehr gut zu den Ergebnissen dieser Studie für den *MM/MV1*-Subtyp (→Abb. 34 in Kapitel 4.6.1).

Bei dem *VV2*-Subtyp ist vorbeschriebener Weise im Vergleich der corticalen Hyperintensitäten häufig der Gyrus cinguli betroffen, wobei gegenüber den anderen Subtypen corticale Signalalterationen eher seltener sind (Meissner et al. 2009a; Senske 2015; →Tab. 5). Diese Beobachtung deckt sich gut mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchung (→Abb. 34 in Kapitel 4.6.1).

Für den *MV2*-Subtyp deckt sich die Häufigkeitsverteilung im Wesentlichen mit anderen Studien (Krasnianski et al. 2008b; Meissner et al. 2009a; →Abb. 34 in Kapitel 4.6.1). Zum Beispiel ist cortical vor allem die Occipitalregion betroffen, was für andere Subtypen nicht der Fall ist. Abweichend von den beiden genannten Studien ist der temporale Cortex im untersuchten Patientenkollektiv vergleichsweise häufig betroffen. Dieses kann aber auch artifiziell bedingt sein, aufgrund der geringen Patientenzahlen (Krasnianski et al. 2008b; →Abb. 34 in Kapitel 4.6.1).

Der *MM2*-Subtyp muss differenziert betrachtet werden, da in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nur corticale (*MM2c*), jedoch keine thalamischen (*MM2t*) Ausprägungsformen vorkamen – dieses war in dem Vergleichskollektiv von Meissner et al. (2009a) allerdings ebenfalls der Fall. Zusammengenommen scheinen vor allem der temporale, parietale und frontale Cortex beim *MM2c*-Subtyp häufig betroffen, bei Meissner et al. (2009a) darüber hinaus auch noch der occipitale Cortex und der Hippocampus – diese Regionen waren im untersuchten Patientenkollektiv anteilig zwar etwas seltener betroffen, allerdings im Vergleich zu den anderen Subtypen eher häufig (→Abb. 34 in Kapitel 4.6.1), weshalb insgesamt eine gute Übereinstimmung zwischen der Studie von Meissner et al. (2009a) und den eigenen Daten besteht.

Bei dem *VV1*-Subtyp scheint es, neben der Häufigkeit corticaler cMRT-Signalalterationen (→Tab. 19), keine eindeutig häufiger betroffene Hirnregion zu geben: Während bei Meissner et al. (2009a) der frontale Cortex eher selten betroffen ist, findet sich diese Tendenz in den eigenen Daten und bei Meissner et al. (2005) nicht wieder. Allein der occipitale Cortex scheint bei diesem Subtyp eher selten betroffen zu sein, während der temporale Cortex im Vergleich zu den anderen Subtypen häufiger Signalalterationen zu zeigen scheint (Meissner et al. 2005; Meissner et al. 2009a; →Abb. 34 in Kapitel 4.6.1). Auch hier war das vorhandene Patientenkollektiv mit nur zwei Patienten relativ klein.

#### Subcorticale Kerngebiete

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf die einzelnen **Basalganglienkerne**, so ist in der Studie dieser Arbeit der Nucleus caudatus subtypübergreifend am häufigsten betroffen (→Tab. 35 im Anhang A - 3.6), was sich auch deckt mit den Ergebnissen von Krasnianski et al. (2008b) bezüglich des *MM1* und *MV2*-Subtyps, Krasnianski et al. (2006a) bezüglich des *MM2c*-Subtyps, Meissner et al. (2009a) bezüglich des *MM1*-Subtyps und Senske (2015) bezüglich des *VV2*-Subtyps. Meissner et al. (2009a) fanden dagegen bei den Subtypen *MV1*, *MV2* und *VV1* das Putamen etwas häufiger betroffen.

Der **Thalamus** war in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit subtypübergreifend, wenn überhaupt, eher dorsomedial betroffen (→Tab. 35 im Anhang). Dieses findet sich auch in der Studie von Meissner et al. (2009a) wieder, mit Ausnahme vom *MV2*-Subtyp, bei dem der Thalamus anterolateral am häufigsten betroffen war.

Generell scheint die Prävalenz von thalamischen Hyperintensitäten bei dem *VV2*-Typ am höchsten zu sein (→Abb. 34 und Meissner et al. 2009a).

### 5.6.2.2 *Symptom/cMRT-Bild Korrelation bezüglich der sCJK-Subtypen*

Betrachtet man die Auswertung des Zusammenhangs zwischen Symptomatik und cMRT-Veränderungen<sup>50</sup> (→Kapitel 4.6.2) so fällt auf, dass bezüglich des Subtyps **MM/MV1** – ähnlich wie bei der Häufigkeitsverteilung der cMRT-Auffälligkeiten – vergleichbare Ergebnisse entstehen, wie bei Auswertung des Gesamtkollektivs (→Kapitel 4.5.1 bis Kapitel 4.5.6), aufgrund der besonderen Häufigkeit dieses Subtyps (→Abb. 16, →Tab. 5). Auch die bei vielen MM/MV1-Patienten bestehende positive Korrelation zwischen occipitalen Symptomen und cMRT-Hyperintensitäten ist zu erwarten, denn bei Patienten dieses Subtyps treten generell besonders häufig Sehstörungen und occipitale cMRT-Signalsteigerungen auf (→Tab. 5) – nicht umsonst wurde schon vor Entdeckung der verschiedenen sCJK-Subtypen die „Heidenhain-Variante“ beschrieben mit Sehstörungen und occipitalen histopathologischen Veränderungen (Heidenhain 1929; Kropp et al. 1999), die später dem MM/MV1-Subtyp zugeordnet werden konnte (Parchi et al. 1999a). Passend zu dem zeitlichen Zusammenhang fanden Parchi et al. (1999a), im Vergleich zu allen anderen Subtypen, nur bei Patienten der Subtypen MM1 und MV1 visuelle Symptome im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung, also in zeitlicher Übereinstimmung von Auftreten der Symptome und Anfertigung der cMRT-Aufnahmen (→Kapitel 5.5.3).

Für **VV2**-Patienten ist auffällig, dass betreffend die neocorticalen Hirnregionen eher keine Symptom/cMRT-Bild Korrelation besteht, da es keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptombeginn und cMRT-Veränderungen gibt. Der Grund hierfür ist möglicherweise, dass VV2-Patienten eher selten corticale Hyperintensitäten zeigen (Parchi et al. 1999a; Zerr et al. 2000b) und auch eher selten „corticale Symptome“ (Parchi et al. 1999a). Der Thalamus war, wie vorbeschrieben (→Kapitel 4.6.2 und Kapitel 5.6.2.1), vergleichsweise häufig betroffen und auch scheint es bei VV2-Patienten im Vergleich zu den anderen Subtypen relativ häufig zu „thalamischen Symptomen“ (sprich Schlafstörungen) zu kommen. Dazu passend zeigten in der Untersuchung von Senske (2015) an einem Patientenkollektiv von 60 VV2-Patienten 50% der Fälle Schlafstörungen. Dennoch scheint es auch bezüglich des Thalamus keine Symptom/cMRT-Bild-Korrelation zu geben, zumindest nicht unter Einbeziehung des zeitlichen Zusammenhangs: kein einziger Patient zeigte Schlafstörungen im Zeitraum „bei MRT“.

Auch bei **VV1**-Patienten gibt es keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptombeginn und cMRT-Bildgebung, wenn auch alle symptomatischen Patienten passende cMRT-Signalalterationen zeigten. Einen bestehenden zeitlichen Zusammenhang scheint es dagegen, neben dem MM/MV1 Subtyp, beim MM2c zu geben; bei MV2-Patienten scheint ein zeitlicher Zusammenhang nur eingeschränkt zu bestehen. Aus dieser Beobachtung möchte man schließen, dass der fehlende zeitliche Zusammenhang beim Bestehen von Symptomatik und cMRT-Veränderungen bezüglich einer bestimmten neocorticalen Region durch die Valin-Homozygotie begründet ist bzw., bei offenbar eingeschränktem zeitlichen Zusammenhang bei MV2-Patienten, durch das Vorkommen von Valin an Stelle 129 des Prionproteins. Dafür gibt es in der

---

<sup>50</sup> in den Hirnregionen, in denen aufgrund der Symptome eine Schädigung zu erwarten ist

Literatur allerdings keine Belege. Überdies muss bei den Subtypen mit einer sehr geringen Patientenzahl (MV2, MM2c, VV1) die Frage nach der Aussagekraft gestellt werden.

Die Korrelationskoeffizienten wurden bezüglich der Auswertung der Subtypen nicht mit angegeben, weil sie in den meisten Fällen nicht zu berechnen waren (→4.6.2). Ein Vergleichskollektiv gibt es bezüglich der Korrelationskoeffizienten nicht.

## 6 Zusammenfassung

Bereits früh in der Geschichte der Erforschung der CJK, noch vor der Entdeckung der Subtypen, des Codon 129 Polymorphismus und der cMRT-Auffälligkeiten, wurden Korrelationen zwischen Symptomatik und histopathologischem Befund festgestellt, z. B. bei der sogenannten „Heidenhain-Variante“, für die Sehstörungen und occipital cortical betonte histopathologische Veränderungen typisch sind (Heidenhain 1929). Spätere Fallberichte und Studien bestätigten eine Korrelation zwischen cMRT-Bild und histopathologischem Befund (Manners et al. 2009; Gertz et al. 1988; Geschwind et al. 2009).

Dazu passend scheint es in der Routine der Arbeit des Nationalen Referenzzentrums für TSE bei vielen CJK-Patienten einen Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und dem Bild in der cMRT zu geben. Zum Beispiel finden sich bei Patienten mit einer einseitigen Symptomatik oft unilateral betonte cMRT-Auffälligkeiten und bei Patienten mit betont dementieller Symptomatik häufig corticale cMRT-Veränderungen.

In dieser Arbeit wurde die Frage gestellt, ob es, ähnlich wie zwischen Symptomatik und Histopathologie und zwischen cMRT-Bild und Histopathologie, ebenfalls eine Korrelationen bezüglich Symptomatik und cMRT-Signalalterationen gibt. Dabei wurde, über die bisherigen Untersuchungen hinausgehend, besonders die zeitliche Komponente zwischen Symptomatik und cMRT berücksichtigt, um einen direkten Zusammenhang zu analysieren.

Hierfür wurde bei einem Patientenkollektiv von 138 sicheren und wahrscheinlichen sporadischen CJK-Fällen das cMRT nach einem standardisierten Schema bezüglich Signalalterationen in den verschiedenen corticalen und subcorticalen Hirnregionen ausgewertet. In Literaturrecherche erfolgte die Zuordnung der bei CJK-Patienten auftretenden Symptome zu dem Funktionsausfall einer bestimmten Hirnregion. Es stellte sich heraus, dass sich einige Symptome und einige im cMRT untersuchte Hirnregionen aus verschiedenen Gründen nicht für eine Korrelationsauswertung eignen. Gründe hierfür waren zum Beispiel, dass aufgrund der Komplexität des menschlichen Gehirns dem Funktionsausfall von bestimmten Hirnregionen kein Symptom eindeutig zuordenbar war oder dass bestimmte Hirnregionen sich in der cMRT nicht adäquat darstellen ließen.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte im Rahmen der Arbeit des NRZ für TSE zumeist durch einen persönlichen Besuch des Patienten durch einen Studienarzt oder durch die zuständigen Ärzte im behandelnden Krankenhaus. Die Auswertung bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen der Symptomatik und den Auffälligkeiten im cMRT erfolgte nur anhand der DWI-Wichtung, da sich diese als

sensitivste Gewichtung erwiesen hat, was auch andere Studien bestätigen (→Kapitel 5.5.1). Die Korrelationsauswertung wurde zunächst Subtyp-übergreifend vorgenommen, da auch die Korrelation zwischen Symptomatik und Neuropathologie Subtyp-übergreifend eindeutig gegeben ist (Manners et al. 2009). Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von cMRT-Veränderungen vom Subtyp abhängig ist und der Phänotyp je nach Subtyp teilweise sehr unterschiedlich ausgeprägt ist (→Tab. 5), wurde überdies auch geprüft, ob es zwischen den verschiedenen Subtypen Unterschiede bezüglich der Stärke des Zusammenhangs zwischen cMRT und Symptomatik gibt.

Um die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Bildgebung zu beantworten, müssen einige Punkte beachtet werden: Zum Beispiel ist wichtig, wie cMRT-Signalalterationen zustande kommen, also ob sie einem Funktionsausfall der betroffenen Region entsprechen (→Kapitel 5.5.2). Ein weiterer essentieller Punkt ist, dass sich die cMRT-Auffälligkeiten und die Histologie im Hirngewebe im Krankheitsverlauf verändern (→Kapitel 5.5.3). Um Einflüsse bezüglich des zeitlichen Verlaufs möglichst zu minimieren, wurden bei der Korrelationsauswertung verschiedene Zeiträume des erstmaligen Auftretens von Symptomen in Bezug auf den Zeitpunkt der cMRT-Untersuchung unterschieden (→Kapitel 4.4). Auf diese Weise ist eine sehr genaue Aussage über einen hypothetischen direkten Zusammenhang zwischen Symptomatik und cMRT-Diagnostik möglich.

In der Zusammenschau der Ergebnisse fand sich eine positive Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Signalalterationen in den „dazugehörigen“ Bereichen grauer Substanz bezüglich der meisten Hirnregionen (frontal, occipital, parietal, temporal, Basalganglien). Dieses entspricht den Beobachtungen in der Routine und dem Fallbericht von Kumaran et al. (2012). Dabei ist der Zusammenhang bezüglich einiger Hirnregionen, wie den Basalganglien, besonders stark und bei anderen Hirnregionen, wie dem Temporallappen, eher schwächer ausgeprägt, was wahrscheinlich vor allem durch die verschiedenen gute Eignung der entsprechenden Hirnregion für die Auswertung bedingt ist.

Im Gegensatz dazu fand sich bezüglich des Thalamus keine Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT-Befund, was wahrscheinlich vielfältige Gründe hat: Zum Beispiel hat diese Hirnregion vielfältige Funktionen, weshalb nur wenige Symptome ausreichend eindeutig dieser zugeordnet werden und so nur selten „thalamische Symptome“ beobachtet werden konnten. Ein anderes Beispiel ist die geringe Inzidenz von thalamischen cMRT-Auffälligkeiten in der DWI-Wichtung (→Kapitel 5.6).

Bei der darüber hinaus durchgeführten Korrelationsauswertung im Vergleich der verschiedenen sCJK-Subtypen fand sich für MM/MV1- und MM2c-Patienten eine gute Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT. Bei MV2-Patienten war diese eher moderat und bei VV1- und VV2-Patienten ergab sich eine eher schlechte Korrelation.

## 7 Ausblick

Weiterführend zu dieser Arbeit könnte auch eine Korrelation zwischen cMRT und Liquordiagnostik, besonders PrP<sub>Sc</sub>-Aggregationsassay, untersucht werden. Nach einer Studie von Haik et al. (2002) korreliert das Auftreten von pathologischem Prionprotein mit Signalauffälligkeiten in der DWI – eine Korrelation zwischen cMRT und Prionprotein im Liquor könnte diese These unterstützen. Auch Boesenberg-Grosse et al. (2006) unternahmen bereits einige Untersuchungen zur Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Liquor-Proteinen und histopathologischer Ausprägung.

Aufgrund der cMRT-Untersuchung kann für viele Hirnregionen eine Symptom/cMRT-Bild-Korrelation gefunden werden. Allerdings lässt sich diese nicht für alle Patienten und Hirnregionen nachweisen. Eine noch weiterreichende Korrelation könnte es möglicherweise unter Zuhilfenahme weiterer bildgebender Verfahren geben, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)<sup>51</sup> oder der *Single-Photon Emissions Computed Tomography* (SPECT)<sup>52</sup>. Einige Untersuchungen zu diesen Thema finden sich zum Beispiel bei Caobelli et al. (2015).

Möglicherweise besteht auch bezüglich der Stärke der Hyperintensitäten in der cMRT oder auch dem Ausmaß der histopathologischen Veränderungen eine Korrelation mit der klinischen Symptomatik: Hyare et al. (2010a und b) beschreiben Unterschiede in der Stärke von cMRT-Signalalterationen. Brownell und Oppenheimer (1965) fanden Unterschiede bezüglich der Stärke der Merkmalsausprägung in der histopathologischen Untersuchung, nämlich ob die pathologischen Veränderungen Astrozytose und Zellverlust stark oder wenig stark ausgeprägt waren. Einen Zusammenhang diesbezüglich zu untersuchen könnte Thema weiterer Forschungsarbeiten sein.

In der täglichen Routine gibt es Anzeichen dafür, dass die im cMRT-Bild betroffenen Hirnregion auch im EEG einzig oder stärker betroffen sind. Hierzu haben Kandiah et al. (2008) bereits einige Untersuchungen angestellt. Zerr et al. (2000b) fanden PSWCs im EEG vor allem bei Patienten mit corticalen Signalsteigerungen im cMRT (MM/MV1-Subtyp), keine CJK-typischen EEG-Veränderungen dagegen bei Patienten mit vor allem subcorticalen cMRT-Signalsteigerungen (VV2- und MM2t-Subtyp sowie vCJK). In einer weiterführenden Studie könnte untersucht werden, ob es, ähnlich den Ergebnissen dieser Arbeit, auch eine Korrelation zwischen Symptomatik und EEG gibt und/oder eine Korrelation zwischen cMRT und EEG.

---

<sup>51</sup> weist den Grad der Aktivität von Zellen bzw. Hirnbereichen nach, indem sie den Zell-Glucose-Metabolismus abbildet

<sup>52</sup> detektiert reduzierte cerebrale Durchblutung und weist so Bereiche geringer Zellaktivität nach

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften des pathologischen Prionproteins .....	4
Tabelle 2: Prionerkrankungen in Mensch und Tier .....	5
Tabelle 3: Prionerkrankungen des Menschen .....	7
Tabelle 4: Klinische Symptome zu Beginn und im Verlauf der sCJK .....	8
Tabelle 5: Phänotypische Charakteristika der sCJK-Subtypen .....	15
Tabelle 6: Klassifikationskriterien der sCJK.....	18
Tabelle 7: Aufstellung Häufigkeitsverteilung der EEG-Veränderungen. ....	35
Tabelle 8: Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Liquordiagnostik.....	36
Tabelle 9: Symptomatik im zeitlichen Verlauf der Erkrankung in Bezug auf die Diagnosekriterien.....	37
Tabelle 10: Das Auftreten corticaler Sehstörungen in Korrelation mit dem Vorhandensein von occipitalen DWI-Hyperintensitäten im cMRT. ....	45
Tabelle 11: Frontale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „frontale Symptomen“ .....	46
Tabelle 12: Parietale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „parietalen Symptomen“ .....	48
Tabelle 13: Temporale DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von „temporalen Symptomen“ .....	50
Tabelle 14: Thalamische DWI-Hyperintensitäten in Korrelation mit dem Vorhandensein von Schlafstörungen .....	52
Tabelle 15: DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien in Korrelation mit dem Vorhandensein von extrapyramidalmotorischen Symptomen .....	53
Tabelle 16: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien in Abhängigkeit von extrapyramidalmotorischen Symptomen.....	55
Tabelle 17: Korrelationsauswertung bezogen auf den Subtyp .....	59
Tabelle 18: Häufigkeit von cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien - Metaanalyse .....	83
Tabelle 19: Häufigkeit von corticalen cMRT-Hyperintensitäten - Metaanalyse .....	84
Tabelle 20: Nomenklatur und Klassifikation der sCJK Subtypen.....	109
Tabelle 21: Polymorphismus am Codon 129.....	113
Tabelle 22: Verteilung der CJK-Subtypen .....	113
Tabelle 23: Überblick über die DWI-Hyperintensitäten in den verschiedenen Hirnregionen. ....	114
Tabelle 24: Tabellarische Aufstellung der bei den 138 untersuchten Patienten aufgetretenen Symptome .....	115
Tabelle 25: Occipitale DWI-Hyperintensitäten und occipitale Symptome - Ursprungsdaten .....	116
Tabelle 26: Frontale DWI-Hyperintensitäten und „frontale Symptome - Ursprungsdaten .....	116
Tabelle 27: Parietale DWI-Hyperintensitäten und „parietale Symptome - Ursprungsdaten.....	117
Tabelle 28: Temporale DWI-Hyperintensitäten und „temporale Symptome - Ursprungsdaten .....	117
Tabelle 29: DWI-Hyperintensitäten im Thalamus und Schlafstörungen - Ursprungsdaten .....	118
Tabelle 30: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (Zeiträume) – Ursprungsdaten .....	118
Tabelle 31: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (Seitendifferenz) – Ursprungsdaten.....	119
Tabelle 32: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen im gesamten Zeitraum (Seitendifferenz) – Ursprungsdaten.....	120



Tabelle 33: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (Seitendifferenz und Zeiträume) – Ursprungsdaten.....	121
Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung von Signalalterationen im cMRT in Bezug auf Gewichtung und Subtyp .....	122
Tabelle 35: DWI-Hyperintensitäten bezogen auf den Subtyp.....	122
Tabelle 36: Korrelationsauswertung bezogen auf den Subtyp .....	123
Tabelle 37: Corticale Sehstörungen und occipital corticale Hyperintensitäten – Ursprungsdaten .....	124
Tabelle 38: „frontale Symptome“ und frontal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten.....	125
Tabelle 39: „parietale Symptome“ und parietal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten.....	126
Tabelle 40: „temporale Symptome“ und temporal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten.....	127
Tabelle 41: Schlafstörungen und thalamische cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten .....	128
Tabelle 42: Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen und cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien – Ursprungsdaten .....	129

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Struktur des Prionproteins.....	3
Abbildung 2: Die Prion-Hypothese.....	3
Abbildung 3: CJK-typische cMRT Aufnahmen in den verschiedenen Wichtungen. ....	11
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus' am Codon 129.....	13
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Prionprotein-Typen in Bezug auf das Codon 129 .....	14
Abbildung 6: Gliederung des Frontallappens .....	24
Abbildung 7: Lokalisation des Lobus parietalis mit Rindenfelderung nach Brodmann (1909).....	26
Abbildung 8: Visuelle Rindenfelder.....	27
Abbildung 9: Primäre und sekundäre Hörrinde der linken Hemisphäre .....	28
Abbildung 10: Die Inselrinde.....	29
Abbildung 11: Schematische Darstellung der wichtigsten Thalamuskern und ihrer corticalen Projektionen.....	30
Abbildung 12: Lage der Basalganglien.....	31
Abbildung 13: Deskriptive Statistik .....	34
Abbildung 14: Zeiträume im Krankheitsverlauf – Graphische Darstellung .....	35
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus' am Codon 129.....	37
Abbildung 16: Subtyp nach molekulargenetischem und neuropathologischem Befund.....	38
Abbildung 17: Häufigkeit der Signalalterationen im cMRT in Bezug auf die verschiedenen Hirnregionen – Vergleich der Wichtungen DWI, FLAIR und T2 .....	40
Abbildung 18: Übersicht über die Häufigkeit der insgesamt aufgetretenen Symptome .....	42
Abbildung 19: Das Auftreten corticaler Sehstörungen und occipitaler den Cortex betreffenden DWI-Hyperintensitäten im gesamten Krankheitsverlauf .....	44
Abbildung 20: Corticale Sehstörungen unterschieden nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens und occipitale DWI-Hyperintensitäten.....	44

Abbildung 21: Das Auftreten „frontaler Symptome“ und frontaler DWI-Hyperintensitäten während des gesamten Krankheitsverlaufs .....	46
Abbildung 22: „Frontale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und frontale DWI-Hyperintensitäten.....	46
Abbildung 23: Das Auftreten „parietaler Symptome“ und parietaler DWI-Hyperintensitäten während des gesamten Krankheitsverlaufs .....	48
Abbildung 24: „Parietale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und parietale DWI-Hyperintensitäten.....	48
Abbildung 25: Das Auftreten „temporaler Symptome“ in Korrelation mit dem Vorhandensein von temporalen DWI-Hyperintensitäten.....	49
Abbildung 26: „Temporale Symptome“ unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und temporale DWI-Hyperintensitäten.....	49
Abbildung 27: Das Auftreten von Schlafstörungen in Korrelation mit dem Vorhandensein thalamischer DWI-Hyperintensitäten .....	51
Abbildung 28: Das Symptom Schlafstörungen unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und thalamische DWI-Hyperintensitäten.....	51
Abbildung 29: Das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Symptomen in Korrelation mit dem Vorhandensein von DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien.....	53
Abbildung 30: Extrapyramidalmotorische Symptome unterschieden nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und DWI-Hyperintensitäten der Basalganglien.....	53
Abbildung 31: Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien jeweils bezogen auf die Seite – <i>gesamter Zeitraum</i> .....	55
Abbildung 32: Extrapyramidalmotorische Symptome und DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien jeweils bezogen auf die Seite – Zeitraum <i>„bei MRT“</i> .....	55
Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung von Signalalterationen im cMRT in Bezug auf Gewichtung und Subtyp .....	56
Abbildung 34: Häufigkeit der Signalalterationen im Bezug auf die verschiedenen Hirnregionen im diffusionsgewichteten cMRT – Vergleich der Subtypen.....	57
Abbildung 35: Korrelationsauswertung bezogen auf Subtypen und Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen – Patienten mit positiver Symptom/cMRT-Korrelation. ....	60
Abbildung 36: Häufigkeitsverteilung der cMRT-Hyperintensitäten in Bezug auf Wichtung und Hirnregion a) nach den Ergebnissen von Kallenberg et al. (2006), b) Eigene Daten zum Vergleich.....	68
Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung von DWI-Hyperintensitäten bezüglich verschiedener Hirnregionen bei sCJK-Patienten nach den Ergebnissen der Studie von Tschampa et al. (2007a).....	68
Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung der Hyperintensitäten im cMRT in verschiedenen Gewichtungen und Hirnregionen nach den Daten der Metaanalyse von Caobelli et al. (2015) .....	69
Abbildung 39: Funktionsprinzip des RT-QuIC-Verfahrens .....	105
Abbildung 40: EEG Frühphase, 40d nach Beginn der Erkrankung .....	106
Abbildung 41: EEG 110d nach Beginn der Erkrankung – CJK-typische periodisch generalisierte triphasische Wellen .....	106
Abbildung 42: EEG Spätphase, 160d nach Beginn der Erkrankung .....	107
Abbildung 43: Standardisierter cMRT Auswertungsbogen des NRZ für TSE.....	108
Abbildung 44: Gliederung des Gehirns in seine Hauptabschnitte .....	110
Abbildung 45: Lokalisation der Funktionen der Großhirnrinde, Außenseite .....	111

Abbildung 46: Lokalisation der Funktionen der Großhirnrinde, Innenseite.....	112
Abbildung 47: Das Limbische System mit seinen Bestandteilen.....	112
Abbildung 48: Symptomatik im zeitlichen Verlauf – Graphische Darstellung.....	113

## 8 Literaturverzeichnis

- Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC (1967): Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 214, 764–766
- Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta, J, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, van Duijn C, Will RG (1999): Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 353, 1673–1674
- Alvarez FJ, Bisbe J, Bisbe V, Dávalos A (2005): Magnetic resonance imaging findings in pre-clinical Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Neurosci* 115, 1219–1225
- Arruda WO, Bordignon KC, Milano JB, Ramina R (2004): Doença de Creutzfeldt-Jakob forma Heidenhain: relato de caso com achados de ressonância magnética e DWI. *Arqu Neuropsiquiat* 62, 347–352
- Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S et al. (2011): Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17, 175–178
- Bahn MM, Parchi P (1999): Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 56, 577–583
- Bahn MM, Kido DK, Lin W, Pearlman AL (1997): Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 54, 1411–1415
- Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OB (1994): MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. *AJR* 162, 137–140
- Bartl M: Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei älteren Patienten; Med. Diss Göttingen 2005
- Bartylla K, Hagen T, Glöbel H, Jost V, Schneider G (1997): Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infarct. *Radiologe* 37, 859–864
- Beekes M, Zerr I, Groschup MH (2007): Prion research: past, present, and future. *Vet Microbiol* 123, 285–286
- Bendszus M, Jansen O, Sartor K: *Neuroradiologie (RRR Referenz-Reihe Radiologie)*. 4. vollst. überarb. und erw. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- Bergener M, Gerhard L (1967): Zur Klinik und Elektroencephalographie des Creutzfeldt-Jakob-Syndroms. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 209, 351–364
- Boesenberg-Grosse C, Schulz-Schaeffer WJ, Bodemer M, Ciesielczyk B, Meissner B, Krasnianski A, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Eigenbrod S et al. (2006): Brain-derived proteins in the CSF: do they correlate with brain pathology in CJD? *BMC Neurol* 6, 35
- Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D (1994): Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroen Clin Neuro* 90, 323–330
- Bouzamondo E, Milroy AM, Ralston HJ, Prusiner SB, Dearmond SJ (2000): Selective neuronal vulnerability during experimental scrapie infection: insights from an ultrastructural investigation. *Brain Res* 874, 210–215
- Breithaupt M: Magnetresonanztomographie bei Patienten mit der E200K- und V210I-Mutation. Med. Diss Göttingen 2014
- Brodmann K: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: In ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. 1. Auflage; Barth, Leipzig 1909
- Broom KA, Anthony DC, Lowe JP, Griffin JL, Scott H, Blamire AM, Styles P, Perry VH, Sibson NR (2007): MRI and MRS alterations in the preclinical phase of murine prion disease: association with neuropathological and behavioural changes. *Neurobiol Dis* 26, 707–717
- Brown DR, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, Bohlen A von, Schulz-Schaeffer W et al. (1997): The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390, 684–687

- Brown P: WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease; World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva, Switzerland 2003
- 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 (2000): Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55, 1075–1081
- Brownell B, Oppenheimer DR (1965): An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Ps* 350, 350–361
- Budka H (2003): Neuropathology of prion diseases: Austrian Reference Centre for Human Prion Diseases (ÖRPE) and Institute of Neurology. *Brit Med Bull* 66, 121–130
- Burdette JH, Elster AD, Ricci PE (1999): Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 212, 333–339
- Burger LJ, Rowan AJ, Goldensohn ES (1972): Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch Neurol* 26, 428–433
- Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, Moleris FJ, Parchi P, Zou W, Gambetti P (2006): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 129, 2266–2277
- Cali I, Castellani R, Alshekhlee A, Cohen Y, Blevins J, Yuan J, Langeveld, Jan P M, Parchi P, Safar JG, Zou W et al. (2009): Co-existence of scrapie prion protein types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: its effect on the phenotype and prion-type characteristics. *Brain* 132, 2643–2658
- Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP (2015): The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *Official journal of the American Society of Neuroimaging. J Neuroimaging* 25, 2–13
- Carey B (2008): H. M., an Unforgettable Amnesiac, Dies at 82. *NY Times*, A1
- Carswell C, Thompson A, Lukic A, Stevens J, Rudge P, Mead S, Collinge J, Hyare H (2012): MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 12, 153
- Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, Shaw I, Kascsak RJ, Bolton DC, Bendheim PE (1990): Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell* 61, 185–192
- Caverzasi E, Henry RG, Vitali P, Lobach IV, Kornak J, Bastianello S, Dearmond SJ, Miller BL, Rosen HJ, Mandelli ML et al. (2014): Application of quantitative DTI metrics in sporadic CJD. *NeuroImage* 4, 426–435
- Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Wiese B, Ciesielczyk B, Bibl M, Wilfang J, Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA et al. (2005): Follow-up investigations of tau protein and S-100B levels in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19, 376–382
- Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight, R S G, Green, A J E (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 Ps* 81, 1243–1248
- Chung YL, Williams A, Ritchie D, Williams SC, Changani KK, Hope J, Bell JD (1999): Conflicting MRI signals from gliosis and neuronal vacuolation in prion diseases. *Neuroreport* 10, 3471–3477
- Cohen FE, Prusiner SB: *Pathologic conformations of prion proteins*; Stanford University Press; Palo Alto, CA 1998
- Colby DW, Prusiner SB (2011): Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3, 1–21
- 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* 24, 1560–1569
- Collinge J, Whittington MA, Sidle KC, Smith CJ, Palmer MS, Clarke AR, Jefferys JG (1994): Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 370, 295–297
- Collins S, McLean CA, Masters CL (2001): Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 8, 387–397
- Cortelli P, Gambetti P, Montagna P, Lugaresi E (1999): Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics. *J Sleep Res* 8, 23–29
- Cramm M, Schmitz M, Karch A, Zafar S, Varges D, Mitrova E, Schroeder B, Raeber A, Kuhn F, Zerr I (2015): Characteristic CSF prion seeding efficiency in humans with prion diseases. *Mol Neurobiol* 51, 396–405

- Creutzfeldt HG (1920): Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z f d g Neur u Psych* 57, 1–18
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994): The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264, 1102–1105
- David AS, Grant R, Ballantyne JP (1984): Unsuccessful treatment of Creutzfeldt-Jakob disease with acyclovir. *Lancet* 1, 512–513
- Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G (1999): Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 52, 205–208
- Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, Dom R, Vandermeulen D, Maes F, Wilms G (2003): Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 250, 222–225
- DGLN Leitlinien der Liquordiagnostik (2004): Leitlinien in der Liquordiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. <http://www.uke.de/extern/dgln/creutzfeldt-jakob-erkrankung.htm>, abgerufen am: 6.7.2015
- DGLN Leitlinien der Liquordiagnostik (2008): Empfehlungen zur diagnoseorientierten Auswahl von Untersuchungsmethoden in der Liquordiagnostik. <http://www.uke.de/extern/dgln/pdf/Leitlinien-Liquordiagnostik.pdf>, abgerufen am: 06.07.2015
- DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Zerr, I. et al. Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. <http://www.dgn.org/leitlinien/2417-II-43-2012-creutzfeldt-jakob-krankheit>, abgerufen am: 28.02.2015
- Dietz K, Raddatz LM, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr H. P., Lefèvre H, Seifried E, Löwer J (2007): Blood Transfusion and Spread of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis* 13, 89–96
- Ende-Henningsen B: Spinale Syndrome. In: Berlit, P (Hrsg.): Spinale Syndrome. 3. erw. und vollst. überarb. Auflage; Springer, Berlin 2011, 501–512
- Enzmann D (2015): Zusammenhangsanalysen nominaler Daten. <https://www.jura.uni-hamburg.de/einrichtungen/institute-seminare/institut-kriminalwissenschaften/abteilung-kriminologie/lehre/ws1415/enzmann/statistik1/nominale-daten.pdf>, abgerufen am: 05.04.2016
- European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (2010): Diagnostic criteria: The University of Edinburgh. <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/criteria.pdf>, abgerufen am: 06.07.2015
- Evans AS (1976): Causation and Disease: The Henle-Koch Postulates Revisited 1. *Yale J Biol Med* 49, 175–195
- Everbroeck, van B., Boons J, Cras P (2005): Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosur* 107, 355–360
- Falcone S, Quencer RM, Bowen B, Bruce JH, Naidich TP (1992): Creutzfeldt-Jakob disease: focal symmetrical cortical involvement demonstrated by MR imaging. *AJNR* 13, 403–406
- Ferrillo F, Plazzi G, Nobili L, Beelke M, Carli F de, Cortelli P, Tinuper P, Avoni P, Vandi S, Gambetti P et al. (2001): Absence of sleep EEG markers in fatal familial insomnia healthy carriers: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 112, 1888–1892
- Fincke F: Doxycyclin bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Med. Diss Göttingen 2011
- 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
- Förstl H: Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen. 2., neu bearbeitete und erw. Auflage; Springer, Berlin 2005
- Friedrich M, Körte R, Portero C, Arzberger T, Kretschmar HA, Zerr I, Nacimiento W (2008): Letale familiäre Insomnie--Eine seltene Differenzialdiagnose in der Demenzabklärung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76, 36–40
- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M (1966): Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209, 794–796
- Gálvez S, Cartier L (1984): Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosur Ps* 47, 1244–1246
- Gasparini S, Ferlazzo E, Branca D, Labate A, Cianci V, Latella MA, Aguglia U (2013): Teaching neuroimages: Pseudohypertrophic cerebral cortex in end-stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 80, e21
- Gawinecka J, Dieks J, Asif AR, Carimalo J, Heinemann U, Streich J, Dihazi H, Schulz-Schaeffer W, Zerr I (2010): Codon 129 polymorphism specific cerebrospinal fluid proteome pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and the implication of glycolytic enzymes in prion-induced pathology. *J Proteome Res* 9, 5646–5657
- Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J (1988): Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 38, 1481–1482

- Geschwind MD, Potter CA, Sattavat M, Garcia PA, Rosen HJ, Miller BL, DeArmond SJ (2009): Correlating DWI MRI with pathologic and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23, 82–87
- Gibbs CJ, Gajdusek DC: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease); American association for the advancement of science, [S.I.] 1969
- Glatzel M: Role of the prion protein at the membrane in the pathophysiology of dementia. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 17.06.2015), Universitätsmedizin Göttingen
- Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, Krasnianski A, Meissner B, Kretzschmar 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, McCombie WR, Goldgaber D, Swergold GD, Wills PR, Cervenakova L, Baron H, Gibbs CJ, Gajdusek DC (1991): Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 10926–10930
- Götsch K: Allgemeine und spezielle Krankheitslehre: Ergotherapie Prüfungswissen. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2011
- Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Heinemann U et al. (2007): CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol* 14, 121–124
- Grüne S, Schölmerich J: Anamnese Untersuchung Diagnostik (Springer-Lehrbuch); Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007
- Guilleminault C: Fatal familial insomnia: Inherited prion diseases, sleep, and the thalamus; Raven Press, New York 1994
- Guilleminault C, Quera-Salva MA, Goldberg MP (1993): Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions. *Brain* 116, 1549–1563
- Hadlow WJ (1999): Reflections on the transmissible spongiform encephalopathies. *Vet Pathol* 36, 523–529
- Haik S, Dormont D, Faucheux BA, Marsault C, Hauw J (2002): Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 51, 797–799
- Harlow JM: Recovery from the passage of an iron bar through the head. Clapp, Boston 1869
- Heath CA, Will RG (2008): Clinical aspects of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*, 749–762
- Heidenhain A (1929): Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesensium. *Z f d g Neur u Psych* 118, 49–114
- Heinemann U (2010): Differential Diagnosis of Rapid Progressive Dementia. *Eur Neurol Rev* 5, 21–28
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Gloeckner SF, Kretzschmar HA, Zerr I (2007a): Molecular subtype-specific clinical diagnosis of prion diseases. *Vet Microbiol* 123, 328–335
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I (2007b): Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130, 1350–1359
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I (2008): Novel PRNP mutation in a patient with a slow progressive dementia syndrome. *Med Sci Mon* 14, CS41-43
- Heisel J, Baum K, Schneider R: Neurologische Differenzialdiagnostik: Praxiswissen Halte- und Bewegungsorgane. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2007
- Hemert, van M J, Steensma HY, van Heusden, G P (2001): 14-3-3 proteins: key regulators of cell division, signalling and apoptosis. News and reviews in molecular, cellular and developmental biology. *BioEssays* 23, 936–946
- Henneman WJP, Sluimer JD, Barnes J, van der Flier, W M, Sluimer IC, Fox NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F (2009): Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures. *Neurology* 72, 999–1007
- Hinghofer-Szalkay H (2015): Eine Reise durch die Physiologie: Medizinische Universität Graz. <http://physiologie.cc/XVI.htm>, abgerufen am: 15.04.2016
- Hu W, Rosenberg RN, Stüve O (2007): Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurol Scand* 116, 75–82
- Huber W, Poeck K, Springer L: Klinik und Rehabilitation der Aphasie: Eine Einführung für Therapeuten, Angehörige und Betroffene (Forum Logopädie). 2., unveränd. Auflage; Thieme, Stuttgart 2013
- Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S: Neurologie compact: Lehr-Programm gemäß §14 JuSchG. 5. Auflage; Thieme, Stuttgart 2009
- Hyare H, Thornton J, Stevens J, Mead S, Rudge P, Collinge J, Yousry TA, Jäger HR (2010a): High-b-value diffusion MR imaging and basal nuclei apparent diffusion coefficient measurements in variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR* 31, 521–526

- Hyare H, Wroe S, Siddique D, Webb T, Fox NC, Stevens J, Collinge J, Yousry T, Thornton JS (2010b): Brain-water diffusion coefficients reflect the severity of inherited prion disease. *Neurology* 74, 658–665
- Imran M, Mahmood S (2011): An overview of animal prion diseases. *Virology* 8, 493
- Iwasaki Y, Ikeda K, Tagaya N, Kinoshita M (1994): Magnetic resonance imaging and neuropathological findings in two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 126, 228–231
- 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
- Jakob AM (1920): Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde: Spastische Pseudosklerose - Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden. *Z f d g Neur u Psych O* LXIV, 1–15
- Jeffrey M, Goodsir CM, Bruce ME, McBride PA, Scott JR, Halliday WG (1992): Infection specific prion protein (PrP) accumulates on neuronal plasmalemma in scrapie infected mice. *Neurosci Lett* 147, 106–109
- Jung R, Hassler R: *Neurologie: Erster Teil/Zweiter Teil/Dritter Teil. Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen (Handbuch der Inneren Medizin)*. Vierte Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 1953
- Kaerst L, Kuhlmann A, Wedekind D, Stoeck K, Lange P, Zerr I (2014): Using cerebrospinal fluid marker profiles in clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *JAD* 38, 63–73
- 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* 27, 1459–1462
- Kandiah N, Tan K, Pan AB, Au WL, Venketasubramanian N, Tchoyoson Lim, C C, Tan NC (2008): Creutzfeldt-Jakob disease: which diffusion-weighted imaging abnormality is associated with periodic EEG complexes? *J Neurol* 255, 1411–1414
- Karch A, Raddatz LM, Ponto C, Hermann P, Summers D, Zerr I (2014): Diagnostic profiles of patients with late-onset Creutzfeldt-Jakob disease differ from those of younger Creutzfeldt-Jakob patients: a historical cohort study using data from the German National Reference Center. *J Neurol* 261, 877–883
- Karnath H, Thier P: *Kognitive Neurowissenschaften (SpringerLink Bücher)*. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2012
- Kenney K, Brechtel C, Takahashi H, Kurohara K, Anderson P, Gibbs CJ (2000): An enzyme-linked immunosorbent assay to quantify 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of suspected Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* 48, 395–398
- Kim HC, Chang KH, Song IC, Lee SH, Kwon BJ, Han MH, Kim SY (2001): Diffusion-weighted MR imaging in biopsy-proven Creutzfeldt-Jakob disease. *Kor J Radiol* 2, 192–196
- Kirschbaum WR, Jakob A: *Jakob-Creutzfeldt Disease*; Elsevier, New York 1968
- Kittner C: *Risikofaktoren der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Eine Fall-Kontroll-Studie von 1993 bis 2006 in Deutschland*. Med. Diss Göttingen 2008
- Kleist K: *Gehirnpathologie: Vornehmlich auf Grund der Kriegserfahrungen*. Sonderdruck; Barth, Leipzig 1934
- Kolb B, Whishaw IQ: *Neuropsychologie (Spektrum-Lehrbuch)*. 2. Auflage; Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg 1996
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2012): Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten.: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), abgerufen am: 25.04.2015
- Korczyn AD, Chapman J, Goldfarb LG, Brown P, Gajdusek DC (1991): A mutation in the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients of Libyan, Greek, and Tunisian origin. *Ann N Y Acad Sci* 640, 171–176
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M et al. (2005): Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 118, 166–174
- Kovanen J, Haltia M, Cantell K (1980): Failure of interferon to modify Creutzfeldt-Jakob disease. *Brit Med J* 280, 902
- Krasnianski A, Meissner B, Heinemann U, Zerr I (2004): Clinical findings and diagnostic tests in Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 42, 24–38
- Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, 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 et al. (2006b): Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 129, 2288–2296

- Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan, Pascual J, Heinemann U, Meissner B, Vargas D, Schulze-Sturm U, Kretzschmar HA, Schulz-Schaeffer WJ, Zerr I (2008a): Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. *Ann Neurol* 63, 658–661
- Krasnianski A, Kallenberg K, Collie DA, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Heinemann U, Vargas D, Summers DM, Kretzschmar HA, Talbot T et al. (2008b): MRI in the classical MM1 and the atypical MV2 subtypes of sporadic CJD: an inter-observer agreement study. *Eur J Neurol* 15, 762–771
- Krasnianski A, Sanchez Juan P, Ponto C, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Zerr I (2014): A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Ps* 85, 654–659
- Kretzschmar H, Giese A, Zerr I, Windl O, Schulz-Schaeffer W, Skwore K, Poser S (1998): The German FFI Cases. *Brain Pathol*, 559–561
- 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
- Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, Zerr I, Kretzschmar HA, Poser S (1999): The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 56, 55–61
- Kropp S, Finkenstaedt M, Zerr I, Schröter A, Poser S (2000): Diffusionsgewichtetes MRT bei Creutzfeldt-Jakob-Patienten. *Nervenarzt* 71, 91–95
- Kumaran SP, Gupta K, Pushpa B, Viswamitra S, Joshy E (2012): Diffusion-weighted imaging: As the first diagnostic clue to Creutzfeldt Jacob disease. *J Neurosci Rural Pract* 3, 408–410
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A et al. (2005): Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64, 1586–1591
- Lampert PW, Gajdusek DC, Gibbs CJ: Subacute spongiform virus encephalopathies: Scrapie, Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease a review; U. S. Department of health, education and welfare, National institutes of health, [S.I.] 1972
- Lauterbur PC (1989): Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*, 3–6
- Lexikon der Neurowissenschaft (2000): Frontallappen: Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.  
<http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/frontallappen/4368>, abgerufen am: 17.06.2015
- Liberski PP, Budka H (2004): Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. I. Human diseases. *Folia Neuropathol* 42, 120–140
- Llorens F, Schmitz M, Karch A, Cramm M, Lange P, Gherib K, Vargas D, Schmidt C, Zerr I, Stoek K (2015): Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Dement* 02984, 1552–5260
- Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P (1986): Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *New Engl J Med* 315, 997–1003
- Lugaresi E, Tobler I, Gambetti P, Montagna P (1998): The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol* 8, 521–526
- Luigi A de, Colombo L, Diomede L, Capobianco R, Mangieri M, Miccolo C, Limido L, Forloni G, Tagliavini F, Salmons M (2008): The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS ONE* 3, e1888
- Mackenzie, Jan et al. (2013): Creutzfeldt-Jacob Disease Surveillance in the UK: 22nd Annual Report. [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk), 1–31
- Mader EC, El-Abassi R, Villemarette-Pittman NR, Santana-Gould L, Olejniczak PW, England JD (2013): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria. *Neurol Internat* 5, e1
- Mallucci G, Collinge J (2004): Update on Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Opin Neurol* 17, 641–647
- Manetto V, Medori R, Cortelli P, Montagna P, Tinuper P, Baruzzi A, Rancurel G, Hauw JJ, Vanderhaeghen JJ, Mailloux P (1992): Fatal familial insomnia: clinical and pathologic study of five new cases. *Neurology* 42, 312–319
- Manners DN, Parchi P, Tonon C, Capellari S, Strammiello R, Testa C, Tani G, Malucelli E, Spagnolo C, Cortelli P et al. (2009): Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72, 1425–1431
- Marini G, Imeri L, Mancia M (1988): Changes in sleep-waking cycle induced by lesions of medial dorsal thalamic nuclei in the cat. *Neurosci Lett* 85, 223–227
- Martin GN: Human neuropsychology; Prentice Hall Europe, London 1998
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ (1979): Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5, 177–188



- Masters CL, Richardson EP: Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease): The nature and progression of spongiform change; Dept. of Health, Education, and Welfare [Public Health Service], National Institutes of Health, Bethesda, Md. 1978
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M: *Duale Reihe Neurologie*. Thieme, Stuttgart 2013
- Masullo C, Macchi G, Xi YG, Pocchiari M (1992): Failure to ameliorate Creutzfeldt-Jakob disease with amphotericin B therapy. *J Infect Dis* 165, 784–785
- Matoba M, Tonami H, Miyaji H, Yokota H, Yamamoto I (2001): Creutzfeldt-Jakob disease: serial changes on diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 25, 274–277
- Mayer J (2014): *Sprache und Gehirn: Das Gehirn, Lokalisation der Sprache im Gehirn, Aphasien, Dysarthrien, Sprechapraxie, Linguistische Diagnostik*. Universität Stuttgart. <http://www2.ims.uni-stuttgart.de/sgtutorial/index.html>, abgerufen am: 15.04.2016
- McKintosh E, Tabrizi SJ, Collinge J (2003): Prion diseases. *J Neurovirol* 9, 183–193
- Meissner B, Zerr I (2005): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 64, 1318–1319
- Meissner B, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA et al. (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, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ et al. (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. *AJNR* 29, 1519–1524
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH et al. (2009a): MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72, 1994–2001
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Ramljak S, Krasnianski A, Heinemann U, Eigenbrod S, Gelpi E, Barsic B, Kretzschmar HA et al. (2009b): MRI and clinical syndrome in dura mater-related Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 256, 355–363
- Meyer A, Leigh D, Bagg CE (1954): A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J Neurol Neurosurg Ps* 17, 129–133
- Milton WJ, Atlas SW, Lavi E, Mollman JE (1991): Magnetic resonance imaging of Creutzfeldt-Jacob disease. *Ann Neurol* 29, 438–440
- Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J (2002): Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 59, 128–134
- Mollenhauer B, Zerr I (2002): Epidemiologie und klinische Symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 127, 312–317
- Montagna P (2005): Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev* 9, 339–353
- Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E (2003): Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2, 167–176
- Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR (1990): Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magnet Reson Med* 14, 330–346
- Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann S, Launay JM, Kellermann O (2000): Signal transduction through prion protein. *Science* 289, 1925–1928
- Mourmans J, Majoie C B L M, Barth PG, Duran M, Akkerman EM, Poll-The BT (2006): Sequential MR imaging changes in nonketotic hyperglycinemia. *AJNR* 27, 208–211
- Münste T (2015): *Sprache und Aphasien*. [http://www.neuro.uni-luebeck.de/neuro/tl\\_files/lehre/neurologie/folien/WS14-15/mu\\_sprache-apraxie-2015-01-19.pdf](http://www.neuro.uni-luebeck.de/neuro/tl_files/lehre/neurologie/folien/WS14-15/mu_sprache-apraxie-2015-01-19.pdf), abgerufen am: 21.06.2015
- Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S (2002): Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR* 23, 1164–1172
- Na DL, Suh CK, Choi SH, Moon HS, Seo DW, Kim SE, Na DG, Adair JC (1999): Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol* 56, 951–957

- Naslavsky N, Stein R, Yanai A, Friedlander G, Taraboulos A (1997): Characterization of detergent-insoluble complexes containing the cellular prion protein and its scrapie isoform. *J Biol Chem* 272, 6324–6331
- Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G (2008): MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology* 28, 645–651
- Nitrini R, Mendonça RA, Huang N, LeBlanc A, Livramento JA, Marie SK (2001): Diffusion-weighted MRI in two cases of familial Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 184, 163–167
- Obersteiner H, Marburg O: *Arbeiten aus dem Neurologischen Institute an der Wiener Universität: Österr. Interakademisches Zentralinstitut für Hirnforschung*; Springer, Vienna 2013
- Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE (1985): A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40, 735–746
- Onofri M, Fulgente T, Gambi D, Macchi G (1993): Early MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 240, 423–426
- 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, Wiltfang J (2003): Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeldt-Jakob disease. *Restor Neurol Neurosci* 21, 191–209
- Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Maria Lantsch, Kornhuber J, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S (1997): Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 225, 210–212
- Owen F (1994): The molecular biology of the transmissible dementias. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser* 4, 110–132
- Pabst C (2013): *Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)*: Universitätsklinikum Marburg. [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_rdi/Teaser/Grundlagen\\_der\\_Magnetresonanztomographie\\_MRT\\_2013.pdf](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf), abgerufen am: 18.06.2015
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352, 340–342
- Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10962–10966
- Parchi P, Saverioni D (2012): Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. *Folia Neuropathol* 50, 20–45
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ et al. (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. (1999a): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46, 224–233
- Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schechter NP, Butts JD, Hudkins P, Burns DK, Powers JM, Gambetti P (1999b): A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 52, 1757–1763
- Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld, Jan P M, Ladogana A, Zerr I, Roncaroli F, Cras P, Ghetti B et al. (2009): Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118, 659–671
- Parker SE, Gujrati M, Pula JH, Zallek SN, Kattah JC (2014): The heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease-a case series. *J Neuro-Ophthalmol* 34, 4–9
- Pearl GS, Anderson RE (1989): Creutzfeldt-Jakob disease: high caudate signal on magnetic resonance imaging. *South Med J* 82, 1177–1180
- 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
- Petersen RB, Goldfarb LG, Tabaton M, Brown P, Monari L, Cortelli P, Montagna P, Autilio-Gambetti L, Gajdusek DC, Lugaresi E (1994): A novel mechanism of phenotypic heterogeneity demonstrated by the effect of a polymorphism on a pathogenic mutation in the PRNP (prion protein gene). *Mol Neurobiol* 8, 99–103

- Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Guilivi A, Delasnerie-Laupretre N et al. (2004): Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 127, 2348–2359
- Poeck K, Hartje W: *Klinische Neuropsychologie (Flexibles Taschenbuch MED)*; Thieme, Stuttgart 1982
- Poeck K, Hacke W: *Neurologie (Springer-Lehrbuch)*. 12. aktualisierte und erw. Auflage; Springer, Heidelberg 2006
- Ponto C (2013): Prionerkrankungen – welche Rolle spielen sie heute?: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. *Neurol Psy* 15, 42–49
- Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1999): How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 122, 2345–2351
- Poser S, Zerr I (2002): *Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der menschlichen Prionerkrankungen* - Springer. *Der Internist* 43, 731–737
- Poser S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1997): Die Creutzfeld-Jakob-Krankheit: Eine Sphinx der heutigen Neurobiologie. *DMW* 122, 1099–1105
- Poser S, Zerr I, Schroeter A, Otto M, Giese A, Steinhoff BJ, Kretzschmar HA (2000): Clinical and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of virology* 16, 153–159
- Prusiner SB (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136–144
- Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE (1984): Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 38, 127–134
- Rabinstein AA, Whiteman ML, Shebert RT (2002): Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease following corneal transplantations. *Arch Neurol* 59, 637–639
- Reiber H, Uhr M: *Liquordiagnostik*. In: Berlit, P (Hrsg.): *Liquordiagnostik*. 3. erw. und vollst. überarb. Auflage; Springer, Berlin 2011, 143–178
- Röther J, Schwartz A, Härle M, Wentz KU, Berlit P, Hennerici M (1992): Magnetic resonance imaging follow-up in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 239, 404–406
- Russmann H, Vingerhoets F, Miklossy J, Maeder P, Glatzel M, Aguzzi A, Bogousslavsky J (2005): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 252, 338–342
- Sacks OW: *Der letzte Hippie: Zwei neurologische Geschichten (Rororo 22089)*; Rowohlt, Reinbek bei Hamburg 1996
- Samman I, Schulz-Schaeffer WJ, Wöhrle JC, Sommer A, Kretzschmar HA, Hennerici M (1999): Clinical range and MRI in Creutzfeldt-Jakob disease with heterozygosity at codon 129 and prion protein type 2. *J Neurol Neurosur Ps* 67, 678–681
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A (2006): CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *AAN Enterprises, Inc.* 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
- Sanders WL, Dunn TL (1973): Creutzfeldt-Jakob disease treated with amantidine. A report of two cases. *J Neurol Neurosur Ps* 36, 581–584
- Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H et al. (2007): Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 207–212
- Schäfers A (2015): *Gehirn und Lernen*. <http://www.gehirnlernen.de/>, abgerufen am: 15.04.2016
- Schelzke G, Zerr I (2010): *Pathologie und Diagnostik von Prionerkrankungen* - SpringerMedizin. *DNP* 9, 1–7
- Schnider A: *Verhaltensneurologie: Die neurologische Seite der Neuropsychologie. Eine Einführung für Ärzte und Psychologen*. Thieme, Stuttgart 1997
- Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000): Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Study about 162 patients. *Arch Neurol* 57, 1751–1757
- Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg AW, Hacke W: *NeuroIntensiv*; Springer 2011
- Seitz R, Auer F von, Blümel J, Burger R, Buschmann A, Dietz K, Heiden M, Hitzler WE, Klamm H, Kreil T et al. (2007): Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 35, 79–97
- Sellers RJ, Collie DA, Will RJ (2002): Progress in understanding Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR* 23, 1070–1072

- Senske A: Klinische und diagnostische Charakteristika des VV2-Subtyps der sCJK. Med. Diss Göttingen 2015
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H et al. (2004): Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63, 443–449
- Shyu WC, Lee CC, Hsu YD, Lin JC, Lee JT, Lee WH, Tsao WL (1996): Panencephalitic Creutzfeldt-Jakob disease. Unusual presentation of magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Sci* 138, 157–160
- Silbernagl S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2013
- Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, Fournier RE, Lem J, Klisak I, Heinzmann C, Blatt C, Lucero M, Mohandas T (1986): Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *P Natl Acad Sci USA* 83, 7358–7362
- Steinhoff BJ, Kropp S, Riedemann C, Eckardt KM, Herrendorf G, Poser S (1998): Elektroenzephalographische Charakteristika der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit und ihre Differentialdiagnose. *Fortschr Neurol Psychiatr* 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
- Steriade M, Deschênes M, Domich L, Mülle C (1985): Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J Neurophysiol* 54, 1473–1497
- Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, Sanchez-Valle R, Mitrova E, Sklaviadis T, Kulczycki J et al. (2012): Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* 135, 3051–3061
- Tamraz JC, Comair YG, Lüders H: Atlas of regional anatomy of the brain using MRI: With functional correlations; Springer, Berlin 2006
- ter Meulen V, Hall WW (1978): Slow virus infections of the nervous system: virological, immunological and pathogenetic considerations. *J. Gen. Virol.* 41, 1–25
- Terasawa Y, Fujita K, Izumi Y, Kaji R (2012): Early detection of familial Creutzfeldt-Jakob disease on diffusion-weighted imaging before symptom onset. *J Neurol Sci* 319, 130–132
- Tobler I, Gaus SE, Deboer T, Achermann P, Fischer M, Rülcke T, Moser M, Oesch B, McBride PA, Manson JC (1996): Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 380, 639–642
- Tomita I, Sato K, Shirabe S, Nagasato K, Satoh A, Tsujihata M (2004): [Serial diffusion-weighted MRI (DWI) in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease]. *Clin Neurol* 44, 182–186
- Trepel M: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 4., neu bearb. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2008
- Tribl GG, Strasser G, Zeitlhofer J, Asenbaum S, Jarius C, Wessely P, Prayer D (2002): Sequential MRI in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 44, 223–226
- Tschampa HJ, Herms JW, Schulz-Schaeffer WJ, Maruschak B, Windl O, Jastrow U, Zerr I (2002): Clinical findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease correlate with thalamic pathology. *Brain* 125, 2558–2566
- Tschampa HJ, Mürtz P, Flacke S, Paus S, Schild HH, Urbach H (2003): Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a diffusion-weighted MR imaging study. *AJNR* 24, 908–915
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretschmar HA, Knauth M, Zerr I (2005): MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 128, 2026–2033
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretschmar HA, Meissner B, Knauth M, Urbach H, Zerr I (2007a): Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR* 28, 1114–1118
- Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H (2007b): Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 17, 1200–1211
- Uchino A, Yoshinaga M, Shiokawa O, Hata H, Ohno M (1991): Serial MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 33, 364–367
- Uemura A, O'uchi T, Sakamoto T, Yashiro N (2002): High signal of the striatum in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: sequential change on T2-weighted MRI. *Neuroradiology* 44, 314–318
- Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, Gokan T, Munechika H (2005): Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR* 184, 560–566
- Urbach H, Klisch J, Wolf HK, Brechtelsbauer D, Gass S, Solymosi L (1998): MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology* 40, 65–70

- Urbach H, Paus S, Tschampa HJ, Keller E, Schild HH (2001): Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Stellenwert der MRT. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173, 509–514
- Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD (2011): Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 76, 1711–1719
- Weineck J: Sportbiologie. 9. Auflage; Spitta, Balingen 2004
- WHO (1998): Manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease: Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation Geneva, Switzerland. [http%3A//www.worldcat.org/oclc/54501910](http://www.worldcat.org/oclc/54501910), abgerufen am: 08.04.2016
- Will RG (2003): Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *British Medical Bulletin* 66, 255–265
- 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, Silva R de, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I et al. (1998): Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Ann Neurol* 43, 763–767
- Wille H, Prusiner SB, Cohen FE (2000): Scrapie infectivity is independent of amyloid staining properties of the N-terminally truncated prion protein. *J Struct Biol* 130, 323–338
- Wolters A, Benecke R (2009): Myoklonien. *Akt Neurol* 36, 71–81
- Yi S, Park K, Yoon S, Kim E, Shin W (2008): Relationship between clinical course and Diffusion-weighted MRI findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. *Neurol Sci* 29, 251–255
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL et al. (2005): Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR* 26, 1551–1562
- Zerr I (2009): Therapeutic trials in human transmissible spongiform encephalopathies: recent advances and problems to address. *Infect Dis Drug Targ* 9, 92–99
- Zerr I, Poser S (2001): Spongiforme Enzephalopathien des Menschen. *Bundesgesundheitsbl* 44, 341–349
- Zerr I, Stoeck K, Schmidt C, Heinemann U (2012): Rasch progressive Demenzen. *Akt Neurol* 39, 138–144
- Zerr I, Poser S (2002): Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. APMIS* 110, 88–98
- Zerr I, Bäh M (2008): Human Transmissible Spongiform Encephalopathies. *Neurology*, 1–4
- Zerr I, Bodemer M, Racker S, Grosche S, Poser S, Weber T, Kretzschmar HA (1995): Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 345, 1609–1610
- Zerr I, Bodemer M, Weber T (1997): The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *New Engl J Med* 336, 874–875
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta, J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N et al. (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, Inga et al. (2002): Früh- und Differenzialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob Krankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 127, 323–327
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A et al. (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132, 2659–2668
- Zigas V, Gajdusek DC: Kuru: Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. 1 vol. Australasian medical publishing company, Sydney 1957
- Zou W, Gambetti P: Prions and diseases: Volume 2, Animals, Humans and the Environment; Springer, New York u.a. 2013

## 9 Anhang

### A - 1 Einleitung

#### A - 1.1 Epidemiologie und Formen der CJK

##### Genetische Prionerkrankungen

Durch einen autosomal dominanten Erbgang und eine hohe Penetranz bedingt, zeigt sich oft eine familiäre Häufung sowie teilweise auch eine geographische oder ethnische Clusterbildung (Korczyński et al. 1991; Will et al. 1998). Inzwischen sind mehr als 30 Mutationen im PRNP beschrieben, welches auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert ist (Kovács et al. 2005; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012; Sparkes et al. 1986; Goldfarb et al. 1991). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei genetischen Prionerkrankungen liegt mit 50-60 Jahren unter dem der sCJK. Der klinische Verlauf ist häufig deutlich prolongiert und abhängig von der Mutation: Die häufigsten Mutationen weltweit sind die E200K-Mutation und die V210I Mutation, bei denen die phänotypische Ausprägung sehr ähnlich der sCJK ist (Schelzke und Zerr 2010). Insgesamt macht die genetische CJK (gCJK) einen Anteil von ca. 64% der genetischen Prionerkrankungen aus (Heinemann et al. 2007b).

Es gibt auch Mutationen, die zu einem deutlich anders ausgeprägten Krankheitsbild führen, welches mitunter auch anders benannt wurde: Bei gut 35% der genetischen Prionerkrankungen handelt es sich um ein Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS oder GSSS) oder die letale familiäre Insomnie (fatal familial insomnia, FFI) - letztere stellt mit 26% der genetischen Prionerkrankungen in Deutschland die häufigste genetische Prionerkrankung dar. Das Leitsymptom ist therapierefraktäre Schaflosigkeit meist in Kombination mit lebensnahen Alpträumen und vegetativen Störungen (Liberski und Budka 2004; Schelzke und Zerr 2010; Krasnianski et al. 2014). In der Endphase entwickeln sich jedoch auch hier häufig die typischen Symptome, wie sie auch bei einer sCJK auftreten (Montagna et al. 2003; Collins et al. 2001).

##### Übertragene Formen - iCJK

Die meisten Fälle gehen auf kontaminierte Dura-Mater-Transplantate (ca. 114 Fälle) zurück oder die Gaben von aus Leichenhypophysen gewonnenen Wachstumshormonen an Kinder mit connataler Hypophysenunterfunktion (ca. 139 Fälle) (Brown et al. 2000). Es sind bis dato wenige Fälle bekannt, bei denen eine Infektion verursacht wurde durch kontaminierte neurochirurgische Instrumente (ca. 5 Fälle), intracerebrale EEG-Elektroden (ca. 2 Fälle), Gabe kontaminierter Gonadotropine (ca. 4 Fälle) oder durch die Transplantation der Kornea eines verstorbenen Spenders, der an einer CJK erkrankt war (ca. 3 Fälle). Die iatrogene Übertragung mittels medizinischer Eingriffe ist vor allem aufgrund der hohen Resistenz der Erreger gegen Umwelteinflüsse bzw. herkömmliche Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen möglich (→Tab. 1), weshalb bei CJK-Verdacht strenge Hygienemaßnahmen eingehalten werden müssen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2012; Beekes et al. 2007).

##### Übertragene Formen - vCJK

Die ersten Fälle traten um 1996 auf (Will et al. 1996). Bisher sind weltweit über 200 Fälle aufgetreten, 174 davon in Großbritannien (Mackenzie, Jan et al. 2013). In Deutschland ist bisher noch kein Fall aufgetreten (Heath und Will 2008). Das mediane Erkrankungsalter liegt mit 30 Jahren deutlich unter dem bei sporadischen Formen und die mediane Erkrankungsdauer ist mit 14 Monaten länger (Heath und Will 2008; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012). Klinisch stehen vor allem psychiatrische Symptome wie Dysthymie oder psychotische Symptome sowie neurologische Auffälligkeiten wie schmerzhafte Dysästhesien oder andere sensible Störungen im Vordergrund (Heath und Will 2008). Im weiteren Verlauf treten ähnliche Symptome auf, wie bei der sporadischen CJK. In der cMRT-Diagnostik sind vor allem thalamische Hyperintensitäten in Form des sogenannten „pulvinar sign“ und des „hokey-stick sign“ wegweisend, letzteres tritt in gut 90% der Fälle auf (Heath und Will 2008; Collie et al. 2003).

Im Gegensatz zur sCJK, kann das pathologische Prionprotein auch peripher, z. B. in lymphatischen Geweben vorkommen, weshalb der Nachweis mittels Tonsillenbiopsie möglich ist (Heath und Will 2008; DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012). Auch die Übertragung durch Blutprodukte ist aufgetreten (Dietz et al. 2007; Seitz et al. 2007).

## A - 1.2 Weitere Einzelheiten zur Liquor-Diagnostik

### Proteine 14-3-3

Das Protein 14-3-3 ist ein neuronales Protein, welches in Zellfunktionen wie Signaltransduktion, Proliferation und Apoptose eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Hemert, van M J et al. 2001). Bei raschem ausgedehntem neuronalen Untergang, z. B. im Rahmen einer CJK, sind diese Proteine im Liquor massiv erhöht, was sie zu einem sehr sensitiven Marker bei der Diagnostik der CJK macht – die Sensitivität beträgt je nach Autor beim Western Blot zwischen 60 und 100% (im Mittel 96%) und beim ELISA zwischen 93 und 95% (DGLN Leitlinien der Liquordiagnostik 2004; Cali et al. 2009; Zou und Gambetti 2013). Sie variiert in Bezug auf Krankheitsdauer, Patientenalter und genetischem Subtyp (Sanchez-Juan et al. 2007; Everbroeck, van B. et al. 2005; Zerr et al. 2000a, Zerr et al. 2000b, 2000b).

Allerdings sind die Proteine 14-3-3 im Liquor auch bei vielen Differentialdiagnosen der CJK auffällig, vor allem bei epileptischen Anfällen, cerebraler Ischämie/Hämorrhagie und Encephalitiden (erregerbedingt, autoimmunologisch oder paraneoplastisch), aber auch bei cerebraler Neoplasie, metabolischen Störungen (z. B. Hypoxie) und mitunter anderen neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. rasch verlaufendem Morbus Alzheimer), außerdem bei artifizieller Blutbeimengung (Poser et al. 1999; Krasnianski et al. 2004). Deshalb kommt es häufig zu einer falsch positiven Bestimmung der Proteine 14-3-3, die Spezifität liegt dann bei höchstens 67% (Pennington et al. 2009). Wenn all diese Differenzialdiagnosen ausgeschlossen sind, erreicht der Nachweis der Proteine 14-3-3 eine hohe Spezifität von bis zu 94% (Zerr et al. 2000a) oder gar 99% (Zerr et al. 2000b) im Western Blot sowie bis zu 98% im ELISA (Kenney et al. 2000). Der ELISA hat den Vorteil, dass aufgrund der quantitativen Bestimmung eine bessere differentialdiagnostische Einschätzung ermöglicht wird. Auch betreffen die Spezifität gibt es eine Variabilität abhängig vom Subtyp (Zou und Gambetti 2013).

### Weitere Destruktionsmarker

Auch das **Gesamt-Tau-Protein** ist bei Patienten mit einer CJK deutlich erhöht. Es bietet die Möglichkeit einer quantitativen Liquor-Analyse. In vielen Studien wurde ein cut-off von 1300pg/ml als optimal für die Diagnostik der CJK befunden (Otto et al. 2002; Sanchez-Juan et al. 2006). Die Quantität dieses Wertes hilft auch in der Differentialdiagnostik – so ist der cut-off hier um dreimal niedriger als in der Priondiagnostik. Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit den Proteinen 14-3-3.

Weitere, bei Verdacht auf eine Prionerkrankung seltener bestimmte Marker, sind das **phosphorylierte Tau-Protein**, die **NSE** (Neuronenspezifische Enolase) und das **Protein S100b**. Auch sie scheinen eine hohe Sensitivität zu besitzen und ihre Kombination scheint Vorteile in der Priondiagnostik und Differentialdiagnostik zu bringen (Sanchez-Juan et al. 2006; Zou und Gambetti 2013; Otto et al. 1997; Krasnianski et al. 2004).

### Andere Liquor-Tests

Eine relativ neue Methode in der Liquor-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine CJK ist der PrP<sup>Sc</sup>-Aggregationsassay oder RT-QuIC (*real-time quaking-induced conversion*). Dieser Test nutzt die selbstreplizierenden Eigenschaften des Prionproteins, indem mithilfe eines Substrats aus artifiziellem „gesunden“ Prionprotein (PrP<sup>C</sup>), die im Liquor enthaltene Menge an PrP<sup>Sc</sup> über die Nachweisgrenze vermehrt wird. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt nach heutigem Kenntnisstand bei 85-90%, die Spezifität bei annähernd 100%. (Cramm et al. 2015; Atarashi et al. 2011), <http://www.cjd-goettingen.de>)

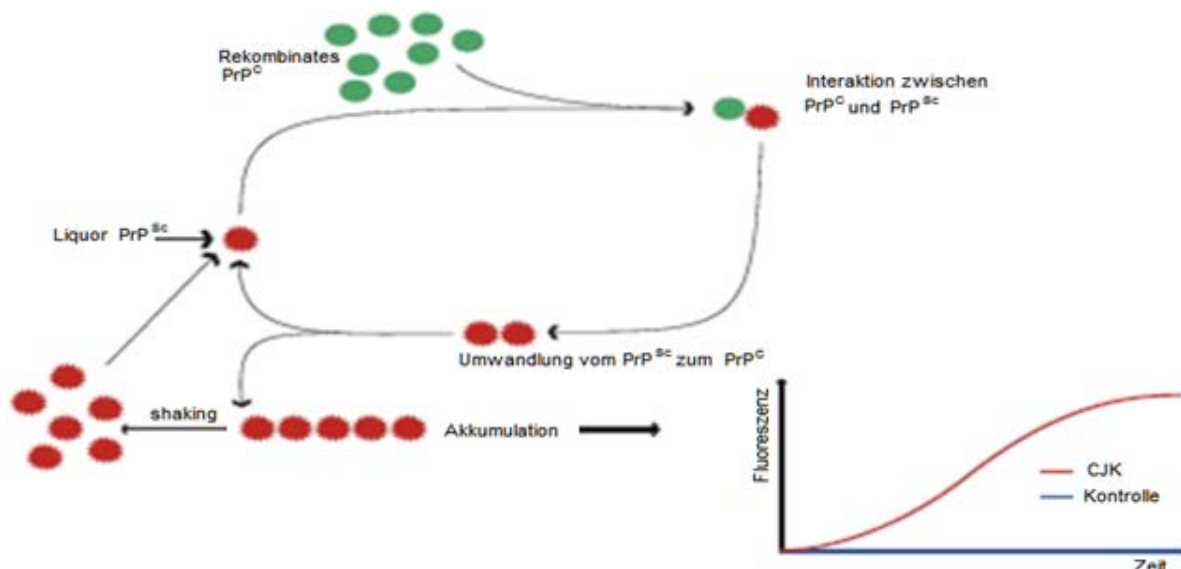


Abbildung 39: Funktionsprinzip des RT-QuIC-Verfahrens (modifiziert nach Batts (2007) und Ponto (2013), mit freundlicher Genehmigung)

### A - 1.3 EEG-Eigenschaften und -Verlauf bei CJK-Patienten

Die PSWC (*periodic sharp wave complexes*) bei der sCJK können mono-, bi- oder triphasisch sein, wobei vor allem die triphasische Morphologie als typisch angesehen wird (Burger et al. 1972). Je nach betroffenen Arealen können sie generalisiert (häufig mit regionaler Betonung), lateralisiert oder manchmal sogar regional vorkommen (Bortone et al. 1994). Das wichtigste Merkmal ist die strikte Periodizität mit charakteristischem Zeitmuster: die PSWCs treten typischerweise mit einer Dauer von 100 bis 600ms und einem Intervall zwischen 0,5 und 2 s auf (Steinhoff et al. 1998).

Im Prodromalstadium (→Kapitel 1.3.1) findet sich im EEG häufig eine unspezifische Verlangsamung der Grundaktivität in Sinne diffus eingestreuter Theta- und Deltawellen verbunden mit einem Rückgang der physiologischen Alphaaktivität (→Abb. 40).



Abbildung 40: EEG Frühphase, 40d nach Beginn der Erkrankung (aus „www.cjd-goettingen.de“ mit freundlicher Genehmigung)

Das charakteristische EEG-Muster einer CJK sind periodische Sharp-Wave-Komplexe (PSWC). Diese treten typischerweise im mittleren bis späten Erkrankungsverlauf auf (Steinhoff et al. 1998), im Median 12 Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012), als Ausdruck der schweren Enzephalopathie bzw. der fortschreitenden „Enthirnung“ (→Abb. 41).



Abbildung 41: EEG 110d nach Beginn der Erkrankung – CJK-typische periodisch generalisierte triphasische Wellen (aus „www.cjd-goettingen.de“ mit freundlicher Genehmigung)



In der Endphase der Erkrankung weichen die PSWCs häufig einem in den Amplituden abgeflachten, niedergespannten EEG, welches schließlich in eine weitgehende elektroencephalographische Inaktivität übergeht (Steinhoff et al. 1998) (→Abb. 42).

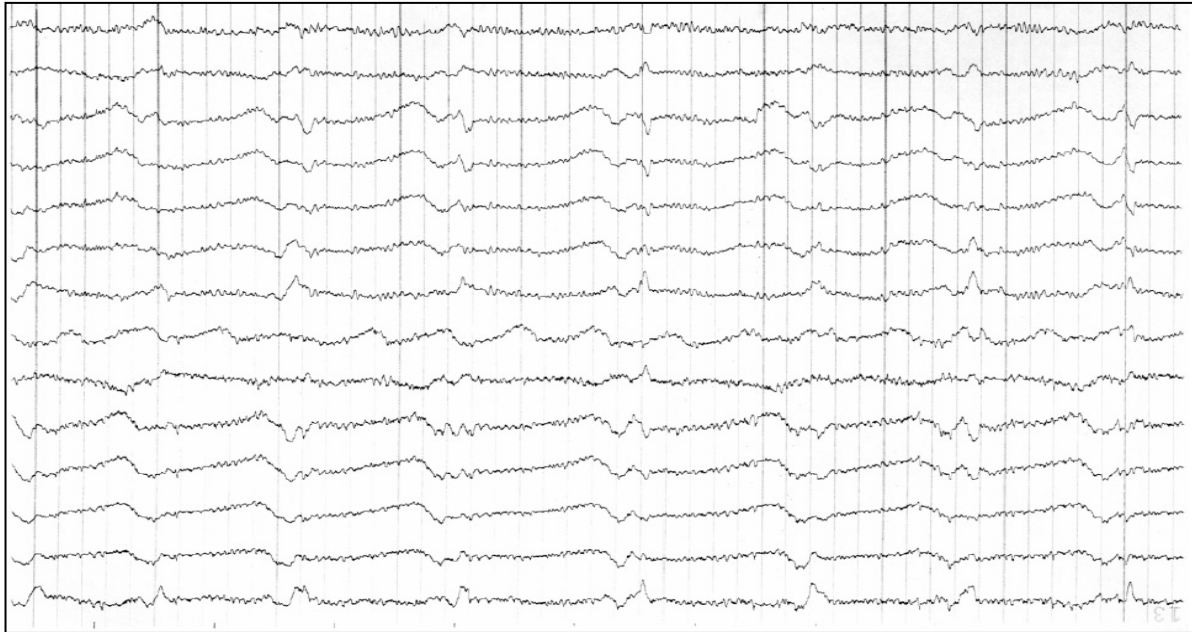


Abbildung 42: EEG Spätphase, 160d nach Beginn der Erkrankung (aus „www.cjd-goettingen.de“ mit freundlicher Genehmigung)

Insgesamt treten bei ca. 70% der Patienten im Krankheitsverlauf CJK-typische EEG-Veränderungen auf (DGN Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 2012). Sensitivität und Spezifität dieser Methode betragen um 76%, wobei die Angaben je nach Autor und Methode<sup>53</sup> stark variieren (50% bis 100%) (Steinhoff et al. 1998).

<sup>53</sup> Bedingungen für eine standardisierte optimierte EEG-Ableitung waren nicht immer gegeben (wie z. B. wiederholte Ableitungen, Einbeziehung externer Stimuli (wie akustischer oder visueller Reize), Weckreize bei vigilanzgeminderten Patienten, bipolare Montage unter Berücksichtigung der Mittellinie, Referenzableitungen zu mittellinienfernen Elektroden (z. B. Ohrelektroden) oder polygraphische Mitregistrierung des EMG und EKGs)

## A - 1.4 cMRT-Auswertungsbogen

Abbildung 43: Standardisierter cMRT Auswertungsbogen des NRZ für TSE

<b>C J D / MRI</b>						Nr. _____	
Examination dates: MRI 1 _____ MRI 2 _____ MRI 3 _____							
Quality of scan (1= excellent; 6 = poor) _____ total N°s of exams: _____ (5 and 6 means exclusion from the study)							
Signal increase/ restricted diffusion (please mark available sequence):							
<b>1. Cortex</b>	<b>T2</b>	<b>Flair</b>	<b>PD</b>	<b>DWI</b>	<b>R &gt;/&lt;= L</b>		
frontal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
cing. gyr.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
parietal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
temporal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
insula:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
occipital:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Hippoc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
<b>2. Basal ganglia</b>							
Pallidum:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Putamen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Caudate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
<b>3. Thalamus</b>							
AL nuclei:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
DM nuclei:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Pulvinar:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Hockey stick:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
Pulvinar sign:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>
<b>4. Cerebellum:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—	<input type="radio"/>

## A - 1.5 Subtypen der sCJK – neue Nomenklatur bzw. Mischformen

Man fand heraus, dass bei vielen Patienten nicht nur ein pathologischer Prionprotein-Typ vorhanden ist, sondern häufig beide coexistieren (ca. 35% der Fälle, davon bei MM⇒43%, MV⇒23% und VV⇒15%). Darüber hinaus konnte auch eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung bei den coexistierenden Prionprotein-Typen gefunden werden (also Typ 2 > 1 und Typ 1 > 2). Benannt werden diese Fälle zum Beispiel bei Valin-Homozygotie als VV 1+2 (also vor allem PrP<sup>Sc</sup>-Typ 1 und weniger PrP<sup>Sc</sup>-Typ 2) bzw. VV 2+1 (PrP<sup>Sc</sup>-Typ 2 > PrP<sup>Sc</sup>-Typ 1). In gleicher Weise

wird ein Mischtyp aus MM1 und MM2c als MM 1+2c bzw. MM 2c+1 bezeichnet. Die verschiedenen Verteilungsmuster korrelieren sehr gut mit unterschiedlicher phänotypischer Ausprägung. Es gibt sozusagen eine Mischung von zwei CJK-Subtypen in einem Gehirn (Parchi et al. 1999a; Parchi et al. 2009; Cali et al. 2009; Parchi und Saverioni 2012).

Weiterhin wurden die Bezeichnungen der bestehenden histopathologischen Typen präziser formuliert bzw. neuen Erkenntnissen angepasst. So wird der MV2-Typ bei Vorliegen von so genannten Kuru-Plaques im lichtmikroskopischen Präparat als MV 2K bezeichnet. Derart wird auch der MV2c-Typ ähnlich wie der MM/MV1-Typ als MM/MV 2c benannt, weil bei diesem Phänotyp molekulargenetisch MM oder MV vorkommen kann (Parchi et al. 2009; Parchi und Saverioni 2012; Parchi et al. 1999a; Parchi und Saverioni 2012).

Aus diesen Überlegungen ergibt sich die folgende Nomenklatur der reinen und gemischten Subtypen:

Tabelle 20: Nomenklatur und Klassifikation der sCJK Subtypen (Parchi et al. 2009)

Nomenklatur*	%**	Histopathologische Besonderheiten
<u>Reine Subtypen</u>		
MM/MV 1; VV2; MV 2K; MM/MV 2C; MM 2T; VV1;	65	siehe (→Tab. 5)
<u>Mischtypen</u>		
MM/MV 1+2C	26	wie MM/MV1, aber mit Ansammlungen von großen Vakuolen, assoziiert mit perivakuolären PrP <sup>Sc</sup> -Ablagerungen vor allem im cerebralen Cortex oder im Thalamus
MM/MV 2C+1	2	wie MM/MV2C, aber mit synaptischen PrP <sup>Sc</sup> -Ablagerungen im Cerebellum
VV 2+1	3	nicht zu unterscheiden vom VV2-Typ
MV 2K+1	1	nicht zu unterscheiden vom MV 2K-Typ
MV 2 K+C	3	wie MV2, aber mit Ansammlungen von großen Vakuolen, assoziiert mit perivakuolären PrP <sup>Sc</sup> -Ablagerungen vor allem im cerebralen Cortex
MM 2 T+C	<1	Wie MV 2T, aber mit Ansammlungen von großen Vakuolen, assoziiert mit perivakuolären PrP <sup>Sc</sup> -Ablagerungen vor allem im cerebralen Cortex

\*Sie basiert vor allem auf dem Codon 129-Genotyp (Methionin oder Valin) sowie des Prionproteintyps (PrP<sup>Sc</sup> 1 oder 2 (Parchi et al. 1996). Die weiteren Bezeichnungen geben pathologische Besonderheiten an, nämlich: K = Amyloidplaques vom Kuru-Typ; C = vor allem corticale pathologische Veränderungen mit konfluierenden Vakuolen und perivakuolären PrP<sup>Sc</sup>-Ablagerungen; T = vor allem thalamische Pathologie mit Atrophie

\*\*Anteil an sCJK-Fällen (bezogen auf die eine Studie von (Parchi et al. 2009) mit n=200 Patienten

## A - 1.6 Therapeutische Ansätze bei CJK-Patienten

Gibbs und Gajdusek beschrieben 1969 die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit als seltene aber letale also tödlich endende Krankheit, gegen die es keine effektive Therapie gibt (Gibbs und Gajdusek 1969). Daran hat sich bis heute nicht viel geändert: Eine kurative Therapie ist nicht bekannt, die Behandlung erfolgt vor allem symptomatisch. Man verordnet also z. B. Anxiolytika oder Antipsychotika wie Benzodiazepine oder Neuroleptika bei Angstzuständen oder Psychosen. Myoklonien sprechen in der Regel gut auf Antiepileptika wie Clonazepam oder Valproat an (Poser und Zerr 2002; Zerr 2009).

Es wurden vielerlei Substanzen im Tiermodell getestet und viele bereits existierende Medikamente wie Aciclovir (David et al. 1984), Amantadin (Sanders und Dunn 1973), Amphotericin B (Masullo et al. 1992) oder Interferon (Kovanen et al. 1980) als individueller Therapieansatz verwendet, ohne das ein eindeutiger Effekt auf die Überlebenszeit eingetreten wäre. Einzig das Antibiotikum Doxycyclin scheint vor allem in der Frühphase der Erkrankung einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit der Patienten sowie die Progredienz bzw. den Zeitpunkt des Auftretens neuer Symptome zu haben (Zerr et al. 2009; Luigi et al. 2008), der sich nach einer Studie des NRZ für TSE in Göttingen sogar signifikant zeigt (Fincke 2011). Deshalb wird bei Patienten, bei denen eine Frühform einer CJK diagnostiziert wurde, die Gabe von aktuell 200mg Tagesdosis empfohlen.

## A - 2 Methodik

### A - 2.1 Neuropathologische Diagnostik und Nachweis des pathologischen Prionproteins

In der Regel werden die Proben für die neuropathologische Untersuchung post mortem im Rahmen einer Obduktion bzw. Gehirnentnahme gewonnen mit dem Vorteil, dass das ganze Gehirn zur Diagnostik zur Verfügung steht und so Proben aus allen Hirnregionen entnommen werden können. Dieses ist z. B. bei einer Biopsie nicht der Fall, weshalb und aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz sowie der hohen Invasivität an einem ohnehin schwer kranken Patienten, von einer Biopsie zur Diagnosesicherung von den Ärzten des NRZ für TSE abgeraten wird.

Im Präparat sind makroskopisch häufig Atrophiezeichen sichtbar (Kretzschmar und Feiden 2002). Unter dem Lichtmikroskop lassen sich am routinemäßig gefärbten Präparat die klassischen histomorphologischen Veränderungen nachweisen, nämlich die Trias aus spongiformer Degeneration der grauen Substanz (schwammartige Auflockerung des Hirnparenchyms), astrozytärer Gliose und dramatischen neuronalen Verlusten (Krasnianski et al. 2004; Budka 2003; Masters und Richardson 1978). Die spongiformen Veränderungen können mild bis schwer ausfallen und sind charakterisiert durch diffuse Verteilung oder fokale Anhäufungen von kleinen, runden oder ovalen Vakuolen im Neuropil der tiefen corticalen Schichten des cerebellären Cortex oder der subcorticalen grauen Substanz (Basalganglien und Thalamus) (Budka 2003). Am häufigsten sind der Neocortex (v. a. frontal, temporal und occipital) und die Basalganglien betroffen. Häufig sind auch ganze Hirnregionen gar nicht betroffen. Es gibt eine große interindividuelle Variabilität, vor allen zwischen den verschiedenen Subtypen (→Kapitel 1.5) (Kretzschmar et al. 1996; Budka 2003).

#### Nachweis des pathologischen Prionproteins

Auch wenn der Nachweis dieser histomorphologischen Veränderungen kriteriengerecht für die Sicherung der Diagnose ausreichend ist, ist die verlässlichste Methode in Sicht auf eine sichere Diagnosestellung der direkte Nachweis des pathologischen Prionproteins (PrP<sup>Sc</sup>) (WHO 1998). In seltenen Fällen (ca. 15%) ist dieses bereits lichtmikroskopisch möglich, nämlich dann, wenn sich das PrP<sup>Sc</sup> zu so genannten Kuru-Plaques zusammenlagert (Kretzschmar und Feiden 2002). Sind die Ablagerungen kleiner, gelingt der Nachweis mithilfe von Techniken wie dem Western Blot, elektronenmikroskopisch als „Prion Rods“ und Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF) oder in der Immunhistochemie (WHO 1998; Budka 2003; Parchi et al. 1996). Letzteres stellt aufgrund der Durchführbarkeit an Formalin-fixiertem Gewebe und einer Sensitivität und Spezifität von 100% den Goldstandard bei der Diagnostik der sporadischen CJK dar (Budka 2003; Kretzschmar et al. 1996; WHO 1998).

### A - 2.2 Aufbau und Gliederung des Gehirns

Eine erste Einteilung erfolgt embryonalgeschichtlich in den caudal gelegenen Hirnstamm, das Kleinhirn (Cerebellum, dorsal gelegen), das Zwischenhirn (Diencephalon), welches sich nach rostral dem Hirnstamm anschließt und das Großhirn (Telencephalon) (→Abb. 44).

Das Diencephalon grenzt nach caudal an den Hirnstamm und wird sonst vom Telencephalon umschlossen. Den größten Anteil macht der Thalamus aus, weitere Teile sind Hypothalamus, Hypophyse Epithalamus und Subthalamus.

Das Telencephalon lässt sich anatomisch in zwei, eine linke und eine rechte Hemisphäre<sup>54</sup> gliedern, welche sich wiederum in vier Lappen unterteilen lassen, die nach ihrer Lage bzw. den an sie angrenzenden Schädelknochen benannt sind: Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus temporalis und Lobus occipitalis (von rostral). Weitere Teile, die nicht an die Schädeldecke angrenzen, sind der medial gelegene Gyrus cinguli

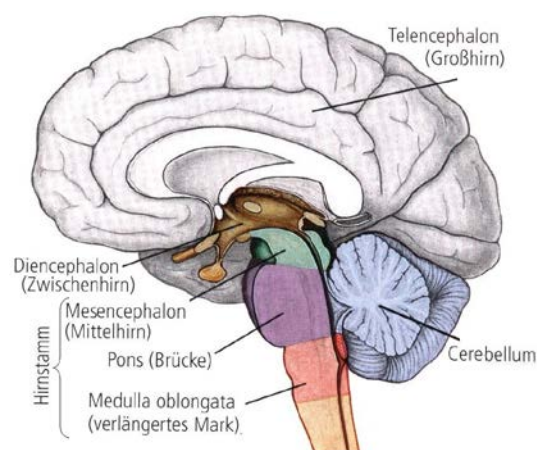


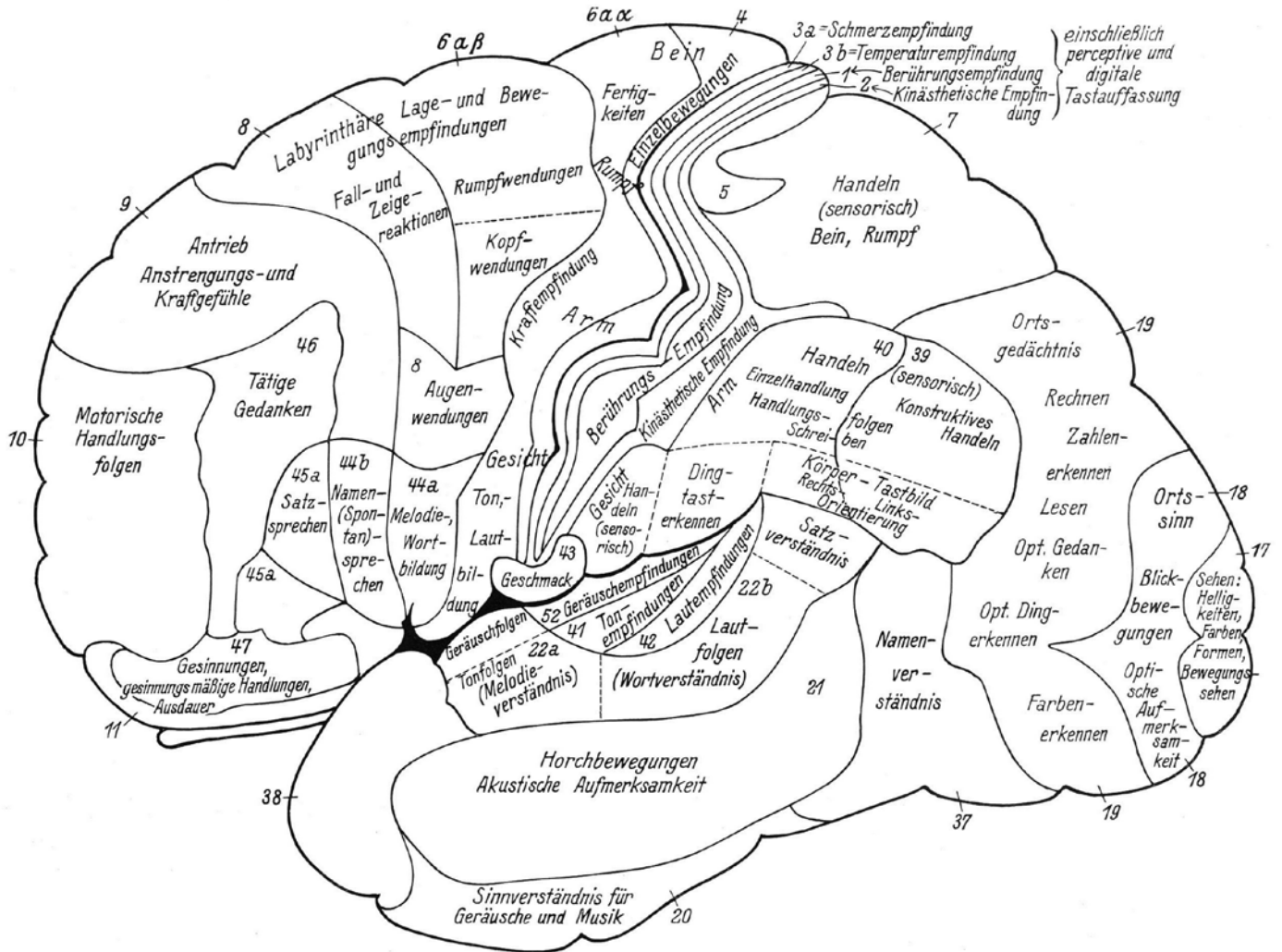
Abbildung 44: Gliederung des Gehirns in seine Hauptabschnitte (modifiziert nach Krzovska 2009)

<sup>54</sup> hemispharia (gr.) = Halbkugel

und die nach innen gestülpte Insula (Insel) (Trepel 2008). Das Telencephalon ist der größte Teil des Gehirns, der in dieser Form beim Menschen einzigartig ist und biologisch viele komplexe Abläufe wie Denken, Fühlen und Handeln ermöglicht. Entwicklungsgeschichtlich wird die hier gelegene Hirnrinde als Neocortex bezeichnet.

Korbinian Brodmann nahm eine Einteilung dieser Hirnbereiche nach histologischen Gesichtspunkten vor in sog. Rindenfelder bzw. Areae (→Abb. 45 und Abb. 46) (Trepel 2008; Brodmann 1909; Kleist 1934). Im telencephalen Marklager befinden sich die Basalganglienkerne, nämlich der Globus pallidus<sup>55</sup> (oder Pallidum) sowie das Corpus striatum (Steifenkörper, kurz Striatum) bestehend aus dem Nucleus caudatus (dem geschweiften Kern) und dem Putamen (Trepel 2008; Lexikon der Neurowissenschaft 2000).

Abbildung 45: Lokalisation der Funktionen der Großhirnrinde, Außenseite, nach Kleist (1934). Nummerierung nach Brodmann (1909) aufgrund unterschiedlicher histomorphologischer Bereiche.



<sup>55</sup> zu deutsch: blasse Kugel

Abbildung 46: Lokalisation der Funktionen der Großhirnrinde, Innenseite, nach Kleist (1934). Nummerierung nach Brodmann (1909) aufgrund unterschiedlicher histomorphologischer Bereiche.

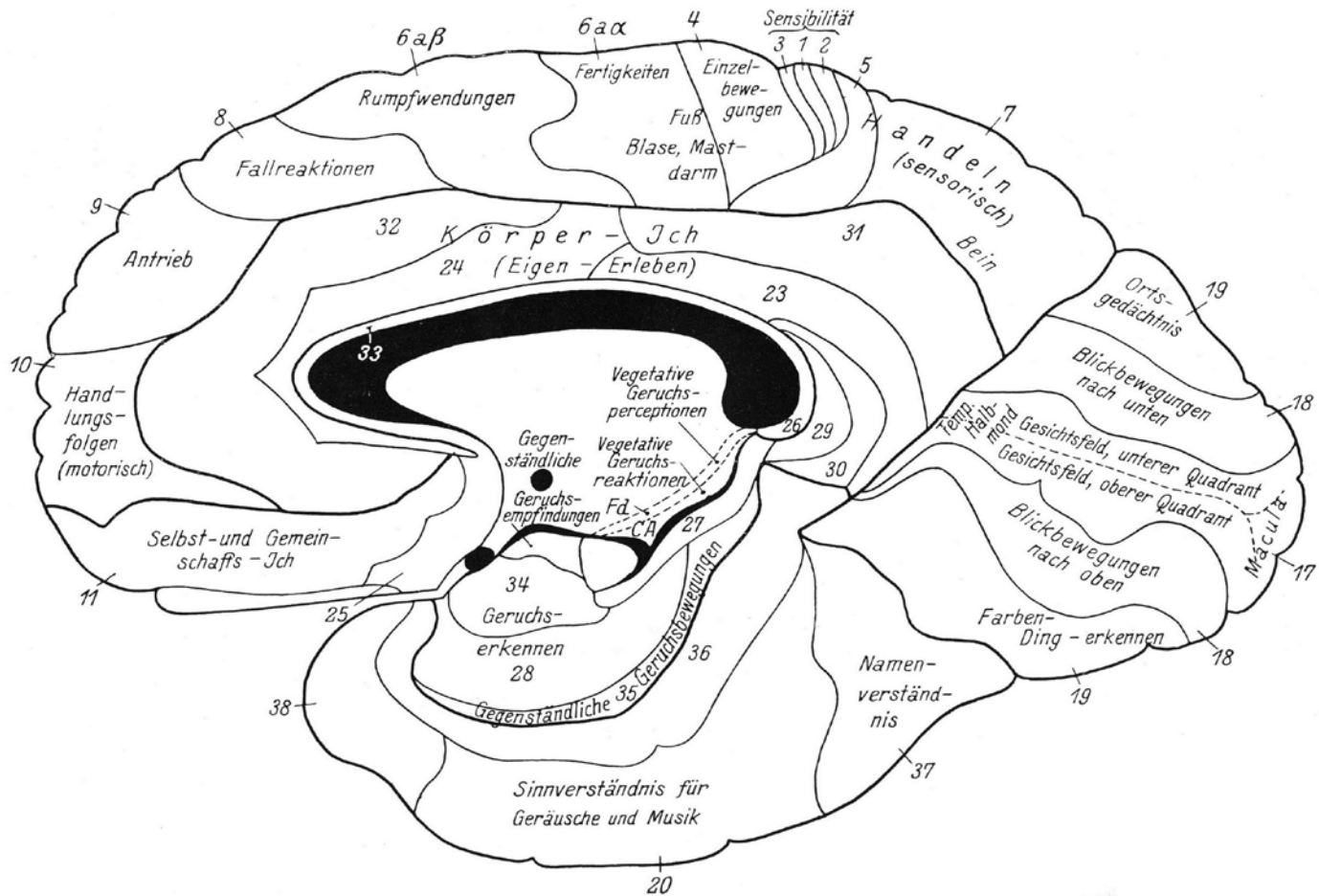
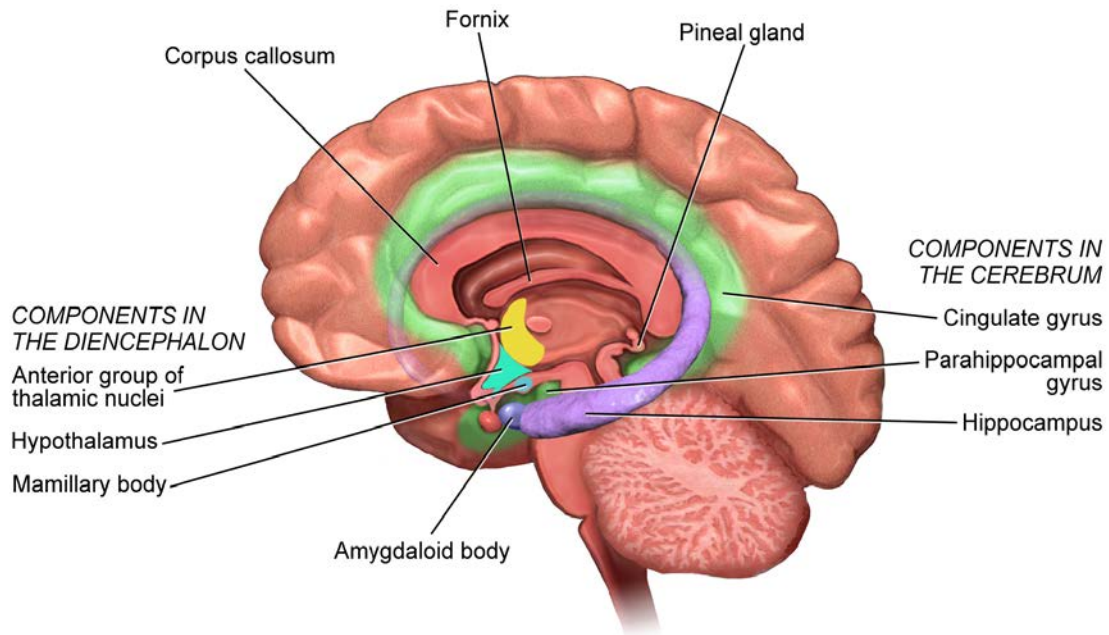


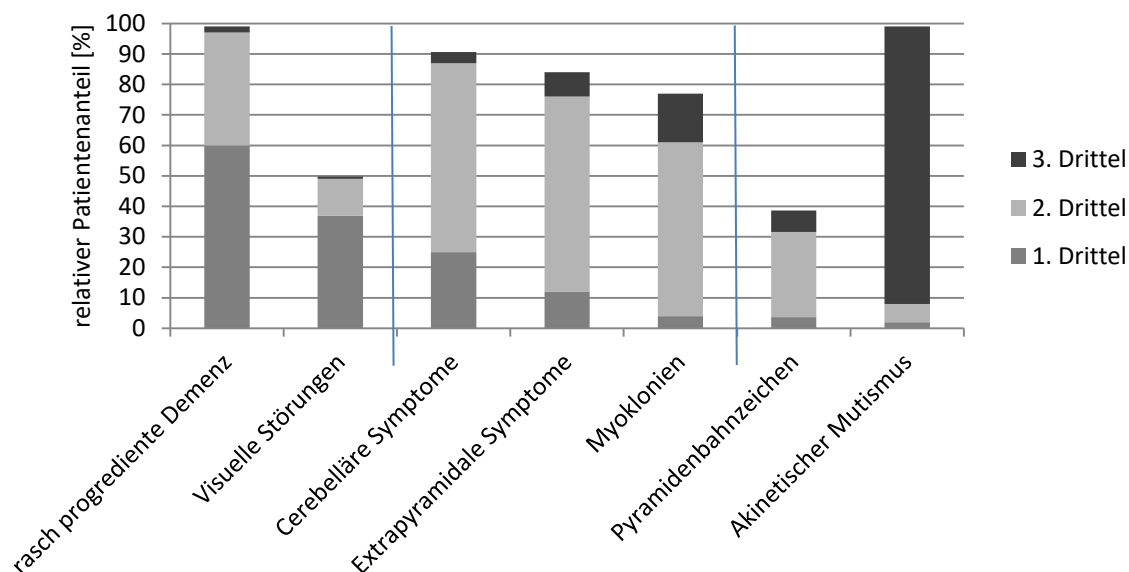
Abbildung 47: Das Limbische System mit seinen Bestandteilen (mit freundlicher Genehmigung von "Blauen.com staff. "Blauen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN20018762)



## A - 3 Ergebnisse

### A - 3.1 Verlauf der Symptomatik

Abbildung 48: Symptomatik im zeitlichen Verlauf – Graphische Darstellung



### A - 3.2 Molekulargenetische und neuropathologische Subtypen

Codon 129 - Polymorphismus			
MM	MV	VV	gesamt
55 (60%)	18 (20%)	18 (20%)	n = 91

Tabelle 21: Polymorphismus am Codon 129 (Ergebnisse der Molekulargenetischen Untersuchung).  
In Klammern angegeben ist auch die relative Häufigkeit an der Gesamtmenge der molekulargenetisch untersuchten Patienten = n (gerundete Werte).

Tabelle 22: Verteilung der CJK-Subtypen (Befund der neuropathologischen Untersuchung +/- molekular-genetischer Untersuchung).

In Klammern angegeben ist auch die relative Häufigkeit an der Gesamtmenge n (gerundete Werte). Mit aufgeführt sind die Ergebnisse in Bezug auf die neuere, feiner unterteilte Nomenklatur bzw. Unterteilung der Subtypen (→Kapitel A - 1.5)

Subtyp nach molekulargenetischem und neuropathologischem Befund						
MM/MV1	MM2c	MM2t	MV2	VV1	VV2	gesamt
37 (64%)	4 (7%)	0	4 (7%)	2 (3%)	11 (19%)	n = 58
27 x MM 5 x MV1 4 x MM/MV 1 1 x MM/MV 1+2c			1 x MV2K+2c			

### A - 3.3 cMRT-Befunde

Tabelle 23: Überblick über die DWI-Hyperintensitäten in den verschiedenen Hirnregionen.

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen sowie die relativen Anzahlen in Bezug auf die jeweilige Gesamtmenge "n gesamt" (gerundete Werte).

Hirnregion	DWI n gesamt = 138	FLAIR n gesamt =120	T2 n gesamt = 125
Gesamtes Gehirn	134 (97%)	84 (70%)	40 (32%)
Cortex gesamt	120 (87%)	68 (57%)	15 (12%)
frontal	114 (82%)	31 (22%)	10 (8%)
Gyrus cinguli	97 (70%)	46 (38%)	12 (10%)
parietal	69 (50%)	29 (24%)	8 (6%)
temporal	77 (56%)	28 (23%)	6 (5%)
insula	61 (44%)	14 (12%)	4 (3%)
occipital	61 (44%)	18 (15%)	4 (3%)
Hippocampus	18 (13%)	11 (9%)	1 (1%)
Basalganglien gesamt	117 (84%)	67 (56%)	32 (26%)
Pallidum	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Putamen	87 (63%)	61 (51%)	28 (22%)
Nucleus caudatus	114 (83%)	67 (56%)	32 (26%)
Thalamus gesamt	38 (28%)	9 (8%)	2 (2%)
anterolateral	25 (18%)	2 (2%)	1 (1%)
dorsomedial	32 (23%)	9 (8%)	1 (1%)
Pulvinar	31 (22%)	9 (8%)	2 (2%)



### A - 3.4 Symptome im Krankheitsverlauf bezogen auf das cMRT

Tabelle 24: Tabellarische Aufstellung der Häufigkeit der bei den 138 untersuchten Patienten aufgetretenen Symptome (absolute und relative Werte, letzteres als Anteil an der Gesamtpatientenzahl (n%)) (gerundete Werte)

Symptome	gesamt (n %)	vor MRT (n %)	bei MRT (n %)	nach MRT (n %)
Verwirrtheit/Desorientiertheit	104 (75)	35 (25)	67 (49)	2 (1)
Wesensänderungen	77 (56)	41 (30)	35 (25)	1 (1)
Demenz	137 (99)	79 (57)	57 (41)	1 (1)
Schwindel	50 (36)	40 (29)	10 (7)	0
frontale Symptome	114 (83)	31 (22)	76 (55)	7 (5)
Enthemmung	16 (12)	4 (3)	10 (7)	2 (1)
Aggression	56 (41)	14 (10)	39 (28)	3 (2)
Perseveration	21 (14)	2 (1)	18 (13)	1 (1)
Apathie/Antriebsminderung	46 (33)	13 (9)	31 (22)	2 (1)
Aufmerksamkeitsstörungen	16 (12)	1 (1)	14 (10)	1 (1)
motorische Aphasie	80 (58)	14 (10)	61 (44)	5 (4)
Verlangsamung	64 (46)	9 (7)	48 (35)	7 (5)
Unzuverlässigkeit	7 (5)	4 (3)	3 (2)	0
Schizophrene Symptome (Halluzinationen, Wahnvorstellungen, formale/inhaltliche Denkstörungen)	62 (45)	17 (12)	41 (30)	4 (3)
FrESSsucht	7 (5)	3 (2)	4 (3)	0 (0)
Konzentrationsstörungen	46 (33)	17 (12)	27 (20)	2 (1)
parietale Symptome	85 (62)	24 (17)	58 (62)	3 (2)
Sensibilitätsstörungen	36 (26)	9 (7)	22 (16)	5 (4)
Apraxie	63 (46)	17 (12)	44 (32)	2 (1)
Neglect, Hemineglect	13 (9)	1 (1)	12 (9)	0 (0)
A-/Dyslexie/-graphie/-kalkulie	5 (4)	1 (1)	4 (3)	0 (0)
Störungen von räumlicher Orientierung, Raum- und Lageempfinden	27 (20)	10 (7)	16 (12)	1 (1)
temporale Symptome	29 (21)	3 (2)	25 (18)	1 (1)
Hörstörungen	11 (8)	1 (1)	10 (7)	0 (0)
sensorische Aphasie	18 (13)	1 (1)	16 (12)	1 (1)
Blickparese	16 (12)	2 (1)	14 (10)	0 (0)
corticale Sehstörungen	68 (49)	31 (22)	33 (24)	4 (3)
optische Halluzinationen	47 (34)	15 (11)	29 (21)	3 (2)
Bewegungsstörungen insgesamt	134 (97)	39 (28)	90 (65)	5 (4)
Willkürmotorikstörungen (Paresen)	45 (33)	1 (1)	29 (21)	15 (11)
Pyramidenbahnzeichen	51 (37)	1 (1)	33 (24)	18 (13)
Myoklonien	106 (77)	8 (6)	85 (62)	13 (9)
extrapyramidalmotorische Symptome	116 (84)	15 (11)	92 (67)	9 (7)
Rigor, Zahnradphänomen	87 (63)	9 (7)	67 (49)	11 (8)
Hypo-/Akinese z. B. Kleinschrittiger Gang	33 (24)	4 (3)	25 (18)	4 (3)
(Ruhe-) Tremor	25 (18)	5 (4)	15 (11)	5 (4)
Hyperkinetische Syndrome	46 (33)	4 (3)	36 (26)	6 (4)
Dystonie	21 (15)	4 (3)	14 (10)	3 (2)
cerebelläre Symptome	124 (90)	32 (23)	82 (59)	10 (7)
Krampf anfälle	14 (10)	2 (1)	6 (4)	6 (4)
Schlafstörungen	52 (38)	34 (25)	12 (9)	6 (4)
Vigilanzstörungen	36 (26)	4 (3)	22 (16)	10 (7)
Vegetative Symptome (Hyperhidrosis, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Hyperthermie)	20 (14)	7 (5)	10 (7)	3 (2)
Schmerzen, Myalgie	10 (7)	8 (6)	2 (1)	0 (0)
Geschmacksveränderungen, Geschmacksstörungen	3 (2)	1 (1)	2 (1)	0 (0)

### A - 3.5 Korrelationsauswertungen insgesamt

Tabelle 25: **Occipitale** DWI-Hyperintensitäten und occipitale Symptome – Ursprungsdaten (bezogen auf die verschiedenen Zeiträumen)

	occipitale DWI-Hyperintensitäten/ corticale Sehstörungen (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					
	occipit. Insg	var corticale Sehstörung 0	var corticale Sehstörung über 4 Wo vor MRT	var corticale Sehstörung nach MRT	var corticale Sehstörung bei MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	0	44	20	3	10	77
Spalten-%		62,86%	62,50%	75,00%	31,25%	
Zeilen-%		57,14%	25,97%	3,90%	12,99%	
Gesamt-%		31,88%	14,49%	2,17%	7,25%	55,80%
Anzahl	1	26	12	1	22	61
Spalten-%		37,14%	37,50%	25,00%	68,75%	
Zeilen-%		42,62%	19,67%	1,64%	36,07%	
Gesamt-%		18,84%	8,70%	0,72%	15,94%	44,20%
Anzahl	Alle	70	32	4	32	138
Gesamt-%		50,72%	23,19%	2,90%	23,19%	

Tabelle 26: **Frontale** DWI-Hyperintensitäten und „frontale Symptome – Ursprungsdaten (bezogen auf die verschiedenen Zeiträumen)

	frontale DWI-Hyperintensitäten / „frontale Symptome“ (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					
	var Frontale Hyperint.	var frontale Symptome über 4 Wo vor MRT	var frontale Symptome bei MRT	var frontale Symptome 0	var frontale Symptome nach MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	0	8	11	12	7	38
Spalten-%		25,81%	14,47%	50,00%	100,00%	
Zeilen-%		21,05%	28,95%	31,58%	18,42%	
Gesamt-%		5,80%	7,97%	8,70%	5,07%	27,54%
Anzahl	1	23	65	12	0	100
Spalten-%		74,19%	85,53%	50,00%	0,00%	
Zeilen-%		23,00%	65,00%	12,00%	0,00%	
Gesamt-%		16,67%	47,10%	8,70%	0,00%	72,46%
Anzahl	Alle	31	76	24	7	138
Gesamt-%		22,46%	55,07%	17,39%	5,07%	

Tabelle 27: **Parietale** DWI-Hyperintensitäten und „parietale Symptome – Ursprungsdaten (bezogen auf die verschiedenen Zeiträumen)

	parietale DWI-Hyperintensitäten / „parietale Symptome“ (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					Zeile Gesamt
	pariet ins	var parietale Symptome bei MRT	var parietale Symptome über 4 Wo vor MRT	var parietale Symptome 0	var parietale Symptome nach MRT	
Anzahl	0	21	11	34	3	69
Spalten-%		36,21%	45,83%	64,15%	100,00%	
Zeilen-%		30,43%	15,49%	47,89%	4,23%	
Gesamt-%		15,22%	7,97%	24,64%	2,17%	50,00%
Anzahl	1	37	13	19	0	69
Spalten-%		63,79%	54,17%	35,85%	0,00%	
Zeilen-%		53,62%	19,40%	28,36%	0,00%	
Gesamt-%		26,81%	9,42%	13,77%	0,00%	50,00%
Anzahl	Alle	58	24	53	3	138
Gesamt-%		42,03%	17,39%	38,41%	2,17%	

Tabelle 28: **Temporale** DWI-Hyperintensitäten und „temporale Symptome – Ursprungsdaten (bezogen auf die verschiedenen Zeiträumen)

	temporale DWI-Hyperintensitäten / „temporale Symptome“ (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					Zeile Gesamt
	var Temporal Hyperin.	var temporale symptome 0	var temporale symptome bei MRT	var temporale symptome über 4 Wo vor MRT	var temporale symptome nach MRT	
Anzahl	0	53	6	1	1	61
Spalten-%		48,62%	24,00%	33,33%	100,00%	
Zeilen-%		86,89%	9,84%	1,64%	1,64%	
Gesamt-%		38,41%	4,35%	0,72%	0,72%	44,20%
Anzahl	1	56	19	2	0	77
Spalten-%		51,38%	76,00%	66,67%	0,00%	
Zeilen-%		72,73%	24,68%	2,60%	0,00%	
Gesamt-%		40,58%	13,77%	1,45%	0,00%	55,80%
Anzahl	Alle	109	25	3	1	138
Gesamt-%		78,99%	18,12%	2,17%	0,72%	

Tabelle 29: DWI-Hyperintensitäten im **Thalamus** und Schlafstörungen – Ursprungsdaten (bezogen auf die verschiedenen Zeiträumen)

	thalamische DWI-Hyperintensitäten / Schlafstörungen (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					Zeile Gesamt
	var Thalamus DWI	var Schlafstör 0	var Schlafstör über 4 Wo vor MRT	var Schlafstör erst nach MRT	var Schlafstör bei MRT	
Anzahl	0	75	19	6	4	104
Spalten-%		87,21%	57,58%	100,00%	30,77%	
Zeilen-%		72,12%	18,27%	5,77%	3,85%	
Gesamt-%		54,35%	13,77%	4,35%	2,90%	75,36%
Anzahl	1	11	14	0	9	34
Spalten-%		12,79%	42,42%	0,00%	69,23%	
Zeilen-%		32,35%	41,18%	0,00%	26,47%	
Gesamt-%		7,97%	10,14%	0,00%	6,52%	24,64%
Anzahl	Alle	86	33	6	13	138
Gesamt-%		62,32%	23,91%	4,35%	9,42%	

Tabelle 30: DWI-Hyperintensitäten in den **Basalganglien** und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (Zeiträume) – Ursprungsdaten

	DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien (BG) / extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)					Zeile Gesamt
	H. BG yperintensitäten nur BG	var Extrapry bei MRT	var Extrapry über 4 Wo vor MRT	var Extrapry nach MRT	var Extrapry 0	
Anzahl	0	6	2	6	7	21
Spalten-%		7%	13%	67%	32%	
Zeilen-%		29%	10%	29%	33%	
Gesamt-%		4%	1%	4%	5%	15%
Anzahl	1	86	13	3	15	117
Spalten-%		93%	87%	33%	68%	
Zeilen-%		74%	11%	3%	13%	
Gesamt-%		62%	9%	2%	11%	85%
Anzahl	Alle	92	15	9	22	138
Gesamt-%		67%	11%	7%	16%	

Tabelle 31: DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (Seitendifferenz) – Ursprungsdaten  
(li=links, re=rechts, bds=beidseits, 0=keine, BG=Basalganglien)

		DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien (BG) / extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (beides mit Seitendifferenzierung; 1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)							
		Hyperintensitäten nur BG	Extrapy gesamte Zeit bds	Extrapy gesamte Zeit nur rechts	Extrapy gesamte Zeit li>re	Extrapy gesamte Zeit Seite unbekannt	Extrapy gesamte Zeit re>li	Extrapy gesamte Zeit keine	Extrapy gesamte Zeit nur links
Anzahl	bds		16	1	1	14	4	2	2
Spalten-%			84%	25%	4%	31%	21%	9%	67%
Zeilen-%			40%	3%	3%	35%	10%	5%	5%
Gesamt-%			12%	1%	1%	10%	3%	1%	1%
Anzahl	re>li		1	1	15	9	3	3	0
Spalten-%			5%	25%	60%	20%	16%	13%	0%
Zeilen-%			3%	3%	47%	28%	9%	9%	0%
Gesamt-%			1%	1%	11%	7%	2%	2%	0%
Anzahl	keine		0	1	2	9	2	7	0
Spalten-%			0%	25%	8%	20%	11%	30%	0%
Zeilen-%			0%	5%	10%	43%	10%	33%	0%
Gesamt-%			0%	1%	1%	7%	1%	5%	0%
Anzahl	li>re		1	0	4	11	8	8	0
Spalten-%			5%	0%	16%	24%	42%	35%	0%
Zeilen-%			3%	0%	13%	34%	25%	25%	0%
Gesamt-%			1%	0%	3%	8%	6%	6%	0%
Anzahl	nur links		0	0	2	1	2	2	0
Spalten-%			0%	0%	8%	2%	11%	9%	0%
Zeilen-%			0%	0%	29%	14%	29%	29%	0%
Gesamt-%			0%	0%	1%	1%	1%	1%	0%
Anzahl	nur rechts		1	1	1	1	0	1	1
Spalten-%			5%	25%	4%	2%	0%	4%	33%
Zeilen-%			17%	17%	17%	17%	0%	17%	17%
Gesamt-%			1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%
Anzahl	Alle		19	4	25	45	19	23	3
Gesamt-%			14%	3%	18%	33%	14%	17%	2%

Tabelle 32: DWI-Hyperintensitäten in den **Basalganglien** und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen im **gesamten Zeitraum (Seitendifferenz)** – Ursprungsdaten  
 Der Übersicht halber sind hier die unilateralen Seitenangaben („nur rechts“ und „nur links“) bereits mit den seitendifferenten Angaben („links>rechts“ und „rechts > links“) zusammengefasst.  
 (li=links, re=rechts, bds=beidseits, 0=keine, BG=Basalganglien)

DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien (BG) / extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (beides mit Seitendifferenzierung; 1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)							
	BG Hyperintensitäten	Extrapyramidalmotorische Symptome bds	Extrapyramidalmotorische Symptome re>li	Extrapyramidalmotorische Symptome li>re	Extrapyramidalmotorische Symptome Seite unbekannt	Extrapyramidalmotorische Symptome 0	Zeile Gesamt
Anzahl	bds	16	5	3	15	1	40
Spalten-%		80%	22%	10%	35%	5%	
Zeilen-%		40%	13%	8%	38%	3%	
Gesamt-%		12%	4%	2%	11%	1%	29%
Anzahl	re>li	3	5	17	9	4	38
Spalten-%		15%	22%	57%	21%	18%	
Zeilen-%		8%	13%	45%	24%	11%	
Gesamt-%		2%	4%	12%	7%	3%	28%
Anzahl	keine	0	3	3	8	7	21
Spalten-%		0%	13%	10%	19%	32%	
Zeilen-%		0%	14%	14%	38%	33%	
Gesamt-%		0%	2%	2%	6%	5%	15%
Anzahl	li>re	1	10	7	11	10	39
Spalten-%		5%	43%	23%	26%	45%	
Zeilen-%		3%	26%	18%	28%	26%	
Gesamt-%		1%	7%	5%	8%	7%	28%
Anzahl	Alle	20	23	30	43	22	138
Gesamt-%		14%	17%	22%	31%	16%	

Tabelle 33: DWI-Hyperintensitäten in den **Basalganglien** und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (**Seitendifferenz und Zeiträume**) – Ursprungsdaten  
 Der Übersicht halber sind hier die unilateralen Seitenangaben („nur rechts“ und „nur links“) bereits mit den seitendifferenten Angaben („links>rechts“ und „rechts > links“) zusammengefasst.  
 (li=links, re=rechts, bds=beidseits, 0=keine, BG=Basalganglien)

DWI-Hyperintensitäten in den Basalganglien (BG) / extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (beides mit Seitendifferenzierung; 1 = vorhanden, 0 = nicht vorhanden)									
	BG Hyperintensitäten	nur bei MRT bds	nur bei MRT re>li	nur bei MRT li>re	nur bei MRT über 4 Wo vor MRT	nur bei MRT Seite unbekannt	nur bei MRT nach MRT	nur bei MRT 0	Zeile Gesamt
Anzahl	bds	14	3	3	5	13	1	1	40
Spalten-%		82%	14%	14%	33%	41%	11%	5%	
Zeilen-%		35%	8%	8%	13%	33%	3%	3%	
Gesamt-%		10%	2%	2%	4%	9%	1%	1%	29%
Anzahl	re>li	2	5	15	4	7	1	4	38
Spalten-%		12%	24%	68%	27%	22%	11%	18%	
Zeilen-%		5%	13%	39%	11%	18%	3%	11%	
Gesamt-%		1%	4%	11%	3%	5%	1%	3%	28%
Anzahl	keine	0	3	0	2	3	6	7	21
Spalten-%		0%	14%	0%	13%	9%	67%	32%	
Zeilen-%		0%	14%	0%	10%	14%	29%	33%	
Gesamt-%		0%	2%	0%	1%	2%	4%	5%	15%
Anzahl	li>re	1	10	4	4	9	1	10	39
Spalten-%		6%	48%	18%	27%	28%	11%	45%	
Zeilen-%		3%	26%	10%	10%	23%	3%	26%	
Gesamt-%		1%	7%	3%	3%	7%	1%	7%	28%
Anzahl	Alle	17	21	22	15	32	9	22	138
Gesamt-%		12%	15%	16%	11%	23%	7%	16%	

### A - 3.6 Korrelationsauswertung nach Subtypen

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung von Signalalterationen im cMRT in Bezug auf Gewichtung und Subtyp  
*Angegeben ist auch die jeweilige Gesamtanzahl (n) an Patienten bezogen auf den Subtyp*

	MM/MV1 n = 37	VV2 n = 11	MV2 n = 4	MM2c n = 4	VV1 n = 2
DWI	37 (100%)	10 (91%)	4 (100%)	4 (100%)	2 (100%)
FLAIR	28 (76%)	6 (55%)	3 (75%)	4 (100%)	2 (100%)
T2	18 (49%)	5 (45%)	2 (50%)	3 (75%)	1 (50%)

Tabelle 35: DWI-Hyperintensitäten bezogen auf den Subtyp  
*n %: in relativen Zahlen angegeben die Anteile an der Gesamtpatientenanzahl (n) des jeweiligen Subtyps*

cMRT- Hyperintensitäten	MM/MV1 n=37 (n %)	VV2 n=11 (n %)	MV2 n=4 (n %)	MM2c n=4 (n %)	VV1 n=2 (n %)
gesamt	37 (100)	10 (91)	4 (100)	4 (100)	2 (100)
cortical	36 (97)	7 (64)	3 (75)	4 (100)	2 (100)
frontal	32 (86)	4 (36)	2 (50)	4 (100)	2 (100)
Gyrus cinguli	30 (81)	6 (55)	2 (50)	3 (75)	2 (100)
parietal	31 (84)	3 (27)	2 (50)	4 (100)	2 (100)
temporal	23 (62)	2 (18)	3 (75)	4 (100)	2 (100)
Insula	19 (51)	3 (27)	1 (25)	3 (75)	2 (100)
occipital	24 (65)	1 (9)	3 (75)	3 (75)	0 (0)
Hippocampus	6 (12)	3 (27)	1 (25)	2 (50)	0 (0)
Basalganglien	35 (95)	8 (73)	2 (50)	4 (100)	1 (50)
Nucleus caudatus	35 (95)	8 (73)	2 (50)	4 (100)	1 (50)
Putamen	29 (78)	8 (73)	2 (50)	1 (25)	1 (50)
Pallidum	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thalamus	9 (24)	7 (63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
anterolateral	7 (19)	5 (45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
dorsomedial	9 (24)	7 (64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulvinar	8 (22)	7 (64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



Tabelle 36: Korrelationsauswertung bezogen auf den Subtyp

Bei den symptomatischen Patienten ist angegeben der gesamte Zeitraum sowie der Zeitraum „bei MRT“ (letztere in Klammern dahinter). Angegeben ist außerdem der Betrag des Korrelationskoeffizienten  $|\Phi|$  bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf (also symptomatische und nichtsymptomatische Patienten) sowie in Klammern das Cramérs V, bezogen auf nur die symptomatischen Patienten (wie oben →Kapitel 4.5, Ausgangswerte zur Berechnung hier nicht dargestellt). # = nicht berechenbar; gerundete Werte bei den Korrelationskoeffizienten. Die Ausgangswerte finden sich in →Tab. 37 bis Tab. 41.

Subtyp	cMRT auffällig?	Symptome											
		occipital		frontal		parietal		temporal		Thalamus		Basalganglien	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
MM/ MV1	ja	16 (10)	8	29 (23)	3	27 (18)	4	7 (6)	16	6 (3)	3	31 (28)	4
	nein	7 (3)	6	3 (1)	2	1 (0)	5	1 (1)	13	5 (0)	23	1 (1)	1
$ \Phi $		0,13 (#)		0,31 (#)		0,61 (#)		0,27 (#)		0,46 (0,67)		0,26 (#)	
VV2	ja	0 (0)	1	4 (0)	2	1 (0)	2	3 (1)	2	5 (0)	2	8 (7)	0
	nein	4 (0)	6	2 (0)	3	3 (0)	5	1 (0)	5	1 (0)	3	2 (0)	1
$ \Phi $		0,24 (#)		0,27 (#)		0,04 (0,58)		0,45 (0,58)		0,45 (#)		0,52 (0,82)	
MV2	ja	2 (1)	1	2 (2)	0	1 (1)	1	1 (1)	1	0 (0)	0	2 (2)	0
	nein	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	1	1 (0)	3	1 (0)	1
$ \Phi $		0,17 (#)		0,58 (#)		0 (#)		0 (#)		# (#)		0,58 (#)	
MM2c	ja	1 (1)	2	4 (3)	0	4 (3)	0	4 (3)	1	0 (0)	0	2 (2)	2
	nein	1 (1)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (0)	0	2 (0)	2	0 (0)	0
$ \Phi $		0,58 (#)		# (#)		# (#)		0,2 (#)		# (#)		# (#)	
VV1	ja	0 (0)	0	2 (0)	0	2 (0)	0	2 (0)	0	0 (0)	0	1 (1)	0
	nein	0 (0)	2	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	2 (1)	0	1 (1)	0
$ \Phi $		# (#)		# (#)		# (#)		# (#)		# (#)		# (#)	

### Probleme der Korrelationskoeffizienten bei kleinen Patientenzahlen

Probleme, die bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten besonders bei kleinen Patientenzahlen auftreten können sich wie folgt äußern: Betrachtet man zum Beispiel die 4-Felder-Tafel des MM/MV1-Subtyps der Basalganglien (→Tab. 17) so findet sich dort eine sehr gute Korrelation zwischen Symptomatik und cMRT (31 Patienten mit bestehender Symptomatik und cMRT-Auffälligkeiten, im Gegensatz zu deutlich geringeren Anzahlen mit entweder nur Symptomatik (1 Patient) oder nur cMRT-Veränderungen (4 Patienten) sowie nur ein Patient ohne Symptome und ohne cMRT-Hyperintensitäten). Trotzdem ergibt die Berechnung von  $|\Phi|$  einen vergleichsweise schlechten Zusammenhang (0,26). Dieses liegt rein rechnerisch an der niedrigen Anzahl von Patienten ohne Symptome und ohne cMRT-Hyperintensitäten, denn selbst wenn nicht 31 sondern 1000 Patienten Symptome und cMRT-Auffälligkeiten gezeigt hätten, wäre der berechnete Zusammenhang mit 0,31 nicht deutlich besser. Dahingegen erhält man mit hypothetisch 2 Patienten ohne Symptome und ohne cMRT-Hyperintensitäten mit 0,47 einen deutlich besseren Zusammenhang.

Andersherum erhält man zum Beispiel beim MV2-Subtyp, ebenfalls bei den Basalganglien, einen Korrelationskoeffizienten  $|\Phi|$  von 0,58, obwohl nur 2 Patienten Symptome und cMRT-Hyperintensitäten zeigten, gegenüber einem Patienten mit nur cMRT-Veränderungen, keinem Patienten mit nur Symptomen und einem Patienten ohne Symptome/cMRT-Veränderungen.

Das Cramérs V aus nur den symptomatischen Patienten abhängig vom Zeitverlauf der Erkrankung (wie in →Kapitel 4.5.1 bis 4.5.6 berechnet) ist in noch weniger Fällen überhaupt berechenbar, da es sich um noch kleinere Patientenzahlen handelt (Division durch 0 nicht möglich). Auch hier gibt es, wie bei  $|\Phi|$ , bei besonders kleinen Patientenzahlen große Sprünge im Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 37: Corticale Sehstörungen und occipital corticale Hyperintensitäten – Ursprungsdaten (bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen)							
Markierte Häufigkeiten > 10							
(Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	occipitale Hyperint	corticale Sehstörung 0	corticale Sehstörung über 4 Wo vor MRT	corticale Sehstörung nach MRT	corticale Sehstörung bei MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	6	4	0	3	13
Gesamt-%			10,34%	6,90%	0,00%	5,17%	22,41%
Anzahl	MM/MV1	1	8	6	0	10	24
Gesamt-%			13,79%	10,34%	0,00%	17,24%	41,38%
Anzahl	Ges.		14	10	0	13	37
Gesamt-%			24,14%	17,24%	0,00%	22,41%	63,79%
Anzahl	VV2	0	6	3	1	0	10
Gesamt-%			10,34%	5,17%	1,72%	0,00%	17,24%
Anzahl	VV2	1	1	0	0	0	1
Gesamt-%			1,72%	0,00%	0,00%	0,00%	1,72%
Anzahl	Ges.		7	3	1	0	11
Gesamt-%			12,07%	5,17%	1,72%	0,00%	18,97%
Anzahl	VV1	0	2	0	0	0	2
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	VV1	1	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	Ges.		2	0	0	0	2
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	0	1	0	0	0	1
Gesamt-%			1,72%	0,00%	0,00%	0,00%	1,72%
Anzahl	MV2	1	1	1	0	1	3
Gesamt-%			1,72%	1,72%	0,00%	1,72%	5,17%
Anzahl	Ges.		2	1	0	1	4
Gesamt-%			3,45%	1,72%	0,00%	1,72%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	0	0	0	1	1
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	1,72%	1,72%
Anzahl	MM2c	1	2	0	0	1	3
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	1,72%	5,17%
Anzahl	Ges.		2	0	0	2	4
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	3,45%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		27	14	1	16	58
Gesamt-%			46,55%	24,14%	1,72%	27,59%	

Tabelle 38: „frontale Symptome“ und frontal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten (bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen) Markierte Häufigkeiten > 10 (Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	Frontale Hyperint.	frontale Symptome bei MRT	frontale Symptome 0	frontale Symptome nach MRT	frontale Symptome über 4 Wo vor MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	1	2	0	2	5
Gesamt-%			1,72%	3,45%	0,00%	3,45%	8,62%
Anzahl	MM/MV1	1	23	3	0	6	32
Gesamt-%			39,66%	5,17%	0,00%	10,34%	55,17%
Anzahl	Ges.		24	5	0	8	37
Gesamt-%			41,38%	8,62%	0,00%	13,79%	63,79%
Anzahl	VV2	0	0	3	2	2	7
Gesamt-%			0,00%	5,17%	3,45%	3,45%	12,07%
Anzahl	VV2	1	0	2	0	2	4
Gesamt-%			0,00%	3,45%	0,00%	3,45%	6,90%
Anzahl	Ges.		0	5	2	4	11
Gesamt-%			0,00%	8,62%	3,45%	6,90%	18,97%
Anzahl	VV1	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	VV1	1	0	0	0	2	2
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	3,45%	3,45%
Anzahl	Ges.		0	0	0	2	2
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	3,45%	3,45%
Anzahl	MV2	0	0	1	0	1	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	0,00%	1,72%	3,45%
Anzahl	MV2	1	2	0	0	0	2
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		2	1	0	1	4
Gesamt-%			3,45%	1,72%	0,00%	1,72%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	MM2c	1	3	0	0	1	4
Gesamt-%			5,17%	0,00%	0,00%	1,72%	6,90%
Anzahl	Ges.		3	0	0	1	4
Gesamt-%			5,17%	0,00%	0,00%	1,72%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		29	11	2	16	58
Gesamt-%			50,00%	18,97%	3,45%	27,59%	

Tabelle 39: „parietale Symptome“ und parietal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten (bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen)							
Markierte Häufigkeiten > 10 (Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	Parietale Hyperint.	parietale Symptome bei MRT	parietale Symptome über 4 Wo vor MRT	parietale Symptome 0	parietale Symptome nach MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	0	1	5	0	6
Gesamt-%			0,00%	1,72%	8,62%	0,00%	10,34%
Anzahl	MM/MV1	1	18	9	4	0	31
Gesamt-%			31,03%	15,52%	6,90%	0,00%	53,45%
Anzahl	Ges.		18	10	9	0	37
Gesamt-%			31,03%	17,24%	15,52%	0,00%	63,79%
Anzahl	VV2	0	1	1	5	1	8
Gesamt-%			1,72%	1,72%	8,62%	1,72%	13,79%
Anzahl	VV2	1	0	1	2	0	3
Gesamt-%			0,00%	1,72%	3,45%	0,00%	5,17%
Anzahl	Ges.		1	2	7	1	11
Gesamt-%			1,72%	3,45%	12,07%	1,72%	18,97%
Anzahl	VV1	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	VV1	1	0	2	0	0	2
Gesamt-%			0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		0	2	0	0	2
Gesamt-%			0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	0	0	1	1	0	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	1	1	0	1	0	2
Gesamt-%			1,72%	0,00%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		1	1	2	0	4
Gesamt-%			1,72%	1,72%	3,45%	0,00%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	MM2c	1	3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	Ges.		3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		23	16	18	1	58
Gesamt-%			39,66%	27,59%	31,03%	1,72%	

Tabelle 40: „temporale Symptome“ und temporal corticale cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten (bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen)							
Markierte Häufigkeiten > 10 (Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	Parietale Hyperint.	parietale Symptome bei MRT	parietale Symptome über 4 Wo vor MRT	parietale Symptome 0	parietale Symptome nach MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	0	1	5	0	6
Gesamt-%			0,00%	1,72%	8,62%	0,00%	10,34%
Anzahl	MM/MV1	1	18	9	4	0	31
Gesamt-%			31,03%	15,52%	6,90%	0,00%	53,45%
Anzahl	Ges.		18	10	9	0	37
Gesamt-%			31,03%	17,24%	15,52%	0,00%	63,79%
Anzahl	VV2	0	1	1	5	1	8
Gesamt-%			1,72%	1,72%	8,62%	1,72%	13,79%
Anzahl	VV2	1	0	1	2	0	3
Gesamt-%			0,00%	1,72%	3,45%	0,00%	5,17%
Anzahl	Ges.		1	2	7	1	11
Gesamt-%			1,72%	3,45%	12,07%	1,72%	18,97%
Anzahl	VV1	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	VV1	1	0	2	0	0	2
Gesamt-%			0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		0	2	0	0	2
Gesamt-%			0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	0	0	1	1	0	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	1	1	0	1	0	2
Gesamt-%			1,72%	0,00%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		1	1	2	0	4
Gesamt-%			1,72%	1,72%	3,45%	0,00%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	MM2c	1	3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	Ges.		3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		23	16	18	1	58
Gesamt-%			39,66%	27,59%	31,03%	1,72%	

Tabelle 41: Schlafstörungen und thalamische cMRT-Hyperintensitäten – Ursprungsdaten (bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen.sta) Markierte Häufigkeiten > 10 (Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	Thalamus DWI	Schlafstör 0	Schlafstör über 4 Wo vor MRT	Schlafstör bei MRT	Schlafstör erst nach MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	23	3	0	2	28
Gesamt-%			39,66%	5,17%	0,00%	3,45%	48,28%
Anzahl	MM/MV1	1	3	3	3	0	9
Gesamt-%			5,17%	5,17%	5,17%	0,00%	15,52%
Anzahl	Ges.		26	6	3	2	37
Gesamt-%			44,83%	10,34%	5,17%	3,45%	63,79%
Anzahl	VV2	0	3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	VV2	1	2	5	0	0	7
Gesamt-%			3,45%	8,62%	0,00%	0,00%	12,07%
Anzahl	Ges.		5	6	0	0	11
Gesamt-%			8,62%	10,34%	0,00%	0,00%	18,97%
Anzahl	VV1	0	0	1	1	0	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	VV1	1	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	Ges.		0	1	1	0	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	0	3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	MV2	1	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	Ges.		3	1	0	0	4
Gesamt-%			5,17%	1,72%	0,00%	0,00%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	2	0	0	2	4
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	3,45%	6,90%
Anzahl	MM2c	1	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	Ges.		2	0	0	2	4
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	3,45%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		36	14	4	4	58
Gesamt-%			62,07%	24,14%	6,90%	6,90%	

Tabelle 42: Extrapiramidalmotorische Bewegungsstörungen und cMRT-Hyperintensitäten in den Basalganglien – Ursprungsdaten  
(bezogen auf Subtyp und die verschiedenen Zeiträumen)

Vollständige Häufigkeitstabelle (Symptomtabelle Subtypen) Markierte Häufigkeiten > 10 (Rand-Zusammenfassung nicht markiert)							
	Var15	BG DWI	Extrapy bei MRT	Extrapy über 4 Wo vor MRT	Extrapy 0	Extrapy nach MRT	Zeile Gesamt
Anzahl	MM/MV1	0	1	0	1	0	2
Gesamt-%			1,72%	0,00%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	MM/MV1	1	28	3	4	0	35
Gesamt-%			48,28%	5,17%	6,90%	0,00%	60,34%
Anzahl	Ges.		29	3	5	0	37
Gesamt-%			50,00%	5,17%	8,62%	0,00%	63,79%
Anzahl	VV2	0	0	1	1	1	3
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	1,72%	5,17%
Anzahl	VV2	1	7	1	0	0	8
Gesamt-%			12,07%	1,72%	0,00%	0,00%	13,79%
Anzahl	Ges.		7	2	1	1	11
Gesamt-%			12,07%	3,45%	1,72%	1,72%	18,97%
Anzahl	VV1	0	1	0	0	0	1
Gesamt-%			1,72%	0,00%	0,00%	0,00%	1,72%
Anzahl	VV1	1	1	0	0	0	1
Gesamt-%			1,72%	0,00%	0,00%	0,00%	1,72%
Anzahl	Ges.		2	0	0	0	2
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	0	0	1	1	0	2
Gesamt-%			0,00%	1,72%	1,72%	0,00%	3,45%
Anzahl	MV2	1	2	0	0	0	2
Gesamt-%			3,45%	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%
Anzahl	Ges.		2	1	1	0	4
Gesamt-%			3,45%	1,72%	1,72%	0,00%	6,90%
Anzahl	MM2c	0	0	0	0	0	0
Gesamt-%			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anzahl	MM2c	1	2	0	2	0	4
Gesamt-%			3,45%	0,00%	3,45%	0,00%	6,90%
Anzahl	Ges.		2	0	2	0	4
Gesamt-%			3,45%	0,00%	3,45%	0,00%	6,90%
Anzahl	Spalte Ges.		42	6	9	1	58
Gesamt-%			72,41%	10,34%	15,52%	1,72%	

## A - 4 Einwilligungserklärungen

1. Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie für Epidemiologie und Frühdiagnostik humaner spongiformer Encephalopathien (Version vom 11.03.2014):

„Prionforschungsgruppe

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
GÖTTINGEN

Zentrum Neurologische Medizin  
Klinik für Neurologie

Ärztliche Leitung  
Prof. Dr. I. Zerr

37099 Göttingen Briefpost  
Robert-Koch-Str. 40,37075 Göttingen Adresse  
0551/39-66636 Telefon  
0551/39-7020 Fax  
epicjd@med.uni-goettingen.de E-Mail

Robert-Koch-Str. 40,37075 Göttingen Adresse  
0551/39-66636 Telefon  
0551/39-7020 Fax  
epicjd@med.uni-goettingen.de E-Mail

Studienprojekt: *Epidemiologie und Frühdiagnostik  
humaner spongiformer Encephalopathien*

### Einwilligungserklärung für gerichtlich bestellte Betreuer

Hiermit bestätige ich, \_\_\_\_\_, dass ich durch den unten genannten Arzt oder unten genannte Ärztin umfassend über das oben genannte Studienvorhaben aufgeklärt worden bin.

Ich hatte Gelegenheit, das mir ausgehändigte Aufklärungsschreiben zu dieser Studie in Ruhe zu lesen und Fragen zu stellen. Ich habe eine Kopie des Informationsschreibens und der Einwilligungserklärung erhalten. Den Inhalt der Aufklärung habe ich verstanden und habe keine weiteren Fragen mehr. **Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie völlig freiwillig ist und mir sowie dem von mir betreuten Patienten durch eine Nicht-Teilnahme keine Nachteile entstehen.**



Ich bin einverstanden, dass Herr/Frau \_\_\_\_\_, geb. \_\_\_\_\_, an dieser Studie teilnimmt und willige in die damit verbundene Blutentnahme ein.

Ich bin einverstanden, dass die in der Aufklärung beschriebenen biologischen Proben (Liquor, Blut) und Untersuchungen für wissenschaftliche Zwecke im Zusammenhang mit der Erforschung der humanen spongiformen Encephalopathien verwendet werden.

### **Genetische Testung**

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Blutuntersuchungen auch eine weiterführende molekulargenetische Diagnostik - wie in der Informationsschrift für Forschungszwecke beschrieben - durchgeführt wird.

Bitte ankreuzen:

JA

NEIN

Mir ist bekannt, dass im Rahmen der Studie personenbezogene Daten des Patienten erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Die Daten werden pseudonymisiert gespeichert und unter Berücksichtigung des geltenden Datenschutzes zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Ich wurde darüber informiert, dass die Daten in pseudonymisierter Form an kooperierende Zentren innerhalb und außerhalb der europäischen Union weitergegeben und zu wissenschaftlichen Zwecken zur weiteren Erforschung der CJK verwendet werden. Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Datenschutzgesetze in anderen Ländern möglicherweise einen geringeren Schutz bieten als in der Bundesrepublik Deutschland. Daher werden durch konsequente Pseudonymisierung bei Weitergabe von Proben und biologischen Materialien nur unter Verwendung eines nicht-Personen identifizierenden Codes die Persönlichkeitsrechte des Patienten und der Angehörigen geschützt.

Zusätzlich bitten wir um Ihre Einwilligung, im Rahmen des europäischen Verbundprojektes JPND DEMTEST (*Joint Program on Neurodegenerative Diseases - Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias – optimisation of diagnostic protocols*) überschüssiges Blut- und Liquormaterial anonymisiert für Qualitätssicherungsprozesse verwenden zu dürfen.

**DATENSCHUTZ**

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen den Datenschutzrichtlinien der Universitätsmedizin Göttingen und sind in einem passwortgesicherten Laufwerk mit beschränktem Zugriffsrecht gesichert. Die Sicherung erfolgt pseudonymisiert (d.h. ihre Daten werden unabhängig von personenidentifizierenden Merkmalen wie Name, Geburtsdatum, Adresse gespeichert und mit einer Pseudonymisierungsnummer versehen, wobei anhand einer zweiten separat gespeicherten Datei die Zuordnung der Pseudonymisierungsnummer zu Ihrer Person möglich ist). Daten bezüglich Qualitätssicherungsprozessen werden vollständig anonymisiert gespeichert (d.h. es ist keine Rückverfolgung zu Ihrer Person möglich).

Die Daten werden in der Prionforschungsgruppe in Göttingen für die gesamte weitere Zeit des Bestehens der Prionforschungsgruppe aufbewahrt.

Die Daten werden in pseudonymisierter Form an kooperierende Zentren innerhalb und außerhalb der europäischen Union weitergegeben und zu wissenschaftlichen Zwecken zur weiteren Erforschung der CJK verwendet. Die Weitergabe von Proben und biologischen Materialien erfolgt nur unter Verwendung eines nicht-Personen identifizierenden Codes.

Mir ist bekannt, dass ich das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass dem Patienten oder mir ein Nachteil entsteht. In diesem Fall werden alle bis dahin erhobenen Daten gelöscht und gesammelte Proben stehen nicht weiter für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung.

Ich bevollmächtige die Studienärzte, Kopien der erhobenen Untersuchungen (MRT, EEG, Laboruntersuchungen) aus der durchführenden Klinik zur Einsicht und Archivierung anzufordern und entbinde somit die vor Ort behandelnden Ärzte gegenüber den Studienärzten von ihrer Schweigepflicht.

Ich stimme der Übereignung der biologischen Proben an die Universitätsmedizin Göttingen zu. Dies bedeutet insbesondere, dass ich im Namen des Patienten auf jegliche finanziellen Ansprüche verzichte. In diesem Zusammenhang bin ich darüber informiert worden, dass sich aus dieser Untersuchung keinerlei finanzielle oder sonstige Belastungen oder Verpflichtungen für die Patienten, deren Angehörige oder Versicherer ergeben.

.....  
*Ort, Datum*

.....  
*Unterschrift*

.....  
*Ort, Datum*

.....  
*Unterschrift des aufklärenden Studienarztes*

2. Einwilligungserklärung zur Nutzung angefertigter Bildmaterialien für medizinische Veröffentlichungen:

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : **UMG**  
GÖTTINGEN

Zentrum Neurologische Medizin  
Klinik für Neurologie

Ärztliche Leitung  
Prof. Dr. I. Zerr

37099 Göttingen Briefpost  
Robert-Koch-Str. 40,37075 Göttingen Adresse  
0551/39-66636 Telefon  
0551/39-7020 Fax  
epicjd@med.uni-goettingen.de E-Mail

Robert-Koch-Str. 40,37075 Göttingen Adresse  
0551/39-66636 Telefon  
0551/39-7020 Fax  
epicjd@med.uni-goettingen.de E-Mail

### „EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass das Referenzzentrum für TSE die von meiner Person, bzw. von der mir zur Betreuung gesetzlich anvertrauten Person hergestellten Bildaufnahmen (Kernspintomographie, Computertomographie, Röntgenbilder), sowie krankheitsrelevanten Befunde aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und apparativer Diagnostik bearbeiten und zu wissenschaftlichen Zwecken nutzen dürfen. Zusätzlich erlaube, ich die Nutzung der Daten und Bildaufnahmen im Rahmen medizinischer Veröffentlichungen und Mediengestaltung, insbesondere aber nicht ausschließlich:
  - 1.1. für die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Angehörigen der Heilberufe;
  - 1.2. in mediendidaktischen Fachveranstaltungen;
  - 1.3. in medizinischen, öffentlichen Veranstaltungen und Präsentationen; und/oder
  - 1.4. Veröffentlichung im Internet
2. Die entsprechenden Rechte übertrage ich hiermit der **Universitätsmedizin Göttingen**. Ich verzichte somit auf jegliche Urheberrechte an den Bildaufnahmen.
3. Aus dieser Einverständniserklärung bzw. der Nutzung der Bildaufnahmen und Daten ergibt sich keinerlei Vergütungsanspruch meinerseits gegenüber der **Universitätsmedizin Göttingen**.
4. Ich bin mir bewusst, dass durch die weitere Verbreitung der Aufnahmen und Daten eine weitere Verwendung nicht mehr kontrollierbar sein wird. Die **Universitätsmedizin Göttingen** verpflichtet sich dahingehend nur dazu, das Originalwerk verschlossen im Archiv aufzubewahren.
5. In jedem Fall werden alle persönlichen Daten, die eine Identifizierung ermöglichen könnten, unkenntlich gemacht. Die Daten werden pseudonymisiert gespeichert und nur unter Berücksichtigung des geltenden Datenschutzes zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Ich kann diese Einverständniserklärung jederzeit, ohne Angaben von Gründen, schriftlich zurückziehen.

Ort, Datum

Patientenname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Unterschrift

ggf. Name der  
unterzeichnenden  
Betreuungsperson:“

## **Danksagung**

Hier möchte ich als erstes meiner Doktormutter und Leiterin des Nationalen Referenzzentrums für TSE Frau Professor Dr. I. Zerr danken, ohne die diese Forschungsarbeit und die Forschung zum Thema Prionerkrankungen in Deutschland mit Sicherheit nicht in dieser Form möglich wäre.

Außerdem danke ich Lena Raddaz, die die Auswertung der cMRTs vorgenommen hat.

Weiter möchte ich den Mitarbeiterinnen des Sekretariats des NRZ für TSE danken, die jederzeit bei administrativen und organisatorischen Fragestellungen behilflich waren.

Ich danke den Medizinisch-Technischen Assistenten des Göttinger Prion-Referenzzentrums für die Durchführung von Liquoruntersuchungen.

Und nicht zuletzt möchte ich meinen lieben Kollegen im NRZ, besonders Mareike Laux, Claudia Ponto und Alexander Pracht danken für die gute Zusammenarbeit.

## LEBENS LAUF

Ich wurde am 11. Juni 1986 in Hildesheim geboren. Dort besuchte ich die Grundschule Ochtersum und anschließend das Gymnasium Marienschule Hildesheim. Nach Erlangung meiner Hochschulreife im Jahre 2005 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg und legte dort im September 2007 die erste ärztliche Prüfung ab. Darauf folgend wechselte ich für den klinischen Studienabschnitt an die Georg-August-Universität zu Göttingen. Von September 2009 bis August 2010 studierte ich an der spanischen Universidad de La Laguna.

Mein Praktisches Jahr im Rahmen des Medizinstudiums begann ich im August 2011 in dem Fach Gynäkologie und Geburtshilfe an dem „Hôpital d'Instruction des Armées Omar Bongo Ondimba“, Lehrkrankenhaus der „Université de Sciences et de la Santé“ im gabunischen Libreville sowie am „St. Bernward Krankenhaus“ in Hildesheim, jeweils für zwei Monate. Mein zweites Tertial absolvierte ich in der Inneren Medizin im spanischen „Hospital Universitario de Salamanca“ und im „Hôpital Riviera“ in Vevey, Lehrkrankenhaus der Universität Lausanne in der Schweiz. Mein drittes Tertial in der Chirurgie leistete im „St. Bernward Krankenhaus“ in Hildesheim und im argentinischen „Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti“, Lehrkrankenhaus der „Universidad Nacional de Cuyo“ in Mendoza. Im Mai 2013 beendigte ich erfolgreich mein Studium der Humanmedizin.

Nach meiner Approbation begann ich im August 2013 eine Forschungstätigkeit als Studienärztin im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien (TSE) der Universitätsmedizin Göttingen. In diesem Rahmen begann ich mit der Datenerhebung und dem Verfassen der vorliegenden Promotionsarbeit.

Seit Januar 2016 bin ich als Assistenzärztin im Evangelischen Krankenhaus Weende in der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie beschäftigt.