

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

**Neuropsychologische Profile bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-
Krankheit (CJD) und anderen Demenzen**

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

vorgelegt von
ANNA WIECZOREK
aus
Zory/Polen

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

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

2. Berichterstatterin: PD Dr. med. A. Schneider

3. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Januar 2012

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR.....	IX
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 CERAD – Neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP)	2
1.1.1 Verbale Flüssigkeit „Kategorie Tiere“	3
1.1.2 Boston Naming Test	4
1.1.3 Mini Mental State Examination MMSE	4
1.1.4 Wortliste Gedächtnis	4
1.1.5 Konstruktive Praxis.....	4
1.1.6 Wortliste Abrufen	5
1.1.7 Wortliste Wiedererkennen	5
1.1.8 Konstruktive Praxis Abrufen	5
1.2 Demenzerkrankungen.....	6
1.2.1 Morbus Alzheimer.....	6
1.2.2 Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen	7
1.2.3 Morbus Parkinson.....	8
1.3 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)	9
1.3.1 Die sporadische Variante	9
1.3.2 Familiäre/genetische Prionerkrankungen	10
1.3.3 Letale Familiäre Insomnie (FFI).....	10
1.4 Polymorphismus am PRNP.....	11
1.5 CJD und Neuropsychologie	12
1.6 Fragestellung	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	16

2.1 Die Studie zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit („Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und der neuen Variante der CJK“)	16
2.2 Das untersuchte Patientenkollektiv	19
2.3 Neuropsychologische Testung	22
2.3.1 Einteilung der neuropsychologischen Tests in Indizes	22
2.3.1.1 Memory-Index	22
2.3.1.2 Exekutiv-Index	23
2.3.1.3 Aufmerksamkeits-Index	24
2.3.1.4 Semantik-Index	25
2.3.1.5 Parietal-Index	25
2.4 Statistische Auswertungen	28
3 ERGEBNISSE	29
3.1 Das untersuchte Patientenkollektiv	29
3.1.1 Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	29
3.1.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs	30
3.1.3 Krankheitsdauer bis zur neuropsychologischen Testung in Monaten	31
3.2 Indizes im Vergleich	31
3.2.1 Analyse des Memory-Index	31
3.2.2 Analyse des Aufmerksamkeits-Index	33
3.2.3 Analyse des Exekutiv-Index	35
3.2.4 Analyse des Parietal-Index	37
3.2.5 Analyse des Semantik-Index	39
3.3 Untersuchung der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD auf Signifikanz	41
3.4 CERAD-Testungen der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich	42
3.4.1 Logisches Gedächtnis A	43
3.4.2 Logisches Gedächtnis B	44
3.4.3 Logisches Gedächtnis 2B	46
3.4.4 Wortliste 1	48

3.4.5 Wortliste 2	50
3.4.6 Wortliste 3	52
3.4.7 Wortliste Abrufen	54
3.4.8 Wortliste Wiedererkennen	56
3.5 Untersuchung des Polymorphismus am Codon 129 in Bezug auf die CERAD- Testungen im CJD-Kollektiv	59
3.6 Untersuchung der Altersverteilung aller Patientengruppen in Bezug auf die CERAD-Testung	60
3.7 Untersuchung des Einflusses des Ausbildungsgrades auf die CERAD-Testung	61
3.8 Untersuchung des Einflusses des Geschlechts des Patientenkollektivs auf die CERAD-Testung	61
3.9 Abhängigkeit der Neuropsychologie in Bezug zum Krankheitsstadium am Beispiel des Uhren-Tests (Clock Drawing Test).....	62
4 DISKUSSION	65
4.1 Neuropsychologische Indizes (Memory, Exekutive, Parietal, Aufmerksamkeit und Semantik) der Patientengruppen	66
4.1.1 sCJD und neuropsychologische Indizes	66
4.1.2 Fam.CJD+FFI und neuropsychologische Indizes	68
4.1.3 AD und neuropsychologische Indizes.....	70
4.1.4 M. Parkinson und neuropsychologische Indizes.....	72
4.1.5 Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen und neuropsychologische Indizes.	74
4.2 CERAD-Tests von sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich	75
4.2.1 Logisches Gedächtnis A.....	75
4.2.2 Logisches Gedächtnis B.....	76
4.2.3 Logisches Gedächtnis 2B.....	78
4.2.4 Wortliste 1	79
4.2.5 Wortliste 2	80
4.2.6 Wortliste 3	80
4.2.7 Wortliste Abrufen	81

4.2.8 Wortliste Wiedererkennen	82
4.3 Soziodemographische Faktoren des Patientenkollektivs	83
4.3.1 Geschlechtsverteilung bei den Testungen.....	83
4.3.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs	84
4.3.3 Ausbildungsgrad des Patientenkollektivs	85
4.4 Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus am Codon 129 des PRNP beim CJD-Kollektiv	85
4.4.1 Zusammenhang zwischen Polymorphismus am Codon 129 des PRNP und Neuropsychologie.....	86
5 ZUSAMMENFASSUNG	88
6 ANHANG: Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP des 'Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease'	90
7 LITERATURVERZEICHNIS	112

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Memory-Indizes bei der sCJD, Fam. CJD+FFI, AD, M. Parkinson und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen im Vergleich.....	32
Abb. 2: Aufmerksamkeits-Indizes bei der sCJD, Fam. CJD+FFI, AD, M.Parkinson und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen im Vergleich.....	34
Abb. 3: Exekutive-Indizes bei der sCJD, Fam. CJD+FFI, AD, M. Parkinson und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen im Vergleich.....	36
Abb. 4: Parietal-Indizes bei der sCJD, Fam. CJD+FFI, AD, M. Parkinson und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen im Vergleich.....	38
Abb. 5: Semantik-Indizes bei der sCJD, Fam. CJD+FFI, AD, M. Parkinson und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen im Vergleich.....	40
Abb. 6: Logisches Gedächtnis A bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	43
Abb. 7: Logisches Gedächtnis B bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	45
Abb. 8: Logisches Gedächtnis 2B bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	47
Abb. 9: Wortliste 1 bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	49
Abb. 10: Wortliste 2 bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	51
Abb. 11: Wortliste 3 bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	53
Abb. 12: Wortliste abrufen bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	55
Abb. 13: Wortliste Wiedererkennen bei der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich.....	57

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Phänotypen des Codon-129-Polymorphismus im PRNP.....	12
Tabelle 2: Studien zur Neuropsychologie von FFI und fCJD.....	13
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für das CJK-Netz.....	18
Tabelle 4: Diagnostische Kriterien der sCJD laut DGN-Leitlinien.....	20
Tabelle 5: Diagnostische Kriterien der Variante der CJK (gemäß WHO).....	21
Tabelle 6: Beschreibung der Subtests der CERAD-NP-Testbatterie.....	26
Tabelle 7: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs.....	29
Tabelle 8: Altersverteilung des Patientenkollektivs, getrennt nach Gruppe.....	30
Tabelle 9: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 10: Verteilung der Onsets (Dauer von Erkrankungsbeginn bis zur Testung)des Patientenkollektivs, in Monaten.....	31
Tabelle 11: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Memory-Index in Punkten.....	32
Tabelle 12: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Aufmerksamkeits-Index.....	34
Tabelle 13: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Exekutive-Index in Punkten.....	36
Tabelle 14: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Parietal-Index in Punkten.....	38
Tabelle 15: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Semantik-Index in Punkten.....	40
Tabelle 16: CERAD-Tests im Vergleich mit den Gruppen.....	41
Tabelle 17: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und M. AD für den Test Logisches Gedächtnis A.....	44
Tabelle 18: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis A.....	44

Tabelle 19: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Logisches Gedächtnis B	45
Tabelle 20: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis B	46
Tabelle 21: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Logisches Gedächtnis 2B.....	47
Tabelle 22: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis 2B.....	48
Tabelle 23: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 1	49
Tabelle 24: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste 1.....	50
Tabelle 25: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 2.....	51
Tabelle 26: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste 2.....	52
Tabelle 27: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 3.....	53
Tabelle 28: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste 3.....	54
Tabelle 29: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste Abrufen.....	55
Tabelle 30: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste Abrufen.....	56
Tabelle 31: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste Wiedererkennen.....	57

Tabelle 32: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste Wiedererkennen	58
Tabelle 33: p-Werte für Vergleich des Patientenkollektivs	58
Tabelle 34: Polymorphismus am Codon 129 in Bezug auf das Patientenkollektiv	59
Tabelle 35: Altersverteilung des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung	60
Tabelle 36: Ausbildung des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung	61
Tabelle 37: Geschlecht des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung	62
Tabelle 38: Dauer von Krankheitsbeginn bis zur 1.Testung (Onset) im Zusammenhang mit dem Uhren-Test in Punkten für die einzelnen Patientengruppen	62
Tabelle 39: Verteilung für das Vorkommen der Genotypen am Codon 129 des PRNP in der Normalbevölkerung	86

GLOSSAR

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer-Demenz
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
bzw.	beziehungsweise
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease</i>
CERAD-NP	neuropsychologische Testbatterie
CJD	<i>engl.: Creutzfeldt-Jakob disease</i>
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
cMRT	cerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie
DLB	Demenz mit Lewy-Körperchen, <i>engl.: dementia with lewy-bodies</i>
DWI	Diffusionswichtung
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
et al.	et alii
Fam. CJD	Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
FFI	Letale Familiäre Insomnie, <i>engl.: Fatal Familial Insomnia</i>
FLAIR	<i>engl.: Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i> , Wichtungsart im MRT
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit
hGH	menschliche Wachstumshormone, <i>engl.: human Growth Hormones</i>
J	Jahre
M	Methionin
m.	männlich
M.	Morbus
Max	Maximum
Min	Minimum
M/M	Methionin/Methionin-Polymorphismus des Prion-Protein-Gens

MMSE	Mini Mental State Test
MRT	Magnetresonanztomografie
M/V	Methionin/Valin-Polymorphismus des Prion-Protein-Gens
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NIA	National Institute on Aging
nicht-CJD	AD, Parkinson und Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen zusammengefasst
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Prion	<i>engl.: Proteinaceous Infectious Particle</i>
<i>PRNP</i>	Prion-Protein-Gen
PrP	Prion-Protein
PrP ^C	Physiologisches Prion-Protein, <i>engl: C = cellular</i>
PrP ^{Sc}	Pathologische Isoform des Prion-Proteins, Sc=Scrapie-assoziiert
PSWCs	<i>engl.: Periodic Sharp-Wave-Complexes</i> im EEG
sCJD	<i>engl.: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease</i>
sCJK	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
SPECT	<i>engl.: Single-Photon-Emissions-Computertomography</i>
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
V	Valin
V/V	Valin/Valin-Polymorphismus des Prion-Protein-Gens
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
w.	weiblich
WHO	World Health Organisation

1 EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit werden neuropsychologische Testprofile bei Patienten mit sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) untersucht und mit denen der Letalen Familiären Insomnie (FFI, häufigste genetische Prionerkrankung in Deutschland), der Alzheimer-Demenz (AD), des Morbus Parkinson (PD) sowie denen der Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen verglichen.

Demenzen sind häufige Erkrankungen des hohen Lebensalters und werden durch die bekannte Verschiebung der Alterspyramide in Zukunft noch wichtiger werden. Zu den bekanntesten dementiellen Erkrankungen zählen: Demenz vom Alzheimer Typ, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und Morbus Parkinson mit Demenz. Bei Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen sowie nach akuten Enzephalitiden können kognitive Störungen als Residualsyndrom auftreten. Als häufigste Ursache findet sich die Demenz vom Alzheimer-Typ. Diese ist charakterisiert durch Nervenzell- bzw. Synapsenverlust besonders in der Großhirnrinde und im Hippokampus. Histologisch gesichert wird die Diagnose durch Nachweis größerer Mengen von extrazellulären Amyloidablagerungen und von intrazellulären Neurofibrillen, deren Hauptbestandteil die abnorm phosphorylierte tau Isoform bildet. Als Hauptsymptom findet sich die fortschreitende Demenz.

Bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit handelt es sich um eine übertragbare, zum Tode führende neurodegenerative Erkrankung des ZNS, welche durch die Trias spongiforme Veränderung des Neuropils, Gliose und Nervenzellverlust gekennzeichnet ist und beschreibend als spongiforme Enzephalopathie bezeichnet wird. Pathophysiologisch wird in einem bislang ungeklärten autokatalytischen Prozess das physiologisch in Nervenzellen vorkommende, membranständige Prionprotein in seiner Tertiärstruktur verändert. Diese sogenannte Scrapie-Isoform des Prionproteins (PrPSc) ist kaum abbaubar, akkumuliert im Gehirn und ist im Sinne der Prionhypothese Teil des infektiösen Agens oder gar mit diesem identisch. Die Symptomatik der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zeichnet sich durch motorische Störungen (Myoklonien, Ataxie), Gedächtnisstörungen, Störungen der Wahrnehmung (Halluzinationen) und der Vigilanz, visuelle Störungen und Persönlichkeitsveränderungen, vegetative Störungen und Demenz aus. Das klinische

Bild wird durch den Polymorphismus am Codon 129 des PRNP beeinflusst (MM, MV, VV). Ebenfalls zu den Prionerkrankungen gehört die FFI (fatal familial insomnia, Letale Familiäre Insomnie), welche eine autosomal dominant übertragbare spongiforme Enzephalopathie ist und durch Ein- und Durchschlafstörungen, Myoklonien, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie andere kognitive Symptome gekennzeichnet ist.

Morbus Parkinson entsteht im Wesentlichen durch die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Weiterhin entsteht über eine erhöhte Aktivität der striatopallidalen Schleife eine vermehrte Hemmung der thalamofrontalen Bahnen und der thalamischen Kerne. Die Symptomatik des Morbus Parkinson zeigt sich in den Leitsymptomen Rigor, Tremor und Akinese. Ein weiteres häufiges Symptom insbesondere nach langjährigen Verläufen ist die Demenz.

Ziel der Untersuchung war die Frage, ob eine neuropsychologische Testung in der Phase der Frühdiagnostik eine Abgrenzung der CJD von anderen Krankheitsbildern, die mit kognitiven Störungen einhergehen, ermöglichen kann. In der Literatur liegen dazu nahezu keine Daten vor.

Dazu wurden alle Patientengruppen mit der standardisierten CERAD-Testung untersucht, welche als Instrument zur Erfassung von klinischen und neuropsychologischen Anzeichen einer Demenz dient, und miteinander verglichen. Im Mittelpunkt des Vergleichs steht die Erstellung von neuropsychologischen Indizes anhand der CERAD-Testung und der damit verbundenen Erstellung von neuropsychologischen Profilen der einzelnen Patientengruppen. Des Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen den Testergebnissen und den verschiedenen Genotypen (M/M-, M/V-, V/V-Polymorphismus am Codon 129 des Prion-Proteingens) im CJD-Kollektiv untersucht. Als Datenquelle diente das 'Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und der neuen Variante der CJK', welches seit dem 01.09.2003 in Göttingen etabliert ist.

1.1 CERAD – Neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP)

Das National Institute on Aging (NIA) gründete 1986 in den USA das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD).

Zum Ziel setzte es sich, kurze standardisierte Instrumente zur Erfassung von klinischen und neuropsychologischen Anzeichen einer Demenz vom Alzheimer Typ zu entwickeln. Dadurch sollten Forschungsergebnisse vergleichbar gemacht werden. An den Erhebungen sind in den Vereinigten Staaten 24 klinische Zentren beteiligt, an denen bisher mindestens 1500 Patienten und 500 Kontrollpersonen untersucht wurden. Es finden außerdem jährliche Verlaufsstudien statt (Morris et al. 1989).

Die dort entwickelte neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP erfasst unter anderem Bereiche wie verbales Gedächtnis, Sprache, konstruktive Praxis und Orientierung, also viele Funktionsbereiche, in denen bei der Alzheimer-Demenz Defizite beobachtet werden können (Welsh et al. 1994).

Die Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel hat die neuropsychologische Testbatterie, autorisiert durch CERAD in den USA, für das deutschsprachige Europa übersetzt und validiert.

Sie wurde an einer Stichprobe von 614 altersentsprechenden gesunden, älteren (55-95 Jahre) Personen normiert.

Die CERAD-NP wird seitdem ständig weiterentwickelt. Vor kurzem wurde der Trailmaking Test der Testbatterie hinzugefügt.

Mittlerweile hat sich diese Version der CERAD-NP im ganzen deutschsprachigen Europa als minimales gemeinsames Untersuchungsinstrument etabliert (Sullivan 1996).

Insgesamt besteht die CERAD-NP Testbatterie aus acht verschiedenen Aufgaben, die im Folgenden vorgestellt werden:

1.1.1 Verbale Flüssigkeit „Kategorie Tiere“

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere.

Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und die Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht (Lezak 1995, Isaacs und Kennie 1973, Morris et al. 1989).

1.1.2 Boston Naming Test

Die Probanden sollen 15 Objekte benennen, welche in Form von Bildern dargestellt sind. Die Bezeichnungen der Objekte werden unterschieden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in der amerikanischen Sprache: häufig, mittel, selten. Gezählt wird die Anzahl spontan richtig benannter Objekte.

Damit werden die visuelle Wahrnehmung und das Benennen sowie die Wortfindung erfasst.

In der Originalversion des Boston Naming Tests müssen 60 Strichzeichnungen benannt werden. Die Version in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP ist eine 15 Zeichnungen umfassende Kurzform (Kaplan et al. 1978).

1.1.3 Mini Mental State Examination MMSE

Der MMSE stellt ein weit verbreitetes Screeninginstrument zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dar, mit besonderer Gewichtung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte.

1.1.4 Wortliste Gedächtnis

Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschließend aus dem Gedächtnis frei abrufen. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge nochmals gezeigt und sollen anschließend jeweils wieder frei reproduziert werden. Die maximale Anzahl korrekter Antworten über alle drei Durchgänge beträgt 30.

Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen (Atkinson und Shiffrin 1971, Rosen et al. 1984).

1.1.5 Konstruktive Praxis

Um die visuokonstruktiven Fähigkeiten zu untersuchen, werden die Probanden gebeten, vier Figuren steigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Die maximale Punktzahl ist 11 (Rosen et al. 1984).

1.1.6 Wortliste Abrufen

Die Probanden werden aufgefordert, die zuvor in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter frei zu erinnern. Die maximale Anzahl korrekter Antworten beträgt 10.

Damit wird das verbale episodische Gedächtnis getestet, d.h. es wird geprüft, ob die Probanden neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können.

1.1.7 Wortliste Wiedererkennen

Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden.

Die Aufgabe ermöglicht es zu überprüfen, ob die Probanden von erleichterten Abrufbedingungen profitieren können, und damit zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt (Mohs et al. 1986).

1.1.8 Konstruktive Praxis Abrufen

Zum Schluss werden die Probanden aufgefordert, die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis nochmals zu zeichnen. Die maximale Punktzahl beträgt 11. Damit wird das Gedächtnis der nonverbalen Modalität untersucht.

Zusätzlich können folgende Skalen berechnet werden:

Intrusionen

Als Intrusionen zählen beim Erinnern fälschlicherweise genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren. Berechnet wird die Summe der Intrusionen aus den drei Lerndurchgängen und dem verzögerten Abrufen.

Die Durchführung der Testbatterie erfordert ca. 30-45 Minuten. Bei gesunden älteren Personen kann sich die Durchführungszeit bis auf ca. 20 Minuten reduzieren. Der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben wurde so gewählt, dass eine Untersuchung über den Krankheitsverlauf möglich ist (Morris et al. 1989).

In den USA wurde für die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP eine gute Auswertungsobjektivität, Reliabilität und Validität nachgewiesen (Morris et al. 1988, Morris et al. 1993, Welsh et al. 1992).

Mit der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP wurde somit ein zuverlässiges Instrument für die Demenzabklärung entwickelt. Es erfüllt zum einen die Gütekriterien, zum anderen entspricht es den Anforderungen, die Zec (1993) an eine Testbatterie für die Demenzabklärung stellt: Es werden die für eine Demenzdiagnose zentralen kognitiven Bereiche mit spezieller Gewichtung des Gedächtnisses erfasst und die Gedächtnistests erlauben eine Beurteilung der Lernfähigkeit, des episodischen Gedächtnisses und der Wiedererkennungslleistung.

1.2 Demenzerkrankungen

1.2.1 Morbus Alzheimer

Der Morbus Alzheimer (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auftritt und durch eine progrediente Demenz gekennzeichnet ist. Sie präsentiert sich mit einem sehr langsam fortschreitenden neurodegenerativen Prozess, welcher viele Jahre vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome in limbischen und paralimbischen Gehirnregionen beginnt. Das charakteristische Krankheitsbild der kortikalen Demenz bei AD ist gekennzeichnet durch hochgradigen Gedächtnisverlust, vielfältige Hirnwerkzeugstörungen und massive Einschränkungen der Alltagsbewältigung, wenn der Krankheitsprozess auf die Assoziationszentren des temporalen und parietalen Kortex übergreift (Beyreuther und Masters 1995). Es lässt sich bereits rund fünf bis sieben Jahre vor dem Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung (Prädemenzphase) mithilfe sensitiver neuropsychologischer Verfahren ein Muster kognitiver Störungen erkennen (Linn et al. 1995). Im Verlauf der Demenzerkrankung manifestieren sich immer mehr klinische Symptome. So treten häufig im mittleren Stadium dyspraktische Störungen wie z.B. ideatorische und ideomotorische Apraxie auf (Edwards et al. 1991). Zudem zeigen sich zerebrale Sehstörungen, welche sich in der Unfähigkeit äußern, Gegenstände (visuelle Agnosie) oder Gesichter (Prosopagnosie) zu erkennen. Darüber hinaus kann es zu einer topographischen

Orientierungsstörung kommen, welche dazu führt, dass sich die Patienten zunächst in einer neuen Umgebung, später auch in vertrauten Verhältnissen und zuletzt auch innerhalb der eigenen Wohnung nicht mehr zurechtfinden (Haupt et al. 1991). Zudem entwickeln viele Patienten ein kleinschrittiges, unsicheres Gangbild, welches mit einer nach vorne gebeugten Körperhaltung assoziiert ist (Förstl et al. 1992). Alzheimer-Patienten entwickeln im Spätstadium der Erkrankung typischerweise einen Rigor, zudem können Primitivreflexe ausgebildet werden. Die Patienten werden im Finalstadium bettlägerig und immobil und dadurch anfällig für Infektionen (Franssen et al. 1993), wobei eine Bronchopneumonie die häufigste Todesursache ist (Burns et al. 1990).

1.2.2 Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Das Patientenkollektiv der Gruppe „Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen“ wurde von Patienten mit folgenden Diagnosen gebildet: Hashimoto-Enzephalitis, Autoimmun-Enzephalitis und Multiple Sklerose.

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Neuropathologisch ist die MS durch herdförmige (fokale), entzündlich-entmarkende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust an Axonen und reaktiver Gliose gekennzeichnet. Typische Symptome sind Sehstörungen, Parästhesien und Paresen. Man beobachtet beim längeren Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose auch eine Demenz.

Fünf Fälle einer Hashimoto-Enzephalopathie wurden 1991 von Shaw beschrieben. Alle Patienten wiesen hochtitrige Schilddrüsenantikörper auf; klinisch zeigten sich Verwirrheitszustände, Bewusstseinsveränderungen, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Myoklonien, Tremor und Apoplexie-ähnliche Ereignisse (Shaw et al. 1991). Castillo berichtete über 20 Patienten mit Hashimoto-Enzephalopathie. Die häufigsten Symptome waren: Tremor (80 %), Myoklonien (65 %), Gangstörungen (65 %), Krampfanfälle (60 %) und Schlafstörungen (55 %) (Castillo et al. 2006). In einer Übersichtsarbeit zur Hashimoto-Enzephalitis berichteten Marshall und Doyle folgende Symptom-Häufigkeiten: Tremor (84 %), vorübergehende Sprachstörungen (73 %), epileptische Anfälle (66 %), Somnolenz (63 %), Gangunsicherheit (63 %), Myoklonie (38 %), paranoide Psychosen und visuelle Halluzinationen (36 %) und apoplexieähnliche Episoden (27 %) (Marshall und Doyle 2006).

1.2.3 Morbus Parkinson

Nach der Alzheimer-Krankheit ist der Morbus Parkinson (Parkinson`s disease, PD) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Es sind weltweit über 6 Millionen Menschen betroffen (<http://www.epda.eu.com/>), mit den höchsten Prävalenzen in Nordamerika und Nordeuropa. In Deutschland gibt es etwa 250 000 PD-Patienten. Das Durchschnittsalter der Erkrankung beträgt 61 Jahre, allerdings entwickelt jeder 10. Patient bereits Symptome im Zeitraum zwischen dem 40. Und 50. Lebensjahr. Man bezeichnet ein Erkrankungsalter vor dem 21. Lebensjahr als juvenilen Parkinsonismus (Lowe und Leigh 2002). Für die Erkrankung bestehen keine Geschlechtsunterschiede, die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu (de Rijk et al. 1997). In verschiedenen Studien wird eine Inzidenz zwischen 7 und 19 auf 100 000 Einwohner angegeben (Lowe und Leigh 2002). Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich 13,1 Jahre (Hughes et al. 1993).

Die klinische Symptomatik des idiopathischen M. Parkinson mit Neuronenuntergang in der Substantia nigra und zytoplasmatischen Lewy-Körperchen resultiert vor allem aus dem Fehlen des striatalen Neurotransmitters Dopamin, wenn mehr als 50% der Neurone in der Pars compacta untergegangen sind oder der Dopamingehalt um 70-80% vermindert ist (Bernheimer et al. 1973). Es genügt zur Diagnosestellung, wenn zwei der drei Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigidität und Bradykinese vorliegen. Von den Symptomen manifestiert sich der Tremor in 40-70% der Fälle zuerst (Gibb und Lees 1988), wobei Störungen der Feinmotorik oft als erstes wahrgenommen werden. Rigor und Bradykinesie treten meist zusammen auf und können von den Patienten zunächst als Muskelschwäche oder –steife interpretiert werden. Mit dem Begriff Bradykinesie wird in der Literatur auch die beim Morbus Parkinson auftretende Akinesie (Unfähigkeit, eine Bewegung auszuführen) und Hypokinesie (reduzierte Bewegungsamplitude) eingeschlossen (Rajput und Uitti 1994). Der Gang ist typischerweise kleinschrittig und schlurfend bei fehlender Mitbewegung der oberen Extremitäten. Der Schweregrad korreliert üblicherweise mit dem Verlust an striatalen Neuronen (Agid 1991). Häufig werden auch depressive Verstimmungen bei Parkinson-Patienten beschrieben. Man beobachtet auch kognitive Einschränkungen in bis zu 29% der Fälle (Marttila und Rinne 1976). Bei Parkinson-Patienten, welche eine Demenz aufweisen, ist die Progression der Erkrankung rascher, es treten

häufiger medikamentöse Nebenwirkungen auf und die Wirkung der Medikamente ist häufig stark beeinträchtigt (Hietanen und Teräväinen 1988).

1.3 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)

1.3.1 Die sporadische Variante

Bei der sporadischen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit handelt es sich um eine weltweit auftretende tödlich verlaufende Demenz-Erkrankung, die mit einem Anteil von 90% der Fälle die häufigste Form darstellt. Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) hat eine weltweite Häufigkeit von etwa einem Fall pro Jahr pro einer Million Einwohner, wobei die Betroffenen einen Erkrankungsgipfel um das 70. Lebensjahr zeigen. Eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit konnte bisher nicht beobachtet werden. Der jüngste Patient in Deutschland war 23 Jahre alt, der älteste 88. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 8 Monate mit einem Median von 4,5 Monaten, wobei nur 4% der Fälle länger als 2 Jahre überleben. In der deutschen CJD-Studie ergab sich ein Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern von 2:1 (Poser et al. 1997). Bisher konnte man keine regionale Häufung und keine auslösenden Faktoren der sporadischen CJD ermitteln.

Das typische Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Demenz, Myoklonien und einen charakteristischen EEG-Befund (PSWCs, periodic sharp wave complexes), jedoch besteht große Variabilität bezüglich der anzutreffenden Symptome. Häufig findet man depressive Persönlichkeitsveränderungen, Schlafstörungen und Gewichtsverlust zu Beginn der Erkrankung, vor allem jedoch einen Abbau kognitiver Funktionen wie progredienter Gedächtnisverlust und Desorientiertheit. Neurologische Ausfälle wie zerebelläre Störungen oder kortikale Sehstörungen sind ebenfalls häufig im Anfangsstadium anzutreffen – dabei stehen eine Gangataxie bzw. Gesichtsfeldausfälle im Vordergrund.

Im Krankheitsverlauf stellen sich neben zunehmenden dysarthrischen und aphasischen Störungen häufig Spastizität und Rigidität als Ausdruck einer Beteiligung des pyramidalen und extrapyramidalen Systems ein. Die

charakteristischen Myoklonien, welche häufig zuerst den Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung lenken, finden sich in einem späteren Krankheitsstadium in 80% der Fälle. Im Endstadium der Erkrankung sind die Patienten bettlägerig und akinetisch-mutistisch, die Aspirationspneumonie stellt die häufigste Todesursache dar.

1.3.2 Familiäre/genetische Prionerkrankungen

Ca. 85-90% der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind sporadisch, 10-15% weisen eine Mutation im Gen des Prionproteins auf und 1% der CJD ist iatrogen verursacht. Genetische Prionerkrankungen werden entsprechend ihren Mutationen unterteilt in:

Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Letale Familiäre Insomnie (FFI).

Bei diesen Patienten liegt eine Punktmutation (Insertion oder Deletion) in der n-terminalen Repeatregion des Prionproteingens vor.

1.3.3 Letale Familiäre Insomnie (FFI)

Die Letale Familiäre Insomnie (FFI) zählt wie die genetische CJK (gCJK) und das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) zu den genetischen TSE. Sie werden durch verschiedene Mutationen im Prion-Protein-Gen (*PRNP*) verursacht und autosomal-dominant vererbt (Poser und Zerr 2002). Die genetischen TSE machen, je nach Land, einen Anteil von 1% (in der Schweiz) bis 70% (in der Slowakei) an den humanen TSE aus (Kovács et al. 2005, Ladogana et al. 2005).

Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Krankheit, die durch die Mutation der Aminosäure Aspartat (Asp) in Asparagin (Asn) am Codon 178 des Prion-Proteingens (*PRNP*) auf Chromosom 20 gekennzeichnet ist. Gleichzeitig liegt Methionin (Met) im polymorphen Codon 129 des mutierten Allels vor. Die charakteristischen Merkmale der FFI bestehen in Schlafstörungen (Insomnie), Störungen des autonomen Nervensystems (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperaturregulation), sowie auch Bewegungsstörungen (Ataxie) und progredienter Demenz, die schließlich zum Tode führen. Manifestationsalter, Krankheitsdauer

sowie klinische und neuropathologische Ausprägung sind durchaus heterogen. Das Alter des Erkrankungsbeginns variiert zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr (Harder et al. 2004).

Erstes Symptom sind Ein- und Durchschlafstörungen. In späteren Erkrankungsstadien kommen eine Fehlfunktion des vegetativen Nervensystems (Dysautonomie), Gleichgewichts- und Gangstörungen, Myoklonien (Muskelzuckungen) und Zeichen einer Schädigung der Pyramidenbahn hinzu. Die Betroffenen leiden unter Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen, fortschreitender Demenz mit schweren Persönlichkeitsveränderungen und weiteren kognitiven Symptomen (Montagna et al. 2003). Die Krankheit führt nach etwa einem Jahr zum Tod.

1.4 Polymorphismus am PRNP

Durch die Genanalyse wurden neben den einzelnen Mutationen auch Polymorphismen (Polymorphismus (griech.) = Vielgestaltigkeit) im Prion-Protein erfasst. Es zeigte sich, dass der Polymorphismus am Codon 129 Einfluss auf die klinischen Symptome hat (Parchi et al. 1999). Darüber hinaus konnten zusätzlich zwei verschiedene Typen des Proteinase-K-resistenten Fragments des pathologischen Prionproteins identifiziert werden, welche wahrscheinlich durch unterschiedliche Konformationen hervorgerufen werden. Die beiden PrPsc-Typen, zusammen mit dem Polymorphismus 129, definieren die verschiedenen Phänotypen: M/M-1, M/M-2, M/V-1, M/V-2, V/V-1 und V/V-2 (Zerr et al. 2000, Parchi et al. 1999).

Die drei am häufigsten vorkommenden Phänotypen werden hier im Folgenden dargestellt (Zerr et al. 2000)(Tabelle 1).

M/M-1	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigste Form • Zeigt das typische Bild einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit • Relativ kurze Krankheitsdauer (Median 5 Monate) • Erkrankungsgipfel liegt in der siebten Lebensdekade • Symptome: kortikale Sehstörungen, rasch progrediente Demenz,
-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Myoklonien, pyramidale und extrapyramidale Bewegungsstörungen und seltener Ataxie
V/V-2	<ul style="list-style-type: none"> • Zweithäufigster Typ • Erkrankungsgipfel 62 Jahre • Längere Krankheitsdauer (Median 8 Monate) • Symptome: häufiger Beginn mit einer progredienten Ataxie, dementielle Entwicklung steht nur selten im Vordergrund, obwohl im Verlauf alle Patienten dement werden. • Neuropathologisch sind das Kleinhirn, der Hirnstamm und die tiefen Schichten des Kortex betroffen
M/V-2	<ul style="list-style-type: none"> • Dritthäufigster Typ • Auffällig ist die lange Krankheitsdauer (Median 17 Monate) • In ca. 50% der Fälle steht ein progredient dementieller Verlauf im Vordergrund • Symptome: Ataxie, extrapyramidales Syndrom • Es sind hauptsächlich fokale Kortextbereiche, Basalganglien, Thalamus und Zerebellum betroffen. Neuropathologisch ist dieser Genotyp durch Kuru-Plaques gekennzeichnet.

Tab. 1: Phänotypen des Codon-129-Polymorphismus im PRNP.

M: Methionin, V:Valin

1.5 CJD und Neuropsychologie

Die Neuropsychologie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist noch nicht ausreichend untersucht, es gibt einige wenige Analysen zu diesem Thema.

Bezüglich der neuropsychologischen Analysen bei sCJD sind Studien von Cordery, Zarei und Snowden bekannt. So untersuchte Cordery 10 Fälle von der Variante der CJD- und sCJD-Patienten und stellte eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion und der Aufmerksamkeit fest (Cordery et al. 2005). Auch Zarei erstellte ein

neuropsychologisches Profil eines sCJD-Patienten und beschrieb eine Einschränkung der Gedächtnisfunktion und der Aufmerksamkeit (Zarei et al. 2002). Snowden et al. untersuchten 4 sCJD-Patienten und 2 fCJD-Patienten hinsichtlich der kognitiven Veränderungen (Snowden et al. 2002). Dabei stellten sie sprachliche Beeinträchtigungen sowie eine motorische sowie verbale Perseveration fest, welche sie als neuropsychologisch charakteristisch für sCJD- sowie fCJD-Patienten bezeichneten (Snowden et al. 2002). Zusammenfassend zeigen sCJD-Patienten laut der Studien vor allem Defizite im Gedächtnis sowie in der Aufmerksamkeit.

Studien von Kapur und Hawkins beschäftigen sich mit der Neuropsychologie von vCJD-Patienten. Kapur et al. testeten 24 vCJD-Patienten und stellten eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion, der parietalen Funktion, der exekutiven Funktion sowie der Aufmerksamkeit fest (Kapur et al. 2003). 2009 beschrieb Kapur abermals 11 vCJD-Patienten mit einer beeinträchtigten Gedächtnisleistung sowie parietalen Funktion (Hawkins et al. 2009). Kapur stellte die These auf, dass die Neuropsychologie von CJD-Patienten als diagnostischer Marker für die diagnostische Früherkennung der vCJD genutzt werden sollte (Hawkins et al. 2009). Die Studien zeigen zusammenfassend ein heterogeneres neuropsychologisches Profil der vCJD-Patienten als von sCJD-Patienten. Laut der Studien zeigen die vCJD-Patienten Defizite nicht nur im Gedächtnis und der Aufmerksamkeit, sondern auch in exekutiven und parietalen Funktionen.

Studien von Friedrich, Gallassi, Spacey, Snowden und Pachalska untersuchten die Neuropsychologie von FFI und fCJD (Tabelle 2).

Studien	Patientenkollektiv	Diagnosen	Neuropsychologische Symptome
Friedrich et al. (2008)	57J., m.	FFI	Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und Gedächtnis
Gallassi et al.	7 Patienten	FFI	Beeinträchtigungen in

(1996)			Aufmerksamkeit und Gedächtnis
Spacey et al. (2004)	36J., m. 47J., w.	FFI	Demenz
Snowden et al. (2002)	2 Patienten	fCJD	Verbale und motorische Beeinträchtigungen
Snowden et al. (2002)	4 Patienten	sCJD	Verbale und motorische Beeinträchtigungen
Pachalska et al. (2007)	68J., w.	fCJD	Dysgraphie, Aphasie, organischer Mutismus

Tab. 2: Studien zur Neuropsychologie von FFI und fCJD.

Ältere Studien von Mandell und Kirk, welche noch nicht genau die einzelnen Unterformen der CJD klassifizieren, kamen zu folgenden Ergebnissen: Kirk und Ang beschreiben einen 64-jährigen Mann, welcher an CJD litt (Kirk und Ang 1994). Dieser zeigte innerhalb von drei Tagen nach Krankheitsbeginn eine progressive Broca-Aphasie, welche sich innerhalb von vier Wochen zu einer globalen Aphasie entwickelte (Kirk und Ang 1994). Mandell et al. untersuchten einen 61-jährigen Mann, bei welchem durch Autopsie die CJD-Krankheit festgestellt wurde (Mandell et al. 1989). Während seines Krankheitsverlaufes zeigte der Patient eine progressive Aphasie bei ausbleibender Demenz (Mandell et al. 1989). Es fällt diagnostisch in beiden Studien eine Aphasie auf, welche in den aktuellen Studien eher den FFI-Patienten bzw. sCJD-Patienten zugeschrieben wird.

Systematische Studien liegen leider nicht vor.

1.6 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, anhand der neuropsychologischen Untersuchung der einzelnen Patientengruppen neuropsychologische Profile zu erstellen. Anhand von standardisierten neuropsychologischen Tests wurden CJD-Patienten sowie Patienten mit anderen Demenzen einheitlich getestet. Da die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sowie atypische Demenzen häufig Symptome aus dem psychiatrischen Bereich

sowie immer kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, soll mit vorliegender Arbeit das Ausmaß der neuropsychologischen Auffälligkeiten innerhalb der verschiedenen Patientengruppen untersucht und charakterisiert werden. Des Weiteren ist es interessant, die Patientengruppen daraufhin hinsichtlich ihrer Symptome auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu vergleichen und möglicherweise krankheitsspezifische Profile zu erstellen, welche mithilfe der neuropsychologischen Testung schon in der Frühphase der Diagnostik wichtig werden können. Es wird der Frage nachgegangen, inwiefern das Alter, die Ausbildung oder das Geschlecht Einfluss auf die Symptome der einzelnen Patientengruppen haben bzw. welchen Einfluss der Codon-129-Genotyp bei Patienten mit CJD auf die neuropsychologischen Testprofile hat. Mit der vorliegenden Arbeit wird erstmals mithilfe der CERAD-Testung ein Kollektiv von Patienten mit Prionerkrankungen systematisch getestet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Die Studie zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit („Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und der neuen Variante der CJK“)

Im Folgenden wird beschrieben, wie das „Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob- Krankheit (CJK) und der neuen Variante der CJK“ (**Förderkennzeichen: 01GI030**) aufgebaut ist und die verwendeten Daten erhoben wurden. Seit dem 01.09.2003 wurde an der Universität Göttingen in Zusammenarbeit mit der Universität Erlangen eine Untersuchung durchgeführt, welche sich mit seltenen Ursachen von Demenzen wie CJD und anderen atypisch verlaufenden Demenzen beschäftigt. An das Netz angeschlossen sind 27 Kliniken aus dem norddeutschen Raum, welche Patienten mit Gedächtnisstörungen an die Sprechstunde überweisen. Es werden inzwischen Patienten aus ganz Deutschland aufgenommen. Beim Erstgespräch in der Sprechstunde werden eine ausführliche Anamnese sowie ein körperlicher Untersuchungsbefund erhoben. Des Weiteren wird gemeinsam mit den Patienten ein epidemiologischer Fragebogen ausgefüllt, der von den CJD-Zentren in Großbritannien, Frankreich, Italien, den Niederlanden und Deutschland erarbeitet wurde und einheitlich zur Erfassung der Patientendaten eingesetzt wird. Dieser Fragebogen enthält Fragen zu folgenden Themenkomplexen, welche die möglichen Risikofaktoren aufdecken sollen:

- Krankengeschichte
- Familien- und Umgebungsanamnese
- Geographische Veränderungen
- Berufsanamnese
- Fragen zu Tierkontakten
- Essgewohnheiten.

Des Weiteren wird mit jedem Patienten eine neuropsychologische Testung (u.a. CERAD-Testbatterie) durchgeführt, mit welcher sich die derzeitige Gedächtnis- und Konzentrationsfähigkeit einschätzen lässt.

Die Neuropsychologische Testung enthält folgende Untertests:

- MMST (Mini Mental State Test)
- Boston Naming Test
- Token-Test
- Logisches Gedächtnis A (Wechsler Memory Scale-Revised)
- Logisches Gedächtnis B (Wechsler Memory Scale-Revised)
- Trail Making Test A
- Trail Making Test B
- Mosaik-Test
- Zahlenspanne vorwärts
- Verbale Flüssigkeit
- Logisches Gedächtnis 2A (Wechsler Memory Scale-Revised)
- Logisches Gedächtnis 2B (Wechsler Memory Scale-Revised)
- Uhren-Test (Clock Drawing Test)
- Wortliste Lernen (CERAD 4)
- Konstruktive Praxis (CERAD 5)
- Wortliste Abrufen (CERAD 6)
- Wortliste Wiedererkennen (CERAD 7)
- Konstruktive Praxis Abrufen (CERAD 8).

Des Weiteren erfolgt eine Blutentnahme zum Ausschluss von anderen Erkrankungen. Weitere Untersuchungen wie MRT, SPECT- / PET-Diagnostik werden nach Bedarf durchgeführt.

Die ins Netz eingeschlossenen Patienten werden langfristig betreut. So werden 6 Monate nach dem Erstgespräch die Untersuchungsbefunde (Gedächtnistests,

Blutwerte, ggf. MRT) noch einmal erhoben. Die Patienten werden nach verschiedenen Einschluss- sowie Ausschlusskriterien klassifiziert und je nach dem Ergebnis ins CJK-Netz aufgenommen (Tabelle 3).

Einschlusskriterien	<p>Demenzdauer (< 3Jahre) und psychiatrische Symptome (Halluzination, Wahn, Depression) und bei Demenz mindestens 1, bei psychiatrischen Symptomen mindestens 2 der folgenden Zeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zerebellär • Pyramidal • Extrapyramidal • Unwillkürliche Bewegungen (Chorea, Athetose, Ballismus, Dystonie) • Myoklonien • Dysästhesien • Akinetischer Mutismus • Zusätzliche Symptome: • Gangstörungen • Sprachstörungen
Ausschlusskriterien	<p>Sekundäre Demenzen Assoziiert mit neurologischen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strukturelle Läsionen: Normaldruckhydrozephalus, Subdurales Hämatom, Hirntumor, Postkontusionelles Syndrom • Assoziiert mit systematischen Erkrankungen: • Malnutrition: Vitamin-B12 – Mangel, Folsäure, Pellagra, Thiaminmangel • Endokrine Störungen: Hypo-/Hyperthyreoidismus, Hypoparathyreoidismus, Nebennierenerkrankungen,

	<p>Insulinom,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Erkrankungen: systematischer Lupus erythematosus, Vaskulitis, Sarkoidose • Infektiöse Erkrankungen: chron. Meningitis (Tbc, Pilze, Parasiten), Hirnabszess, Neurolyues, M. Whipple, Lyme-Erkrankung, AIDS • Alkoholische Demenz: primäre alkoholische Demenz • Andere: COPD, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Schlafmangel, limbische Enzephalitis, Bestrahlung, Hypoxie, Dialyse • Intoxikation, metabolisch: Intoxikation (Tranquillanzien, Antidepressiva, narkotische Analgetika, Antihypertensiva, Cimetidin, Digoxin usw.) <p>Elektrolytentgleisung</p> <p>Chemische Vergiftung</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychiatrische Erkrankungen: Depression, late-onset Schizophrenie, Manie, wahnhaftige Erkrankungen
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien für das CJK-Netz (modifiziert nach Piccini et al. 1998).

2.2 Das untersuchte Patientenkollektiv

Im Folgenden wurden insgesamt 124 Personen, die sich erstmals in der Demenz-Sprechstunde der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Göttingen vorstellten, in die Studie eingeschlossen. Die hier untersuchte Stichprobe bestand aus 43 Patienten, bei denen eine vollständige neuropsychologische Testung vorlag. Das Alter der Patienten lag zwischen 30 und 86 Jahren, davon waren 22 Frauen und 21 Männer. Im Verlauf wurden folgende Diagnosen gestellt:

Sporadische CJD	(n=14)
Familiäre CJD+FFI	(n=8)
M. Alzheimer	(n=8)

M. Parkinson und Demenz	(n=5)
Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen	(n=8).

Das Patientenkollektiv der Fam. CJD+FFI-Patienten setzt sich aus 6 FFI-Patienten und 2 fCJD-Patienten zusammen. Die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen setzen sich aus 3 Patienten mit einer Hashimoto-Enzephalitis, 3 Patienten mit einer Autoimmun-Enzephalitis, 1 Patient mit einer Multiplen Sklerose und 1 Patientin mit einer Drogen-induzierten Vaskulitis zusammen. Die Diagnosen wurden anhand etablierter Kriterien gestellt (Tabellen 4 und 5).

Klinische Klassifikationskriterien der sporadischen CJD

(WHO-Überwachungskriterien)

	Klinische Klassifikationskriterien der sCJD
Wahrscheinlich:	<ul style="list-style-type: none"> • Progressive Demenz und • mindestens 2 der folgenden klinischen Erscheinungen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Myoklonus 2. Visuelle oder zerebelläre Symptome 3. Pyramidale/extrapyramidale Störungen 4. Akinetischer Mutismus <p>Technische Zusatzuntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG oder • Nachweis der Proteine 14– 3– 3 im Liquor bei Krankheitsdauer < 2 Jahren <p>Hyperintense Basalganglien im MRT*</p>
Möglich:	<ul style="list-style-type: none"> • Progressive Demenz < 2 Jahre und • 2 der oben genannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch • kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG bzw.

	<ul style="list-style-type: none"> • keine Liquoruntersuchung oder negativer 14– 3– 3-Befund
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tab. 4: Diagnostische Kriterien der sCJD laut DGN-Leitlinien (2008).

* Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn

Diagnostische Kriterien der Variante der CJK (gemäß WHO)

Diagnostische Kriterien der vCJK	<ul style="list-style-type: none"> • I a) Fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung b) Krankheitsdauer > 6 Monate c) Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin d) Kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache e) Kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung • II a) Psychiatrische Symptome früh im Verlauf* b) Persistierende schmerzhafte Dysästhesien c) Ataxie d) Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie e) Demenz • III a) Keine periodischen scharfen Wellen im EEG bzw. kein EEG b) Signalanhebungen im posterioren Thalamus („pulvinar sign“) im MRT • IV a) Tonsillenbiopsie positiv**
Sicher:	I a) und neuropathologische Bestätigung einer CJK
Wahrscheinlich:	I und 4/5 von II und III a) und III b) oder I und IV a)

Möglich:	I und 4/5 von II und III a)
-----------------	-----------------------------

Tab. 5: Diagnostische Kriterien der Variante der CJK laut DGN-Leitlinien (2008).

** Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJK-typischem EEG, aber sie mag hilfreich sein in Verdachtsfällen mit klinischen Symptomen, die mit CJK vereinbar sind, ohne dass im MRT ein bilaterales "pulvinar sign" zu sehen ist.

2.3 Neuropsychologische Testung

Anhand der neuropsychologischen Testung der verschiedenen Patientengruppen werden neuropsychologische Profile erstellt. Die einzelnen Tests setzen sich aus mehreren Untertests zusammen, welche im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

2.3.1 Einteilung der neuropsychologischen Tests in Indizes

In Zusammenarbeit mit einem Statistiker wurden die neuropsychologischen Tests in Indizes eingeteilt. Die einzelnen Indizes fassen die Untertests zusammen, welche für den einzelnen Bereich typisch sind. So fasst beispielsweise der Memory-Index alle Gedächtnis-Tests zusammen.

Die neuropsychologischen Indizes werden eingeteilt in den Memory-Index, den Exekutiv-Index, den Aufmerksamkeits-Index, den Semantik-Index und den Parietal-Index.

2.3.1.1 Memory-Index

Der Memory Index wird gebildet als Summe der erreichten Punktzahlen aus den Spätabrufen von Logischem Gedächtnis (Logisches Gedächtnis 2A und Logisches Gedächtnis 2B), CERAD-Wortliste1, Wortliste2 und Wortliste 3 und konstruktiver Praxis.

Der Memory-Index fasst alle Tests zusammen, welche die Gedächtnisfunktion untersuchen. In neueren Gedächtnismodellen (Baddeley 2010, Rosenbaum et al. 2005, Squire et al. 1993) wird das Gedächtnis in verschiedene Gedächtnissysteme unterteilt. Das Gedächtnis wird chronologisch in ein Arbeitsgedächtnis (auch als Kurzzeit- oder Primärgedächtnis bezeichnet) und ein Langzeitgedächtnis gegliedert. Das Arbeitsgedächtnis ist ein Speicher begrenzter Kapazität, welcher im Sekundenbereich Informationen, die für das Halten und Manipulieren anderer

Informationen benötigt werden, speichert. So benötigt man den Arbeitsspeicher für das Kopfrechnen, das Verstehen eines Satzes oder das kurzfristige Behalten einer Telefonnummer. Es verfügt über eine begrenzte Kapazität von 7 ± 2 Informationseinheiten, die auch Chunks genannt werden (Miller 1956).

Das Langzeitgedächtnis hat eine praktisch unbegrenzte Kapazität und speichert Informationen von Minuten bis zu mehreren Jahrzehnten (Schuri 2000). Man bezeichnet die schon während längerer Zeit repräsentierte Information als Altgedächtnis. Das Langzeitgedächtnis wird inhaltlich in ein deklaratives (oder explizites) Gedächtnis und ein nicht-deklaratives (oder implizites) Gedächtnis unterteilt. Das deklarative Gedächtnis speichert Inhalte und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. Das deklarative Gedächtnis wird in zwei Bereiche unterteilt: das semantische Gedächtnis und das episodische Gedächtnis. Das episodische Gedächtnis umfasst die Erinnerung an persönliche Erlebnisse, die in einem räumlich-zeitlichen Kontext stehen. Das semantische Gedächtnis beinhaltet kontextunabhängige Wissensinhalte, wie z.B. den Wortschatz und bereichsspezifisches Wissen. Im nicht-deklarativen (prozeduralen) Gedächtnis werden Fertigkeiten, Erwartungen, Verhaltensweisen und die Ergebnisse von Konditionierungsvorgängen und Priming gespeichert (Calabrese 2000).

2.3.1.2 Exekutiv-Index

Dieser wird als Summe der erreichten Punktzahlen von Wortflüssigkeit (Tiere), TMT B und Abruf der CERAD-Wörter (Wortliste Abruf) und Mosaiktest gebildet.

Die exekutiven Funktionen sind ein Sammelbegriff für alle mentalen Prozesse höherer Ordnung, die einem Individuum planmäßiges, zielgerichtetes und effektives Handeln ermöglichen. Dies umfasst Funktionen wie Antizipation, Planung, Handlungsinitiierung, Sequenzierung und Zielüberwachung, Koordinierung von Informationen und Prozessen sowie kognitive Flexibilität (Kessler und Kalbe 2000, Matthes von Cramon und von Cramon 2000). Die exekutiven Funktionen sind auch an inhibitorischen Mechanismen beteiligt, d.h. sie helfen, auf handlungsrelevante Informationen zu fokussieren, und hemmen für eine bestimmte Handlungssituation unangemessene Reaktionen.

Die bekanntesten neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen sind der Trail Making Test, der Wisconsin Card Sorting Test (Grant und

Berg 1948, Nelson 1976), Tests zur Konzeptbildung und verbale Flüssigkeitsaufgaben.

2.3.1.3 Aufmerksamkeits-Index

Der Aufmerksamkeits-Index wird gebildet als Summe der erreichten Punktwerte von Digit Span (vorwärts) und dem ersten Lerndurchgang der CERAD-Wörter (Wortliste1) (entspricht der Erfassungsspanne für Wörter).

Die Aufmerksamkeit ist ein vielschichtiges kognitives System, welches sich aus verschiedenen Subsystemen zusammensetzt. Perry und Hodges teilten in ihrer Studie 1999 die Aufmerksamkeit in die Bereiche selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit ein.

Die selektive Aufmerksamkeit umfasst die Fähigkeit, auf relevante Reize zu reagieren und sich nicht durch irrelevante Reize ablenken zu lassen. Dies beinhaltet zum einen, aus einer Fülle von Informationen die wichtigen Reize zu erkennen und auszuwählen, und zum anderen, Störreize und Distraktoren herauszufiltern und zu unterdrücken (Sturm und Zimmermann 2000, Perry und Hodges 1999). Erfasst wird die selektive Aufmerksamkeit in der Regel mit Wahl-Reaktions-Aufgaben. Als Papier- und Bleistifttests haben sich Durchstreichtests bewährt: dabei müssen in Störreize eingebettete Buchstaben oder Zeichen erkannt und markiert werden, meist während einer befristeten Zeitdauer.

Unter Daueraufmerksamkeit versteht man die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit bewusst und willentlich über längere Zeit aufrechtzuerhalten und dabei auf eine bestimmte Aufgabe zu fokussieren (Sturm und Zimmermann 2000). Die Daueraufmerksamkeit wird meist mit computergestützten Verfahren untersucht. Verlangt wird in diesen die längerfristige Beobachtung von Reizkonfigurationen, wobei auf bestimmte Reizkonfigurationen eine Reaktion verlangt wird.

Die geteilte Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf mehrere Dinge gleichzeitig zu richten. Dabei können zwei Hauptformen unterschieden werden (Perry und Hodges 1999): bei der ersten Form müssen mehrere Merkmale eines Reizes oder mehrere Reize gleichzeitig beachtet werden, was entweder zu geringerer Genauigkeit oder höherer Reaktionszeit führt. Bei der zweiten Form, den sogenannten Dual-Task-Aufgaben, müssen zwei Aufgaben zunächst einzeln nacheinander und anschließend simultan ausgeführt werden. Im Vergleich zur

Leistung beim Bearbeiten der einzelnen Aufgaben zeigen Probanden beim gleichzeitigen Ausführen der zwei Aufgaben eine Leistungsminderung.

2.3.1.4 Semantik-Index

Dieser wird als Summe der erreichten Punkte von Boston-Naming Test (Kurzversion mit 15 Items) und Sofortabruf Logisches Gedächtnis A und B (das allerdings auch noch stark von der Aufmerksamkeitsspanne und dem episodischen Gedächtnis abhängt) gebildet.

Die sprachlichen Fähigkeiten werden meist unterteilt in Sprachverständnis und Sprachproduktion. Beide Fähigkeiten bleiben vom früheren bis zum höheren Erwachsenenalter ziemlich konstant. Dies rührt daher, dass der sprachlichen Kommunikation zugrundeliegende Voraussetzungen wie das Vokabular, das lexikalische Wissen, das semantische Netzwerk und das prozedurale Wissen über den Gebrauch linguistischer Regeln auch im höheren Lebensalter erhalten bleiben (Kempler und Zelinski 1994, Light und Lavoie 1993, Schaie 1994).

Die Semantik wird mit Aufgaben zum konfrontativen Benennen neuropsychologisch erfasst. Dabei zeigt man den Probanden Gegenstände oder Abbildungen von Gegenständen und fordert sie auf, diese zu benennen. Auch mit Aufgaben der verbalen Flüssigkeit können die Schwierigkeiten beim Abrufen von Wörtern aus den lexikalisch-semantischen Wissensstrukturen festgestellt werden. Bei diesen Aufgaben müssen innerhalb eines beschränkten Zeitraums, meist während einer oder drei Minuten, Wörter nach einem bestimmten Kriterium aufgezählt werden. Bei der semantischen Flüssigkeit sollen Wörter genannt werden, die zu einer festgelegten Kategorie (z.B. Tiere) gehören. Bei der phonematischen Flüssigkeit müssen Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufgezählt werden.

2.3.1.5 Parietal-Index

Der Parietal-Index wird gebildet als Summe der erreichten Punkte von konstruktiver Praxis und TMT A und dem Mosaiktest.

Die parietalen Funktionen umfassen visuospatiale Fähigkeiten, welche es ermöglichen, Objekte anhand einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis zu zeichnen, die räumlichen Proportionen zwischen verschiedenen Objekten abzuschätzen und Stadtpläne oder Straßenkarten zu lesen und zu benutzen (Woodruff-Pak 1997).

Diese Fähigkeiten werden gewöhnlich mit visuellen Perzeptionsaufgaben wie dem Erkennen fragmentierter oder eingebetteter Bilder und mit visuokonstruktiven Aufgaben wie dem Abzeichnen von Figuren getestet.

Einen Überblick über die einzelnen Subtests der CERAD-NP-Testbatterie gibt die Tabelle 6.

Subtest	Kognitiver Bereich	Aufgabe des Probanden
1. Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“	Verbale Produktionsfähigkeit. Exekutive Funktionen Kognitive Flexibilität Semantisches Gedächtnis	Aufzählung von so vielen verschiedenen Tieren wie möglich innerhalb einer Minute Maximale Punktzahl: unbegrenzt
2. modifizierter Boston Naming Test	Wortfindung und -benennung Visuelle Wahrnehmung	Richtige Benennung von 15 Zeichnungen Maximale Punktzahl: 15
3. Mini-Mental-Status-Test	Allgemeines kognitives Funktionsniveau Screening	Beantwortung bzw. Bearbeitung von 30 Fragen und Aufgaben aus verschiedenen kognitiven Bereichen (Orientierung, Gedächtnis, Sprache, konstruktive Praxis etc.) Maximale Punktzahl: 30
4. Wortliste Gedächtnis	Verbales Gedächtnis (unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen,	Lautes Vorlesen von 10 gedruckten Wörtern mit anschließender freier

	nicht assoziierten verbalen Informationen)	Reproduktion Drei Durchgänge mit den gleichen Wörtern, jedoch jeweils in unterschiedlicher Reihenfolge Maximale Punktzahl: pro Durchgang 10, alle Durchgänge 30
5. Konstruktive Praxis	Visuokonstruktive Fähigkeiten	Genaueres Abzeichnen von vier Figuren mit steigender Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) Maximale Punktzahl: 11
6. Wortliste Abrufen	Verbales Gedächtnis (verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion)	Freie Reproduktion der in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter Maximale Punktzahl:10
7. Wortliste Wiedererkennen	Verbales Gedächtnis (verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition, Abruf vs. Speicherdefizite)	Unterscheidung der 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren Maximale Punktzahl:20 (10 richtig wiedererkannte und 10 richtig zurückgewiesene Wörter)
8. Konstruktive Praxis Abrufen	Nonverbales Gedächtnis (verzögerte figurale Merkfähigkeit, freie	Zeichnen der zuvor abgezeichneten Figuren (Aufgabe 5) aus dem

	Reproduktion)	Gedächtnis Maximale Punktzahl:11
--	---------------	-------------------------------------

Tab. 6: Beschreibung der Subtests der CERAD-NP-Testbatterie.

2.4 Statistische Auswertungen

Die Antworten der einzelnen CERAD-Tests wurden zwischen den Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Anschließende Paarvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test gemacht.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=5\%$ gewählt. Alle Analysen wurden mit Statistica (Version 6.0, StatSoft) vorgenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Das untersuchte Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten werden anhand ihrer Diagnose in verschiedene Gruppen eingeteilt und hinsichtlich ihrer Unterschiede miteinander verglichen.

Die einzelnen Gruppen werden noch einmal dargestellt:

Sporadische CJD	(n=14, 33%)
Familiäre CJD+FFI	(n=8, 19%)
AD	(n=8, 19%)
M. Parkinson mit Demenz	(n=5, 12%)
Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen	(n=8, 19%).

3.1.1 Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

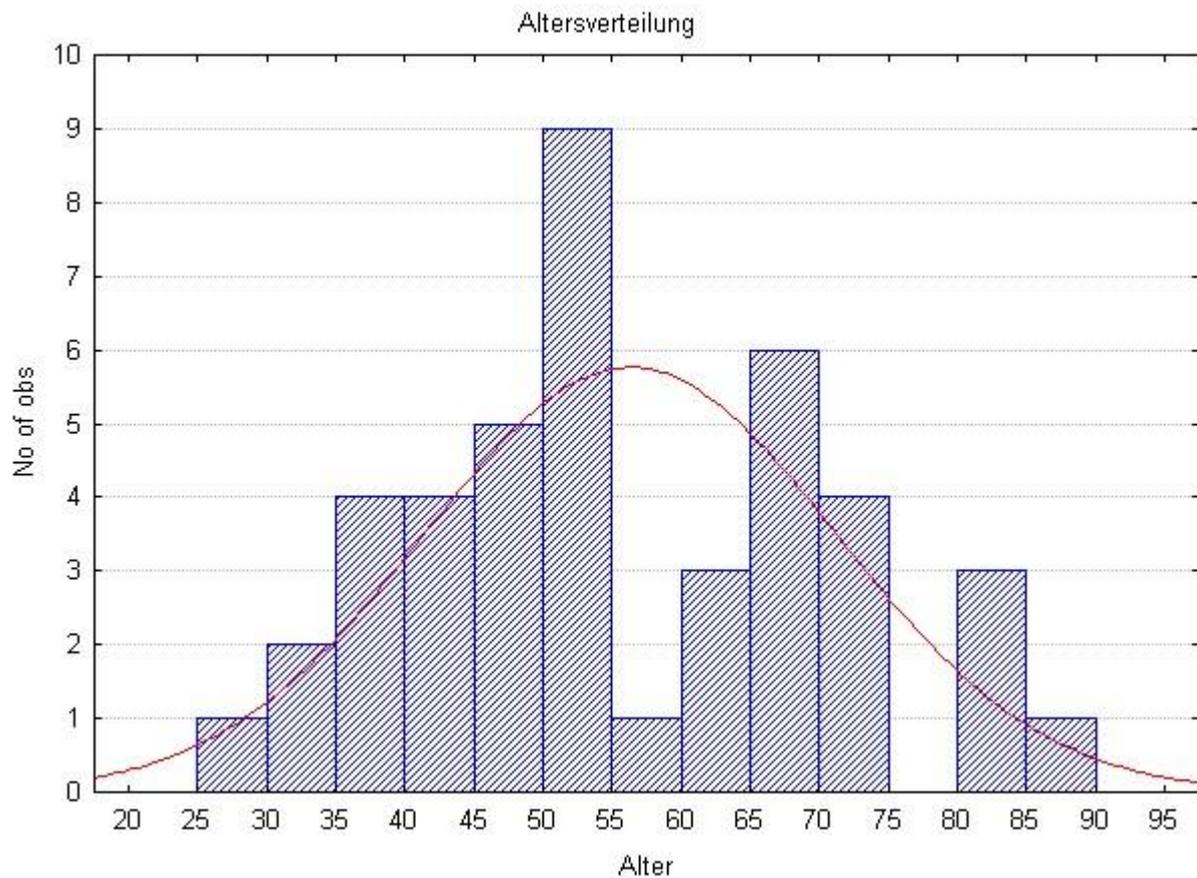
Patientenkollektiv	Weiblich	Männlich
sCJD	10 (71%)	4 (29%)
Fam.CJD+FFI	3 (38%)	5 (62%)
AD	4 (50%)	4 (50%)
M.Parkinson mit Demenz	1 (20%)	4 (80%)
Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen	4 (50%)	4 (50%)

Tab. 7: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs.

3.1.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Alter	sCJD	Fam.CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Minimum	30	38	46	34	32
Maximum	74	53	86	74	75
Median	55	44,5	70,5	66	54,5

Tab. 8: Altersverteilung des Patientenkollektivs, getrennt nach Gruppe.



Tab.9: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

3.1.3 Krankheitsdauer bis zur neuropsychologischen Testung in Monaten

Onset	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS- Erkrankungen
Minimum	6	3	6	2	3
Maximum	16	18	50	102	13
Median	13,2	6,9	19	40,8	8,4

Tab. 10: Verteilung der Onsets (Dauer vom Erkrankungsbeginn bis zur Testung des Patientenkollektivs), in Monaten.

3.2 Indizes im Vergleich

3.2.1 Analyse des Memory-Index

Tests, welche besonders spezifisch für die Gedächtnisfunktion sind, wurden für die Analyse zusammengefasst.

Zu diesen Tests gehören:

- **Wortliste 1**
- **Wortliste 2**
- **Wortliste 3**
- **Konstruktive Praxis**
- **Logisches Gedächtnis 2A**
- **Logisches Gedächtnis 2B.**

Die erreichten Werte in diesen Tests wurden addiert und für die Gruppen 1-5 zusammengefasst und als Boxplot dargestellt.

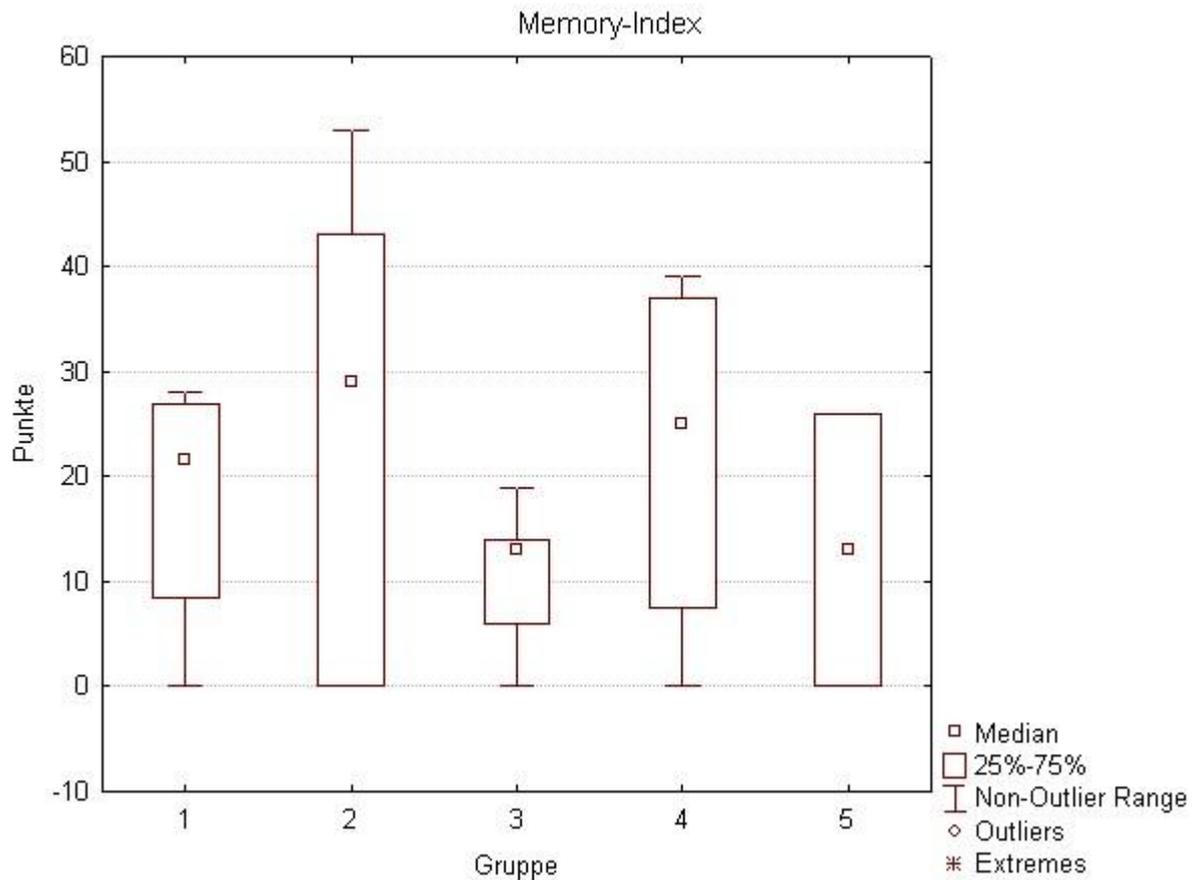


Abb. 1: Memory-Indizes bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8), AD (n=8), M. Parkinson mit Demenz (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Gruppe 4: M. Parkinson mit Demenz

Gruppe 5: Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Memory-Index	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Normwert	91	91	91	91	91
MD	22	29	13	25	13
MW	18	22	11	22	13
Max	28	53	19	39	26

Min	0	0	0	0	0
Spannweite	28	53	19	39	26
Std.abw.	12.76	22.37	6.22	18.17	18.38

Tabelle 11: Normwert (maximal zu erreichende Punktzahl), MD (Median), MW (Mittelwert), Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Memory-Index in Punkten.

Der Median der AD-Patienten weist den niedrigsten Wert im Vergleich zu den anderen Gruppen auf. Einen höheren Memory-Index haben die sCJD-Patienten und die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen erreicht, während die Fam. CJD+FFI-Patienten und die Patienten mit M. Parkinson mit Demenz laut der Beobachtung die beste Gedächtnisfunktion zeigten.

3.2.2 Analyse des Aufmerksamkeits-Index

Es wurden Tests, welche spezifisch für die Aufmerksamkeit sind, für die Analyse zusammengefasst und miteinander verglichen.

Zu diesen Tests gehören:

- **Digit Span**
- **Wortliste 1.**

Die erreichten Werte in diesen Tests wurden addiert und für die Gruppen 1-5 zusammengefasst und als Boxplot dargestellt.

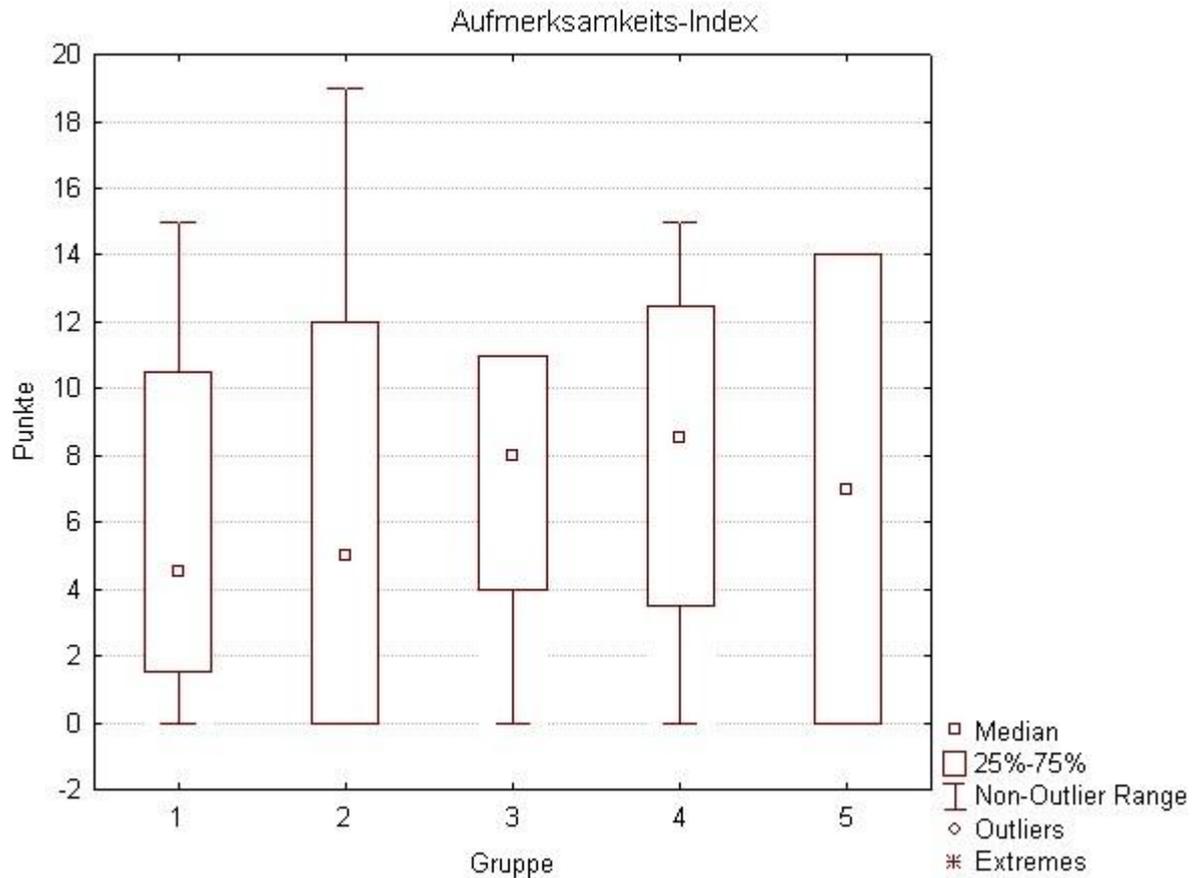


Abb. 2: Aufmerksamkeit-Indizes bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8), AD (n=8), M. Parkinson mit Demenz (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Gruppe 4: M. Parkinson mit Demenz

Gruppe 5: Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Aufmerksamkeits-Index	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Normwert	22	22	22	22	22
MD	4.5	5	8	9	7
MW	6	7	7	8	7
Max	15	19	11	15	14

Min	0	0	0	0	0
Spannweite	15	19	11	15	14
Std.abw.	6.48	7.39	4.10	6.27	9.90

Tabelle 12: Normwert (maximal zu erreichende Punktzahl), MD (Median), MW (Mittelwert), Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Aufmerksamkeits-Index in Punkten.

Im Aufmerksamkeits-Index fanden sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede, wobei die Fam.CJD+FFI-Patienten und die Patienten mit M. Parkinson mit Demenz die beste Aufmerksamkeit zeigten.

3.2.3 Analyse des Exekutiv-Index

Es wurden Tests, welche spezifisch für die exekutiven Funktionen sind, für die Analyse zusammengefasst und miteinander verglichen.

Zu diesen Tests gehören:

- **Abruf Wortliste**
- **Wortflüssigkeit**
- **Mosaik-Test.**

Die erreichten Werte in diesen Tests wurden addiert und für die Gruppen 1-5 zusammengefasst und als Boxplot dargestellt.

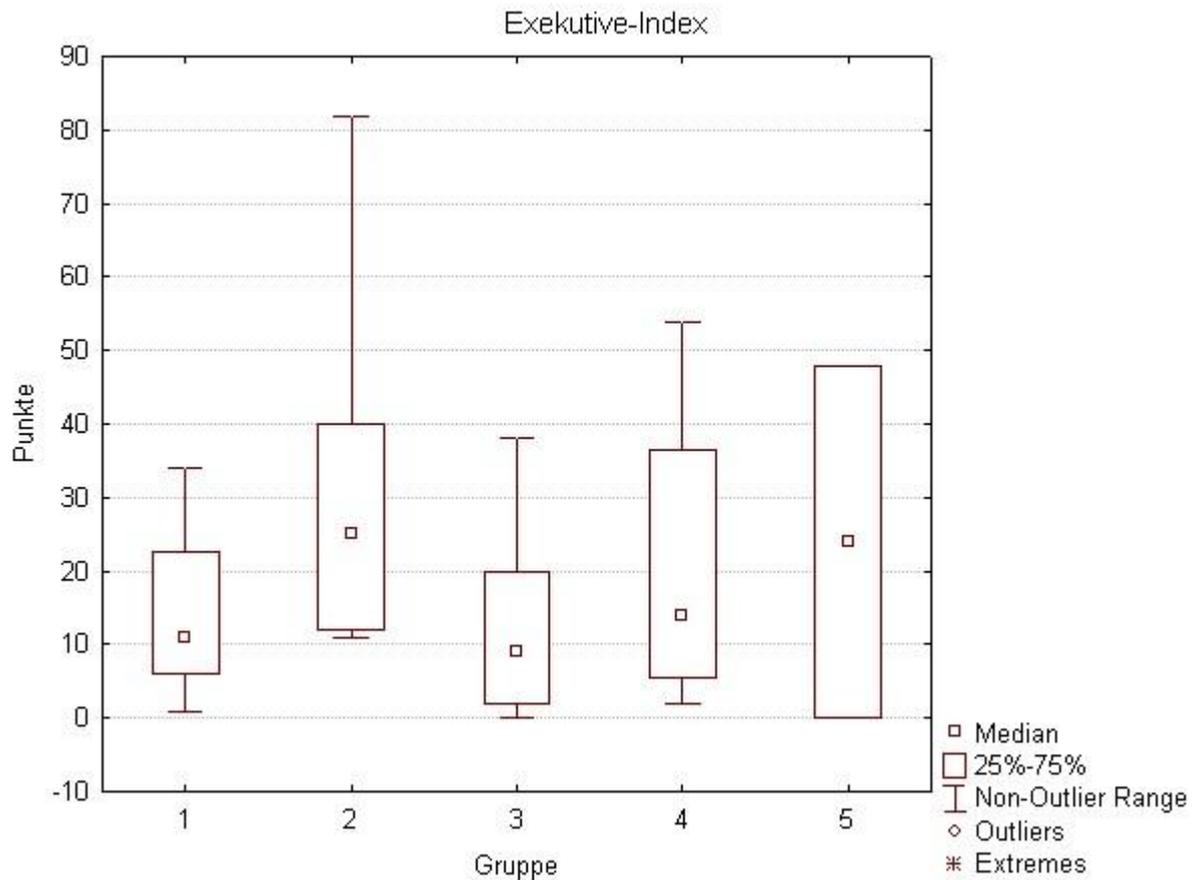


Abb. 3: Exekutive-Indizes bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8), AD (n=8), M. Parkinson mit Demenz (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Gruppe 4: M. Parkinson mit Demenz

Gruppe 5: Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Exekutive-Index	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Normwert	86	86	86	86	86
MD	11	25	9	14	24
MW	14	31	13	21	24

Max	34	82	38	54	48
Min	1	11	0	2	0
Spannweite	33	71	38	52	48
Std.abw.	13.99	25.42	13.29	23.08	33.94

Tabelle 13: Normwert (maximal zu erreichende Punktzahl), MD (Median), MW (Mittelwert), Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Exekutive-Index in Punkten.

Die sCJD-Patienten und die AD-Patienten wiesen im Exekutiv-Index auffallend niedrige Werte auf, während der Median der Fam. CJD+FFI-Patienten, der Patienten mit M. Parkinson mit Demenz und der Patienten mit Immunvermittelten ZNS- Erkrankungen zwischen 14-25 Punkten lag.

3.2.4 Analyse des Parietal-Index

Es wurden Tests, welche spezifisch für die parietale Funktion sind, für die Analyse zusammengefasst und miteinander verglichen.

Zu diesen Tests gehören:

- **Mosaik-Test**
- **Konstruktive Praxis.**

Die erreichten Werte in diesen Tests wurden addiert und für die Gruppen 1-5 zusammengefasst und als Boxplot dargestellt.

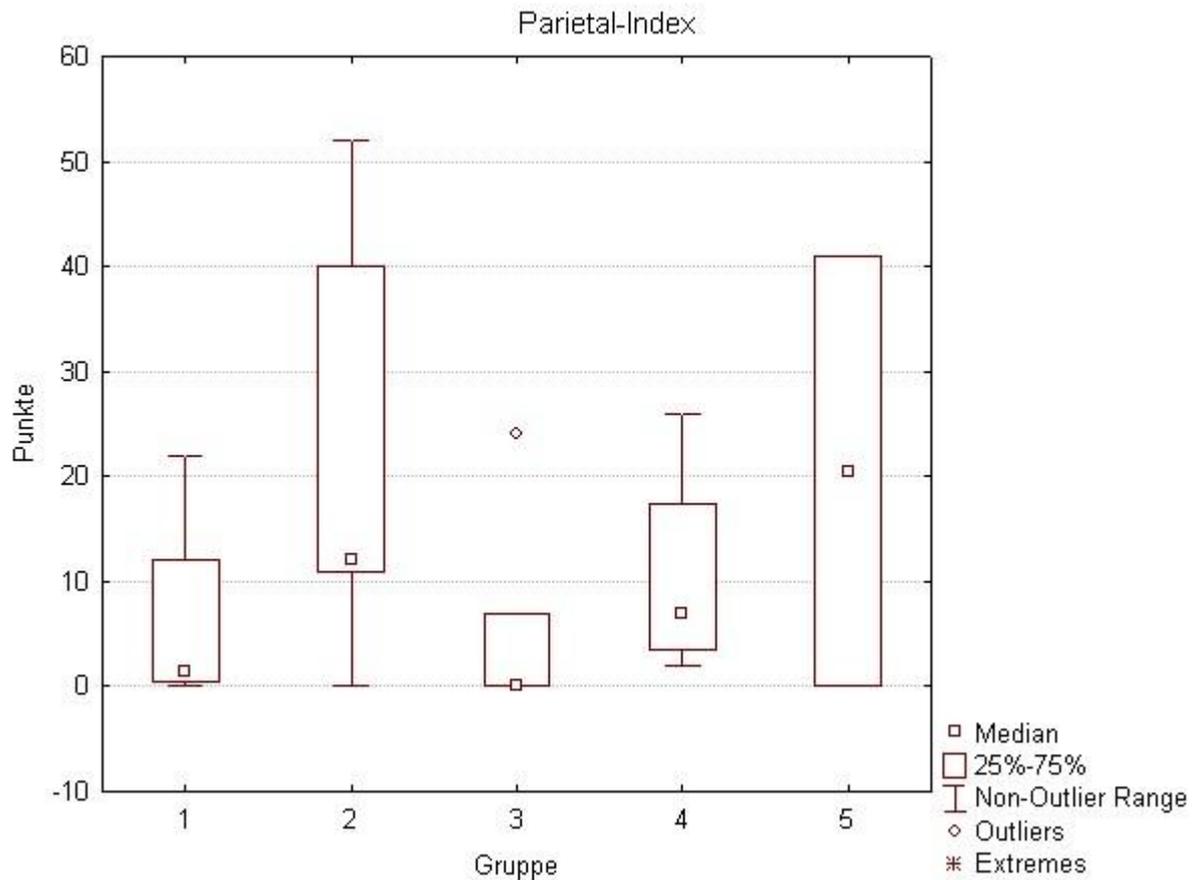


Abb. 4: Parietal-Indizes bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8), AD (n=8), M. Parkinson mit Demenz (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Gruppe 4: M. Parkinson mit Demenz

Gruppe 5: Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Parietal-Index	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Normwert	62	62	62	62	62
MD	1.5	12	0	7	21
MW	6	20	4	11	21
Max	22	52	24	26	41

Min	0	0	0	2	0
Spannweite	22	52	24	24	41
Std.abw.	10.53	18.70	9.02	10.72	28.99

Tabelle 14: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Parietal-Index in Punkten.

Beim Parietal-Index fällt die sehr niedrige Lage des Medians der AD-Patienten auf, während die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen den höchsten Median zeigen.

3.2.5 Analyse des Semantik-Index

Es wurden Tests, welche spezifisch für die Semantik sind, für die Analyse zusammengefasst und miteinander verglichen.

Zu diesen Tests gehören:

- **Boston Naming Test**
- **Sofortabruf Logisches Gedächtnis.**

Die erreichten Werte in diesen Tests wurden addiert und für die Gruppen 1-5 zusammengefasst und als Boxplot dargestellt.

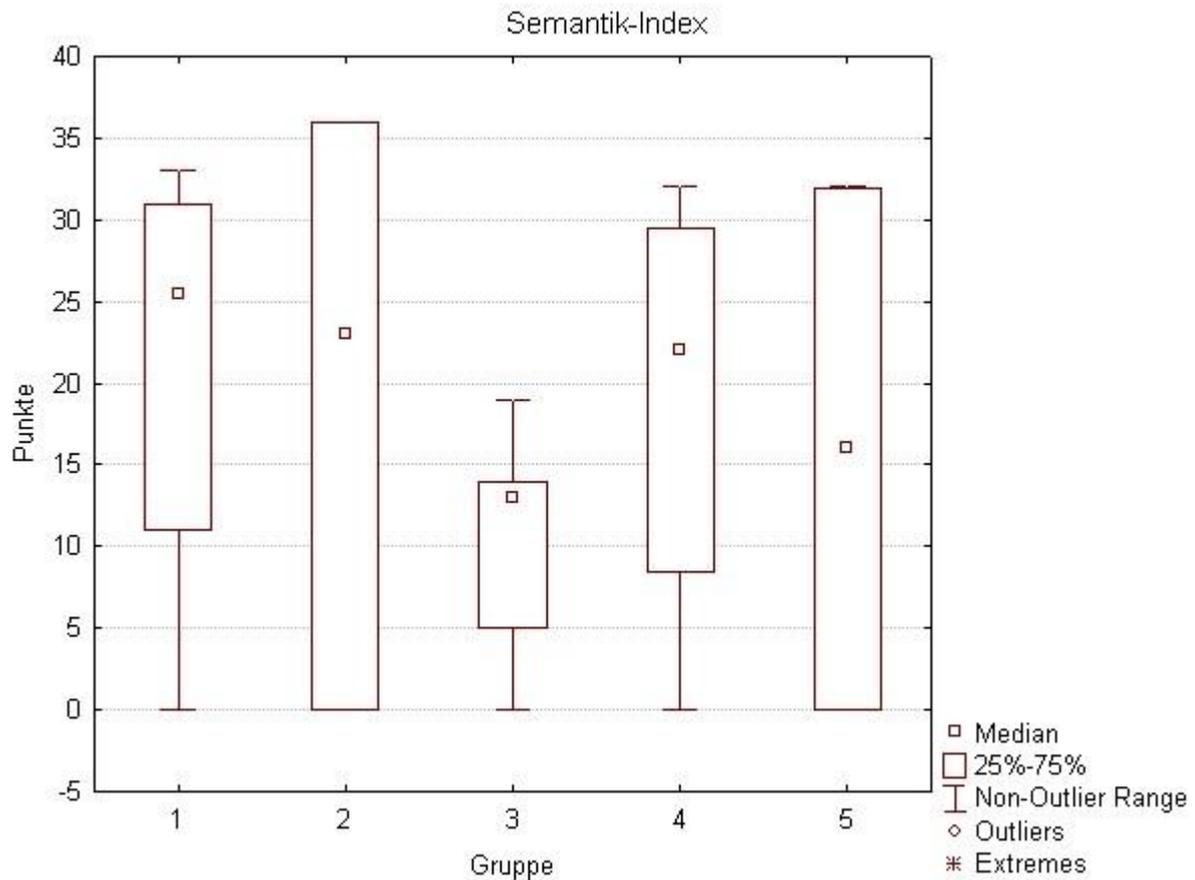


Abb. 5: Semantik-Indizes bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8), AD (n=8), M. Parkinson mit Demenz (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Gruppe 4: M. Parkinson mit Demenz

Gruppe 5: Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen

Semantik-Index	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD	M. Parkinson mit Demenz	Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen
Normwert	40	40	40	40	40
MD	26	23	13	22	16
MW	21	18	10	19	16
Max	33	36	19	32	32

Min	0	0	0	0	0
Spannweite	33	36	19	32	32
Std.abw.	14.72	17.04	6.37	14.11	22.62

Tabelle 15: Normwert, Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite und Standardabweichung des Semantik-Index in Punkten.

Der Semantik-Index zeigt bei AD-Patienten die niedrigsten Werte.

3.3 Untersuchung der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD auf Signifikanz

Für ein valides Ergebnis wurden nur Gruppen analysiert, welche mehr als 5 Beobachtungen aufwiesen. Diese Gruppen mit weniger als 5 Beobachtungen sind: M. Parkinson mit Demenz (Gruppe 4) und Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen (Gruppe 5). Diese Gruppen wurden nicht weiter betrachtet.

Es wurden für die folgende Analyse die Gruppe 1: sCJD, Gruppe 2: Fam. CJD+FFI und Gruppe 3: AD gewählt, da genügend Beobachtungen vorhanden sind. Es wurden alle Tests bezüglich der einzelnen Gruppen 1,2 und 3 auf ihre Signifikanz hin untersucht. Diese signifikanten Tests sind:

CERAD-Test	Gruppe1	Gruppe2	Gruppe3	P
Logisches Gedächtnis A	Median= 7 Mittelwert=7.3 Min=4;Max=11	Median=9 Mittelwert=9 Min=5;Max=13	Median=1.5 Mittelwert=1.8 Min=0;Max=6	0.0221
Logisches Gedächtnis B	Median=7 Mittelwert=6 Min=3;Max=8	Median=7.5 Mittelwert=7.75 Min=6;Max=10	Median=1 Mittelwert=1.7 Min=0;Max=6	0.0176
Logisches	Median=0	Median=5.5	Median=0	0.0277

Gedächtnis 2B	Mittelwert=2 Min=0;Max=6	Mittelwert=5 Min=1;Max=8	Mittelwert=0 Min=0;Max=1	
Wortliste 1	Median=3 Mittelwert=3 Min=3;Max=4	Median=4.5 Mittelwert=5 Min=2;Max=8	Median=1 Mittelwert=1 Min=0;Max=2	0.0228
Wortliste 2	Median=6 Mittelwert=5 Min=2;Max=6	Median=5.5 Mittelwert=6 Min=4;Max=8	Median=2 Mittelwert=2 Min=1;Max=3	0.0482
Wortliste 3	Median=5 Mittelwert=5 Min=4;Max=7	Median=8 Mittelwert=8 Min=7;Max=10	Median=3 Mittelwert=3 Min=2;Max=4	0.0102
Wortliste abrufen	Median=3 Mittelwert=3 Min=2;Max=3	Median=7.5 Mittelwert=6 Min=2;Max=8	Median=0 Mittelwert=0 Min=0;Max=0	0.0092
Wortliste wiedererkennen	Median=10 Mittelwert=10 Min=9;Max=10	Median=10 Mittelwert=10 Min=10;Max=10	Median=6 Mittelwert=5 Min=0;Max=9	0.0110

Tab. 16: CERAD-Tests im Vergleich mit den Gruppen.

Gruppe 1: sCJD**Gruppe 2: Familiäre CJD+FFI****Gruppe 3: AD**

Die Testergebnisse für die einzelnen Gruppen wurden im Folgenden genauer analysiert.

3.4 CERAD-Testungen der sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich

Dies ist der zweite Teil der Analyse, in dem die einzelnen Testungen: Logisches Gedächtnis A, Logisches Gedächtnis B, Logisches Gedächtnis 2B,

Wortliste 1, Wortliste 2, Wortliste 3, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen unabhängig von den einzelnen Indizes bezüglich der Patientengruppen sCJD (Gruppe 1), Fam. CJD+FFI (Gruppe 2) und AD (Gruppe 3) miteinander verglichen werden.

3.4.1 Logisches Gedächtnis A

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für den Test „Logisches Gedächtnis A“ signifikante Unterschiede für einzelne Patientengruppen gefunden werden. Signifikante Werte wurden bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) (vgl. Tabelle 33) gefunden. Für den Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

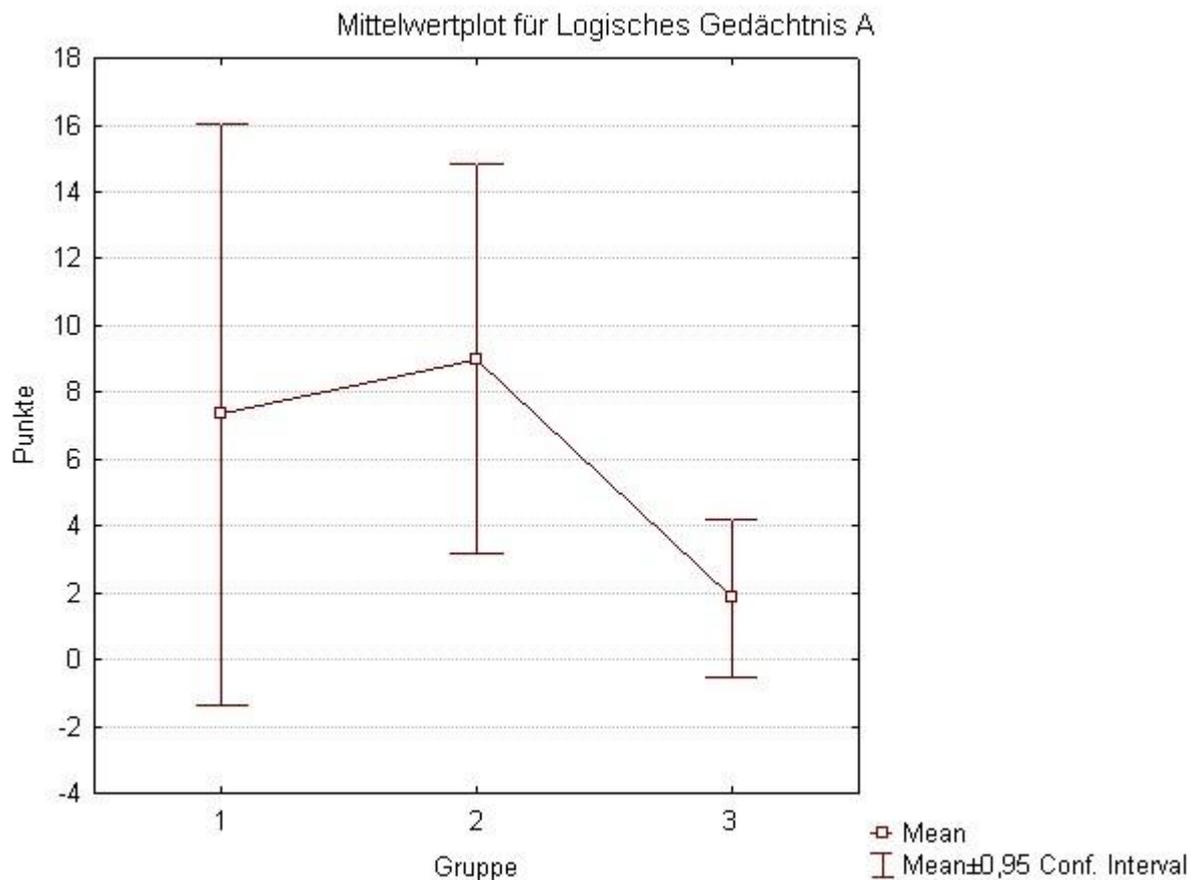


Abb. 6: Logisches Gedächtnis A bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Log. Ged. A	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	25	25	25
MD	7	9	1.5
Mittelwert	7.3	9	1.8
Min	4	5	0
Max	11	13	6
Spannweite	7	8	6

Tabelle 17: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Logisches Gedächtnis A.

CERAD-Tests	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Log. Ged. A	0.59	0.05	0.02

Tabelle 18: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis A.

Die Analyse zeigt signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit AD im Vergleich zu CJD und genetischen Prionerkrankungen.

3.4.2 Logisches Gedächtnis B

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für den Test „Logisches Gedächtnis B“ signifikante Unterschiede für einzelne Patientengruppen gefunden werden. Beim Logischen Gedächtnis B wird dem Patienten genauso wie beim Logischen Gedächtnis A eine kurze Geschichte vorgelesen, die er dann rekapitulieren soll. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben; es können maximal 25 Punkte erreicht werden. Signifikante Werte wurden bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) (vgl. Tabelle 33) gefunden. Für den

Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

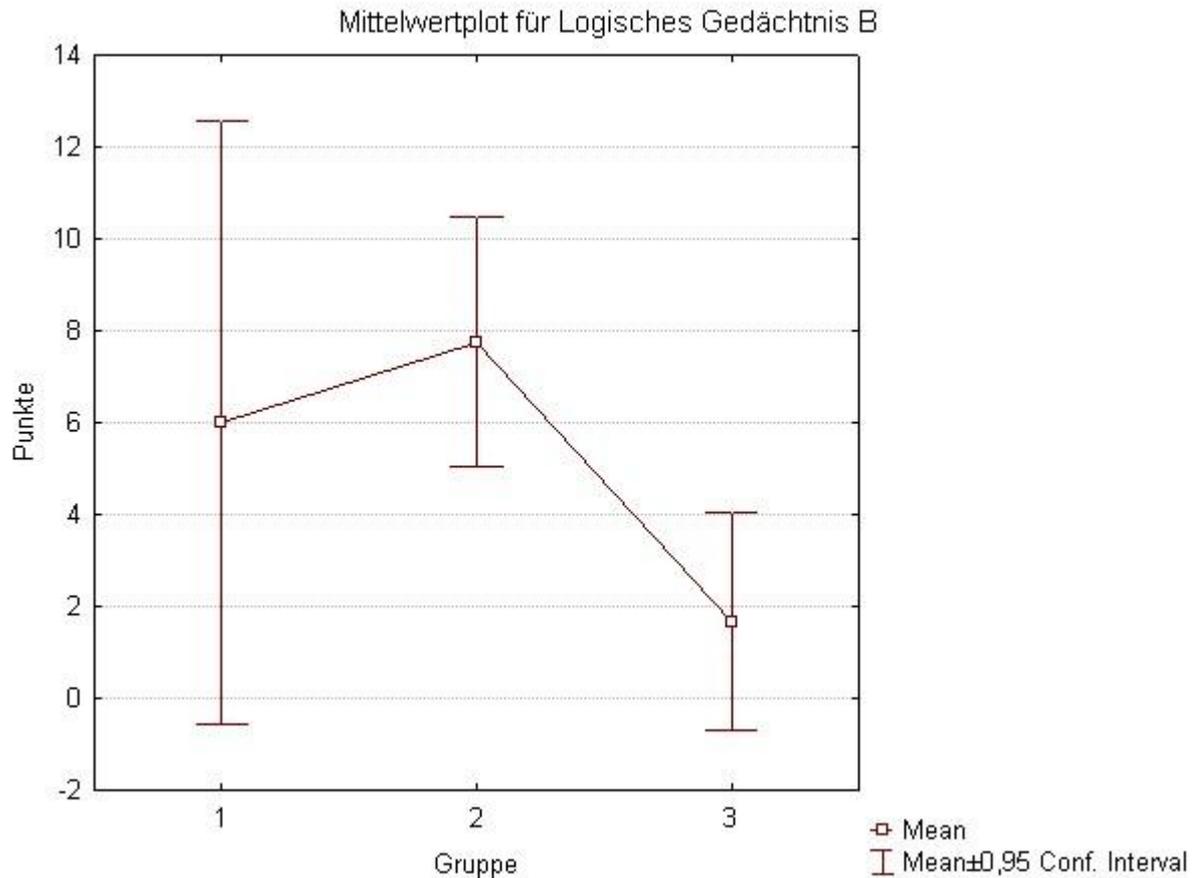


Abb. 7: Logisches Gedächtnis B bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Logisches Gedächtnis B	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	25	25	25
MD	7	7.5	1
Mittelwert	6	7.75	1.7

Min	3	6	0
Max	8	10	6
Spannweite	5	4	6

Tabelle 19: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Logisches Gedächtnis B.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Log. Ged. B	0.59	0.05	0.01

Tabelle 20: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis B.

Auch in diesem Untertest schnitten Patienten mit AD signifikant schlechter ab.

3.4.3 Logisches Gedächtnis 2B

Der Test „Logisches Gedächtnis 2B“ aus dem Wechsler Memory Scale-Revised ist ein verzögerter Abruf des „Logischen Gedächtnis B“. Damit werden das verbale Gedächtnis und die Merkfähigkeit des Patienten getestet.

Bei dem Vergleich sCJD vs. AD und sCJD vs. Fam.CJD+FFI konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen für das Bestehen bei dem Test „Logisches Gedächtnis 2B“ festgestellt werden. Es zeigte sich aber eine Signifikanz zwischen Fam. CJK+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3), was sich auch anhand der Darstellung mit Hilfe der Mittelwertplots zeigte und auch anhand der p-Werte bestätigt werden kann (vgl. Tabelle 33).

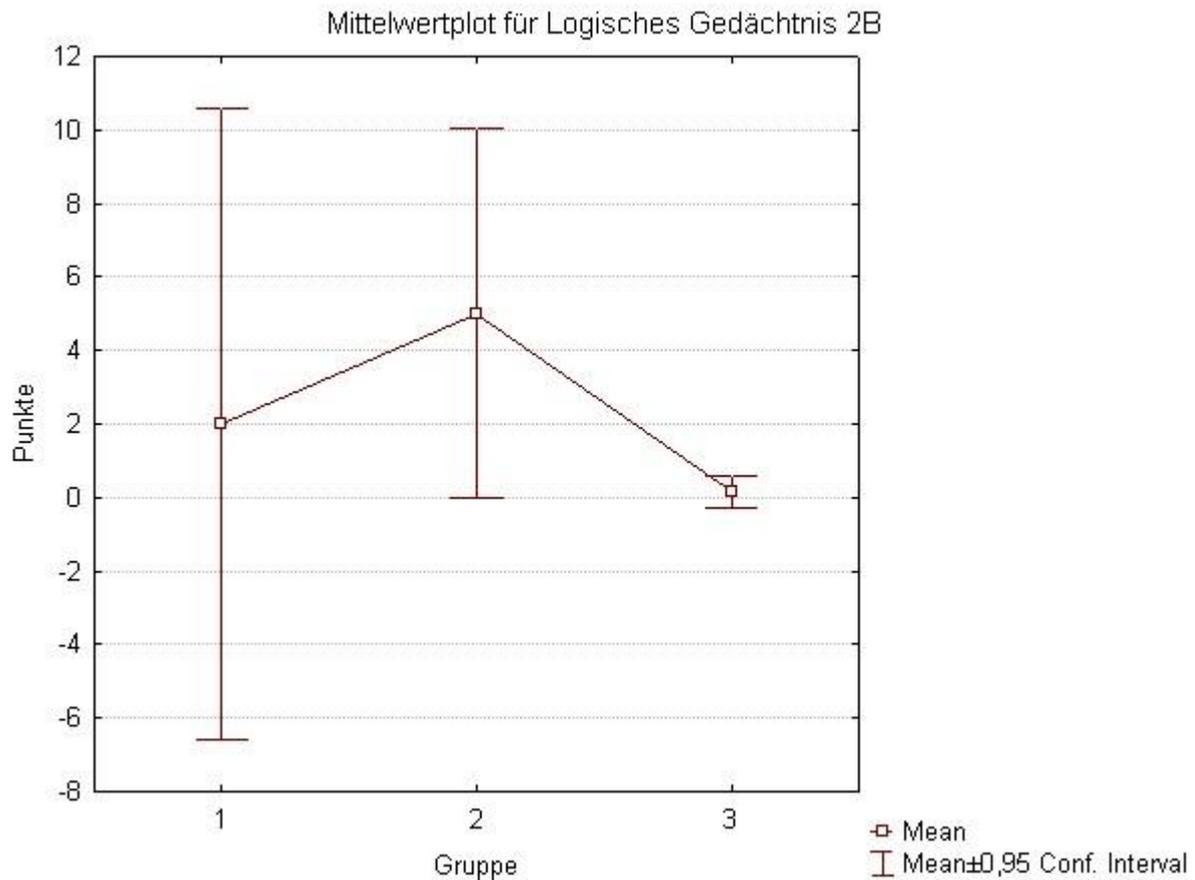


Abb. 8: Logisches Gedächtnis 2B bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Log. Ged. 2B	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	25	25	25
MD	0	5.5	0
Mittelwert	2	5	0
Min	0	1	0
Max	6	8	1
Spannweite	6	7	1

Tabelle 21: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Logisches Gedächtnis 2B.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Log. Ged. 2B	0.21	0.69	0.01

Tabelle 22: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Logisches Gedächtnis 2B.

3.4.4 Wortliste 1

Der Test „Wortliste 1“ gehört zur CERAD-Testbatterie und ist der erste Durchgang der „Wortliste Gedächtnis“. 10 gedruckte Wörter werden dem Patienten vorgelesen und sollen im Anschluss reproduziert werden.

Beim Vergleich für Wortliste 1 konnten beim Vergleich sCJD vs. AD (Gruppe 1 vs. Gruppe 3) und Fam. CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Beim Vergleich zwischen sCJD vs. Fam. CJD+FFI konnte keine Signifikanz beobachtet werden. Dies lässt sich anhand der Mittelwertplots veranschaulichen und kann anhand der p-Werte bestätigt werden (vgl. Tabelle 33).

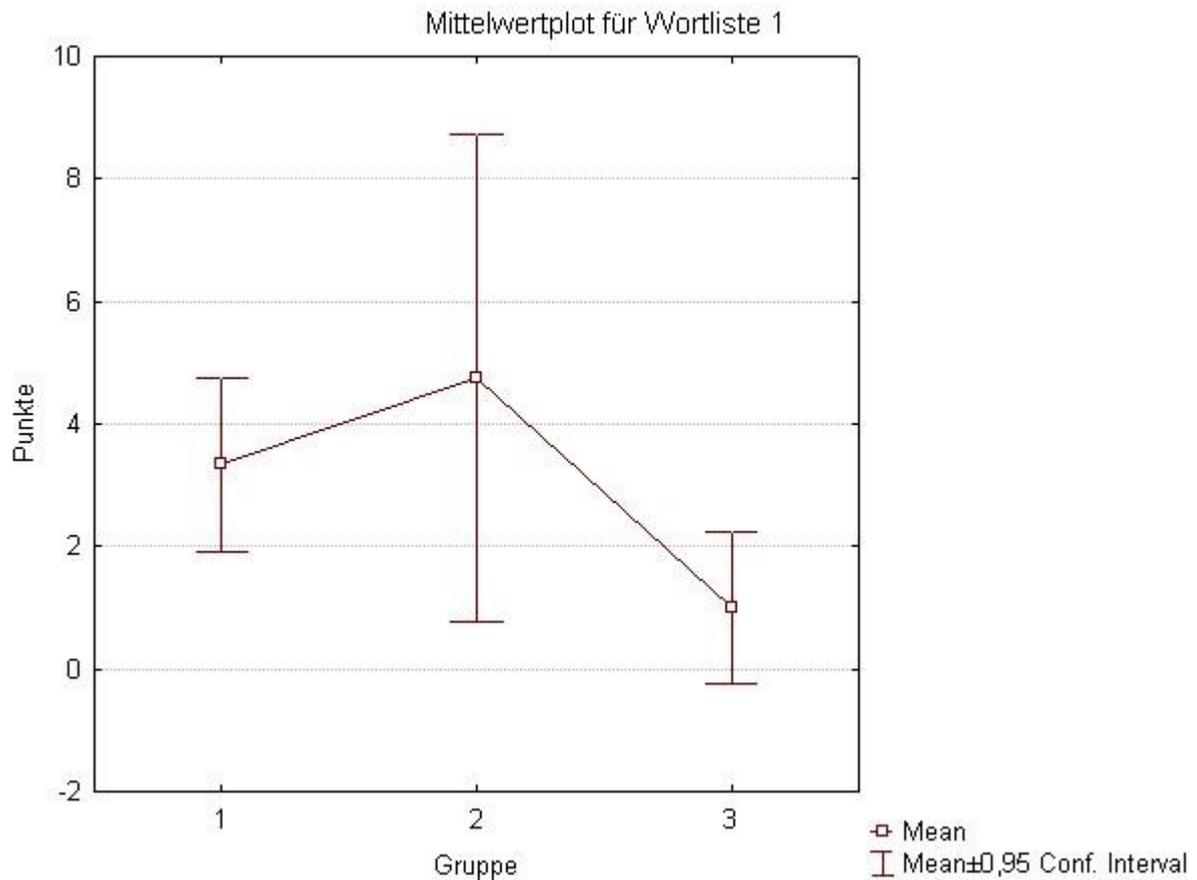


Abb. 9: Wortliste 1 bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Wortliste 1	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	10	10	10
MD	3	4.5	1
Mittelwert	3	5	1
Min	3	2	0
Max	4	8	2
Spannweite	1	6	2

Tabelle 23: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 1.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Wortliste 1	0.47	0.03	0.03

Tabelle 24: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste1.

3.4.5 Wortliste 2

Der Test „Wortliste 2“ gehört zur CERAD-Testbatterie und ist der zweite Durchgang der „Wortliste Gedächtnis“. 10 (neue) gedruckte Wörter werden dem Patienten vorgelesen und sollen im Anschluss reproduziert werden.

Bei dem Vergleich sCJD vs. AD und sCJD vs. Fam.CJD+FFI konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen bei der Wortliste 2 festgestellt werden. Es zeigte sich aber eine Signifikanz zwischen Fam. CJK+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3), was sich auch anhand der Darstellung mit Hilfe der Mittelwertplots zeigte und auch anhand der p-Werte bestätigt werden kann (vgl. Tabelle 33).

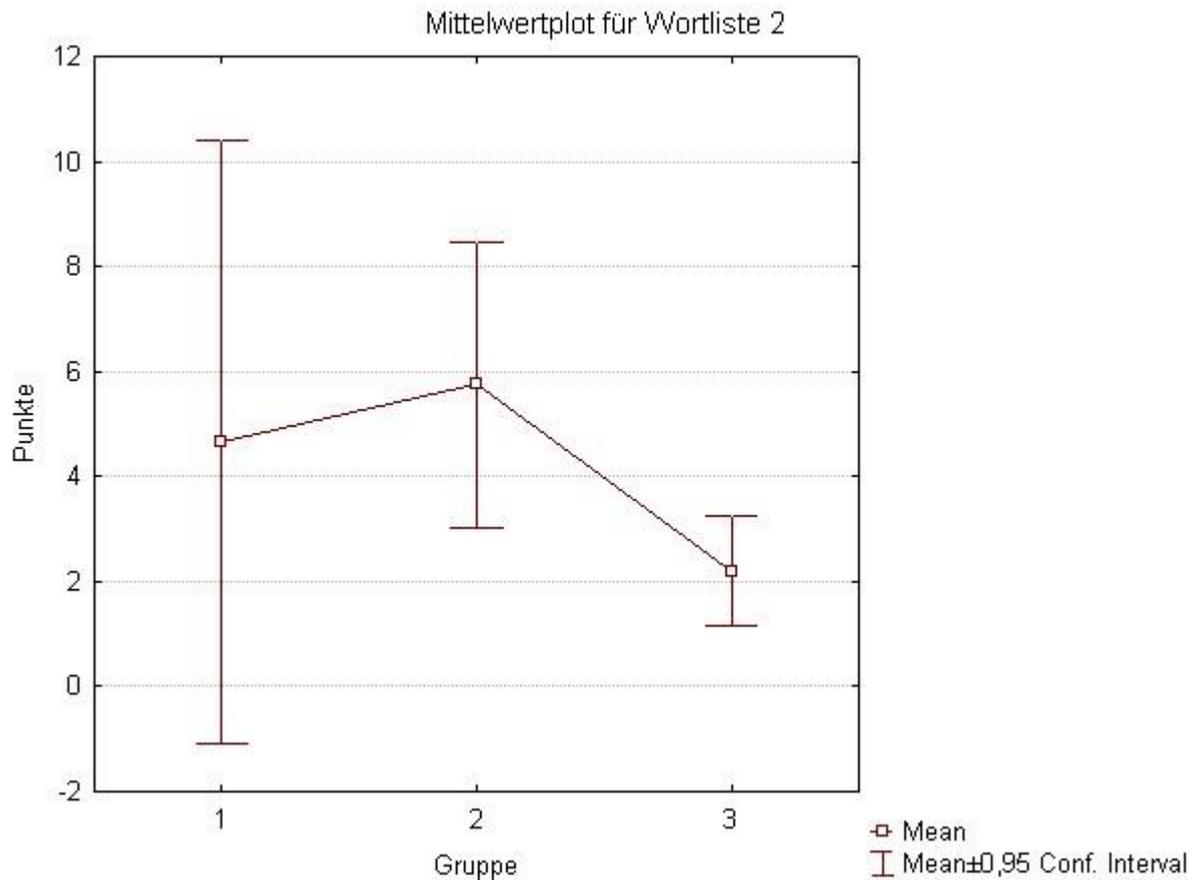


Abb. 10: Wortliste 2 bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Wortliste 2	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	10	10	10
MD	6	5.5	2
Mittelwert	5	6	2
Min	2	4	1
Max	6	8	3
Spannweite	4	4	2

Tabelle 25: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 2.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Wortliste 2	0.85	0.23	0.01

Tabelle 26: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste 2.

3.4.6 Wortliste 3

„Wortliste 3“ ist schließlich der dritte Durchgang der „Wortliste Gedächtnis“, in dem dem Patienten 10 wieder neue Worte vorgelesen werden, welche er reproduzieren soll.

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für Wortliste 3 signifikante Unterschiede für einzelne Patientengruppen gefunden werden. Signifikante Werte wurden bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) (vgl. Tabelle 33) gefunden. Für den Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei der Untersuchung Fam. CJD+FFI vs. AD mit Hilfe der Mittelwertplots wurden Effekte für die Signifikanz der Gruppen gefunden. Dies bestätigen die in Tabelle zwei gefundenen p-Werte.

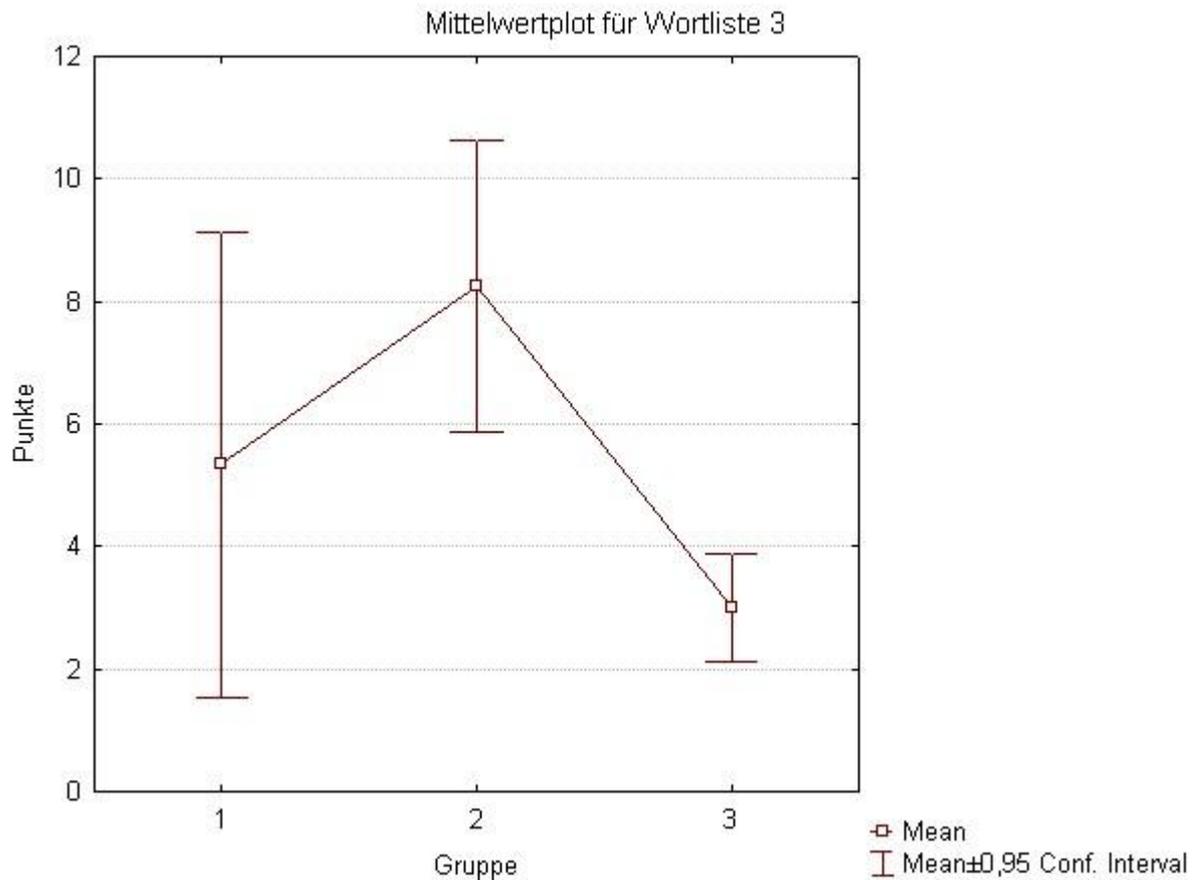


Abb. 11: Wortliste 3 bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Wortliste 3	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	10	10	10
MD	5	8	3
Mittelwert	5	8	3
Min	4	7	2
Max	7	10	4

Spannweite	3	3	2
------------	---	---	---

Tab. 27: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste 3.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Wortliste 3	0.11	0.05	0.01

Tab. 28: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste 3.

3.4.7 Wortliste Abrufen

Beim Vergleich für „Wortliste Abrufen“ konnten beim Vergleich sCJD vs. AD (Gruppe 1 vs. Gruppe 3) und Fam. CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Beim Vergleich zwischen sCJD vs. Fam. CJD+FFI konnte keine Signifikanz beobachtet werden. Dies lässt sich anhand der Mittelwertplots veranschaulichen und kann anhand der p-Werte bestätigt werden (vgl. Tabelle 33).

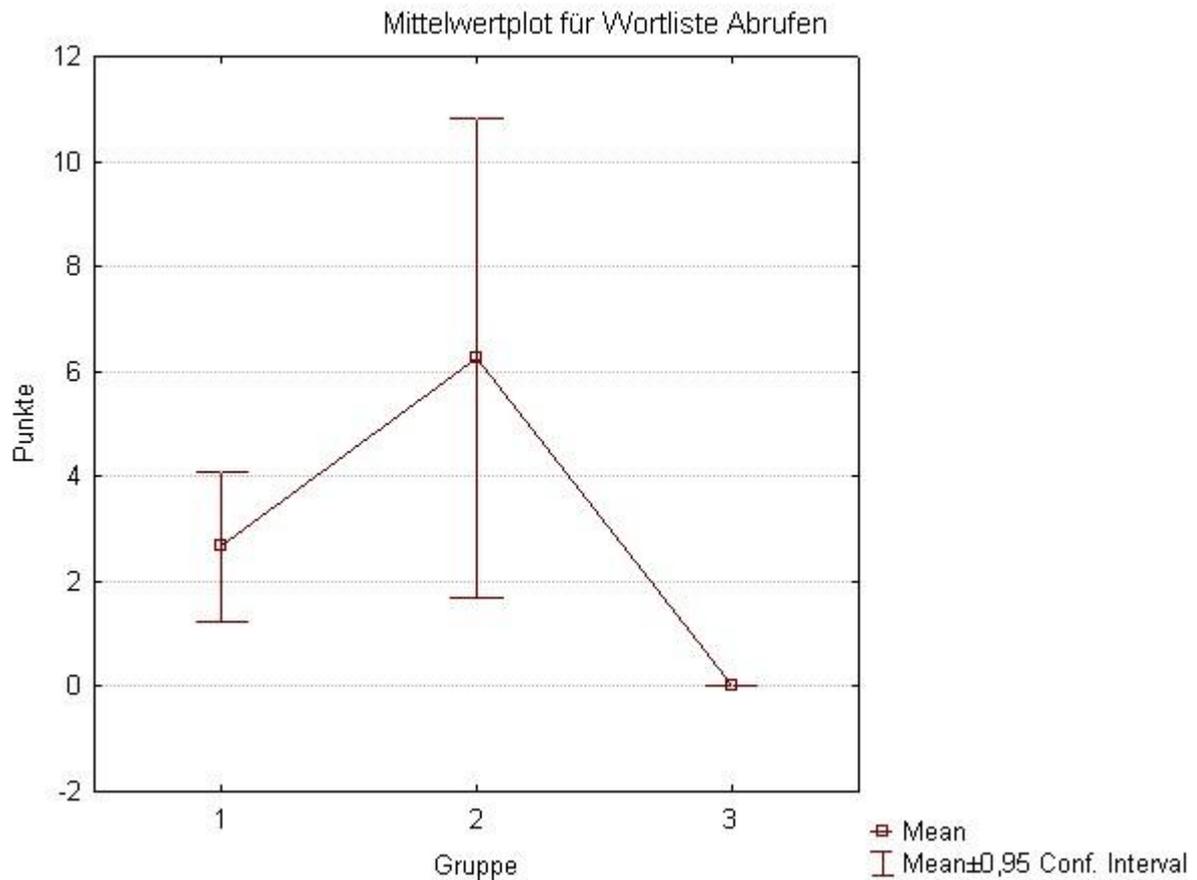


Abb. 12: Wortliste Abrufen bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Wortliste abrufen	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	10	10	10
MD	3	7.5	0
Mittelwert	3	6	0
Min	2	2	0
Max	3	8	0
Spannweite	1	6	0

Tab. 29: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste Abrufen.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Wortliste abrufen	0.28	0.03	0.01

Tab. 30: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste Abrufen.

3.4.8 Wortliste Wiedererkennen

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für „Wortliste Wiedererkennen“ signifikante Unterschiede für einzelne Patientengruppen gefunden werden. Signifikante Werte wurden bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD (Gruppe 2 vs. Gruppe 3) (vgl. Tabelle 33) gefunden. Für den Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei der Untersuchung Fam. CJD+FFI vs. AD mit Hilfe der Mittelwertplots wurden Effekte für die Signifikanz der Gruppen gefunden. Dies bestätigen die in Tabelle zwei gefundenen p-Werte.

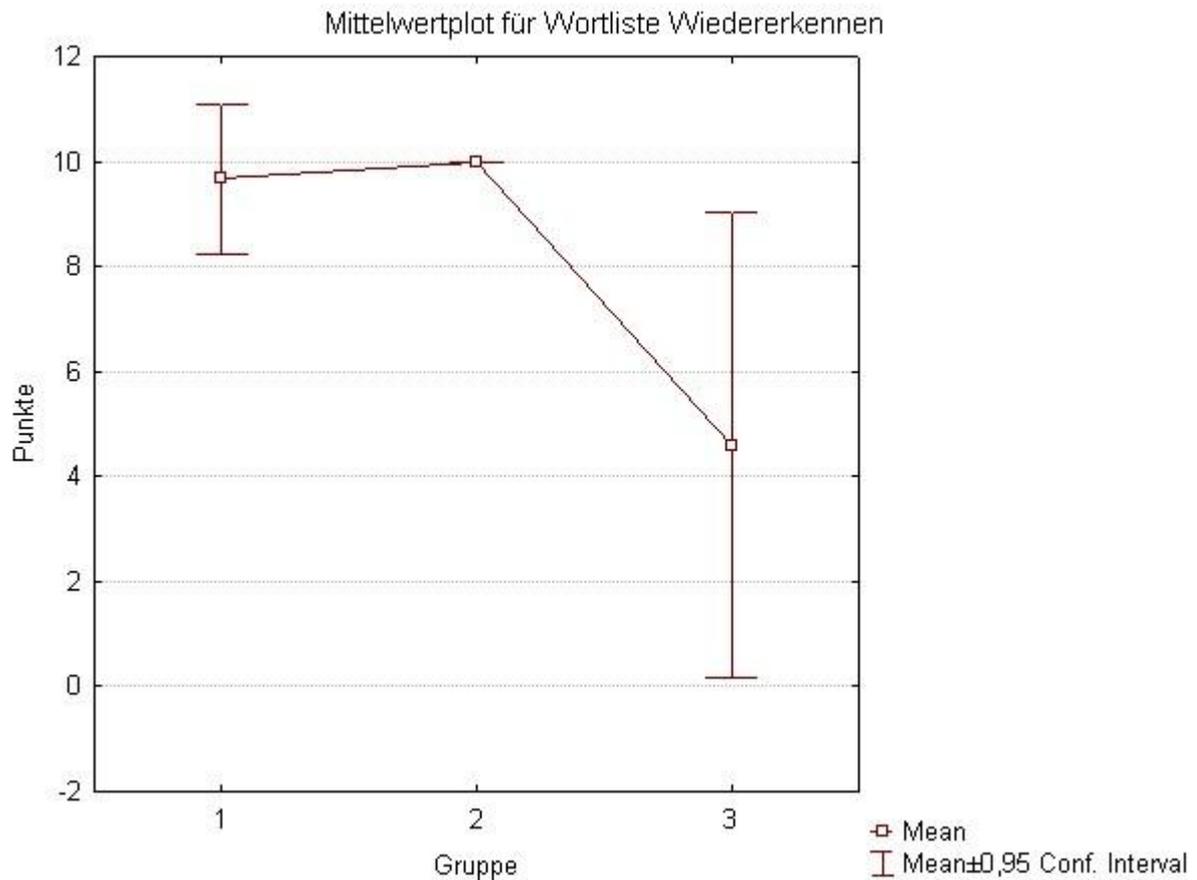


Abb. 13: Wortliste Wiedererkennen bei der sCJD (n=14), Fam. CJD+FFI (n=8) und AD (n=8) im Vergleich.

Gruppe 1: sCJD

Gruppe 2: Fam. CJD+FFI

Gruppe 3: AD

Wortliste Wiedererkennen	sCJD	Fam. CJD+FFI	AD
Normwert	10	10	10
MD	10	10	6
Mittelwert	10	10	5
Min	9	10	0
Max	10	10	9
Spannweite	1	0	1

Tab. 31: Normwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite bei sCJD, Fam. CJD+FFI und AD für den Test Wortliste Wiedererkennen.

CERAD-Testung	sCJD vs. Fam. CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Wortliste Wiedererkennen	0.59	0.05	0.01

Tab. 32: p-Werte der Patientengruppen sCJD, Fam. CJD+FFI und M. AD im Gruppenvergleich für die Testung Wortliste Wiedererkennen.

CERAD-Tests	sCJD vs. Fam.CJD+FFI	sCJD vs. AD	Fam. CJD+FFI vs. AD
Logisches Gedächtnis A	p=0.59	p=0.05	p=0.02
Logisches Gedächtnis B	p=0.59	p=0.05	p=0.01
Logisches Gedächtnis 2B	p=0.21	p=0.69	p=0.01
Wortliste 1	p=0.47	p=0.03	p=0.03
Wortliste 2	p=0.85	p=0.23	p=0.01
Wortliste 3	p=0.11	p=0.05	p=0.01
Wortliste Abruf	p=0.28	p=0.03	p=0.01
Wortliste Wiedererkennen	p=0.59	p=0.05	p=0.01

Tab. 33: p-Werte für Gruppenvergleich.

Zusammenfassend besteht kein signifikanter Unterschied innerhalb der Testleistungen von sCJD und Fam. CJD+FFI. Auch bei Aufspaltung der Gruppe Fam. CJD+FFI in Fam. CJD und FFI als zwei einzelne Patientengruppen kommt es

zu denselben Ergebnissen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede, so dass der Zusammenschluss zu einer Gruppe seine Berechtigung hat, da deren Ergebnisse sehr ähnlich sind.

Beim Vergleich von Fam. CJD+FFI vs. AD finden sich deutliche Unterschiede, wobei Patienten mit AD in allen angeführten Bereichen signifikant schlechter abschneiden. Das zeigt, dass innerhalb der Testleistungen beider Gruppen die größten Unterschiede bestehen. Bei den Testungen handelt es sich in erster Linie um Gedächtnis-Tests, so dass AD-Patienten erwartungsgemäß eine signifikant eingeschränkte Leistung zeigen. Es zeigen sich auch signifikante Unterschiede zwischen den sCJD-Patienten und den AD-Patienten innerhalb der Tests Wortliste 1 und Wortliste Abruf. Somit zeigen die sCJD-Patienten in unserer Untersuchung eine bessere Gedächtnisleistung als die AD-Patienten.

3.5 Untersuchung des Polymorphismus am Codon 129 in Bezug auf die CERAD-Testungen im CJD-Kollektiv

Im 3. Teil der Arbeit wurde der mögliche Einfluss des Codon 129 Genotyps und damit dem klinischen Subtyp der Erkrankung auf die Ergebnisse in der CERAD-Testbatterie bei CJD-Patienten untersucht. Der Genotyp V/V (n=2) wurde aufgrund von nur zwei in der vorliegenden Studie vorkommenden Fällen nicht weiter betrachtet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen M/M und M/V im CERAD-Untertest „Wortliste 2“. Dabei erreichen die M/M-Genotypen schlechtere Ergebnisse als die M/V-Genotypen. Des Weiteren konnten keine weiteren Unterschiede gefunden werden. Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht dies:

CERAD-Tests	M/M vs. M/V
Logisches Gedächtnis A	p=1.00
Logisches Gedächtnis B	p=0.28
Logisches Gedächtnis 2A	p=0.85
Logisches Gedächtnis 2B	p=1.00
Wortliste 1	p=0.47

Wortliste 2	p=0.04
Wortliste 3	p=1.00
Wortliste Abruf	p=0.36
Wortliste Wiedererkennen	p=0.38

Tab. 34: Polymorphismus am Codon 129 in Bezug auf das Patientenkollektiv.

3.6 Untersuchung der Altersverteilung aller Patientengruppen in Bezug auf die CERAD-Testung

Die Patienten sind bezüglich ihres Alters und der Ergebnisse der CERAD-Testung untersucht worden. Es zeigten sich mehrere Unterschiede. Die Patienten sind in 2 Gruppen eingeteilt worden: **Gruppe 1 <75 Jahre** (n=37) und **Gruppe 2 >75 Jahre** (n=6).

CERAD-Tests	Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Logisches Gedächtnis A	p=0.067
Logisches Gedächtnis B	p=0.01
Logisches Gedächtnis 2A	p=0.14
Logisches Gedächtnis 2B	p=0.1
Wortliste 1	p=0.08
Wortliste 2	p=0.04
Wortliste 3	p=0.04
Wortliste Abruf	p=0.04
Wortliste Wiedererkennen (richtig ja)	p=0.04

Tab. 35: Altersverteilung des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung.

3.7 Untersuchung des Einflusses des Ausbildungsgrades auf die CERAD-Testung

Das Patientenkollektiv ist bezüglich der Beziehung der Ausbildung auf die Ergebnisse der CERAD-Testung untersucht worden. Es zeigten sich keine Signifikanzen. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 > 12 Ausbildungsjahre (n=11) und **Gruppe 2 < 12 Ausbildungsjahre** (n=19). Es wurden nur die Daten von Patienten berechnet, von denen auch eine Testung vorlag.

CERAD-Tests	Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Logisches Gedächtnis A	0.59
Logisches Gedächtnis B	1.00
Logisches Gedächtnis 2A	0.72
Logisches Gedächtnis 2B	0.59
Wortliste 1	0.59
Wortliste 2	0.85
Wortliste 3	0.85
Wortliste Abruf	1.00
Wortliste Wiedererkennen (richtig nein)	0.59

Tab. 36: Ausbildung des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung.

3.8 Untersuchung des Einflusses des Geschlechts des Patientenkollektivs auf die CERAD-Testung

Das Patientenkollektiv ist bezüglich der Beziehung des Geschlechts auf die CERAD-Testung untersucht worden. Dabei zeigten sich keine geschlechtsabhängigen Signifikanzen. Das Patientenkollektiv unterteilt sich in 22 weibliche Patienten und 21 männliche Patienten.

CERAD-Tests	weiblich vs. Männlich
Logisches Gedächtnis A	p=1.00
Logisches Gedächtnis B	p=0.85
Logisches Gedächtnis 2A	p=0.85
Logisches Gedächtnis 2B	p=0.85
Wortliste 1	p=1.00
Wortliste 2	p=0.59
Wortliste 3	p=0.37
Wortliste Abruf	p=0.85
Wortliste Wiedererkennen (richtig nein)	p=0.72

Tab. 37: Geschlecht des Patientenkollektivs bezogen auf die CERAD-Testung.

3.9 Abhängigkeit der Neuropsychologie in Bezug zum Krankheitsstadium am Beispiel des Uhren-Tests (Clock Drawing Test)

Gruppe	Onset	Uhren-Test
sCJD	6 Monate	4
	13 Monate	2
	16 Monate	3
Fam.CJD+FFI	3 Wochen	6
	3 Monate	1
	9 Monate	n.d.
	11 Monate	3
	18 Monate	1

AD	1 Monat	2
	6 Monate	5
	12 Monate	6
	25 Monate	3
	30 Monate	3
	50 Monate	3
PD mit Demenz	2 Monate	3
	8 Monate	n.d.
	73 Monate	n.d.
	102 Monate	1
Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen	4 Monate	n.d.
	12 Monate	1

Tab. 38: Dauer von Krankheitsbeginn bis zur ersten Testung (Onset) im Zusammenhang mit dem Uhren-Test in Punkten für die einzelnen Patientengruppen.

n.d.: nicht durchgeführt

Der Uhren-Test ist ein gutes prognostisches Mittel für die Beurteilung einer Demenz bzw. der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten. Der Patient wird gebeten, eine Uhr mit Ziffernblatt aufzumalen und dann eine bestimmte Uhrzeit z.B. zehn nach zehn einzutragen. Es können maximal 11 Punkte bei korrekter Widergabe des Ziffernblatts sowie der Uhrzeit erreicht werden.

Man erkennt, dass mit fortschreitendem Krankheitsstadium die Leistungen im Uhrentest für die einzelnen Gruppen abnehmen. Insbesondere fällt auf, dass initial bei kurzer Krankheitsdauer zunächst geringe Punktwerte im Test erreicht werden, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung weiter abnehmen und dann jedoch auf niedrigem Niveau stagnieren. Für sCJK Patienten fällt der Unterschied nicht stark aus, die Leistungen im Uhren-Test sind bereits früh sehr schlecht. So erreichen sCJD-Patienten mit einem Onset von 6 Monaten noch 4 Punkte von maximal 11 Punkten im Uhrentest. Nach 16 Monaten Onset erreichen die sCJD-Patienten noch 3 Punkte. Fam.CJD+FFI erreichen zu Krankheitsbeginn nach einem Onset von 3 Wochen 6 Punkte im Uhren-Test, was dafür spricht, dass zwar das Ziffernblatt korrekt

dargestellt wurde, aber die Uhrzeit fälschlich eingetragen wurde. Nach längerem Krankheitsverlauf mit 18 Monaten erreichen die Fam.CJD+FFI-Patienten nur noch 1 Punkt, was für ein grob unvollständiges Ziffernblatt und eine falsche bzw. keine eingetragene Uhrzeit spricht. AD-Patienten erreichen mit einem Onset von 6 bzw. 12 Monaten noch mittelmäßige Werte mit 5 bzw. 6 Punkten. Zumindest das Ziffernblatt kann in diesem Stadium noch dargestellt werden. Nach einem Onset von 50 Monaten erreichen die AD-Patienten noch 3 Punkte, was für eine unvollständige Darstellung des Ziffernblatts und zunehmenden kognitiven Verfall spricht. Patienten mit PD mit Demenz zeigen generell sehr niedrige Werte auf bzw. waren ein Patient mit Familiärem Parkinson und ein Patient mit IPS gar nicht mehr testbar. Mit einem Onset von 2 Monaten hatte ein Patient mit Familiärem Parkinson noch 3 Punkte. Ein Patient mit idiopathischem Parkinson mit einem Onset von 102 Monaten erreichte nur noch 1 Punkt. Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen waren gar nicht in der Lage, die Aufgabe zu erfüllen bzw. erreichten sehr niedrige Punktwerte. So war der Patient mit einem Onset von 4 Monaten und der Diagnose Hashimoto gar nicht mehr testbar. Ein Patient mit einer Autoimmun-Erkrankung erreichte nach einem Onset von 12 Monaten noch 1 Punkt.

4 DISKUSSION

Das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Neuropsychologie von Patienten mit Prionerkrankungen und die Frage, ob die Neuropsychologie als diagnostischer Marker für die Früherkennung der CJD dienen kann. Dazu wurden Patienten aus dem „Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und der neuen Variante der CJK“ ausgewählt und neuropsychologisch getestet. Die Patienten wurden mit der standardisierten CERAD-Testbatterie (Wortliste Lernen, Konstruktive Praxis, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen, Konstruktive Praxis Abrufen) und der Wechsler Memory Scale-Revised (Logisches Gedächtnis A, Logisches Gedächtnis B, Logisches Gedächtnis 2A, Logisches Gedächtnis 2B) neuropsychologisch getestet. Daraufhin konnten die einzelnen Patientengruppen hinsichtlich ihrer Testleistungen erfasst und miteinander verglichen werden. Zusätzlich wurden die einzelnen Tests in Indizes zusammengefasst: Memory-Index, Parietal-Index, Exekutive-Index, Aufmerksamkeits-Index und Semantik-Index. Dabei zeigte sich, dass die sCJD-Patienten im Vergleich zu den anderen Patientengruppen (Fam. CJD+FFI, AD, M. Parkinson und Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen) niedrige Scores im Exekutiv- und Parietal-Index zeigten; zudem zeigten sie mittlere Scores im Memory- und Aufmerksamkeits-Index (die Gedächtnisleistungen der sCJD-Gruppe wurden im Gruppenvergleich mit mittleren Scores bewertet; bezogen auf den Normwert sind sie aber sehr niedrig). Auch Zarei et al. (2002) und Cordery et al. (2005) beschrieben bei sCJD-Patienten eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion. Kapur et al. untersuchten 2003 24 vCJD-Patienten und 2009 11 weitere vCJD-Patienten und beschrieben eine Beeinträchtigung der Gedächtnis-Exekutiv- Parietal- und Aufmerksamkeitsfunktion (Kapur et al. 2003, Hawkins et al. 2009). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Zusätzlich wurden neuropsychologische Profile der Patientengruppen erstellt. Nach dem Vergleich der Patientengruppen wurde das CJD-Kollektiv genauer betrachtet. Hierbei wurde der Polymorphismus am Codon 129 des PRNP näher betrachtet. Dabei sollte festgestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen einem bestimmten Genotyp und den Testergebnissen besteht.

4.1 Neuropsychologische Indizes (Memory, Exekutive, Parietal, Aufmerksamkeit und Semantik) der Patientengruppen

4.1.1 sCJD und neuropsychologische Indizes

Im *Memory-Index* erreichten die sCJD-Patienten von maximal 91 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 18 Punkte (MD=22) und erreichten damit etwas höhere Punktwerte als die AD-Patienten, aber hatten sonst im Gruppenvergleich sehr niedrige Punktwerte. Die mittlere Krankheitsdauer bis zur Testung der sCJD-Patienten betrug 13,2 Monate, sodass die Erkrankung bereits sehr weit fortgeschritten war und die Symptome der Demenz deutlich wurden.

Beeinträchtigungen in der Gedächtnisfunktion bei sCJD-Patienten beschrieben auch Cordery et al., als sie 2005 an 10 Fällen von vCJD und sCJD neuropsychologische Profile erstellten (Cordery et al. 2005). So konnten sie bei dem Fall einer 22-jährigen Frau, welche durch die Behandlung mit dem Wachstumshormon an sCJD erkrankte, eine Beeinträchtigung des visuellen Gedächtnisses sowie Beeinträchtigungen bei der exekutiven Funktion feststellen. Auch Zarei et al. beschrieben eine Beeinträchtigung der Gedächtniswahrnehmung bei der neuropsychologischen Profilerstellung eines sCJD-Patienten (Zarei et al. 2002). Bei diesem Patienten handelte es sich um einen 55-jährigen Mann, welcher keine vorangehende Krankengeschichte aufzeigte, sondern sich mit zunächst mit für die sCJD untypischen Symptomen wie Gleichgewichtsstörungen und Diplopie vorstellte. Innerhalb der zunächst durchgeführten neuropsychologischen Tests zeigte sich eine beeinträchtigte Gedächtniswahrnehmung. Kapur et al. untersuchten 2003 24 Patienten mit vCJD und stellten eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion fest (Kapur et al. 2003). Zudem untersuchte Kapur 2009 weitere 11 Patienten mit vCJD und beschrieb abermals eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion (Hawkins et al. 2009).

Im *Aufmerksamkeits-Index* können maximal 22 Punkte erreicht werden, wobei die sCJD-Patienten durchschnittlich 6 Punkte (MD=4,5) erreichten. Dabei hatten die sCJD-Patienten den niedrigsten Score im Gruppenvergleich.

Dies lässt sich auch anhand der Studie von Cordery et al. belegen, die eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit besonders bei den sCJD im Vergleich mit den vCJD aufzeigen. Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit bei einem sCJD-

Patienten beschrieben auch Zarei et al. (2002). Auch Kapur beschrieb bei 24 getesteten vCJD-Patienten eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit (Hawkins et al. 2009).

Beim *Exekutiv-Index*, in dem maximal 86 Punkte erreicht werden können, erreichten die sCJD-Patienten durchschnittlich 14 Punkte (MD=11). Damit hatten sie durchschnittlich einen Punkt mehr als die AD-Gruppe, zeigten aber im Gruppenvergleich den niedrigsten Score auf. Kapur untersuchte 2009 11 vCJD-Patienten und stellte eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktion fest (Hawkins et al. 2009).

Im *Parietal-Index* können maximal 62 Punkte erreicht werden, wovon die sCJD-Patienten durchschnittlich 6 Punkte (MD=1,5) erreicht haben. Kapur et al. untersuchten 2003 24 vCJD-Patienten und 2009 11 vCJD-Patienten und stellten jeweils eine Beeinträchtigung der Parietalfunktion fest (Kapur et al. 2003, Hawkins et al. 2009). Auch hier lagen die sCJD-Patienten 2 Punkte über den durchschnittlichen Werten der AD-Patienten, sonst wiesen die sCJD-Patienten aber im Gruppenvergleich die niedrigsten Scores auf.

Im *Semantik-Index* erreichten die sCJD-Patienten durchschnittlich 21 Punkte (MD=26) von 40 maximal zu erreichbaren Punkten. Damit erreichten die sCJD-Patienten im Gruppenvergleich für den Index Semantik die höchsten Scores.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die sCJD-Patienten deutlich beeinträchtigte kognitive Funktionen aufwiesen, wobei sie in den Indizes Exekutive und Parietal im Gruppenvergleich die niedrigsten Scores (neben den AD-Patienten) aufwiesen. In den Indizes für Aufmerksamkeit und Memory zeigten die sCJD-Patienten mittlere Punktwerte. Es ist auffällig, dass die sCJD-Patienten trotzdem die besten Werte im Semantik-Index aufweisen, was bedeutet, dass die Semantik als Funktion im Krankheitsverlauf sehr lange erhalten bleibt. Da die mittlere Krankheitsdauer bis zur Testung der sCJD-Patienten 13,2 Monate beträgt, kann man feststellen, dass die sCJD-Patienten zu einem Zeitpunkt getestet worden sind, zu dem die Krankheit bereits weit fortgeschritten war. Daraus folgt, dass sCJD-Patienten im Krankheitsverlauf eine Beeinträchtigung der Exekutive, Parietal, Memory und Aufmerksamkeit zeigen, welche durch neuropsychologische Tests erfasst werden kann. Für die Frühdiagnostik würden sich am besten Tests eignen,

welche die exekutive und parietale Funktion sowie das Gedächtnis testen, da diese bereits im frühen Krankheitsstadium beeinträchtigt sind.

4.1.2 Fam.CJD+FFI und neuropsychologische Indizes

Im *Memory-Index* erreichten die Fam.CJD und FFI-Patienten von maximal 91 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 22 Punkte (MD=29). Damit haben die Fam. CJD und FFI-Patienten im Gruppenvergleich die besten Werte im Memory-Index.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur Testung der Fam.CJD+FFI-Patienten beträgt 6,87 Monate. Dabei sind 4 Patienten mit einem Onset von 3 Wochen bis zu einem Onset von 18 Monaten getestet worden, was auf jeweils individuell unterschiedliche Krankheitsstadien schließen lässt.

Dies zeigt sich auch in der hohen Streuung der Ergebnisse in den Boxplots, was bedeutet, dass die Gedächtnisleistung zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung unterschiedlich stark beeinträchtigt ist. Die FFI-Patienten zeigten individuell sehr unterschiedliche Ergebnisse, also die hohe Streuung, was bedeutet, dass Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien getestet worden sind. Die hohe Punktzahl lässt sich auch damit erklären, dass generell nur Ersttestungen für die Auswertung verwendet worden sind und keine Follow-up-Testungen mit eingeschlossen wurden.

Friedrich et al. (2008) beschreiben einen Fall mit einem 57jährigen Mann, welcher seit 9 Monaten die Symptome der FFI-Erkrankung zeigte. Es wurde ein neuropsychologisches Profil des Mannes erstellt und es fielen Beeinträchtigungen in der Gedächtnisfunktion, in der Aufmerksamkeit und in exekutiven Funktionen auf. Dieser Patient verstarb 15 Monate nach Beginn der Erkrankung, so dass man sagen kann, dass zum Zeitpunkt der Testung die Gedächtnisfunktionen beeinträchtigt waren, da die Erkrankung bereits fortgeschritten war (Friedrich et al. 2008).

Gallassi et al. beschreiben 7 Patienten mit FFI, bei denen auch neuropsychologische Profile erstellt worden sind (Gallassi et al. 1996). Diese Patienten zeigten frühe Beeinträchtigungen an der Aufmerksamkeit sowie Beeinträchtigungen in der Gedächtnisfunktion im Verlauf der Erkrankung. Dies würde auch für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen, da Patienten in verschiedenen Erkrankungsstadien der FFI getestet worden sind und der Memory-Index eine hohe

Streuung aufweist, aber insgesamt hohe Werte zeigt, welche zu Beginn der Erkrankung noch erreicht werden.

Spacey et al. beschreiben 2 Patienten aus einer chinesischen Familie, welche unter FFI leidet. Der erste Patient war ein 36-jähriger Mann, welcher innerhalb von 9 Monaten, also bei fortgeschrittener Erkrankung, eine Demenz entwickelt hat. Die zweite Patientin war eine 47-jährige Frau, die Tante des ersten Patienten. Man konnte bei ihr schon zu Beginn der Erkrankung eine Demenz beobachten (Spacey et al. 2004). Dies zeigt, dass die Symptome und Krankheitsverläufe bei der FFI individuell unterschiedlich sind, aber generell die Demenz bzw. Verschlechterung der Gedächtnisfunktion bei FFI erst im Verlauf der Erkrankung und selten schon zu Beginn auftritt.

Im *Aufmerksamkeits-Index* haben die Fam.CJD+FFI-Patienten von maximal 22 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 7 Punkte (MD=5) erreicht. Damit haben die Fam.CJD+FFI-Patienten eine bessere Aufmerksamkeit als die sCJD-Patienten, weisen aber im Vergleich mit den übrigen Patientengruppen niedrigere Scores in der Aufmerksamkeit auf. Zudem zeigt sich aber auch eine hohe Streuung der Punktwerte bei den Patienten, was für verschiedene Krankheitsstadien einerseits und die alleinige Einbeziehung der Ersttestung bei der Bewertung andererseits spricht. Die mittlere Dauer des Krankheitsverlaufs vom Krankheitsbeginn bis zur ersten Testung bei Fam. CJD+FFI-Patienten beträgt 6,9 Monate; bei den sCJD-Patienten beträgt die mittlere Dauer des Krankheitsverlaufs vom Krankheitsbeginn bis zur Ersttestung 13,2 Monate. Dies könnte das schlechtere Abschneiden der sCJD-Patienten in den Testungen erklären, da die sCJD-Patienten in ihrem Krankheitsverlauf schon weiter fortgeschritten sind als die Fam. CJD+FFI-Patienten. Der Alters-Median der sCJD-Patienten beträgt 55 Jahre (MD=55), während der Alters-Median der Fam. CJD+FFI-Patienten 44,5 Jahre beträgt (MD=44,5). Somit sind die Fam CJD+FFI-Patienten durchschnittlich 10 Jahre jünger als die sCJD-Patienten. Bei der Geschlechtsverteilung setzt sich das Patientenkollektiv der sCJD-Patienten zu 71% aus Frauen und zu 29% aus Männern zusammen; bei den Fam. CJD+FFI-Patienten setzt sich das Patientenkollektiv zu 38% aus Frauen und zu 62% aus Männern zusammen.

Friedrich et al. beschreiben in ihrer Studie eine Verschlechterung der Aufmerksamkeit bei FFI-Patienten im Krankheitsverlauf (Friedrich et al. 2008). Auch Gallassi et al. beobachten bei ihrem Report eine Verschlechterung der Aufmerksamkeit bei den FFI-Patienten im Krankheitsverlauf (Gallassi et al. 1996). Diese Aussagen lassen sich auch mit der vorliegenden Arbeit bestätigen, da durch die hohe Streuung der Werte auch Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium schlechte Ergebnisse zeigten und Patienten bei Erkrankungsbeginn bessere Ergebnisse, was zu der hohen Streuung führte.

In der exekutiven Funktion erreichten die Fam.CJD+FFI-Patienten durchschnittlich 31 Punkte (MD=25) von 86 zu erreichbaren Punkten. Damit zeigten die Fam.CJD+FFI-Patienten im Gruppenvergleich die besten Werte für die exekutive Funktion. Es zeigt sich aber auch eine hohe Streuung, sodass die unterschiedlichen Krankheitsstadien beachtet werden müssen.

Friedrich et al. zeigen in ihrem Fallbericht über einen 57-jährigen FFI-Patienten, dass während der Erhebung des neuropsychologischen Status im Krankheitsverlauf eine Verschlechterung der exekutiven Funktion bestand (Friedrich et al. 2008).

Im *Parietal-Index* erreichten die Fam.CJD+FFI-Patienten von maximal 62 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 20 Punkte (MD=12). Im *Semantik-Index* erreichten die Fam.CJD+FFI-Patienten von maximal 40 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 18 Punkte (MD=23). Im Vergleich zu den anderen Gruppen sind das hohe Punktwerte verbunden mit einer hohen Streuung, so dass es Patienten zu Beginn des Krankheitsverlaufes gab, welche hohe Punktwerte aufzeigten und Patienten im Verlauf der Krankheit deren Ergebnisse niedriger waren, so dass keine einheitliche Aussage getroffen werden kann.

Insgesamt zeigen die Fam. CJD+FFI-Patienten die besten Werte im *Memory-Index* und im *Exekutiv-Index* im Vergleich mit den anderen Gruppen. Des Weiteren zeigen die Fam. CJD+FFI-Patienten eine schlechte Aufmerksamkeit bei relativ guten Werten in der Semantik und der Parietal-Funktion.

4.1.3 AD und neuropsychologische Indizes

Für eine zuverlässige Früherkennung einer sich entwickelnden dementiellen Erkrankung wurde die CERAD-Testung entwickelt. Die acht Subtests der CERAD-

NP-Testbatterie testen die Leistungen im kognitiven Bereich, welche typischerweise im Verlauf einer AD beeinträchtigt sind. Da Gedächtnisdefizite für die Diagnose einer AD ausschlaggebend sind, bilden die meisten Subtests Leistungen im Gedächtnisbereich ab. Die CERAD-NP-Testbatterie wurde ursprünglich in den USA entwickelt und mittlerweile in mehrere Sprachen übersetzt und für verschiedene Länder und Populationen normiert (Beeri et al. 2006). Die deutschsprachige Übersetzung erfolgte an der Memory Clinic Basel (Thalmann et al. 1998). Aebi (2002) konnte in einer multizentrischen Validierungsstudie zeigen, dass die deutschsprachige Version der CERAD-NP-Testbatterie sehr gut zwischen gesunden, demenzfreien Personen und leicht dementen Alzheimer-Patienten trennen kann.

Wie erwartet, erreichten die AD-Patienten im Memory-Index von maximal 91 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 11 Punkte (MD=13) und zeigten damit die niedrigsten Werte im Vergleich mit den anderen Gruppen. Die mittlere Krankheitsdauer bis zur Testung betrug bei den AD-Patienten 19 Monate, so dass man bereits von im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auftretenden Symptomen sprechen kann. Wicklund et al. (2007) zeigen in einer Studie, in der sie mithilfe eines neuropsychologischen Tests die kognitiven Veränderungen von AD-Patienten (n=84), Frontotemporale Demenz-Patienten(FTD) (n=66) und Primär Progressive Aphasie-Patienten (PPA) (n=44) miteinander verglichen, dass AD-Patienten zu allen Krankheitszeitpunkten in ihrer Gedächtnisfunktion beeinträchtigt waren und im Krankheitsverlauf auch sich noch eine Verschlechterung der Sprache und der exekutiven Funktionen aufzeigen ließ (Wicklund et al. 2007). Die Ergebnisse dieser Studie weisen große Parallelen zu den Ergebnissen der AD-Patienten dieser Analyse auf.

In der exekutiven Funktion erreichten die AD-Patienten bei maximal 86 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 13 Punkte (MD=9) und hatten damit nach den sCJD-Patienten den niedrigsten Score im Gruppenvergleich. Die Beeinträchtigung der exekutiven Funktion der AD-Patienten bestätigt auch folgende Studie von Moorhouse et al. (2010).

Moorhouse et al. (2010) konnten in ihrer Studie, in der sie die Verschlechterung der exekutiven Funktion zwischen AD-Patienten (n=463) und Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (n=151) verglichen, zeigen, dass AD-Patienten eine deutlich höhere

Beeinträchtigung der exekutiven Funktion aufwiesen, als die Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (Moorhouse et al. 2010). Dies bestätigt auch die vorliegende Arbeit.

Im *Aufmerksamkeits-Index* erreichten die AD-Patienten von maximal 22 erreichbaren Punkten durchschnittlich 7 Punkte (MD=8). Damit hatten die AD-Patienten im Aufmerksamkeits-Index durchschnittlich 1 Punkt mehr als die sCJD-Patienten und hatten durchschnittlich genauso viele Punkte wie die Fam.CJD+FFI-Patienten und die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen, woraus sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich ergeben.

Im *Parietal-Index* erreichten die AD-Patienten von maximal 62 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 4 Punkte (MD=0) und zeigten somit die niedrigsten Scores im Parietal-Index im Gruppenvergleich auf.

Im *Semantik-Index* erreichten die AD-Patienten bei maximal 40 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 10 Punkte (MD=13) und zeigten damit im Gruppenvergleich die niedrigsten Scores auf. Diese Ergebnisse decken sich auch mit der Studie von Wicklund et al. (2007), in der beschrieben wird, dass AD-Patienten im Krankheitsverlauf eine starke Verschlechterung der Sprache erfahren.

Auch Koedam et al. (2010) sprechen in ihrer Studie, in der sie early-onset-Alzheimer-Patienten mit late-onset-Alzheimer-Patienten vergleichen, dass Probleme mit der Sprache und der exekutiven Funktion vor allem unter den early-onset-Alzheimer-Patienten vergesellschaftet sind, während bei beiden Krankheitsbildern Gedächtnisdefizite typisch sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die AD-Patienten im Memory-Index, im Parietal-Index sowie im Semantik-Index die niedrigsten Scores im Gruppenvergleich aufzeigten. In der Exekutiv-Funktion zeigten die AD-Patienten nach den sCJD-Patienten die niedrigsten Werte, lediglich im Aufmerksamkeits-Index zeigten die AD-Patienten relativ gute Werte.

4.1.4 M. Parkinson und neuropsychologische Indizes

Im *Memory-Index* erreichten die Parkinson-Patienten von maximal 91 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 22 Punkte (MD=25). Damit haben die Parkinson-Patienten nach den Fam.CJD+FFI-Patienten den höchsten Memory-Index

im Gruppenvergleich, sind jedoch deutlich beeinträchtigt, da der Normwert im Memory-Index 91 Punkte beträgt. Die mittlere Krankheitsdauer bis zur Testung der Parkinson-Patienten beträgt 40,75 Monate. Tedrus et al. (2009) beschreiben in ihrer Studie mit der Untersuchung von Demenz bei Parkinson-Patienten, dass M. Parkinson oftmals mit Demenz verbunden ist (Tedrus et al. 2009). Ebenso beschreiben Baran et al. (2009) in einer Untersuchung des Gedächtnisses bei Parkinson-Patienten, dass man beim M. Parkinson eine Verschlechterung der Gedächtnisfunktion beobachten kann (Baran et al. 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gehen in ähnliche Richtung, insbesondere wenn man bedenkt, dass nur Ersttestungen von Patienten in die Auswertung eingeflossen sind und die Gedächtnisfunktion erst während des Krankheitsverlaufs abnimmt. Es sind in der Parkinson-Gruppe 4 Patienten getestet worden mit Onsets zwischen 2 Monaten und 8,5 Jahren. Dies erklärt auch die Streuung der Ergebnisse in den Boxplots, weil die Patienten unterschiedlich weit in ihrem Krankheitsverlauf waren und die Gedächtnisdefizite vom Krankheitsstadium abhängig unterschiedlich stark ausgeprägt waren.

Im *Aufmerksamkeits-Index* erreichten die Parkinson-Patienten von maximal 22 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 8 Punkte (MD=9) und zeigten damit im Gruppenvergleich die beste Aufmerksamkeit.

Im *Exekutiv-Index* erreichten die Parkinson-Patienten von maximal 86 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 21 Punkte (MD=14) und waren damit durchschnittlich etwas besser als die AD-Patienten und die sCJD-Patienten.

Auch im *Semantik-Index* zeigten die Parkinson-Patienten gute Werte. Sie erreichten bei maximal 40 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 19 Punkte (MD=22), damit waren nur die Fam.CJD+FFI-Patienten besser.

Im *Parietal-Index* erreichten die Parkinson-Patienten bei maximal 62 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 11 Punkte (MD=7). Die Parkinson-Patienten waren damit durchschnittlich etwas besser als die AD-Patienten und die sCJD-Patienten, zeigten aber insgesamt niedrige Punktwerte auf.

Insgesamt zeigen die getesteten Parkinson-Patienten einen relativ guten Memory-Index (den zweitbesten im Gruppenvergleich), und einen guten Semantik-Index. Sie

hatten den besten Aufmerksamkeits-Index im Gruppenvergleich bei relativ schlechter Exekutiv- und Parietalfunktion.

4.1.5 Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen und neuropsychologische Indizes

Beim *Memory-Index* erreichten die Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen von maximal 91 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 13 Punkte (MD=13). Damit haben die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen zusammen mit den AD-Patienten den niedrigsten Score im Memory-Index im Gruppenvergleich. Unsere Ergebnisse werden auch von folgenden Studien gestützt: Mijajlovic et al. (2010) untersuchten in ihrer Studie 2 Fälle der Hashimoto Enzephalopathie. Dabei fielen neurologische und psychiatrische Symptome wie Tremor, Myoklonien, Gangstörungen und nachlassende Gedächtnisleistung sehr ins Gewicht, sodass die Hashimoto-Enzephalitis u.a. durch Demenz charakterisiert werden kann (Mijajlovic et al. 2010). Das bestätigt auch die vorliegende Arbeit, in der der Memory-Index der Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen sehr niedrig ist.

5 Fälle einer Hashimoto-Enzephalopathie wurden 1991 von Shaw et al. beschrieben. Alle Patienten wiesen hochtitrige Schilddrüsenantikörper auf; klinisch zeigten sich Verwirrheitszustände, Bewusstseinsveränderungen, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Myoklonien, Tremor und Apoplexie-ähnliche Ereignisse (Shaw et al. 1991). Castillo et al. berichteten über 20 Patienten mit Hashimoto-Enzephalopathie. Die häufigsten Symptome waren: Tremor (80 %), Myoklonien (65 %), Gangstörungen (65 %), Krampfanfälle (60 %) und Schlafstörungen (55 %) (Castillo et al. 2006).

Im *Aufmerksamkeits-Index* erreichten die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen von maximal 22 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 7 Punkte (MD=7). Damit waren sie punktgleich mit den Fam.CJD+FFI-Patienten und den AD-Patienten und zeigten somit die gleiche niedrige Aufmerksamkeit. Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen bis zur Testung betrug 8,4 Monate.

Im *Exekutiv-Index* erreichten die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen von maximal 86 zu erreichbaren Punkten durchschnittlich 24 Punkte (MD=24), damit waren sie etwas schlechter als die Fam.CJD+FFI-Patienten.

In der Studie von Cerezo Garcia et al. (2009), in der die Gedächtnis- und Exekutive-Funktion von 28 Multiple-Sklerose-Patienten untersucht wurde, zeigte sich, dass 24% der Patienten Gedächtnis-Defizite und 80% der Patienten Defizite in der Exekutiv-Funktion sowie in der Aufmerksamkeit aufwiesen (Cerezo Garcia et al. 2009).

Im *Parietal-Index* erreichten die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen von maximal 62 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 21 Punkte (MD=21) und zeigten somit die beste parietale Funktion im Gruppenvergleich. Dieses Ergebnis ist überraschend, aber es ist zu beachten, dass die Gruppe der Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen zwei getestete Patienten beinhaltet, da die anderen Patienten nicht mehr testbar waren. Durch die kleine Stichprobe können die Ergebnisse etwas von der Norm abweichen.

Im *Semantik-Index* erreichten die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen von maximal 40 zu erreichenden Punkten durchschnittlich 16 Punkte (MD=16) und lagen damit im Mittelfeld im Gruppenvergleich.

Insgesamt zeigen die Patienten mit Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen die besten Werte im Parietal-Index, niedrige Werte im Memory-Index und in der Aufmerksamkeit bei guten Werten im Exekutiv-Index und relativ gut erhaltener Semantik.

4.2 CERAD-Tests von sCJD, Fam. CJD+FFI und AD im Vergleich

4.2.1 Logisches Gedächtnis A

Bei der neuropsychologischen Testung der Patienten konnten für den Test „Logisches Gedächtnis A“ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Fam. CJD+FFI und AD gefunden werden.

Bei dem Test „Logisches Gedächtnis A“ aus der Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R wird das verbale Gedächtnis und somit die unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen verbalen Informationen getestet. Dazu wird den Patienten eine kurze Geschichte vorgelesen, die die Patienten im Anschluss nacherzählen sollen; jede erinnerte Information ergibt einen Punkt. Es können maximal 25 Punkte erreicht werden. Die AD-Patienten erreichten durchschnittlich 1,8 Punkte (MD=1,5),

wobei die Fam. CJD+FFI-Patienten durchschnittlich auf 9 Punkte (MD=9) kamen. Dies lässt sich zum einen mit dem Zeitpunkt der Testung der AD-Patienten und der FFI-Patienten im Krankheitsverlauf erklären. So betrug der Median des Krankheitsverlaufs bis zur Testung bei den AD-Patienten 19 Monate, sodass man sagen kann, dass die Krankheit schon fortgeschritten war und die Symptome der Demenz deutlich wurden, also das verbale Gedächtnis bereits stark beeinträchtigt war. Eine vergleichbare Studie von Oda et al. vergleicht die kognitiven Profile von 26 Patienten mit DLB mit 78 AD-Patienten anhand des WMS-R. Es zeigte sich, dass die AD-Patienten signifikant schlechter in den WMS-R-Tests Logisches Gedächtnis 1 und Logisches Gedächtnis 2 abgeschnitten haben, als die Patienten mit DLB (Oda et al. 2009). Der Median des Krankheitsverlaufs bis zur Testung betrug bei den Fam.CJD+FFI-Patienten 6,87 Monate. Man kann das signifikant bessere Abschneiden der FFI-Patienten einerseits mit der kürzeren Krankheitsdauer erklären, wobei die mittlere Krankheitsdauer des Morbus AD länger ist als die mittlere Krankheitsdauer der Letalen Familiären Insomnie und die Krankheitsprogression wesentlich schneller. Zum Zweiten bildet die Beeinträchtigung des Gedächtnisses ein Hauptsymptom bei AD, bei der FFI tritt die Demenz erst im Laufe der Erkrankung als Nebensymptom auf. Zudem gibt es in der Literatur bisher keine Daten über das Abschneiden von FFI-Patienten im WMS-R-Test, sodass gesagt werden kann, dass das verbale Gedächtnis der FFI-Patienten generell und besonders im Vergleich zu AD-Patienten noch gut ist. Zwischen den sCJD-Patienten und den AD-Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Es zeigten sich auch keine Signifikanzen zwischen den sCJD-Patienten und den Fam.CJD+FFI-Patienten. Die sCJD-Patienten erreichten im „Logischen Gedächtnis A“ durchschnittlich 7,3 Punkte (MD=7). Somit waren die sCJD-Patienten deutlich besser als die AD-Patienten und etwas schlechter als die Fam.CJD+FFI-Patienten.

4.2.2 Logisches Gedächtnis B

Bei der neuropsychologischen Testung der Patienten konnten für den Test „Logisches Gedächtnis B“ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Fam. CJD+FFI und AD gefunden werden.

Der Test „Logisches Gedächtnis B“ aus dem Wechsler Memory Scale-Revised ist synonym mit dem Test „Logisches Gedächtnis A“, wobei dem Patienten im

Anschluss an die erste Geschichte aus dem „Logischen Gedächtnis A“ eine zweite kurze Geschichte vorgelesen wird, welche er dann rekapitulieren soll. Jede richtig wiedergegebene Information ergibt einen Punkt und es können maximal 25 Punkte erreicht werden. Es wird wiederum das verbale Gedächtnis und die unmittelbare Merkfähigkeit von neuen, verbalen Informationen getestet. Die AD-Patienten erreichten durchschnittlich 1,7 Punkte (MD=1) und die Fam.CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 7,75 Punkte (MD=7,5). Zunächst einmal kann festgehalten werden, dass die Punktzahl sowohl bei den AD-Patienten als auch bei den FFI-Patienten niedriger ausfällt, als bei dem vergleichbaren Test „Logisches Gedächtnis A“. Dies lässt sich mit der nachlassenden Konzentration der insgesamt in der Gedächtnisleistung beeinträchtigten Patienten erklären. In der Studie von Matsuda et al. wurden 11 AD-Patienten mit 5 Patienten mit vaskulärer Demenz und multiplen subkortikalen lakunaren Infarkten mit 7 Patienten mit vaskulärer Demenz und extensiven Läsionen der weißen Substanz mit 23 Patienten ohne Demenz anhand des WMS-R Tests verglichen. Die 3 Patientengruppen, welche von Demenz betroffen waren, zeigten signifikant höhere Beeinträchtigungen in Gedächtnis-Tests des WMS-R im Vergleich zu den nicht-dementen Patienten (Matsuda et al. 1998). Das Ergebnis der Studie bestätigt das schlechte Abschneiden der AD-Patienten. Die FFI-Patienten schneiden signifikant besser als die AD-Patienten ab, ihre Ergebnisse sind aber auch weit von der maximalen Punktzahl 25 entfernt, sodass man bei den FFI-Patienten auch von Gedächtnis-Beeinträchtigungen sprechen muss. Da vergleichbare Werte für die WMS-R Testung von FFI-Patienten in der Literatur fehlen, kann anhand der hier erhobenen Werte von einer Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses ausgegangen werden. Zu bedenken ist allerdings die kleine Stichprobe (4 Testungen), sodass das Ergebnis nicht ganz repräsentativ ist, aber für die erhobene Stichprobe zutrifft. Zwischen den sCJD-Patienten und den AD-Patienten zeigten sich keine Signifikanzen, auch nicht zwischen den sCJD-Patienten und den Fam. CJD+FFI-Patienten. Die sCJD-Patienten erreichten im Durchschnitt im „Logischen Gedächtnis B“ 6 Punkte (MD=7) und waren somit deutlich besser als die AD-Patienten aber schlechter als die Fam.CJD+FFI-Patienten.

4.2.3 Logisches Gedächtnis 2B

Bei der neuropsychologischen Testung der Patienten konnten für den Test „Logisches Gedächtnis 2B“ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Fam. CJD+FFI und AD gefunden werden.

Der Test „Logisches Gedächtnis 2B“ aus dem Wechsler Memory Scale-Revised ist ein verzögerter Abruf des „Logischen Gedächtnis B“. Der Patient wird gebeten, nachdem zwischen dem Vorlesen und Nacherzählen der Geschichte B aus dem „Logischen Gedächtnis B“ für ca. 15 min andere Tests erfolgt sind, den dann noch erinnerten Inhalt der Geschichte B wiederzugeben. Die maximale Punktzahl beträgt 25. Es wird das verbale Gedächtnis, die verzögerte verbale Merkfähigkeit und die freie Reproduktion getestet. Die AD-Patienten erreichten durchschnittlich 0 Punkte (MD=0) und die Fam.CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 5 Punkte (MD=5,5). In der Studie von Derrer et al. wurde nach Gedächtnistests gesucht, welche signifikant zwischen milder Demenz und gesunden Patienten unterscheiden können. Der WMS-R Logisches Gedächtnis 2 (verzögerter Abruf Logisches Gedächtnis A bzw. B) zeigte 100% Sensitivität und 94,59% Spezifität bei der Unterscheidung zwischen gesunden Patienten und Patienten mit einer beginnenden Demenz (Derrer et al. 2001). Da die AD-Patienten durchschnittlich 0 Punkte erreicht haben, war dieses Ergebnis anhand der Studie von Derrer et al. zu erwarten, da die AD-Patienten eine Demenz aufweisen. Zu den FFI-Patienten liegen keine Daten in der Literatur vor. Anhand der hier erhobenen Stichprobe lässt sich sagen, dass das verbale Gedächtnis der FFI-Patienten beeinträchtigt aber im Vergleich zu den AD-Patienten noch besser ist. Zwischen den sCJD-Patienten und den AD-Patienten konnte keine Signifikanz gefunden werden, ebensowenig gab es Signifikanzen zwischen den sCJD-Patienten und den Fam.CJD+FFI-Patienten. Die sCJD-Patienten erreichten im „Logischen Gedächtnis 2B“ durchschnittlich 2 Punkte (MD=0). Somit zeigten die sCJD-Patienten bessere Ergebnisse als die AD-Patienten, aber schlechtere Ergebnisse als die Fam. CJD+FFI-Patienten. Der Median des Krankheitsverlaufs bis zur Testung der sCJD-Patienten betrug 13,2 Monate, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Krankheit bereits weit fortgeschritten war und die Patienten schon eine deutliche Demenz zeigten, welche als Symptom im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bei der sCJD auftritt (Zarei et al. 2002).

4.2.4 Wortliste 1

Beim Vergleich für Wortliste 1 konnten beim Vergleich sCJD vs. AD und Fam. CJD+FFI vs. AD signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Beim Vergleich zwischen sCJD vs. Fam. CJD+FFI konnte keine Signifikanz beobachtet werden.

Der Test „Wortliste 1“ gehört zur CERAD-Testbatterie. Es werden dem Patienten 10 gedruckte Wörter vorgelesen, die anschließend frei reproduziert werden sollen. Es gibt 3 Durchgänge mit den gleichen Wörtern, die jeweils in unterschiedlicher Reihenfolge vorgelesen werden. Pro Durchgang beträgt die maximale Punktzahl 10, insgesamt nach allen 3 Durchgängen 30 Punkte. Die „Wortliste 1“ gehört zum ersten Durchgang. Es wird mithilfe dieses Tests das verbale Gedächtnis, die unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen, nicht assoziierten verbalen Informationen getestet. Die AD-Patienten erreichten bei der „Wortliste 1“ durchschnittlich 1 Punkt (MD=1), die Fam. CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 5 Punkte (MD=4,5) und die sCJD-Patienten hatten durchschnittlich 3 Punkte (MD=3). Bereits Aebi hatte in einer Studie im Jahr 2002 nachgewiesen, dass die CERAD-Variablen Wortliste Gedächtnis sowie Wortliste Abrufen am meisten zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten beitrugen (Aebi 2002). Somit lässt sich erklären, dass die AD-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse hatten. Demgegenüber zeigten Welsh et al. in einer Studie, in der sie mithilfe der CERAD-Testbatterie zwischen Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im Anfangsstadium und kognitiv gesunden älteren Personen unterscheiden wollten, dass der Test Wortliste Gedächtnis relativ unsensibel ist und schlecht zwischen AD-Patienten und gesunden Personen unterscheiden kann (Welsh et al. 1991). Satzger et al. testeten in einer Studie 30 gesunde Patienten, 49 depressive Patienten und 98 demente Patienten mit der CERAD-Testbatterie, um die Möglichkeiten der CERAD-Testbatterie als Differenzierungsinstrument zwischen dementen und gesunden Patienten zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass der Gedächtnissubtest „Wortliste Lernen“ zu Beginn einer Demenz empfindlicher misst und das Leitsymptom der Gedächtnisschwäche quantifiziert (Satzger et al. 2001). Es liegen in der Literatur diesbezüglich keine Daten zu Tests an sCJD bzw. Fam.CJD+FFI-Patienten vor,

sodass aus den vorliegenden Daten geschlossen werden kann, dass das verbale Gedächtnis der beiden Patientengruppen besser ist als das der AD-Patienten.

4.2.5 Wortliste 2

Bei dem Vergleich sCJD vs. AD und sCJD vs. Fam.CJD+FFI konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen für das Bestehen bei der Wortliste 2 festgestellt werden. Es zeigte sich aber eine Signifikanz zwischen Fam. CJD+FFI vs. AD.

Der Test „Wortliste 2“ gehört zur CERAD-Testbatterie und ist der zweite Durchgang der „Wortliste Gedächtnis“. 10 gedruckte Wörter werden dem Patienten vorgelesen und sollen im Anschluss reproduziert werden. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Es wird das verbale Gedächtnis, die unmittelbare Lern- und Merkfähigkeit von neuen, nicht assoziierten verbalen Informationen untersucht. Die AD-Patienten erreichten bei der „Wortliste 2“ durchschnittlich 2 Punkte (MD=2), die Fam. CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 6 Punkte (MD=5,5) und die sCJD-Patienten erreichten durchschnittlich 5 Punkte (MD=6). Es zeigt sich generell, dass die Ergebnisse höher sind als in der „Wortliste 1“, was auf einen Lerneffekt in allen 3 Gruppen zurückgeführt werden kann. Es kann wiederum gesagt werden, dass einerseits der CERAD-Subtest „Wortliste 2“ in der vorliegenden Analyse sensitiv für Alzheimer-Demenz ist, da er zwischen den AD-Patienten und den Fam.CJD+FFI-Patienten trennt. Andererseits zeigt sich, dass die Fam.CJD+FFI-Patienten eine gute Gedächtnisleistung aufweisen.

4.2.6 Wortliste 3

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für Wortliste 3 signifikante Unterschiede bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD gefunden werden. Für den Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Der CERAD-Subtest „Wortliste 3“ ist der dritte Durchgang der „Wortliste Gedächtnis“. Es werden dem Patienten zum dritten Mal die 10 gedruckten Wörter in wiederum anderer Reihenfolge vorgelesen, und der Patient wird gebeten, diese zu replizieren. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Man untersucht damit die verbale Gedächtnisleistung. Die AD-Patienten erreichten im Durchschnitt 3 Punkte (MD=3),

die Fam. CJD+FFI-Patienten erreichten durchschnittlich 8 Punkte (MD=8) und die sCJD-Patienten erreichten im Durchschnitt 5 Punkte (MD=5). Wiederum haben alle 3 Gruppen in der „Wortliste 3“ höhere Punktwerte erreicht als in „Wortliste 2“ und „Wortliste 1“, was auf einen Lerneffekt zurückgeführt werden kann, wobei die sCJD-Patienten in der „Wortliste 2“ und in der „Wortliste 3“ genauso viele Punkte bekamen und sich nicht steigern konnten. Wie erwartet ist auch das bei der Analyse der „Wortliste 3“ im Vergleich zu den anderen Gruppen schlechte Abschneiden der AD-Patienten, da die „Wortliste Gedächtnis“ ein gutes Instrument zum Differenzieren von AD-Patienten ist (Aebi 2002). Die sCJD-Patienten und die Fam. CJD+FFI-Patienten zeigen eine bessere Gedächtnisleistung, wobei aber Vergleichswerte in der Literatur fehlen.

4.2.7 Wortliste Abrufen

Beim Vergleich für „Wortliste Abrufen“ konnten beim Vergleich sCJD vs. AD und Fam. CJD+FFI vs. AD signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Beim Vergleich zwischen sCJD vs. Fam. CJD+FFI konnte keine Signifikanz beobachtet werden.

Beim CERAD-Untertest „Wortliste Abrufen“ sollen die Patienten die in der „Wortliste Gedächtnis“ gelernten 10 Wörter frei reproduzieren. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Mithilfe des CERAD-Untertests „Wortliste Abrufen“ wird das verbale Gedächtnis, also die verzögerte verbale Merkfähigkeit sowie die freie Reproduktion getestet. Die AD-Patienten erreichten durchschnittlich 0 Punkte (MD=0), die Fam. CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 6 Punkte (MD=7,5) und die sCJD-Patienten erreichten durchschnittlich 3 Punkte (MD=3). In der Studie von Welsh et al. wurde versucht anhand der CERAD-Subtests zwischen von Alzheimer im Anfangsstadium betroffenen Patienten und gesunden Personen zu unterscheiden. Es zeigte sich, dass der CERAD-Subtest „Wortliste Abrufen“ der Test war, welcher am sensitivsten zwischen Alzheimer- und Nicht-Alzheimer-Patienten trennte (Welsh et al. 1991). Auch Aebi hatte in seiner Studie im Jahr 2002 nachgewiesen, dass die CERAD-Variablen Wortliste Gedächtnis sowie Wortliste Abrufen am meisten zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten beitrugen (Aebi 2002). Somit lässt sich wie erwartet sagen, dass die AD-Patienten am schlechtesten abgeschnitten haben, während die verbale Leistungsfähigkeit der

Fam.CJD+FFI-Patienten im Gruppenvergleich am besten war. Auch die verbale Gedächtnisleistung der sCJD-Patienten war signifikant besser als die der AD-Patienten. Somit konnte auch hier mit dem CERAD-Untertest „Wortliste Abrufen“ zuverlässig zwischen AD-Patienten und Nicht-AD Patienten getrennt werden. Somit zeigt sich in der hier vorliegenden Analyse, dass die Demenzform bei Fam. CJD+FFI-Patienten noch sCJD-Patienten sich anders gestaltet als beim M. Alzheimer. Es liegen in der Literatur leider keine vergleichbaren Daten zu den Patienten mit Prionerkrankungen vor. Der Median des Krankheitsverlaufs bis zur Testung bei den sCJD-Patienten beträgt 13 Monate, sodass sich die Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Somit zeigt sich, dass im fortgeschrittenen Krankheitsstadium die Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung der sCJD-Patienten nicht mit einer Alzheimer-Demenz zu vergleichen ist. Der Median des Krankheitsverlaufs bis zur Testung der Fam. CJD+FFI-Patienten beträgt Monate, was bedeutet, dass sich die Patienten in einem mittleren bis fortgeschrittenem Krankheitsstadium befinden.

4.2.8 Wortliste Wiedererkennen

Bei der Untersuchung der CERAD-Testbatterie konnten für „Wortliste Wiedererkennen“ signifikante Unterschiede für einzelne Patientengruppen gefunden werden. Signifikante Werte wurden bei dem Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD gefunden. Für den Vergleich der restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Beim CERAD-Untertest „Wortliste Wiedererkennen“ sollen die Patienten zwischen den 10 Wörtern aus „Wortliste Gedächtnis“ und 10 Distraktoren unterscheiden. Die maximale Punktzahl beträgt 20, wobei 10 Wörter richtig wiedererkannt werden sollen und 10 Wörter zurückgewiesen werden sollen. Es sollen das verbale Gedächtnis sowie die verzögerte verbale Merkfähigkeit, die Rekognition sowie Abruf vs. Speicherdefizite untersucht werden. Die AD-Patienten erreichten durchschnittlich 5 Punkte (MD=6), die Fam. CJD+FFI-Patienten erreichten im Durchschnitt 10 Punkte (MD=10) und die sCJD-Patienten erreichten durchschnittlich 10 Punkte (MD=10).

Morris et al. untersuchten in einer Studie 350 AD-Patienten mit 275 Kontroll-Personen. Anhand der CERAD-Testbatterie konnten Gesunde, Patienten mit beginnender und mit fortgeschrittener Demenz unterschieden werden. Es zeigte

sich, dass der Test „Wortliste Wiedererkennen“ ein sehr sensibles Werkzeug für die Demenz-Früherkennung war (Morris et al. 1989). Demgegenüber verglichen Satzger et al. in einer Studie 30 gesunde Patienten mit 49 depressiven Patienten und 98 dementen Patienten. Es zeigte sich, dass alle Subtests der CERAD-Testbatterie zwischen Gesunden und dementen Patienten trennten, wobei die Empfindlichkeit der Tests doch unterschiedlich war. So erwies sich der Subtest „Wortliste Wiedererkennen“ laut Satzger et al. als relativ wenig sensitiver Test (Satzger et al. 2001).

In der hier vorliegenden Analyse zeigt sich, dass mit dem CERAD-Untertest „Wortliste Wiedererkennen“ eine signifikante Trennung zwischen AD-Patienten und Nicht-AD-Patienten möglich ist. Die AD-Patienten hatten signifikant niedrigere Werte.

4.3 Soziodemographische Faktoren des Patientenkollektivs

Viele Studien, welche sich mit der Testbatterie CERAD beschäftigen, wie die Studien von Beeri et al. (2006), Ganguli et al. (1991) und Welsh et al. (1994) zeigen die Wichtigkeit der Berücksichtigung der soziodemographischen Faktoren Alter, Bildung und Geschlecht bei der Normierung der CERAD-Subtests. Die vorliegende Arbeit analysiert diese Faktoren.

4.3.1 Geschlechtsverteilung bei den Testungen

Untersucht wurden 43 Patienten, wobei sich das Patientenkollektiv in 22 weibliche Patienten und 21 männliche Patienten unterteilt. Das Geschlecht der Patienten zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse in den Subtests. Demgegenüber konnten in der German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) signifikante Einflüsse des Alters als auch des Geschlechts auf die Ergebnisse in den Subtests gefunden werden (Luck et al. 2009). So konnte gezeigt werden, dass Frauen bessere Ergebnisse in verbalen Gedächtnisleistungen der Subtests Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen erreicht haben, was sich mit den Ergebnissen von Ganguli et al. deckt (Ganguli et al. 1991). Wohingegen Frauen in den kognitiven Tests wie im Uhrentest, BNT und TMT A niedrigere Ergebnisse erzielten, was auch in der Studie von Stewart et al. bestätigt werden kann (Luck et al. 2009, Stewart et al. 2001).

In den Studien von Ganguli et al. sowie Beeri et al. erreichten Männer und Frauen vergleichbare Ergebnisse im Subtest Verbale Flüssigkeit, was auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden kann (Ganguli et al. 1991, Beeri et al. 2006). Demgegenüber konnten in der German Study on AgeCoDe die Männer signifikant bessere Ergebnisse im Subtest Verbale Flüssigkeit erzielen (Luck et al. 2009).

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich einerseits mit dem Umfang der Stichprobe erklären: so wurde in der German Study on AgeCoDe eine Normierungsstichprobe von n=2891 Patienten verwendet, während es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Stichprobe von n=43 Patienten handelt und aufgrund der kleinen Fallzahlen kein repräsentativer Vergleich möglich ist. Zudem wurden in der German Study on AgeCoDe Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie eingeschlossen, während die hier vorliegende Arbeit 5 verschiedenen Patientengruppen mit anderen Diagnosen beinhaltet.

4.3.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei der Auswertung des Alters des Patientenkollektivs zeigte sich, dass sich altersabhängige Unterschiede in den CERAD-Subtests ergeben. Patienten mit dem Alter über 75 Jahre haben signifikant niedrigere Punktwerte in den CERAD-Subtests Logisches Gedächtnis B, Wortliste 2, Wortliste 3, Wortliste Abruf und Wortliste Wiedererkennen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die German Study on AgeCoDe.

In der German Study on AgeCoDe konnte gezeigt werden, dass jüngere Probanden in allen Subtests signifikant bessere Ergebnisse erzielen (Luck et al. 2009). Die Studien von Beeri et al. (2006) und Welsh et al. (1994) zeigten keinen signifikanten Einfluss des Alters auf den Subtest Verbale Flüssigkeit, was auch die vorliegende Arbeit bestätigen kann. Dazu abweichend zeigten die Studien von Fillenbaum et al. (2005), Ganguli et al. (1991) und die German Study on AgeCoDe einen Einfluss des Alters auf den Subtest Verbale Flüssigkeit. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch das höhere durchschnittliche Alter der Probanden in der German Study on AgeCoDe (M=80,2) und das umfangreichere Patientenkollektiv erklären.

4.3.3 Ausbildungsgrad des Patientenkollektivs

Der Einfluss des Ausbildungsgrades bezüglich der Durchschnittsergebnisse konnte nicht bestätigt werden, in der hier vorliegenden Arbeit zeigen sich keine Unterschiede. In der German Study on AgeCoDe zeigten sich für alle Subtests signifikant höhere Durchschnittsergebnisse bei einem höheren Bildungsgrad (Luck et al. 2009). Die unterschiedlichen Ergebnisse können durch den verschiedenen Umfang der Stichproben erklärt werden.

4.4 Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus am Codon 129 des PRNP beim CJD-Kollektiv

In dieser Studie sind 22 CJD-Patienten untersucht worden, welche im Zeitraum vom 16.02.2004 bis zum 22.01.2008 neuropsychologisch getestet worden sind.

Der Methionin/Valin Polymorphismus am Codon 129 des PRNP beeinflusst die klinischen und pathologischen Merkmale von familiären Prion-Erkrankungen (Goldfarb et al. 1992, Baker et al. 1991) und hat Auswirkungen auf den klinischen Phänotyp und das neuropathologische Schädigungsmuster der sporadischen CJD (Parchi et al. 1999, Zerr et al. 2000). Demzufolge liegt die Vermutung nahe, das neuropsychologische Testprofil werde durch den Codon 129 Genotyp beeinflusst.

Bei 9 Patienten (47%) konnte am Codon 129 des PRNP eine Homozygotie für Methionin gefunden werden. 8 Patienten (42%) waren heterozygot (Methionin/Valin) und 2 (11%) homozygot für Valin. Bei 3 Patienten wurde der Genotyp nicht bestimmt.

In einer länderübergreifenden Untersuchung zeigten Alperovitch et al. 1999, dass 68-74% aller neuropathologisch gesicherten CJD-Patienten am Codon 129 homozygot für Methionin waren. Der Genotyp M/V trat mit einer Häufigkeit von 11-15% und der Genotyp V/V trat mit einer Häufigkeit von 15-18% auf. In einer Studie von Meissner et al. (2004) zeigte sich, dass in der Gruppe der gesicherten/wahrscheinlichen CJD-Patienten 63% M/M, 19% M/V und 18% mit dem V/V gefunden wurden.

Verglichen mit der Normalpopulation (M/M = 39%; M/V = 50%; V/V = 11%) (Alperovitch et al. 1999) ist der M/M-Genotyp in dem hier untersuchten CJD-Kollektiv überrepräsentiert.

In einem gesunden Kontrollkollektiv verteilt sich der Codon-129-Genotyp wie folgt:

Studien	M/M	M/V	V/V
Collinge et al. (1991)	37%	51%	12%
Salvatore et al. (1994)	45%	40%	15%
Laplanche et al. (1994)	41%	49%	9%
Brown et al. (1994)	41%	51%	8%
Windl et al. (1999)	41%	44%	15%

Tab. 39: Verteilung für das Vorkommen der Genotypen am Codon 129 des PRNP in der Normalbevölkerung.

4.4.1 Zusammenhang zwischen Polymorphismus am Codon 129 des PRNP und Neuropsychologie

In der vorliegenden Untersuchung konnten Beziehungen zwischen den Genotypen und dem Abschneiden der Gruppen in der CERAD-Testbatterie festgestellt werden. So zeigte sich, dass Patienten mit einem M/V-Polymorphismus signifikant besser ($p=0,04$) im CERAD-Untertest „Wortliste 2“ abgeschnitten haben, als Patienten mit einem M/M-Polymorphismus. Patienten mit einem V/V-Polymorphismus wurden nicht in die Berechnungen einbezogen, da nur zwei Fälle vorlagen.

Zerr et al. (2000) und Parchi et al. (1999) beschrieben die Hauptsymptome der Phänotypen. So sind die Hauptsymptome der CJD-Patienten mit heterozygotem Genotyp Ataxie, Myoklonien und extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen. In der vorliegenden Analyse zeigen Patienten mit einem M/V-Polymorphismus eine höhere Gedächtnis-Beeinträchtigung als die anderen Genotypen.

Bei dem V/V-Genotyp beschrieben Zerr et al. (2000) und Parchi et al. (1999) eine spät einsetzende Demenz sowie eine Ataxie.

Für den M/M-Polymorphismus wurden eine Demenz sowie Myoklonien als Hauptsymptome von Zerr et al. (2000) und Parchi et al. (1999) beschrieben. In der vorliegenden Arbeit konnte dies bestätigt werden, da in dem Gedächtnis-Test „Wortliste 2“ die Patienten mit einem M/M-Polymorphismus signifikant schlechter waren als die Patienten mit einem M/V-Polymorphismus.

Es wurden bei der Analyse der vorliegenden Daten keine weiteren Unterschiede zwischen den Genotypen gefunden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit neuropsychologischen Profilen, die bei den Erkrankungen AD, Parkinson, und `Immunvermittelt` in der Differenzialdiagnose zur CJD auftreten. Für diese Untersuchung wurden 43 Patienten neuropsychologisch getestet und deren Testungen anhand der CERAD-NP-Testbatterie und der Wechsler-Memory Scale-Revised ausgewertet. Das Patientenkollektiv setzt sich aus sporadischer CJD (n=14), familiärer CJD und FFI (n=8), AD (n=8), Parkinson (n=5) und Immunvermittelten ZNS-Erkrankungen (n=8) zusammen. Diese verschiedenen Erkrankungsgruppen wurden hinsichtlich der Testergebnisse miteinander verglichen. Es wurde auch der Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausbildung des Patientenkollektivs auf die Testung untersucht. Des Weiteren wurden anhand der Testergebnisse neuropsychologische Profile der verschiedenen Erkrankungsgruppen erstellt. Ein weiterer Aspekt der Arbeit war die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den Testergebnissen und den verschiedenen Genotypen (M/M-, M/V-, V/V-Polymorphismus am Codon 129 des Prion-Protein-Gens) im CJD-Kollektiv.

Generell erzielten Patienten über 75 Jahren signifikant niedrigere Punktwerte als Patienten unter 75 Jahre. Der Ausbildungsstand und das Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Bei der Auswertung der CERAD-NP-Testbatterie ergaben sich Unterschiede in den Sub-Tests Logisches Gedächtnis A, Logisches Gedächtnis B, Logisches Gedächtnis 2B, Wortliste1, Wortliste 2, Wortliste3, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen zwischen AD und sporadischer CJD und zwischen AD und Fam.CJD+FFI .Im Vergleich Fam.CJD+FFI vs. AD hatten die AD-Patienten in den Tests Logisches Gedächtnis A, Logisches Gedächtnis B, Logisches Gedächtnis 2B, Wortliste1, Wortliste3, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen signifikant niedrigere Punktwerte erreicht. Zudem zeigte sich, dass im Vergleich sCJD vs. AD die AD-Patienten in den Tests Wortliste1 und Wortliste Abrufen signifikant schlechter waren. Diese Ergebnisse könnten eine bessere Differenzierung zwischen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und der Alzheimer-Demenz anhand der neuropsychologischen Testung ermöglichen.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden neuropsychologische Profile erstellt, indem die CERAD-Tests in 5 verschiedene Indizes eingeteilt wurden: Memory-Index, Exekutive-Index, Parietal-Index, Semantik-Index und Aufmerksamkeits-Index.

Den Testergebnissen nach konnte ein neuropsychologisches Profil für sCJD-Patienten erstellt werden: sie haben die niedrigsten Scores im Parietal- und Exekutive-Index bei mittleren Punktwerten im Memory- und Aufmerksamkeits-Index und den besten Semantik-Index im Gruppenvergleich. Die Fam.CJD- und FFI-Patienten zeigen im neuropsychologischen Profil die besten Werte im Memory- und Exekutiv-Index bei einer schlechten Aufmerksamkeit und relativ guten Semantik- und Parietal-Indizes. Die AD-Patienten zeigten im Memory-Index, im Parietal-Index sowie im Semantik-Index die niedrigsten Scores im Gruppenvergleich. In der Exekutiv-Funktion zeigten die AD-Patienten nach den sCJD-Patienten die niedrigsten Werte, lediglich im Aufmerksamkeits-Index zeigten die AD-Patienten relativ gute Werte.

Die Parkinson-Patienten zeigten einen relativ guten Memory-Index und einen guten Semantik-Index. Sie hatten den besten Aufmerksamkeits-Index im Gruppenvergleich bei relativ schlechter Exekutiv- und Parietalfunktion.

Die Patienten mit Immunvermittelten Erkrankungen zeigen die besten Werte im Parietal-Index, niedrige Werte im Memory-Index und in der Aufmerksamkeit bei guten Werten im Exekutiv-Index und relativ gut erhaltener Semantik.

Anhand dieser neuropsychologischen Profile kann zwischen den einzelnen Patientengruppen mithilfe einer neuropsychologischen Testung differenziert werden.

Diese Studie beschreibt erstmals anhand standardisierter Verfahren die neuropsychologischen Testprofile bei Patienten mit verschiedenen Formen der sporadischen CJD und einiger genetischer Formen. Diese Testprofile können zur Abgrenzung gegenüber anderen ähnlichen Krankheitsbildern beitragen, was insbesondere bei jüngeren Patienten mit atypischer Demenz wichtig ist.

6 ANHANG: Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP des 'Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease'.

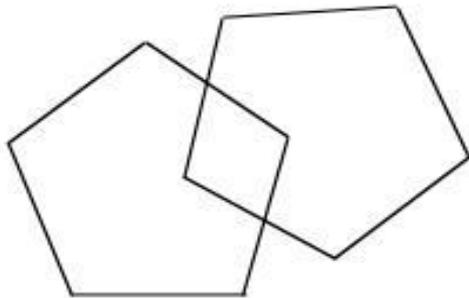
CERAD (3): Mini Mental State Test (MMST)

	Score
Welcher Wochentag ist heute? (exakt)	
Welcher Tag des Monats? (Datum \pm 1 Tag)	
Welcher Monat? (Name oder Zahl)	
Welches Jahr? (exakt)	
Welche Jahreszeit? (Toleranz \pm 2 Wochen)	
In welchem Land sind wir?	
In welcher Ortschaft / Stadt?	
In welchem Bundesland?	
An welchem Ort / in welcher Klinik befinden wir uns? (Name oder Adresse)	
In welchem Stockwerk?	
Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Hören Sie bitte zuerst zu und wiederholen Sie anschließend die Wörter (max. 3 Durchgänge, nur 1. Durchg. werten). Zitrone Schlüssel Ball	(max.3)
Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen. Bitte buchstabieren Sie es vorwärts und rückwärts (nur rückwärts bewerten). Das Wort ist „PREIS“	(max.5)
Welche drei Wörter sollten Sie sich gerade merken?	(max.3)
Können Sie dies benennen? (Armbanduhr zeigen)	
Und was ist das? (Bleistift zeigen)	
Sprechen Sie mir bitte nach: „Bitte keine Wenn und Aber.“	
Lesen Sie bitte, was auf diesem Blatt steht, und führen Sie es aus (richtig, wenn der Patient die Augen schließt).	
Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der <u>rechten Hand</u> , <u>falten es</u> mit beiden Händen, und legen es dann <u>auf Ihren Schoß</u> (erst vollständig vorlesen, dann das Blatt reichen).	(max.3)
Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier.	
Bitte zeichnen Sie diese Figur ab (richtig, wenn alle Ecken der beiden Fünfecke vorhanden sind und die überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden).	

Punktesumme
im MMST:

cerd3

Schließen Sie Ihre Augen.



CERAD (2): Boston Naming Test

Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen.
(Unklare Antworten wörtlich notieren. Maximale Bildarbidungsdauer 10 Sekunden.)

Bild	Antwort	falsch	richtig
Baum	_____	0	1
Bett	_____	0	1
Pfeife	_____	0	1
Blume	_____	0	1
Haus	_____	0	1
Kanu	_____	0	1
Zahnbürste	_____	0	1
Vulkan	_____	0	1
Maske	_____	0	1
Kamel	_____	0	1
Mundharmonika	_____	0	1
Zange	_____	0	1
Hängematte	_____	0	1
Trichter	_____	0	1
Dominosteine	_____	0	1

Summe Boston Naming Test:

Aachener Aphasie Test (Token Test - Kurzform)

Nur durchführen, falls im Boston Naming Test ≤ 4 Punkte erzielt wurden.

	falsch	richtig
Zeigen Sie das rote Rechteck.	0	1
Zeigen Sie den weißen Kreis.	0	1
Zeigen Sie das grüne Rechteck.	0	1
Drehen Sie das gelbe Rechteck um.	0	1
Legen Sie das blaue Rechteck auf den gelben Kreis.	0	1
Legen Sie den grünen Kreis auf das weiße Rechteck.	0	1
Berühren Sie erst den roten Kreis, dann den blauen Kreis.	0	1
Legen Sie das blaue Rechteck unter das gelbe Rechteck.	0	1
Legen Sie den roten Kreis unter den grünen Kreis.	0	1

Summe Token Test:

Logisches Gedächtnis I (aus: Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)**Geschichte A**

/ Anna / Schmidt / aus einem Hamburger / Vorort, / die als Putzfrau / in einer Werks- ... /
/ Kantine / arbeitete, / meldete / auf dem Polizei- / präsidium, / dass man sie in der Nacht zuvor /
/ auf der Schloßstraße / überfallen / und um 43 Euro / beraubt hatte. / Sie hatte 4 / kleine Kinder, /
/ die Miete war fällig, / und sie hatten seit 2 Tagen / nichts gegessen. / Die Polizisten /
/ waren von der Geschichte der Frau gerührt / und machten eine Sammlung / für sie.

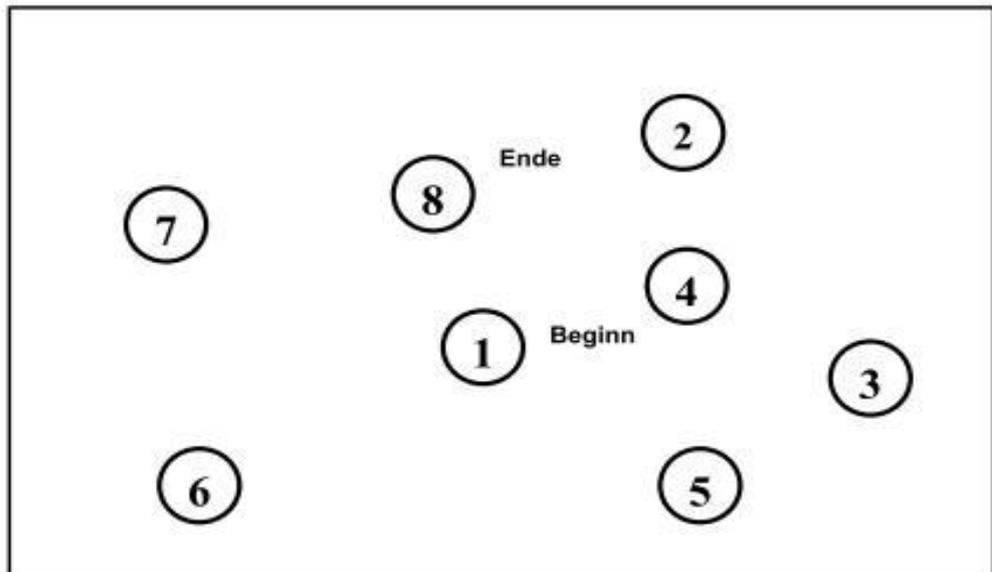
Geschichte A, sofortiger Abruf (max. 25)**Geschichte B**

/ Robert / Müller / fuhr / mit seinem Zehntonnen- / LKW, / mit dem er Eier / nach Augsburg brachte, /
/ nachts / auf der Autobahn / über einen Alpen- / pass, / als seine Achse / brach. /
/ Sein LKW rutschte / von der Fahrbahn / in den Graben. / Er wurde gegen das Armaturenbrett /
/ geschleudert / und bekam einen großen Schrecken. / Es war kein Verkehr, /
/ und er bezweifelte, dass er Hilfe bekommen würde. / In diesem Moment summt /
/ sein Funkgerät, / und er meldete sich schnell: / „Hier ist Grashüpfer.“

Geschichte B, sofortiger Abruf (max. 25)**Summe Geschichte A + B, sofortiger Abruf** (max. 50)

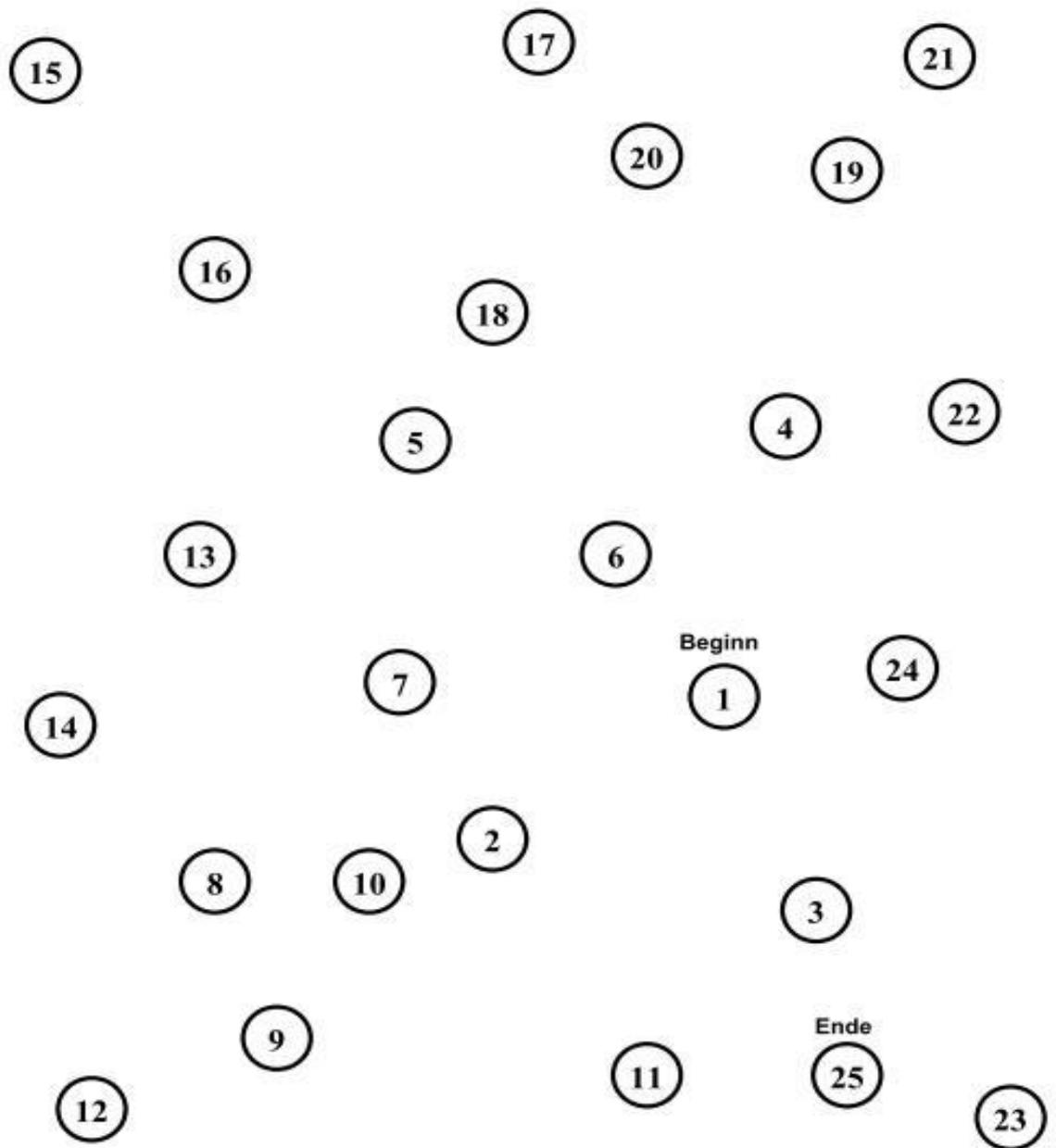
Trail Making Test A

Übungsvorlage / Beispiel



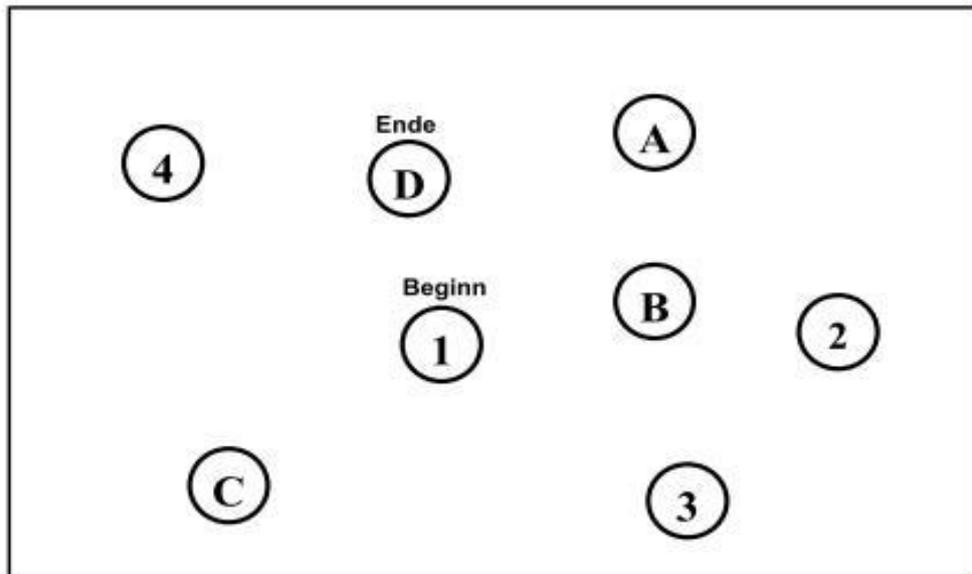
Zeit zur Bearbeitung des TMT A (siehe nächste Seite) (max. 240 sek.)
Bitte vermerken, falls wegen motorischer Behinderung nicht durchführbar!

--	--	--



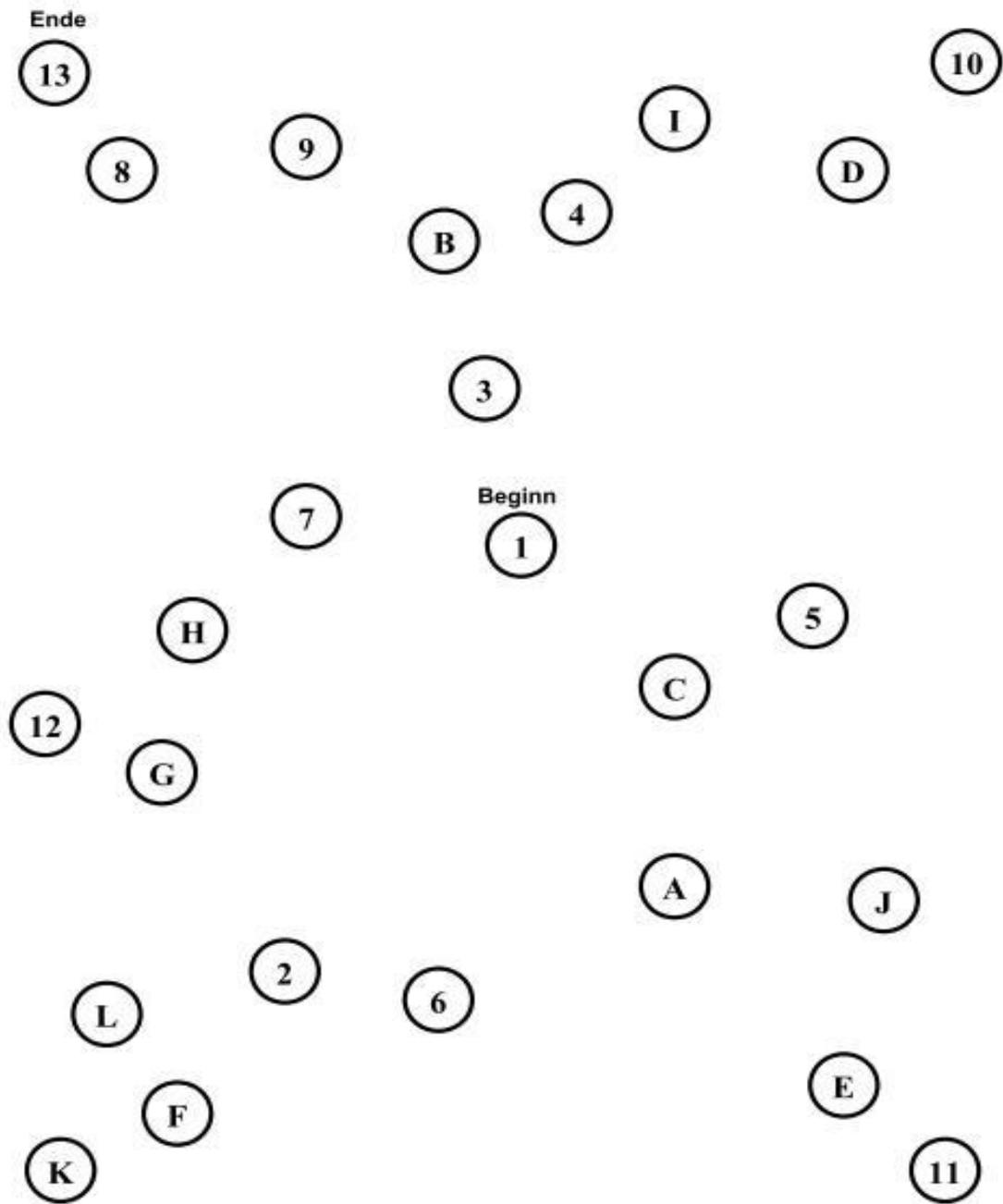
Trail Making Test B

Übungsvorlage / Beispiel



Zeit zur Bearbeitung des TMT B (siehe nächste Seite) (max. 300 sek.)
Bitte vermerken, falls wegen motorischer Behinderung nicht durchführbar!

--	--	--



Mosaik-Test (aus: HAWIE-R)

(Testabbruch nach 3 Fehlversuchen in Folge.)

	max.	Zeit	Bewertung	Punkte
1.	60"		2 - 1 - 0	
2.	60"		2 - 1 - 0	
3.	60"		1 - 10 6 11 - 15 5 16 - 60 4 0	
4.	60"		1 - 10 6 11 - 15 5 16 - 60 4 0	
5.	60"		1 - 10 7 11 - 15 6 16 - 20 5 21 - 60 4 0	
6.	120"		1 - 20 7 21 - 25 6 26 - 35 5 36 - 120 4 0	
7.	120"		1 - 30 7 31 - 45 6 46 - 60 5 61 - 120 4 0	
8.	120"		1 - 40 7 41 - 55 6 56 - 75 5 76 - 120 4 0	
9.	120"		1 - 40 7 41 - 55 6 56 - 75 5 76 - 120 4 0	

Summe Mosaik-Test (max. = 51)
Zahlenspanne vorwärts (aus: Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)

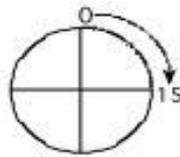
Wenn mindestens eine Zahlenreihe korrekt, dann fortfahren. Wenn keine der beiden Zahlenreihen korrekt, dann Abbruch.

	1 - 0			1 - 0
6-2-9		→	3-7-5	
5-4-1-7		→	8-3-9-6	
3-6-9-2-5			6-9-4-7-1	
9-1-8-4-2-7			6-3-5-4-8-2	
1-2-8-5-3-4-6			2-8-1-4-9-7-5	
3-8-2-9-5-1-7-4			5-9-1-8-2-6-4-7	

Summe richtiger Antworten (max.12)

CERAD (1): Verbale Flüssigkeit

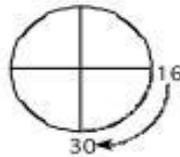
„Bitte zählen Sie alle Dinge auf, die zur Kategorie ‚Tiere‘ gehören. Sie haben eine Minute Zeit.
Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!“



.....

.....

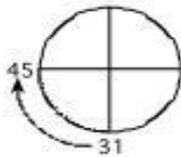
.....



.....

.....

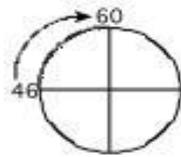
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Summe richtiger Antworten

Logisches Gedächtnis II (aus: Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)**Geschichte A**

/ Anna / Schmidt / aus einem Hamburger / Vorort, / die als Putzfrau / in einer Werks- ... /
/ Kantine / arbeitete, / meldete / auf dem Polizei- / Präsidium, / dass man sie in der Nacht zuvor /
/ auf der Schlosstraße / überfallen / und um 43 Euro / beraubt hatte. / Sie hatte 4 / kleine Kinder,
/
/ die Miete war fällig, / und sie hatten seit 2 Tagen / nichts gegessen. / Die Polizisten /
/ waren von der Geschichte der Frau gerührt / und machten eine Sammlung / für sie.

Geschichte A, verzögerter Abruf (max. 25)**Geschichte B**

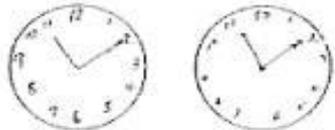
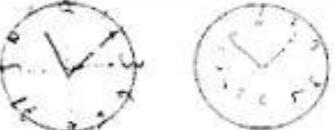
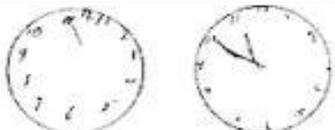
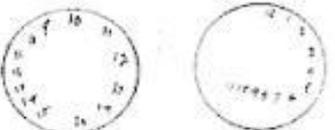
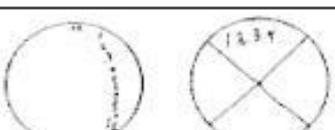
/ Robert / Müller / fuhr / mit seinem Zehn-tonnen- / LKW, / mit dem er Eier / nach Augsburg brachte, /
/ nachts / auf der Autobahn / über einen Alpen- / pass, / als seine Achse / brach. /
/ Sein LKW rutschte / von der Fahrbahn / in den Graben. / Er wurde gegen das Armaturenbrett /
/ geschleudert / und bekam einen großen Schrecken. / Es war kein Verkehr, /
/ und er bezweifelte, dass er Hilfe bekommen würde. / In diesem Moment sumnte /
/ sein Funkgerät, / und er meldete sich schnell: / „Hier ist Grashüpfer.“

Geschichte B, verzögerter Abruf (max. 25)**Summe Geschichte A + B, verzögerter Abruf** (max. 50)

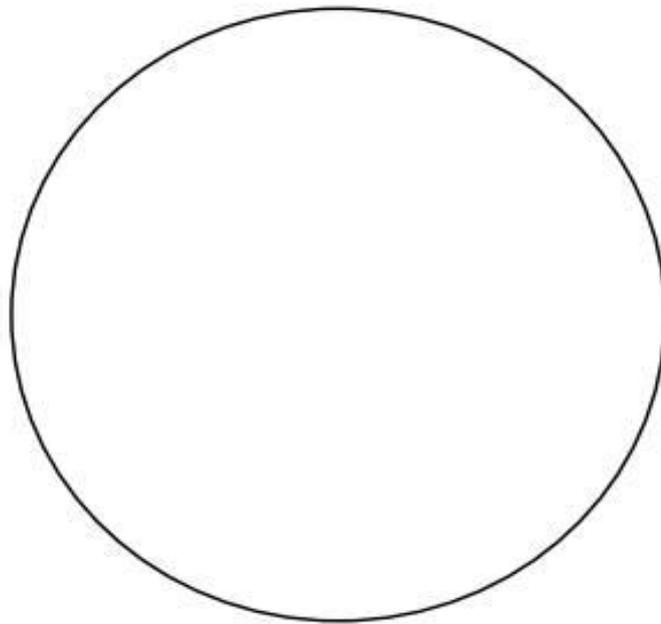
Clock Drawing Test

Legen Sie der TP den vorgezeichneten Kreis vor (siehe nächste Seite). „Dies soll eine Uhr sein. Bitte schreiben Sie in die Uhr die fehlenden Ziffern. Zeichnen Sie dann die Uhrzeit „10 nach elf“ ein.“ Bei Fragen der TP wiederholen Sie die Testinstruktion unter Verwendung von Synonymen.

Score (Bewertung zwischen 1 und 6, siehe Kriterien unten):

Score	Beschreibung	Beispiele
1	<p>„perfekt“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziffern 1 - 12 richtig eingezeichnet • zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit anzeigen 	
2	<p>leichte visuell-räumliche Fehler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstände zwischen den Ziffern nicht gleichmäßig • Ziffern außerhalb des Kreises • Blatt wird gedreht, so dass Ziffern auf dem Kopf stehen • Patient verwendet Linien („Speichen“) zur Orientierung 	
3	<p>fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</p> <ul style="list-style-type: none"> • nur ein Zeiger • „10 nach 11“ oder ähnliches als Text hingeschrieben • keine Uhrzeit eingezeichnet 	
4	<p>mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • unregelmäßige Zwischenräume • Ziffern vergessen • Perseveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 • Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) • Dysgraphie: keine lesbare Darstellung der Ziffern 	
5	<p>schwergradige visuell-räumliche Desorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • wie unter „4“ beschrieben, aber stärker ausgeprägt 	
6	<p>keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluss Depression / Delir!)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen • keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr • Patient schreibt Worte oder Namen 	

Clock Drawing Test



CERAD (4): Wortliste Lernen

„Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen.“

Bitte die CERAD-Wortkarten verwenden.

Expositionszeit: je 1 Wort im Abstand von 2 Sek., Erinnerungszeit: max. 90 Sekunden pro Durchgang.

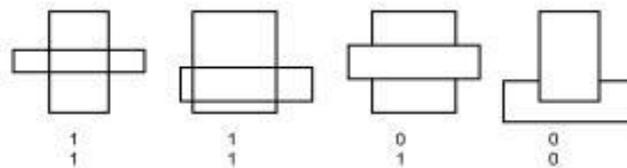
	— Numerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde. —			
Kann nicht lesen	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang	
<input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	
Intrusionen:	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	
	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang	Summe
Richtige	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				(max. 30)
Intrusionen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CERAD (5): Konstruktive Praxis

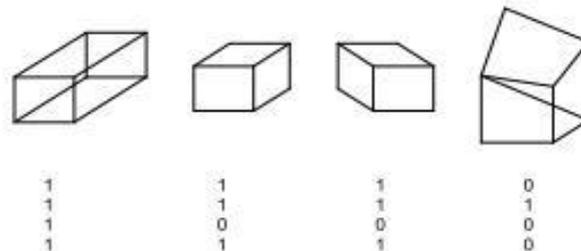
	Falsch	Richtig
<u>Figur 1: 'Kreis'</u>		
a) geschlossener Kreis (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
b) annähernd kreisförmig	0	1
<u>Figur 2: 'Rhombus'</u>		
a) vier Seiten vorhanden	0	1
b) geschlossene Linien (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang	0	1
<u>Figur 3: 'Rechtecke'</u>		
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
<u>Figur 4: 'Würfel'</u>		
a) Figur ist dreidimensional	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1

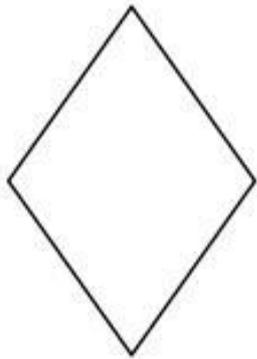
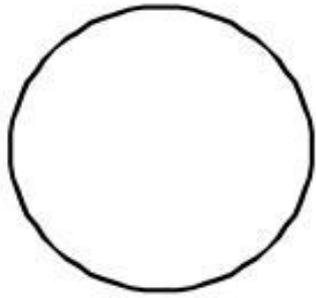
Summe Konstruktive Praxis:

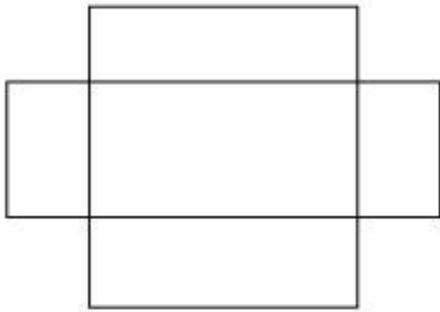
Rechtecke:
Beide Rechtecke haben 4 Seiten.
Überschneidung entspricht in etwa dem Original.

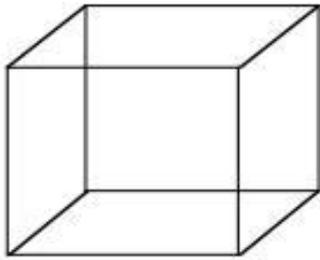


Würfel:
Dreidimensional.
Vorderseite korrekt orientiert.
Innere Linien korrekt.
Gegenüberliegende Seiten parallel.









CERAD (6): Wortliste Abrufen

„Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!“

Zeitbegrenzung: 90 Sekunden

*Nummerieren Sie die Wörter
entsprechend der Nennung
durch die TP*

- | | |
|---------|--------------------------|
| Butter | <input type="checkbox"/> |
| Arm | <input type="checkbox"/> |
| Strand | <input type="checkbox"/> |
| Brief | <input type="checkbox"/> |
| Königin | <input type="checkbox"/> |
| Hütte | <input type="checkbox"/> |
| Stange | <input type="checkbox"/> |
| Karte | <input type="checkbox"/> |
| Gras | <input type="checkbox"/> |
| Motor | <input type="checkbox"/> |

Intrusionen: _____

Summe Wortliste Abrufen (Richtige):

Intrusionen:

CERAD (7): Wortliste Wiedererkennen

„Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben, und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mit 'JA' zu antworten, wenn das Wort, welches ich Ihnen zeige, eines ist, das Sie früher schon gesehen haben.“

*Bitte die CERAD-Wortkarten für Wiedererkennen verwenden.
Nur 'JA'- oder 'NEIN'-Antworten sind zulässig!*

	richtige 'JA'-Antworten	richtige 'NEIN'-Antworten
Kirche		1
Kaffee		1
Butter *	1	
Dollar		1
Arm *	1	
Strand *	1	
Fünf		1
Brief *	1	
Hotel		1
Berg		1
Königin *	1	
Hütte *	1	
Pantoffel		1
Stange *	1	
Dorf		1
Band		1
Karte *	1	
Heer		1
Gras *	1	
Motor *	1	

Summe
richtige JA

Summe
richtige NEIN

* Originalwörter aus Aufgabe 4 (Wortliste Gedächtnis)

CERAD (8): Konstruktive Praxis Abrufen

Vor einiger Zeit habe ich Ihnen einige Zeichnungen gezeigt. Sie mussten sie auf dem gleichen Blatt Papier abzeichnen. Erinnern Sie sich noch an diese Figuren? Ich möchte Sie nun bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis zu zeichnen." (*freies Blatt auf der folgenden Seite*)

	Falsch	Richtig
<u>Figur 1: 'Kreis'</u>		
a) geschlossener Kreis (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
b) annähernd kreisförmig	0	1
<u>Figur 2: 'Rhombus'</u>		
a) vier Seiten vorhanden	0	1
b) geschlossene Linien (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang	0	1
<u>Figur 3: 'Rechtecke'</u>		
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
<u>Figur 4: 'Würfel'</u>		
a) Figur ist dreidimensional	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1

Summe Konstruktive Praxis Abrufen:

Konstruktive Praxis Abrufen

7 LITERATURVERZEICHNIS

Aebi C Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center-Studie. Phil. Diss., Universität Basel (2002).

Agid Y (1991): Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 337, 1321-1324.

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

Atkinson RC, Shiffrin RM (1971): The control of short-term memory. *Sci Am* 225, 82-90.

Baddeley A, (2010): Working memory. *Curr Biol* 20, 136-140.

Baker HF, Poulter M, Crow TJ, Frith CD, Lofthouse R, Ridley RM (1991): Amino Acid polymorphism in human prion protein and age at the death in inherited prion disease. *Lancet* 337, 1286.

Baran B, Tekcan AI, Gürvit H, Boduroglu A (2009): Episodic memory and metamemory in Parkinson's disease patients. *Neuropsychology* 23, 736-745.

Beeri MS, Schmeidler J, Sano M, Wang J, Lally R, Grossman H, Silverman JM (2006): Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological battery in the oldest old. *Neurology* 67, 1006-1010.

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973): Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20, 415-455.

Beyreuther K, Masters CL (1995): Neurodegeneration and dementia. Alzheimer's disease as a model. *Arzneimittelforschung* 45, 347-350.

Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, McCombie WR, Rubenstein R, Will RG, Pocchiari M, Martinez-Lange JF, Scalici C, Masullo C (1994): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: An example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 44, 291-293.

Burns A, Jacoby R, Levy R (1990): Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry* 157, 86-94.

- Calabrese P:** Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz. In: P. Calabrese und H. Förstl (Hrsg.): Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen. Pabst, Lengerich **2000**, 31-50.
- Castillo P**, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourechi V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V, Boeve B (**2006**): Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63, 197-202.
- Cerezo García M**, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y, Balseiro Gómez JJ, Rueda Marcos A (**2009**): Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema* 21, 416-420.
- Collinge J**, Palmer MS, Dryden AJ (**1991**): Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 337, 1441-1442.
- Cordery RJ**, Hall M, Cipolotti L, Al-Sarraj S, O'Donovan DG, Davidson L, Adlard P, Rossor MN (**2003**): Early cognitive decline in Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74, 1412-1416.
- Cordery RJ**, Alner K, Cipolotti L, Ron M, Kennedy A, Collinge J, Rossor MN (**2005**): The neuropsychology of variant CJD: a comparative study with inherited and sporadic forms of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 330-336.
- De Rijk MC**, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM (**1997**): A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 48, 1277-1281.
- Derrler DS**, Howieson DB, Mueller EA, Camicioli RM, Sexton G, Kaye JA (**2001**): Memory testing in dementia: how much is enough? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 14, 1-6.
- DGN:** Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart **2008**.
- Edwards JK**, Larson EB, Hughes JP, Kukull WA (**1991**): Are there clinical and epidemiological differences between familial and non-familial Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc* 39, 477-483.

- Fillenbaum GG**, McCurry SM, Kuchibhatla M, Masaki KH, Borenstein AR, Foley DJ, Heyman A, Larson EB, White L (2005): Performance on the CERAD neuropsychology battery of two samples of Japanese-American elders: norms for persons with and without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 11, 192-201.
- Förstl H**, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R (1992): Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 22, 877-884.
- Franssen EH**, Kluger A, Torossian CL, Reisberg B (1993): The neurologic syndrome of severe Alzheimer's disease. Relationship to functional decline. *Arch Neurol* 50, 1029-1039.
- Friedrich M**, Körte R, Portero C, Arzberger T, Kretschmar HA, Zerr I, Nacimientto W (2008): Fatal familial insomnia--a rare differential diagnosis in dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76, 36-40.
- Gallassi R**, Morreale A, Montagna P, Cortelli P, Avoni P, Castellani R, Gambetti P, Lugaresi E (1996): Fatal familial insomnia: behavioral and cognitive features. *Neurology* 46, 935-939.
- Ganguli M**, Ratcliff G, Huff FJ, Belle S, Kancel MJ, Fischer L, Seaberg EC, Kuller LH (1991): Effects of age, gender, and education on cognitive tests in a rural elderly community sample: norms from the Monongahela Valley Independent Elders Survey. *Neuroepidemiology* 10, 42-52.
- Gibb WR**, Lees AJ (1988): A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*. 38, 1402-1406.
- Goldfarb LG**, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc AC, Montagna P, Cortelli P, Julien J, Vital C, Pendelbury WW (1992): Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Disease phenotype determined by a DANN polymorphism. *Science* 258, 806-808.
- Grant DA**, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38, 404-411.
- Harder A**, Gregor A, Wirth T, Kreuz F, Schulz-Schaeffer WJ, Windl O, Plotkin M, Amthauer H, Neukirch K, Kretschmar HA, Kuhlmann T, Braas R, Hahne HH,

- Jendroska K (2004): Early age of onset in fatal familial insomnia. Two novel cases and review of the literature. *J Neurol* 251, 715-724.
- Haupt M, Kurz A, Pollman S, Romero B, Lauter H (1991): Symptom progression in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 39, 639.
- Hawkins K, Chohan G, Kipps C, Will R, Kapur N (2009): Variant Creutzfeldt-Jakob disease: neuropsychological profile in an extended series of cases. *J Int Neuropsychol* 15, 807-810.
- Hietanen M, Teräväinen H (1988): Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 3, 263-270.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ (1993): A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50, 140-148.
- Isaacs B, Kennie AT (1973): The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 123, 467-470.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S: The Boston Naming Test. Veterans Administration Medical Center, Boston 1978.
- Kapur N, Abbott P, Lowman A, Will RG (2003): The neuropsychological profile associated with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 126, 2693-2702.
- Kempler D, Zelinski E M: Language in dementia and normal aging.
In: F.A. Huppert, C. Brayne & D.W. O'Connor (Hrsg.): Dementia and normal aging. Cambridge University Press, New York 1994, 331-365.
- Kessler J, Kalbe E: Gerontoneuropsychologie – Grundlagen und Pathologie. In: W. Sturm, M. Herrmann & C. W. Wallesch (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger, Lisse 2000, 648-662.
- Kirk A, Ang LC (1994): Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease presenting as rapidly progressive aphasia. *Can J Neurol Sci* 21, 350-352.
- Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA (2010): Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis* 19, 1401-1408.
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, Duijn C van, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M et al. (2005): Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet* 118: 166-174.

- 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.
- Laplanche JL**, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Chatelain J, Beaudry P, Alperovitch A, Launay JM **(1994)**: Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurology* 44, 2347-2351.
- Lezak MD**: Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, New York **1995**.
- Light L L**, Lavoie D: Direct and indirect measures of memory in old age. In: P. Graf und M.E.J. Masson (Hrsg.): *Implicit memory: New directions in cognition, development and neuropsychology*. Erlbaum, Hillsdale **1993**, 207-230.
- Linn RT**, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB **(1995)**: The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 52, 485-490.
- Lowe J**, Leigh PN: Disorders of movement and system degenerations. In: Graham D, Lantos PL (Hrsg.): *Greenfields neuropathology*, 7th edn. Arnold, London **2002**, 325-430.
- Luck T**, Riedel-Heller SG, Wiese B, Stein J, Weyerer S, Werle J, Kaduszkiewicz H, Wagner M, Mösch E, Zimmermann T, Maier W, Bickel H, van den Bussche H, Jessen F, Fuchs A, Pentzek M **(2009)**: CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Normen ausgewählter Subtests. Ergebnisse der German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Z Gerontol Geriatr* 2009. 42: 372-384.
- Mandell AM**, Alexander MP, Carpenter S **(1989)**: Creutzfeldt-Jakob disease presenting as isolated aphasia. *Neurology* 39, 55-58.
- Marshall GA**, Doyle JJ **(2006)**: Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18, 14-20.
- Marttila RJ**, Rinne UK **(1976)**: Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 54, 431-441.

- Matsuda O**, Saito M, Sugishita M (1998): Cognitive deficits of mild dementia: A comparison between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 52, 87-91.
- Matthes von Cramon G**, von Cramon D Y: Störungen exekutiver Funktionen. In: W. Sturm, M. Herrmann, C. W. Wallesch (Hrsg.): *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse 2000, 392-410.
- Meissner B**, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretschmar HA, Zerr I (2004): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63, 450-456.
- Mijajlovic M**, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N (2010): Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 288, 194-196.
- Miller GA** (1956): The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63, 81-97.
- Mohs RC**, Kim Y, Johns CA, Dunn DD, Davis KL: Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests. In: L. W. Poon et al. (Hrsg.): *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. American Psychological Association, Washington 1986, 149-155.
- Montagna P**, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E (2003): Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2, 167-176.
- Moorhouse P**, Song X, Rockwood K, Black S, Kertesz A, Gauthier S, Feldman H (2010): Executive dysfunction in vascular cognitive impairment in the consortium to investigate vascular impairment of cognition study. *J Neurol Sci* 288, 142-146.
- Morris JC**, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988): Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 24, 641-652.
- Morris JC**, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology* 39, 1159-1165.
- Morris JC**, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A (1993): The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease

(CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 2457-2465.

Nelson HE (1976): A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313-324.

Oda H, Yamamoto Y, Maeda K (2009): The neuropsychological profile in dementia with Lewy bodies and Alzheimer`s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 24, 125-131.

Pachalska M, Kurzbauer H, Formińska-Kapuścik M, Urbanik A, Bierzyńska-Macyszyn G, Właszczuk P (2007): Atypical features of dementia in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Sci Monit* 13, 9-19.

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

Perry RJ, Hodges JR (1999): Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 122, 383-404.

Piccini C, Bracco L, Amaducci L (1998): Treatable and reversible dementias: an update. *J Neurol Sci* 153, 172-181.

Poser S, Zerr I (2002): Clinical aspects, diagnosis and therapeutic possibilities of human prion diseases. *Internist (Berl)* 43, 731-737.

Poser S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Kretschmar HA, Felgenhauer K (1997): The Creutzfeld-Jakob disease. A sphinx of current neurobiology. *Dtsch Med Wochenschr* 122, 1099-1105.

Rajput AH, Uitti RJ (1994): Parkinson's disease risk factors. *Neurology*. 44, 1557-1558.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984): A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141, 1356-1364.

Rosenbaum RS, Köhler S, Schacter DL, Moscovitch M, Westmacott R, Black SE, Gao F, Tulving E (2005): The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* 43, 989-1021.

- Salvatore M**, Genuardi M, Petraroli R, Masullo C, D` Alessandro M, Pocchiari M (1994): Polymorphism of the prion protein gene in Italian patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Hum Genet* 94, 375-379.
- Satzger W**, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR (2001): Zur praktischen Anwendbarkeit der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* 72, 196-203.
- Schaie K W** (1994): The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 49, 304-313.
- Schuri U**: Gedächtnisstörungen. In: W. Sturm, M. Herrmann, C. W. Wallesch (Hrsg.): *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse **2000**, 375-391.
- Shaw PJ**, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE (1991): Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* 41, 228-233.
- Snowden JS**, Mann DM, Neary D (2002): Distinct neuropsychological characteristics in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 686-694.
- Spacey SD**, Pastore M, McGillivray B, Fleming J, Gambetti P, Feldman H (2004): Fatal familial insomnia: the first account in a family of Chinese descent. *Arch Neurol* 61, 122-125.
- Squire LR**, Knowlton B, Musen G (1993): The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol* 44, 453-495.
- Stewart R**, Richards M, Brayne C, Mann A (2001): Cognitive function in UK community-dwelling African Caribbean elders: normative data for a test battery. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 518-527.
- Sturm W**, Zimmermann P: Aufmerksamkeitsstörungen. In: W. Sturm, M. Herrmann, C. W. Wallesch (Hrsg.): *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse **2000**, 375-391.
- Sullivan K** (1996): Estimates of interrater reliability for the logical memory subtest of the Wechsler Memory-Scale revised. *J Clin Exp Neuropsychol* 18, 702-712.
- Tedrus GM**, Fonseca LC, Letro GH, Bossoni AS, Samara AB (2009): Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 67, 423-427.

Thalmann B, Monsch AU, Bernasconi F: Die CERAD neuropsychologische Testbatterie – ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. Memory Clinic, Basel **1998**, www.memoryclinic.ch/tests/tests.php.

Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A (**1991**): Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer`s disease using CERAD neuropsychological measures. Arch Neurol 48, 278-281.

Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A (**1992**): Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Arch Neurol 49, 448-452.

Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A. (**1994**): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. Neurology 44, 609-614.

Wicklund AH, Rademaker A, Johnson N, Weitner BB, Weintraub S (**2007**): Rate of cognitive change measured by neuropsychologic test performance in 3 distinct dementia syndromes. Alzheimer Dis Assoc Disord 21, 70-78.

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

Woodruff-Pak DS: The neuropsychology of aging. Blackwell Publishers Inc., Malden **1997**.

www.cjd.ed.ac.uk: The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, im März 2009.

www.cjd-goettingen.de: Prionforschungsgruppe Göttingen, im März 2009.

www.epda.eu.com: European Parkinson`s disease association, im März 2009

Zarei M, Nouraei SA, Caine D, Hodges JR, Carpenter RH (**2002**): Neuropsychological and quantitative oculometric study of a case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease at predementia stage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73, 56-58.

Zec RF, Landreth ES, Vicari SK, Belman J, Feldman E, Andrise A, Robbs R, Becker R, Kumar V **(1992)**: Alzheimer Disease Assessment Scale: a subtest analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 6, 164-181.

Zec RF: Neuropsychological functioning in Alzheimer`s disease. In: R.W. Parks, R.F. Zec, R.S. Wilson (Hrsg.): *Neuropsychology of Alzheimer`s disease and other dementias*. Oxford University Press, New York **1993**, 3-80.

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

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt im Besonderen Frau Prof. Dr. med. Inga Zerr für die Möglichkeit, im „Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ zu promovieren, für das interessante Thema und die wissenschaftlichen Anregungen.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. Bettina Meissner für ihre engagierte Betreuung, wertvollen Ratschläge und die Ermutigung zur wissenschaftlichen Arbeit ganz herzlich danken.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. Andreas Buchmann aus der Neurowissenschaftlichen Abteilung der Universität Zürich meinen Dank für seinen fachlichen Rat und seine statistischen Auswertungen aussprechen.

Bei den Mitarbeitern aus der Abteilung Genetische Epidemiologie der Universität Göttingen möchte ich mich für ihre Anregungen und die gute Zusammenarbeit hinsichtlich statistischer Fragestellungen bedanken.

Außerdem danke ich allen Ärztinnen, Ärzten, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Prionenforschungsgruppe für ihre Hilfsbereitschaft und die freundliche Atmosphäre.

Lebenslauf

Am 24.09.1982 wurde ich als erstes Kind von Eugen und Henryka Wieczorek in Zory geboren. Am St. Elisabeth-Gymnasium in Heilbad Heiligenstadt erlangte ich im Juni 2001 die Allgemeine Hochschulreife.

Ich nahm im Wintersemester 2001 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf, wo ich im Juni 2009 das Staatsexamen ablegte.

Im Jahr 2007 begann ich die Dissertation im „Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Zerr.

Seit Juli 2010 bin ich als Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH tätig.