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

---

# Der Einfluss des Apo-E4-Allels auf Liquorparameter und MRT-Veränderungen bei sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und deren Abhängigkeit von der Familienanamnese

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

vorgelegt von
**Laura Hoffmann**
aus
Hildesheim

Göttingen 2017

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

Referentin: Prof. Dr. med. I. Zerr

Ko-Referent: Prof. Dr. med. M. Sommer

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 12.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungsverzeichnis** **V**

**1. Einleitung ... 1**

1.1 Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ... 1

1.2 Übersicht der Prionerkrankungen ... 1
1.2.1 Pathogenese der Prionerkrankungen ... 2
1.2.2 Epidemiologie der Prionerkrankungen ... 3

1.3 Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ... 4
1.3.1 Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ... 4
1.3.1.1 Polymorphismus am Codon 129 bei sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und die Bestimmung des Prionproteintyps ... 5
1.3.2 Genetische Formen von Prionerkrankungen ... 6
1.3.3 Die erworbene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ... 7

1.4 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ... 8
1.4.1 Liquordiagnostik ... 8
1.4.1.1 Proteine 14-3-3 ... 8
1.4.1.2 Tau-Protein ... 9
1.4.1.3 Neuronenspezifische Enolase ... 10
1.4.1.4 S100b-Protein ... 10
1.4.1.5 ß-Amyloid ... 10
1.4.2 Bildgebende Diagnostik ... 11
1.4.2.1 Magnetresonanztomographie ... 11
1.4.3 Genetische Diagnostik ... 13
1.4.3.1 Polymorphismus des Apolipoprotein ε4 ... 14
1.4.4 Neuropathologische Diagnosesicherung ... 15

1.5 Demenz-Erkrankungen ... 16
1.5.1 Alzheimer-Demenz ... 16
1.5.2 Parkinson-Erkrankung ... 17

1.6 Zielsetzung ... 18

**2. Material und Methoden ... 20**

2.1 Epidemiologische Tätigkeit des Referenzzentrums für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien ... 20

2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung ... 22

2.3 Diagnostische Untersuchungen ... 22
2.3.1 Liquordiagnostik ... 23
2.3.2 Bildgebende Verfahren ... 23
2.3.3 Genetische Analyse ... 25

2.3.3.1 Mutationen des Prionprotein-Gens ..... 25
2.3.3.2 Codon-129-Genotypisierung ..... 25
2.3.3.3 Apo-E-Genotypisierung ..... 25
2.3.4 Neuropathologische Diagnostik ..... 26

2.4 Familienanamnese in Bezug auf eine Demenz-Erkrankung oder ein Parkinson-Syndrom ..... 26

2.5 Statistische Analyse ..... 27

**3. Ergebnisse ..... 28**

3.1 Das Patientenkollektiv ..... 28
3.1.1 Basischarakteristika ..... 28
3.1.2 Krankheitsdauer ..... 30
3.1.3 Überlebenszeit ..... 31
3.1.4 Klassifikation ..... 31

3.2 Klassifikation auf molekularer Ebene: Prionproteintyp, Polymorphismus am Codon 129 und Subtypenverteilung ..... 32

3.3 Polymorphismus des Apolipoprotein ε ..... 34

3.4 Diagnostische Zusatzuntersuchungen ..... 34
3.4.1 Liquordiagnostik ..... 34
3.4.1.1 Proteine 14-3-3 ..... 35
3.4.1.2 Neuronenspezifische Enolase ..... 35
3.4.1.3 Tau-Protein ..... 36
3.4.1.4 Phospho-Tau-Protein ..... 37
3.4.1.5 Amyloid-β 1-40 ..... 38
3.4.1.6 Amyloid-β 1-42 ..... 39
3.4.1.7 S100b-Protein ..... 41
3.4.2 Magnetresonanztomographie ..... 42
3.4.2.1 Durchführung der einzelnen Wichtungen ..... 42
3.4.2.2 MRT-Klassifikation ..... 43
3.4.2.3 Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und der durchgeführten Kernspintomographie ..... 44
3.4.2.4 Signalveränderungen in Form von Hyperintensitäten in der cMRT ..... 45
3.4.2.5 Besonderheiten bei Betrachtung der Hyperintensitäten ..... 47
3.4.2.6 Globale Atrophie und White Matter Lesions ..... 49

3.5 Familienanamnese ..... 50
3.5.1 Patientencharakteristika der Patienten der Fall- und Vergleichskohorte im Hinblick auf die Familienanamnese ..... 51
3.5.2 Abhängigkeit der Liquorparameter von der Familienanamnese ..... 53
3.5.2.1 Proteine 14-3-3 ..... 53
3.5.2.2 Neuronenspezifische Enolase ..... 54
3.5.2.3 Tau-Protein ..... 55
3.5.2.4 Phospho-Tau-Protein ..... 57

3.5.2.5 Amyloid-ß 1-40 ... 58
3.5.2.6 Amyloid-ß 1-42 ... 59
3.5.3 Abhängigkeit der cMRT von der Familienanamnese ... 60

**4. Diskussion ... 63**

4.1 Patientenkollektiv ... 63
4.1.1 Apolipoprotein ε4-Genotyp ... 63

4.2 Basischarakteristika ... 64
4.2.1 Altersverteilung und Geschlechterverteilung ... 64
4.2.2 Krankheitsdauer ... 65
4.2.3 Polymorphismus am Codon 129 und Prionproteintyp ... 65

4.3 Diagnostische Zusatzuntersuchungen ... 66
4.3.1 Liquordiagnostik ... 66
4.3.1.1 Proteine 14-3-3 ... 66
4.3.1.2 Neuronenspezifische Enolase ... 67
4.3.1.3 S100b-Protein ... 68
4.3.1.4 Tau-Protein ... 69
4.3.1.5 Amyloid-ß 1-42 ... 70
4.3.2 Magnetresonanztomographie ... 71
4.3.2.1 MRT und Klassifikation ... 71
4.3.2.2 Verfügbarkeit der einzelnen Wichtungen ... 72
4.3.2.3 Verteilungsmuster der Signalhyperintensitäten ... 72
4.3.2.3.1 Verteilungsmuster der Signalhyperintensitäten unter Berücksichtigung der einzelnen Wichtungen ... 73
4.3.2.4 Unterteilung der einzelnen Kortexareale sowie der Basalganglien und des Thalamus ... 74
4.3.2.5 Besonderheiten in Bezug auf die Hyperintensitäten ... 74
4.3.2.5.1 Isoliert auftretende Hyperintensitäten ... 74
4.3.2.5.2 Auftreten eines pulvinar sign und hockey stick sign ... 75
4.3.2.6 White Matter Lesions und Atrophie ... 76
4.3.2.7 Kritik zu den Methoden und Ergebnissen der MRT ... 77

4.4 Familienanamnese ... 78
4.4.1 Patientencharakteristika ... 78
4.4.2 Abhängigkeit der Liquorparameter von der Familienanamnese ... 80
4.4.2.1 Proteine 14-3-3 ... 80
4.4.2.2 Neuronenspezifische Enolase ... 80
4.4.2.3 Tau-Protein ... 81
4.4.2.4 Amyloid-ß 1-40 ... 81
4.4.2.5 Amyloid-ß 1-42 ... 82
4.4.3 Abhängigkeit der cMRT von der Familienanamnese ... 83

**5. Zusammenfassung ... 85**

**6. Anhang ..... 87**

**7. Literaturverzeichnis ..... 88**

**8. Abbildungsverzeichnis ..... 101**

**9. Tabellenverzeichnis ..... 102**

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AD | Alzheimer Disease (Alzheimer-Erkrankung) |
| BSE | bovine spongiforme Enzephalopathie |
| cCT | zerebrale Computertomographie |
| CJD | Creutzfeldt-Jakob Disease (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) |
| cMRT | zerebrale Magnetresonanztomographie |
| CT | Computertomographie |
| CWD | chronic wasting disease |
| DWI | diffusion weighted imaging |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| FA | Familienanamnese |
| fCJD | familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| FFI | fatale familiäre Insomnie |
| FLAIR | fluid attenuated inversion recovery |
| FSI | feline spongiforme Enzephalopathie |
| GSS | Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom |
| iCJD | iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunde |
| NSE | neuronenspezifische Enolase |
| NRZ | Nationales Referenzzentrum für Prionerkrankungen |
| PCR | polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion) |
| PRNP | Prionproteingen |
| PrP-Gen | Prionproteingen |
| PrP Typ | Prionproteintyp |
| PSWC | periodic sharp wave complex |
| P-Tau | Phospho-Tau-Protein |
| s | Sekunde |
| sCJD | sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| SFI | sporadische familiäre Insomnie |
| TNE | transmissible Nerz-Enzephalopathie |

| | |
|---|---|
| TSE | transmissible spongiforme Enzephalopathie |
| vCJD | neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| vergl. | vergleiche |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) gehört zur Gruppe der sogenannten Prionerkrankungen, die auch als transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathien (TSE) bezeichnet werden. Die CJD befällt das zentrale Nervensystem (ZNS) und führt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Sie stellt die häufigste der menschlichen Prionerkrankungen dar. Nach wie vor gibt die CJD der Wissenschaft Rätsel auf, da sie sowohl genetisch auftritt als auch übertragen werden kann. In den häufigsten Fällen tritt sie jedoch spontan auf. Unabhängig voneinander haben 1920 bzw. 1921 die deutschen Neurologen Hans-Georg Creutzfeldt und Alfons Maria Jakob erstmals die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung beschrieben (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921). Der Begriff Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung wurde 1965 offiziell anerkannt.

## 1.2 Übersicht der Prionerkrankungen

Als Prionerkrankungen bezeichnet man eine Gruppe von neurodegenerativen, potentiell infektiösen Erkrankungen, die sowohl bei Menschen als auch bei Tieren auftreten können. Sie sind durch die Zerstörung von Hirngewebe gekennzeichnet und verlaufen chronisch-progredient mit einem derzeit immer letalen Ausgang. Wie oben bereits erwähnt, werden die Prionerkrankungen auch als „transmissible spongiforme Enzephalopathien“ bezeichnet. Gemeinsam ist ihnen allen, dass es im Gehirn zur Akkumulation der pathologisch veränderten Form des Prionproteins (PrPSc, Sc für Scrapie) kommt. Die Folge ist ein massiver Untergang von Nervenzellen mit anschließender Umstrukturierung des Hirngewebes, welches durch die Hohlraumbildung unter dem Mikroskop spongiös (schwammartig) aufgelockert erscheint. Die humanen Prionerkrankungen werden in idiopathisch, hereditär und iatrogen auftretende Formen unterteilt. Zu den sporadischen zählen die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) und die sporadische letale (englisch: *fatal*) Insomnie (SFI). Die hereditären Formen sind durch das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI) und die familiäre bzw. genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (fCJD) geprägt. Unter die erworbenen Formen fallen die iatrogene CJD (iCJD) und die (neue) Variante der CJD (vCJD). Die erworbenen Formen werden durch Kontakt mit infektiösem Agens ausgelöst. Dazu kommt es entweder iatrogen, im Rahmen von medizinischen

Behandlungen mit infektiösem Operationsbesteck und infektiösen Endoskopen oder durch rituellen Kannibalismus mit der Folge einer Kuru-Infektion, wie sie auf Papua Neuguinea beschrieben wurde (Gajdusek und Zigas 1957 und 1959).
Im Tierreich sind die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern, Scrapie bei Ziegen und Schafen, die *chronic wasting disease* (CWD) bei Hirschen, die feline spongiforme Enzephalopathie (FSE) bei Katzen und die transmissible Nerz-Enzephalopathie (TNE) bei Nerzen bekannt.

### 1.2.1 Pathogenese der Prionerkrankungen

Obwohl die Pathogenese und Ätiologie der Prionkrankheiten noch nicht abschließend geklärt sind, konnte das auslösende infektiöse Agens erstmals 1982 von dem amerikanischen Neurologen Stanley B. Prusiner durch die von ihm veröffentlichte Prionhypothese beschrieben werden (Prusiner 1982). Er führte den Begriff „Prion“ als Abkürzung für *proteinaceous infectious particle* ein. Grund dafür war die von ihm erforschte große Ähnlichkeit im biochemischen Verhalten zu Proteinen. Prionen unterscheiden sich grundlegend von den herkömmlichen Erregern wie Bakterien, Pilzen und Viren, weil sie keine nukleinsäurehaltigen Strukturen enthalten, wie Alper und Kollegen bereits 1967 demonstrieren konnten (Alper et al. 1967).
Die Ursache für die Akkumulation der pathologischen Form des Prionproteins liegt in der Ausprägung seiner Tertiärstruktur. Während die physiologische Form ($PrP^{c}$, c für zellulär) hauptsächlich aus α-Helices (42 %) besteht, liegt die pathologische Isoform ($PrP^{sc}$, sc für Scrapie) vorwiegend (43 %) als ß-Faltblattstruktur vor (Pan et al. 1993). Im biochemischen Verhalten zeigen sich dadurch wesentliche Unterschiede. So ist das pathologisch veränderte $PrP^{sc}$ gegenüber dem physiologischen $PrP^{c}$ proteinaseresistent und wasserunlöslich. Des Weiteren zeigen Prionen eine besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber physikalischen und chemischen Sterilisationsmaßnahmen wie der Einwirkung hoher Temperaturen, UV-Strahlung, ionisierender Strahlung, Alkohol und anderen denaturierenden Lösungsmitteln (Meyer et al. 1986, Lass-Flörl et al. 2011).
Nach der Vorarbeit von Bolton und Prusiner im Jahr 1984 mit der Entschlüsselung eines Abschnitts der Nukleinsäuresequenz des Prionproteins gelang Chesebro im Jahr 1985 der Nachweis, dass es sich bei dem Prionprotein um ein körpereigenes Protein handeln muss, welches sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Säugetieren vorkommt (Bolton et al. 1984, Prusiner et al. 1984, Chesebro et al. 1985).

Bislang sind die genauen Mechanismen, wie es zur Umwandlung von $PrP^{c}$ in $PrP^{sc}$ kommt, noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass es durch die Interaktion des $PrP^{sc}$ mit dem $PrP^{c}$ zu einer autokatalytischen, sterischen, posttranslationalen Umfaltung des körpereigenen Prionproteins kommt (Prusiner 1998). Nach direktem Kontakt eines $PrP^{sc}$ mit dem physiologischen Prionprotein $PrP^{c}$ entwickelt sich eine Art Kettenreaktion, bei der sich das pathologische $PrP^{sc}$ über große Teile des Gehirns ausbreitet. Das entstehende $PrP^{sc}$ kann nicht mehr vollständig abgebaut werden, akkumuliert in den Neuronen und führt so zum Untergang der Nervenzellen. Es kommt zu einer Vakuolisierung, welche der Grund für die mikroskopisch sichtbare spongiöse Auflockerung ist. Des Weiteren ist eine reaktive Vermehrung von Astrozyten (Gliose) erkennbar, und in der grauen Substanz treten senile Plaques auf. Zudem zeigen viele Patienten eine Hirnatrophie, vorwiegend in der Kortex-Region.

Die Aufgaben des physiologischen Prionproteins sind noch nicht abschließend bekannt. Man weiß, dass das körpereigene Prionprotein ein Glykoprotein ist, welches an der Zellmembran verankert ist (Stahl et al. 1987). In verschiedenen Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass es eine Rolle bei der Signaltransduktion sowie der zellulären Erregbarkeit spielt und an der Kupferbindung und dessen Transport beteiligt ist (Brown et al. 1997a, Khosravani et al. 2008). Darüber hinaus werden ihm neuroprotektive Eigenschaften (Brown et al. 1997b, Chiarini et al. 2002) sowie ein Einfluss in der Lymphozytenaktivierung zugeschrieben (Mabbott et al. 1997, Bainbridge und Walker 2005).

Man unterscheidet zwei verschiedene Typen des Prionproteins, das $PrP^{sc}$ Typ 1 und das $PrP^{sc}$ Typ 2. Da das $PrP^{sc}$ gegenüber dem $PrP^{c}$ eine Proteinase-Resistenz aufweist, wird es nicht komplett hydrolysiert, sondern nur in kleinere Fragmente aufgespalten. Diese unterscheiden sich durch ihre unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten und die damit einhergehenden verschieden Bandenmuster im Western Blot und werden demnach in Typ 1 (Molekulargewicht von 21 kDa) oder Typ 2 (19 kDa) eingeteilt (Parchi et al. 1996).

### 1.2.2 Epidemiologie der Prionerkrankungen

Prionerkrankungen, unter die auch die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit fällt, sind seltene, aber weltweit auftretende Erkrankungen. Die Inzidenz ist in Deutschland seit dem Anfang der strukturierten Erfassung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen im Jahr 1993 relativ stabil und liegt derzeit bei 1,2/1.000.000 Einwohnern (NRZ Göttingen 2013).

Die sporadische Form der CJD, die bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt (>59 Jahre), ist mit 85 bis 90 % aller Fälle weltweit die häufigste Form (WHO 2014). Die restlichen 10 bis

15 % entfallen zum größeren Anteil auf die familiären bzw. genetischen Prionerkrankungen und zu einem nur geringen Anteil auf die iatrogenen Fälle von CJD, die auf eine versehentliche Transmission von infektiösem Agens zurückzuführen sind (Pedersen und Smith 2002, Kovács et al. 2005, Ironside et al. 2011). Die neue Variante der CJD (vCJD), die seit der BSE-Epidemie im Jahre 1996 unter besonderer Beobachtung steht und vorzugsweise jüngere Patienten betrifft (Durchschnittserkrankungsalter liegt bei 28 Jahren), tritt weltweit mit einer sehr unterschiedlichen Inzidenz auf. Bis heute wurden 229 Fälle der vCJD dokumentiert (NCJDRSU 2013). In Deutschland ist bislang noch kein einziger Fall einer neuen Variante der CJD aufgetreten.

## 1.3 Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt, wird die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in drei verschiedene Formen unterteilt. Dazu gehören die sporadische (idiopathische) Form, die hereditäre (genetische bzw. familiäre) Form sowie die erworbene (iatrogen oder neue Variante) Form.

### 1.3.1 Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD) ist sowohl weltweit als auch in Deutschland mit 85 bis 90 % die am häufigsten vorkommende Form (WHO 2014). Bei ihr ist bislang keine Infektionsquelle bekannt, und der Modus der Krankheitsentstehung ist weiterhin Grundlage vieler Forschungsarbeiten. Die Ursache für die Entstehung ist noch nicht geklärt. Die sCJD tritt bei Menschen in höherem Lebensalter (>59 Jahre) mit einer Inzidenz von weltweit zwischen 1,0 und 1,5 Fällen pro eine Million Einwohner auf. Eine Zunahme der Inzidenz sowie eine regionale Häufung von sCJD-Fällen konnten bisher nicht beobachtet werden (Ladogana et al. 2005). Bislang konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung gesehen werden. Es hat sich jedoch in verschiedenen Studien gezeigt, dass Frauen mit einem Verhältnis von 1,4:1 etwas häufiger betroffen waren als Männer (Heinemann et al. 2007, Pocchiari et al. 2004).

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Will et al. 1998). Die sCJD geht mit unterschiedlichen Symptomen und neurologischen Zeichen einher. Klinisch steht vor allem eine progressive Demenz im Vordergrund. Hinzu kommen verschiedene neurologische Symptome wie Myoklonien (plötzliche unwillkürliche Zuckungen), Sehstörungen (Doppelbilder, Farbsehstörung, Hemianopsie, kompletter Verlust der Sehfähigkeit) sowie zerebelläre Symptome (Ataxie, Störung der Feinmotorik, Dysarthrie). Weiterhin leiden die Patienten an Persönlichkeitsveränderungen (Depression, Kritik-

empfindlichkeit, Misstrauen, Aggressivität, Niedergeschlagenheit, Wahnhaftigkeit), pyramidalen und extrapyramidalen (Rigor, Tremor, Dystonien) Symptomen. Im späten Krankheitsstadium tritt bei den Patienten häufig ein akinetischer Mutismus auf, d. h. sie liegen nahezu bewegungslos (akinetisch) und stumm (mutistisch) im Bett. Die Patienten versterben häufig an Pneumonien oder anderen Infektionen, die als Folge der Immobilität und Bettlägerigkeit auftreten (Poser und Zerr 2002).

Die CJD kann in verschiedene klinisch-pathologische Subtypen unterteilt werden, die sich aus dem Polymorphismus am Codon 129 und der biochemischen Eigenschaft des $PrP^{sc}$ (Typ 1 und Typ 2) ergeben. Diese Subtypen unterscheiden sich in ihrer klinischen Symptomatik und weisen Unterschiede in der neuropathologischen Befundung auf (Boesenberg et al. 2005, Appleby et al. 2009, siehe Kapitel 1.3.1.1). Die durchschnittliche Überlebenszeit bei an sporadischer CJD Erkrankten liegt bei sechs Monaten mit einer Verteilung zwischen drei Monaten und zwei Jahren (Urbach und Tschampa 2009).

#### 1.3.1.1 Polymorphismus am Codon 129 bei sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und die Bestimmung des Prionproteintyps

Das Prionprotein wird vom Prionproteingen *(PRNP)* auf Chromosom 20 codiert. Auf diesem Gen können die Aminosäuren Valin (V) und Methionin (M) am Codon 129 entweder homo- oder heterozygot vorliegen. Einzig für diesen Polymorphismus konnte bislang ein Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit, Inkubationszeit und die Klinik einer sCJD beschrieben werden (Parchi et al. 1999, Zerr et al. 2000b, Parchi et al. 2009, Gambetti et al. 2003). Auffallend ist, dass sich die Verteilung des Polymorphismus am Codon 129 zwischen der Normalbevölkerung und der sCJD-Population unterscheidet. Während bei der Normalbevölkerung eine Heterozygotie (50 % M/V) überwiegt und die homozygoten Konstellationen mit 12 % für VV und 37 % für MM deutlich weniger vorkommen, präsentiert sich die Population der Creutzfeldt-Jakob Erkrankten deutlich häufiger mit einer Homozygotie (71 % für MM und 16 % für VV). Die Heterozygoten sind mit 13 % unterrepräsentiert (Parchi et al. 1999). Die Homozygotie für Methionin wurde als Risikofaktor nicht nur für die Entstehung eines Morbus Alzheimer, sondern auch für die Entstehung einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gesehen (Alpérovitch et al. 1999, Gacia et al. 2006, Golanska et al. 2009).

Zur Bestimmung der einzelnen molekularen Subtypen gehört zusätzlich zum Polymorphismus am Codon 129, die Angabe des Prionproteintyps (Typ 1 oder Typ 2, vergl. Kapitel 1.3.1). Dadurch ergeben sich sechs verschiedene Phänotypen (MM1, MM2, MV1, MV2, VV1,

VV2). Parchi und Kollegen beschrieben 1999, dass der Prionproteintyp 1 häufiger mit einem MM-Homozygotismus in Verbindung gebracht wird. Bei heterozygoten Trägern sowie VV-Homozygoten überwiegt der Prionproteintyp 2 (Parchi et al. 1999). Ebenso zeigte sich in einigen Hirnbiopsaten ein gleichzeitiges Vorkommen beider Prionproteintypen (Parchi et al. 1999, Puoti et al. 1999, Schoch et al. 2006). Die einzelnen molekularen Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich klinischer Charakteristika und neuropathologischer Befunde. Die Subtypen MM1 und MV1 werden aufgrund ihrer klinischen und neuropathologischen Ähnlichkeiten oft als ein Phänotyp zusammengefasst. Zusammen machen sie ca. 75 % der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankten aus (Parchi et al. 1999).

### 1.3.2 Genetische Formen von Prionerkrankungen

In 10 bis 15 % aller Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen liegt eine genetische Form der CJD vor. Bislang konnten verschiedene Mutationen in dem Prionproteingen nachgewiesen werden, die alle zum Auftreten einer genetischen CJD führten (Hsiao et al. 1991, Goldfarb et al. 1991). Die einzelnen genetischen Formen sind teilweise mit verschiedenen klinischen Verläufen und pathologischen Besonderheiten assoziiert, teilweise aber auch der sporadischen CJD in Klinik und Verlauf sehr ähnlich. Die weltweit am häufigsten anzutreffende Mutation ist die E200K-Mutation (Kovacs et al. 2005). Das Erkrankungsalter der Patienten, die von dieser Mutation betroffen sind, liegt mit ca. 60 Jahren im Durchschnitt etwas niedriger als das der Patienten mit sporadischer CJD.

Zur Gruppe der genetischen Formen von Prionerkrankungen gehören auch das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) sowie die familiäre fatale Insomnie (FFI) (Gerstmann et al. 1935, Medori et al. 1992.). Beim GSS sind die Patienten bereits um das 50. Lebensjahr betroffen, und die Krankheit verläuft häufig mit fünf bis sieben Jahren Überlebenszeit langsamer (Brown et al. 1991). Das typische klinische Bild des GSS ist durch eine langsam progrediente Gangataxie gekennzeichnet, während sich die Demenz typischerweise erst später ausbildet.

Bei der FFI stehen Schlafstörungen (Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus) und eine autonome Dysregulation (Tachykardien, Hypo- oder Hypertonie, Hyperthermie, Hyperhidrosis) häufig im Vordergrund. Sie tritt, wie auch das GSS, um das 50. Lebensjahr auf, zeigt jedoch mit 13 bis 15 Monaten einen kürzeren Krankheitsverlauf.

### 1.3.3 Die erworbene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Unter die erworbenen Formen fallen die iatrogene Form sowie die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Man nimmt an, dass weniger als 1 % aller CJD-Erkrankungen auf eine iatrogene Ursache durch den Gebrauch kontaminierter medizinischer Instrumente zurückzuführen sind. Bis zum Jahr 2012 wurden weltweit 467 Fälle von iatrogener CJD dokumentiert. Am weitaus häufigsten waren hierbei Fälle von iCJD vertreten, die durch den Einsatz von Wachstumshormon sowie Dura-mater-Transplantaten ausgelöst wurden (Brown et al. 2012). Die Symptome der iatrogenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ähneln denen der sporadischen Form. Hierbei kann man noch darin unterscheiden, ob das infektiöse Agens peripher oder zentral appliziert wurde. Bei dem peripheren Einsatz von z. B. Wachstumshormon traten eher zerebelläre Symptome auf, während bei dem Einsatz von zentral appliziertem Agens, wie der Anwendung von stereotaktischen EEG-Sonden, eher die sCJD-typischen Symptome mit der im Vordergrund stehenden Demenz auftraten (Brown et al. 2012).

Erneute Aufmerksamkeit erlangte die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in den 1990er Jahren durch das Auftreten der sogenannten neuen Variante der CJD (vCJD), einer bis dahin unbekannten Form der CJD (Will et al. 1996). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der BSE-Epidemie und dem Auftreten der neuen Variante der CJD, etwa zehn Jahre nachdem die BSE-Fälle ihren Höhepunkt erreicht hatten (in den 1980er Jahren), ausgemacht werden (Collinge et al. 1996, Will et al. 1996, Hill et al. 1997, Bruce et al. 1997). Diese neue Variante der CJD (vCJD) unterscheidet sich hinsichtlich des klinischen Verlaufes sowie bei Betrachtung des Erkrankungsalters von der sCJD. Die Betroffenen erkranken im Durchschnitt bereits mit 28 Jahren (12-74 Jahre) und die Überlebenszeit ist mit durchschnittlich 14 Monaten (6-39 Monate) länger als bei der sporadischen Form (Spencer et al. 2002). Bislang wurden weltweit 229 Fälle einer vCJD bestätigt (Stand: November 2013), die meisten davon traten in Großbritannien auf (NCJDRSU 2013). In Deutschland ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch kein Fall einer vCJD aufgetreten.

Eine Besonderheit der vCJD ergibt sich aus der Tatsache, dass sich das abnorme Prionprotein $PrP^{sc}$ auch peripher, d.h. in Organen außerhalb des ZNS, finden lässt. Hierbei ist besonders das lymphatische Gewebe betroffen, wie Lymphknoten, Tonsillen, Milz, Thymus und die Appendix sowie Teile des peripheren Nervensystems (Ironside und Head 2004, Hilton 2006, Brandel et al. 2009).

## 1.4 Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die Diagnose einer Prionerkrankung wird normalerweise zunächst klinisch gestellt. Hierbei stützt sich die Diagnostik neben dem Vorliegen der typischen Krankheitssymptome auf einige Zusatzuntersuchungen. Diese bestehen aus der Liquordiagnostik, dem Elektroenzephalogramm (EEG) und der kernspintomographischen Untersuchung (MRT). Dadurch sollen mögliche Differentialdiagnosen, die teilweise behandelbar wären, wie z. B. verschiedene Enzephalopathien, die Alzheimer-Erkrankung, der Morbus Parkinson, eine vaskuläre oder Lewy-Body-Demenz, die Chorea Huntington oder auch der Morbus Pick, ausgeschlossen werden (Zerr und Poser 2002). Für die Sicherung einer zunächst klinisch gestellten Diagnose einer CJD laut den aktuellen Klassifikationskriterien (siehe Kapitel 2.1) ist eine neuropathologische Untersuchung notwendig. Hierbei muss der Nachweis des pathologischen $PrP^{sc}$ entweder durch eine immunhistochemische Darstellung mit spezifischen Antikörpern erfolgen oder durch den Nachweis des $PrP^{sc}$ im Western Blot.

### 1.4.1 Liquordiagnostik

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis stellt eine wichtige Untersuchung im Hinblick auf die klinische Diagnosestellung einer CJD dar. Hierbei gilt es auf der einen Seite, die Diagnose einer *wahrscheinlichen* oder *möglichen* CJD (vergl. Kapitel 2.1) zu stützen, als auch, auf der anderen Seite, mithilfe der Liquoruntersuchung mögliche therapierbare Differentialdiagnosen auszuschließen. Bei dem Vorliegen einer CJD sind die Routineparameter wie die Zellzahl, das Gesamteiweiß, die Glukose und der Hirndruck in der Mehrzahl der Fälle normwertig (Green et al. 2007). Auch das Vorkommen oligoklonaler Banden ist selten und sollte bei Vorliegen Anlass dazu geben, andere chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen auszuschließen. Die klinische Verdachtsdiagnose einer CJD kann durch den Nachweis bzw. die Erhöhung der Proteine 14-3-3, dem Tau-Protein, der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) und dem astrozytären S100-beta Protein erhärtet werden, wobei die Proteine 14-3-3 unter ihnen den spezifischsten Marker darstellt (Otto et al. 2002, Sanchez-Juan et al. 2006). Bei den genannten Proteinen handelt es sich um intrazelluläre Proteine, die bei Schädigung der Neuronen im Liquor freigesetzt werden und dort nachgewiesen werden können. Sie spiegeln somit den Untergang von Hirngewebe wider.

#### 1.4.1.1 Proteine 14-3-3

Die Proteine 14-3-3, gelegentlich wird in der Literatur auch die Einzahl Protein 14-3-3 verwendet, kommen in verschiedenen Isoformen ubiquitär, im ZNS jedoch am häufigsten in

Nervenzellen, vor. Sie sind regulatorische Proteine, welche verschiedene Signalproteine und Rezeptoren binden und somit Aufgaben in der Zelldifferenzierung, Proliferation und Signaltransduktion haben (Aitken 1995, Fu et al. 2000).

Bei rascher Nervenzellschädigung, wie im Falle der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung, können sie in den Liquorraum übertreten und sind dann dort nachweisbar. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 spielt bei der Diagnosestellung der CJD eine besondere Rolle, da es, wie in einer Vielzahl veröffentlichter Studien bereits gezeigt werden konnte, einen zuverlässigen Marker der CJD darstellt (Cuadrado-Corrales et al. 2006, Green 2002, Sanchez-Juan et al. 2006, Chohan et al. 2010). Laut den WHO-Diagnosekriterien führen ein positiver Nachweis der Proteine 14-3-3 sowie das Vorliegen bestimmter klinischer Symptome zur Diagnose einer *wahrscheinlichen* Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vergl. Kapitel 2.1).

Die Spezifität der Proteine 14-3-3 bei der Diagnosestellung einer CJD beträgt 84 % bei einer Sensitivität von 94 % (Zerr et al. 2000a). Hierbei muss noch angemerkt werden, dass die Sensitivität je nach molekularem Subtyp, Erkrankungsalter und der Verlaufsform teilweise stark schwanken kann (Zerr et al. 2000a, Gmitterová et al. 2009). Eine Erhöhung der Sensitivität kann durch die Kombination mit anderen Liquorparametern, wie z. B. dem Tau-Protein, dem Protein S100b oder der NSE erreicht werden (Sanchez-Juan et al. 2006). Neben der CJD lassen sich die Proteine 14-3-3 auch bei anderen Erkrankungen nachweisen, die mit einem subakuten Neuronenuntergang einhergehen. So können z. B. falsch-positive Ergebnisse bei intrazerebralen Blutungen, viralen Enzephalitiden, Meningitiden, zerebralen Hypoxien, Epilepsien sowie anderen neoplastischen ZNS-Erkrankungen auftreten (Zerr et al. 2000a).

Green und Kollegen konnten 2001 durch ihre Studie mit einem vCJD-Patientenkollektiv zeigen, dass die Proteine 14-3-3 in der Diagnosestellung dieser neuen Variante der CJD keinen diagnostisch wertvollen Marker darstellen (Green et al. 2001).

#### 1.4.1.2 Tau-Protein

Das Tau-Protein ist ein Mikrotubuli-assoziiertes, gehirnspezifisches Protein, welches sich primär in den axonalen Kompartimenten der Nervenzellen befindet. Im menschlichen Gehirn werden sechs verschiedene Isoformen exprimiert (Bamborschke et al. 2005, Riemenschneider et al. 2003). Bei neurodegenerativen Prozessen, wie der Alzheimer-Demenz sowie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, findet sich häufig eine Erhöhung der Gesamtfraktion des Tau-Proteins. Bei einem Grenzwert (cut-off) von 1.300 pg/ml, wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung mit einer Spezifität von 90 % und einer Sensitivität von 94 % bekräftigt. Damit sind die Resultate der Tau-Protein-Bestimmung im

Liquor in ihrer diagnostischen Wertigkeit mit denen der Bestimmung der 14-3-3 Proteine vergleichbar (Otto et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass die Tau-Protein-Konzentrationen zu Beginn und im Endstadium einer CJD am niedrigsten sind (Van Everbroeck et al. 2003). Mehrere Studien ergaben, dass die Bestimmung der Tau-Konzentration sogar eine höhere Sensitivität als beim Nachweis der Proteine 14-3-3 aufweisen soll (Satoh et al. 2007, Otto et al. 2002).

#### 1.4.1.3 Neuronenspezifische Enolase

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein 78-kDa Enzym der Glykolyse, welches in Neuronen und neuroendokrinen Zellen lokalisiert ist (Storch-Hagenlocher et al. 2006). Pathologisch erhöhte Werte, lassen sich neben der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auch bei hypoxämischen Hirnschäden, Hirntumoren, Hirnblutungen und Hirntraumata ermitteln (Schaarschmidt et al. 1994). Die NSE ist somit ein Marker für hirnorganische Destruktion und kann sowohl im Liquor als auch im Serum bestimmt werden. Für die Unterstützung der Diagnose einer CJD, werden normalerweise die Werte im Liquor bestimmt. Nach Ausschluss der oben genannten Differentialdiagnosen, können Werte >25 ng/ml die Diagnose einer CJD bekräftigen. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Spezifität und Sensitivität der NSE-Bestimmung. Die Sensitivität der NSE wird mit 73 % bis 80 % und die Spezifität mit 92 % bis 95 % angegeben (Zerr et al. 1995, Sanchez-Juan et al. 2006).

#### 1.4.1.4 S100b-Protein

S100b ist ein saures calciumbindendes Protein, welches hauptsächlich in Gliazellen des zentralen und peripheren Nervensystems synthetisiert wird (Zerr 2001). Ein Grenzwert von 4,2 ng/ml für das Protein S100b zeigte eine Spezifität von 76 % und eine Sensitivität von 82 % (Sanchez-Juan et al. 2006). Bei Patienten mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann die Bestimmung der Protein S100b-Konzentration zur diagnostischen Unterstützung des klinischen Verdachts herangezogen werden, sie ist jedoch nicht so geeignet wie die Bestimmung von Tau-Protein oder der Proteine 14-3-3

#### 1.4.1.5 ß-Amyloid

Die beiden Peptide Amyloid-ß 1-40 und Amyloid-ß 1-42 entstehen beim enzymatischen Abbau von Amyloid-Precursor-Protein und bilden den Hauptbestandteil der senilen Plaques beim Morbus Alzheimer (Storch-Hagenlocher et al. 2006, Masters et al. 1985). Daher ist ihre Konzentration beim Morbus Alzheimer im Liquor vermindert. Auch bei Creutzfeldt-Jakob-Patienten zeigen sich Korrelate von senilen Plaques im Gehirn. Wie auch beim Morbus

Alzheimer, lässt sich hier eine erniedrigte Liquorkonzentration der ß-Amyloide feststellen (Kapaki et al. 2001, Wiltfang et al. 2003). Dabei gilt ein Wert von unter 450 pg/ml als pathologisch.

### 1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Zu den bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik von Prionerkrankungen gehört neben der Computertomographie (CT) auch die Magnetresonanztomographie (MRT), die sich als eine der wichtigsten Zusatzuntersuchungen in der CJD-Diagnostik durchgesetzt hat.

#### 1.4.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, hat sich im Laufe der Jahre als eine der spezifischsten Zusatzuntersuchungen für die Diagnosefindung einer sCJD herausgestellt. Erstmals wurden 1988 typische Signalveränderungen in verschiedenen zerebralen Regionen beschrieben (Gertz et al. 1988). Mit Einführung der sensitiveren MRT-Wichtungen FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) und DWI (diffusion-weight imaging) konnten dann auch Hyperintensitäten in den Basalganglien und bestimmten kortikalen Regionen detektiert werden (Young et al. 2005, Satoh et al. 2007, Tschampa et al. 2007, Meissner et al. 2008). In verschiedenen Studien (Schröter et al. 2000, Tschampa et al. 2005, Meissner et al. 2009, Zerr et al. 2009) konnte die diagnostische Wertigkeit der MRT aufgezeigt werden. Dies gab unter anderem 2007 der University of California, San Francisco (UCSF) und 2010 dem Center for Disease Control and Prevention der USA (CDC) Anlass, die Diagnosekriterien einer *wahrscheinlichen* CJD um die Magnetresonanztomographie zu erweitern (UCSF 2007, CDC 2010, Zerr et al. 2009). Bei einem Auftreten von Signalhyperintensitäten in den Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) und/oder in mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in der FLAIR- und/oder DWI-Wichtung sowie bei Vorliegen der entsprechenden klinischen Symptomatik kann die Diagnose einer *wahrscheinlichen* CJD gestellt werden (vergl. Tab. 1, Kapitel 2.1).

Neben unspezifischen Hirnveränderungen wie z. B. einer Atrophie sind in den T2-, FLAIR- und DWI-gewichteten Aufnahmen symmetrisch bilateral aber auch unilateral auftretende Signalanhebungen in den Basalganglien und in bestimmten kortikalen Regionen anzutreffen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die diffusionsgewichtete Aufnahme die sensitivste darstellt (Kallenberg et al. 2006, Young et al. 2005, Shiga et al. 2004, Risacher und Saykin 2013). Bei der Diagnosestellung einer sCJD konnte für die FLAIR- und DWI-

Wichtungen eine Sensitivität von 98 % bei einer Spezifität von fast 71 % erreicht werden (Zerr et al. 2009). Eine ältere Studie, die sich auf die diagnostische Wertigkeit der T2-Wichtung bezieht, wies eine Sensitivität von 67 % bei einer Spezifität von 93 % auf (Schröter et al. 2000).

Es konnte gezeigt werden, dass hyperintense Basalganglien häufig mit einer rasch fortschreitenden Demenz und einer kürzeren Lebensdauer vergesellschaftet sind, während das Fehlen von Hyperintensitäten innerhalb der Basalganglien häufiger mit dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen und einer verlängerten Krankheitsdauer vergesellschaftet sind (Meissner et al. 2004).

Der Nachweis von Hyperintensitäten gelingt sowohl in den Basalganglien als auch im Kortex, in der DWI- und FLAIR-Wichtung bei zwei Dritteln der Fälle. Isoliert auftretende Signalanhebungen des Kortex findet man bei etwa einem Drittel der Fälle (Meissner et al. 2008). Ob insgesamt häufiger Hyperintensitäten innerhalb der Basalganglien oder des Kortex imponieren, wird in unterschiedlichen Studien verschieden diskutiert und hängt auch von den angewandten Wichtungen ab. Insgesamt vermutet man jedoch, dass unter der Verwendung der sensitiveren Wichtungen (FLAIR und DWI) häufiger kortikale Signalanhebungen zu sehen sind (Shiga et al. 2004, Meissner et al. 2008, Kallenberg et al. 2006, Young et al. 2005, Bozluolcay et al. 2014, Caobelli et al. 2015).

Ein spezifisches Verteilungsmuster der kortikalen und subkortikalen Signalhyperintensitäten kann bei der Einteilung in die verschiedenen molekularen Subtypen helfen (Meissner et al. 2009). Die häufigsten Subtypen MM1 und MV1 zeigen hauptsächlich Signalanhebungen in den Basalganglien (66 % bzw. 65 %). Der Kortex ist bei dem MM1-Subtyp in nur 30 % der Fälle betroffen, während der Thalamus weitestgehend ausgespart bleibt (Meissner et al. 2009).

Der MM2-kortikale Subtyp weist zu fast 80 % eine kortikale Beteiligung auf, während die Basalganglien nur zu etwa 20 % Signalveränderungen haben. Bei dem MM2-thalamischen Subtyp sind charakteristische Veränderungen in der MRT nahezu nicht vorhanden (Hamaguchi et al. 2005, Meissner et al. 2009).

Der MV2-Subtyp zeigt neben Hyperintensitäten der Basalganglien (65 %) ebenfalls Signalhyperintensitäten des Thalamus in 35 % der Fälle. Hier würde auch am ehesten ein *pulvinar sign* gesehen werden. Der Kortex weist in etwa einem Drittel der Fälle Signalanhebungen auf (Krasnianski et al. 2006), Meissner et al. 2009).

Verglichen mit allen Subtypen, zeigt der VV2-Subtyp die größte Beteiligung der Basalganglien (71 %) und des Thalamus (31 %). Die kortikalen Regionen sind am seltensten betroffen (17 %) (Meissner et al. 2009).

Bei dem seltensten Subtyp, dem VV1-Subtyp, verhält es sich genau anders herum. Hier imponieren Hyperintensitäten des Kortex (86 %), während die Basalganglien mit 14 % der Fälle wenig betroffen sind. Eine thalamische Beteiligung kann nicht gezeigt werden (Meissner et al. 2005).

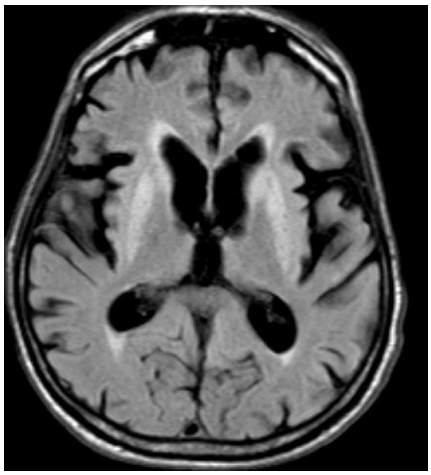

**Abbildung 1:** MRT-Aufnahme eines Patienten mit sCJD in der FLAIR-Wichtung mit hyperintensen Basalganglien (gemeinsame Abbildung des NRZ Göttingen)

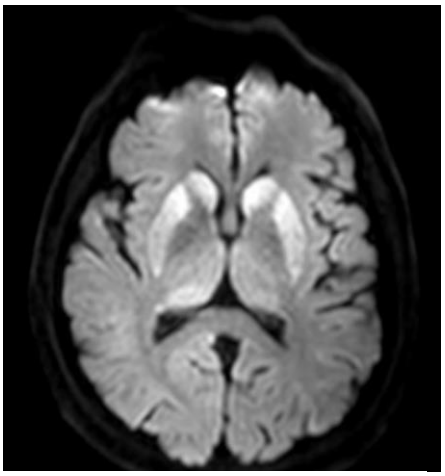

**Abbildung 2:** MRT-Aufnahme eines Patienten mit sCJD in der DWI-Wichtung mit hyperintensen Basalganglien (gemeinsame Abbildung des NRZ Göttingen)

Des Weiteren hat sich die MRT in der Abgrenzung der CJD von anderen Differentialdiagnosen bewährt, insbesondere von jenen, die infektiöser oder entzündlicher Genese sind.

Der Nachweis von Hyperintensitäten in der MRT und deren Verteilungsmuster dient als gutes diagnostisches Mittel zur Unterscheidung der CJD von anderen Erkrankungen, die mit rapider progressiver Demenz einhergehen (Vitali et al. 2011, Bozluolcay et al. 2014).

### 1.4.3 Genetische Diagnostik

Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erwähnt, dient eine genetische Analyse dazu, mögliche Mutationen zu detektieren, die für bestimmte familiäre Formen von Prionerkrankungen verantwortlich sind (z.B. GSS, FFI, familiäre CJD). Darüber hinaus kann auch die Feststellung des Polymorphismus am Codon 129 erfolgen sowie die Analyse des

Prionproteintyps. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, den Apolipoprotein ε (Apo-E) Genotyp zu bestimmen.

#### 1.4.3.1 Polymorphismus des Apolipoprotein ε4

Das Apolipoprotein ε ist ein Glykoprotein, welches aus 299 Aminosäuren besteht und als zirkulierendes Lipoprotein vor allem in der Leber und im Gehirn vorkommt (Mahley 1988, Mahley und Rall 2000). Die verschiedenen Isoformen werden durch die Allele Apo ε2, Apo ε3 und Apo ε4 auf Chromosom 19 codiert (Mahley 1988, Utermann 1987). Durch den Apolipoprotein ε-Polymorphismus, der die bereits genannten Allele Apo ε2, Apo ε3 und Apo ε4 (im Folgenden als Apo-E2, E3 und E4 bezeichnet) beinhaltet, werden sechs Apo-E-Genotypen unterschieden: Drei homozygote (ε2/ ε2, ε3/ ε3, ε4/ ε4) und drei heterozygote (ε2/ ε3, ε3/ ε4, ε2/ ε4). Mit ca. 70 % stellt der Genotyp ε3/ ε3 die häufigste Form unter der Normal-bevölkerung dar (Genetikzentrum 2014).

Die Häufigkeit des Allels ε2 wird auf 11 % geschätzt und die des Allels ε4 auf 16 %. Abhängig von ihrer Konstellation können die einzelnen Isoformen das Vorkommen verschiedener Erkrankungen beeinflussen (wie z. B. Morbus Alzheimer). In zahlreichen Studien konnte die Assoziation des Apo-E-Genotyps mit dem Risiko des Auftretens einer großen Anzahl neurologischer Erkrankungen untersucht werden, wobei die Alzheimer-Erkrankung und die zerebrale Amyloid-Angiopathie die häufigsten und am eingehendsten untersuchten Krankheiten darstellen (Saunders et al. 1993, Strittmatter et al. 1993, Corder et al. 1993). So wurde herausgefunden, dass Apo-E4 das Risiko, an einem Morbus Alzheimer zu erkranken, erhöht, wohingegen das Apo-E2-Allel dieses senkt (Verghese et al. 2011). In einigen Studien wurde eine Assoziation zwischen der Apo-E4-Genotypverteilung und einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung vermutet (Amouyel et al. 1994, Van Everbroeck et al. 2001). Es konnte sich zwar kein signifikanter Unterschied in der Apo-E-Genotypverteilung (Apo-E2/2, E2/3, E2/4, E3/3, E3/4, E4/4) finden lassen, dafür jedoch in der Apo-E4-Allel-Verteilung (Apo-E2, E3, E4). Hier präsentierte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den CJD Patienten (37 % Apo-E4-Träger) und der gesunden Kontrollgruppe (20 % Apo-E4-Träger) (Van Everbroeck et al. 2001). In anderen Studien konnten die Ergebnisse diesbezüglich jedoch nicht reproduziert werden (Nakagawa et al. 1995, Zerr et al. 1996, Salvatore et al. 1995, Varges et al. 2011). In einer 2013 publizierten Metaanalyse, die eine Population von 1001 CJD Patienten und eine Kontrollgruppe von 1211 Personen beinhaltete, konnte eine Assoziation zwischen den Genotypen Apo-E3/4 und Apo-E4/4 und dem erhöhten Risiko, an einer sCJD zu erkranken, gezeigt werden (Wei et al. 2013).

Ebenso gibt es einige Studien, die zeigen, dass das Apo-E4-Allel Einfluss auf die Höhe bestimmter Liquorproteine (z.B. Tau-Protein und Amyloid-ß 1-42) bzw. auf die Anzahl und Verteilung von senilen Amyloid-Plaques im Gehirn bei CJD-Patienten hat (Varges et al. 2011, Van Everbroeck et al. 2001). So geht das Apo-E4-Allel mit erniedrigten Amyloid-ß 1-42 Spiegeln einher und hat einen signifikanten Effekt auf die Ausprägung und Verteilung von Amyloid-Plaques im Gehirn von CJD Patienten (Namba et al. 1991, Van Everbroeck et al. 2001).

### 1.4.4 Neuropathologische Diagnosesicherung

Die Diagnose einer *sicheren* Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann in den meisten Fällen erst post mortem durch die neuropathologische Untersuchung des Gehirns oder noch zu Lebzeiten durch eine Hirnbiopsie gestellt werden (Kretzschmar et al. 1996). Lichtmikroskopisch können in sicheren Fällen bereits die typischen spongiformen Degenerationen (schwammartige Auflockerung des Hirnparenchyms mit Vakuolisierung) sowie der Nervenzellverlust und die astrozytäre Gliose gesehen werden (Kretzschmar et al. 1993).

Teilweise sind unter dem Mikroskop auch Amyloidablagerungen, sogenannte Kuru-Plaques, zu sehen, die das pathologische Prionprotein $PrP^{sc}$ enthalten (Kretzschmar und Feiden 2002). Der Nachweis der pathologischen Isoform des Prionproteins $PrP^{sc}$ wird durch die Immunhistochemie erbracht. Das $PrP^{sc}$ lässt sich nicht nur in den Plaques, sondern auch diffus, perivakuolär oder synaptisch verteilt feststellen.

## 1.5 Demenz-Erkrankungen

Die primären Demenzen des Erwachsenen werden in unterschiedliche Formen unterteilt. Hierzu zählen die Demenz vom Alzheimer-Typ, die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen. Ebenfalls kann das Parkinson-Syndrom, besonders in fortgeschrittenen Stadien, mit einer Demenz einhergehen (Hely et al. 2008).

### 1.5.1 Alzheimer-Demenz

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) ist die derzeit häufigste Form einer Demenz-Erkrankung (Mayeux 2003). Sie ist eine primär neurodegenerative Erkrankung, die aktuell ca. 33 Millionen Menschen weltweit betrifft (Barnes und Yaffe 2011). Die Alzheimer-Demenz wird durch progressive synaptische Dysfunktion sowie neuronalen Untergang charakterisiert, was im weiteren Verlauf zu Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und schließlich zum Tod führt (Blennow et al. 2006, Arendt 2009). Die Ätiologie der Alzheimer-Erkrankung ist unklar. Neuropathologisch finden sich charakteristische ß-Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles.

Die Krankheit beinhaltet drei Symptomgruppen. Diese sind zum einen die Gruppe der kognitiven Dysfunktion (Beeinträchtigung v.a. des Kurzzeitgedächtnisses, Wahrnehmungsstörungen, Wortfindungsstörungen), zum anderen die Gruppe der psychiatrischen Probleme (Depression, Halluzination und Agitiertheit) sowie zuletzt die Gruppe der Bewegungsstörungen (Verlust der Körperkontrolle) (Burns und Iliffe 2009). Die Einschränkung der Merkfähigkeit ist häufig das erste Symptom, der Verlauf ist schleichend und die Defizite verschlechtern sich zusehends und schränken schließlich die normale Altersaktivität gänzlich ein.

Wie bereits erwähnt, ist die Ursache der Entstehung einer Alzheimer-Erkankung noch nicht abschließend geklärt. Die zentrale Hypothese zur Entstehung einer Alzheimer-Demenz ist jedoch die der Amyloid-ß-Plaques. Hierbei besteht ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau des Amyloid ß-Proteins (Hardy und Higgins 1992, Hardy und Selkoe 2002, Shankar et al. 2008).

Des Weiteren konnten in verschiedenen Studien unterschiedliche Risikofaktoren ausgemacht werden, die die Entstehung einer Alzheimer-Demenz beeinflussen könnten, wie z. B. eine positive Familienanamnese, der Apo-E-Status, eine Depression, vaskuläre Erkrankungen durch z. B. Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie (Burns und Iliffe 2009). Allgemein lassen sich zwei Formen der Alzheimer-Erkrankung unterscheiden. Zum einen gibt es die *early onset* AD und zum anderen die *late onset* AD. Bei der

letztgenannten ist der einzige genetische Risikofaktor das Vorhandensein eines Apo-E4-Allels. Dabei ist das Risiko an einer *late onset* Alzheimer-Erkrankung zu erkranken, ca. dreimal so hoch bei Vorliegen eines Apo-E4-Allels und sogar acht bis zwölfmal so hoch bei Vorliegen einer Homozygotie des Apo-E4-Allels (Lindsay et al. 2002, Burns und Iliffe 2009, Verghese et al. 2011). Im Zusammenhang mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist die Rolle des Prionproteins bei der Alzheimer Pathogenese wichtig zu erwähnen. Die normale, physiologische Form des Prionproteins ($PrP^c$) inhibiert normalerweise die Sekretasen (ß und γ), die bei der AD aus dem Amyloid-Precursor-Protein Amyloid-ß 1-40- und 1-42-Peptide entstehen lassen. Diese Amyloid-Peptide sind Bestandteil der senilen Plaques, die sich bei Alzheimer-Patienten im Gehirn ablagern. Ein therapeutischer Ansatz in der Behandlung der Alzheimer-Demenz sieht somit die Hemmung der Sekretasen und in der Folge eine geringere Produktion des Amyloid-ß als Bestandteil der senilen Plaques vor (Parkin et al. 2007). Der hemmende Effekt des PrPc geht bei einer Konformationsänderung des Prionproteins (PrPsc bei der CJD) verloren.

### 1.5.2 Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, bei der klinisch die drei Hauptsymptome Tremor, Rigor und Akinese im Vordergrund stehen. Diese genannten klinischen Manifestationen resultieren aus einem Verlust von pigmentierten, dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra (Klawans und Cohen 1970). In verschiedenen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass ca. 20-40 % der Parkinson-Erkrankten im Verlauf eine Demenz entwickeln (Emre 2003, Aarsland et al. 2005, Konsensus-Statement 2005). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz zählen neben dem Lebensalter auch die Erkrankungsdauer und, wie in manchen Studien beschrieben, auch das Vorliegen eines Apo-E4-Allels (Pankratz et al. 2006). Das Vorliegen eines Apo-E4-Allels gilt hierbei jedoch nicht als Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung, sondern als Risikofaktor bei sCJD-Patienten an einer Demenz zu erkranken (Gao et al. 2011, Williams-Gray et al. 2009).

Die Ätiologie der Parkinson-Erkrankung ist noch nicht endgültig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen (Tanner und Goldman 1996, Tanner et al. 2014, Singh et al. 2014).

## 1.6 Zielsetzung

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass der Apolipoprotein-E-Genotyp mit unterschiedlichen Demenzformen assoziiert zu sein scheint. So ist das Vorhandensein des Apo-E4-Allels ein Risikofaktor für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz. Für die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit existiert diesbezüglich eine kontroverse Studienlage (vergl. Kapitel 1.4.3.1). Nach Vergleich der bislang veröffentlichten Studien, lässt sich der Apolipoprotein ε4 Genotyp nicht sicher als Risikofaktor für die Entstehung einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nachweisen (Zerr et al. 1996, Salvatore et al. 1995, Calero et al. 2011, Wei et al. 2013, Van Everbroeck et al. 2001, Amouyel et al. 1994). Jedoch zeigte sich, ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz, eine Assoziation zwischen dem Vorliegen des Apo-E4-Allels und einer Reduktion des Amyloid-ß 1-42 im Liquor der betroffenen sCJD Patienten (Varges et al. 2011). Auch wurde eine Häufung des Apo-E4-Allels bei sCJD Patienten mit positiver Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung gesehen, verglichen mit sCJD-Patienten, die eine leere Familienanamnese bezüglich einer Demenz-Erkrankung aufweisen (Krasnianski et al. 2009).

Hinsichtlich der Diagnosestellung einer sCJD wurden die Diagnosekriterien erst 2009 um die MRT ergänzt (Zerr et al. 2009). Sie stellt somit eine noch relativ neue Modalität in der Diagnosefindung einer CJD dar und nimmt eine zunehmend wichtige Rolle in der Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen neurodegenerativer und dementieller Erkrankungen als nicht-invasives Verfahren ein (Bozluolcay et al. 2014).

In der vorliegenden retrospektiven Studie soll untersucht werden, ob und inwieweit die Apo-E4-Allel-Verteilung bei sCJD-Patienten Einfluss auf das Verteilungsmuster von Signalveränderungen in der MRT hat. Es soll ermittelt werden, in welchen Bereichen des Gehirns Signalveränderungen in Form von Hyperintensitäten auftreten und ob diese von dem Lokalisationsmuster der Apo-E4-Nicht-Träger abweichen.

Des Weiteren sollen in dieser Studie zusätzlich die Charakteristika der Zusatzdiagnostik im Hinblick auf die Liquoranalyse von Patienten mit einem Apo-E4-Genotyp herausgearbeitet und mit denen einer Vergleichsgruppe sowie mit bislang veröffentlichten Literaturangaben verglichen werden.

Für eine weitere Untersuchung innerhalb dieser Arbeit wurde die Familienanamnese des Patientenkollektivs erhoben und herausgearbeitet, inwieweit eine positive Familienanamnese im Sinne einer dementiellen Erkrankung und/oder eines Parkinson-Syndroms Einfluss auf die Veränderungen in kernspintomographischen Aufnahmen sowie auf verschiedene Liquorpara-

meter hat. Hierzu wurden zwei Gruppen (FA Demenz und FA Parkinson) gebildet und mit einer Vergleichsgruppe, welche sich aus sCJD-Patienten mit einer leeren Familienanamnese bezüglich dieser beiden genannten Erkrankungen zusammensetzt, verglichen.

# 2. Material und Methoden

## 2.1 Epidemiologische Tätigkeit des Referenzzentrums für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien

In Deutschland werden seit dem 1. Juni 1993 alle bundesweit gemeldeten Verdachtsfälle einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung an das „Nationale Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien“, welches seinen Standort an der Universitätsmedizin Göttingen hat, gemeldet und systematisch untersucht. Zudem ist das Institut für Neuropathologie und Prionforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München dem NRZ Göttingen als neuropathologisches Institut angegliedert. Während in Göttingen die Klinik und Frühdiagnose von CJD-Verdachtsfällen untersucht, erfasst und archiviert sowie Blut- und Liquorproben auf bestimmte Parameter hin untersucht werden, führt das Münchener Zentrum die histopathologischen und genetischen Untersuchungen für ganz Deutschland durch. Zu den Tätigkeitsschwerpunkten der Prionforschungsgruppe in Göttingen gehört es, die Klinik und Frühdiagnose von CJD-Verdachtsfällen aus ganz Deutschland zu erfassen und zu dokumentieren. Nach Bekanntgabe eines Verdachtsfalls in einer externen Klinik, beispielsweise durch eine schnell progressive Demenz und ein positives Ergebnis der Liquoruntersuchung im NRZ Göttingen, erfolgt die Entsendung eines Göttinger Studienarztes in das entsprechende Krankenhaus bzw. zum Aufenthaltsort des Patienten. Es folgen ausführliche Gespräche mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie mit dem Patienten und den Angehörigen. Darüber hinaus werden eine gründliche neurologische Untersuchung und eine neuropsychologische Testung durchgeführt sowie ein für die epidemiologischen Studien standardisierter, umfangreicher Fragenkatalog, meist mit den Angehörigen des Patienten, ausgefüllt. Zusätzlich werden bei dem Besuch der Studienärzte von den betroffenen Patienten Blut- und Urinproben gewonnen, die sowohl für die genetische als auch für weitere laborchemische Untersuchungen verwendet werden. Nach Erhebung aller erforderlichen Daten und Untersuchungen des Patienten wird jeder Verdachtsfall gemeinsam von den Ärzten des NRZ diskutiert und, basierend auf der klinischen Symptomatik und der Zusatzdiagnostik (Liquordiagnostik, EEG, MRT-Aufnahmen), entsprechend den Diagnosekriterien der WHO, nach einem einheitlichen Schema klassifiziert. Dabei erfolgt die Einteilung zu Lebzeiten des Patienten anhand der jeweiligen klinischen Symptome bzw. der Ergebnisse der Zusatzdiagnostik in *wahrscheinliche* oder *mögliche* CJD oder in „andere“ Erkrankungen. Die Diagnose einer *sicheren* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit kann bislang nur durch eine

neuropathologische Untersuchung im Sinne einer Obduktion bzw. Biopsie oder durch biochemische Untersuchungen von Hirngewebe gestellt werden.

**Tabelle 1: Klassifikationskriterien der sCJD nach der WHO (1998); Zerr et al. (2000a); Zerr et al. (2009)**

| | |
|---|---|
| sicher | - neuropathologisch bestätigt<br>und/oder<br>- immunzytochemisch bestätigt<br>und/oder<br>- Prion-Protein positiv (Westernblot)<br>und/oder<br>- SAF (Scrapie assoziierte Fibrillen)/prion rods positiv |
| wahrscheinlich | - progressive Demenz<br>und<br>mindestens 2 von den folgenden 4 klinischen Erscheinungsformen:<br>1. Myoklonus<br>2. visuelle oder zerebelläre Symptome<br>3. pyramidale/extrapyramidale Störungen<br>4. akinetischer Mutismus<br>und<br>technische Zusatzuntersuchungen:<br>- periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG<br>oder<br>- Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor bei Krankheitsdauer <2 Jahre<br>oder<br>- Hyperintensitäten im Nucleus caudatus und Putamen oder in mindestens 2 kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in der MRT-Wichtung DWI oder FLAIR |
| möglich | - progressive Demenz von weniger als 2 Jahren<br>und<br>- 2 von den oben genannten 4 klinischen Erscheinungen,<br>jedoch<br>- kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG bzw.<br>- keine Liquoruntersuchung oder negativer 14-3-3-Befund<br>oder<br>- keine MRT-Untersuchung oder untypischer MRT-Befund |
| andere | - oben genannte Kriterien sind nicht vollständig erfüllt |

Nach Versterben eines Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer CJD wird der Patient - nach Zustimmung der Angehörigen - obduziert und das gewonnene Hirngewebe an das Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der LMU in München (in einigen wenigen Fällen auch an die Neuropathologie in Göttingen) geschickt. Hier erfolgt die Untersuchung der Hirnpräparate. Abschließend werden die Untersuchungsergebnisse an das NRZ in Göttingen zur weiteren Auswertung und Archivierung weitergeleitet (NRZ Göttingen 2013).

## 2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von Patienten verwendet, die im Zeitraum zwischen 1993 und November 2011 von den Ärzten des NRZ Göttingen untersucht wurden und deren Patientenakte zur Auswertung zur Verfügung stand. Bei 523 dieser Patienten erfolgte eine Apolipoprotein ε Typisierung. Da in diese Arbeit nur Patienten eingeschlossen wurden, die laut den Klassifikationskriterien als *sicherer* oder *wahrscheinlicher* CJD-Fall gelten, minimierte sich das Kollektiv auf 385 Patienten. Da jedoch nicht von jedem dieser Patienten ein für die Fragestellung dieser Arbeit relevantes MRT-Protokoll vorlag, verkleinerte sich das Kollektiv schließlich auf 118 Patienten. Durch eine nachträgliche Apo-E-Genotypisierung aus asservierter DNA sowie durch die Nachbefundung von MRT-Bildern bei bereits Apo-E-typisierten Patienten entstand schlussendlich ein Kollektiv aus 168 Patienten. Das Fallkollektiv setzt sich dabei aus 48 Patienten zusammen, die entweder homo- oder heterozygot für das Vorhandensein des Apolipoprotein ε 4-Allels sind. Demgegenüber besteht das Vergleichskollektiv aus 120 Patienten, die keine Apo-E4-Träger sind. Iatrogene, genetische oder familiäre CJD-Fälle wurden ausgeschlossen.

Als weiterer Punkt, der als Nebenaspekt in dieser Arbeit untersucht werden soll, gilt das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese der CJD-Betroffenen bezüglich einer dementiellen Erkrankung oder eines Parkinson-Syndroms. Hierüber waren Informationen bei 160 Patienten verfügbar. Dabei wiesen 122 eine leere und 28 Patienten eine positive Familienanamnese bezüglich einer dementiellen Erkrankung oder eines Parkinson-Syndroms auf.

## 2.3 Diagnostische Untersuchungen

Die Diagnose einer sCJD wird sowohl unter Einbeziehung des charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes als auch durch die Ergebnisse der Zusatzuntersuchungen gestellt. Erst nach Betrachtung beider Komponenten kann die Diagnose einer CJD erhärtet werden bzw. können andere, differentialdiagnostisch infrage kommende Krankheiten ausgeschlossen

werden. Zu den diagnostischen Zusatzuntersuchungen gehören die Liquoranalyse, bildgebende Verfahren wie MRT und CT, das EEG, welches hier erwähnt und kurz beschrieben wird, da es ein Klassifikationskriterium darstellt, auf das in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen wird, sowie die genetische Analyse.

### 2.3.1 Liquordiagnostik

Die Liquoruntersuchung ist eine der wichtigsten Untersuchungen der laborchemischen Diagnostik, da sie unter anderem als Kriterium für die Einstufung eines *wahrscheinlichen* Falls bei einem Nachweis der Proteine 14-3-3 laut den aktuellen Klassifikationskriterien (siehe Tabelle 1) gilt.

Besteht bei einem Patienten der Verdacht, an einer CJD erkrankt zu sein, werden, wie bereits erwähnt, von der behandelnden Klinik Liquorproben an das Referenzlabor für spongiforme Enzephalopathien in Göttingen gesandt.

Die Liquorproben werden nach Zentrifugation in Eppendorfröhrchen (Polypropylen, Sarstedt, cat. no. 72.690PP) bei -80 °C eingefroren.

Die Untersuchung des Tau-Proteins, des S100b-Proteins, der NSE sowie des Amyloid-ß 1-42 und Amyloid-ß 1-40 werden mithilfe anerkannter ELISA-Methoden entsprechend den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 erfolgt durch das Verfahren des Westernblot, wobei jede Liquorprobe zweimal analysiert wird. Außerdem werden bei jeder Bestimmung der Proteine 14-3-3 jeweils eine Positivkontrolle eines Patienten mit CJD und eine Negativkontrolle auf das zu untersuchende Gel aufgetragen. Im Falle von unklaren Analyseergebnissen wird die Liquorpunktion im Verlauf wiederholt, und die einzelnen Parameter werden erneut bestimmt und bewertet.

Neben diesen speziellen Liquorparametern, die ausschließlich im Referenzlabor des NRZ in Göttingen ausgewertet werden, erfolgt eine Routine-Liquordiagnostik mit Bestimmung der Zellzahl, des Gesamteiweiß, Parameter für eine Schrankenfunktionsstörung sowie der Nachweis von oligoklonalen Banden in den behandelnden peripheren Kliniken. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden dem NRZ anschließend zur Befundung und Auswertung übermittelt.

### 2.3.2 Bildgebende Verfahren

Zu den bildgebenden Verfahren als Zusatzuntersuchung bei der Diagnosefindung einer sCJD zählen die cCT und die cMRT. Der cMRT wird hierbei eine besondere Rolle zugeschrieben, da der MRT-Befund als ein Kriterium in der Klassifikation einer sCJD gemäß den etablierten

Klassifikationskriterien gilt (Zerr et al. 2009). Neben den Aufnahmen der CT-Untersuchung werden auch die Aufnahmen der cMRT in den Patientenakten des NRZ archiviert. Hierbei liegen die Kopien der entsprechenden MRT entweder als sogenannte „Hard Copy“ in analoger Form oder auf CD vor. Die MRT-Auswertung erfolgt durch speziell ausgebildete Neuroradiologen (in Göttingen: K.K.) und anhand eines standardisierten Bewertungsbogens (siehe Anhang). Hierbei werden die MRT-Aufnahmen auf das Vorhandensein von Hyperintensitäten in den Basalganglien, dem Kortex, dem Thalamus und dem Zerebellum untersucht. Neben den sieben Kortexregionen (frontal, Gyrus cingulus, parietal, temporal, Insel, okzipital, Hippocampus) werden drei Regionen der Basalganglien (Pallidum, Putamen, Caudatae) und drei thalamische Regionen (anterolateraler Nucleus, dorsomedialer Nucleus und das Pulvinar) sowie unter dem Bereich des Thalamus noch zwei Zeichen (*hockey stick sign* und *pulvinar sign*), die besonders bei Patienten auftreten, die an einer neuen Variante der CJD erkrankt sind, untersucht. Eine MRT wird als typisch für eine CJD gewertet, wenn entweder mindestens zwei der für die Bewertung relevanten Kortexregionen (temporal, parietal, okzipital) und/oder zwei Regionen der Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) Hyperintensitäten aufweisen. Dabei werden sowohl die FLAIR- und DWI-Wichtung als auch die T2-Wichtung einbezogen. Anzumerken ist, dass in diese Arbeit auch Patienten eingeschlossen wurden, bei denen nur eine T2-Sequenz bei der kernspintomographischen Untersuchung durchgeführt worden ist und keine FLAIR- bzw. DWI-Wichtungen vorhanden waren. Da die Klassifikationskriterien nur Hyperintensitäten in den DWI- und FLAIR-Wichtungen beinhalten, wäre ein Einschluss von Patienten, bei denen nur eine T2-Wichtung zur Auswertung zur Verfügung stand, nicht möglich. Die T2-Wichtung ist gegenüber der DWI- und FLAIR-Wichtung nicht sehr sensitiv (Kallenberg et al. 2006). Der Grund, weshalb die Patienten mit lediglich vorliegender T2-Wichtung dennoch eingeschlossen wurden, ist darin zu sehen, dass bei den meisten Patienten, bei denen in der T2-Wichtung CJD-typische Signalhyperintensiäten auftreten, diese außerdem, wenn vorhanden, auch in der FLAIR- und DWI-Wichtung gesehen werden können, weil diese zu den sensitiveren Wichtungen zählen.

Des Weiteren wurde, neben den für eine CJD-typischen Veränderungen im Sinne von Hyperintensitäten, auch das Vorhandensein von sogenannten White Matter Lesions und einer globalen zerebralen Atrophie bewertet. Bei beiden wurde zwischen „vorhanden“ und „nicht-vorhanden“ unterschieden.

Die Qualität der vorhandenen MRT-Aufnahmen wurde auf einer Skala von 1 (exzellent) bis 6 (sehr schlecht) graduiert. Patienten, deren MRT-Aufnahmen eine Qualität schlechter als „4“ aufwiesen, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Wenn MRT-Aufnahmen von mehreren Zeitpunkten vorlagen, wurde jeweils die erste bzw. die vollständigste Aufnahme beurteilt.

### 2.3.3 Genetische Analyse

Die genetische Untersuchung und Analyse der von einer Studienärztin oder einem Studienarzt des NRZ Göttingen abgenommenen Blutprobe erfolgten am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Durch die Mutationsanalyse sollen vor allem erbliche bzw. familiäre Fälle einer CJD-Erkrankung identifiziert werden. Somit kann zwischen einer sporadischen und einer erworbenen Prionerkrankung unterschieden werden. Zusätzlich erfolgt die Aufschlüsselung des Codon 129-Polymorphismus zur Bestimmung des Subtyps. Die Bestimmung des Apolipoprotein ε wird durch das Referenzlabor des NRZ in Göttingen durchgeführt.

#### 2.3.3.1 Mutationen des Prionprotein-Gens

Zur Analyse der DNA wird Vollblut verwendet. Hierbei wird der Protein-kodierende Teil des PrP-Gens mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfacht und anschließend durch DNA-Sequenzierung auf Mutationen hin untersucht (Windl et al. 1999). Patienten, bei denen eine bestimmte Mutation vorliegt, durch die auf eine familiäre bzw. genetische Form einer CJD geschlossen werden kann, wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

#### 2.3.3.2 Codon-129-Genotypisierung

Die Bestimmung des Polymorphismus am Codon 129 des PrP-Gens erfolgt durch direkte Sequenzierung der DNA mithilfe der Restriktionsnuklease Nspl. (Parchi et al. 1999). Hiernach werden die drei molekularen Subtypen in homozygot für Valin (VV) und homozygot für Methionin (MM) sowie heterozygot für Valin/Methionin (MV) unterschieden.

#### 2.3.3.3 Apo-E-Genotypisierung

Für die Analyse des Apo-E-Genotyps wird aus einer Blutprobe zunächst DNA gemäß den Herstellerangaben mithilfe des Qiamp DNA Blood Mini Kit Verfahrens (Qiagen GmbH, Hilden, Deutschland) extrahiert. Anschließend erfolgten der Nachweis und die Bestimmung des Apo-E-Allels durch die Polymerase-Kettenreaktion (Mollenhauer et al. 2006).

In dieser Arbeit wurden die Apo-E4-Träger als eine Gruppe betrachtet. Es wurde keine Unterscheidung zwischen Patienten gemacht, die eine homozygote bzw. heterozygote

Trägerschaft für das Apo-E4-Allel aufwiesen. Dies hätte bei den homozygoten Trägern aufgrund der kleinen Subgruppe (n=3) zu keinen repräsentativen Ergebnissen geführt.

### 2.3.4 Neuropathologische Diagnostik

Die *sichere* Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit kann derzeit nur durch eine neuropathologische Untersuchung gestellt werden. Das Einverständnis der Erkrankten bzw. Angehörigen vorausgesetzt, wird Hirngewebe nach Biopsie vom lebenden bzw. Hirnmaterial nach Autopsie eines bereits verstorbenen Erkrankten im Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der LMU in München oder der Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen untersucht. Insgesamt wird versucht, mehrere Schnitte aus der Großhirnrinde, sowie einen keilförmigen Block aus dem Zerebellum zu gewinnen. Wenn möglich wird ein Teil des Materials vor der Fixierung für die biochemische Prionproteintypisierung bei -20 bis -80°C eingefroren (Kretzschmar und Feiden 2002).

Eine immunhistochemische Untersuchung an formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Hirngewebe erfolgt zur Detektion des pathologischen Prionproteins ($PrP^{sc}$) mittels des hochsensitiven PET-Blot Verfahren (paraffin-embedded tissue blot) (Schulz-Schaeffer et al. 2000). Die biochemische Untersuchung mittels Westernblot-Verfahren und anschließender Markierung durch spezifische Antikörper wird zur Bestimmung der humanen Prionproteintypen 1 und 2 verwendet (Parchi et al. 1996).

Eine neuropathologische Diagnosesicherung erfolgte bei insgesamt 38 der 48 Patienten der Fallgruppe und 74 der 120 Patienten des Vergleichskollektivs.

## 2.4 Familienanamnese in Bezug auf eine Demenz-Erkrankung oder ein Parkinson-Syndrom

Die Daten bezüglich einer positiven Familienanamnese im Hinblick auf eine Demenz-Erkrankung oder ein Parkinson-Syndrom wurden größtenteils aus den Unterlagen der dem NRZ Göttingen vorliegenden Patientenakten entnommen. Bei einigen Patienten konnten durch nachträgliche Telefonate mit den Angehörigen fehlende Informationen eingeholt werden. Die Familienanamnese wurde jeweils als positiv für eine Demenz- oder Parkinson-Erkrankung gewertet, wenn Verwandte ersten Grades, d.h. Großeltern, Eltern oder Geschwister von einer dieser beiden Erkrankungen betroffen waren.

## 2.5 Statistische Analyse

Die Auswertung und Aufbereitung der Daten erfolgten unter Verwendung der Statistik-Software Statistica Version 10 sowie mittels Microsoft Excel 2003. Um mögliche Unterschiede zwischen Apo-E4-Trägern und Nicht-Trägern zu untersuchen, wurden metrische Endpunkte (z. B. Alter, Tau-Protein) mittels unverbundenem T-Tests und die Krankheitsdauer mithilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Kategorielle Variablen wurden anhand von 4-Felder-Tafeln dargestellt und mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Im Falle von metrischen Variablen wurden die Daten durch Medianwerte sowie durch Mittelwerte und teils auch durch Minimal-und Maximalwerte angegeben. Im Falle von nominalen (kategoriellen) Variablen wurden die Anzahl (n) und die entsprechende Prozentzahl berichtet. Die Überlebenszeiten von Trägern und Nicht-Trägern wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und durch den Logrank-Test verglichen. In allen statistischen Tests wurde das Fehlerniveau auf $\alpha = 5\ \%$ gesetzt, sodass der Test als statistisch signifikant für einen p-Wert $p<0{,}05$ erachtet wird.

# 3. Ergebnisse

## 3.1 Das Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von zunächst 523 Patienten, die dem Nationalen Referenzzentrum für Prionerkrankungen in der Zeit zwischen 1993 und 2011 gemeldet wurden und die eine Apolipoprotein-E-Genotypisierung erhalten haben, untersucht.

Nach Durchsicht aller für diese Arbeit erforderlichen Daten der Patienten reduzierte sich das zu untersuchende Kollektiv entsprechend den Einschlusskriterien auf 168 Patienten.

Das Fallkollektiv setzt sich aus 48 Patienten zusammen, die einen homozygoten oder heterozygoten Apo-E4-Trägerstatus aufwiesen. Demgegenüber wurde das Vergleichskollektiv mit 120 Patienten, bei denen eine Apo-E-Genotypisierung stattgefunden hat, die aber weder homozygote noch heterozygote Träger des Apo-E4-Allels sind, gebildet. Die Patienten, die unter dem Verdacht standen, an einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zu leiden, wurden nach der Meldung an das Nationale Referenzzentrum für Prionerkrankungen durch einen der Studienärzte untersucht und entsprechend der CJD-Klassifikationskriterien in *sichere* oder *wahrscheinliche* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit eingestuft (WHO 1998, Zerr et al. 2000a, Zerr et al. 2009).

### 3.1.1 Basischarakteristika

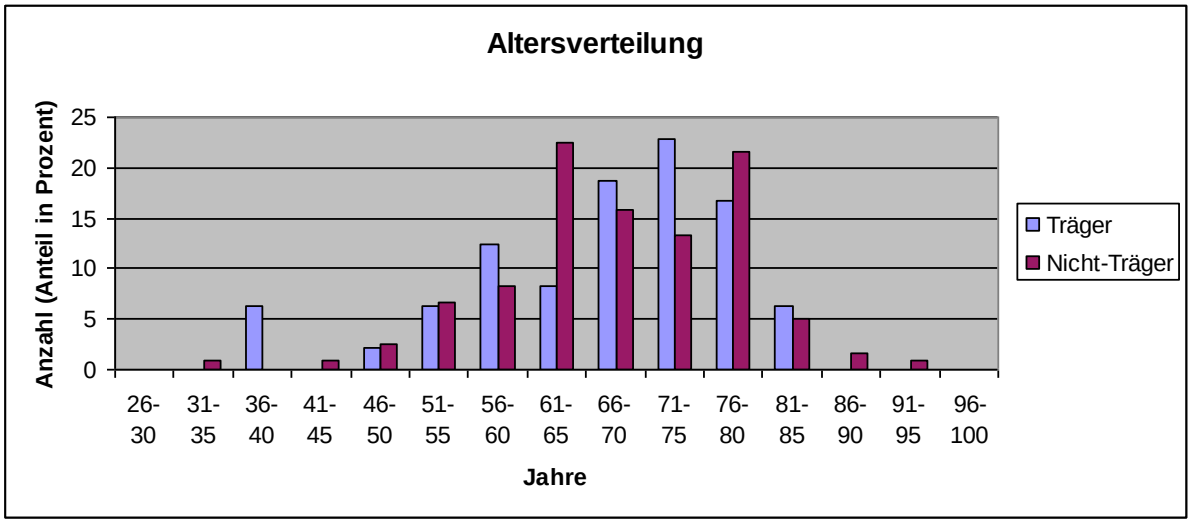


**Abbildung 3: Altersverteilung des Fall- und des Vergleichskollektivs (Apo-E4-Träger n=48, Nicht-Träger n=120)**

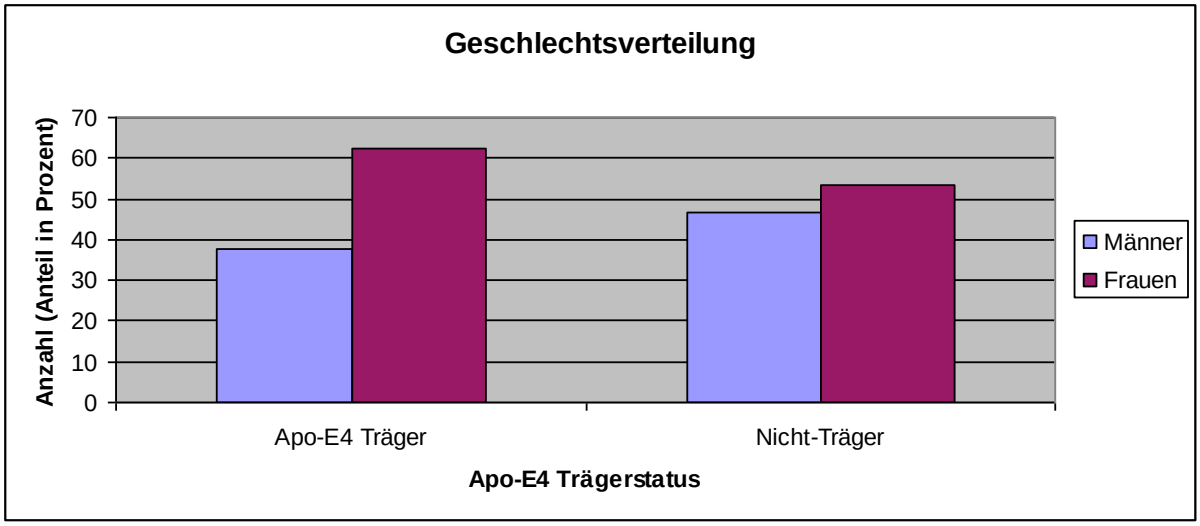


**Abbildung 4: Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung in Bezug auf den Apo-E4-Trägerstatus in Prozent**

**Tabelle 2: Geschlechtsverteilung innerhalb der Kollektive**

| | Apo-E4-Träger | Nicht-Träger |
|---|---|---|
| Männer n (%) | 18 (38) | 55 (47) |
| Frauen n (%) | 30 (63) | 65 (53) |

Die Altersverteilung bei Krankheitsbeginn lag bei der Fallgruppe zwischen 39 und 82 Jahren. Das mediane Alter lag bei 68 Jahren. Im Vergleichskollektiv waren die Patienten zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns zwischen 35 und 90 Jahre alt, bei einem identischen Median von 68 Jahren (p=0,905).

Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung fällt auf, dass sowohl in dem Fall- wie auch im Vergleichskollektiv der Anteil des weiblichen Geschlechts überwog. Im Fallkollektiv betrug dieser 63 %, während beim Vergleichskollektiv mit einem Anteil von 53 % etwas weniger Frauen betroffen waren (p=0,280). Die Männer waren dementsprechend mit einem Anteil von 38 % in der Fallgruppe und von 47 % in der Vergleichsgruppe vertreten.

### 3.1.2 Krankheitsdauer

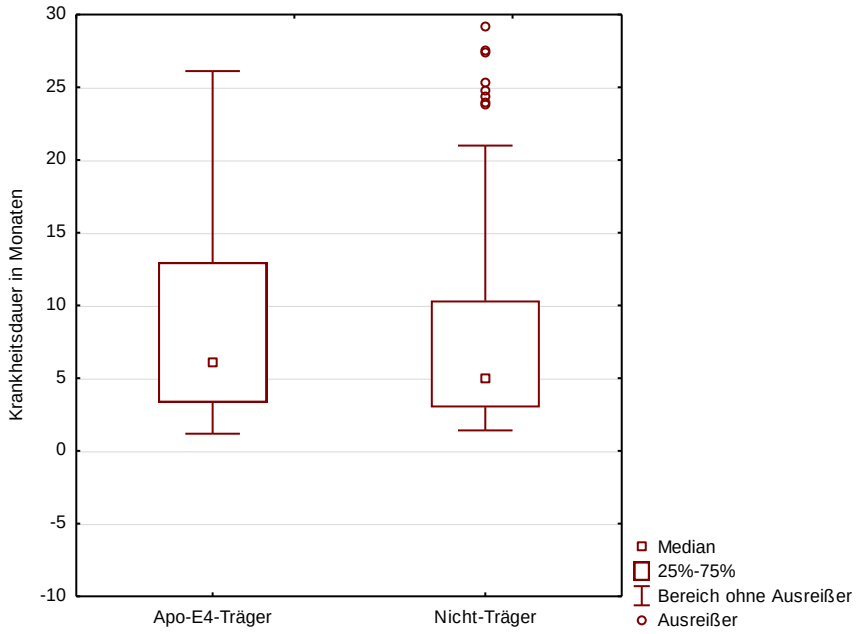


**Abbildung 5: Krankheitsdauer in Monaten, gruppiert nach dem Apo-E4-Trägerstatus (n=167)**

Die Krankheitsdauer der an sCJD Erkrankten wurde vom Auftreten des ersten Symptoms bis zum Zeitpunkt des Todes berechnet. Wie aus Abbildung 5 und Tabelle 3 ersichtlich, hatten die Patienten der Fallkohorte eine Krankheitsdauer im Median von 6 Monaten, bei einer Spannweite zwischen minimal einem und maximal 26 Monaten. Die Patienten der Vergleichskohorte hatten eine etwas kürzere Krankheitsdauer von im Median 5 Monaten (p=0,590). Hierbei betrugen die minimale Krankheitsdauer 1 Monat und die maximale 73 Monate.

### 3.1.3 Überlebenszeit

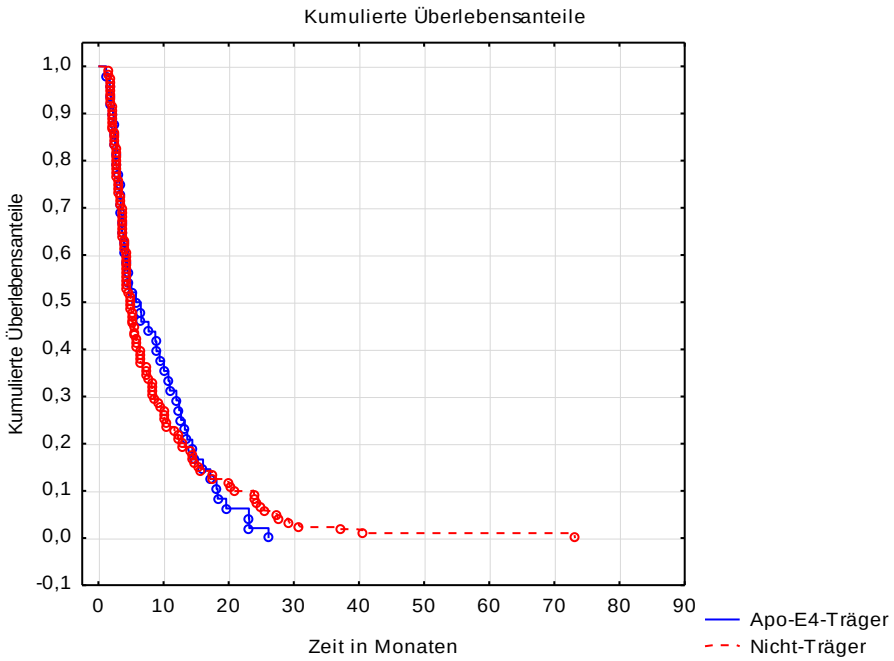


**Abbildung 6: Überlebenszeit im Hinblick auf den Apo-E4-Trägerstatus (n=167)**

Zur Berechnung der Überlebenszeit wurde die Zeit zwischen dem Auftreten des ersten Krankheitssymptoms und dem Todeszeitpunkt errechnet. Bei einem Patienten konnte das genaue Sterbedatum nicht ermittelt werden, weshalb dieser Patient nicht in die Analyse eingehen konnte. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve zeigt die Überlebenskurven im Vergleich zwischen der Fall- und der Vergleichsgruppe. Wie bereits in Abbildung 5 gezeigt, unterschieden sich die Überlebenszeiten der beiden Gruppen mit 6 Monaten in der Fall- und 5 Monaten in der Vergleichsgruppe nicht signifikant voneinander (Logrank-Test p=0,906).

### 3.1.4 Klassifikation

Bei der Betrachtung der Einstufung der Patienten nach den Klassifikationskriterien der sCJD in *sichere* und *wahrscheinliche* CJD, fällt auf, dass bei einem größeren Anteil der Patienten des Fallkollektivs (79 %) eine sichere CJD-Diagnose durch eine neuropathologische Diagnostik gestellt wurde. Bei dem Vergleichskollektiv lag der Anteil bei 62 %. Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch nicht signifikant (p=0,781). Dementsprechend geringer war in beiden Kollektiven der Anteil der Patienten, bei denen keine Autopsie oder Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde, sondern die Diagnose anhand der klinischen und zusatzdiagnostischen Befunde, laut den Klassifikationskriterien der sporadischen CJD,

gestellt wurde (WHO 1998, Zerr et al. 2000a, Zerr et al. 2009). Diese betrugen in der Fallkohorte 21 % und 38 % in der Vergleichskohorte.

**Tabelle 3: Patientencharakteristika in der Übersicht**

| | Apo-E4-Träger | Nicht-Träger |
|---|---|---|
| Anzahl der Patienten | 48 | 120 |
| Klassifikation | | |
| *sicher / wahrscheinlich* | 38/10 | 74/46 |
| *(%)* | (79 / 20) | (62 / 38) |
| Geschlechtsverteilung | | |
| m:w | 1 : 1,7 | 1 : 1,1 |
| Erkrankungsalter (Jahre) | | |
| Median | 68 | 68 |
| Min – Max | 39 – 82 | 35 – 90 |
| Krankheitsdauer (Monate) | | |
| Median | 6 | 5 |
| Min – Max | 1 – 26 | 1 – 73 |

## 3.2 Klassifikation auf molekularer Ebene: Prionproteintyp, Polymorphismus am Codon 129 und Subtypenverteilung

Die genetische Untersuchung der Patienten im Hinblick auf den vorliegenden Methionin-Valin-Polymorphismus am Codon 129 wurde bei insgesamt 160 Patienten (48 Apo-E4-Träger und 112 Nicht-Träger) durchgeführt. Zusätzlich wurde bei insgesamt 73 Patienten (24 Apo-E4-Träger und 49 Nicht-Träger) die Bestimmung des Prionproteintyps vorgenommen.

**Tabelle 4: Prionproteintyp-Verteilung bei dem Fall- und dem Vergleichskollektiv**

| | | Apo-E4-Träger n (%) | Nicht-Träger n (%) |
|---|---|---|---|
| Prionproteintyp | Gesamt | 24 (50) | 49 (41) |
| | Typ 1 | 14 (58) | 33 (67) |
| | Typ2 | 10 (42) | 13 (27) |
| | Gemischt | 0 (0) | 3 (6) |
| Codon 129 | Gesamt | 48 (100) | 112 (93,3) |
| | MM | 27 (56) | 69 (62) |
| | MV | 15 (31) | 23 (21) |
| | VV | 6 (13) | 20 (18) |

**Tabelle 5: Übersicht über die Verteilung der einzelnen Subtypen im Vergleich beider Kollektive (Apo-E4-Träger n=24, Nicht-Träger n=46)**

| | Subtyp | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MM1 n (%) | MM2 n (%) | MV1 n (%) | MV2 n (%) | VV1 n (%) | VV2 n (%) |
| Apo-E4-Träger | 12 (50) | 1 (4) | 2 (8) | 5 (21) | 0 (0) | 4 (17) |
| Nicht-Träger | 25 (54) | 3 (7) | 6 (13) | 3 (7) | 2 (4) | 7 (15) |

Bei der Betrachtung des Prionproteintyps fällt auf, dass im Verhältnis Patienten des Fallkollektivs mit 10 Betroffenen (42 %) etwas häufiger den PrP-Typ 2 aufwiesen als Patienten des Vergleichskollektivs (27%). Die Bestimmung des Prionproteintyp 1 hingegen konnte bei 67 % der Apo-E4-Nicht-Träger gesehen werden, während es innerhalb des Fallkollektivs 58 % waren. Ein gemischter Prionproteintyp, bei dem sich sowohl Typ 1 als auch Typ 2 bei der Bestimmung finden ließen, lag nur in der Vergleichsgruppe bei 6 % vor (p=0,241).

Hinsichtlich der Codon 129-Genotypverteilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,305), und in beiden Gruppen überwog der MM-Genotyp mit einem Anteil von 56 % bei den Apo-E4-Trägern und einem Anteil von 62 % in der Vergleichsgruppe. Am zweithäufigsten war der MV-Genotyp mit 15 Patienten (31 %) der Fallkohorte und 23 Patienten (21 %) der Vergleichskohorte vertreten. Auf den VV-Genotyp entfielen 13 % der Fallgruppe und 18 % der Vergleichsgruppe.

Abgeleitet aus dem Prionproteintyp und dem Polymorphismus am Codon 129 ergaben sich verschiedene Subtypenkonstellationen. Die auch in der Literatur beschriebenen seltenen Subtypen MM2, MV1 und VV1 waren auch in dem der Arbeit vorliegenden Kollektiv selten. In der Fallkohorte zeigte sich der MM2-Subtyp einmal (4 %), der MV1-Subtyp wurde zweimal bestimmt und der VV1-Subtyp kam in der Fallkohorte überhaupt nicht vor. Hingegen kamen die häufiger anzutreffenden Subtypen MM1 mit 12 Patienten (50 %), MV2-Subtyp mit 5 Patienten (21 %) und der VV2-Subtyp mit 4 Patienten (17 %) auch in dieser Erhebung häufiger vor. Bei der Vergleichskohorte verhielt es sich mit der Subtypenaufteilung ähnlich. Die Subtypen VV1 mit 2 Patienten (4 %) und MM2 mit 3 Patienten (7 %) kamen auch hier am seltensten vor, auffallend ist jedoch, dass der seltenere MV1-Subtyp mit 6 Patienten (13 %) in der Vergleichskohorte vertreten war, wohingegen der eigentlich häufiger auftretende MV2-Subtyp nur mit 3 Patienten (7 %) vorkam.

## 3.3 Polymorphismus des Apolipoprotein ε

**Tabelle 6: Polymorphismus des Apo-E in der Fallgruppe und der Vergleichsgruppe**

| | Apo-E-Genotypen n (%) | | | | | | Apo-E4-Allel-Frequenzen n (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ε2/ε3 | ε3/ε3 | ε2/ε2 | ε4/ε4 | ε3/ε4 | ε2/ε4 | 0 | 1 | 2 |
| Apo-E4-Träger | | | | 3 (6) | 39 (81) | 6 (13) | 120 (71) | 45 (27) | 3 (2) |
| Nicht-Träger | 19 (16) | 99 (83) | 2 (2) | | | | | | |

Da die Bestimmung des Apolipoprotein-Genotyps einen Bestandteil der Einschlusskriterien für die vorliegende Arbeit darstellte, erfolgte sie bei allen 48 Patienten der Fallgruppe und allen 120 Patienten der Vergleichsgruppe. In der Gruppe der Apo-E4-Träger dominierten die heterozygoten Träger mit der Allelfrequenz Apo-E ε3/ ε4 mit 39 Patienten (81 %). Die Allelkonstellation ε2/ ε4 kam sechsmal vor (7 %) und die homozygote Apo-E4-Allelverteilung präsentierte sich bei 3 Patienten (2 %).

In der Vergleichsgruppe zeigte sich die Apo-E-Allelfrequenz ε3/ ε3, wie auch aus der Literatur bekannt, mit 83 % am häufigsten. 19 Patienten (16 %) wiesen einen Apo ε2/ ε3 Genotyp und zwei Patienten (2 %) einen ε2/ ε2 Genotyp auf.

## 3.4 Diagnostische Zusatzuntersuchungen

Die klinische Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann durch verschiedene Befunde gestützt werden. So spielen zum einen die typischen Krankheitssymptome der CJD eine Rolle, zum anderen werden die Ergebnisse zahlreicher Zusatzuntersuchungen herangezogen. Hierzu gehören insbesondere die Liquordiagnostik, das Elektroenzephalogramm und die Kernspintomographie. Die endgültige und sichere Diagnose einer CJD kann allerdings erst durch eine neuropathologische Untersuchung gesichert werden (Kretzschmar et al.1996).

### 3.4.1 Liquordiagnostik

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Liquoruntersuchung zwischen dem Fall- und dem Vergleichskollektiv aufgezeigt und verglichen.

### 3.4.1.1 Proteine 14-3-3

**Tabelle 7: Proteine 14-3-3 in der Liquoruntersuchung im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| Proteine 14-3-3 | Apo-E4-Träger n=48 | Nicht-Träger n=119 |
|---|---|---|
| positiv n (%) | 44 (92) | 115 (97) |
| negativ n (%) | 4 (8) | 4 (3) |

Eine Bestimmung der Proteine 14-3-3 erfolgte bei allen Patienten der Fallkohorte und bei 119 von 120 Patienten der Vergleichskohorte. Zwischen beiden Gruppen konnte, bezogen auf einen positiven Nachweis der Proteine 14-3-3, mit einem Anteil von 92 % innerhalb der Fall- und 97 % innerhalb der Vergleichskohorte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (p= 0,173)

### 3.4.1.2 Neuronenspezifische Enolase

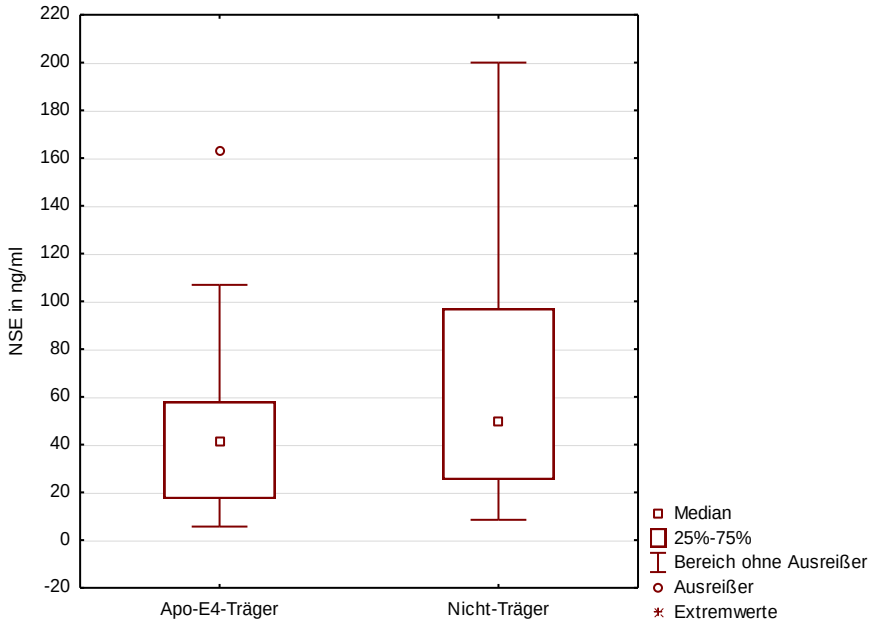


**Abbildung 7: NSE in ng/ml bei der Fall- und Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n= 18, Nicht-Träger n=41)**

Die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Liquor der Patienten erfolgte bei 18 Patienten der Fallgruppe und 41 Patienten der Vergleichsgruppe. Die Medianwerte lagen in der Fallgruppe bei 41 ng/ml mit einer Spannweite von 5,7 bis 163 ng/ml und bei der Vergleichskohorte bei 50 ng/ml mit einer Spannweite von 8,5 bis 200 ng/ml. Der Anteil der Liquorproben bei denen der für die CJD festgelegte cut-off-Wert von >25 ng/ml erreicht

wurde, lag bei der Vergleichskohorte mit 76 % höher als bei der Fallkohorte mit 67 %, jedoch ohne Signifikanz (p=0,477).

**Tabelle 8: Die Neuronenspezifische Enolase im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| NSE in ng/ml | Apo-E4-Träger<br>n = 18 | Nicht-Träger<br>n = 41 |
|---|---|---|
| Median | 41 | 50 |
| Mittelwert | 50 | 64 |
| Min – Max | 5,7 - 163 | 8,5 - 200 |
| Anteil in % mit Wert<br>über cut-off (>25 ng/ml) | 67 | 76 |

### 3.4.1.3 Tau-Protein

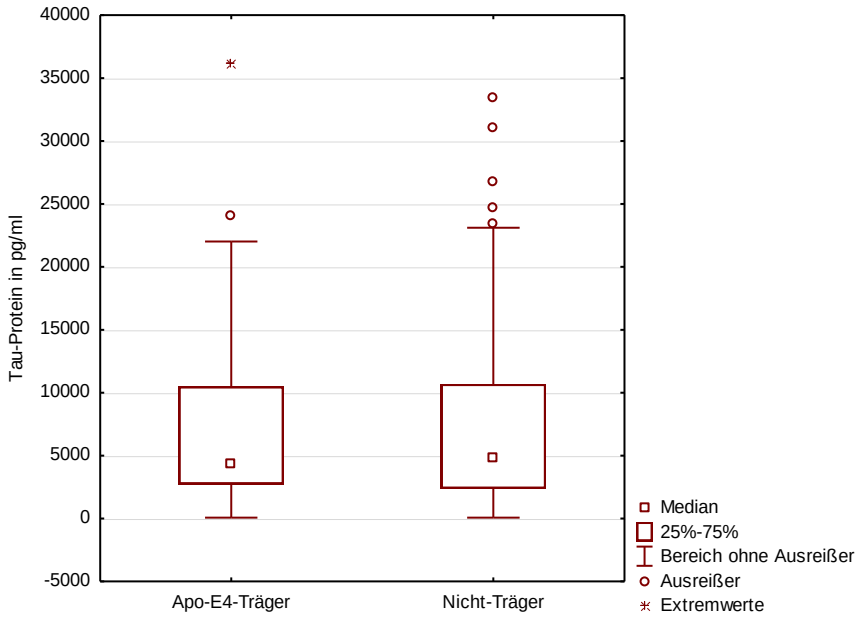


**Abbildung 8: Tau-Protein in pg/ml bei der Fall- und Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n=47, Nicht-Träger n=120)**

Die Bestimmung des Tau-Proteins im Liquor erfolgte bei 47 Patienten der Fallgruppe und allen Patienten der Vergleichsgruppe. Der Median lag in der Gruppe der Apo-E4-Träger bei 4346 pg/ml, während er bei der Vergleichsgruppe mit 4878 pg/ml nur unwesentlich höher lag. Der niedrigste gemessene Wert der Fallgruppe, wie auch bei der Vergleichsgruppe, lag bei 75 pg/ml, der höchste Wert lag bei 36231 pg/ml in der Fallkohorte und 33538 pg/ml in der

Vergleichskohorte. Den cut-off-Wert von >1300 pg/ml erreichten 85 % der Patienten der Fallgruppe und 91 % der Patienten der Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht (p=0,283).

**Tabelle 9: Tau-Protein im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| Tau-Protein in pg/ml | Apo-E4-Träger n=47 | Nicht-Träger n=120 |
|---|---|---|
| Median | 4346 | 4878 |
| Mittelwert | 6978,2 | 7290,4 |
| Min – Max | 75 - 36231 | 75 - 33538 |
| Anteil in % mit Wert über cut-off (>1300 pg/ml) | 85 | 91 |

### 3.4.1.4 Phospho-Tau-Protein

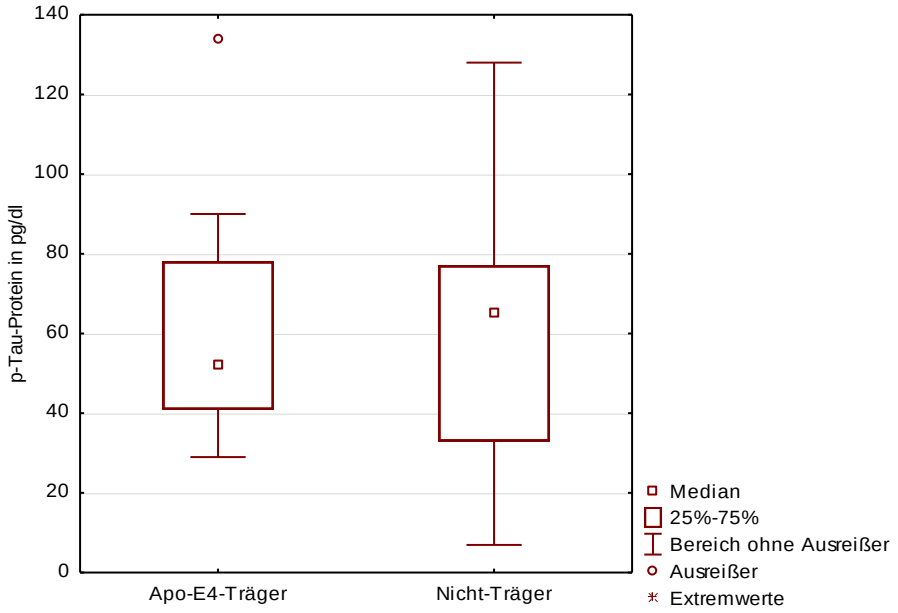


**Abbildung 9: P-Tau-Protein in pg/dl bei der Fall- und Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n= 18, Nicht-Träger n=23)**

Das Phospho-Tau-Protein wurde bei 18 Patienten der Fallkohorte und 23 Patienten der Vergleichskohorte gemessen. Der Bereich der gemessenen Werte reichte von 29 bis 134 pg/dl mit einem Median von 52 pg/dl in der Fallkohorte. Bei der Vergleichskohorte war die Messbreite etwas weiter, die Messwerte bewegten sich in einem Bereich zwischen 6,94 bis 128 pg/dl bei einem Median von 65 pg/dl.

**Tabelle 10: P-Tau-Protein im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| P-Tau-Protein in pg/dl | Apo-E4-Träger<br>n = 18 | Nicht-Träger<br>n = 23 |
|---|---|---|
| Median | 52 | 65 |
| Mittelwert | 62 | 62 |
| Min – Max | 29 - 134 | 6,94 - 128 |

### 3.4.1.5 Amyloid-β 1-40

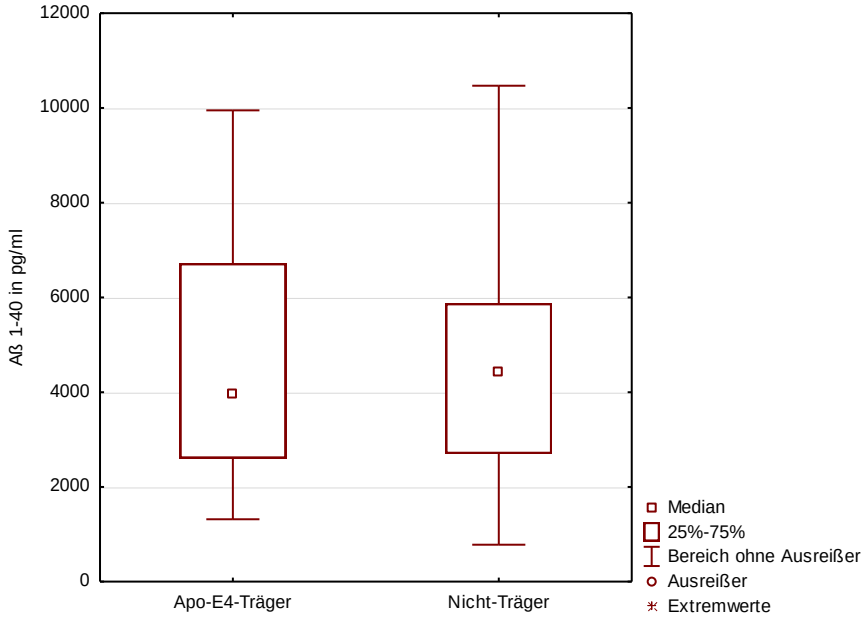


**Abbildung 10: Amyloid-β 1-40 in pg/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n=31, Nicht-Träger n=66)**

In 31 Fällen der Gruppe der Apo-E4-Träger und in 66 Fällen der Vergleichsgruppe konnte das Amyloid-ß 1-40 untersucht werden. Insgesamt lagen die Messwerte für das Amyloid-ß 1-40 zwischen 1318 und 9949 pg/ml bei einem Median von 3957 pg/ml. Die Spannweite der Messwerte der Vergleichsgruppe reichte von 781 bis 10470 pg/ml bei einem Median von 4437 pg/ml.

**Tabelle 11: Amyloid-β 1-40 im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| Amyloid-ß 1-40 in pg/ml | Apo-E4-Träger<br>n = 31 | Nicht-Träger<br>n = 66 |
|---|---|---|
| Median | 3957 | 4437 |
| Mittelwert | 4340 | 4377 |
| Min – Max | 1318 - 9949 | 781 - 10470 |

### 3.4.1.6 Amyloid-β 1-42

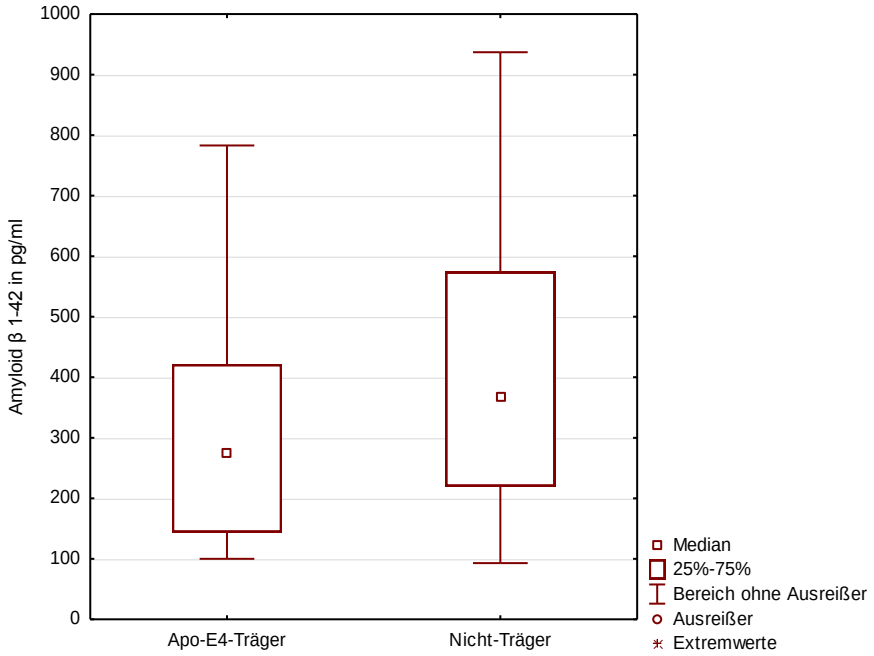


**Abbildung 11: Amyloid-β 1-42 in pg/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n=34, Nicht-Träger n=82)**

Die Bestimmung des Amyloid-ß 1-42 im Liquor erfolgte bei 34 Patienten der Fallgruppe und 82 Patienten der Vergleichsgruppe. Für die Patienten der Fallgruppe lag der Median bei einem Wert von 275 pg/ml (Range: 100 - 783). Die Messwerte der Vergleichsgruppe zeigten einen höheren Median mit 368 pg/ml (Range: 93 – 937). Bei der Betrachtung der Fallgruppe fällt auf, dass der gemessene Amyloid-ß 1-42-Wert bei 85 % der Betroffenen im pathologischen Bereich von <450 pg/ml lag und damit signifikant niedriger war als der des Vergleichskollektivs mit einem Anteil von 63 % (p=0,019).

**Tabelle 12: Amyloid-β 1-42 im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| Amyloid-ß 1-42 in pg/ml | Apo-E4-Träger<br>n = 34 | Nicht-Träger<br>n = 82 |
|---|---|---|
| Median | 275 | 368 |
| Mittelwert | 314 | 399 |
| Min – Max | 100 - 783 | 93 - 937 |
| Anteil in % mit Wert<br>unter cut-off (< 450 pg/ml) | 85 | 63 |

**Tabelle 13: Cut-off des Amyloid-ß 1-42 aufgeteilt nach Apo-E4-Genotyp in Fall- und Vergleichskohorte**

| Amyloid-ß 1-42 in pg/ml | Apo-E4-Träger | | | Nicht-Träger | | | Apo-E4-Allel-Frequenzen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 4/4 (n=2) | 3/4 (n=28) | 2/4 (n=4) | 2/3 (n=13) | 3/3 (n=67) | 2/2 (n=2) | 0 (n=82) | 1 (n=32) | 2 (n=2) |
| | n und Anteil in (%) | | | n und Anteil in (%) | | | n und Anteil in (%) | | |
| Cut-off er-reicht | 2 (100) | 25 (89) | 2 (50) | 7 (54) | 44 (66) | 1 (50) | 52 (63) | 27* (84) | 2** (100) |
| Cut-off nicht er-reicht | 0 (0) | 3 (11) | 2 (50) | 6 (46) | 23 (34) | 1 (50) | 30 (37) | 5 (16) | 0 (0) |
| Mittelwert | 298 | 304*** | 393 | 429*** | 392 | 431 | 399 | 315**** | 298**** |
| Medianwert | 298 | 251 | 384 | 406 | 358 | 431 | 368 | 269 | 298 |
| min-max | 266-330 | 100-783 | 120-684 | 95-691 | 93-937 | 308-554 | 93-937 | 100-780 | 266-330 |

* p=0,022
** p= 0,410
*** bei Vergleich der einzelnen Gruppen nur signifikanter Unterschied zwischen E3/4-E2/3 mit p=0,043, ansonsten keine signifikanten Unterschiede (E3/4-E3/3 p= 0,068; E3/3-E4/4 p=0,559; E3/4- E2/2 p=0,329)
**** p=0,137 für alle 3 Gruppen, Apo-E4-Träger mit einem Allel (p=0,056) und Apo-E4-Träger mit zwei Allelen (p=0,514)

Bei der genaueren Betrachtung des Apo-E4-Genotyps und Aufschlüsselung in die Apo-E-Frequenz fällt auf, dass es einen dosis-abhängigen Effekt gab. 84 % der Apo-E4-Träger mit nur einem Apo-E4-Allel erreichten den cut-off-Wert von <450pg/ml, während es bei den Patienten mit keinem Apo-E4-Allel mit 63 % signifikant weniger waren (p=0,022). Bei der Analyse der homozygoten Apo-E4-Träger, verglichen mit den Nicht-Trägern, erreichten 100 % der homozygoten Apo-E4-Träger den cut-off-Wert. Das Ergebnis ist jedoch auf einem Signifikanzniveau von 5 % als nicht signifikant zu beschreiben (p=0,410).

Ähnlich wie im vorangegangenen Teil bei dem Vergleich der Häufigkeiten des Erreichens des cut-off-Wertes konnten geringere Werte auch bei der Betrachtung der quantitativen Werte gesehen werden. Analog zeigten sich hierbei niedrigere Amyloid-ß 1-42 Werte bei den Patienten mit einem Apo-E4-Allel, verglichen mit den Nicht-Trägern. Bei den homozygoten Apo-E4-Trägern waren es noch niedrigere Werte, bei jedoch nur zwei Patienten konnte hier kein signifikanter Unterschied erzielt werden (p=0,514). Eine ähnliche Übereinstimmung fand man auch bei der Untersuchung der einzelnen Apo-E4-Genotypen mit einem signifikanten

Unterschied einzig bei dem Vergleich der heterozygoten Apo-E4-Genotypen E3/4 und den Nicht-Trägern E2/3 (p=0,043).

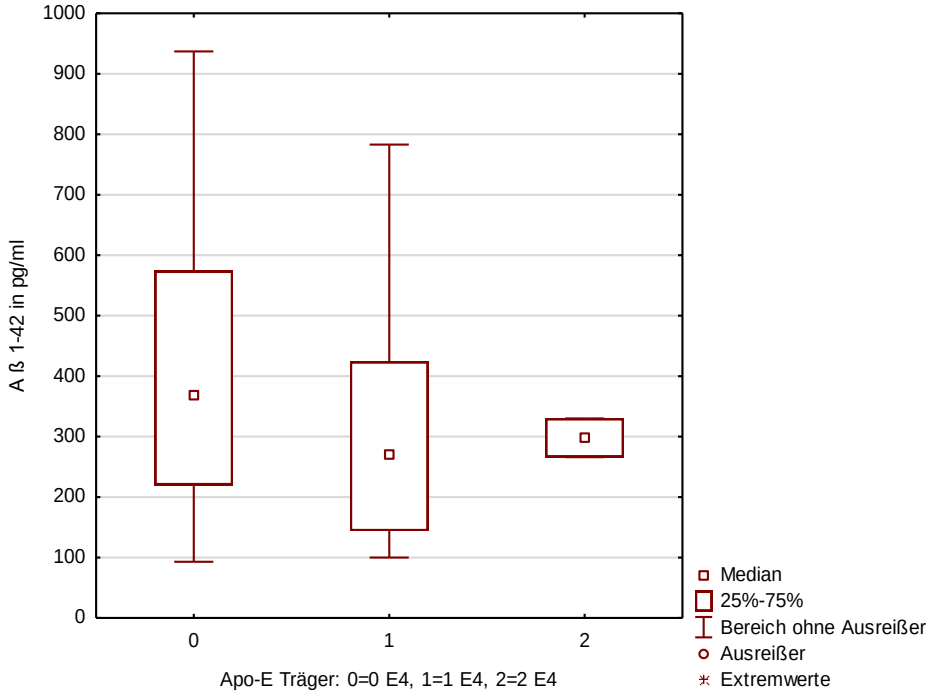


**Abbildung 12: Amyloid-β 1-42 in pg/ml aufgeteilt in die Apo-E4-Frequenz (homozygote Apo-E4-Träger n=2, heterozygote Apo-E4-Träger n= 32, Nicht-Träger n=82)**

### 3.4.1.7 S100b-Protein

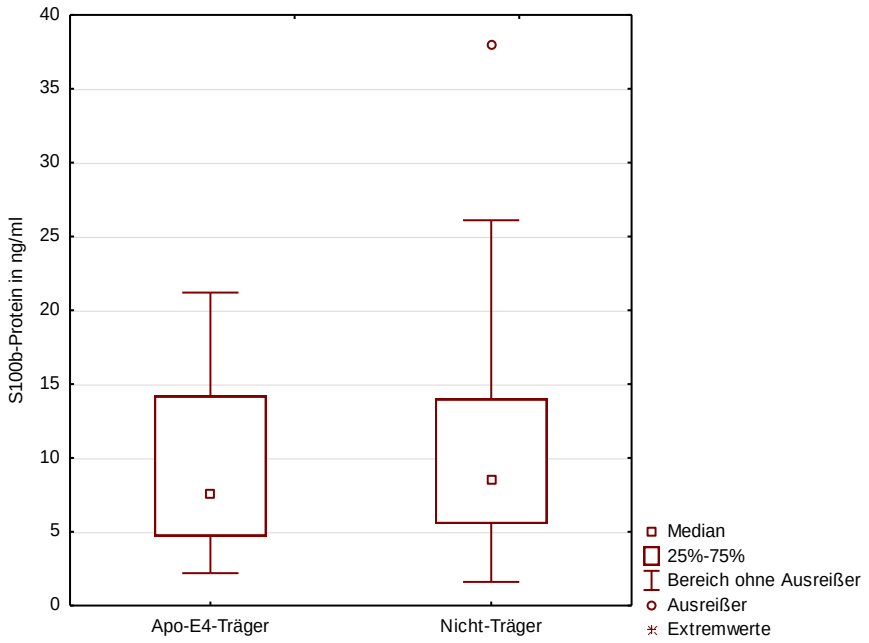


**Abbildung 13: S100b-Protein in ng/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe (Apo-E4-Träger n=27, Nicht-Träger n=55)**

Das S100b-Protein wurde bei 27 Patienten der Fallgruppe und bei 55 Patienten der Vergleichsgruppe bestimmt. Die Medianwerte lagen etwa ähnlich hoch mit 8 ng/ml in der Fall- und 9 ng/ml in der Vergleichskohorte. Die Spannweite der Messwerte ging von 2,2 bis 21,2 ng/ml bei der Fallgruppe und in der Vergleichsgruppe reichten sie von 1,6 bis 38 ng/ml. Das Erreichen des für die CJD festgelegten cut-off-Wertes für das S100b-Protein (>4,2 ng/ml) lag bei der Fallgruppe mit 85 % nur unwesentlich höher als bei der Vergleichsgruppe mit 82 %.

**Tabelle 14: S100b im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte**

| S100b in ng/ml | Apo-E4-Träger<br>n = 27 | Nicht-Träger<br>n = 55 |
|---|---|---|
| Median | 8 | 9 |
| Mittelwert | 10 | 10 |
| Min - Max | 2,2 - 21,2 | 1,6 – 38 |
| Anteil in % mit Wert über cut-off (> 4,2 ng/ml) | 85 | 82 |

### 3.4.2 Magnetresonanztomographie

Kernspintomographische Aufnahmen waren aufgrund der Einschlusskriterien dieser Arbeit bei allen Patienten in ausreichender Qualität (nicht schlechter als „4“ auf einer Skala von „1“ bis „6“) vorhanden. Die Bildqualität war in der Mehrheit der Fälle in der Fallgruppe als „4“ eingestuft worden, während die Aufnahmen der Vergleichsgruppe in der Mehrzahl mit „3“ eingestuft wurden. Bei zwei Patienten, bei denen Aufnahmen mehrerer Wichtungen vorlagen, war jeweils eine Wichtung aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit (meistens durch Bewegungsartefakte bedingt) nicht verwertbar.

#### 3.4.2.1 Durchführung der einzelnen Wichtungen

**Tabelle 15: Durchgeführte MRT-Sequenzen im Vergleich der Fallgruppe zur Vergleichskohorte**

| | Apo-E4-Träger<br>n (%) | Nicht-Träger<br>n (%) |
|---|---|---|
| T2-Wichtungen | 44 (92 %) | 111 (93 %) |
| FLAIR-Wichtungen | 35 (73 %) | 89 (74 %) |
| DWI-Wichtungen | 21 (44 %) | 71 (59 %) |

Insgesamt wurden T2-Aufnahmen von 44 Patienten der Fallgruppe (92 %) und von 111 Patienten der Vergleichskohorte gemacht (93 %). FLAIR-Sequenzen waren in 35 Fällen der Apo-E4-Träger und 89 Fällen der Vergleichsgruppe vorhanden. DWI-Aufnahmen standen von 44 % (21 Patienten) der Fallkohorte und 59 % (71 Patienten) der Apo-E4-Nicht-Träger zur Verfügung.

#### 3.4.2.2 MRT-Klassifikation

**Tabelle 16: Klassifikation der cMRT der Fall- und Vergleichsgruppe im Vergleich**

| | Apo-E4-Träger<br>n (%) | Nicht-Träger<br>n (%) |
|---|---|---|
| Positive MRT<br>n (%) | 35 (73) | 90 (75) |
| Negative MRT<br>n (%) | 13 (27) | 30 (25) |

Die Einstufung der cMRT in *typisch* (positiv) oder *untypisch* (negativ) für eine sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung erfolgte hinsichtlich der MRT-Klassifikationskriterien, die seit 2009 als zusätzliches Kriterium für eine *wahrscheinliche* CJD zählen (Zerr et al. 2009). Hierbei wurde in der Gruppe der Apo-E4-Träger die cMRT bei 35 Patienten (73 %) als positiv bzw. CJD-typisch befundet, während es in der Vergleichsgruppe mit 75 % etwas mehr waren (p=0,780).

**Tabelle 17: cMRT-Klassifikation der Fall- und Vergleichskohorte im Vergleich hinsichtlich des Polymorphismus am Codon 129 und des Prionproteintyps**

| | Apo-E4-Träger | | | Nicht-Träger | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MRT pos.<br>n (%) | MRT neg.<br>n (%) | Gesamt<br>n | MRT pos.<br>n (%) | MRT neg.<br>n (%) | Gesamt<br>n |
| Codon 129 MM | 18 (67) | 9 (33) | 27 | 48 (70) | 21 (30) | 69 |
| Codon 129 MV | 14 (93) | 1 (7) | 15 | 22 (96) | 1 (4) | 23 |
| Codon 129 VV | 3 (50) | 3 (50) | 6 | 14 (70) | 6 (30) | 20 |
| Prionproteintyp 1 | 9 (64) | 5 (36) | 14 | 25 (76) | 8 (24) | 33 |
| Prionproteintyp 2 | 8 (80) | 2 (20) | 10 | 10 (77) | 3 (23) | 13 |

Hinsichtlich der nach dem Polymorphismus am Codon 129 analysierten cMRT-Aufnahmen konnten in beiden Kollektiven häufiger CJD-typische Befunde bei den Patienten mit

heterozygotem Polymorphimus am Codon 129 gesehen werden (Fallgruppe: 93 %, Vergleichsgruppe: 96 %). Bei Betrachtung der Prionproteintypen zeigte sich in der Fallgruppe mit 80 % ein größerer Anteil von positiv befundeten cMRT-Aufnahmen bei Patienten mit dem Prionproteintyp 2, während es nur 64 % bei Patienten mit dem Prionproteintyp 1 waren. In der Vergleichskohorte fanden sich positive MRT-Befunde etwa gleich häufig bei Patienten mit Prionproteintyp 1 (76 %) und Patienten mit Prionproteintyp 2 (77 %).

#### 3.4.2.3 Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und der durchgeführten Kernspintomographie

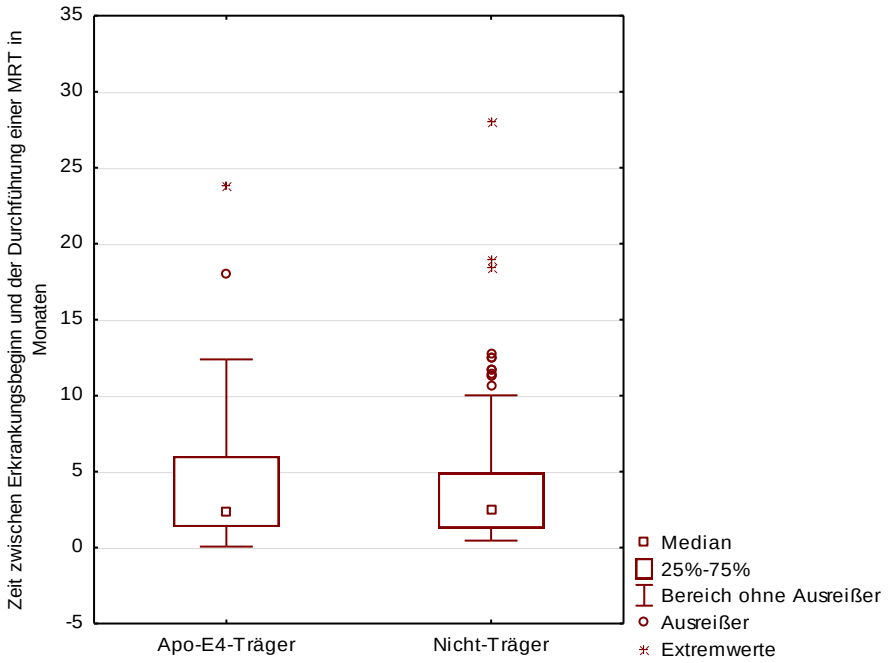


**Abbildung 14: Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und der Durchführung der cMRT in Monaten im Vergleich beider Gruppen**

Die mediane Zeit vom Krankheitsbeginn bis zur Durchführung der cMRT betrug in der Fallgruppe mit zwei Monaten ähnlich lange wie in der Vergleichsgruppe mit drei Monaten.

#### 3.4.2.4 Signalveränderungen in Form von Hyperintensitäten in der cMRT

**Tabelle 18: MRT-Befund im Vergleich der Fall- und Vergleichskohorte (Mehrfachnennungen)**

| | Apo-E4-Träger (n=48) n (%) | Nicht-Träger (n=120) n (%) |
|---|---|---|
| Kortikale Hyperintensitäten | 34 (71) | 93 (78) |
| Hyperintensitäten Basalganglien | 34 (71) | 92 (77) |
| Hyperintensitäten Thalamus | 8 (17) | 25 (21) |
| Hyperintensitäten Zerebellum | 7 (15) | 29 (18) |

Die Ergebnisse der cMRT Untersuchung werden im Folgenden zum einen unter Betrachtung aller Sequenzen im Allgemeinen beschrieben, wobei es sich hierbei teilweise um Mehrfachnennungen handelt (siehe Tabelle 18). Zum anderen werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der einzelnen Sequenzen beschrieben (siehe Tabelle 19). Insgesamt ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen feststellen. Wie Tabelle 18 zeigt, fanden sich bei der Fallgruppe in 71 % der Fälle Hyperintensitäten des Kortex im Vergleich zu der Vergleichskohorte mit 78 %. In der T2-Wichtung konnten bei 16 Patienten (36 %) der Fallgruppe, in der FLAIR-Wichtung bei 24 Patienten (69 %) und in der diffusionsgewichteten Aufnahme bei 16 Patienten (76 %) Hyperintensitäten des Kortex gesehen werden. Im Vergleich dazu zeigten die Patienten der Vergleichskohorte in der T2-Wichtung mit 38 Patienten (34 %) etwas weniger häufig kortikale Hyperintensitäten. Jedoch fanden sich in der FLAIR-Wichtung mit einem Anteil von 74 % (66 Patienten) und in der diffusionsgewichteten Aufnahme mit einem Anteil von 83 % (59 Patienten) mehr Patienten mit kortikalen Hyperintensitäten im Vergleich zur Fallkohorte. Fast identische Werte ließen sich mit einem Anteil von 71 % in der Fallgruppe und 77 % in der Vergleichsgruppe für das Auftreten von Hyperintensitäten der Basalganglien beschreiben. Hierbei traten mit einem Anteil von 48 % (23 Patienten) in der T2-Wichtung, 60 % (21 Patienten) in der FLAIR-Wichtung und 71 % (15 Patienten) in der DWI-Wichtung jeweils weniger häufig Hyperintensitäten der Basalganglien im Vergleich zur Vergleichskohorte auf, bei der die Anteile mit 50,5 % (56 Patienten) in der T2-Wichtung, 66 % (59 Patienten) in der FLAIR-Wichtung und 76 % (54 Patienten) in der DWI-Wichtung höher lagen. Hyperintensitäten des Thalamus wurden mit 21 % der Fälle ebenfalls häufiger bei den Patienten der Vergleichskohorte beobachtet als bei den Patienten der Fallgruppe, in der der Anteil nur bei

17 % lag. Bei Betrachtung der Hyperintensitäten des Zerebellums zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei Betrachtung der thalamischen Hyperintensitäten. Mit einem Anteil von 15 % waren weniger häufig Patienten betroffen als in der Vergleichskohorte mit einem Anteil von 18 %.

**Tabelle 19: Hyperintensitäten in den einzelnen MRT-Sequenzen beider Gruppen im Vergleich**

| | | Apo-E4-Träger n (%) | Nicht-Träger n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperintensitäten in der T2-Wichtung | Kortex | 16 (36) | 38 (34) |
| | Basalganglien | 23 (48) | 56 (51) |
| | Thalamus | 3 (7) | 12 (11) |
| | Zerebellum | 3 (7) | 2 (2) |
| Hyperintensitäten in der FLAIR-Wichtung | Kortex | 24 (69) | 66 (74) |
| | Basalganglien | 21 (60) | 59 (66) |
| | Thalamus | 4 (11) | 9 (10) |
| | Zerebellum | 4 (11) | 14 (16) |
| Hyperintensitäten in der DWI-Wichtung | Kortikale | 16 (76) | 59 (83) |
| | Basalganglien | 15 (71) | 54 (76) |
| | Thalamus | 2 (10) | 16 (22) |
| | Zerebellum | 3 (14) | 18 (25) |

Eine genaue Auflistung der Hyperintensitäten innerhalb der einzelnen zerebralen Areale, unterteilt in Apo-E4-Träger und Nicht-Träger und aufgeteilt in die jeweiligen Wichtungen, zeigt Tabelle 20. Am häufigsten konnten in beiden Gruppen im Bereich des Kortex und unabhängig von der Wichtung Hyperintensitäten im Gyrus cingulus, im Temporallappen und im Parietallappen gesehen werden. Bei Betrachtung der Basalganglien fällt auf, dass hier am häufigsten der Nucleus caudatus betroffen war, dicht gefolgt vom Putamen. Hyperintensitäten im Bereich des Pallidum wurden in der FLAIR-Wichtung in keiner Gruppe beobachtet, in der DWI-Wichtung nur bei einem Patienten der Vergleichsgruppe und in der T2-Wichtung nur bei einem Patienten des Fall- und bei zwei Patienten des Vergleichskollektivs.

**Tabelle 20: Signalhyperintensitäten in der cMRT aufgeteilt in die einzelnen Areale**

| Lokalisation | T2 | | FLAIR | | DWI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Apo-E4-Träger** n= 44, n (%) | **Nicht-Träger** n=111, n (%) | **Apo-E4-Träger** n=35, n (%) | **Nicht-Träger** n=89, n (%) | **Apo-E4-Träger** n=21, n (%) | **Nicht-Träger** n=71, n (%) |
| **Kortex** | 16 (36) | 38 (34) | 24 (69) | 66 (74) | 16 (76) | 59 (83) |
| Frontal | 9 (21) | 25 (23) | 14 (40) | 41 (46) | 13 (62) | 50 (70) |
| Gyrus cingulus | 11 (25) | 26 (23) | 17 (49) | 48 (54) | 11 (52) | 49 (69) |
| Parietal | 6 (14) | 15 (14) | 9 (26) | 29 (33) | 9 (43) | 27 (38) |
| Temporal | 8 (18) | 14 (13) | 12 (34) | 32 (36) | 12 (57) | 36 (51) |
| Insula | 0 (0) | 4 (4) | 5 (14) | 16 (18) | 9 (43) | 37 (52) |
| Okzipital | 0 (0) | 1 (1) | 1 (3) | 11 (12) | 9 (43) | 23 (32) |
| Hippocampus | 0 (0) | 5 (4,5) | 1 (3) | 16 (18) | 5 (24) | 15 (21) |
| **Basalganglien** | 23 (48) | 56 (51) | 21 (60) | 59 (66) | 15 (71) | 54 (76) |
| Pallidum | 1 (2) | 2 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| Putamen | 23 (52) | 51 (46) | 21 (60) | 48 (54) | 11 (52) | 46 (65) |
| Nucleus caudatus | 24 (55) | 53 (48) | 19 (54) | 58 (65) | 16 (76) | 55 (76) |
| **Thalamus** | 3 (7) | 12 (11) | 4 (11) | 9 (10) | 2 (10) | 16 (23) |
| Nucleus AL | 1 (2) | 1 (1) | 1 (3) | 1 (1) | 0 (0) | 10 (14) |
| Nucleus DM | 2 (5) | 6 (5) | 4 (11) | 7 (8) | 2 (10) | 14 (20) |
| Pulvinar | 3 (7) | 12 (11) | 3 (9) | 7 (8) | 2 (10) | 15 (21) |
| hockey stick sign | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| pulvinar sign | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Zerebellum** | 3 (7) | 2 (2) | 4 (11) | 14 (16) | 3 (14) | 18 (25) |

Hyperintensitäten im Bereich des Thalamus konnten in der Region des Pulvinar am häufigsten gesehen werden, gefolgt von dem Nucleus dorsomedialis (Nucleus DM) und dem Nucleus anterolateralis (Nucleus AL).

#### 3.4.2.5 Besonderheiten bei Betrachtung der Hyperintensitäten

Als Besonderheiten werden die im Folgenden geschilderten Auffälligkeiten in der cMRT beschrieben, die entweder nur bei kleinen Stichzahlen auftraten oder als nicht typisch für die Bildgebung eines Patienten mit sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung angesehen werden. Neben Hyperintensitäten in der Kortexregion, sowie in den Basalganglien, dem Thalamus und dem Zerebellum wurde bei der Betrachtung der cMRT auch auf das *pulvinar sign* und auf das Auftreten eines für die vCJD typischen *hockey stick sign* geachtet. Das Bild eines klassischen *hockey stick sign* (bilaterale Signalsteigerung in den dorsomedialen Thalamuskernen), welches, wie oben beschrieben, untypisch für cMRT-Aufnahmen von an sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung betroffener Patienten ist, konnte in dieser Studie bei einem Patienten der Vergleichskohorte in der DWI-Wichtung beobachtet werden. Dieser Patient gehört dem Kollektiv der Apo-E4-Nicht-Träger an. Die Betrachtung des Polymorphismus am Codon 129 ergab für ihn eine Homozygotie für Valin, eine Bestimmung

des Prionproteintyps lag nicht vor. Des Weiteren fand sich in dem untersuchten Kollektiv ein Patient, der in der cMRT ein *pulvinar sign* (bilaterale Signalsteigerung im Pulvinar = posteriorer Thalamus) aufwies. Dieser Patient gehörte ebenfalls dem Kollektiv der Apo-E4-Nicht-Träger an und wies am Codon 129 eine Homozygotie für Methionin auf. Eine Bestimmung des Prionproteintyps lag auch in diesem Fall nicht vor.

**Tabelle 21: Isoliert auftretende Hyperintensitäten in der Fall- und Vergleichsgruppe**

| | Apo-E4-Träger (n=17) n (%) | Nicht-Träger (n=21) n (%) |
|---|---|---|
| Isolierte kortikale Hyperintensitäten | 9 (19) | 11 (9) |
| Isolierte Hyperintensitäten der Basalganglien | 8 (17) | 10 (8) |

Wie in Tabelle 21 ersichtlich, wurde untersucht, ob und bei wie vielen Patienten isoliert auftretende Läsionen im Kortex bzw. in den Basalganglien vorlagen. Isoliert auftretende Hyperintensitäten im Bereich des Kortex konnten bei insgesamt 20 Patienten beobachtet werden. Die Verteilung war mit einem Anteil von 19 % in der Fallgruppe etwa doppelt so hoch, wenn auch nicht signifikant, wie mit 9 % in der Vergleichskohorte (p=0,142). Auch bei Betrachtung der isoliert vorkommenden Hyperintensitäten im Bereich der Basalganglien ist das Verhältnis mit 17 % in der Fallkohorte und 8 % in der Vergleichskohorte zugunsten der Apo-E4-Träger verschoben. Dieses Ergebnis präsentiert sich ebenfalls nicht signifikant (p=0,193). Hinzufügend ist bei der Betrachtung der isoliert auftretenden Hyperintensitäten zu sagen, dass bei 5 der insgesamt 38 untersuchten Patienten, bei denen ein isoliertes Auftreten von Hyperintensitäten entweder im Bereich des Kortex oder im Bereich der Basalganglien gesehen wurde, zusätzlich zu diesen, auch Signalsteigerungen im Zerebellum oder im Thalamus gesehen werden konnten.

Bei allen 9 Patienten der Fallgruppe mit isoliert auftretenden kortikalen Hyperintensitäten lag eine Bestimmung des Polymorphismus am Codon 129 vor. Hierbei überwog die Homozygotie für Methionin mit 8 Patienten. Der noch verbleibende Patient wies den VV-Subtyp auf. In der Vergleichsgruppe wurde bei 9 der 11 Patienten der Codon 129- Polymorphismus bestimmt. Hierbei überwog mit 6 Patienten ebenfalls die Homozygotie für Methionin, gefolgt vom MV-Subtyp, der zweimal vorlag und dem VV-Suptyp, der bei einem Patienten gefunden wurde. Der Prionproteintyp wurde bei 2 Patienten der Fallgruppe und 6 Patienten der Vergleichsgruppe bestimmt. In beiden Gruppen zeigte sich ausschließlich der PrP Typ 1.

Bei Betrachtung des Polymorphimus am Codon 129 bei den Patienten, die isoliert auftretende Hyperintensitäten im Bereich der Basalganglien aufwiesen, zeigte sich innerhalb der Fallgruppe ein Überwiegen des MV-Subtyps. Dieser lag bei 4 der 8 Patienten vor, gefolgt vom VV- und MM-Subtyp, die jeweils bei zwei Patienten bestimmt wurden. Der Prionproteintyp wurde innerhalb der Fallgruppe bei der Hälfte der Patienten analysiert und war bei allen PrP Typ 2. Eine Codon 129-Polymorphismus-Bestimmung lag ebenfalls bei allen Patienten der Vergleichsgruppe vor. Hierbei überwog der MM-Subtyp mit 7 der 10 Patienten. Die verbliebenen 3 Patienten dieser Gruppe zeigten einen VV-Subtyp. Eine Bestimmung des Prionproteintyps lag bei 4 Patienten vor, 3 wiesen einen PrP Typ 1 auf und einer einen PrP Typ 2 (Ergebnisse nicht dargestellt).

#### 3.4.2.6 Globale Atrophie und White Matter Lesions

Neben der Betrachtung der Hyperintensitäten in den einzelnen Wichtungen der cMRT, die zur Einstufung nach den Klassifikationskriterien in *typisch* und *untypisch* für eine sCJD notwendig sind, wurden die kernspintomographischen Bilder auch hinsichtlich des Auftretens von sogenannten White Matter Lesions und Atrophie-Zeichen untersucht.

**Tabelle 22: Globale Atrophie und White Matter Lesions der Fall- und Vergleichskohorte im Vergleich**

| White Matter Lesions | | | | Globale Atrophie | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Apo-E4-Träger (n=47) | | Nicht-Träger (n=118) | | Apo-E4-Träger (n=46) | | Nicht-Träger (n=114) | |
| positiv n (%) | negativ n (%) | positiv n (%) | negativ n (%) | positiv n (%) | negativ n (%) | positiv n (%) | negativ n (%) |
| 25 (53) | 22 (47) | 65 (55) | 53 (45) | 15 (33) | 31 (67) | 46 (40) | 68 (60) |

In beiden Gruppen war das Vorhandensein von White Matter Lesions etwa gleich häufig anzutreffen mit einem Anteil von 53 % des Fallkollektivs und 55 % des Vergleichskollektivs. Bei der Betrachtung von Hirnparenchymveränderungen im Sinne einer globalen Atrophie fällt auf, dass diese bei etwa einem Drittel (33 %) der Personen des Fallkollektivs vorlag. In der Gruppe der Apo-E4-Nicht-Träger war eine globale Atrophie bei 46 Patienten (40 %) etwas häufiger, wenngleich nicht signifikant, zu erkennen (p=0,120).

## 3.5 Familienanamnese

Die Familienanamnese (FA) unterteilt sich in die Gruppen FA Demenz (Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich einer Demenz) und FA Parkinson (in der Familie lag ein Morbus Parkinson vor). Tabelle 23 zeigt die Verwandtschaftsverhältnisse der Patienten. Von allen 168 untersuchten Patienten dieser Studie, standen von 160 Patienten Daten bezüglich der Familienanamnese zur Verfügung. Bei 122 Patienten fand sich eine leere Familienanamnese, während 38 aller untersuchten Patienten eine positive Familienanamnese für das Vorliegen einer dementiellen- und/oder Parkinson-Erkrankung aufwiesen (vergl. Tabelle 24). Insgesamt war zu erkennen, dass das weibliche Geschlecht bei den betroffenen Familienangehörigen sowohl bei der Demenz als auch bei der Parkinson-Erkrankung überwog.

**Tabelle 23: Verwandtschaftsverhältnis der betroffenen Familienangehörigen mit einer dementiellen oder Parkinson-Erkrankung n= 160 (Mehrfachnennung)**

| | FA Demenz | FA Parkinson |
|---|---|---|
| Mutter | 12 | 5 |
| Vater | 6 | 3 |
| Großvater paternal | 0 | 0 |
| Großmutter paternal | 0 | 0 |
| Großvater maternal | 0 | 0 |
| Großmutter maternal | 4 | 1 |
| Schwester | 9 | 1 |
| Bruder | 3 | 2 |

### 3.5.1 Patientencharakteristika der Patienten der Fall- und Vergleichskohorte im Hinblick auf die Familienanamnese

**Tabelle 24: Vergleich der Familienanamnese bei der Fall- und der Vergleichsgruppe n=160**

| | Apo-E4-Träger n (%) | Nicht-Träger n (%) | Gesamt n |
|---|---|---|---|
| leere FA | 31 (67) | 91 (80) | 122 |
| Demenz und/oder Parkinson in der FA | 15 (33) | 23 (20) | 38 |

Insgesamt wurde innerhalb der Fallgruppe bei einem Anteil von 33 % eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz- und/oder Parkinson-Erkrankung erhoben. Bei der Vergleichsgruppe zeigte sich mit 20 % ein kleinerer Anteil mit positiver Familienanamnese. Dieses Ergebnis präsentierte sich jedoch nicht signifikant (p=0,073).

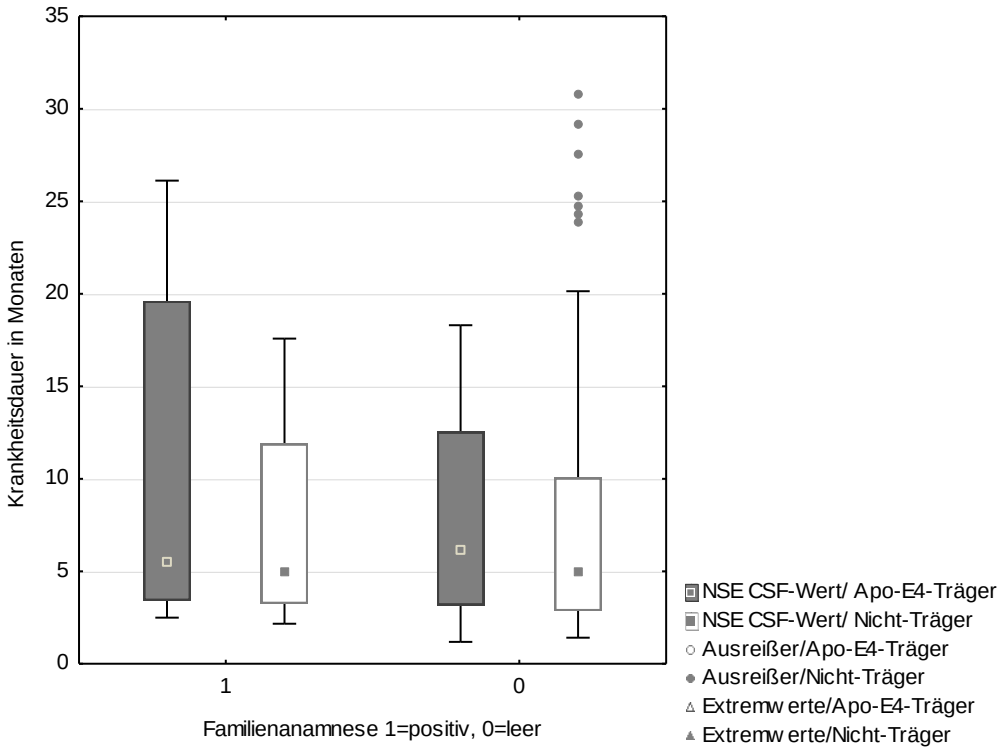


**Abbildung 15: Krankheitsdauer Familienanamnese in Monaten**

**Tabelle 25: Patientencharakteristika der Fall- und Vergleichskohorte in Bezug auf die Familienanamnese (FA), Mehrfachnennung, n=160 (46 Apo-E4-Träger bei FA Demenz und 45 bei FA Parkinson, 114 Nicht-Träger)**

| Patienten-charakteristika | FA Demenz | | FA Parkinson | | positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=46 | Nicht-Träger n=114 | Apo-E4-Träger n=45 | Nicht-Träger n=114 | Apo-E4-Träger n=46 | Nicht-Träger n=114 | Apo-E4-Träger n=46 | Nicht-Träger n=114 |
| Anzahl der Patienten | 14 (30) | 16 (14) | 4 (9) | 8 (7) | 15 (33) | 23 (20) | 31 (67) | 91 (80) |
| Geschlechtsverteilung | | | | | | | | |
| (m/w) | 5/9 | 6/10 | 2/2 | 5/3 | 6/9 | 10/13 | 11/20 | 43/48 |
| Geschlechtsverhältnis | | | | | | | | |
| (m:w) | 1 : 1,8 | 1 : 1,7 | 1 : 1 | 1,7 : 1 | 1 : 1,5 | 1 : 1,3 | 1 : 1,8 | 1 : 1,1 |
| Alter bei Erkrankungsbeginn | | | | | | | | |
| Median / Mittelwert | 68 / 67 | 70 / 70 | 70 / 62 | 64 / 66 | 68 / 67 | 69 / 69 | 68 / 67 | 66 / 667 |
| Min - Max | 54 - 80 | 40 - 86 | 54 - 77 | 44 - 80 | 54 - 80 | 39 - 86 | 39 - 82 | 35 - 90 |
| Krankheitsdauer (Monate) | | | | | | | | |
| Median / Mittelwert | 6 / 10 | 5 / 10 | 6 / 8 | 5 / 9 | 7 / 10 | 5 / 9 | 6 / 8 | 5 / 8 |
| Min - Max | 3 - 26 | 2 - 41 | 3 - 20 | 3 - 24 | 3 - 26 | 2 - 41 | 1 - 18 | 1 - 73 |

Von den 46 untersuchten Patienten der Fallgruppe wurde bei einem Anteil von 30 % eine positive FA bezüglich einer Demenz erhoben (eingeschlossen sind auch diejenigen Patienten, bei denen in der Familienanamnese sowohl eine Demenz- als auch eine Parkinson-Erkrankung zu erheben war). Innerhalb dieser Gruppe überwog das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis von 1,8:1. Bei den 45 hinsichtlich einer Parkinson-Erkrankung in der Familienanamnese untersuchten Patienten der Fallgruppe konnte diese bei 4 Patienten mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis von 1:1 beobachtet werden. Bei Betrachtung der positiven Familienanamnese im Allgemeinen innerhalb der Fallkohorte lässt sich erkennen, dass das weibliche Geschlecht mit einem Geschlechterverhältnis von 1,5:1 überwog. Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn lag bei 68 Jahren und die Krankheitsdauer im Median bei 7 Monaten.

Bei der Betrachtung der Vergleichskohorte konnte von 114 untersuchten Patienten bei 16 Patienten (14 %) eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung erhoben werden. Auch hier fällt auf, dass bei den Patienten mit positiver FA Demenz der Anteil der weiblichen Betroffenen mit einem Geschlechterverhältnis von 1,7:1 überwog. Eine Parkinson-Erkrankung in der Familienanamnese konnte in der Gruppe der Nicht-Träger bei 8 der 114 untersuchten Patienten mit einem Geschlechterverhältnis zugunsten der Männer von 1,7:1 festgestellt werden.

Insgesamt war das mediane Überleben in der Vergleichskohorte in der Untergruppe der Patienten, die eine leere Familienanamnese aufwiesen, mit 5 Monaten am kürzesten. Es folgte die Gruppe der Apo-E4-Nicht-Träger der Subgruppe FA Demenz mit einem medianen Überleben von 5 Monaten. Das längste mediane Überleben zeigte die Fallgruppe in der Subgruppe positive FA mit einer Krankheitsdauer von 7 Monaten.
Der Erkrankungsbeginn lag mit einem Alter von 35 Jahren in der Vergleichsgruppe bei den Patienten mit leerer FA am niedrigsten. Allgemein lässt sich sagen, dass die Patienten der Vergleichsgruppe, verglichen mit den Patienten der Fallgruppe, mit 5 Monaten (Median) eine etwas kürzere Krankheitsdauer aufwiesen. Das Erkrankungsalter lag mit 68 Jahren (Median) etwas niedriger als bei der Vergleichskohorte.

### 3.5.2 Abhängigkeit der Liquorparameter von der Familienanamnese

#### 3.5.2.1 Proteine 14-3-3

**Tabelle 26: Proteine 14-3-3 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| Proteine 14-3-3 | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=15 | Nicht-Träger n=23 | Apo-E4-Träger n=31 | Nicht-Träger n=91 |
| positiv n (%) | 15 (100) | 22 (96) | 27 (87) | 88 (97) |
| negativ n (%) | 0 (0) | 1 (4) | 4 (13) | 3 (3) |

Eine Bestimmung der Proteine 14-3-3 erfolgte innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese bei insgesamt 39 Patienten und innerhalb der Gruppe mit leerer Familienanamnese bei 122 Patienten. Bezogen auf einen positiven Nachweis der Proteine 14-3-3 zeigten sich zwischen den Patienten mit positiver FA im Vergleich zu den Patienten mit einem positiven Apo-E4-Trägerstatus (100 %) keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten mit negativem Trägerstatus (96 %) (p=1,0). In der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese zeigte sich eine etwas andere Verteilung. Hier wiesen mit 97 % etwas mehr Patienten mit negativem Trägerstatus einen positiven Nachweis der Proteine 14-3-3 auf als mit 87 % Patienten die Gruppe der Apo-E4-Träger (p=0,068).

### 3.5.2.2 Neuronenspezifische Enolase

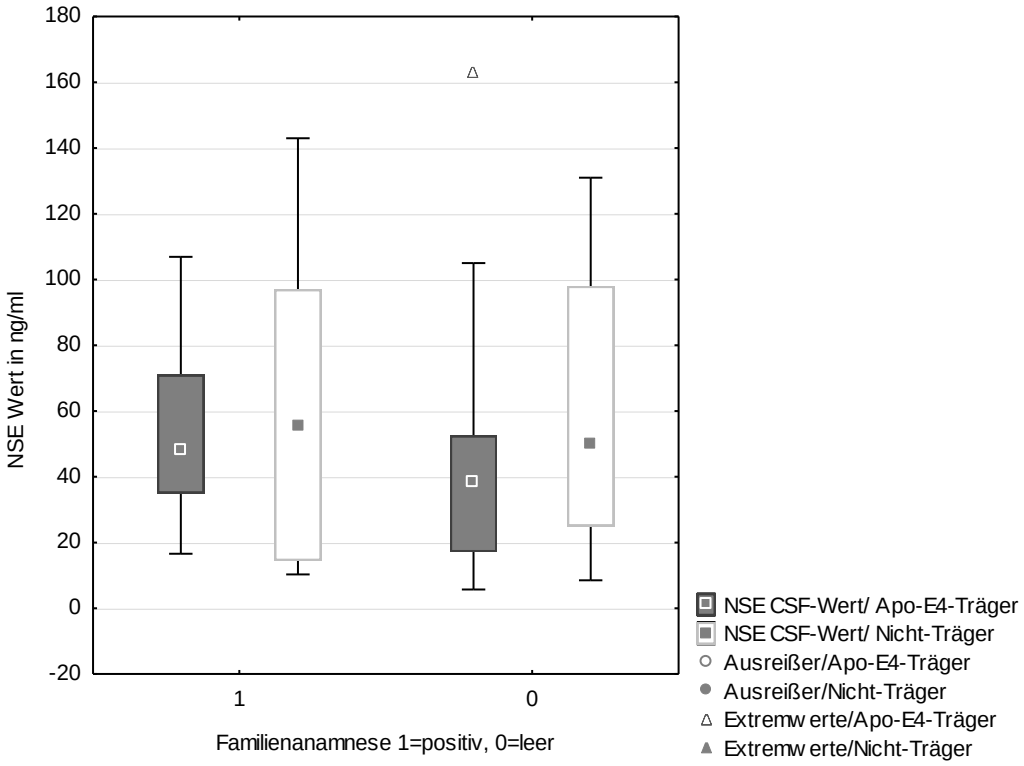


**Abbildung 16: NSE in ng/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

Die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase erfolgte bei 13 Patienten mit positiver Familienanamnese und 43 Patienten mit leerer Familienanamnese. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese lag der Median der Apo-E4-Träger bei 48 ng/ml; bei den Apo-E4-Nicht-Trägern war der Median mit 55,6 ng/ml etwas höher. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese konnte bei den Apo-E4-Trägern der Medianwert bei 48 ng/ml bestimmt werden und bei den Apo-E4-Nicht-Trägern lag er bei 49,9 ng/ml. Der für die CJD festgelegte cut-off-Wert von >25 ng/ml wurde innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese und positivem Trägerstatus von 83 % erreicht und bei den Apo-E4-Nicht-Trägern von 71 %. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese erreichten mit einem Anteil von 58 % bei den Apo-E4-Trägern weniger Patienten den cut-off-Wert verglichen mit 74 % bei den Nicht-Trägern. Die Ergebnisse präsentieren sich jedoch als nicht signifikant (p=1,0 und p= 0,46).

**Tabelle 27: Neuronenspezifische Enolase im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| NSE in ng/ml | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=6 | Nicht-Träger n=7 | Apo-E4-Träger n=12 | Nicht-Träger n=31 |
| Median | 48 | 55,6 | 38,6 | 49,9 |
| Mittelwert | 54,3 | 65,7 | 48 | 60,2 |
| Min - Max | 16,6 - 106,9 | 10,3 - 143 | 5,7 - 163 | 8,5 - 131 |
| Anteil in % mit Wert über cut-off (>25 ng/ml) | 83 | 71 | 58 | 74 |

### 3.5.2.3 Tau-Protein

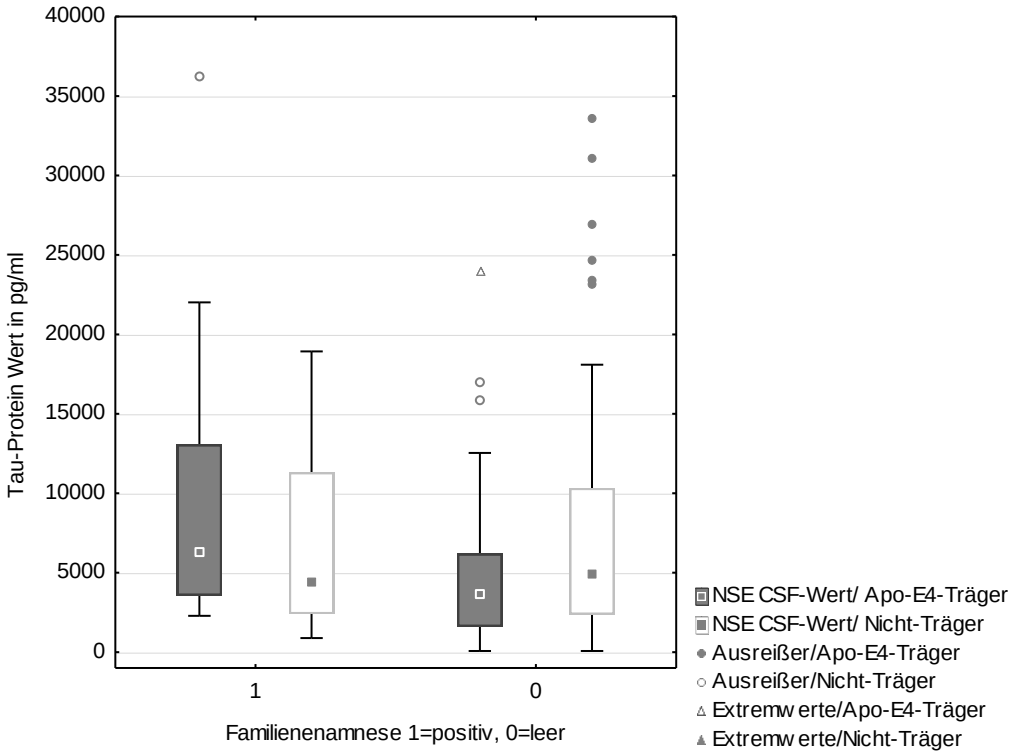


**Abbildung 17: Tau-Protein in pg/ml im Vergleich zwischen positiver und leerer Familienanamnese und unterteilt in den Trägerstatus**

Das Tau-Protein wurde innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese bei 37 Patienten bestimmt und innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese bei 122 Patienten. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver FA lag der Medianwert bei den Apo-E4-Trägern bei 6333 pg/ml und bei den Apo-E4-Nicht-Trägern

bei 4428 pg/ml. In der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese lag der Medianwert bei den Apo-E4-Trägern bei 3692 pg/ml und bei den Nicht-Trägern bei 4742 ng/ml. Den cut-off-Wert von >1300 pg/ml erreichten innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese 93 % der Apo-E4-Träger und mit 91 % ähnlich viele Apo-E4-Nicht-Träger (p=1,0).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese erreichten 80 % der Apo-E4-Träger den cut-off-Wert und 90 % der Apo-E4-Nicht-Träger (p=0,197).

Auch bei dem Vergleich der Patienten mit positivem Apo-E4-Trägerstatus zeigten sich mit 93 % etwas mehr Patienten mit positiver FA als mit 80 % Patienten mit leerer FA (p=0,396).

**Tabelle 28: Tau-Protein im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| Tau-Protein in pg/ml | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=15 | Nicht-Träger n=22 | Apo-E4-Träger n=30 | Nicht-Träger n=92 |
| Median | 6333 | 4428 | 3692 | 4742 |
| Mittelwert | 9882 | 6403 | 5487,8 | 7300,7 |
| Min - Max | 2282 - 36231 | 883 – 18330 | 75 - 24092 | 75 - 33538 |
| Anteil in % mit Wert über cut-off (>1300 pg/ml) | 93 | 91 | 80 | 90 |

### 3.5.2.4 Phospho-Tau-Protein

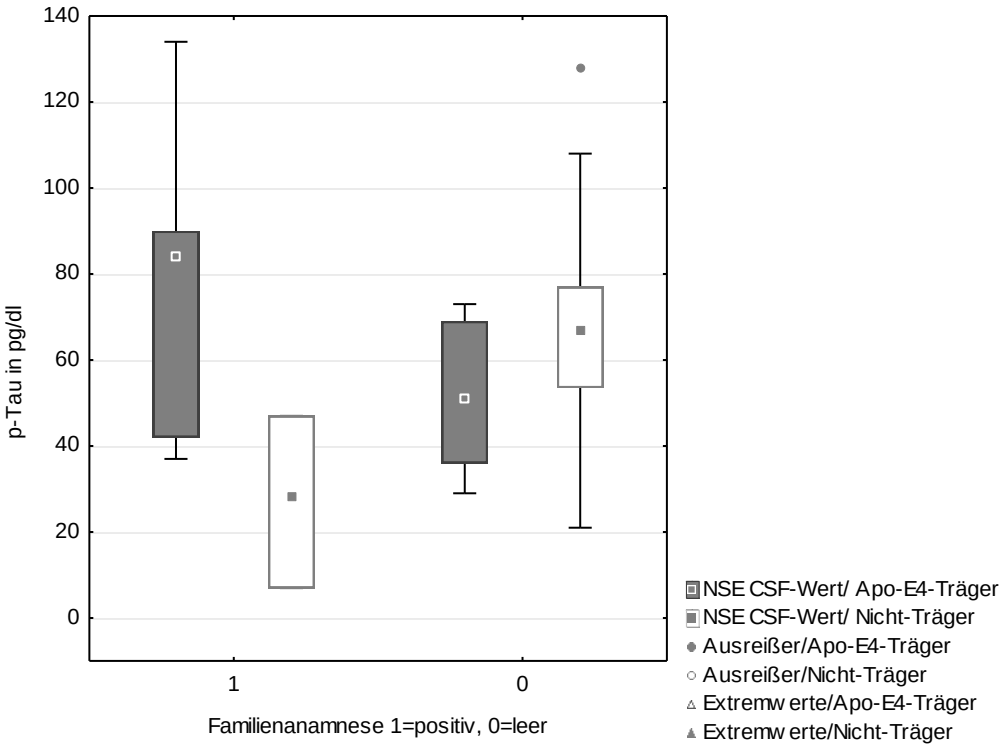


**Abbildung 18: Phospho-Tau-Protein in pg/dl im Vergleich zwischen positiver und leerer Familienanamnese und unterteilt in den Trägerstatus**

Die Bestimmung des P-Tau Proteins erfolgte bei insgesamt 10 Patienten der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese und 31 Patienten der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese. Die Medianwerte lagen innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese bei 84 pg/dl bei den Apo-E4-Trägern und 28 pg/dl bei den Nicht-Trägern. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese lagen die Medianwerte bei 51 pg/dl bei den Apo-E4-Trägern und bei 67 pg/dl bei den Apo-E4-Nicht-Trägern.

**Tabelle 29: P-Tau-Protein im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| P-Tau-Protein in pg/dl | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=7 | Nicht-Träger n=3 | Apo-E4-Träger n=11 | Nicht-Träger n=20 |
| Median | 84 | 28 | 51 | 67 |
| Mittelwert | 78,7 | 27,3 | 50,7 | 66,6 |
| Min – Max | 37 - 134 | 6,9 - 47 | 29 - 73 | 21 - 128 |

### 3.5.2.5 Amyloid-ß 1-40

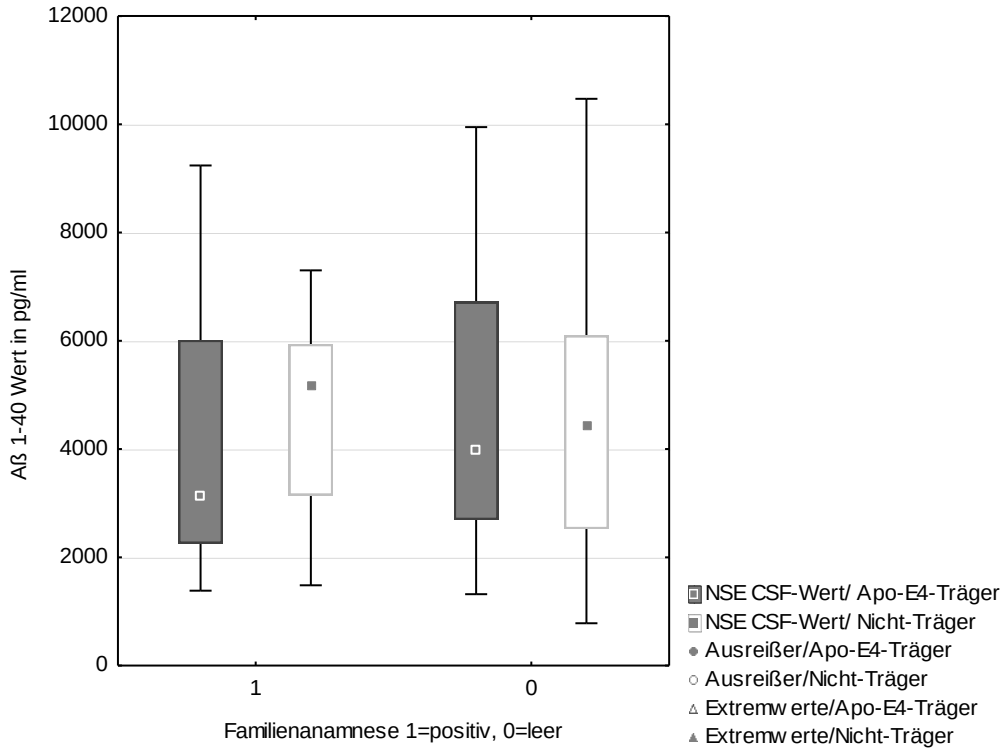


**Abbildung 19: Amyloid-ß 1-40 in pg/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

Die Bestimmung des Amyloid-ß 1-40 erfolgte bei 23 Patienten der Patienten mit positiver Familienanamnese und 70 Patienten der Patienten mit leerer Familienanamnese. Innerhalb der Gruppe der positiven Familienanamnese lag der Medianwert bei den Apo-E4-Trägern bei 3133,5 pg/ml mit einer Spanne von 1383 bis 9240 pg/ml und bei den Nicht-Trägern mit 5180 pg/ml etwas höher mit einer Spanne von 1484 bis 7307 pg/ml. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese lag der Medianwert bei den Apo-E4-Trägern bei 3981 pg/ml mit einer Spanne von 1318 bis 9949 pg/ml und bei den Nicht-Trägern mit 4431 pg/ml erneut etwas höher mit einer Spanne von 781 bis 10470 pg/ml.

**Tabelle 30: Amyloid-ß 1-40 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| Amyloid-ß 1-40 | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=12 | Nicht-Träger n=11 | Apo-E4-Träger n=19 | Nicht-Träger n=51 |
| Median (pg/ml) | 3133,5 | 5180 | 3981 | 4431 |
| Mittelwert (pg/ml) | 4037,3 | 4689,8 | 4531,4 | 4406,1 |
| Min – Max | 1383 - 9240 | 1484 - 7307 | 1318 - 9949 | 781 - 10470 |

### 3.5.2.6 Amyloid-ß 1-42

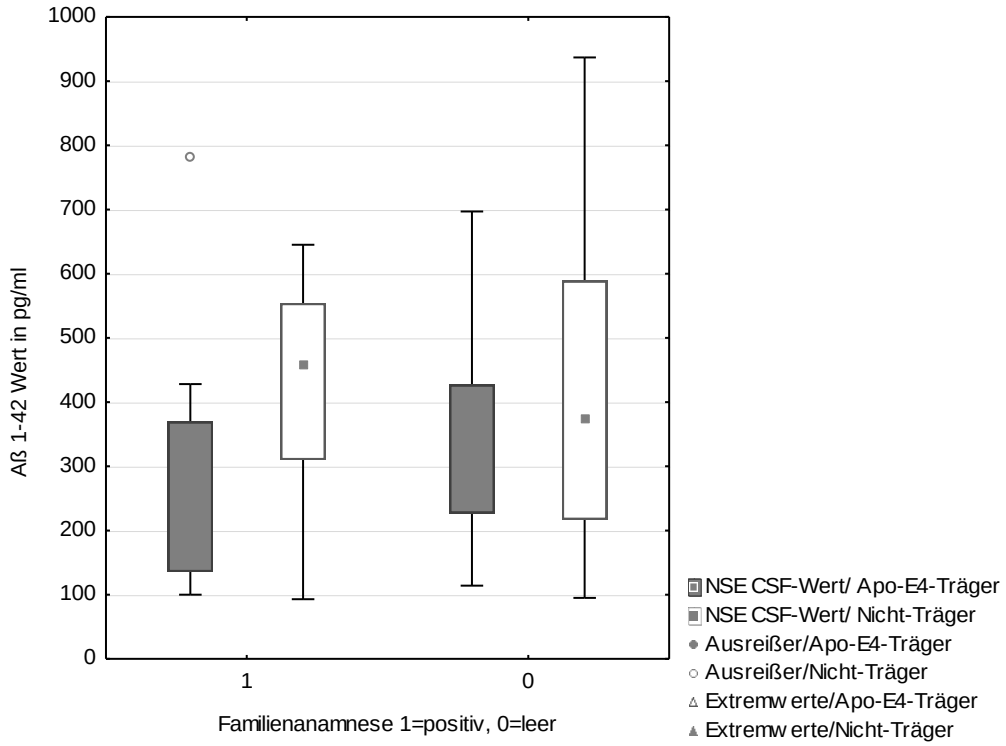


**Abbildung 20: Amyloid-ß 1-42 in pg/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

Das Amyloid-ß 1-42 wurde innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese bei 25 Patienten bestimmt und innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese bei 85 Patienten. Der Medianwert lag bei den Apo-E4-Trägern der Gruppe der Patienten mit positiver FA bei 250 pg/ml und bei den Nicht-Trägern dieser Gruppe bei 459 pg/ml. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese lag

der Medianwert bei den Apo-E4-Trägern bei 299 pg/ml und bei den Nicht-Trägern bei 368 pg/ml. Den cut-off-Wert von <450 pg/ml erreichten innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese und positivem Träger-Status 92 %, während es bei den Nicht-Trägern nur 46 % waren. Dies spiegelte einen signifikanten Unterschied wider (p=0,032). Innerhalb der Patienten mit leerer Familienanamnese erreichten 81 % der Apo-E4-Träger den cut-off-Wert sowie 66 % der Apo-E4-Nicht-Träger (p=0,277). Ein signifikanter Unterschied konnte bei dem Vergleich zwischen Apo-E4-Trägern mit positiver FA mit 92 % und Apo-E4-Trägern mit leerer FA mit 81 % nicht gesehen werden (p=0,630).

**Tabelle 31: Amyloid-ß 1-42 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus**

| Amyloid-ß 1-42 | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n=12 | Nicht-Träger n=13 | Apo-E4-Träger n=21 | Nicht-Träger n=64 |
| Median (pg/ml) | 250 | 459 | 299 | 368 |
| Mittelwert (pg/ml) | 290,4 | 417,9 | 337,2 | 398,12 |
| Min - Max | 11 - 783 | 93 – 645 | 114 - 697 | 95 – 937 |
| Anteil in % mit Wert über cut-off (>1300 pg/ml) | 92 | 46 | 81 | 66 |

### 3.5.3 Abhängigkeit der cMRT von der Familienanamnese

**Tabelle 32: Darstellung der Familienanamnese bezogen auf die Klassifikation in der cMRT im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte (Apo-E4-Träger n=46/ Nicht-Träger n= 114), Mehrfachnennung**

| | FA Demenz | | FA Parkinson | | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n (%) n=14 | Nicht-Träger n (%) n=16 | Apo-E4-Träger n (%) n=4 | Nicht-Träger n (%) n=8 | Apo-E4-Träger n (%) n=15 | Nicht-Träger n (%) n=23 | Apo-E4-Träger n (%) n=31 | Nicht-Träger n (%) n=91 |
| MRT Diagnose typisch | 12 (86) | 11 (69) | 3 (75) | 8 (100) | 12 (80) | 18 (78) | 21 (68) | 68 (74) |
| MRT Diagnose nicht typisch | 2 (14) | 5 (31) | 1 (25) | 0 (0) | 3 (20) | 5 (22) | 10 (32) | 23 (25) |

Eine Übersicht zur Abhängigkeit der cMRT-Klassifikation von der Familienanamnese zeigt Tabelle 32. Im Allgemeinen ist zu sagen, dass einzelne Untergruppen jeweils sehr klein waren und daher kein repräsentatives Ergebnis liefern konnten. Dennoch ist erkennbar, dass sowohl in der Gruppe der Apo-E4-Träger als auch in der Gruppe der Nicht-Träger in Bezug auf eine positive Familienanamnese jeweils mehr MRT-Befunde als typisch für eine sCJD beurteilt werden konnten. So hatten innerhalb der Fallgruppe von 14 Patienten, die eine Demenz in der Familienanamnese aufwiesen, 12 Patienten (86 %) einen typischen MRT-Befund und nur 2 Patienten (14 %) einen nicht typischen MRT-Befund. Bei der Vergleichsgruppe wiesen mit einem Anteil von 68 % weniger Patienten einen für die CJD typischen cMRT-Befund auf als in der Fallgruppe (p=0,497). Bei Betrachtung der Patienten mit positiver Familienanamnese, unabhängig davon ob eine Demenz- oder Parkinson-Erkrankung vorlag, ist erkennbar, dass sich die Ergebnisse zwischen der Fall- und Vergleichsgruppe mit 80 % in der Fallgruppe und 78 % in der Vergleichsgruppe in Hinblick auf einen typischen MRT-Befund kaum unterschieden.

**Tabelle 33: Hyperintensitäten in Abhängigkeit von der Familienanamnese in Bezug auf Demenz- und/oder Parkinson-Erkrankung (Apo-E4-Träger n=46/ Nicht-Träger n= 114), Mehrfachnennung möglich**

| | FA Demenz | | FA Parkinson | | Positive FA | | leere FA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Apo-E4-Träger n (%) n=14 | Nicht-Träger n (%) n=16 | Apo-E4-Träger n (%) n=4 | Nicht-Träger n (%) n=8 | Apo-E4-Träger n (%) n=15 | Nicht-Träger n (%) n=23 | Apo-E4-Träger n (%) n=31 | Nicht-Träger n (%) n=91 |
| Kortikale Hyperintensitäten | 10 (71) | 12 (75) | 1 (25) | 6 (75) | 10 (67) | 16 (70) | 22 (71) | 70 (77) |
| Basalganglien Hyperintensitäten | 9 (64) | 12 (75) | 2 (50) | 7 (88) | 9 (60) | 18 (78) | 20 (65) | 61 (67) |
| Thalamus Hyperintensitäten | 2 (14) | 5 (31) | 1 (25) | 3 (38) | 2 (13) | 7 (30) | 5 (16) | 17 (19) |

Wenn man, wie in Tabelle 33 gezeigt, die einzelnen Untergruppen der Patienten mit einer positiven FA für eine Demenz- oder Parkinson-Erkrankung hinsichtlich des Auftretens und der Lokalisation von Signalhyperintensitäten in der cMRT miteinander vergleicht, kann man feststellen, dass Patienten innerhalb der Vergleichsgruppe, die eine Parkinson-Erkrankung in der Familienanamnese hatten, mit einem Anteil von 88 % häufiger Hyperintensitäten der

Basalganglien aufwiesen als Patienten, bei denen eine Demenz-Erkrankung in der Familienanamnese eruierbar war. Hyperintensitäten im Bereich des Kortex konnten am häufigsten bei Patienten des Vergleichskollektivs gesehen werden. Sowohl bei den Patienten mit einer Demenz in der Familienvorgeschichte, als auch bei Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung in der Familienanamnese traten Hyperintensitäten des Kortex mit einem Anteil von jeweils 75 % auf. Vergleicht man die Patienten mit positiver Familienanamnese mit denen, die eine leere Familienanamnese aufwiesen, hinsichtlich der Häufigkeit von kortikalen Hyperintensitäten, so fällt auf, dass in beiden Kollektiven der Anteil der Patienten, die eine leere FA aufwiesen, überwog.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für Hyperintensitäten im Bereich des Thalamus und der Basalganglien. Die Unterschiede waren jedoch marginal. Dementsprechend zeigten 67 % der Patienten der Fallgruppe mit positiver FA Hyperintensitäten im Bereich des Kortex, während es bei der Fallgruppe mit leerer Familienanamnese 71 % waren. Hyperintensitäten in den Basalganglien zeigten innerhalb der Fallgruppe 60 % der Patienten mit positiver Familienanamnese und 64,5 % mit leerer Familienanamnese. In der Gruppe der Apo-E4-Träger mit positiver Familienanamnese wiesen mit 13 % etwas weniger Patienten Hyperintensitäten des Thalamus auf, als in der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese mit 16 %.

Auch bei Betrachtung der Hyperintensitäten ist zu erwähnen, dass die Subgruppen teilweise sehr klein waren und eine repräsentative Analyse daher nicht zulassen konnten.

# 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin zu untersuchen, ob sich bei CJD-Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins mindestens eines Apo-E4-Allels sowie unter Berücksichtigung der Familienanamnese hinsichtlich des Vorliegens einer Demenz-Erkrankung Unterschiede im Läsionsmuster der zerebralen MRT aufzeigen lassen. Des Weiteren wurden diagnostische Besonderheiten der Liquoruntersuchung herausgearbeitet und werden im Folgenden innerhalb der einzelnen Gruppen sowie mit bereits veröffentlichten Angaben aus der Literatur verglichen.

## 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit beinhaltet 168 Patienten aus ganz Deutschland, die im Zeitraum von 1993 bis November 2011 dem Nationalen Referenzzentrum für Prionerkrankungen der Universitätsmedizin Göttingen gemeldet wurden. Von den 168 Patienten gehören 48 Patienten der Fallkohorte, also den Apo-E4-Trägern, und 120 Patienten der Vergleichskohorte an. Da die Fallgruppe der Apo-E4-Patienten mit 48 Patienten im Gegensatz zu der Vergleichskohorte, die aus 120 Patienten besteht, recht klein ist und innerhalb einzelner Untersuchungen teilweise noch kleinere Untergruppen betrachtet wurden, sind die Ergebnisse in manchen Analysen nur eingeschränkt zu beurteilen.
Die Apo-E4-Allel-Frequenz der vorliegenden Arbeit ist mit 29 % Apo-E4-Trägern und 71 % Nicht-Trägern jedoch vergleichbar mit der Häufigkeitsverteilung des Apo-E4-Allels anderer Studien mit Creutzfeldt-Jakob-Kollektiven (Varges et al. 74 % kein Apo-E4-Allel, 26 % Apo-E4-Träger; Krasnianski et al. 69 % kein Apo-E4-Allel, 31 % Apo-E4-Träger)
(Varges et al. 2011, Krasnianski et al. 2009).

### 4.1.1 Apolipoprotein ε4-Genotyp

Das Apo-E4-Allel ist als Risikofaktor für das Auftreten eines Morbus Alzheimer bekannt und in diesem Zusammenhang gut erforscht (Corder et al. 1993, Saunders et al.1993, Lamb et al. 1998, Poirier et al. 1993, Huang et al. 2006). Es wurden außerdem verschiedene, möglicherweise ebenfalls mit dem Apo-E4-Allel assoziierte Erkrankungen, wie die Vaskuläre Demenz sowie die Lewy Body-Demenz dokumentiert (Lamb et al. 1998, Davidson et al. 2006). Im Zusammenhang mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung wurden kontroverse Ergebnisse in der Literatur diskutiert. So haben Amouyel und Kollegen sowie Wei und Kollegen das Vorhandensein des Apolipoprotein ε4 als Risikofaktor für eine Creutzfeldt-

Jakob-Erkrankung angesehen (Amouyel et al. 1994, Wei et al. 2013). In anderen Studien, konnte diese Assoziation nicht bestätigt werden (Saunders et al. 1993, Zerr et al. 1996, Varges et al. 2011). In Zusammenschau der Ergebnisse aus den Literaturangaben lässt sich das Apo-E4-Allel nicht als Risikofaktor für das Vorliegen einer sCJD ausmachen.

In der vorliegenden Arbeit ist in Bezug auf die Fallgruppe zu erwähnen, dass die Apo-E4-Allelfrequenz (71 % kein Apo-E4-Allel, 27 % ein Apo-E4-Allel, 2 % zwei Apo-E4-Allele) keine Unterschiede, verglichen mit publizierten Studien mit Apo-E4 sCJD-Kollektiven (Apo-E4 sCJD Kollektive: Varges et al.: 74 % kein Apo-E4-Allel, 24 % ein Apo-E4-Allel, 2 % zwei Apo-E4-Allele; Amouyel et al.: 67 % kein Apo-E4-Allel, 33 % ein Apo-E4-Allel, 0 % zwei Apo-E4-Allele) und auch mit der gesunden Bevölkerung (Riemenschneider et al.: 81 % kein Apo-E4-Allel, 19 % ein Apo-E4-Allel, 0,5 % zwei Apo-E4-Allele; Morris et al.: 66 % kein Apo-E4-Allel, 30 % ein Apo-E4-Allel, 5 % zwei Apo-E4-Allele) zeigt (Riemenschneider et al. 2002, Varges et al. 2011, Amouyel et al. 1994, Morris et al. 2010).

## 4.2 Basischarakteristika

### 4.2.1 Altersverteilung und Geschlechterverteilung

Bei den Patienten der Fallgruppe betrug das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn 68,1 Jahre (Median). Dies steht im Einklang zu dem Durchschnittsalter der Vergleichsgruppe, bei der das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn bei 68 Jahren lag, sowie zu den Angaben aus der Literatur bezogen auf das Alter bei sCJD-Patienten, unabhängig von der Apo-E4-Trägerschaft (Collins et al. 2006). In Bezug auf die Apo-E4-Trägerschaft sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie konkordant mit denen aus vorangegangenen Studien, bei denen das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Apo-E4-Kollektiven bei 67,8 Jahren bzw. 65,2 Jahren in einem ähnlichen Bereich lag (Calero et al. 2011, Varges et al. 2011). Die Inzidenz der sCJD innerhalb der Fallgruppe geht nach einem Altersgipfel um das 70. bis 75. Lebensjahr stark zurück. Dieses Phänomen zeigte sich ähnlich in der Vergleichsgruppe, wobei hier der Rückgang nach dem 75.-80. Lebensjahr deutlicher zu sehen ist, und lässt sich auch in vorangegangenen Untersuchungen finden, bei denen ein Inzidenz-Gipfel zwischen dem 65. und 70. bzw. 70. und 75. Lebensjahr beschrieben wurde (Van Everbroeck et al. 2003, Van Everbroeck et al. 2004, Heinemann et al. 2007, Collins et al. 2006).

Die Geschlechterverteilung der Fallgruppe ergab ein Verhältnis zugunsten der Frauen von 1:1,7. Somit steht die Geschlechterverteilung innerhalb der Fallgruppe im Einklang mit früheren Untersuchungen von sCJD-Patienten aus der Literatur. Hier lagen die Geschlechter-

verhältnisse von Männern zu Frauen zwischen 1:1,2 und 1:6 (Van Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2009, Collins et al. 2006). Die Ergebnisse der Vergleichsgruppe zeigen mit einem Verhältnis von 1:1,1 (m:w) nahezu keinen Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen sCJD-Betroffenen.

### 4.2.2 Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer der Patienten der Fallgruppe entspricht mit einem Median von 6 Monaten den Daten in der Literatur. In den Ausführungen der Fachliteratur findet man eine durchschnittliche Erkrankungsdauer zwischen 5 (Collins et al. 2006, Pocchiari et al. 2004) und 6 (Zerr et al. 2009) Monaten (Median). Eine ähnliche These stellten Calero und Kollegen auf, die behaupteten, dass es auch zwischen den Apo-E4-Trägern und Nicht-Trägern innerhalb der sCJD-Erkrankten keinen Unterschied in der Krankheitsdauer gäbe (Calero et al. 2011). Die Vergleichsgruppe wies, vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Studie von Pocchiari, eine mediane Krankheitsdauer von 5 Monaten auf. So liegen die Angaben sowohl der Fall- als auch der Vergleichskohorte innerhalb der in verschiedenen Studien herausgearbeiteten Überlebenszeiträume (Pocchiari et al. 2004, Van Everbroeck et al. 2004, Collins et al. 2006, Heinemann et al. 2007). In einer Studie von Van Everbroeck, in der eine Apo-E4-Träger-Kohorte untersucht wurde, fand sich eine durchschnittliche mittlere Überlebenszeit von 4 Monaten. Verglichen mit einer mittleren Überlebenszeit von 9 Monaten in der vorliegenden Studie, lebten die sCJD-Patienten der Van Everbroeck-Studie, die mindestens ein Apo-E4-Allel aufwiesen, mit 4 Monaten nur halb so lang wie die Patienten der Fallgruppe der vorliegenden Arbeit (Van Everbroeck et al. 2001).

### 4.2.3 Polymorphismus am Codon 129 und Prionproteintyp

Der Polymorphismus am Codon 129 wurde bei allen Patienten der Fallgruppe und 112 Patienten der Vergleichsgruppe bestimmt. Insgesamt ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Codon 129-Polymorphismen vergleichbar mit Ergebnissen aus der Literatur (Collins et al. 2006, Heinemann et al. 2007).

Eine größere Differenz ergibt sich für den MV-Subtyp innerhalb der Fallgruppe. Dieser lag bei einem Anteil von 31 % vor, während in der Vergleichsgruppe 21 % einen MV-Subtyp aufwiesen und in der Literatur ähnliche Anteile mit 17 % (Collins 2006) bzw. 18 % (Heinemann 2007) erreicht wurden (Heinemann et al. 2007, Collins et al. 2006).

Bei der Verteilung des Prionproteintyps 1 oder 2 verhält es sich ähnlich. Hierbei sticht die Fallgruppe mit einem höheren Anteil von Patienten mit einem PrP-Typ 2 (42 %), verglichen

mit der Vergleichsgruppe (27 %) und den Literaturangaben (28 %, Collins 2006) heraus (Collins et al. 2006). Diese Diskrepanz könnte am ehesten durch die geringe Fallzahl der Fallgruppe (24 Patienten) bei der Bestimmung des Prionproteintyps erklärt werden.

## 4.3 Diagnostische Zusatzuntersuchungen

Die Diagnose einer *wahrscheinlichen* sCJD basiert auf den Klassifikationskriterien (vergl. Kapitel 2.1, Tabelle 1), die erstmals 1998 durch die WHO aufgestellt und die aufgrund von Ergebnissen unterschiedlicher Studien, u.a. durch Zerr und Kollegen 2009, modifiziert und um die MRT erweitert wurden (Zerr et al. 2009, WHO 1998, Zerr et al. 2000a). Zu den Kriterien, die für die Klassifikation einer *wahrscheinlichen* CJD sprechen, gehören neben dem Nachweis von periodischen Sharp-Wave-Komplexen (PSWCs) im EEG auch der Nachweis der Proteine 14-3-3 und das Auftreten von Signalhyperintensitäten in den Basalganglien und/ oder in mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in der cMRT. Die Sensitivität ist dabei jeweils abhängig von den einzelnen Subtypen der CJD, bezogen auf ihren CJD-Phänotyp im Hinblick auf den Polymorphismus am Codon 129 und den Prionproteintyp (Zerr et al. 2000b, Castellani et al. 2004, Meissner et al. 2004, Collins et al. 2006, Zerr et al. 2009, Gmitterová et al. 2009).

### 4.3.1 Liquordiagnostik

Bei der Diagnosefindung einer CJD spielt die Liquordiagnostik eine große Rolle, da durch sie viele Differentialdiagnosen, insbesondere solche infektiöser oder entzündlicher Genese, bereits ausgeschlossen werden können, die möglicherweise behandelbar wären. Des Weiteren wurde der Einfluss des Apo-E4-Allels auf verschiedene neurodegenerative Marker untersucht.

#### 4.3.1.1 Proteine 14-3-3

Die Proteine 14-3-3 wurden in der vorliegenden Arbeit bei allen Patienten der Fallkohorte und bis auf einen Patienten, auch allen Patienten der Vergleichskohorte bestimmt. In beiden Gruppen konnten jeweils sehr hohe Anteile mit positivem Liquorbefund nachgewiesen werden. In der Fallgruppe waren es mit 92 % allerdings etwas, wenn auch nicht signifikant, weniger Patienten als in der Vergleichsgruppe mit 97 %. Dieser Unterschied kann darin begründet sein, dass in der Fallgruppe weniger Patienten vertreten sind als in der Vergleichskohorte. Dennoch stimmen die Ergebnisse sowohl der Fall- als auch der Vergleichskohorte mit denen der Literatur überein. Hier findet man Sensitivitäten bei der

Bestimmung der Proteine 14-3-3 zwischen 85 % und 100 % (Sanchez-Juan et al. 2006, Hsich et al. 1996, Zerr et al. 2000a, Van Everbroeck et al. 2003, Gmitterová et al. 2009).

In einer noch jüngeren Studie von Varges und Kollegen konnte in der Liquoruntersuchung der Proteine 14-3-3 gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten, die mindestens ein Apo-E4-Allel aufwiesen, mit 97 % (Apo- E4-Träger mit einem Allel) und 100 % (Apo-E4-Träger mit zwei Allelen), verglichen mit den Apo-E4-Allel-Nicht-Trägern (hier zeigte sich ein Anteil von 95 %), höher war (Varges et al. 2011).

In einer Studie von Gmitterová konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität des positiven Nachweises von Proteinen 14-3-3 mit der Krankheitsdauer assoziiert ist. Während in der ersten Krankheitsperiode 80 % der Betroffenen positive Proteine 14-3-3 aufweisen, sind es in der mittleren Krankheitsperiode 100 %, und in der letzten Krankheitsperiode sinkt die Sensitivität wieder auf 94 % ab (Gmitterová et al. 2009). Da in der vorliegenden Arbeit nur die Ergebnisse des Nachweises der Proteine 14-3-3 aus einer Liquoruntersuchung, unabhängig vom Krankheitsstadium, bewertet wurden, konnte keine Analyse zur Abhängigkeit des Krankheitsstadiums erfolgen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass der Nachweis der Proteine 14-3-3 zwischen den einzelnen Phänotypen variiert, auch wenn dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit ebenfalls keinen Schwerpunkt bildete. Patienten mit einer Homozygotie am Codon 129 des PRNP sowie CJD-Erkrankte mit dem PrP-Typ1 wiesen häufiger die Proteine 14-3-3 auf als heterozygote Träger am Codon 129 oder Patienten mit dem PrP-Typ2 (Zerr et al. 2000b, Castellani et al. 2004, Sanchez-Juan et al. 2006).

#### 4.3.1.2 Neuronenspezifische Enolase

Die neuronenspezifische Enolase ist ein Marker für hirnorganische Schädigungen und kann neben der CJD auch bei anderen Erkrankungen mit progressiven neuronalen Schädigungen gefunden werden (Zerr et al. 1995, Schaarschmidt et al. 1994, Zerr und Poser 2002).

Der cut-off-Wert für die NSE wurde bei Werten >25 ng/ml angesetzt. In der Fallgruppe lag der Anteil der Liquorproben mit Werten über dem cut-off bei 67 %, während in der Vergleichsgruppe mit einem Anteil von 76 % mehr Patienten über dem cut-off-Wert lagen. Diese Ergebnisse sind im Fall der Vergleichsgruppe mit denen aus der Literatur vergleichbar. Hier wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse erreicht. So konnte in der Studie von Sanchez-Juan und Kollegen eine Sensitivität von 73 % erreicht werden (Sanchez-Juan et al. 2006). Beaudry und Kollegen beschrieben 1999 eine Sensitivität von 80 % bei einer Spezifität von 92 % (Beaudry et al. 1999). Die Sensitivität der NSE-Werte von 67 % innerhalb der Fallgruppe ist verglichen mit denen in der Literatur niedriger, was zum einen

darin begründet liegen kann, dass insgesamt nur bei 18 Patienten der Fallgruppe eine Bestimmung der NSE vorgenommen wurde. Zum anderen könnte das Ergebnis eventuell auch für eine, im Falle der NSE-Untersuchung, diagnostisch weniger wegweisende Untersuchung sprechen. Diese Vermutung würde durch die Studie von Sanchez-Juan und Kollegen unterstützt, in der gezeigt wurde, dass die NSE-Liquoruntersuchung, verglichen mit den anderen Liquoruntersuchungen, die niedrigste Sensitivität aufweist (Sanchez-Juan et al. 2006). Somit ließe sich schlussfolgern, dass eine detaillierte Labor- und Liquoruntersuchung, besonders bei Patienten mit mindestens einem Apo-E4-Allel, eine besondere Rolle spielt. Hinzukommend ist auch der Zeitpunkt der Liquoruntersuchung im Hinblick auf die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase zu berücksichtigen. So berichteten Zerr und Kollegen von einem Anstieg der NSE während des Krankheitsverlaufes mit einer Persistenz der erhöhten NSE-Werte im letzten Krankheitsstadium (Zerr et al. 1995).

Aus den Untersuchungen der NSE-Werte innerhalb der Fallgruppe ergab sich ein Median von 41 ng/ml. Dieser liegt, verglichen mit dem Medianwert von 50 ng/ml in der Vergleichs-gruppe, niedriger. Wenn man diese Werte denen in bereits erfolgten Analysen gegenüberstellt, lässt sich feststellen, dass die NSE-Medianwerte sowohl in der Fall- als auch in der Vergleichsgruppe der vorliegenden Arbeit deutlich niedriger liegen. So beschrieben Zerr und Kollegen einen Median von 94 ng/ml, Bahl und Kollegen einen Median von 63 ng/ml und Boesenberg-Grosse und Kollegen einen Medianwert der NSE von 70 ng/ml (Zerr et al. 1995, Bahl et al. 2009, Boesenberg-Grosse et al. 2006).

#### 4.3.1.3 S100b-Protein

Das Protein S100b ist ein kalziumspeicherndes Protein, welches vorwiegend von den neuronalen Gliazellen exprimiert wird und sich bei CJD-Erkrankten erhöht präsentiert (Zerr und Poser 2002, Cepek et al. 2005). Dabei wurde ein cut-off-Wert bei Messungen über 4,2 ng/ml für die sporadische CJD festgelegt. Für diesen cut-off-Wert konnte in einer Studie von Zerr und Poser eine Sensitivität von 84 % erreicht werden, bei einer Spezifität von 91 % (Zerr und Poser 2002). Sanchez-Juan und Kollegen demonstrierten mit 82 % eine ähnliche hohe Sensitivität (Sanchez-Juan et al. 2006). Diese Literaturangaben konnten in der vorliegenden Arbeit reproduziert werden. So wiesen sowohl die Fallgruppe mit einem Patienten-Anteil von 85 % über dem Protein S100-b cut-off-Wert als auch die Vergleichsgruppe mit einem Anteil von 81 % ganz ähnliche Sensitivitäten auf. In unseren beiden Gruppen lag der Medianwert für das S100-b Protein jeweils bei 8 ng/ml in der Fall- und 9 ng/ml in der Vergleichsgruppe. Wenn man diese Medianwerte mit denen aus einer

Studie von Otto und Kollegen vergleicht, fällt auf, dass die Medianwerte in unserer Studie deutlich niedriger liegen als die in der Literatur mit 25 ng/ml (Otto et al. 1997). In der Studie von Varges und Kollegen wurde bei 149 CJD-Patienten das Protein S100b bestimmt. Außerdem wurde eine Unterteilung in Bezug auf die Apo-E4-Trägerschaft vorgenommen. Dabei fällt auf, dass die Mittelwerte in der Studie von Varges und Kollegen bei den Apo-E4-Trägern mit 9 ng/ml innerhalb der Patienten, die nur ein Apo-E4-Allel vorweisen und 6 ng/ml bei den Patienten mit homozygoter Apo-E4-Trägerschaft, niedriger lagen als bei den Patienten jener Studie, die kein Apo-E4-Allel aufwiesen (11 ng/ml, Varges et al. 2011). In unserer Studie sind die Mittelwerte mit 10 ng/ml in beiden Gruppen (Apo-E4-Träger und Nicht-Träger) identisch.

#### 4.3.1.4 Tau-Protein

Das Tau-Protein zeigt sich erhöht bei neurodegenerativen Prozessen. Hierzu gehört neben der Alzheimer-Demenz als eine der wichtigsten Vertreterinnen der Demenzformen sowie anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen auch die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Bei der CJD erreicht das Tau-Protein bei einem cut-off von mehr als 1300 pg/ml Sensitivitäten zwischen 86 % und 94 % (Otto et al. 2002, Van Everbroeck et al. 2003, Sanchez-Juan et al. 2006). Eine Spezifität von 90 % konnte in der Studie von Otto und Kollegen erreicht werden (Otto et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit präsentierte sich die Vergleichsgruppe mit einer höheren Sensitivität von 91 % im Vergleich zur Fallgruppe mit einer Sensitivität von 85 %. Diese Ergebnisse ähneln denen aus den bereits oben erwähnten publizierten Studien. Der für das Tau-Protein ermittelte Medianwert lag in der Fallgruppe bei 4346 pg/ml und in der Vergleichsgruppe bei 4877 pg/ml. In der Literatur sind mediane Tau-Konzentrationen von 2740 pg/ml bis 5369 pg/ml beschrieben (Bahl et al. 2009, Otto et al. 2002, Wang et al. 2010). Damit liegen die in unserer Arbeit gemessenen Tau-Konzentrationen sowohl in der Fall- als auch in der Vergleichskohorte ähnlich hoch wie aus der Literatur bekannt. Varges und Kollegen haben in ihrer Studie mit Apo-E4-Patienten sowohl für die Gruppe der Apo-E4-Träger (7390 pg/ml bei den CJD-Patienten mit einem Apo-E4-Allel, 5776 pg/ml bei den homozygoten Apo-E4-Trägern) als auch für die Vergleichsgruppe (7841 pg/ml) ähnliche Mittelwerte gemessen. In unserer Studie lagen die Mittelwerte bei den Apo-E4-Trägern bei 6978,2 pg/ml und bei den Nicht-Trägern bei 7290,4 pg/ml.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Tau-Konzentrationen dieser Studie sowohl im Hinblick auf die Apo-E4-Träger als auch die Nicht-Träger in einem ähnlichen Bereich liegen wie in der Literatur beschrieben.

#### 4.3.1.5 Amyloid-ß 1-42

Das Amyloid-ß 1-42 als Hauptbestandteil der senilen Plaques wird besonders bei der Alzheimer-Demenz erniedrigt im Liquor nachgewiesen (Galasko et al. 1998, Tapiola et al. 2000, Morris et al. 2010, Verghese et al. 2011). Einige Studien konnten aufzeigen, dass das Amyloid-ß 1-42 jedoch ebenfalls bei Patienten mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung erniedrigt im Liquor gemessen werden kann, beziehungsweise sich in den Kuru-Plaques der Gehirne von CJD-Patienten nachweisen lässt (Kapaki et al. 2001, Wiltfang et al. 2003, Verghese et al. 2011, Varges et al. 2011). Von einem erniedrigten Amyloid-ß 1-42 wird dann gesprochen, wenn ein Wert von unter 450 pg/ml erreicht wird. In unserer Fallkohorte zeigte sich das Amyloid-ß 1-42 bei einem Anteil von 85 % erniedrigt. Damit wurde in unserer Studie ein signifikanter Unterschied bei den Apo-E4-Trägern in Bezug auf den Anteil der Patienten unter dem cut-off-Wert für Amyloid-ß 1-42 im Vergleich zu der Vergleichskohorte (63 %) gefunden. Dies spiegelt sich mit den Ergebnissen aus der Studie von Varges und Kollegen wider (Varges et al. 2011), wohingegen ältere Studien von Amouyel und Kollegen sowie von Nakawaga und Kollegen keinen Einfluss des Apo-E4-Allels auf reduzierte Amyloid-ß 1-42 Werte zeigen konnten (Amouyel et al. 1994, Nakagawa et al. 1995).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine große Analogie zu der Alzheimer-Demenz. Denn auch bei der Alzheimer-Demenz werden bei Apo-E4-Trägern erniedrigte Amyloid-ß 1-42-Konzentrationen im Liquor gemessen (Galasko et al. 1998, Prince et al. 2004, Tapiola et al. 2000).

Der Mittelwert bei den Patienten der Fallgruppe lag mit 314 pg/ml niedriger als der Mittelwert für das Amyloid-ß 1-42 der Vergleichskohorte mit 399 pg/ml. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der Studie von Varges und Kollegen, die einen Mittelwert von 307 pg/ml für die Apo-E4-Träger mit einem Allel und einen Median von 281 pg/ml für die homozygoten Apo-E4-Träger nachwiesen. Im Vergleich zu den Apo-E4-Trägern, präsentiert sich die Vergleichsgruppe der Studie von Varges und Kollegen mit einem höheren Mittelwert von 417 pg/ml (Varges et al. 2011).

Zusätzlich lässt sich in der vorliegenden Arbeit ein dosisabhängiger Effekt nachweisen. Apo-E4-Träger mit nur einem Apo-E4-Allel wiesen deutlich geringere Werte des Amyloid-ß 1-42 auf als Nicht-Träger (Apo-E4-Träger mit einem Allel: 315 pg/ml, homozygote Apo-E4-Träger: 298 pg/ml, Nicht-Träger: 399 pg/ml). Analog dazu haben signifikant mehr Patienten mit heterozygotem Apo-E4-Trägerstatus (84 %) den cut-off-Wert von <450 pg/ml erreicht als Apo-E4-Nicht-Träger (63 %). Von den homozygoten Apo-E4-Trägern waren es sogar 100 %.

Dieses Ergebnis ist jedoch bei lediglich 2 Patienten wenig repräsentativ und daher auch nicht signifikant. Insgesamt spiegeln sich diese Ergebnisse mit den Angaben aus der Studie von Varges und Kollegen wider, in der ebenfalls ein Gen-Dosis-Effekt herausgearbeitet wurde mit signifikant niedrigeren Amyloid-ß 1-42 Konzentrationen bei Apo-E4-Trägern verglichen mit Apo-E4-Nicht-Trägern (Varges et al. 2011).

### 4.3.2 Magnetresonanztomographie

In der Diagnostik der CJD stellt die MRT ein wichtiges diagnostisches Kriterium dar und ist seit 2009 auch Bestandteil der Diagnosekriterien einer sporadischen CJD (WHO 1998, Zerr et al. 2000a, Zerr et al. 2009).

Bislang wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die die MRT als ein wirksames und relativ sensitives diagnostisches Mittel in der Diagnostik der CJD beschrieben haben (Zerr et al. 2009, Satoh et al. 2007, Tschampa et al. 2007, Meissner et al. 2008). In einigen Studien wurde herausgefunden, dass die unterschiedlichen molekularen Subtypen der CJD teilweise erhebliche Unterschiede bezüglich des Läsionsmusters in der MRT aufweisen (Meissner et al. 2009, Collins et al. 2006). Bislang gab es jedoch, nach unserem Wissen, noch keine Studie, die den Einfluss des Vorhandenseins mindestens eines Apo-E4-Allels auf die Signalveränderungen in der MRT untersucht hat und der Frage nachgegangen ist, ob die Apo-E4-Träger ganz bestimmte Läsionsmuster aufweisen.

#### 4.3.2.1 MRT und Klassifikation

Mit einem Anteil von 73 % „typischer“ Befunde reihte sich die MRT in unserer Studie hinter den Sensitivitäten der Bestimmung der Proteine 14-3-3 (92 %), des S100b-Proteins (85 %), des Amyloid-ß 1-42 (85 %) und des Tau-Proteins (85 %) ein. Die Sensitivität der MRT unserer Fallgruppe ist jedoch vergleichbar mit derjenigen der Vergleichskohorte unserer Studie (75 %) sowie den in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten zwischen 63 % und 91 % (Finkenstaedt et al. 1996, Schröter et al. 2000, Meissner et al. 2004, Kallenberg et al. 2006, Carswell et al. 2012). Hierzu ist zu sagen, dass in einigen dieser Studien fast ausschließlich die neueren und sensitiveren Techniken wie die FLAIR- bzw. die DWI-Wichtung verwendet worden sind, welche die für eine CJD typischen Signalveränderungen im Hirnparenchym besser und häufig schon in früheren Krankheitsstadien erkennen lassen als die in unserer Studie neben der DWI- und Flair- ebenfalls verwendete T2-Wichtung.

#### 4.3.2.2 Verfügbarkeit der einzelnen Wichtungen

Insgesamt waren in unserer Studie innerhalb der Fallgruppe bei einem Anteil von 92 % T2-Wichtungen, bei 73 % FLAIR-Wichtungen und bei einem Anteil von nur 44 % DWI-Wichtungen verfügbar. Ein etwas besseres Verhältnis zugunsten der Verfügbarkeit von DWI-Wichtungen zeigte die Vergleichsgruppe unserer Studie mit einem Anteil von 59 % DWI-Wichtungen, sowie 74 % FLAIR- und 93 % T2-Wichtungen. Wenn man diese Verteilungen mit den Angaben aus der Literatur vergleicht, muss man zunächst darauf hinweisen, dass viele aktuelle Studien, die explizit auf die Fragestellung der MRT als diagnostisches Mittel in der Klassifikation einer CJD eingehen, häufig besonders die sensitiveren Wichtungen FLAIR und DWI nutzen und daher prozentual häufiger anzutreffen sind (Zerr et al.: FLAIR 87 %, DWI 59 %; Tschampa et al.: FLAIR 79 %, DWI 67 %, Shiga et al.: DWI 72 %) als teilweise in dieser Arbeit (Zerr et al. 2009, Tschampa et al. 2007, Shiga et al. 2004). Andere Studien zeigen eine ähnliche Verfügbarkeit der einzelnen Wichtungen (Kallenberg et al.: T2 91 %, FLAIR 54 %, DWI 28 %; Tschampa et al.: T2 95 %, FLAIR 68 %, DWI 39 %) wie in den Gruppen unserer Studie auch (Kallenberg et al. 2006, Tschampa et al. 2005).

#### 4.3.2.3 Verteilungsmuster der Signalhyperintensitäten

Im Einklang mit den Literaturangaben ließen sich die prominentesten Hyperintensitäten in unserer Studie in beiden Gruppen sowohl in den Basalganglien als auch in den kortikalen Arealen und zu einem geringeren Maß ebenfalls im Thalamus und dem Zerebellum lokalisieren (Zerr et al. 2000b, Meissner et al. 2009). In unserer Arbeit haben sich die betroffenen zerebralen Areale nicht signifikant zwischen der Fall- und der Vergleichskohorte unterschieden. So konnten innerhalb der Fallkohorte bei einem Anteil von jeweils 71 % Signalveränderungen sowohl innerhalb der kortikalen Regionen, als auch innerhalb der Basalganglien beobachtet werden. Bei der Vergleichskohorte waren es etwas mehr Patienten mit Anteilen für die kortikalen Areale und die Basalganglien von 78 % und 77 %. In der Literatur werden Signalhyperintensitäten im Kortex mit 45 % bis 91 % angegeben, während Hyperintensitäten der Basalganglien mit 45 % bis 67 % beschrieben werden (Kallenberg et al. 2006, Carswell et al. 2012, Schröter et al. 2000, Meissner et al. 2008, Meissner et al. 2009). Zusammenfassend und verglichen mit den Literaturangaben kann man sagen, dass in unserer Studie sowohl in der Fall- als auch in der Vergleichskohorte etwas höhere Anteile betroffener Basalganglien vorzufinden sind. Schaut man sich jedoch die Ergebnisse bezüglich der Hyperintensitäten in den Basalganglien innerhalb unserer Apo-E4-Träger-Kohorte an, so ist

festzuhalten, dass sich hier der Anteil dennoch nicht wesentlich von den Literaturangaben unterscheidet.

Betrachtet man die Hyperintensitäten im Bereich des Thalamus, so waren es mit 21 % etwas mehr betroffene Patienten in der Vergleichsgruppe als mit 17 % in der Fallgruppe. In der Literatur beschreiben Kallenberg und Kollegen eine Häufigkeit von 13 %, was dem Anteil der Fallgruppe dieser Arbeit sehr nahe kommt (Kallenberg et al. 2006). Die Ergebnisse einer Studie von Meissner und Kollegen zeigten sogar eine noch niedrigere Häufigkeit von Hyperintensitäten innerhalb des Thalamus von 11 % (Meissner et al. 2008). Einen weitaus höheren Anteil bei CJD-Patienten zeigte eine Studie von Young und Kollegen, bei der in 34 % der Fälle Hyperintensitäten im Bereich des Thalamus detektiert worden sind (Young et al. 2005).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich die Ergebnisse der Verteilungsmuster von Hyperintensitäten in den verschiedenen zerebralen Regionen von Creutzfeldt-Jakob Patienten, unabhängig von ihrem Apo-E4-Träger-Status, in unserer Studie nicht wesentlich von den bislang veröffentlichten Angaben in der Literatur unterscheiden. In unserer Arbeit sind die Ergebnisse der Fallkohorte sogar näher an den Häufigkeitsspannen der bislang durchgeführten Studien über die MRT als bildgebendes Verfahren in der prä-mortem-Diagnose einer CJD, als in der Vergleichskohorte, die in allen untersuchten kortikalen Regionen größere Häufigkeiten aufweist als in den bislang veröffentlichten Daten.

#### 4.3.2.3.1 Verteilungsmuster der Signalhyperintensitäten unter Berücksichtigung der einzelnen Wichtungen

Unterteilt man das Auftreten der Hyperintensitäten innerhalb der Basalganglien und des Kortex weiter in die einzelnen Wichtungen, so zeigen sowohl die beiden Gruppen unserer Arbeit als auch der Vergleich mit den Literaturangaben ganz ähnliche Ergebnisse. In beiden Gruppen unserer Studie konnten am häufigsten Signalhyperintensitäten in der DWI-Wichtung gesehen werden. Hierbei zeigte sich ein Gradient, der in der Detektion von Hyperintensitäten sowohl bei Betrachtung der kortikalen Areale als auch der Basalganglien die größten Häufigkeiten in der DWI-Wichtung (Hyperintensitäten im Kortex: 76 %, Basalganglien: 71 %) aufwies, gefolgt von der FLAIR- (Hyperintensitäten im Kortex: 69 %, Basalganglien: 60 %) und der T2-Wichtung (Hyperintensitäten Kortex 36 %, Basalganglien 48 %). Ähnliche Ergebnisse konnten in den Studien von Kallenberg und Kollegen (DWI: Kortex 80 %, Basalganglien 55 %; FLAIR: Kortex 52 %, Basalganglien 43 %; T2: Kortex 7 %, Basalganglien 37 %), Lodi und Kollegen (DWI: Kortex 57 %, Basalganglien: 86 %;

FLAIR: Kortex 36 %, Basalganglien 79 %) sowie Meissner und Kollegen (DWI: Kortex 91 %, Basalganglien 60 %; FLAIR: Kortex 76 %, Basalganglien 47 %) gezeigt werden (Kallenberg et al. 2006, Meissner et al. 2008; Lodi et al. 2009).

Abschließend lässt sich auch für die Apo-E4-Träger unserer Studie eine ganz ähnliche Häufigkeitsverteilung der einzelnen Signalhyperintensitäten in Abhängigkeit von den verschiedenen durchgeführten Wichtungen festhalten.

#### 4.3.2.4 Unterteilung der einzelnen Kortexareale sowie der Basalganglien und des Thalamus

Im Einklang mit früheren Beobachtungen an Creutzfeldt-Jakob-Patientenkollektiven zeigten sich die prominentesten Basalganglienhyperintensitäten in unserer Studie ebenfalls im Nucleus caudatus und im Putamen, während das Pallidum weitestgehend ausgespart blieb (Meissner et al. 2009, Collie et al. 2001, Collins et al. 2006, Zerr et al. 2009).

Kortikale Signalanhebungen wurden in dieser Arbeit sowohl in der Fall- als auch in der Vergleichsgruppe am häufigsten im Bereich des Gyrus cingulus, gefolgt von dem Frontallappen und dem Temporallappen gesehen (vergl. Tabelle 20, Kapitel 3.4.2.4). Eine nur geringe Beteiligung wurde für den Hippocampus, den Okzipitallappen und die Inselregion gesehen. Auch dies steht im Einklang mit früheren Studienergebnissen (Young et al. 2005, Tschampa et al. 2007, Zerr et al. 2009). Obwohl die Beteiligung des Gyrus cingulus und des Frontallappens sowohl in der Literatur, als auch in beiden Gruppen unserer Arbeit recht hoch liegt, wurde für sie eine niedrige Spezifität beschrieben (Zerr et al. 2009).

Innerhalb des Thalamus zeigten sich bei den Apo-E4-Trägern die prominentesten Hyperintensitäten etwa in gleicher Verteilung sowohl im Pulvinar als auch im Nucleus dorsomedialis. Diese Verteilung ähnelt der des Vergleichskollektivs. Eine Aufteilung der Hyperintensitäten innerhalb des Thalamus erfolgte in der Studie von Meissner und Kollegen und zeigte den Nucleus anterolateralis, gefolgt vom Pulvinar, am häufigsten betroffen (Meissner et al. 2009).

#### 4.3.2.5 Besonderheiten in Bezug auf die Hyperintensitäten

##### 4.3.2.5.1 Isoliert auftretende Hyperintensitäten

Zu den Besonderheiten hinsichtlich der Hyperintensitäten in der MRT wurde in dieser Arbeit auf das Vorhandensein von isolierten Signalanhebungen der Basalganglien sowie des Kortex eingegangen.

**Tabelle 34: Auftreten isolierter Hyperintensitäten anhand publizierter Studien**

| | Apo-E4-Träger (Daten aus der vorliegenden Arbeit n=48) n (%) | Nicht-Träger (Daten aus der vorliegenden Arbeit n=120) n (%) | Young et al. 2005 (n=40) (%) | Meissner et al. 2008 (n=55) n (%) | Tschampa et al. 2007 (n=39) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Isolierte kortikale Hyperintensitäten | 9 (19) | 11 (9) | (24) | 18 (33) | 3 (8) |
| Isolierte Hyperintensitäten der Basalganglien | 8 (17) | 10 (8) | (5) | Keine Angabe | Keine Angabe |

Die Fallgruppe zeigte in unserer Studie sowohl in Bezug auf das isolierte Auftreten von Hyperintensitäten innerhalb der Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) als auch innerhalb der kortikalen Regionen fast doppelt so hohe Anteile in Gegenüberstellung zur Vergleichskohorte (19 % zu 9 % und 17 % zu 8 %). Allerdings liegt die Häufigkeitsverteilung der isolierten kortikalen Hyperintensitäten unserer Fallgruppe noch innerhalb der in verschiedenen Studien herausgearbeiteten Ergebnisse (Young et al. 2005, Meissner et al. 2008, Tschampa et al. 2007). Auffallend ist das Herausstechen des Auftretens isolierter Hyperintensitäten der Basalganglien mit 17 % innerhalb der Fallgruppe unserer Studie. Hierzu ist jedoch zu sagen, dass in der Literatur lediglich in der Studie von Young et al. über isoliert auftretende Hyperintensitäten der Basalganglien berichtet wurde (Young et al. 2005). In diese Studie wurden neben Patienten mit einer sporadischen Form der CJD auch 6 Patienten mit einer familiären Form der CJD eingeschlossen, welches eine vergleichende Analyse mit unseren Ergebnissen etwas verzerrt. Zudem beinhaltet sowohl die Fallkohorte unserer Studie als auch die Studiengruppe von Young und Kollegen mit 48 bzw. 40 Patienten jeweils nur sehr kleine Stichzahlen, was eine repräsentative, vergleichende Analyse weiterhin erschwert (Young et al. 2005). Die Ergebnisse unserer Studie können allerdings auch dafür sprechen, dass beim Auftreten von isolierten Hyperintensitäten der Basalganglien an eine Apo-E4-Trägerschaft gedacht werden muss.

#### 4.3.2.5.2 Auftreten eines *pulvinar sign* und *hockey stick sign*

Wie bereits in Kapitel 3.4.2.5 berichtet, ist das Auftreten eines *pulvinar sign* mit dem Vorhandensein einer vCJD assoziiert und wird daher als charakteristisches radiologisches Zeichen in der Abgrenzung von einer sCJD herangezogen (Zeidler et al. 2000, Collie et al. 2003, Lodi et al. 2009).

Es gibt einige Studien, die das Auftreten eines *pulvinar sign* auch bei Patienten mit der sporadischen Form einer CJD beschreiben (Zeidler et al. 2000, Haïk et al. 2002, Martindale et al. 2003, Petzold et al. 2004, Ravipatia et al. 2013). In unserer Studie konnte bei keinem der untersuchten Patienten des Fallkollektivs ein *pulvinar sign* beobachtet werden, jedoch wurde innerhalb des Vergleichskollektivs bei einem Patienten ein *pulvinar sign* diagnostiziert. Für diesen Patienten wurde eine Homozygotie am Codon 129 für Methionin festgestellt, eine Bestimmung des Prionproteintyps erfolgte in diesem Fall nicht. Dieses Ergebnis stellt sich als überraschend dar, da bislang eine thalamische Beteiligung in der MRT nur bei Patienten mit einem VV2- oder MV2-Subtyp gesehen wurde und der MM1-Subtyp im Zusammenhang mit einem *pulvinar sign* nur bei der neuen Variante einer CJD beschrieben wurde (Krasnianski et al. 2006, Heinemann et al. 2007). In einer Arbeit von Meissner und Kollegen wurden MRT-Bilder in Bezug auf den jeweiligen Subtyp untersucht. Hierbei hat man Hyperintensitäten innerhalb des Thalamus bei den MM2-Subtypen gesehen, während der MM1-Subtyp keine thalamische Beteiligung zeigte (Meissner et al. 2009). Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass es sich bei dem Patienten mit einer Homozygotie am Codon 129 unserer Studie mit einem *pulvinar sign* in der MRT, bei dem der Prionproteintyp nicht bestimmt worden ist, am ehesten um einen MM2-Subtyp handelt.

Ähnlich verhält es sich mit dem *hockey stick sign*, welches bislang hauptsächlich bei Patienten mit einer neuen Variante der CJD beschrieben wurde (Collie et al. 2003, Zeidler et al. 2000, Vitali et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde das *hockey stick sign* bei einem Patienten der Vergleichskohorte beschrieben, der am Codon 129 eine Homozygotie für Valin aufweist. Der für diesen Patienten beschriebene Subtyp VV zeigt bei gleichzeitigem Vorliegen des Prionproteintyps 2, neben dem MV2-Subtyp häufiger eine thalamische Beteiligung als die anderen Subtypen.

#### 4.3.2.6 White Matter Lesions und Atrophie

Eine Atrophie zeigten in der vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 33 % etwas weniger Patienten als in der Vergleichsgruppe mit 40 %. Jedoch ist das Ergebnis der Fallgruppe vergleichbar mit dem einer Studie von Schröter und Kollegen, in der bei 29 % der Patienten eine Atrophie nachgewiesen werden konnte (Schröter et al. 2000).

Collie und Kollegen haben ebenfalls das Auftreten einer Atrophie bei CJD-Patienten beschrieben sowie das Auftreten von Veränderungen innerhalb der weißen Substanz (*white matter lesions*), jedoch ohne Häufigkeitsangabe (Collie et al. 2001). Auch Uchino und Kollegen sowie Finkenstaedt und Kollegen haben in ihren Fallstudien eine Atrophie bei CJD-

Patienten erwähnt (Uchino et al. 1991, Finkenstaedt et al. 1996). Sie beschrieben das häufigere Auftreten einer Atrophie bei CJD-Patienten mit einer längeren Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne atrophische Veränderungen.

*White matter lesions* konnten in dieser Arbeit in beiden Gruppen mit 53 % in der Fall- und 55 % in der Vergleichskohorte etwa gleich häufig gesehen werden. In der Literatur findet man nur wenige Angaben zum prozentualen Auftreten von Läsionen in der weißen Substanz bei an CJD erkrankten Patienten. Armstrong und Kollegen konnten bei 59 % *white matter lesions* sehen (Armstrong et al. 2002). In einer Arbeit von Caverzasi und Kollegen wurden *white matter lesions* bei einem überwiegenden Teil der Patienten gesehen (Caverzasi et al. 2014). Hier wurde darüber hinaus zwischen milden (88 %), moderaten (12 %) und schweren (0 %) Läsionen in der weißen Substanz unterschieden. Auch Young und Kollegen konnten bei 49 % der sCJD Patienten ihrer Studie *white matter lesions* sehen, was dem Ergebnis dieser Arbeit entspricht (Young et al. 2005).

#### 4.3.2.7 Kritik zu den Methoden und Ergebnissen der MRT

Zu der Befundung der MRT-Bilder muss gesagt werden, dass die anderenorts erstellten MRT-Aufnahmen, die dem NRZ für Prionerkrankungen vorlagen, teilweise deutliche Unterschiede in der Bildqualität in Abhängigkeit vom verwendeten Magnetresonanztomographen zeigten. Dies kann in manchen Fällen natürlich die Beurteilbarkeit beeinflussen, auch wenn die einzelnen Neuroradiologen die Bilder dieser Arbeit auf einer Skala von 1-6 mit noch mindestens 4 einstufen, was für eine valide Befundung ausreichend ist.

Außerdem muss an dieser Stelle ebenfalls gesagt werden, dass gerade bei CJD-Patienten mit Myoklonien häufig Bildartefakte durch die unkontrollierten Bewegungen entstehen und dadurch, besonders in den längeren T2- und FLAIR-gewichteten Aufnahmen, eine Befundung der MRT-Bilder erschweren.

Darüber hinaus können auch Unterschiede in der Befundung der MRT-Bilder abhängig vom jeweiligen Neuroradiologen bestehen. Anhand des standardisierten MRT-Protokolls wurde bereits eine Vereinheitlichung der Bewertung unterschiedlicher Hirnareale bei Patienten mit einer CJD vorgenommen. Da die MRT-Bewertung ein semiquantitatives Verfahren darstellt, kann es zu möglichen Unterschieden der einzelnen Neuroradiologen (*rater*) bei der Beurteilung der MRT-Bilder und Einteilung nach den CJD-Diagnosekriterien kommen. Anzumerken ist, dass die Neuroradiologen, die für die Befundung der MRT-Bilder verantwortlich sind, sehr erfahren auf dem Gebiet der CJD sind und somit von einer hohen *inter-observer*- und *inter-rater*-Reliabilität ausgegangen werden kann. In verschiedenen

Studien konnten diese Reliabilitäten bestätigt werden, sodass selbst bei der Beurteilung der MRT-Bilder durch unterschiedliche *rater* von einer hohen Übereinstimmung ausgegangen werden kann (Meissner et al. 2009, Young et al. 2005, Tschampa et al. 2005, Vitali et al 2011, Breithaupt 2014).

## 4.4 Familienanamnese

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz oder eines Morbus Parkinson bei Patienten mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sowohl auf die verschiedenen Liquorparameter als auch auf Signalveränderungen in der Kernspintomographie. Dabei wurde erneut zwischen Apo-E4-Trägern und Nicht-Trägern unterschieden und beide Gruppen werden in Abhängigkeit von der Familienanamnese untereinander und mit bereits veröffentlichten Literaturangaben in Bezug auf mögliche Auffälligkeiten innerhalb der Liquorzusatzuntersuchungen und in der MRT verglichen.

In der Literatur findet man nur wenige Studien, die sich mit der positiven Familienanamnese bei sCJD-Patienten beschäftigen. Insgesamt konnte jedoch in einigen Fall-Kontroll-Studien ein häufigeres, wenn auch nicht signifikant häufigeres Auftreten einer positiven Familienanamnese bei sCJD Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen, gesehen werden (Van Duijn et al. 1998, Krasnianski et al. 2009, Ruegger et al. 2009).

Eine Unterteilung in den Apolipoprotein ε-Status wurde lediglich in der Studie von Krasnianski und Kollegen vorgenommen (Krasnianski et al. 2009). Eine Untersuchung, die den möglichen Einfluss einer postiven Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung auf verschiedene Liquorparameter oder MRT-Signalveränderungen untersucht, wurde bislang noch nicht publiziert.

Da die Subgruppen Parkinson bzw. eine Demenz-Erkrankung in der Familienanamnese teilweise sehr klein sind, wird daher die Familienanamnese in dieser Arbeit häufig als positive Familienanamnese zusammengefasst, sodass die Gruppen repräsentativer in der vergleichenden Analyse sind.

### 4.4.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv des zweiten Teils dieser Arbeit, besteht innerhalb der Fallgruppe aus 15 Patienten, die eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz oder eines Morbus Parkinson (11 Demenz/ 1 Parkinson/ 3 Parkinson und Demenz) aufweisen und innerhalb der Vergleichsgruppe aus 23 Patienten mit positiver Familienanamnese hinsichtlich

der oben genannten Erkrankungen (15 Demenz/7 Parkinson/1 Demenz und Parkinson). Dies zeigt einen größeren Anteil von CJD-Patienten, die eine Demenz in der Familienanamnese vorweisen im Vergleich zu dem Anteil der Patienten, bei denen ein Morbus Parkinson in der Familienanamnese zu eruieren war. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Prävalenzen für beide Erkrankungen in Deutschland wider mit einem ca. dreimal so hohen Anteil von Patienten mit einer Demenz-Erkrankung im Vergleich zu einer Parkinson-Erkrankung (Parkinson-Gesellschaft 2014). Insgesamt weisen innerhalb der Fallgruppe mit 15 von insgesamt 46 Patienten (33 %) weniger Pateinten eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung auf, als mit 31 Patienten (67 %) Patienten mit leerer Familienanamnese. Bei den Nicht-Trägern präsentiert sich ein ähnliches Ergebnis mit 20 % der Patienten, die eine positive Familienanamnese aufweisen und 80 % mit leerer Familienanamnese.

In beiden Gruppen mit positiver Familienanamnese zeigten sich mehr weibliche betroffene Patientinnen. Dieses Ergebnis steht sowohl im Einklang mit den im ersten Teil dieser Arbeit erarbeiteten Ergebnissen, die ein Überwiegen des Frauenanteils der CJD-Erkrankten zeigten, als auch im Einklang mit den Literaturangaben (Van Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2009, Collins et al. 2006).

Unter Betrachtung des Alters bei Erkrankungsbeginn konnte sowohl bei der Fall- als auch der Vergleichsgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit positiver Familienanamnese (Apo-E4-Träger: 68 Jahre, Nicht-Träger 69 Jahre) im Vergleich zu denen mit leerer Familienanamnese (Apo-E4-Träger: 68 Jahre, Nicht-Träger 66 Jahre) hinsichtlich der genannten beiden Erkrankungen festgestellt werden. Dieses entspricht ebenfalls den Ergebnissen, die im ersten Teil der Arbeit dargelegt wurden sowie den Angaben aus der Literatur, in der ein durchschnittliches Erkrankungsalter zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr beschrieben wird (Collins et al. 2006, Van Everbroeck et al. 2004, Van Everbroeck et al. 2003, Heinemann et al. 2007).

Ebenso zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei Betrachtung der Krankheitsdauer keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten beider Gruppen mit positiver Familienanamnese (Apo-E4-Träger: 6,5 Monate, Nicht-Träger: 5 Monate) im Vergleich zu denen mit leerer Familienanamnese (Apo-E4-Träger: 6 Monate, Nicht-Träger: 5 Monate). Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus dem ersten Teil dieser Arbeit sowie den in der Literatur beschriebenen Krankheitsdauern zwischen im Median 5 (Collins et al. 2006, Pocchiari et al. 2004) und 6,4 Monaten (Zerr et al. 2009).

### 4.4.2 Abhängigkeit der Liquorparameter von der Familienanamnese

#### 4.4.2.1 Proteine 14-3-3

Die Proteine 14-3-3 wurden jeweils in allen Untergruppen bei allen Patienten bestimmt. Insgesamt zeigten sich über alle Gruppen verteilt mehr Patienten mit einem positiven Nachweis (87 % in der Gruppe der Patienten mit leerer FA und positivem Apo-E4-Trägerstatus bis 100 % in der Gruppe der Patienten mit positiver FA und positivem Apo-E4-Trägerstatus) als mit leerer Familienanamnese, was ebenfalls mit den Literaturangaben, bei denen Sensitivitäten für den Nachweis der Proteine 14-3-3 zwischen 85 % und 100 % angegeben werden, vergleichbar ist (Sanchez-Juan et al. 2006, Hsich et al. 1996, Zerr et al. 2000a, Van Everbroeck et al. 2003, Gmitterová et al 2009).

Abschließend ist zu sagen, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem Trägerstatus und denen mit negativem Trägerstatus innerhalb der Untergruppen positive FA und leere FA zeigten. Da bislang noch keine Studien publiziert wurden, die sich mit dem Nachweis der Proteine 14-3-3 bei sCJD Patienten mit einer positiven FA bzw. einer leeren FA hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung beschäftigten, können bei dieser Analyse keine Vergleiche mit den Literaturangaben gemacht werden.

#### 4.4.2.2 Neuronenspezifische Enolase

Bei der Betrachtung der neuronenspezifischen Enolase fällt auf, dass die Medianwerte in allen Untergruppen deutlich unterhalb der in der Literatur beschriebenen Medianwerte liegen. So weisen innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer FA die Apo-E4-Träger mit 38,6 ng/ml den niedrigsten Wert auf, während der höchste Wert innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver FA bei den Apo-E4-Nicht-Trägern mit 55,6 ng/ml liegt. In der Literatur hingegen werden höhere Medianwerte für die NSE zwischen 63 ng/ml und 94 ng/ml angegeben (Zerr et al. 1995, Bahl et al. 2009, Boesenberg-Grosse et al. 2006). Betrachtet man die cut-off Werte für die NSE zwischen den einzelnen Gruppen, so sind keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen positive FA (83 % Apo-E4-Träger und 71 % Nicht-Träger, p=1,0) sowie leere FA (58 % Apo-E4-Träger und 74 % Apo-E4-Nicht-Träger, p= 0,46) zu verzeichnen. Dies spiegelt sich ebenfalls in den Literaturangaben wider. Hier werden Sensitivitäten zwischen 73 % (Sanchez-Juan et al. 2006) und 80 % (Beaudry et al. 1999) angegeben. Auffallend ist ein Unterschied bei dem Vergleich der Apo-E4-Träger zwischen den Gruppen positive FA und leere FA. Während bei den Apo-E4-Trägern der Patienten mit positiver FA 83 % den cut-off-Wert für die NSE von >25 ng/ml erreichten, waren es bei den

Apo-E4-Trägern der Patienten mit leerer FA lediglich 58 % (p=0,600). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass die Gruppen mit n=6 bei den Apo-E4-Trägern mit positiver FA verglichen mit n=12 bei den Apo-E4-Trägern mit leerer FA jeweils sehr klein ausfallen und daher eine valide Schlussfolgerung nur eingeschränkt vorgenommen werden kann.

#### 4.4.2.3 Tau-Protein

Bei dem Tau-Protein wurde der cut-off-Wert bei >1300 pg/ml angegeben. Hinsichtlich der Sensitivitäten innerhalb der einzelnen Untergruppen dieser Arbeit, verglichen mit Daten aus der Literatur, lassen sich keine großen Unterschiede finden. So liegen die Sensitivitäten der vorliegenden Arbeit zwischen 80 % bei den Apo-E4-Trägern mit leerer FA und 93 % bei den Apo-E4-Trägern mit positiver FA. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben mit Sensitivitäten zwischen 86 % und 94 % (Otto et al. 2002, Van Everbroeck et al. 2003, Sanchez-Juan et al. 2006). Bei der Analyse innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese zeigt sich mit 93 % der Apo-E4-Träger und 91 % der Apo-E4-Nicht-Träger kein signifikanter Unterschied (p=1,0). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese präsentieren sich die Anteile der Patienten, die den cut-off-Wert von >1300 pg/ml erreicht haben, mit 80 % bei den Apo-E4-Trägern und 90 % bei den Apo-E4-Nicht-Trägern ebenfalls nicht signifikant (p=0,197).

Auffällig ist eine größere Abweichung bei den Medianwerten. So liegt der Median bei den Apo-E4-Trägern mit positiver FA mit 6333 pg/ml deutlich höher als bei den Apo-E4-Trägern mit leerer FA mit 3692 pg/ml. Anzumerken ist jedoch, dass ähnlich hohe Tau-Werte zwischen 5776 pg/ml und 7390 pg/ml auch in einer Studie von Varges und Kollegen gemessen wurden (Varges et al. 2011). Die Anteile von Apo-E4-Trägern mit positiver FA, die den cut-off-Wert erreicht haben, variieren mit 93 %, verglichen zu 80 % der Apo-E4-Träger mit leerer FA, nicht signifikant voneinander (p=0,396). Die Medianwerte bei den Apo-E4-Nicht-Trägern sowohl in der Gruppe der Patienten mit positiver FA mit 4428 pg/ml, als auch in der Gruppe mit leerer FA mit 4742 pg/ml sind etwa gleich hoch.

#### 4.4.2.4 Amyloid-ß 1-40

Das Amyloid-ß 1-40, welches wie auch das Amyloid-ß 1-42 als Amyloidpeptid bei der Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins entsteht, zeigt eine ähnliche Verteilung der Mittelwerte, wie in der Literatur beschrieben. Sowohl die Mittelwerte innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese zeigten sich mit 4037,3 pg/ml bei den Apo-E4-Trägern und 4689,8 pg/ml bei den Nicht-Trägern ähnlich verteilt wie in der Gruppe der

Patienten mit leerer Familienanamnese mit 4531,4 pg/ml bei den Apo-E4-Trägern und 4406,1 pg/ml bei den Nicht-Trägern. Varges und Kollegen haben Mittelwerte von 4196,6 pg/ml bei den Patienten ohne ein Apo-E4-Allel gemessen und Mittelwerte von 4494,8 pg/ml bei CJD Patienten mit einem Apo-E4-Allel bzw. 4719,8 pg/ml bei Patienten mit zwei Apo-E4-Allelen (Varges et al. 2011). Andere Studien, die sich mit der Konzentration von Amyloid-ß 1-40 bei CJD-Patienten beschäftigen, lagen zum Zeitpunkt der Analysen nicht vor, sodass sich in dieser Arbeit bei dem Vergleich mit Literaturangaben auf die oben erwähnte Studie beschränkt werden muss. Anzumerken ist, dass bei der Studie von Varges und Kollegen mit n=240 ein erheblich größeres Kollektiv bei der Untersuchung des Amyloid-ß 1-40 vorlag als in der vorliegenden Studie mit Kollektiven von n=11 innerhalb der Gruppe der Apo-E4-Nicht-Träger mit positiver Familienanamnese und n=51 bei den Patienten mit negativem Apo-E4-Trägerstatus und leerer FA.

#### 4.4.2.5 Amyloid-ß 1-42

Wie bereits im Kapitel 4.3.1.5 erwähnt, kann ein erniedrigtes Amyloid-ß 1-42 im Liquor sowohl bei Personen, die an einem Morbus Alzheimer erkrankt sind, nachgewiesen werden (Galasko et al. 1998, Tapiola et al. 2000, Morris et al. 2010, Verghese et al. 2011), als auch bei CJD-Patienten (Kapaki et al. 2001, Wiltfang et al. 2003, Verghese et al. 2011, Varges et al. 2011). Ähnlich wie in Kapitel 4.3.1.5, zeigten sich bei der Analyse unter Einbeziehung der Familienanamnese innerhalb beider Gruppen (positive und leere FA) jeweils deutliche Unterschiede zwischen den Apo-E4-Trägern und Nicht-Trägern bezüglich der Anteile, die den cut-off-Wert von <450 pg/ml erreicht haben. Innerhalb der Gruppe mit positiver Familienanamnese war der Anteil mit 92 % Apo-E4-Trägern signifikant größer als mit 46 % bei den Nicht-Trägern (p=0,032). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit leerer Familienanamnese zeigte sich ein ähnliches, wenn auch sich nicht signifikant unterscheidendes Verteilungsmuster mit 81 % Apo-E4-Trägern und 66 % Apo-E4-Nicht-Trägern (p=0,277). Diese Ergebnisse lassen sich gut in Einklang mit den Ergebnissen von Varges und Kollegen bringen, die ebenfalls einen signifikant niedrigeren Liquorwert von Amyloid-ß 1-42 bei Patienten mit mindestens einem Apo-E4-Allel fanden (Varges et al. 2011). Vergleicht man in der vorliegenden Arbeit innerhalb der Gruppe der Apo-E4-Träger die Anteile zwischen den Patienten mit positiver FA und leerer FA, so ergibt sich mit 92 % bei den Apo-E4-Allel-Trägern mit positiver FA ein nur geringfügig größerer Anteil als mit 81 % bei den Apo-E4-Trägern mit leerer FA (p=0,630). Auch wenn sich in der vorliegenden Arbeit somit ein etwas größerer Anteil von Apo-E4-Trägern mit positiver Familienanamnese

hinsichtlich des Erreichens des cut-off-Wertes im Vergleich zu Apo-E4-Trägern mit leerer FA ergibt, fällt es schwer hieraus eindeutige Rückschlüsse auf Amyloid-ß 1-42 Konzentrationen in Abhängigkeit von der Familienanamnese vorzunehmen, da die statistische Aussagefähigkeit bei den jeweils kleinen Gruppen (n=12 bei den Apo-E4-Trägern mit positiver FA und n=21 bei den Apo-E4-Trägern mit leerer FA) nur begrenzt ist.

### 4.4.3 Abhängigkeit der cMRT von der Familienanamnese

Bei der Betrachtung der Abhängigkeit der MRT von der Familienanamnese, fällt im Allgemeinen auf, dass sowohl innerhalb der Fall- als auch innerhalb der Vergleichsgruppe jeweils ein größerer, wenn auch nicht signifikanter Anteil der Patienten beider Gruppen mit positiver Familienanamnese ein für eine CJD typische MRT aufweist (Apo-E4-Träger 80 %, Nicht-Träger: 78 %), als bei Patienten beider Gruppen mit einer leeren Familienanamnese (Apo-E4-Träger: 68 %, Nicht-Träger: 75 %). Analog zu dem häufigeren Auftreten eines typischen MRT-Befundes bei den Patienten beider Gruppen mit positiver FA zeigt sich, dass jeweils mehr Patienten beider Gruppen mit leerer FA ein für eine CJD nicht-typischen Befund aufweisen (Leere FA: Apo-E4-Träger: 32 %, Nicht-Träger: 25 %. Positive FA: Apo-E4-Träger: 20 %, Nicht-Träger 22 %). Bei der Einteilung in CJD typische/nicht- typische MRT gelten die Klassifikationskriterien, die bereits im Kapitel 2.1 ausführlich beschrieben wurden (Hyperintensitäten im Nucleus caudatus und Putamen oder in mindestens 2 kortikalen Regionen (temporal – parietal – okzipital) in der MRT-Wichtung DWI oder FLAIR).

Diese Ergebnisse könnten, trotz der fehlenden Signifikanz in den Analysen und der teilweise mit nur 15 Patienten (Subgruppe positive Familienanamnese bei den Apo-E4-Trägern) relativ kleinen Fallzahlen, die Aussage zulassen, dass man, unabhängig vom Apo-E4-Trägerstatus, bei CJD-Patienten mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich einer Parkinson- oder Demenz-Erkrankung, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einen, für eine CJD typischen MRT-Befund erwarten könnte, als bei Patienten mit einer leeren Familienanamnese in der Vorgeschichte.

Wenn man die einzelnen MRT-Befunde weiter hinsichtlich der zerebralen Areale, in denen Signalhyperintensitäten beschrieben wurden, aufteilt, fällt auf, dass die Hyperintensitäten sowohl innerhalb des Kortex als auch innerhalb der Basalganglien und des Thalamus bei der Gruppe der Apo-E4-Träger häufiger bei jenen Patienten gesehen wurden, die eine leere Familienanamnese aufweisen als bei den Patienten mit positiver Familienanamnese. Dies erscheint auffällig, da im ersten Abschnitt dieses Kapitels von einem größeren Anteil der als

positiv für eine CJD zu wertenden MRT-Befunde bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese berichtet wurde.

Als Erklärung hierfür kann man das Einbeziehen von Hyperintensitäten in diese Analyse nennen, selbst wenn diese nicht für die Einstufung der MRT als CJD typisch oder untypisch fungieren (WHO 1998, Zerr et al. 2000a, Zerr et al. 2009). Ein entsprechendes Beispiel ist ein Patient, der zwar einen für die CJD untypischen MRT-Befund aufweist, weil er nicht die mindestens 2 Hyperintensitäten der Basalganglien (NC und Putamen) und/oder die mindestens 2 kortikalen Hyperintensitäten (okzipital-temporal-parietal) aufweist, dafür aber Hyperintensitäten in der Region der Insula und des Frontallappens.

Auch innerhalb der Vergleichsgruppe lässt sich ein ähnlicher Trend wie bei der Fallgruppe mit einem Überwiegen der Hyperintensitäten innerhalb der Patienten mit leerer Familienanamnese feststellen. Lediglich bei den Hyperintensitäten innerhalb der Basalganglien gibt es einen größeren Anteil von CJD-Patienten zu verzeichnen, die eine positive Familienanamnese aufweisen als die mit leerer FA (78 % Nicht-Träger mit positiver FA vs. 67 % Nicht-Träger mit leerer FA).

# 5. Zusammenfassung

Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, deren Auslöser bislang noch nicht abschließend ausgemacht werden konnte, stellt die häufigste Form der humanen Prionerkrankungen dar.

Hinsichtlich der Diagnosestellung einer sCJD werden die verschiedenen Diagnosekriterien der WHO herangezogen. Die Klassifikation in *sichere*, *wahrscheinliche* oder *mögliche* Formen sowie in *andere Erkrankungen* erfolgt durch die Evaluation der vorliegenden klinischen sowie zusatzdiagnostischen Befunde. Im Jahr 2009 ist die zerebrale MRT als Zusatzdiagnostik in die Diagnosekriterien aufgenommen worden. Demnach wird eine MRT-Untersuchung bei Auftreten von Hyperintensitäten in mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal – parietal – okzipital) und/oder im Nucleus caudatus und Putamen in der FLAIR- und/oder DWI-Wichtung als CJD-typisch eingestuft.

In verschiedenen Studien wurde bereits der Apolipoprotein ε4-Genotyp als möglicher Risikofaktor für das Auftreten einer sCJD diskutiert, er konnte sich jedoch in Zusammenschau aller Studien nicht als eindeutiger Risikofaktor abgrenzen.

Im Zeitraum von 1993 bis November 2011 wurden dem Nationalen Referenzzentrum 168 Patienten gemeldet, bei denen eine Bestimmung des Apolipoproteins ε erfolgte und für die ein standardisiertes MRT-Protokoll bezüglich zerebraler Hyperintensitäten angefertigt wurde. Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit bestand darin, die Unterschiede in den Befunden von MRT-Untersuchungen bei CJD-Patienten mit einer homo- oder heterozygoten Trägerschaft für das Apo-E4-Allel in Gegenüberstellung zu einer Vergleichsgruppe aus Apo-E4-Nicht-Trägern herauszuarbeiten. Hierbei sollte darauf geachtet werden, in welchen Bereichen des Gehirns Signalveränderungen in Form von Hyperintensitäten auftreten und ob diese vom Verteilungsmuster der Nicht-Träger abweichen. Außerdem sollten bestimmte Charakteristika der Liquordiagnostik von Patienten mit einem Apo-E4-Genotyp herausgearbeitet und mit denen einer Vergleichsgruppe aus Apo-E4-Nicht-Trägern sowie mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Familienanamnese der Patientenkollektive erhoben, und es wurde herausgearbeitet, inwieweit eine für eine Demenz-Erkrankung oder Parkinson-Erkrankung positive Familienanamnese Einfluss auf die Signalveränderungen in der kernspintomographischen Untersuchung beziehungsweise auf Zusatzuntersuchungen im Rahmen der Liquorparamter hat.

Das mediane Erkrankungsalter mit 68 Jahren sowie die Krankheitsdauer von 6 Monaten stimmen bei den Apo-E4-Trägern mit den Ergebnissen der Vergleichskohorte der vorliegenden Arbeit sowie mit bereits publizierten Ergebnissen aus der Literatur überein.

Innerhalb der Gruppe der Apo-E4-Träger wiesen die Proteine 14-3-3 in der Liquordiagnostik die höchste Sensitivität mit 92 % auf, gefolgt von dem Protein S100b, dem Amyloid-ß 1-42 und dem Tau-Protein (jeweils 85 %). Die MRT reihte sich mit einer Sensitivität von 73 % dahinter ein, zeigte damit jedoch eine etwa gleiche diagnostische Wertigkeit, wie in bereits publizierten Studien beschrieben, mit Sensitivitäten zwischen 63 % und 91 %.

Verglichen mit der Gruppe der Patienten mit negativem Apo-E4-Trägerstatus, zeigten sich in Bezug auf die Untersuchung der Liquorparameter keine großen Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Apo-E4-Trägern und den Nicht-Trägern konnte in der vorliegenden Arbeit einzig bei der Untersuchung des Amyloid-ß 1-42 gesehen werden. Hier wiesen die Apo-E4-Träger signifikant geringere Aß 1-42-Werte (Sensitivität bei 85 %) im Vergleich zu den Nicht-Trägern (Sensitivität bei 63 %) auf.

Die Bereiche des Gehirns, die in der MRT bei den Apo-E4-Trägern am häufigsten Signalhyperintensitäten zeigten, waren mit jeweils 71 % die kortikalen Regionen sowie die Basalganglien. Bei einem Anteil von 17 % zeigte sich der Thalamus betroffen und bei einem Anteil von 7 % wurden im Zerebellum Signalveränderungen gesehen. Festzustellen ist, dass sich die MRT-Befunde hinsichtlich Hyperintensitäten sowohl innerhalb der Basalganglien als auch in den kortikalen Hirnregionen bei CJD-Patienten, die entweder ein oder zwei Apo-E4-Allele tragen, nicht wesentlich von CJD-Patienten unterscheiden, die Apo-E4-Nicht-Träger sind.

Unter Einbeziehung der Familienanamnese hinsichtlich des Vorliegens einer Demenz- oder Parkinson-Erkrankung konnten bei der Untersuchung der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten mit positiver und denen mit leerer Familienanamnese gesehen werden. Dies lässt sich auch für die Analyse der Liquorparameter hervorheben.

In Bezug auf die Auffälligkeiten in der MRT bei sCJD-Patienten mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung oder eines Morbus Parkinson lässt sich festhalten, dass sich in dieser Gruppe (sowohl innerhalb der Apo-E4-Träger als auch innerhalb der Nicht-Träger) bei einem größeren Anteil ein für eine CJD typischer MRT-Befund nachweisen lässt, auch wenn sich diese Ergebnisse als nicht signifikant präsentieren.

# 6. Anhang

## C J D / MRI

Nr. _____

Examination dates: MRI 1_____ MRI 2_____

Quality of scan (1= excellent; 6 = poor) _____
(5 and 6 means exclusion from the study)

Signal increase *(please mark available sequence))*:

| 1. Cortex | T2 | Flair | PD | DWI | **R** >/</= **L** |
|---|---|---|---|---|---|
| frontal: | O | O | O | O | O __ O |
| cing. gyr: | O | O | O | O | O __ O |
| parietal: | O | O | O | O | O __ O |
| temporal: | O | O | O | O | O __ O |
| insula: | O | O | O | O | O __ O |
| occipital: | O | O | O | O | O __ O |
| Hippoc. | O | O | O | O | O __ O |
| White mat. | O | O | O | O | O __ O |
| 2. Basal ganglia | | | | | |
| Pallidum: | O | O | O | O | O __ O |
| Putamen: | O | O | O | O | O __ O |
| Caudate | O | O | O | O | O __ O |
| 3. Thalamus | | | | | |
| AL nuclei: | O | O | O | O | O __ O |
| DM nuclei: | O | O | O | O | O __ O |
| Pulvinar: | O | O | O | O | O __ O |
| Hockey stick: | O | O | O | O | O __ O |
| Pulvinar sign: | O | O | O | O | O __ O |
| 4. Cerebellum: | O | O | O | O | O __ O |

5. Atrophy
global
focal (where? _____)
none

# 7. Literaturverzeichnis

**Aarsland D**, Zaccai J, Brayne C (2005): A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 20, 1255-1263

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

**Alper T**, Cramp W, Haig D, Clarke M (1967): Does the Agent of Scrapie Replicate without Nucleic Acid? Nature 214, 764-766

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

**Amouyel P**, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL (1994): The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. Lancet 344, 1315-1318

**Appleby BS**, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV (2009): Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease variants. Arch Neurol 66, 208-215

**Arendt T** (2009): Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 118, 167-179

**Armstrong RA**, Lantos PL, Cairns NJ (2002): Spatial patterns of the vacuolation in subcortical white matter in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD).Clin Neuropathol 21, 284-288

**Bahl JM**, Heegaard NH, Falkenhorst G, Laursen H, Høgenhaven H, Mølbak K, Jespersgaard C, Hougs L, Waldemar G, Johannsen P, Christiansen M (2009): The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 30, 1834-1841

**Bainbridge J**, Walker KB (2005): The normal cellular form of prion protein modulates T-cell responses. Immunol Lett 96, 147-150

**Bamborschke S**, Pettereit HF, Nolden S: Supplementäre Aktivierungs- und Destruktionsmarker. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik 2. Auflage; De Gruyter, Berlin 2005, 249-285

**Barnes D**, Yaffe K (2011): The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol 10, 819-828

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

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

**Boesenberg C**, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Krasnianski A, Stoeck K, Varges D, Windl O et al. (2005): Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 58, 533-543

**Boesenberg-Grosse C**, Schulz-Schaeffer WJ, Bodemer M, Ciesielczyk B, Meissner B, Krasnianski A, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Eigenbrod S et al. (2006): Brain-derived proteins in the CSF: do they correlate with brain pathology in CJD? BMC Neurol 6, 35

**Bolton DC**, McKinley MP, Prusiner SB (1984): Molecular characteristics of the major scrapie prion protein. Biochemistry 23, 5898-5906

**Bozluolcay M**, Elmali AD, Menku SF, Zeydan B, Benbir G, Delil S, Yeni N (2014): Magnetic resonance imaging findings in probable Creutzfeld-Jacob disease: comparison with electroencephalography and cerebrospinal fluid characteristics. Acta Radiol Short Rep 3, 1-4

**Brandel JP**, Heath CA, Head MW, Levavasseur E, Knight R, Laplanche JL, Langeveld JP, Ironside JW, Hauw JJ, Mackenzie J et al. (2009): Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain. Ann Neurol 65, 249-256

**Breithaupt M**: Magnetresonanztomographie bei Patienten mit der E200K- und V210I-Mutation. Med. Diss. Göttingen 2014

**Brown DR**, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, von Bohlen A, Schulz-Schaeffer W et al. (1997a): The cellular prion protein binds copper *in vivo*. Nature 390, 684-687

**Brown DR**, Schulz-Schaeffer WJ, Schmidt B, Kretzschmar HA (1997b): Prion Protein-Deficient Cells Show Altered Response to Oxidative Stress Due to Decreased SOD-1 Activity. Exp Neurol 146, 104-112

**Brown P**, Goldfarb LG, Brown WT, Goldgaber D, Rubenstein R, Kascsak RJ, Guiroy DC, Piccardo P, Boellaard JW, Gajdusek DC (1991): Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. Neurology 41, 375-379

**Brown P**, Brandel J, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB (2012): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. Emerg Infect Dis 18, 901-907

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

**Burns A**, Iliffe S (2009): Alzheimer’s disease. BMJ 338, 467-471

**Calero O**, Bullido MJ, Clarimón J, Frank-García A, Martínez-Martín P, Lleó A, Rey MJ, Rábano A, Blesa R, Gómez-Isla T et al.(2011): Genetic Cross-Interaction between APOE and PRNP in Sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Diseases. PLoS ONE 6, e22090

**Caobelli F**, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP (2015): The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. J Neuroimaging 25, 2-13

**Carswell C**, Thompson A, Lukic A, Stevens J, Rudge P, Mead S, Collinge J, Hyare H (2012): MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. BMC Neurol 12, 153

**Castellani RJ**, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, Capellari S, Pastore M, Rahbar MH, Chen SG, Gambetti P (2004): Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 63, 436-442

**Caverzasi E**, Mandell M, DeArmond S, Hess C, VitaliP, Papinutto N, Oehler A, Miller B, Lobach I, Bastianello S et al. (2014): White matter involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 137, 3339-3354.

**Center for Disease Control and Prevention (2010)**: CDC`s Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jacob Disease: ww.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html (Stand: 11/2014)

**Cepek L**, Steinacker P, Mollenhauer B, Wiese B, Ciesielczyk B, Bibl M, Wiltfang J, Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA et al. (2005): Follow-Up Investigations of Tau Protein and S-100B Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 19, 376-382

**Chesebro B**, Race R, Wehrly K, Nishio J, Bloom M, Lechner D, Bergstrom S, Robbins K, Mayer L, Keith JM et al. (1985): Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. Nature 315, 331-333

**Chiarini LB** Freitas AR, Zanata SM, Brentani RR, Martins VR, Linden R (2002): Cellular prion protein transduces neuroprotective signals. EMBO J 21, 3317-3326

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

**Collie DA**, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester A, Knight R, Will RG (2001): MRI of Creutzfeldt–Jakob Disease: Imaging Features and Recommended MRI Protocol. Clin Radiol 56, 726-739

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

**Collinge J**, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF (1996): Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 383, 685-690

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

**Corder EH**, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer’s disease in late onset families. Science 261, 921-923

**Creutzfeldt H (1920)**: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung der Zentralnervensystems. Z Ges Neurol Psychiatr 57, 1-18

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

**Davidson Y**, Gibbons L, Purandare N, Byrne J, Hardicre J, Wren J, Payton A, Pendleton N, Horan M, Burns A, Mann DM. (2006): Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in vascular dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 22, 15-19

**Emre M** (2003): Dementia associated with Parkinson`s disease. Lancet Neurol 2, 229-237

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

**Fu H**, Subramanian RR, Masters SC (2000): 14-3-3 Proteins: Structure, Function, and Regulation. Annu Rev Pharmacol Toxicol 40, 617-647

**Gacia M**, Safranow K, Styczynska M, Jakubowska K, Peplonska B, Chodakowska-Zebrowska M, Przekop I, Slowik A, Golanska E, Hulas-Bigoszewska K et al. (2006): Prion protein gene M129 allele is a risk factor for Alzheimer`s disease. J Neural Transm 113, 1747-1751

**Gao J**, Huang X, Park Y, Liu R, Hollenbeck A, Schatzkin A, Mailman R, Chen H (2011): Apolipoprotein E genotypes and the risk of Parkinson disease. Neurobiol Aging 32, 2106.e1-2106.e6

**Gajdusek DC**, Zigas V (1957): Degenerative Disease of the Central Nervous System in New Guinea. N Engl J Med 257, 974-978

**Gajdusek DC**, Zigas V (1959): Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. Am J Med 26, 442-469

**Galasko D**, Chang L, Motter R, Clark CM, Kaye J, Knopman D, Thomas R, Kholodenko D, Schenk D, Lieberburg I et al. (1998): High Cerebrospinal Fluid Tau and Low Amyloid β42 Levels in the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Relation to Apolipoprotein E Genotype. Arch Neurol 55, 937-945

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

**Genetikzentrum:** http://www.genetikzentrum.de/diagnostik/alzheimer.apoe.shtml; Zugriff am 23.01.2014

**Gerstmann J**, Sträussler E, Scheinker I (1935): Über eine eigenartige hereditär –familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen Alterns. Z Neurol 154, 736

**Gertz HJ**, Henkes H, Cervos-Navarro J (1988): Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. Neurology 38, 1481-1482

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

**Golanska E**, Hulas-Bigoszewska K, Sieruta M, Zawlik I, Witusik M, Gresner SM, Sobow T, Styezynska M, Peplonska B, Barcikowska M et al. (2009): Earlier onset of Alzheimer`s disease: risk polymorphisms within PRNP, PRND, CYP46, and APOE genes. J Alzheimers Dis 17, 359-368

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

**Green A**, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Heinemann U et al. (2007): CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. Eur J Neurol 14, 121-124

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

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

**Haïk S**, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, Marsault C (2002): Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. Neurology 58, 148-149

**Hamaguchi T**, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K et al. (2005): Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 64, 643-648

**Hardy JA**, Higgins GA (1992): Alzheimer`s disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 256, 184-185

**Hardy JA**, Selkoe DJ (2002): The amyloid hypothesis of Alzheimer`s disease: Progress and problems on the road to therapeutics. Science 297, 353-356

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

**Hely MA**, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008): The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord 23, 837-844

**Hill AF**, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P (1997): The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature 389, 448-450, 526

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

**Hsiao K**, Meiner Z, Kahana E, Cass C, Kahana I, Avrahami D, Scarlato G, Abramsky O, Prusiner SB, Gabizon R (1991): Mutation of the Prion Protein in Libyan Jews with Creutzfeldt–Jakob Disease. N Engl J Med 324, 1091-1097

**Hsich G**, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG (1996): The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies. N Engl J Med 335, 924-930

**Huang X**, Chen P, Kaufer D, Tröster AI, Poole C (2006): Apolipoprotein E and Dementia in Parkinson Disease: a meta-analysis. Arch Neurol 63, 189

**Ironside JW**, Head MW (2004): Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Curr Top Microbiol Immunol 284, 133-159

**Ironside JW**, Knight RSG, Head MW: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickson D, Weller R (Hrsg.): Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders 2. Auflage; Wiley-Blackwell, Oxford 2011, 381-386

**Jakob A (1921)**: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (spastische Pseudosklerose-Enzephalopathie mit dissiminierten Degenerationsherden). Z Ges Neurol Psychiatr 64, 147-228

**Kallenberg K.,** Schulz-Schaeffer W.J., Jastrowd U., Poser S., Meissner B., Tschampa H.J., Zerr I., Knauth M (2006): Creutzfeldt-Jakob Disease: Comparative Analysis of MR Imaging Sequences. Am J Neuroradiol 27, 1459-1462

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

**Khosravani H,** Zhang Y, Tsutsui S, Hameed S, Altier C, Hamid J, Chen L, Villemaire M, Ali Z, Jirik FR et al. (2008): Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors. J Cell Biol 131, 551-565

**Klawans HL**, Cohen MM (1970): Diseases of the extrapyramidal system. Dis Mon 2, 1–52

**Konsensus-Statement Parkinson-Demenz**. Konsensus-Meeting 13.01.2005, Wien. Clinicum Sonderausgabe April 2005, 3-8 [http://medizin-akademie.at/wp-content/uploads/2014/06/konsensus_Parkinson.pdf]

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

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

**Krasnianski A**, von Ahsen N, Heinemann U, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Armstrong VW, Zerr I (2009): Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. Neurobiol Aging 30, 615-621

**Kretzschmar HA** (1993): Neuropathology of human prion disease (spongiform encephalopathies). Dev Biol Stand 80, 71-90

**Kretzschmar HA,** Feiden W (2002): Prionkrankheiten des Menschen. Pathologe 23, 241-251

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

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

**Lamb H**, Christie J, Singleton AB, Leake A, Perry RH, Ince PG, Mckeith IG, Melton LM, Edwardson JA, Morris CM (1998): Apolipoprotein E and alpha-1 antichymotrypsin polymorphism genotyping in Alzheimers disease and in dementia with Lewy bodies Distinctions between diseases. Neurology 50, 388-391

**Lass-Flörl C**, Heller I, Mayr A (2011): Hygienemaßnahmen bei Creutzfeldt-Jakob Erkrankungen. Wien klin Mag 14, 38-40

**Lindsay J**, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I (2002): Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol 156, 445-453

**Lodi R**, Parchi P, Tonon C, Manners D, Capellari S, Strammiello R, Rinaldi R, Testa C, Malucelli E, Mostacci B et al. (2009): Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Brain 132, 2669-2679

**Mabbott NA**, Brown KL, Manson J, Bruce ME (1997): T-lymphocyte activation and the cellular form of the prion protein. Immunology 92, 161-165

**Mahley RW** (1988): Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 240, 622-630

**Mahley RW**, Rall SC Jr (2000): Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet 1, 507-537

**Martindale J**, Geschwind MD, Armond S de, Young G, Dillon WP, Henry R, Uyehara-Lock JH, Gaskin DA, Miller BL (2003): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking variant Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 60, 767-770

**Masters CL**, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985): Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci 85, 4245-4249

**Mayeux R** (2003): Epidemiology of neurodegeneration. Annu Rev Neurosci 26, 81-104

**Medori R**, Tritschler H, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, Xue R, Leal S, Montagna P, Cortelli P et al. (1992): Fatal Familial Insomnia, a Prion Disease with a Mutation at Codon 178 of the Prion Protein Gene. N Engl J Med 326, 444-449

**Meissner B**, Kortner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schroter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA et al. (2004): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Magnetic resonance imaging and clinical findings. Neurology 63, 450-456

**Meissner B**, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges D, Bosenberg C, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ et al. (2005): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. Neurology 65, 1544-1550

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

**Meissner B**, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH et al. (2009): MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 72, 1994-2001

**Meyer RK**, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB (1986): Seperation and properties of cellular and scrapie prion proteins. Proc Natl Sci 83, 2310-2314

**Mollenhauer B**, Trenkwalder C, von Ahsen N, Bibl M, Steinacker P, Brechlin P, Schindehuelte J, Poser S, Wiltfang J, Otto M (2006): Betamyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson`s disease dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 22, 200-208

**Morris JC**, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA (2010): APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. Ann Neurol. 67, 122-131

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

**Namba Y**, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K (1991): Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res 541, 163-166

**NCJDRSU** (The National CJD Research and Surveillance Unit): http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/worldfigs; Zugriff 11/2013

**NRZ Göttingen:** http://www.cjd-goettingen.de/CJK_in_Deutschland; Zugriff 12/2013

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

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

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

**Pankratz N**, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally P, Foroud T, Nichols W (2006): Presence of APOE4-Allel results in significantly earlier onset of Parkinsons disease and a higher risk of dementia. Mov Disord 21, 45-49

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

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

**Parchi P**, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld, Jan PM, Ladogana A, Zerr I, Roncaroli F, Cras P et al. (2009): Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification. Acta Neuropathol 118, 659-671

**Parkin ET**, Watt NT, Hussain I, Eckman EA, Eckman CB, Manson JC, Baybutt HN, Turner AJ, Hooper NM (2007): Cellular prion protein regulates β-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein. Proc. Natl. Acad. Sci 104, 11062-11067.

**Parkinson-Gesellschaft** 2014: http://www.parkinson-gesellschaft.de/die-dpg/morbus-parkinson.html, Stand: 03.03.2014

**Pedersen NS**, Smith E (2002): Prion diseases: Epidemiology in man. APMIS 110, 14-22

**Petzold GC**, Westner I, Bohner G, Einhäupl KM, Kretzschmar HA, Valdueza JM (2004): False-positive pulvinar sign on MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 62, 1235-1236

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

**Poirier J**, Bertrand P, Kogan S, Gauthier S, Davignon J, Bouthillier D (1993): Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. Lancet 342, 697-699

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

**Prince JA**, Zetterberg H, Andreasen N, Marcusson J, Blennow K (2004): APOE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of Abeta42. Neurology 62, 2116-2118

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

**Prusiner S B** (1998): Prions. Proc Natl Acad Sci 95, 13363-13383

**Prusiner SB**, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE (1984): Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. Cell 38, 127-134

**Puoti G**, Giaccone G, Rossi G, Canciani B, Bugiani O, Tagliavini F (1999): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Co-occurrence of different types of $PrP^{Sc}$ in the same brain. Neurology 53, 2173

**Ravipatia V**, Mask-Bulla L, Halea E, Miller B (2013): Pulvinar Sign in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Exploring the Diagnostic Modalities of Prion Diseases. J Med Cases 4, 765-768

**Riemenschneider M**, Diehl J, Müller U, Förstl H, Kurz A (2002): Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72, 639-641

**Riemenschneider M**, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Förstl H, Kurz A (2003): Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt–Jakob disease from other dementias. Mol Psychiatry 8, 343-347

**Risacher SL**, Saykin AJ (2013): Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia. Semin Neurol 33, 386-416

**Ruegger J**, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, Glatzel M, Hess K, Eckert T (2009): A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. BMC Public Health 9, 18

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

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

**Satoh K**, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H et al. (2007): Total Tau Protein in Cerebrospinal Fluid and Diffusion-Weighted MRI as an Early Diagnostic Marker for Creutzfeldt-Jakob Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 24, 207-212

**Saunders AM**, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan, Alberts MJ et al. (1993): Association of apolipoprotein E allele ϵ4 with late - onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 43, 1467

**Schaarschmidt H**, Prange HW, Reiber H (1994): Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. Stroke 25, 558-565

**Schoch G**, Seeger H, Bogousslavsky J, Tolnay M, Janzer RC, Aguzzi A, Glatzel M (2006): Analysis of Prion Strains by PrPSc Profiling in Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease. Plos Med 3, e14

**Schröter A**, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000): Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol 57, 1751

**Schulz-Schaeffer WJ**, Tschöke S, Kranefuss N, Dröse W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretzschmar HA (2000): The Paraffin-Embedded Tissue Blot Detects PrPSc Early in the Incubation Time in Prion Diseases. Am J Pathol 156, 51-56

**Shankar GM**, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA et al. (2008): Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer`s brains impair synaptic plasticity and memory. Nat Med 14, 837-842

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

**Singh NK**, Banerjee BD, Bala K, Basu M, Chhillar N (2014): Gene-Gene and Gene-Environment Interaction on the Risk of Parkinson's Disease. Curr Aging Sci 7, 101-109

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

**Stahl N,** Borchelt DR, Hsiao K, Prusiner SB (1987): Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. Cell 51, 229-240

**Storch-Hagenlocher B**, Reiber H, Wildemann B, Otto M: Liquordiagnostik. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg.): Neurologische Labordiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 70-88

**Strittmatter WJ**, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993): Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci 90, 1977-1981

**Tanner CM**, Goldman SM (1996): Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin 14, 317-35

**Tanner CM,** Goldman SM, Ross GW, Grate SJ (2014): The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. Alzheimers Dement. 10, 213-225

**Tapiola T**, Pirttilä T, Mehta PD, Alafuzoff I, Lehtovirta M, Soininen H (2000): Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1-42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 21, 735-740

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

**Tschampa HJ**, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Meissner B, Knauth M, Urbach H, Zerr I (2007): Pattern of Cortical Changes in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Am J Neuroradiol 28, 1114-1118

**Uchino A**, Yoshinaga M, Shiokawa O, Hata H, Ohno M (1991): Serial MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. Neuroradiology 33, 364-367

**UCSF** (2007): Criteria for probable sporadic Jakob-Creutzfeldt Disease: UCSF memory and aging center. Available from: http://memory.ucsf.edu/cjd/medical/cjddiagnosis/criteria/single; Zugriff 11/2014

**Urbach H**, Tschampa H: Spongiforme Encephalopathies. In: Hähnel S (Hrsg.): Inflammatory Diseases of the Brain, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009, 113-123

**Uterman G** (1987): Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. Am Heart J 113, 433-440

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

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

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

**Van Duijn CM**, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, Zerr I, Silva R de, Wientjens D, Brandel J, Weber T, Bonavita V, Zeidler M et al. (1998): Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative. Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Lancet 351, 1081-1085

**Varges D**, Jung K, Gawinecka J, Heinemann U, Schmitz M, von Ahsen N, Krasnianski A, Armstrong VW, Zerr I (2011): Amyloid-β 1-42 levels are modified by apolipoprotein E ε4 in Creutzfeldt-Jakob disease in a similar manner as in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 23, 717-726

**Verghese PB**, Castellano JM, Holtzman DM (2011): Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. Lancet Neurol 10, 241-252

**Vitali P**, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD (2011): Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. Neurology 76, 1711-1719

**Wang G**, Gao C, Shi Q, Zhou W, Chen J, Dong C, Shi S, Wang X, Wei Y, Jiang H et al. (2010): Elevated Levels of Tau Protein in Cerebrospinal Fluid of Patients With Probable Creutzfeldt-Jakob Disease. Am J Med Sci 340, 291-295

**Wei Y**, Tang Y, He W, Qu Z, Zeng J, Qin C (2013): APOE gene polymorphisms and susceptibility to Creutzfeldt–Jakob disease. J Clin Neurosci 21, 390-394

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

**WHO** (2014): http://www.who.int/topics/creutzfeldtjakob_syndrome/en/, Zugriff am 03.01.2014

**Will RG**, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG (1996): A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 347, 921-925

**Will RG**, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, Silva R de, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I et al. (1998): Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six european countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. Ann Neurol 43, 763-767

**Williams-Gray CH**, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, Barker RA (2009): Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. J Neurol 256, 493-498.

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

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

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

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

**Zerr I**: Methods for the Clinical Doagnosis of Human Prion Disease. In: Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.): Prions in Humans and Animals; De Gruyter, Berlin 2001, 363-381

**Zerr I**, Poser S (2002): Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. APMIS 110, 88-98

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

**Zerr I**, Helmhold M, Poser S, Armstrong VW, Weber T (1996): Apolipoprotein E phenotype frequency and cerebrospinal fluid concentration are not associated with Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 53, 1233-1238.

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

**Zerr I**, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schroter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ et al. (2000b): Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. Ann Neurol 48, 323-329

**Zerr I**, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A et al. (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 132, 2659-2668

# 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT-Aufnahme eines Patienten mit sCJD in der FLAIR-Wichtung mit hyperintensen Basal-ganglien (gemeinsame Abbildung des NRZ Göttingen) ..... 13

Abbildung 2: MRT-Aufnahme eines Patienten mit sCJD in der DWI-Wichtung mit hyperintensen Basal-ganglien (gemeinsame Abbildung des NRZ Göttingen) ..... 13

Abbildung 3: Altersverteilung des Fall- und des Vergleichskollektivs ..... 28

Abbildung 4: Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung in Bezug auf den Apo-E4-Trägerstatus in Prozent ..... 29

Abbildung 5: Krankheitsdauer in Monaten, gruppiert nach dem Apo-E4-Trägerstatus ..... 30

Abbildung 6: Überlebenszeit im Hinblick auf den Apo-E4-Trägerstatus ..... 31

Abbildung 7: NSE in ng/ml bei der Fall- und Vergleichsgruppe ..... 35

Abbildung 8: Tau-Protein in pg/ml bei der Fall- und Vergleichsgruppe ..... 36

Abbildung 9: P-Tau-Protein in pg/dl bei der Fall- und Vergleichsgruppe ..... 37

Abbildung 10: Amyloid-β 1-40 in pg/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe ..... 38

Abbildung 11: Amyloid-β 1-42 in pg/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe ..... 39

Abbildung 12: Amyloid-β 1-42 in pg/ml aufgeteilt in die Apo-E4-Frequenz ..... 41

Abbildung 13: S100b-Protein in ng/ml bei der Fall- und der Vergleichsgruppe ..... 41

Abbildung 14: Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und der Durchführung der cMRT in Monaten im Vergleich beider Gruppen ..... 44

Abbildung 15: Krankheitsdauer Familienanamnese in Monaten ..... 51

Abbildung 16: NSE in ng/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 54

Abbildung 17: Tau-Protein in pg/ml im Vergleich zwischen positiver und leerer Familienanamnese und unterteilt in den Trägerstatus ..... 55

Abbildung 18: Phospho-Tau-Protein in pg/dl im Vergleich zwischen positiver und leerer Familienanamnese und unterteilt in den Trägerstatus ..... 57

Abbildung 19: Amyloid-ß 1-40 in pg/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 58

Abbildung 20: Amyloid-ß 1-42 in pg/ml im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 59

# 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien der sCJD nach der WHO (1998); Zerr et al. (2000a); Zerr et al. (2009) ..... 21
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung innerhalb der Kollektive ..... 29
Tabelle 3: Patientencharakteristika in der Übersicht ..... 32
Tabelle 4: Prionproteintyp-Verteilung bei dem Fall- und dem Vergleichskollektiv ..... 32
Tabelle 5: Übersicht über die Verteilung der einzelnen Subtypen im Vergleich beider Kollektive ..... 33
Tabelle 6: Polymorphismus des Apo-E in der Fallgruppe und der Vergleichsgruppe ..... 34
Tabelle 7: Proteine 14-3-3 in der Liquoruntersuchung im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 35
Tabelle 8: Die Neuronenspezifische Enolase im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 36
Tabelle 9: Tau-Protein im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 37
Tabelle 10: P-Tau-Protein im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 38
Tabelle 11: Amyloid-β 1-40 im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 38
Tabelle 12: Amyloid-β 1-42 im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 39
Tabelle 13: Cut-off des Amyloid-ß 1-42 aufgeteilt nach Apo-E4-Genotyp in Fall- und Vergleichskohorte ..... 40
Tabelle 14: S100b im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 42
Tabelle 15: Durchgeführte MRT-Sequenzen im Vergleich der Fallgruppe zur Vergleichskohorte ..... 42
Tabelle 16: Klassifikation der cMRT der Fall- und Vergleichsgruppe im Vergleich ..... 43
Tabelle 17: cMRT-Klassifikation der Fall- und Vergleichskohorte im Vergleich hinsichtlich des Polymorphismus am Codon 129 und des Prionproteintyps ..... 43
Tabelle 18: MRT-Befund im Vergleich der Fall- und Vergleichskohorte (Mehrfachnennungen) ..... 45
Tabelle 19: Hyperintensitäten in den einzelnen MRT-Sequenzen beider Gruppen im Vergleich ..... 46
Tabelle 20: Signalhyperintensitäten in der cMRT aufgeteilt in die einzelnen Areale ..... 47
Tabelle 21: Isoliert auftretende Hyperintensitäten in der Fall- und Vergleichsgruppe ..... 48
Tabelle 22: Globale Atrophie und White Matter Lesions der Fall- und Vergleichskohorte im Vergleich ..... 49
Tabelle 23: Verwandtschaftsverhältnis der betroffenen Familienangehörigen mit einer dementiellen oder Parkinson-Erkrankung n= 160 (Mehrfachnennung) ..... 50
Tabelle 24: Vergleich der Familienanamnese bei der Fall- und der Vergleichsgruppe ..... 51
Tabelle 25: Patientencharakteristika der Fall- und Vergleichskohorte in Bezug auf die Familienanamnese (FA), Mehrfachnennung ..... 52

Tabelle 26: Proteine 14-3-3 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 53
Tabelle 27: Neuronenspezifische Enolase im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 55
Tabelle 28: Tau-Protein im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 56
Tabelle 29: P-Tau-Protein im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 57
Tabelle 30: Amyloid-ß 1-40 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 59
Tabelle 31: Amyloid-ß 1-42 im Vergleich zwischen positiver FA und leerer FA und unterteilt in den Trägerstatus ..... 60
Tabelle 32: Darstellung der Familienanamnese bezogen auf die Klassifikation in der cMRT im Vergleich der Fall- zur Vergleichskohorte ..... 60
Tabelle 33: Hyperintensitäten in Abhängigkeit von der Familienanamnese in Bezug auf Demenz- und/oder Parkinson-Erkrankung ..... 61
Tabelle 34: Auftreten isolierter Hyperintensitäten anhand publizierter Studien ..... 75

# Danksagung

Ich danke an dieser Stelle meiner Doktormutter und Leiterin des Göttinger Referenzzentrums für Prionerkrankungen, Frau Professor Dr. I. Zerr, für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die hilfreichen Ideen und Lösungsansätze im Verlauf meiner Promotion.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. D. Varges, die mir stets mit ihren konstruktiven Vorschlägen, ihren Ideen und Anregungen zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen, Frau J. Ehrlich und Frau M. Schneider-Dominco danken, die für mich jederzeit bezüglich administrativer oder organisatorischer Fragestellungen ansprechbar waren.

Mein Dank gilt den medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten des Göttinger Prionreferenzzentrums und hier insbesondere Frau B. Ciesielczyk, die die Liquoruntersuchungen der Proben meiner Studienpatienten sowie die Aufarbeitung von DNA für die nachträgliche Apo-E-Analyse durchführten.

Ich bedanke mich bei den Neuroradiologen, insbesondere bei Herrn Dr. K. Kallenberg, und den Neuropathologen in Göttingen und München, die mir die Ergebnisse zu den neuroradiologischen und neuropathologischen Befunden lieferten.

Ebenfalls danke ich den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Referenzzentrums der Universität Göttingen, insbesondere Frau A. Schütz und Frau C. Ponto, für ihre Mitarbeit und die mir stets entgegengebrachte Kooperation und Hilfsbereitschaft bei Fragestellungen bezüglich der verschiedenen Patientenakten und Patientendaten.

Ein letzter Dank gilt den Mitarbeitern der medizinischen Statistik der Georg-August-Universität Göttingen, die mir mehrfach bei den verschiedenen statistischen Berechnungen und Analysen behilflich waren.