

**Aus der Klinik für Neurologie  
(Prof. Dr. med. I Zerr)  
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen**

**Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis als  
Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von  
Seyma Osmanlioglu  
aus  
Malatya/Türkei**

**Göttingen 2015**

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

**I.      Berichterstatterin: Prof. Dr. Inga Zerr**

**II.     Berichterstatterin: Prof. Dr. Heide Siggelkow**

**III.    Berichterstatterin: Prof. Dr. Margarete Schön**

**Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2016**

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Zu den Anfängen der „Hashimoto-Enzephalopathie“.....	1
1.2 Eine wichtige Differenzialdiagnose der SREAT ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK).....	2
1.3 Neuropsychiatrische Manifestationen bei Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	2
1.4 Die Hashimoto-Thyreoiditis (HT).....	2
1.5 Epidemiologie der SREAT.....	4
1.6 Ätiologiemodelle der SREAT.....	5
1.7 Die Rolle der Schilddrüsenantikörper bei SREAT.....	6
1.8 Klinik und Diagnostik der SREAT.....	7
1.9 Therapie der SREAT.....	9
1.10 Verlauf.....	11
1.11 Differentialdiagnosen der SREAT.....	12
1.12 CJK als Differenzialdiagnose der SREAT.....	12
1.12.1 Diagnostik der CJK.....	14
1.13 Fragestellungen.....	16
2. Methoden.....	18
2.1 Grundlagen.....	18
2.1.1 Die epidemiologische Studie.....	18
2.2 Studiendesign.....	18
2.3 Durchführung.....	19
2.3.1 Datenerhebung.....	19
2.3.2 Klinische Symptomatik.....	19
2.3.3 Krankheitsdauer.....	21
2.3.4 EEG-Befunde.....	22
2.3.5 Liquorbefunde.....	22
2.3.6 Schilddrüsenantikörper.....	22
2.3.7 Schilddrüsenfunktion.....	23
2.3.8 cMRT-Befunde.....	23
2.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	24
2.5 Ethikvotum.....	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Die Studiengruppen.....	25
3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	25
3.3 Krankheitsdauer.....	25
3.4 Schilddrüse.....	26
3.4.1 Schilddrüsenfunktion.....	26
3.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis.....	27
3.4.3 Schilddrüsenantikörper.....	27
3.5 Symptommhäufigkeiten.....	29
3.5.1 Symptommhäufigkeiten zu Krankheitsbeginn.....	29
3.5.2 Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs.....	30
3.6 Befunde im Liquor.....	31
3.6.1 Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden.....	31

3.6.2 14-3-3-Protein .....	32
3.6.3 Tau, $\beta$ A, NSE und S-100.....	33
3.7 EEG .....	34
3.8 Die cMRTs .....	35
3.9 Überprüfung möglicher Korrelationen.....	40
3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	41
4. Diskussion .....	42
4.1 Allgemeines.....	42
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	42
4.3 Schilddrüsenfunktionen.....	43
4.4 Schilddrüsenantikörper.....	44
4.5 Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs.....	46
4.6 Liquorbefunde .....	47
4.6.1 Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden.....	47
4.6.2 14-3-3-Protein .....	48
4.6.3 Tau, $\beta$ A, NSE und S-100.....	49
4.7 EEG .....	49
4.8 Die cMRTs .....	51
4.9 Zusammenfassung und Thesen .....	53
5. Anhang .....	57
5.1 cMRT-Protokoll .....	57
6. Literaturverzeichnis.....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten der Fall- und Kontrollgruppe .....	26
Tabelle 2: Schilddrüsenfunktion .....	27
Tabelle 3: Symptommhäufigkeiten zu Krankheitsbeginn, $p=0,023$ .....	29
Tabelle 4: Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs.....	30
Tabelle 5: Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor.....	32
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität (Vierfelder-Tafel).....	33
Tabelle 7: Tau, $\beta$ A, NSE und S100 im Liquor .....	34
Tabelle 8: CJK-typische EEG-Veränderungen (periodische sharp-wave-Komplexe, PSWCs) .....	35
Tabelle 9: signifikante Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen.....	40
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse .....	41
Tabelle 11: Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs.....	47

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Schilddrüsenantikörper.....	28
Abb. 2: Schilddrüsenantikörper.....	28
Abb. 3: Pathologien bei Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden .....	32
Abb. 4: 14-3-3-Proteinbestimmung bei der ersten Liquoruntersuchung.....	33
Abb. 5: Veränderungen der Basalganglien, des Thalamus und Zerebellums .....	36
Abb. 6: Veränderungen des zerebralen Kortex .....	37
Abb. 7: Veränderungen der weißen Substanz .....	38
Abb. 8: punktuelle bzw. flächige Veränderungen.....	39

## Abkürzungsverzeichnis

- Abb. Abbildung
- ADEM akute disseminierte Enzephalomyelitis
- anti-TG Antikörper gegen Thyreoglobulin
- anti-TPO Antikörper gegen Thyreoperoxidase
- AK Antikörper
- APC Antigen-präsentierende-Zellen
- $\beta$ A  $\beta$ -Amyloid
- BSE Bovine Spongiforme Enzephalopathie
- bzw. beziehungsweise
- CDC Center for Disease Control
- CJK Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- cMRT zerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie
- DAS digitale Subtraktionsangiographie
- EEG Elektroenzephalographie/-gramm
- et al. et alii
- FFI letale familiäre Insomnie, *fatal familial insomnia*
- FIRDA frontal betonte intermittierende rhythmische Delta-Aktivität
- FLAIR *fluid-attenuated inversion recovery*, Wichtungstyp im MRT
- GSS Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit
- HT Hashimoto -Thyreoiditis
- iCJK iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- m männlich
- M Methionin
- MAK mikrosomale Antikörper
- Max Maximum
- Min Minimum
- Mw Mittelwert
- n Anzahl
- NSE Neuronen-spezifische Enolase
- PET Positronen-Emissions-Tomographie

- POEMS-Syndrom Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen
- Prion *proteinaceous infectious particle*
- PRNP Prion-Protein-Gen
- PrP<sup>C</sup> Prionprotein, c = *cellular*
- PrP<sup>Sc</sup> Prionprotein, Sc = Scrapie-assoziiert
- PSWCs *Periodic Sharp-Wave-Complexes* im EEG
- S100 S100-Protein
- sCJK sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- STA Standardabweichung
- SLE systemischer Lupus erythematodes
- SPECT *Single-Photon-Emissions-Computertomography*
- SREAT *steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*
- STA Standardabweichung
- T3 Trijodthyronin
- T4 Tetrajodthyronin (Thyroxin)
- Tau Tau-Protein
- TSE Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
- TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon
- TPO Thyreoperoxidase
- TRAK TSH-Rezeptor-Antikörper
- V Valin
- vCJK Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- w weiblich
- WHO *World Health Organization*
- ZNS Zentralnervensystem



# 1. Einleitung

## 1.1 Zu den Anfängen der „Hashimoto-Enzephalopathie“

Die Hashimoto-Enzephalopathie wurde erstmals im Jahr 1966 von Brain et al. bei einem 48-jährigen Patienten im Rahmen einer bekannten Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben. Der Patient zeigte innerhalb eines Jahres mehrere schlaganfallähnliche Episoden sowie Phasen von Verwirrtheit mit Agitation und Halluzinationen bei einer bekannten Hypothyreose auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis. Durch eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin konnte ein euthyreoter Zustand des Patienten erreicht werden. Der periphere Antithyreoglobulin-Antikörper sowie der Proteingehalt und die Zellzahl im Liquor waren stark erhöht. In der EEG fanden sich Delta- und Theta-Wellen sowie eine generalisierte Verlangsamung der Frequenz. Eine Therapie mit Prednison für 3 Monate war erfolglos. Der Patient erholte sich jedoch spontan (Brain et al. 1966).

Seit diesem Vorfall wurden weltweit etwa 200 Fälle, meist in Form von Einzelfallberichten, veröffentlicht (Hilberath et al. 2014). Es gab zunächst vorwiegend Fallberichte von älteren Patienten, jedoch wurden in jüngster Zeit auch zunehmend pädiatrische Fälle beschrieben (Berger et al. 2010, Brooks und Barlow 2011, Erol et al. 2011, Hilberath et al. 2014, Mamoudjy et al. 2013, Yu et al. 2013).

Die meisten Patienten litten an einer chronischen Autoimmunthyreoiditis in Form einer Hashimoto-Thyreoiditis. Es wurden auch einige Fälle mit Morbus Basedow beschrieben. (Canton et al. 2000, Fatourechhi 2005, Saito et al. 2002, Seo et al. 2003, Utku et al. 2004).

In den meisten Arbeiten wurde der Begriff „Hashimoto-Enzephalopathie“ verwendet. Diese Bezeichnung legt einen direkten Bezug zur Hashimoto-Thyreoiditis (HT) nahe, wobei eine HT nicht zwingend mit dieser Erkrankung assoziiert ist. Weitere vorgeschlagene Bezeichnungen sind *steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)* und *nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis* (Castillo et al. 2006).

Trotz unterschiedlicher Ätiologiemodelle (s. Abschnitt 1.7) zeigt sich übereinstimmend eine signifikante klinische Besserung unter einer Glukokortikoid-Therapie. Wegen dieser typischen Eigenschaften und der ätiologisch unklaren

Assoziation zur Hashimoto-Thyreoiditis wird auch in der vorliegenden Arbeit die Bezeichnung SREAT verwendet.

## **1.2 Eine wichtige Differenzialdiagnose der SREAT ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)**

Eine Differenzierung der SREAT insbesondere von der CJK ist sehr wichtig, da die Symptome wie Demenz, Myoklonien, Ataxie, Persönlichkeitsveränderungen oder psychotische Symptome und das 14-3-3-Protein im Liquor bei beiden Erkrankungen vorkommen können (Saiz et al. 1999, Hernandez Echebarria et al. 2000). Ebenfalls wurden die erhöhten Schilddrüsenantikörper, die für SREAT charakteristisch sind, bei der CJK beschrieben (Marshall und Doyle 2006). Bei beiden Krankheiten sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Heinemann et al. 2007, Hilberath et al. 2014, Seipelt et al. 1999). Der größte Unterschied beider Erkrankungen ist, dass die SREAT im Gegensatz zur CJK auf Kortikosteroide anspricht. Letztere führt in wenigen Monaten zum Tode.

## **1.3 Neuropsychiatrische Manifestationen bei Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose können die Funktionen des Gehirns beeinflussen und zu epileptischen Anfällen, Psychosen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma führen, z.B. bei einer Thyreotoxikose bzw. einem Myxödem (Thrush und Boddie 1974). Veränderungen, die durch eine Hypothyreose verursacht werden, können mit einer Levothyroxin-Therapie verbessert werden (Whybrow 2000). Dagegen ist es mittlerweile bekannt, dass die SREAT unabhängig von der Schilddrüsenfunktionsstörung fortschreiten und dass nach der Therapie die Schilddrüsenfunktionsstörung persistieren kann (Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Lee et al. 2011). Die klinischen Symptome der SREAT gehen nicht auf die Schilddrüsenfunktionsstörung zurück, da die meisten Patienten bei einer SREAT euthyreot sind (Shaw et al. 1991, Ferracci und Carnevale 2006). Aus diesem Grund sollte bei euthyreoten Patienten mit einer unklaren neuropsychiatrischen Symptomatik an die SREAT als eine wichtige Differenzialdiagnose gedacht werden.

## **1.4 Die Hashimoto-Thyreoiditis (HT)**

Eine Untersuchung der in der Literatur beschriebenen SREAT-Fälle zeigte, dass die Hashimoto-Thyreoiditis bei 26% der SREAT-Patienten diagnostiziert wurde. 2% der

Fälle zeigten ein Morbus Basedow. Bei 69% der Patienten fehlten die Angaben bezüglich einer Schilddrüsenerkrankung oder es wurde keine Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert (Ferracci und Carnevale 2006). Da die meisten Patienten an einer Hashimoto-Thyreoiditis leiden, wird im Folgenden auf dieses Thema detailliert eingegangen.

Der japanische Pathologe Hakaru Hashimoto beschrieb im Jahr 1912 vier Patienten mit einer vergrößerten Schilddrüse, die eine entzündliche Veränderung und eine lymphozytäre Infiltration des Parenchyms zeigten, die er als Struma lymphomatosa bezeichnete (Hashimoto 1912).

Die Hashimoto-Thyreoiditis (HT) ist eine der häufigsten Ursachen für eine Hypothyreose mit einer Prävalenz von ca. 8% bei Frauen (10% bei Frauen >55 Jahren), ca. 3% bei Männern (Chistiakov 2005) und 1% bei Schulkindern (v. Maydell et al. 2002). Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5. Lebensdekade und steigt mit dem Alter stetig an (Dayan und Daniels 1996). Eine familiäre Häufung wurde bei bis zu 25% der Patienten beschrieben (Schnedl 2007).

Bei der Ursache der HT geht man heute von einer genetischen Disposition aus, auf die zusätzlich ein Trigger (v.a. Jod, Infektionen, Toxine) einwirkt. Durch den Trigger kommt es zu einer Zerstörung thyreoidaler Zellen, wodurch schilddrüsenspezifische Proteine freigesetzt werden. Antigen-präsentierende-Zellen (APC) präsentieren diese Proteine auf ihrer Zelloberfläche und wandern in die drainierenden Lymphknoten ein. Aufgrund einer gestörten Immuntoleranz können sie hier B- und T-Zellen aktivieren, die dann in die Schilddrüse einwandern. Antikörper, die von Plasmazellen produziert werden, richten sich gegen verschiedene Bestandteile der Zellen der Schilddrüse. Sie richten sich insbesondere gegen die Thyreoperoxidase (anti-TPO) und gegen Thyreoglobulin (anti-TG), seltener gegen das Zytoplasma oder den Rezeptor für Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TRAK). Fas-vermittelt kommt es zur Apoptose der Thyreozyten (Chistiakov 2005).

Als Anfangssymptomatik kann es zu einer temporären Hyperthyreose durch vermehrte Hormonfreisetzung aus den zerstörten Zellen kommen. Anschließend entwickelt sich eine subklinische Hypothyreose mit einer normalen Konzentration der freien Schilddrüsenhormone, während das Thyreoidea -stimulierende Hormon (TSH) schon leicht erhöht ist. Später kann trotz erhöhtem TSH nicht genügend Triiodthyronin (Liothyronin = T3) und L-Thyroxin (Levothyroxin = T4) freigesetzt

werden. Dadurch entsteht eine manifeste Hypothyreose, die irreversibel ist und mit einer Substitution von L-Thyroxin behandelt werden muss.

Klinisch präsentiert sich die Hashimoto-Thyreoiditis mit oder ohne Struma. Gelegentlich schildern Patienten ein Spannungsgefühl, einen lokalen Druck im Bereich der Schilddrüse, Heiserkeit oder Schluckbeschwerden. Typische Symptome einer Hypothyreose sind eine Antriebschwäche, Bradykardien, Myxödem, Kälteempfindlichkeit, Obstipation und Reflexabschwächung (Roberts und Ladenson 2004).

Bei einem Verdacht auf eine HT werden zuerst die Hormonwerte und die thyreoidalen Antikörper-Titer bestimmt. Anti-TG wird bei 60% und anti-TPO bei 95% der Patienten mit diffusem Struma bzw. Hypothyreose beobachtet (Dayan und Daniels 1996). Sonographisch zeigt sich eine fleckig bis knotig inhomogene Schilddrüse, die meist hypoechogen (echoarm) ist (Laske et al. 2005). Zur Differenzierung von heißen und kalten Knoten kann eine Szintigraphie oder eine Feinnadel-Punktion zum histologischen Nachweis einer lymphozytären Infiltration und zum Ausschluss einer Malignität indiziert sein (Dayan und Daniels 1996).

### **1.5 Epidemiologie der SREAT**

Die SREAT ist eine seltene neuropsychiatrische Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 2,1/100.000 im Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter der SREAT liegt zwischen 45 und 55 Jahren (Ferracci et al. 2004, Hilberath et al. 2014, Olmez et al. 2013), etwa 20% der Erkrankten sind jünger als 18 Jahre (Hilberath et al. 2014, Unger et al. 2007). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei pädiatrischen Fällen zwischen 12 und 14 Jahren (Mamoudjy et al. 2013, Watemberg, Greenstein und Levine 2006). Der bisher jüngste Patient war 9 (Mahmud et al. 2003), der älteste Patient 86 Jahre alt (Seipelt et al. 1999). Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer (Ferracci et al. 2004, Chong et al. 2003, Hilberath et al. 2014, Marshall und Doyle 2006).

Es stellte sich heraus, dass die Prävalenz von anti-Thyreoglobulin-Antikörpern und anti-TPO-Antikörpern in der Normalbevölkerung durchschnittlich bei ca. 11% liegt (Chong et al. 2003, Peschen-Rosin et al. 1999), bei 70-jährigen Frauen sogar bei ca. 33% (Dayan und Daniels 1996). Durch die zunehmende Bedeutung unklarer neuropsychiatrischer Syndrome, speziell im höheren Lebensalter, muss deswegen

möglicherweise eine deutlich höhere Prävalenz der SREAT in Betracht gezogen werden.

## **1.6 Ätiologiemodelle der SREAT**

Die Ätiologie der SREAT ist noch nicht eindeutig geklärt. Die bisherigen Modelle basieren bislang eher auf Beobachtungen und spekulativen Schlussfolgerungen als auf experimentellen oder histologischen Beweisen. Eine Hypothese lautet, dass bei der SREAT eine autoimmune Genese zugrunde liegen könnte. Die häufig berichteten entzündlichen Veränderungen des Liquors, das gute Ansprechen auf eine immunsuppressive Behandlung und die hohe Prävalenz der Frauen unterstützen diese Aussage. Als möglicher pathologischer Mechanismus wird die Ablagerung von Autoimmunkomplexen im Rahmen einer zerebralen Autoimmunvaskulitis vermutet (Chong et al. 2003, Marshall und Doyle 2006). Die bis heute vorliegenden wenigen Autopsiebefunde zeigen sowohl lymphatische Infiltrationen von Hirnstammvenen (Nolte et al. 2000) als auch von Venolen und Arteriolen (Duffey et al. 2003, Chong et al. 2003). In vielen Fällen zeigten jedoch die zerebralen Angiographien unauffällige Befunde (Marshall und Doyle 2006, Chen und Marsharani 2000, Peschen-Rosin et al. 1999), wobei bekannt ist, dass auch bei gesicherter zerebraler Vaskulitis unauffällige Angiographiebefunde (DSA-Technik) beschrieben wurden. Ursache hierfür ist möglicherweise der Befall sehr kleiner Gefäße (Becker et al. 2002). Es wurden außerdem gemeinsame, bisher noch unbekannte Antigene von Schilddrüse und Gehirn mit einer entsprechenden Kreuzreaktion diskutiert (Hartmann et al. 2000). Eine Studie zeigte, dass anti-TPO-Antikörper spezifisch an Kleinhirn-Astrozyten der SREAT binden, aber nicht bei HT (Blanchin et al. 2007). Interessanterweise wurden vor kurzem die Antigene gegen Anti-TG-IgG in der menschlichen Hirnrinde von fünf Patienten beschrieben (Moodley et al. 2011). Außerdem fanden Oide et al. einen anti-neuronalen-Autoantikörper in Seren von zwei Patienten mit SREAT, der gegen ein 36 kDa-Protein aus menschlicher Hirnrinde reagierte (Oide et al. 2004). Im Gegensatz dazu ist die Detektion von Anti-Schilddrüsen-Antikörper im Liquor von Patienten mit SREAT nicht zuverlässig möglich (Ferracci et al. 2004). Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung der ZSF-Autoantikörper zu erklären.

Ein beeindruckender Befund ist die Entdeckung von  $\alpha$ -Enolase als neues Autoantigen bei SREAT. Yoneda und Fujii et al. haben eine hohe Prävalenz (68%)

und eine hohe Spezifität der  $\alpha$ -Enolase-Autoantikörper gegen das aminoternale Ende der A-Enolase in Patienten mit SREAT nachgewiesen (Yoneda et al. 2007). Eine Reaktivität mit diesem Enzym wurde weder in den 25 Patienten der Kontrollgruppe noch in den 25 Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen oder Enzephalopathien gefunden (Fujii et al. 2005). Es ist bemerkenswert, dass in einer ähnlichen Studie 95% der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis keine Reaktion auf  $\alpha$ -Enolase zeigten, während fünf Personen mit SREAT hohe Reaktivität zeigten (Ochi et al. 2002). Dieses Autoantigen ist sowohl im Gehirn als auch im Schilddrüsengewebe zu finden und scheint für die SREAT hoch relevant zu sein. Die Autoren schlagen vor, dass die Entdeckung von  $\alpha$ -Enolase auf einen vaskulitischen Prozess hinweisen könnte, da dieses Autoantigen in Endothelzellen konzentriert ist und in mehreren autoimmunvaskulitischen Erkrankungen eine Rolle spielt (Ochi et al. 2002, Ferracci und Carnevale 2006).

Eine andere denkbare Rückkopplung ist diejenige durch die Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase und Thyreoglobulin, die zu einer Erhöhung des Thyreotropin-releasing-Hormons (TRH) führt. Nach intravenöser Injektion von TRH wurden epileptische Anfälle (Maeda und Tanimoto 1981) sowie Tremor und Myoklonien (Ishii et al. 1995) bei Tieren und Menschen beobachtet. Ein ähnlicher Vorgang wäre bei Patienten mit ausgeprägter Hypothyreose und sekundärer Erhöhung von TSH und TRH denkbar. Jedoch sind die meisten Patienten mit SREAT, wie schon erwähnt, euthyreot. Auch unter einer Schilddrüsenhormontherapie und normalem TSH-Werten wurden Rückfälle beobachtet (Quilichini et al. 1996).

Eine Verschlechterung der Symptomatik ist mit der Menstruation assoziiert (Sellal et al. 2002, Ishii et al.1993), ohne dass bislang eine Erklärung für diese Beobachtung gefunden werden konnte.

### **1.7 Die Rolle der Schilddrüsenantikörper bei SREAT**

Es konnte bislang keine Korrelation zwischen dem Antikörpertiter und der Schwere oder der Art der klinischen Manifestation der Erkrankung beobachtet werden (Latinville et al. 1985, Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Chong et al. 2003, Castillo et al. 2006). Manche Studien beschreiben eine Reduktion bzw. Normalisierung des Antikörpertiters nach Remission der Symptomatik, die entweder unter Therapie oder spontan zustande kommt (Olmez et al. 2013). Im Gegensatz dazu gab es in anderen Fällen die Persistenz des hohen Antikörpertiters (Ferracci und Carnevale 2006). Auf

der anderen Seite konnte bisher keine Assoziation zwischen Hashimoto-Thyreoiditis und steroidresponsiver Enzephalopathie bewiesen werden (Hilberath et al. 2014). Die Prävalenz der Antikörper in der gesamten Bevölkerung liegt bei 11% und bei älteren Patienten bei etwa 5-20%. Frauen sind öfter betroffen (Chong et al. 2003, Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Peschen-Rosin et al.1999). Die hohe Prävalenz der gesunden Menschen oder Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose macht es schwierig, die Antikörper als Marker zu verwenden.

### **1.8 Klinik und Diagnostik der SREAT**

Die klinische Symptomatik der SREAT zeigt ein sehr variables Bild. Dazu gehören sowohl fokal-neurologische Symptome als auch Symptome einer diffusen Hirnfunktionsstörung. Im Vordergrund stehen Verwirrtheit, fokale und generalisierte epileptische Anfälle und unterschiedliche Grade der Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma. Zudem wurden auch schlaganfallähnliche Episoden, Myoklonien, Halluzinationen oder paranoide Ideen, Gangstörungen, Kopfschmerzen und Tremor als weitere Symptome beschrieben (Hartmann et al. 2000 Hilberath et al. 2014, Tamagno et al. 2006, Unger et al. 2007). In einer großen Studie wurden Tremor und transiente Aphasie jeweils bei 80% der Patienten beschrieben (Castillo et al. 2006).

Klinische Befunde in pädiatrischen Fällen entsprechen in ihrer Variabilität der Erwachsenenpopulation. Im Vordergrund stehen Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle und Halluzinationen. In der pädiatrischen Altersgruppe sind die epileptischen Anfälle als das häufigste Symptom beschrieben. Andere Manifestationen sind wiederkehrende Hemiparesen, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Depressionen, Aufmerksamkeitsdefizite, Lernstörungen und Ataxie. Eine rasche kognitive Verschlechterung kann sich aber auch bei Kindern und Jugendlichen zeigen (Vasconcellos et al. 1999, Galluzi et al. 2002, Alink und de Vries 2008, Arya et al. 2013).

Kothbauer-Margreiter et al. (1996) unterscheiden zwei klinische Verlaufsformen der SREAT. Eine Verlaufsform wird als vaskulitischer Typ bezeichnet, der sich mit schlaganfallähnlichen Episoden, mit transienten fokal-neurologischen Defiziten, mit oder ohne kognitive Defekte und variabel kombiniert mit epileptischen Anfällen darstellt. Eine andere Verlaufsform wird als diffus progressiver Typ bezeichnet, der sich mit schleichendem Beginn über Monate, aber progressiver Verschlechterung der

kognitiven Funktionen bis zur Demenz mit assoziierter Vigilanzminderung darstellt. Der Verlauf ähnelt damit einer rasch progredienten Demenz. Epileptische Anfälle, Tremor und Myoklonien treten häufiger auf, jedoch findet sich in der neurologischen Untersuchung außer Pyramidenbahnzeichen und lebhaften Reflexen kein fokalneurologisches Defizit. Die zerebrale Bildgebung, EEG und Liquor-Befunde zwischen beiden Verlaufsformen sind nicht zu unterscheiden. Neben diesen beiden Verlaufsformen sind aber auch häufig Mischformen zu beobachten (Kothbauer-Margreiter et al. 1996).

Für die Diagnosestellung einer SREAT ist neben den oben genannten Symptomen einer schubförmig oder progredient verlaufenden Enzephalopathie der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern notwendig. In den meisten Fällen waren die Thyreoperoxidase-Antikörper (anti-TPO; 86-100%) und Thyreoglobulin-Antikörper (anti-TG; 73%), seltener die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK; 10-20%) positiv (Chong et al. 2003, Hilberath et al. 2014, Marshall und Doyle 2006, Seipelt et al. 1999). Der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern im Liquor ohne Störung der Blut-Hirn-Schranke wurde bisher nur in seltenen Fällen berichtet. Der Antikörperindex lässt eine intrathekale Synthese vermuten (de Holanda et al. 2011, Ferracci et al. 2003, Shaw et al. 1991).

Die meisten Patienten mit SREAT sind euthyreot (75%), können aber auch hyper- oder hypothyreot sein, jedoch ist das basale TSH häufig erhöht bei normalen Werten für T3 und T4 (Hartmann et al. 2000, Hilberath et al. 2014, Seipelt et al. 1999). Eine Struma findet sich in 62% der Fälle (Marshall und Doyle 2006). Nur wenige Patienten weisen bereits bei Diagnose eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung auf. In einigen Fällen wurde die Diagnose einer HT jedoch schon bis zu 10 Jahre vor Beginn der neurologischen Symptome gestellt (Vasconcellos et al. 1999).

Im Liquor ist häufig eine Proteinerhöhung bei normaler Zellzahl bzw. eine geringe lymphozytäre Pleozytose nachweisbar. Oligoklonale Banden wurden nur bei etwa 1/5 der Patienten gefunden (Ferracci und Carnevale 2006, Schiess und Pardo 2008). Eine Proteinerhöhung im Liquor wurde während der akuten Verschlechterung am häufigsten berichtet (Chaudhuri und Behan 2003). Vereinzelt gelang es, das 14-3-3-Protein auch bei Patienten mit SREAT nachzuweisen (Vander et al. 2004, Creutzfeldt und Haberl 2005).



Bei etwa einem Viertel der Patienten finden sich unspezifische pathologische Befunde in der zerebralen Bildgebung einschließlich unspezifischer subkortikaler Marklagerveränderungen oder zerebraler Atrophie (Ferracci und Carnevale 2006, Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Marshall und Doyle 2006, Zettinig et al. 2003). Unter einer Kortikosteroid-Therapie in einer Follow-Up-Untersuchung waren die entsprechenden Veränderungen in ca. 45% rückläufig (Marshall und Doyle 2006).

Bei der überwiegenden Anzahl wurden in nuklearmedizinischen Untersuchungen (SPECT, PET) fokale Minderperfusionen beschrieben. Seltener gab es globale Minderperfusionen oder einen verminderten Metabolismus (Forchetti et al. 1997, Zettinig et al. 2003), wobei die SPECT- und PET-Untersuchungen nicht mit den EEG- oder neuroradiologischen Befunden korrelierten und nicht austauschbar waren (Ferracci und Carnevale 2006).

Hinweise für eine zerebrale Vaskulitis in angiographischen Untersuchungen sind uneinheitlich (Unger et al. 2007).

Eine gute Korrelation mit der Klinik zeigen EEG-Verlaufsuntersuchungen, diese sind jedoch auch unspezifisch. Im Krankheitsverlauf wurden generalisierte oder fokale Verlangsamungen der Frequenz, seltener triphasische Wellen oder epileptische Potentiale, aber auch eine frontal-betonte intermittierende rhythmische Delta-Aktivität (FIRDA) beobachtet (Ferracci und Carnevale 2006, Henchey et al. 1995, Marshall und Doyle 2006, Schäuble et al. 2003, Unger et al. 2007).

In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit SREAT ebenfalls erhöhte antinukleäre Antikörper sowie AK gegen Parietalzellen und antimitochondriale Antikörper nachgewiesen (Hartmann et al. 2000).

Wegen fehlender spezifischer klinischer, bildgebender und laborchemischer Befunde zur Diagnose der SREAT müssen bei einem Verdacht zuerst andere Ursachen einer Enzephalopathie wie z.B. infektiöse, neoplastische, paraneoplastische, vaskuläre, metabolische und toxische Ätiologien ausgeschlossen werden (Hartmann et al. 2000).

## **1.9 Therapie der SREAT**

Trotz unterschiedlicher Ätiologiemodelle zeigt sich übereinstimmend eine signifikante klinische Besserung unter einer Glucocorticoid-Therapie.

Bis heute liegen keine randomisierten kontrollierten Therapiestudien zur SREAT vor. Die Therapie der SREAT besteht in erster Linie in der Gabe immunsuppressiver Substanzen (in der Regel Glucocorticoidtherapie), da in fast allen Fallberichten eine effektive Wirksamkeit darunter festgestellt werden konnte (Hilberath et al. 2014, Olmez et al. 2013, Unger et al. 2007).

Bisher wurden keine randomisierten kontrollierten Therapiestudien für SREAT durchgeführt, und deshalb sind eine genaue Dosierung und die Dauer der Behandlung mit Steroiden nicht bekannt. Ein Therapieschema wurde erstmals von Marshall und Doyle vorgeschlagen, das sich folgendermaßen gliedert: Initial wird eine Kortikosteroid-Hochdosis-Therapie (Prednison 50 bis 150 mg/Tag, Methylprednisolon 1g/Tag) für 3 bis 7 Tage verabreicht (Marshall und Doyle 2006). In der Regel führt diese Therapie bereits innerhalb der ersten Woche zu einer deutlichen klinischen Besserung. Bei Rezidiven wird das gleiche Therapieschema verwendet (Marshall und Doyle 2006, Kothbauer-Margreiter et al. 1996). Um einen erneuten Rückfall zu verhindern, sollte nach einer Woche eine langsame Reduktion der Kortikosteroiddosis über Wochen bis Monate in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf erfolgen (Canton et al. 2000). Bei häufigen Rezidiven oder fehlendem Ansprechen auf die Therapie sollte eine Langzeit-Kortikosteroidtherapie erwogen werden. Alternativ zu den Kortikosteroiden kommen andere immunsuppressive Substanzen in Betracht (Azathioprin, Cyclophosphamid, Plaquenil, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Immunglobuline) (Castillo et al. 2006, Chong et al. 2003, de Holanda et al. 2011, Hartmann et al. 2000, Lee et al. 2011, Watemberg et al. 2000, Marshall und Doyle 2006). Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte jedoch für eine Langzeittherapie die Indikation immer sehr zurückhaltend gestellt werden. Bisher liegen für die Langzeitverläufe fast ausschließlich Daten über Kortikosteroid Monotherapien vor. Wenn bei Unverträglichkeiten und notwendiger Dosisreduktion eine Kombinationstherapie indiziert ist, wird v.a. Azathioprin empfohlen (Marshall und Doyle 2006). Eine Plasmaaustauschtherapie und intravenöses Immunglobulin (IVI g) können als Add-on-Therapie erwogen werden, jedoch gibt es nur wenige Berichte über Langzeitergebnisse mit immunmodulatorischen Therapien (Hussain et al. 2005, Olmez et al. 2013).

Die Indikation für eine zusätzliche Schilddrüsenhormonsubstitution ist abhängig von der aktuellen Schilddrüsenhormonlage. Patienten mit einer latenten oder manifesten Hypothyreose sollten mit Schilddrüsenhormonen behandelt werden (Hartmann et al. 2000). Bei einer massiven Hyperthyreose ist eine thyreostatische Therapie anzuwenden.

Eine Literaturrecherche mit 85 Patienten berichtet eine Verbesserung in 98% der Fälle (44 von 46) mit Steroidbehandlung, 92% (22 von 24) mit Steroid- und Levothyroxin-Behandlung und 67% (8 von 12) mit Levothyroxin-Behandlung allein, während in 9% der Fälle keine dieser Kombinationen eine Wirkung zeigte (Chong et al. 2003).

Bei epileptischen Anfällen oder recurrenten Myoklonien kann zusätzlich die Gabe von Antikonvulsiva, wie z.B. Carbamazepin oder Phenytoin erfolgen (Peschen-Rosin et al. 1999, Henchey et al. 1995).

### **1.10 Verlauf**

Im Rahmen einer Kortikosteroidtherapie ist eine deutliche Besserung bei über 90% zu erwarten (Chong et al. 2003, Hilberath et al. 2014). Eine Spontanremission wurde bei 12 % der Patienten berichtet (Ferracci und Carnevale 2006). Neben der Rückbildung der klinischen Symptomatik sind die Normalisierung der EEG und des Liquorbefunds die besten Indikatoren zur Therapieeffektivität. Eine neuropsychologische Verlaufstestung könnte auch durchgeführt werden (Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Marshall und Doyle 2006, Henchey et al. 1995, Schäuble et al. 2003). Die cMRT-Veränderungen, die in der akuten Phase einer SREAT beschrieben werden, sind in der Remissionsphase häufig rückläufig (Bohnen et al. 1997). In den meisten Fällen zeigt sich nach ausreichender Behandlungszeit auch nach Absetzen der Therapie ein stabiler Verlauf (Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Marshall und Doyle 2006). Die vaskulitische Form scheint eine etwas bessere Prognose zu haben als die diffus progrediente Form. Es können jedoch v.a. bei multimorbiden Patienten mit langem Krankheitsverlauf Verläufe mit irreversiblen Hirnschädigungen auftreten (Kothbauer-Margreiter et al. 1996).

### **1.11 Differentialdiagnosen der SREAT**

Als Differenzialdiagnosen kommen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) (wegen Myoklonien, kognitiver Defizite und dem raschen Verlauf), primär psychiatrische Störungen und paraneoplastische Enzephalopathien in Betracht.

Eine primäre Angiitis des ZNS zeigt sich ebenfalls durch fokale und diffuse neurologische Symptome. Im Gegensatz zur SREAT sind angiographisch häufig Zeichen einer Vaskulitis nachweisbar, und im Liquor ist die Zellzahl meist deutlich erhöht. Auch systemische Vaskulitiden sind differenzialdiagnostisch zu erwägen.

Die häufigsten Fehldiagnosen sind virale Enzephalitiden, CJK und eine degenerative Demenz (Castillo et al. 2006).

Da die klinischen Symptome der SREAT eher unspezifisch sind, müssen andere Ursachen wie infektiöse, metabolische, toxische, vaskuläre, neoplastische und paraneoplastische Gründe ausgeschlossen werden.

### **1.12 CJK als Differenzialdiagnose der SREAT**

In den frühen 20er Jahren wurden die humanen spongiformen Enzephalopathien, die später als „Prionkrankheit“ bezeichnet wurden, als eine seltene Erkrankung beschrieben (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921).

Prionerkrankungen wurden bei Rindern als Bovine Spongiforme Enzephalopathie, bei Schafen und Ziegen als Scrapie beschrieben. Außerdem treten Prionerkrankungen auch bei Hirschen, Katzen, Nerzen und exotischen Huftieren auf.

Prusiner beschrieb als Erreger der Erkrankung das pathologische Prionprotein (proteिनartiger infektiöser Partikel, PrP) (Prusiner 1982). Er stellte die sogenannte Prionhypothese auf. Danach sei die Konformationsänderung eines physiologisch in der Zelle vorkommenden PrP<sup>C</sup> (Prionprotein, c = cellular) in eine pathologische Form PrP<sup>Sc</sup> (Sc = Scrapie) der Grund der Erkrankung. Der einzige Unterschied zwischen beiden Prionproteinformen sei ihre Tertiärstruktur. Während die infektiöse Scrapie-Form sich überwiegend durch eine beta-Faltblatt-Struktur darstellt, enthält das physiologische PrP<sup>C</sup> einen größeren Anteil an alpha-Helices, wobei der Auslöser für die Umwandlung bisher nicht gefunden werden konnte (Prusiner 1982).

Die CJK ist neuropathologisch durch spongiforme Veränderungen, astrozytäre Gliose, Neuronenverlust und Ablagerung der pathologischen Form des Prionenproteins charakterisiert.

Die initiale Diagnostik der CJK basiert auf klinischen Symptomen wie rasch progredienter Demenz, Myoklonien, kortikalen Sehstörungen, zerebellären Zeichen, Pyramidenbahnläsionen oder extrapyramidal-motorischen Symptomen und akinetischem Mutismus. Untersuchungen wie EEG, cMRT und der Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor unterstützen die Diagnosestellung, wobei eine endgültige Sicherung der Diagnose nur histologisch möglich ist.

Für die Prionerkrankungen des Menschen kommen übertragene, genetische oder in den meisten Fällen sporadisch auftretende Formen vor.

Die Inzidenz beträgt ca. 1-1,5 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr. Die offiziell gemeldeten nationalen Inzidenzraten variieren zwischen 0,48-2,23/Million Einwohner pro Jahr (Klug et al. 2013). Die sporadische Form der CJK (sCJK) ist die mit einem Anteil von ca. 85 % der Fälle häufigste weltweit auftretende Erkrankungsform (Klug et al. 2013, Kovacs et al. 2005, Krasniaski et al. 2014). Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich 6 Monate. Nur 14% der Fälle überlebten länger als ein Jahr und nur 5% leben für 2 Jahre oder mehr. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 66. Lebensjahr. In den meisten Fällen tritt die Krankheit im Alter zwischen 50 und 75 Jahren auf, wobei auch von Patienten mit 14 Jahren und mit 86 berichtet wurde. Ein Geschlechtsunterschied wurde nicht beschrieben (Chen et al. 2011, Davanipour 2014, Heinemann et al. 2007, Ladogana et al. 2005, Murray 2011).

Klinisch präsentiert sich die sporadische Form häufig mit einer rasch fortschreitenden Demenz, die sich innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten entwickelt, sowie Myoklonien, welche sich in einem späterem Krankheitsstadium in 80% der Fälle ausbilden. Neurologische Ausfälle wie zerebelläre Störungen oder kortikale Sehstörungen sind ebenfalls häufig im Anfangsstadium anzutreffen, wobei extrapyramidale und pyramidale Störungen im Verlauf auftreten. Das letzte Stadium entspricht oft dem Bild eines akinetischen Mutismus.

Bei der Diagnose der sCJK zeigt das cMRT häufig typische Veränderungen wie symmetrische Signalanhebungen der Basalganglien in der T2-, FLAIR- und Diffusionswichtung (DWI) sowie kortikale Signalsteigerungen in der FLAIR und DWI

(Tschampa et al. 2007). Die Studien weisen eine Sensitivität von 63% für eine Signalanhebung der Basalganglien in T2- Wichtung auf (Meissner et al. 2004) und sogar bis zu 92% in FLAIR und DWI (Shiga et al. 2004, Young et al. 2005). Die DWI ist die sensitivste Technik für die Erkennung der kortikalen Hyperintensitäten bei den sCJK-Patienten (Ukisu et al. 2005, Kallenberg 2006, Krasnianski et al. 2008).

Eine längere Überlebenszeit korreliert mit einem jungen Erkrankungsalter, dem weiblichen Geschlecht, der Heterozygotität des Codons 129, dem Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor und mit dem Typ 2a-Prionproteintyp (Chohan et al. 2010, Pocchiari et al. 2004).

Eine genauere Ursache der sporadischen Form ist nicht bekannt.

### **1.12.1 Diagnostik der CJK**

#### **1.12.1.1 EEG**

Die periodischen *sharp-wave*-Komplexe (PSWCs) sind eine der charakteristischen Merkmale der CJK. Die PSWCs haben eine Frequenz von 0,5 bis 2 Sekunden, eine Dauer von 200 bis 600 msec und eine Amplitude von größer als 150 bis 300 mV, wobei die Periodizität das wichtigste Merkmal darstellt (Steinhoff et al. 1996).

Die Sensitivität und Spezifität des Tests variiert und verändert sich, je nachdem, in welchem Krankheitsstadium der Test durchgeführt wird und schwanken zwischen 48-86% und 66-74%. Ein typischer EEG-Befund wird meistens erst in späteren Stadien der Erkrankung beobachtet (Zerr et al. 2009, Castellani RJ et al. 2004). Frühzeitig auftretende periodische Wellen korrelieren mit einer verkürzten Überlebenszeit (Zerr und Poser 2002).

#### **1.12.1.2 Liquor**

Das 14-3-3-Protein wurde im Jahr 1996 erstmals als Marker für spongiforme Enzephalopathien beschrieben (Hsich et al. 1996). Nach einer WHO-Konsultation im Jahr 1998 wurde die Bestimmung des 14-3-3-Proteins im Liquor in die diagnostischen Kriterien zur Diagnosestellung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aufgenommen. Eine umfangreiche aktuelle Studie zeigte eine Spezifität von 87-100% und eine Sensitivität von 90-97% für die sCJK. Die gesicherten sCJD Fälle mit einem normalen 14-3-3-Protein sind oft klinisch und pathologisch atypische Fälle, mit einem jüngeren Erkrankungsalter und längerer Erkrankungsdauer. Der Aussagewert des Tests ist viel weniger als Screening-Instrument bei den unselektierten Patienten

mit Demenz. Falsch positive Ergebnisse treten auf, mit akuten neuronalen Schäden unter verschiedenen Bedingungen, einschließlich Schlaganfall, paraneoplastischen Erkrankungen, Entzündungen und nach epileptischen Anfällen (Murray 2011, Chohan et al. 2010). Die anderen Liquorproteine wie das Tau-Protein, die Neuronspezifische Enolase (NSE) und das S100-Protein sind diagnostisch hilfreich (Chohan et al. 2010, Kropp et al. 1999, Otto et al. 1997). Die genannten Proteine sind jedoch auch nicht spezifisch für CJK. Sie stellen als Zelluntergangsmarker die Zerstörung des Hirngewebes dar, welche auch bei einer Reihe von anderen neurodegenerativen Erkrankungen existieren können.

Die Parameter der Standardliquoruntersuchungen sind in der Regel unauffällig mit normaler Glukose und ohne Zellen, obwohl Proteine mäßig erhöht sein können (in der Regel weniger als 1 g/l). Eine erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen schließt eine sCJD nahezu aus (Murray 2011, Zerr und Poser 2002).

#### ***1.12.1.3 cMRT***

Der typische cMRT-Befund der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zeigt symmetrische Signalanhebungen der Basalganglien in der T2-, FLAIR- und Diffusionswichtung (DWI), sowie kortikale Signalsteigerungen in der FLAIR und DWI (Tschampa et al. 2007). Die Studien weisen eine Sensitivität von 63% für Signalanhebungen der Basalganglien in der T2- Wichtung auf (Meissner et al. 2004) und sogar zwischen 92-96% in FLAIR und DWI. Die Spezifität der DWI/FLAIR-Wichtungen für sCJD betrug 93% (Lodi et al. 2009, Shiga et al. 2004, Vitali et al. 2011, Young et al. 2005). Die DWI ist die sensitivste Technik für die Erkennung der kortikalen Hyperintensitäten bei den sCJK-Patienten (Kallenberg 2006, Krasnianski et al. 2008, Murray 2011, Ukisu et al. 2005, Vitali et al. 2011). Diese Befunde enthalten hyperintense Signale des Kortex so genannte "cortical band", des caput nucleus caudatus, Putamen (Striatum) und Thalamus. Das "double hockey stick" Zeichen weist auf ein erhöhtes Signal in den medialen und dorsalen Thalamuskernen hin, während das "pulvinar sign" sich auf ein erhöhtes Signal im dorsalen Thalamus bezieht (Spero und Lazibat 2010).

In der frühen Phase von sCJK können Signalunterschiede nur in Diffusionswichtung oder weniger häufig in der FLAIR-Wichtung beobachtet werden. In vielen Fällen zeigt das T2-gewichtete MRT in frühen Krankheitsstadien keine Auffälligkeiten. Im Endstadium der Erkrankung wird eine schwere zerebrale Atrophie, ventrikuläre

Erweiterung, Atrophie des Stammhirns und Mittelhirns und in vielen Fällen eine ausgedehnte Hyperintensität der weißen Substanz beobachtet, oft parallel mit einem klinischen Bild des akinetischen Mutismus. MR-tomographisch gibt es keine andere Erkrankung, welche regulär ein hohes Signal in der Streuung und dem Ausmaß zeigt, das als typisch für sCJK-Patienten beschrieben wurde. Kohlenmonoxid-Vergiftung, zerebrale Hypoxie und das Leigh-Syndrom führen auch zu hyperintensiven Basalganglien und bei der zerebralen Hypoxie zu kortikalen Veränderungen. Kohlenmonoxid-Vergiftung geht oft einher mit bilateraler Globus Pallidus-Nekrose, was bei der CJK nicht berichtet wurde. Veränderungen welche durch Hypoxie oder Leigh-Syndrom bedingt wurden, können von den Änderungen durch sCJK nicht einfach unterschieden werden, aber das klinische Bild ist sehr unterschiedlich. Es gibt wenige Berichte über Patienten mit sCJK-typischen MR-Veränderungen, bei welchen klinisch sCJK vermutet wurde, aber deren Enddiagnose nicht CJK war, wie z.B. alkoholische Enzephalopathie, Enzephalitis und Alzheimer-Erkrankung (Tschampa et al. 2007).

Patienten mit hyperintensiven Signalen im Striatum haben eine rasch fortgeschrittene Demenz im frühen Krankheitsstadium und kürzere Krankheitsdauer als Patienten ohne Veränderungen im MRT. Es gibt unterschiedliche Berichte über kortikale Signalveränderungen mit klinischen Zeichen wie Befall des okzipitalen Kortex und einer visuellen Beeinträchtigung oder unilateralem Befall und kontralateralen motorischen Zeichen (Tschampa et al. 2007). Die Ursache der hyperintensiven Veränderungen im MR ist immer noch nicht klar. Neuropathologisch erscheinen die Vakuolisierung der weißen Substanz (spongiforme Veränderung), astrozytäre Gliosis und Schwund der Nervenzellen zusammenzuhängen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Intensität der MR-Veränderungen mit den pathologischen Ergebnissen korreliert. Insbesondere bei Patienten mit asymmetrischen MR-Abweichungen bestätigt die Neuropathologie eine schwere Beeinträchtigung (PrP-Ablagerung, spongiforme Veränderung, Astrozytosis, Schwund der Nervenzellen) in den MR-tomographisch abnormen Arealen (Spero und Lazibat 2010, Tschampa et al. 2007).

### **1.13 Fragestellungen**

Die vorliegende Studie untersucht, ob eine Differenzierung zwischen der Steroid-responsiven Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis von der sporadischen



Creutzfeldt-Jakob-Krankheit unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes, des Labors, der Bildgebung und des Verlaufes möglich ist. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Untersuchung der Aussagekraft der cMRT-Befunde bei der SREAT.

Im Einzelnen sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

- Was sind die ersten Symptome der beiden Erkrankungen?
- Welche klinischen Symptome treten bei der Erkrankung in Erscheinung?
- Welche Symptome treten gehäuft auf?
- Gibt es Unterschiede bezüglich der Laborbefunde zwischen der SREAT und der sCJK?
- Welche Aussagekraft ergibt sich aus dem cMRT für SREAT und wie unterscheiden sich die cMRT-Befunde beider Erkrankungen voneinander?
- Zeigt das EEG sCJK-ähnliche Befunde bei der SREAT?
- Welche Rolle spielen die Schilddrüsenantikörper?
- Inwieweit könnte das cMRT in der Diagnostik der SREAT richtungweisend sein?

Im Folgenden sollten zunächst beide Erkrankungen hinsichtlich der Definition, Epidemiologie, Diagnostik, Pathogenese und Therapie betrachtet werden.

## **2. Methoden**

### **2.1 Grundlagen**

#### **2.1.1 Die epidemiologische Studie**

Um die eingangs dargelegten Fragestellungen zu beantworten, wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie auf die Daten des Nationalen Referenzzentrums für CJK in Göttingen zurückgegriffen. Seit dem 1.6.1993 werden alle bundesweit auftretenden CJK-Verdachtsfälle dem Nationalen Referenzzentrum für CJK in Göttingen gemeldet. Der Verdachtsfall wird in der Regel von einem Studienarzt vor Ort untersucht. Dort werden die Kopien der Krankenakte sowie insbesondere auch von den diagnostischen Befunden wie z.B. EEG und cMRT angefertigt. Für weitere Untersuchungen werden mit Einverständnis der Angehörigen und laut Richtlinien der Ethikkommission Liquor- und Blutproben gewonnen. Die Klärung der Diagnose erfolgt über eine Autopsie oder klinisch.

### **2.2 Studiendesign**

Patienten, die dem Nationalen Referenzzentrum für CJK zwischen August 1994 und September 2008 gemeldet wurden, bildeten die Grundlage für die vorliegende Dissertation.

Zum einen die Fallgruppe, die die Patienten mit einer SREAT darstellt, zum anderen die Kontrollgruppe mit Patienten, die an einer sCJK erkrankten. Aufgrund der ähnlichen klinischen Symptomatik und des raschen Verlaufes, v.a. in den frühen Stadien der sCJK, wurden nur die sporadischen CJK-Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Die Einschlusskriterien für die Fallgruppe (SREAT-Patienten) waren (Ferracci und Carnevale 2006):

- ungeklärte, rezidivierende Episoden mit epileptischen Anfällen, Myoklonien, fokalen neurologischen Defiziten oder psychiatrischen Störungen
- erhöhte Schilddrüsenantikörper
- sehr gutes Ansprechen auf Kortikosteroide
- kein Hinweis auf eine metabolische, paraneoplastische, infektiöse oder sonstige andere Ursachen

Die Kontrollgruppe bestand aus gesicherten und wahrscheinlichen sCJK Patienten nach den Kriterien der WHO von 1998, die aber auch zusätzlich erhöhte Schilddrüsen-Antikörper hatten.

Die Patienten mit unklaren Diagnosen bzw. anderen Diagnosen wurden ausgeschlossen.

## **2.3 Durchführung**

### **2.3.1 Datenerhebung**

Klinisches Erscheinungsbild sowie Laborwerte, Liquor-, EEG- und cMRT-Befunde wurden den Patientenakten des Nationalen Referenzzentrums für CJK in Göttingen entnommen.

### **2.3.2 Klinische Symptomatik**

Die häufigsten und gemeinsamen Symptome der SREAT und CJK wurden in einer Tabelle aufgenommen. Um die elektronische Datenverarbeitung zu begünstigen und einen besseren Überblick zu schaffen, wurden die Symptome unter entsprechenden Oberbegriffen zusammengefasst.

Beibehalten wurden die folgenden Symptombezeichnungen:

- Demenz
- zerebelläre Ataxie
- Sehstörungen
- Halluzinationen
- Pyramidenbahnzeichen
- extrapyramidale Zeichen
- Myoklonien
- akinetischer Mutismus
- epileptische Anfälle

Zusätzliche Symptome zu Krankheitsbeginn:

- Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen
- Cephalgie

- depressive Symptome und Antriebsstörungen
- kognitive Defizite
- gestörte Bewusstseinslage
- Paresen
- Tremor
- verminderte/gestörte Sprachproduktion
- Sensibilitätsstörung

Eine entsprechende Begriffsbeschreibung der einzelnen Symptome findet sich im Folgenden.

- Demenz: Zunehmende Verwirrtheit, Vergesslichkeit, Desorientiertheit, MMST<25
- Ataxie: Rumpfataxie, Standataxie, Gangataxie
- Sehstörung: Gesichtsfeldeinschränkung, Verschwommensehen, gestörte Farbwahrnehmung
- Halluzinationen: Optische und akustische Halluzinationen
- Pyramidenbahnzeichen: Babinski-, Gordon-, Oppenheim- Zeichen, Hyperreflexie, Reflexseitendifferenzen, verbreiterte Reflexzonen, spastischer Tonusanstieg, unerschöpfliche Klone, Halbseitensymptomatik
- extrapyramidale Anzeichen: unfreiwillige/ausfahrende/dystone Bewegungen, Rigor, Zahnradphänomen, Akinese, Hypokinesie, Chorea, Athetosen
- Myoklonien: kurze unwillkürliche Zuckungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen
- akinetischer Mutismus: wach, jedoch kein Blickkontakt, völlige Antriebslosigkeit, Haltungsverharren
- epileptische Anfälle : Grand Mal Anfälle/Status, Status epilepticus, generalisierte, fokale epileptische, tonische, klonische, tonisch-klonische Anfälle

- Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen: Gangunsicherheit, Ataxie, Schwindel, motorische Koordinationsstörungen, Unsicherheit, Apraxie, Ungeschicklichkeit, Bewegungskdyoordination
- Cephalgie: Kopfschmerz
- depressive Symptome und Antriebsstörungen: Depression, verminderter Antrieb, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Beunruhigung, Apathie, Nervosität, Lethargie
- kognitive Defizite: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, anterograde und retrograde Amnesien, Konfabulation, Demenz
- gestörte Bewusstseinslage: Vigilanzminderung, eingetrübtes Bewusstsein, Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Somnolenz, Koma
- Paresen: Hemiparesen, Paralyse, fokale Lähmungen, schlaganfallähnliche Episoden
- Tremor: Lokalisierter oder generalisierter Tremor
- verminderte/gestörte Sprachproduktion: Dysphasien, Dysarthrien, Paraphasien, Aphasie, verwaschene Sprache, Stummheit
- Sensibilitätsstörung: Parästhesien, Dysästhesien, Hypästhesie, Anästhesie, Hyperalgesie, Hyperpathie

### **2.3.3 Krankheitsdauer**

Die Krankheitsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines ersten neurologischen oder psychiatrischen Symptoms und dem Tod bzw. der Heilung des Patienten. Die Angaben wurden bei jedem Patienten von den ärztlich dokumentierten Befunden oder anamnestischen Angaben der Angehörigen übernommen. Mit dieser Methode konnte lediglich eine Krankheitsdauer von sCJK-Patienten erfasst werden. Für die SREAT-Patienten konnten bezüglich der Heilung keine Endpunkte definiert werden, da bei retrospektiver Erhebung des Heilungsprozesses Unklarheiten auftraten.

#### **2.3.4 EEG-Befunde**

Die schriftlichen Auswertungen der EEG-Aufzeichnungen wurden aus den Akten des Nationalen Referenzzentrums für CJK in Göttingen übernommen, die von verschiedenen auf CJK spezialisierten Neurophysiologen nach den WHO-Kriterien der CJK untersucht waren. Sowohl für die Fall- als auch für die Kontrollgruppe sind die Auswertungen entsprechend in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Typische EEG-Veränderungen für CJK (periodische *sharp-wave*-Komplexe, PSWCs)
2. Untypische EEG-Veränderungen für CJK

Da von vielen SREAT- Patientin die EEG- Aufzeichnungen fehlten, und zum Teil nur die schriftlichen EEG-Befunde von dem jeweiligen Krankenhäusern zur Verfügung standen, konnten die sonstigen EEG-Veränderungen nicht im Detail ausgewertet werden.

#### **2.3.5 Liquorbefunde**

Neben der Bestimmung von Proteinkonzentration, Zellzahl und oligoklonaler Banden wurden auch die neurodegenerativen Marker ( $\beta$ -Amyloid 1-42, Gesamttau, S100B und NSE) im Liquor cerebrospinalis gemessen.

Die pathologischen Grenzwerte wurden folgendermaßen festgelegt:

- Proteinkonzentration: >45 mg/dl
- Zellzahl:  $\geq 5$  Zellen/ $\mu$ l
- $\beta$ -Amyloid: <450 pg/ml
- Gesamttau: >450 pg/ml
- S100B: >2 ng/ml
- NSE: >20 ng/ml

#### **2.3.6 Schilddrüsenantikörper**

Die laborchemischen Untersuchungen wurden von den behandelnden Krankenhäusern im Rahmen der Differentialdiagnostik vor Ort durchgeführt. Anstatt der Bestimmung der anti-TPO wurde bei manchen Patienten der MAK (Mikrosomale Antikörper) untersucht. Da die Thyreoperoxidase ein Teil der mikrosomalen Einheiten der Thyreozyten ist, ist davon auszugehen, dass eine erhöhte anti-TPO auch einen

erhöhten MAK- Wert zur Folge hat. Aus diesem Grund wurden in der Datenanalyse diese beiden Antikörper als MAK zusammengefasst.

Die gemessenen AK-Werte wurden entweder in Units (U/ml) oder in relativen Verdünnungstitern (wie z.B. 1:1600) angegeben. Aufgrund der zu komplexen Umrechnung der Einheiten war eine gemeinsame Auswertung dieser Angaben nicht möglich. Außerdem hatten die Units je nach Labor stark wechselnde Grenzwerte. Es ist deshalb nur möglich, eine qualitative nicht jedoch eine quantitative Aussage zu machen. Somit wurde festgelegt, ob die Antikörper pathologisch oder im Normbereich waren.

### **2.3.7 Schilddrüsenfunktion**

Zunächst wurde die Schilddrüsenfunktionslage in Euthyreose, Hypothyreose und Hyperthyreose eingeteilt. Bei den hypothyreoten Patienten erfolgte eine Unterteilung in mit L-Thyroxin substituierte und infolgedessen euthyreote Patienten und Patienten ohne eine Hormontherapie. Anhand der Laborparameter T3, T4 und TSH wurde die Hypothyreose in eine „subklinische Hypothyreose“, eine „manifeste Hypothyreose“ und eine „nicht klassifizierbare Hypothyreose“ eingeteilt. Als „subklinisch“ wurde ein erhöhter TSH-Spiegel ohne verminderte T3- und T4-Werte definiert. Als „manifest“ wurde ein angestiegener TSH-Wert mit einer messbaren Verminderung der peripheren T3- und T4-Werte definiert. Falls keine quantitativen Werte angegeben wurden, wurde dies als „nicht klassifizierbare Hypothyreose“ bezeichnet. Bezüglich des Vorliegens einer Hashimoto-Thyreoiditis wurden die vorbestehenden Diagnosen den Arztbriefen entnommen.

### **2.3.8 cMRT-Befunde**

Nicht bei jedem Patienten wurde eine cMRT-Untersuchung durchgeführt oder war verfügbar. Die cMRT-Aufnahmen wurden von einem auf die CJK spezialisierten Neuroradiologen neu bewertet.

Der dafür vorbereitete Bewertungsbogen enthielt sowohl die Signalveränderungen der Basalganglien, des Thalamus und des Kortex als auch Atrophien von Kortex und Zerebellum (siehe Anhang).

Sowohl die unilateralen als auch die bilateralen Hyperintensitäten der Basalganglien und des Thalamus wurden als hyperintens bewertet. Die Basalganglien wurden als hyperintens bewertet, wenn ein Signalanstieg im Bereich der Cauda, Putamen oder

Globus pallidus zu sehen war. Die Basalganglien, Frontalkortex, Parietalkortex, Occipitalkortex, Temporalkortex, Gyrus cingularis, Thalamus und Zerebellum wurden jeweils für einen Signalanstieg evaluiert.

#### **2.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programm-Systems für Sozialwissenschaften (SPSS) Version 16.0. Median, Mittelwert, Standardabweichung und prozentuale Anteile sowie die Signifikanzen wurden bestimmt. Es wurden die  $\chi^2$ -Teststatistik und der T-Test bei unabhängigen Stichproben (Independent samples t-Test) angewandt. Die statistischen Schaubilder und die Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel Version 2003 erstellt.

#### **2.5 Ethikvotum**

Das Votum der Ethikkommission für die Studie „Untersuchung zur Epidemiologie, Frühdiagnose und molekularen Pathologie humaner spongiformer Enzephalopathien“ lag vor (Antragsnummer 11/11/93, Votum der Ethikkommission vom 4.11.1993, 18.9.1996, 12.9.2002). Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden vom Studienleiter und von allen weiteren an der Studie beteiligten Personen vertraulich behandelt. Alle anfallenden Daten wurden in Papierform in den Räumen der Forschungsgruppe in der Neurologie sicher archiviert.



## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Die Studiengruppen**

Mit Hilfe der im Methodenteil dargestellten Einschlusskriterien konnten insgesamt 97 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden. Davon bildeten 49 Patienten mit der SREAT-Diagnose die Fallgruppe für die vorliegende Untersuchung. Als Kontrollgruppe wurden 48 Patienten mit einer gesicherten/wahrscheinlichen sCJK und zusätzlich erhöhten Schilddrüsenantikörpern betrachtet.

### **3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Bezüglich des Erkrankungsalters und des Geschlechtes wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen. Der Vergleich des Erkrankungsalters nach dem t-Test bei unabhängigen Stichproben (Independent samples t-Test) zeigte signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,006. Die aus SREAT Patienten bestehende Fallgruppe zeigte bei Auftreten der Erkrankung ein mittleres Alter von 58 Jahren und einen Median von 60 Jahren mit einem Minimum von 13 Jahren und einem Maximum von 80 Jahren. Im Gegensatz dazu ist das sCJK-Kollektiv durch ein mittleres Alter von 66 Jahren sowie einen Median von 66 Jahren mit einem Minimum von 35 Jahren und einem Maximum von 83 Jahren charakterisiert.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen SREAT- und sCJK-Patienten mit einem Überwiegen weiblicher Patienten ( $p=0,691$ ). Die Fallgruppe bestand aus 35 (71%) Frauen und 14 (29%) Männern. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 2,5:1. Zu den Patienten mit sCJK gehörten 36 (75%) Frauen und 12 (25%) Männer. In dieser Gruppe betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern 3:1. Siehe Tabelle 1.

### **3.3 Krankheitsdauer**

Die mediane Krankheitsdauer für sCJK betrug 6 Monate mit einem Minimum von 3 Monaten. Der längste Verlauf betrug 33 Monate. Diese Ergebnisse sind mit bereits publizierten Daten vergleichbar und damit ist unsere Kontrollgruppe eine repräsentative Gruppe. Die Krankheitsdauer der SREAT kann nicht sicher erfasst werden, da Patienten sich in der Regel nach Einleitung der Steroidtherapie klinisch

sehr rasch gebessert haben. Da es sich um ein akutes Krankheitsbild handelt, dürfte diese im Bereich von wenigen Tagen/Wochen liegen.

**Tabelle 1:** Basisdaten der Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppe <b>SREAT</b> n = 49				Kontrollgruppe <b>gesicherte/ wahrscheinliche CJK</b> n = 48				P-Wert
<b>Geschlecht</b> [n (%)]	<b>w</b> 35 (71%)		<b>m</b> 14 (29%)		<b>w</b> 36 (75%)		<b>m</b> 12 (25%)		0,691
<b>Alter zu Beginn der Symptome</b> (Jahre)	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>STA</b>	<b>Mw</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>STA</b>	<b>Mw</b>	0,006
	13	80	17,2	58	35	83	9,3	66	
	Median: 60				Median: 66				
<b>Krankheitsdauer</b> (Monate)	konnte nicht erfasst werden				<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>STA</b>	<b>Mw</b>	
					3	33	5,9	8	
					Median: 6				

### 3.4 Schilddrüse

#### 3.4.1 Schilddrüsenfunktion

Bezüglich der Schilddrüsenfunktion waren von 48 SREAT- und 43 sCJK-Patienten die Angaben erhältlich. Der Vergleich der beiden Gruppen nach  $\chi^2$ -Teststatistik ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.143$ ). Zum Zeitpunkt des Erstauftretens der neurologischen oder psychiatrischen Symptome war die Mehrheit der beiden Patientenkollektive euthyreot, wobei die Prozentzahl für die SREAT-Gruppe bei 60% und für die CJK-Gruppe bei 65% lag.

32% der SREAT- und 30% der sCJK-Fällen waren hypothyreot. Allerdings erhielten 5 SREAT- und 10 sCJK-Patienten dieser Fälle zum Zeitpunkt der Untersuchung eine substituierende Therapie mit Thyroxin-Präparaten, womit sie sich in einer euthyreoten Lage befanden.

Eine Hyperthyreose konnte bei 8% der SREAT- und 5% der CJK-Fälle beobachtet werden. Eine detaillierte Übersicht ist in Tabelle 2 zu sehen.

**Tabelle 2: Schilddrüsenfunktion**

	<b>SREAT</b>			<b>CJK</b>	
<b>euthyreot</b>	60% (n=29)			65% (n=28)	
<b>hypothyreot</b>	32% (n=15)	10% (n=5)	euthyreot, substituiert	30% (n=13)	23% (n=10)
		8% (n=4)	hypothyreot, subklinisch		7% (n=3)
		8% (n=4)	hypothyreot, manifest		0
		4% (n=2)	hypothyreot, nicht klassifizierbar		0
<b>hyperthyreot</b>	8% (n=4)			5% (n=2)	
<b>Total</b>	100% (n=48)			100% (n=43)	
p-Wert=0.143					

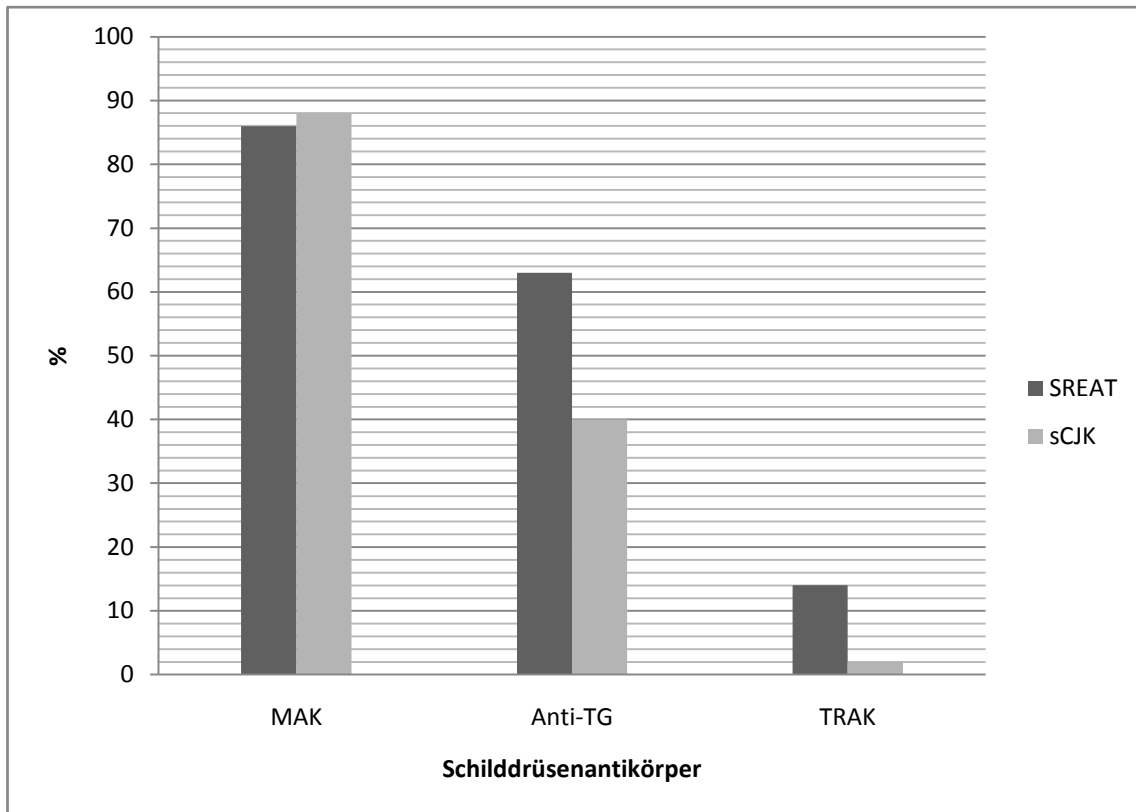
### 3.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis

Eine Hashimoto-Thyreoiditis (HT) war bei 22 SREAT-Patienten und bei 11 sCJK-Patienten bekannt. Der Vergleich dieser Ergebnisse nach der  $\chi^2$ -Teststatistik zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

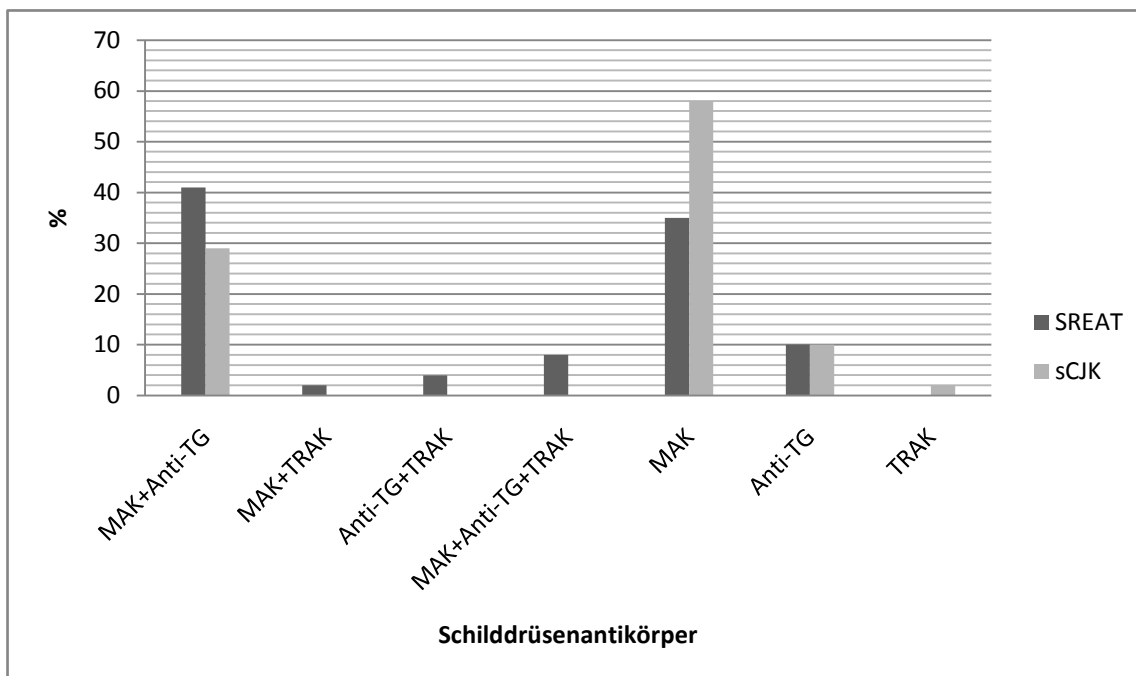
### 3.4.3 Schilddrüsenantikörper

Erhöhte Schilddrüsenantikörper im Blut stellten ein Einschlusskriterium für unsere Arbeit dar, so war zumindest ein Schilddrüsenantikörper bei allen Patienten nachzuweisen. MAK ist der am häufigsten vorkommende Antikörper sowohl bei der SREAT (86%) als auch bei der CJK (88%), jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied. Danach werden Anti-TG (SREAT: 63%; sCJK: 40%;  $p=0,033$ ) und TRAK (SREAT: 14%; sCJK: 2%;  $p=0,059$ ) beobachtet.

Das Auftreten von MAK allein war bei sCJK eher zu beobachten (sCJK: 58%; SREAT: 35%). Dagegen das Auftreten von MAK+anti-TG-Kombination eher bei SREAT (SREAT: 41%; sCJK: 29%). Die folgenden Abbildungen zeigen eine Übersicht.



**Abb. 1:** Schilddrüsenantikörper



**Abb. 2:** Schilddrüsenantikörper

### 3.5 Symptommhäufigkeiten

#### 3.5.1 Symptommhäufigkeiten zu Krankheitsbeginn

Die Häufigkeitsverteilung der initial aufgetretenen neurologischen oder psychiatrischen Symptome wurden für beide Erkrankungen verglichen und der p-Wert für die  $\chi^2$ -Teststatistik berechnet, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten ( $p=0,023$ ). In Tabelle 3 wurden die Symptome entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst.

Beide Gruppen wiesen am häufigsten kognitive Defizite als initiales Symptom auf, gefolgt von Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, depressiven Symptomen und Antriebsstörungen. Das Auftreten von epileptischen Anfällen, Cephalgien und einer gestörten Bewusstseinslage wurden in der SREAT-Gruppe häufiger als in der CJK-Gruppe beobachtet. Demgegenüber zeigten sich bei den CJK-Fällen häufiger Seh-, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen und kognitive Defizite.

Es ergaben sich keine Unterschiede für andere Symptome wie Halluzinationen, Myoklonien, depressive Symptome und Antriebsstörungen, Paresen, Tremor, verminderte/gestörte Sprachproduktion und Sensibilitätsstörung.

Folgende Tabelle dient zur Übersicht hinsichtlich der Symptommhäufigkeiten zu Krankheitsbeginn.

**Tabelle 3:** Symptommhäufigkeiten zu Krankheitsbeginn,  $p=0,023$

	SREAT	CJK
Sehstörung	0% (0)	10% (5)
Halluzinationen	2% (1)	0% (0)
Myoklonien	0% (0)	2% (1)
epileptische Anfälle	10% (5)	0% (0)
Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen	16% (8)	29% (14)
Cephalgie	6% (3)	0% (0)
depressive Symptome und Antriebsstörungen	16% (8)	15% (7)
kognitive Defizite	26% (13)	35% (17)
gestörte Bewusstseinslage	10% (5)	0% (0)
Paresen	4% (2)	2% (1)
Tremor	2% (1)	2% (1)
verminderte/gestörte Sprachproduktion	2% (1)	0% (0)
Sensibilitätsstörung	4% (2)	4% (2)

### 3.5.2 Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs

Um einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Symptome zu bekommen, wurden für jedes einzelne Symptom die Häufigkeiten verglichen und die p-Werte für die  $\chi^2$ -Teststatistik berechnet. Auf der Tabelle 4 wurden die Symptome entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst.

**Tabelle 4:** Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs

	<b>SREAT</b>	<b>CJK</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demenz</b>	61% (30)	100 % (48)	<0.001
<b>Ataxie</b>	45% (22)	90 % (43)	<0.001
<b>Sehstörung</b>	22% (11)	50 % (24)	0.005
<b>pyramidale Störung</b>	49 % (24)	60 % (29)	0.258
<b>extrapyramidale Störung</b>	33% (16)	60 % (29)	0.023
<b>Myoklonien</b>	39 % (19)	81 % (39)	<0.001
<b>akinetischer Mutismus</b>	6 % (3)	38 % (18)	<0.001
<b>epileptischer Anfall</b>	45 % (22)	13% (6)	0.001
<b>Halluzinationen</b>	35 % (17)	33% (16)	0.888

Bezüglich der Häufigkeitsanalysen ergaben sich signifikante Unterschiede mit einem p-Wert von <0,001 für das Auftreten von Demenz, Ataxie, Myoklonien, akinetischem Mutismus und epileptischen Anfällen ( $p=0,001$ ). Halluzinationen wurden auch bei SREAT-Patienten häufiger beobachtet, allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Sowohl Sehstörungen als auch extrapyramidale Störungen zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich einer höheren Prävalenz bei sCJK ( $p=0.005$  bzw.  $0.020$ ), wobei 4% (2) SREAT- und 2% (1) CJK-Patienten Neuroleptika erhielten, so dass Neuroleptika-induzierte extrapyramidale Störungen nicht ausgeschlossen werden konnten. Die statistische Auswertung der pyramidalen Störung ergab kein signifikantes Ergebnis.

Zu Beginn der Erkrankung und im Verlauf spricht das Auftreten von epileptischen Anfällen eher für SREAT. Im Gegensatz dazu Sehstörungen als Initialsymptomatik aber auch im Verlauf ermöglicht die Unterscheidung der sCJK von der SREAT.

Ebenfalls sprechen das Auftreten von Myoklonien, Ataxie, Demenz, extrapyramidale Störungen und akinetischen Mutismus im Verlauf eher für sCJK.

### **3.6 Befunde im Liquor**

#### **3.6.1 Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden**

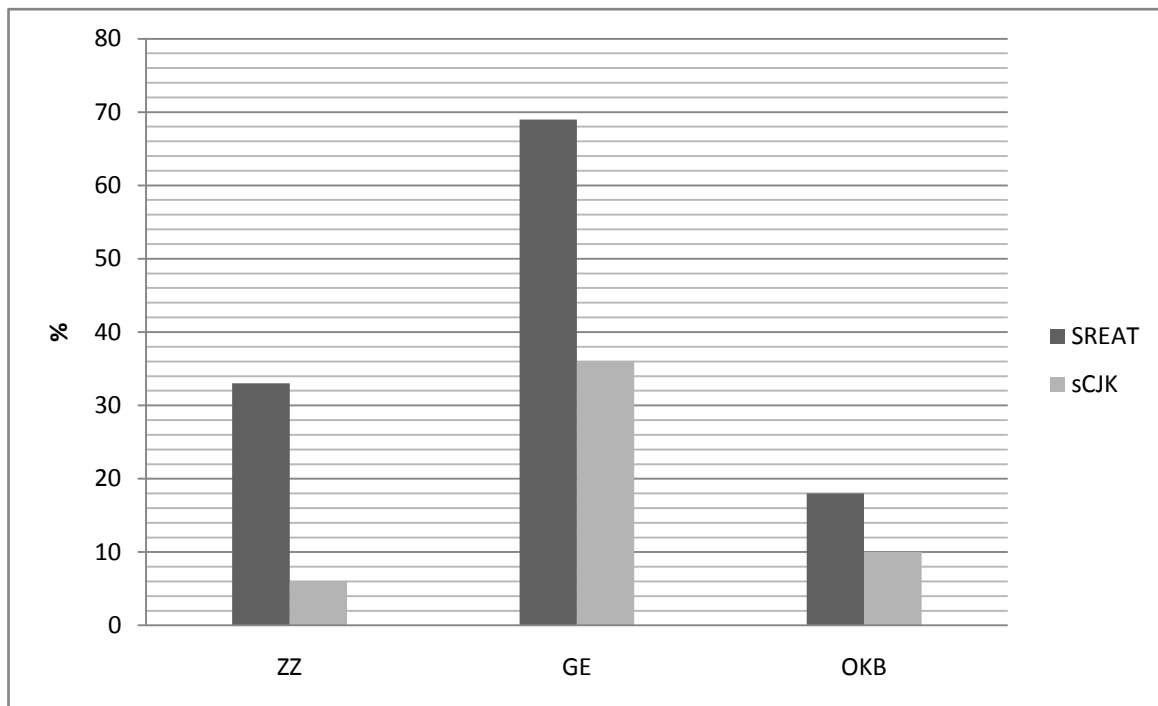
Der Vergleich beider Gruppen bezüglich der Zellzahl im Liquor erbrachte nach  $\chi^2$ -Teststatistik einen signifikanten Unterschied ( $p=0,002$ ). Bei insgesamt 95 (48 SREAT + 47 sCJK) Patienten lag die Information zur Zellzahl im Liquor vor. Hierbei zeigte sich in 33% ( $n=16$ ) der SREAT- und 6% ( $n=3$ ) der sCJK-Fälle eine Pleozytose. Im Hinblick auf die Zellzahl im Liquor waren von den 46 SREAT- und 40 CJK-Fällen quantitative Angaben verfügbar, wobei der Unterschied nach dem T-Test bei unabhängigen Stichproben nicht signifikant war. Die Mittelwerte für die Zellzahl im Liquor betragen in der SREAT-Gruppe  $8,1/\mu\text{l}$  und in der CJK-Gruppe  $1,7/\mu\text{l}$ .

Daneben brachte die Untersuchung der Proteinkonzentration im Liquor nach  $\chi^2$ -Teststatistik ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,003$ ). Die Werte der Proteinkonzentration wurden in insgesamt 95 (48 SREAT + 47 sCJK) Fällen gemessen. 69% ( $n=33$ ) der SREAT- und 36% ( $n=17$ ) der sCJK-Patienten zeigten eine pathologische Erhöhung. Für das Gesamteiweiß waren von 43 SREAT- und 38 CJK-Patienten quantitative Angaben erhältlich. Der Vergleich nach dem T-Test bei unabhängigen Stichproben (Independent samples t-Test) ergab signifikante Unterschiede. Das Gesamteiweiß im Liquor war bei der SREAT-Gruppe deutlich erhöht, was mit einem entzündlichen Prozess vereinbar ist. Im Gegensatz dazu war bei der sCJK-Gruppe der Mittelwert des Gesamteiweiß im Liquor grenzwertig aber auch erhöht.

Eine Untersuchung hinsichtlich oligoklonaler Banden wurde in insgesamt 81 (39 SREAT+42 sCJK) Fällen durchgeführt. Bei 18% ( $n=7$ ) der SREAT- und bei 10% ( $n=4$ ) der sCJK-Patienten erwies sie sich als positiv. Der p-Wert der  $\chi^2$ -Teststatistik war 0,269 und zeigte damit ein nicht signifikantes Ergebnis.

Bei 42 der SREAT- und bei 19 der sCJK-Patienten war zumindest einer der oben beschriebenen Parameter im pathologischen Bereich.

Abbildung 3 und die Tabelle 5 geben eine Übersicht über die Liquorbefunde.



**Abb. 3:** Pathologien bei Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden

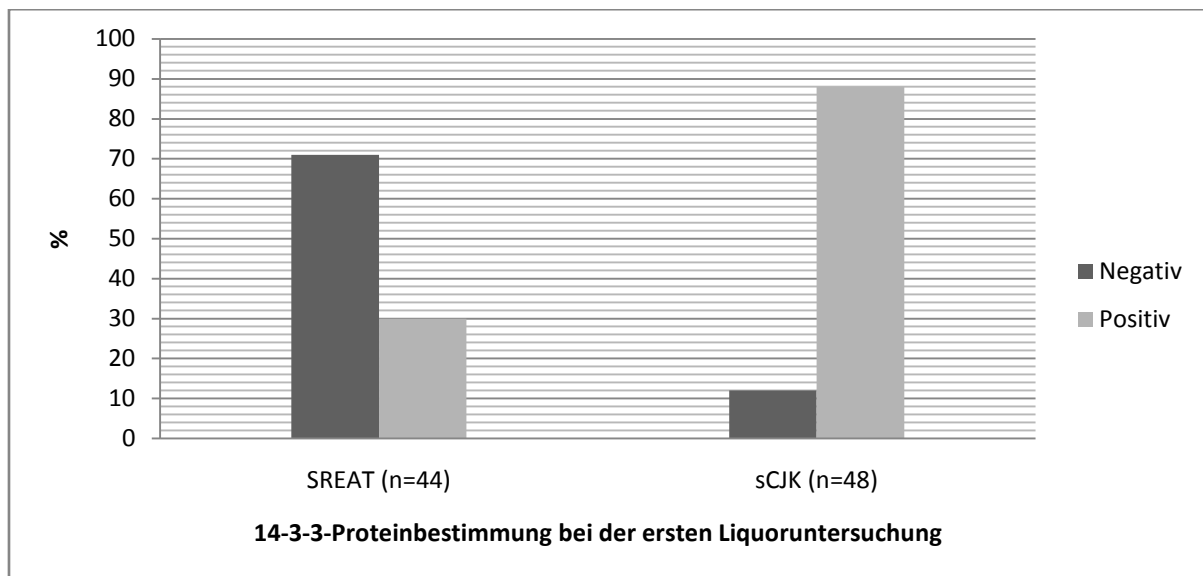
**Tabelle 5:** Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor

	SREAT					sCJK				
	Mw	STA	MIN	MAX	n	Mw	STA	MIN	MAX	N
Zellzahl (/µl)	8	22	0	153	46	1.7	2.6	0	16	40
Gesamteiweiß (mg/l)	1256	2073	206	11300	43	477	207	180	1330	38

### 3.6.2 14-3-3-Protein

Das 14-3-3-Protein wurde bei 92% (45) SREAT- und allen sCJK-Patienten untersucht. Hinsichtlich der Untersuchung des 14-3-3-Proteins konnten signifikante Unterschiede im Vergleich von SREAT- und sCJK-Patienten festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Aufgrund des entzündlichen Liquors bei einem SREAT-Patient konnte das 14-3-3-Protein nicht ausgewertet werden. Von den 44 SREAT-Patienten waren bei der ersten Liquoruntersuchung nur 30% ( $n=13$ ) 14-3-3-Protein positiv, wobei 2 Patienten bei der zweiten Untersuchung wieder negativ waren. Von insgesamt 48 CJK-Fällen waren bei 88% ( $n=42$ ) der Patienten 14-3-3-Protein in der ersten Liquoruntersuchung nachweisbar. Die bei der ersten Liquoruntersuchung negativ ausgefallenen Patienten zeigten wiederum bei der zweiten Untersuchung ein positives 14-3-3-Protein.





**Abb. 4:** 14-3-3-Proteinbestimmung bei der ersten Liquoruntersuchung

Von der Gesamtzahl der sCJK-Fälle (n = 48) ließen sich anhand des 14-3-3-Protein-Befundes 42 Patienten (88%) als richtig-positiv diagnostizieren. Von der Gesamtzahl der SREAT-Patienten (n = 44) zeigte sich der 14-3-3-Protein-Befund im Liquor (71%) als richtig-negativ.

**Tabelle 6:** Sensitivität und Spezifität (Vierfelder-Tafel)

	14-3-3 positiv bzw. schwach positiv (n = 55)	14-3-3 negativ (n = 37)	
CJK (n = 48)	richtig positiv (n=42)	falsch-negativ (n=6)	<b>Sensitivität = 88%</b>
SREAT (n = 44)	falsch-positiv (n=13)	richtig-negativ (n=31)	<b>Spezifität = 71%</b>

### 3.6.3 Tau, $\beta$ A, NSE und S-100

Bei insgesamt 60 (24 SREAT + 36 CJK) Patienten wurde der Tau-Wert im Liquor untersucht. SREAT-Patienten hatten nach der  $\chi^2$ -Teststatistik signifikant weniger pathologische Tau-Werte ( $p < 0,001$ ). Von 13 SREAT- und von 35 CJK-Patienten waren quantitative Angaben erhältlich. Der Mittelwert bei SREAT war mit 573 pg/ml grenzwertig pathologisch, wobei bei sCJK mit 5018 pg/ml deutlich pathologisch war.

Bezüglich des  $\beta$ -Amyloid (1-42) wurden insgesamt 47 (23 SREAT + 24 CJK) Fälle untersucht. Hierbei zeigten nur 4 (17%) SREAT-Fälle und 8 (33%) CJK-Fälle

pathologisch erniedrigte Werte. Der p-Wert der  $\chi^2$ -Teststatistik war mit 0.210 nicht signifikant. Insgesamt waren nur von 12 SREAT- und 21 CJK-Patienten quantitative Angaben erhältlich. Der Mittelwert bei SREAT war mit 689 pg/ml, und bei sCJK mit 578 pg/ml normwertig.

Eine Untersuchung hinsichtlich der NSE wurde in insgesamt 38 (16 SREAT+22 CJK) Fällen durchgeführt. Der Vergleich von beiden Gruppen ergab nach  $\chi^2$ -Teststatistik signifikante Unterschiede, indem pathologisch erhöhte Werte für NSE beim CJK-Patienten häufiger beobachtet wurden ( $p < 0,001$ ). Von 12 SREAT- und von 20 CJK-Patienten waren quantitative Angaben bezüglich der NSE erhältlich. Der Mittelwert bei SREAT war mit 15,4  $\mu\text{g/l}$  noch normwertig, wobei bei sCJK mit 69,9  $\mu\text{g/l}$  deutlich pathologisch war.

Das S-100 Protein wurde im Liquor von insgesamt 17(8 SREAT+9 CJK) Patienten untersucht. Davon zeigten 2 (25%) SREAT-Fälle und 9 (100%) CJK-Fälle pathologisch erhöhte Werte. Der p-Wert der  $\chi^2$ -Teststatistik war 0,002 und zeigte damit signifikante Unterschiede. Von 3 SREAT- und von 9 CJK-Patienten waren quantitative Angaben erhältlich. Der Mittelwert bei SREAT war mit 2,6  $\mu\text{g/l}$  grenzwertig pathologisch, wobei bei sCJK mit 7,4  $\mu\text{g/l}$  deutlich pathologisch war.

**Tabelle 7:** Tau,  $\beta\text{A}$ , NSE und S100 im Liquor

	SREAT					sCJK				
	Mw	STA	MIN	MAX	n	Mw	STA	MIN	MAX	n
<b>Tau (pg/ml)</b>	573	610	109	2398	13	5018	5248	277	24000	35
<b><math>\beta\text{A}</math> (pg/ml)</b>	690	294	227	1216	12	578	321	125	1488	21
<b>NSE (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>	15	11	1.3	47	12	70	33	8	132	20
<b>S-100 (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>	2.6	1	1.2	3.7	3	7.4	2	4	11	9

### 3.7 EEG

In der Fallgruppe (SREAT) waren von 25 Patienten die EEG-Befunde erhältlich. Nur bei einem Patienten zeigte der EEG-Befund die typischen EEG-Veränderungen für sCJK, wobei es sich bei der zweiten Untersuchung untypisch darstellte.

In der Kontrollgruppe (sCJK) waren von 47 Patienten die EEG-Befunde vorliegend, davon zeigten 46,8% (n=22) der Fälle die typischen EEG-Veränderungen für sCJK.

Die EEG-Untersuchung zeigte eine Sensitivität von 46,8% und eine Spezifität von 96% im Hinblick auf sCJK.

**Tabelle 8:** CJK-typische EEG-Veränderungen (periodische sharp-wave-Komplexe, PSWCs)

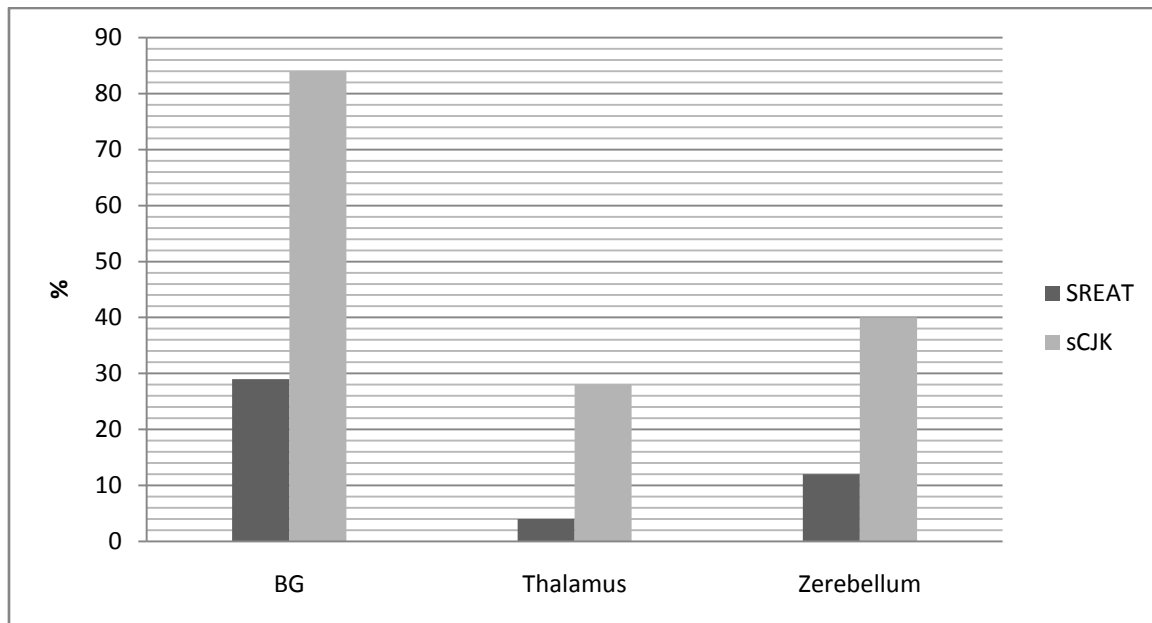
	EEG positiv (n = 23)	EEG negativ (n = 49)	
<b>CJK (n =47)</b>	richtig positiv (n=22)	falsch-negativ (n=25)	<b>Sensitivität = 46.8%</b>
<b>SREAT (n = 25)</b>	falsch-positiv (n=1)	richtig-negativ (n=24)	<b>Spezifität = 96%</b>

### 3.8 Die cMRTs

Insgesamt wurden von den 48 Patienten (24 SREAT + 25 CJK) die cMRT-Bilder neu bewertet. Der typische cMRT-Befund der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, nämlich die Signalanhebungen der Basalganglien, wurden auch bei 29% (n=7) der SREAT-Patienten beobachtet. Der Unterschied bezüglich der Signal-Hyperintensität der Basalganglien war mit einem p-Wert nach  $\chi^2$ -Teststatistik mit <0,001 signifikant. Die FLAIR-Wichtung war die führende Wichtung zur Darstellung der Veränderungen bei der SREAT, und bei der sCJK war die FLAIR-Wichtung gleichwertig wie die DWI-Wichtung. Die Signalanhebungen der Basalganglien bei SREAT waren in der FLAIR-Wichtung immer darzustellen. Bei der sCJK waren die Signalanhebungen der Basalganglien bei 92% der Fälle mittels DWI- und FLAIR-Wichtung darstellbar.

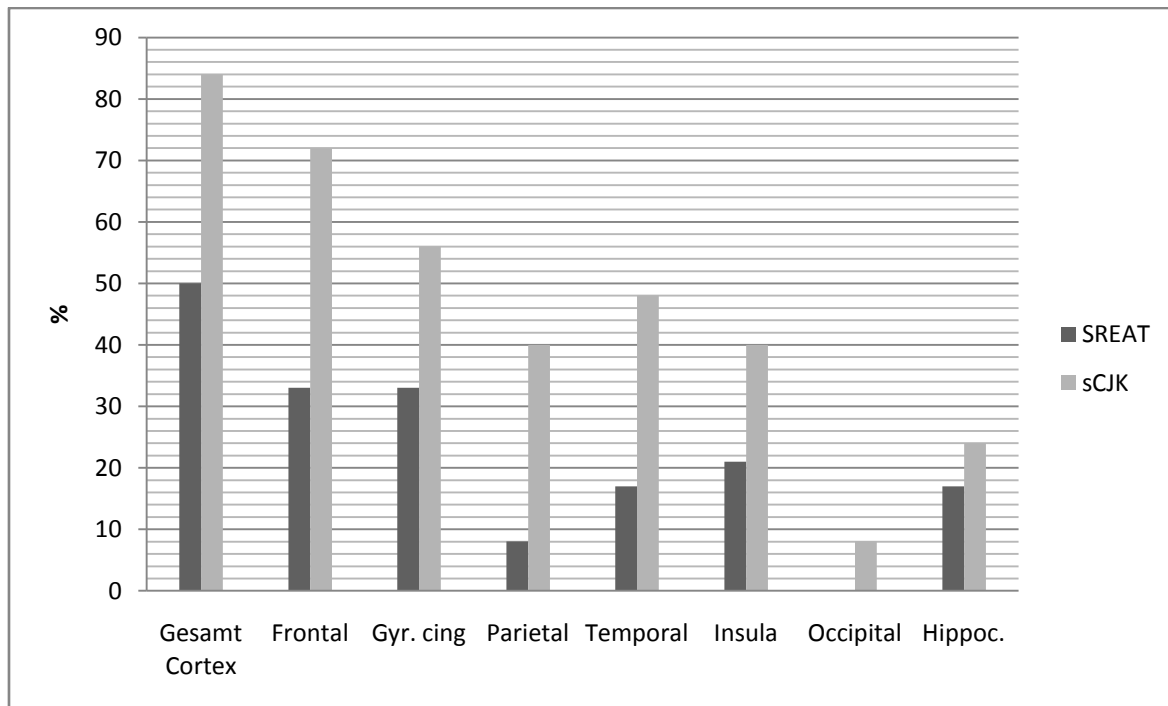
Die Untersuchung wies nur bei 4% (n=1) der SREAT- und bei 28% (n=7) der CJK-Fälle einen hyperintensiven Thalamus auf, wobei dies bei sCJK-Patienten signifikant häufiger der Fall war als im Vergleich mit den SREAT-Fällen (p=0,049). Bei der sCJK war ein hyperintenser Thalamus in der DWI-Wichtung (100%) besser zu erkennen als FLAIR-Wichtung (67%).

Ein hyperintensives Zerebellum war bei 12% (n=3) der SREAT- und bei 40% (n=10) der CJK-Patienten nachweisbar (p=0,063). Ein hyperintenses Zerebellum war bei der sCJK mittels DWI (83%) besser zu erkennen als der FLAIR-Wichtung (75%).



**Abb. 5:** Veränderungen der Basalganglien, des Thalamus und Zerebellums

Bezüglich des Kortex zeigten 84% der CJD-Patienten (n=21) und 50% der SREAT-Patienten (n=12) Veränderungen. Hyperintensitäten im frontalen Kortex waren die häufigsten Veränderungen sowohl bei SREAT- als auch bei der CJK-Gruppe, gefolgt von Veränderungen des Gyrus cingularis. Die seltensten Veränderungen wurden im Bereich des occipitalen Kortex beobachtet. Insgesamt zeigten Veränderungen im Bereich des frontalen (p-Wert 0,015), parietalen (p-Wert 0,025) und temporalen (p-Wert 0,042) Kortex einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des häufigeren Auftretens bei sCJK-Patienten.



**Abb. 6:** Veränderungen des zerebralen Kortex

Insgesamt waren von 18 SREAT- und 20 sCJK-Patienten cMRT-Bilder in der T2-Wichtung erhältlich. 28% (n=5) dieser SREAT-Patienten und 25% (n=5) dieser sCJK-Patienten zeigten in der T2-Wichtung kortikale Veränderungen.

Insgesamt waren von 18 SREAT- und 17 sCJK-Patienten cMRT-Bilder in der FLAIR-Wichtung erhältlich. Das MRT zeigte in der FLAIR-Wichtung bei 44% (n=8) dieser SREAT-Patienten und bei 76% (n=13) dieser sCJK-Patienten kortikale Veränderungen.

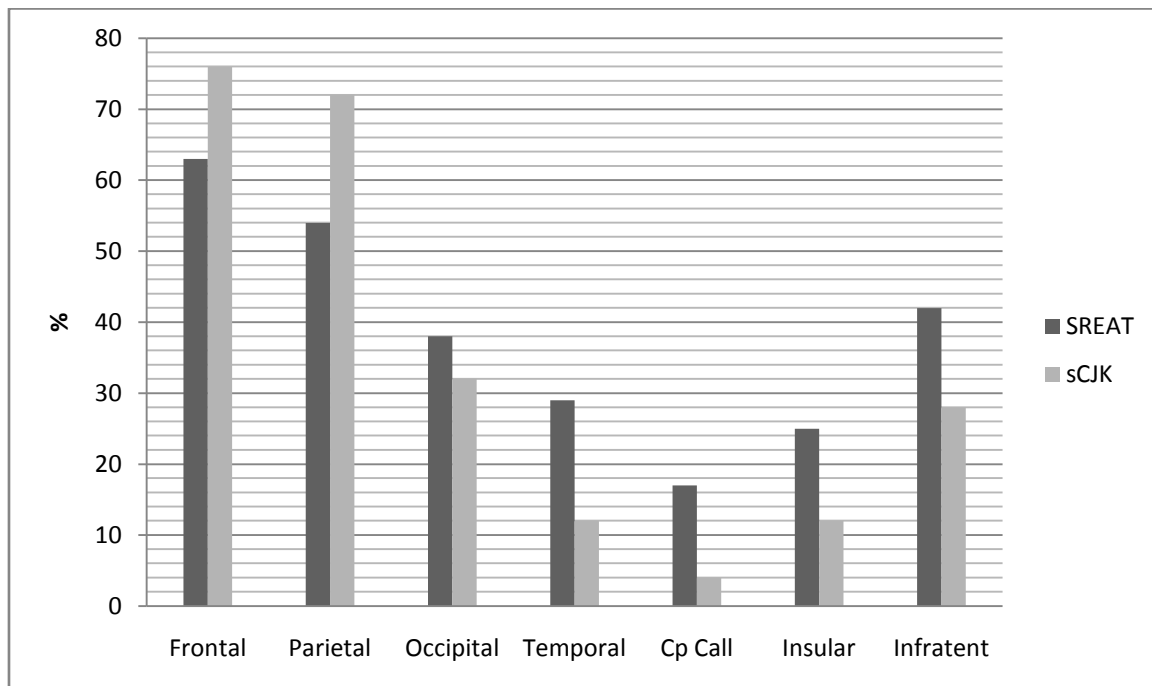
Insgesamt waren von 7 SREAT- und von 4 sCJK-Patienten cMRT-Bilder in der PD-Wichtung erhältlich. 42% (n=3) dieser SREAT-Patienten und 50% (n=2) dieser sCJK-Patienten zeigten kortikale Veränderungen in der PD-Wichtung.

Insgesamt waren von 13 SREAT- und von 12 sCJK-Patienten cMRT-Bilder in der DWI-Wichtung erhältlich. 53% (n=7) dieser SREAT-Patienten und alle dieser sCJK-Patienten zeigten kortikale Veränderungen.

Bei sieben SREAT-Patienten wurden alle drei Wichtungen (T2, FLAIR, DWI) zum gleichen Zeitpunkt untersucht. Das MRT zeigte in allen drei Wichtungen bei 4 Patienten (57%) kortikale Veränderungen. Bei sieben sCJK-Patienten wurden alle drei Wichtungen (T2, FLAIR, DWI) zum gleichen Zeitpunkt untersucht. Das MRT

zeigte in der DWI-Wichtung bei 6 Patienten (86%) kortikale Veränderungen, in der T2-Wichtung nur bei einem Patienten (14%) und in der FLAIR-Wichtung bei zwei Patienten (29%).

Im Gegensatz zum zerebralen Kortex wurden die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie in beiden Kollektiven fast genauso häufig beobachtet (SREAT: sCJK; 71%:72%).



**Abb. 7:** Veränderungen der weißen Substanz

Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie waren bei 88% (n=16/18) der SREAT-Patienten und 75% (n=15/20) der sCJK-Patienten in der T2-Wichtung zu beobachten.

Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie war bei 88% (n=16/18) der SREAT-Patienten und 65% (n=11/17) der sCJK-Patienten in der FLAIR-Wichtung zu beobachten.

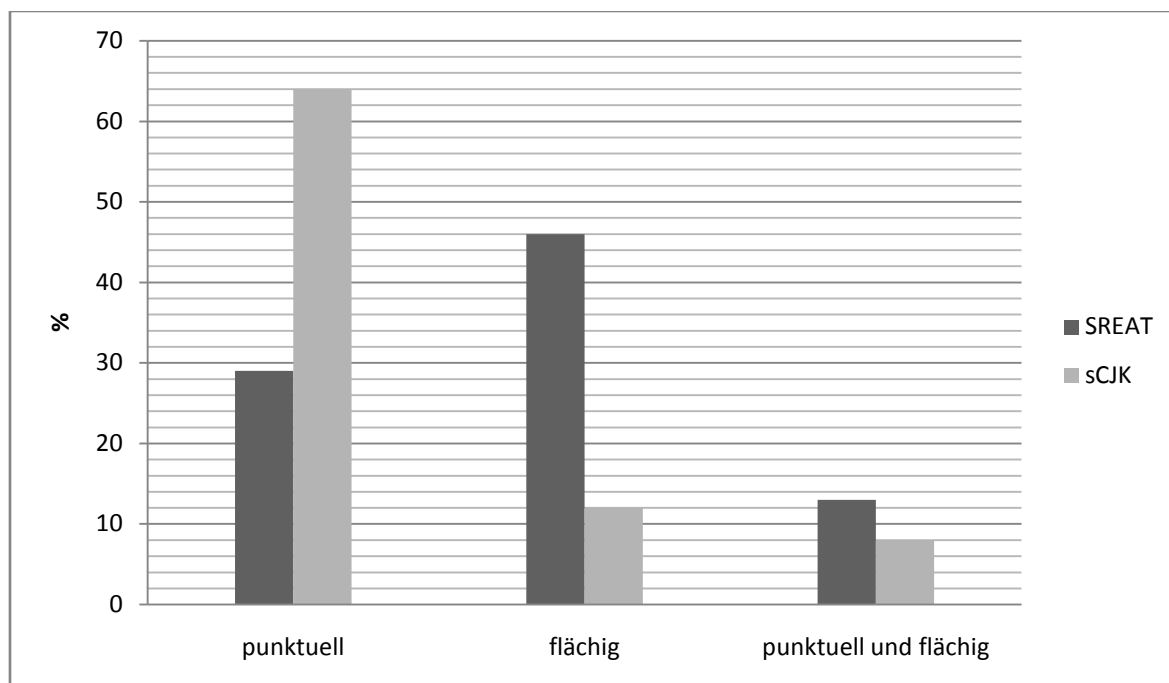
Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie waren bei 71% (n=5/7) der SREAT-Patienten und 75% (n=3/4) der sCJK-Patienten in der PD-Wichtung zu beobachten.

Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie waren bei nur 15% (n=2/13) der SREAT-Patienten in der DWI-Wichtung zu beobachten. Insgesamt waren von 12 sCJK-Patienten cMRT-Bilder in der DWI-Wichtung erhältlich. Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie waren nicht in der DWI-Wichtung zu beobachten.

Bei sieben SREAT-Patienten wurden alle drei Wichtungen (T2, FLAIR, DWI) zum gleichen Zeitpunkt untersucht. Interessanterweise zeigte das MRT in der T2- und FLAIR-Wichtungen Hyperintensitäten in der weißen Substanz bei 5 Patienten (71%), wobei diese Veränderungen nur bei einem Patienten in der DWI-Wichtung sichtbar waren.

Bei sieben sCJK-Patienten wurden alle drei Wichtungen (T2, FLAIR, DWI) zum gleichen Zeitpunkt untersucht. Interessanterweise zeigte das MRT in der T2- und FLAIR-Wichtung Hyperintensitäten in der weißen Substanz bei 5 vs. 6 Patienten (71 vs. 86%), wobei diese Veränderungen nicht in der DWI-Wichtung zu beobachten waren.

Die Untersuchung der cMRT-Bilder bezüglich der Morphologie der weißen Substanz zeigten bei den SREAT-Patienten eher flächige Veränderungen. Im Gegensatz dazu wurden bei den sCJK-Patienten punktuelle Veränderungen beobachtet, damit der Vergleich mit einem p-Wert von 0,038 signifikant war.



**Abb. 8:** punktuelle bzw. flächige Veränderungen

Eine Atrophie wurde bei den sCJK-Fällen häufiger beobachtet, wobei die Unterschiede jedoch nicht signifikant waren ( $p = 0.408$ ). Es zeigte sich bei 6 (26%) SREAT- und bei 10 (42%) sCJK-Patienten eine globale Atrophie. Daneben wiesen 2 (9%) SREAT- und 3 (13%) CJK-Patienten eine fokale Atrophie auf, im Frontal-, Parietal- oder Temporallappen.

### 3.9 Überprüfung möglicher Korrelationen

Zur Differenzierung der beiden Erkrankungen wurden mit den signifikanten Daten verschiedene Kombinationen erstellt und die beiden Erkrankungen miteinander verglichen. Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Erkrankungen, wenn Patienten unter 60 Jahren mit epileptischen Anfällen bei fehlendem 14-3-3-Protein-Nachweis betrachtet wurden. Eine signifikantere Korrelation zwischen beiden Erkrankungen ergibt sich, wenn Patienten unter 60 Jahren mit epileptischen Anfällen und erhöhtem gesamten Eiweiß im Liquor verglichen werden. Das heißt, bei Patienten mit epileptischen Anfällen kann entweder das 14-3-3-Protein oder der Gesamteiweiß-Gehalt im Liquor überprüft werden um die beiden Erkrankungen zu unterscheiden. Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen werden auf der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 9:** signifikante Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen

	epileptischer Anfall + fehlender 14-3-3-Nachweis	restliche Patienten	Gesamtzahl	P-Wert
<b>SREAT</b>	12	37	49	0,0012
<b>sCJK</b>	1	47	48	

	epileptischer Anfall + erhöhtes Gesamteiweiß im Liquor	restliche Patienten	Gesamtzahl	P-Wert
<b>SREAT</b>	14	35	49	0,0012
<b>CJK</b>	2	46	48	



Der epileptische Anfall ist das Symptom, das im Vergleich zur sCJK signifikant häufiger bei SREAT beobachtet wird. Deshalb wurde eine mögliche Korrelation zwischen epileptischen Anfällen und MRT-, EEG-, und Liquor-Befunden untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen epileptischen Anfällen und Hypothyreose, erhöhtem Gesamteiweiß im Liquor oder Weißsubstanzveränderungen im MRT beobachtet werden. Eine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen den epileptischen Anfällen und dem TAK ( $p=0,041$ ). Diese werden bei der SREAT signifikant häufiger beobachtet.

### 3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

**Tabelle 10:** Zusammenfassung der Ergebnisse

	<b>SREAT</b>	<b>sCJK</b>
Geschlecht	w:m=2,5:1	w:m=3:1
Erkrankungsalter (Mittelwert)	58 Jahre	66 Jahre
14-3-3-Protein bei der ersten Untersuchung	30% (n=44) positiv	88% (n=48) positiv
periodische <i>sharp-wave</i> -Komplexe (PSWCs)	4% (n=25)	46,8% (n=47)
Symptome zur Krankheitsbeginn	epileptische Anfälle, Cephalgien und gestörte Bewusstseinslage	Sehstörungen, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen und kognitive Defizite
Symptome während des gesamten Krankheitsverlaufs	epileptische Anfälle	Demenz, Ataxie, Sehstörungen, extrapyramidale Störungen, Myoklonien und akinetischen Mutismus
Schilddrüsenfunktion	60% euthyreot	65% euthyreot
Schilddrüsenantikörper	MAK+antiTG-Kombination (41%)	MAK allein (58%)
Pleozytose	33%	6%
pathologische Erhöhung der Proteinkonzentration	69%	36%
Signal-Hyperintensität der Basalganglien	29%	84%
Signal-Hyperintensität im zerebralen Kortex	50%	84%
morphologische Veränderungen der weißen Substanz im cMRT	flächige Veränderungen	punktueller Veränderungen

## **4. Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

Aktuell basiert die Diagnose der SREAT auf einer breiten unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomatik, erhöhten Schilddrüsenantikörpern und dem guten Ansprechen auf eine immunsuppressive Behandlung. Aufgrund des Mangels an diagnostischen Kriterien ist die SREAT heute immer noch eine Ausschlussdiagnose. Die SREAT und sCJK können, insbesondere in der frühen Phase der sCJK, Ähnlichkeiten in der klinischen Symptomatik, dem neuroradiologischen Erscheinungsbild, dem EEG- und dem Liquorbefund zeigen. Eine neuropsychologische Untersuchung sowie eine sorgfältige Anamnese sind die wichtigsten Hauptkomponenten der Diagnostik. Zusätzlich ist eine Liquorpunktion zur Bestimmung der Parameter der Standardliquoruntersuchungen und des 14-3-3-Proteins notwendig. Bezüglich der apparativen Diagnostik sollten eine EEG und eine cMRT erfolgen. Leider ist in einigen Fällen die Differenzierung von beiden Erkrankungen nicht möglich. In diesen Fällen ist ein Therapieversuch mit hochdosierten Kortikosteroiden angebracht, da sich bei einer SREAT im Gegensatz zur sCJK innerhalb weniger Tage eine deutliche Besserung zeigen sollte.

### **4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Der Vergleich des mittleren Erkrankungsalters beider Studienkollektive zeigt, dass die SREAT-Patienten signifikant jünger sind als die sCJK-Patienten. Das mediane Erkrankungsalter der in die Studie eingeschlossenen sCJK-Patienten entspricht der in der Literatur angegebenen 66 Jahre (Heinemann et al. 2007, Murray 2011), wobei unsere SREAT-Patienten etwas älter (Mittelwert 58 Jahre; Median 60 Jahre) waren, als die in der Literatur beschriebenen Patienten (46 Jahre, Ferracci und Carnevale 2006). Die Tatsache, dass unser Patientenkollektiv aus CJK-Verdachtsfällen bestand, könnte dieses Ergebnis erklären. Im Gegensatz dazu ist die Arbeit von Ferracci und Carnevale eine Literaturrecherche mit der Diagnose Hashimoto-Enzephalopathie.

Bezüglich der Krankheitsdauer von sCJK ergeben unsere Daten wiederum vergleichbare Ergebnisse wie die Literaturangaben, so dass die mediane Krankheitsdauer für sCJK 6 Monate betrug (Ladogana et al. 2005, Murray 2011).

In der Literatur wird bezüglich der SREAT berichtet, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Ferracci et al. 2004, Chong et al. 2003, Marshall und Doyle 2006). Unsere Daten unterstützen diese Aussage. Das Verhältnis von Frauen zu Männern für SREAT betrug 2,5:1. In unserer sCJK-Gruppe waren ebenfalls die Frauen häufiger betroffen als Männer (w:m; 3:1), wobei in der Literatur kein Unterschied zwischen Geschlechtern beschrieben wird. Allerdings ist das Geschlechterverhältnis abhängig vom Erkrankungsalter und Herkunftsland (Chen et al. 2011, Heinemann et al. 2007, Karch et al. 2014, Krasnianski et al. 2014, Murray 2011).

Obwohl nur die sCJK-Fälle mit erhöhtem Schilddrüsenantikörper in unsere Studie eingeschlossen worden sind, zeigte diese Gruppe gleiche Charakteristika, wie in der Literatur beschrieben, bezüglich der Geschlechtsverteilung, der Krankheitsdauer und des Erkrankungsalters, so dass wir von einer repräsentativen Population ausgehen. Anhand unserer Daten ist auch zu postulieren, dass die Schilddrüsenantikörper keinen Einfluss auf den Verlauf der sCJK haben.

### **4.3 Schilddrüsenfunktionen**

Die Tatsache, dass sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose die Funktionen des Gehirns beeinflussen können, hat uns veranlasst, die Schilddrüsenfunktion zu untersuchen. Unsere Daten zeigen, dass die Mehrheit der Patienten in beiden Kollektiven euthyreot waren, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant war. Eine Hyperthyreose konnte nur bei 8,3% der SREAT- und 5% der sCJK-Fälle beobachtet werden. Daneben wiesen ein Drittel der SREAT- sowie sCJK-Patienten eine Hypothyreose auf. Allerdings erhielten ein Teil dieser Patienten eine substituierende Therapie mit Thyroxin-Präparaten zur Behandlung, die sie dann letztendlich in einen euthyreoten Zustand versetzte. Somit hatten nur wenige eine klinisch manifeste Hypothyreose. In der Literatur werden ähnliche Ergebnisse berichtet. Die meisten SREAT-Patienten sind euthyreot (75%) und nur 18% der Patienten hypothyreot und wenige hyperthyreot (7%) (Hilberath et al. 2014). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die Schilddrüsenfunktionsstörung selbst nicht die Ursache der neurologischen und psychiatrischen Symptome ist. Vor allem die Persistenz der Symptomatik unter suffizienter Substitution unterstützt diese Aussage, da ansonsten mit einer klinischen Besserung zu rechnen wäre.

Eine Untersuchung der in der Literatur beschriebenen SREAT-Fälle zeigte, dass die Hashimoto-Thyreoiditis bei 26% der SREAT-Patienten diagnostiziert wurde. 2% der Fälle zeigten einen Morbus Basedow. Bei 69% der Patienten fehlten die Angaben bezüglich einer Schilddrüsenerkrankung oder es wurde keine Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert (Ferracci und Carnevale 2006). Die erhöhten Schilddrüsenantikörper sind zwar heute ein Diagnosekriterium der SREAT, wobei eine Hashimoto-Thyreoiditis (HT) nicht zwingend - sogar nicht häufig- mit SREAT assoziiert ist. Obwohl der Name eine Verbindung vermuten lässt, ist SREAT (HE) nicht zu verwechseln mit Myxödem-Koma und den neurologischen Komplikationen, die mit Hashimoto-Thyreoiditis in Verbindung gebracht werden. Es gibt keine schlüssigen Beweise dafür, dass SREAT (HE) einen Zustand des Dysthyroidism repräsentiert (Afshari et al. 2012).

Die Angaben bezüglich der HT gab es insgesamt bei 33 SREAT- und bei 18 sCJK-Patienten. Eine vorbestehende Hashimoto-Thyreoiditis war bei etwa zwei Drittel dieser Patienten in beiden Patientenkollektiven bekannt, wobei der Vergleich beider Gruppen nicht signifikant war. Weiterhin liegt es nahe, dass bei den Patienten, bei denen es keine Angaben über ein HT gab, eine HT nicht vorlag, so dass unsere Ergebnisse aus diesem Grund auf eine höhere Prävalenz hinweisen. Anhand dieser Ergebnisse ist zu postulieren, dass bezüglich des Vorliegens einer Autoimmunthyreoiditis die SREAT und die sCJK sich nicht unterscheiden lassen, und damit die SREAT keine Folge des Dysthyroidism ist.

#### **4.4 Schilddrüsenantikörper**

Ein erhöhter Schilddrüsenantikörpertiter im peripheren Blut ist eines der Diagnosekriterien der SREAT, wobei die Rolle der Antikörper für die Pathogenese der Erkrankung noch nicht geklärt ist. Viele Autoren lehnen die Beteiligung des Antikörpers an der Pathogenese ab. Eine Korrelation zwischen Antikörpertiter und Schwere der Erkrankung liege nicht vor, da die Antikörper nach der Remission der Erkrankung immer noch in hohem Maße persistieren können. Auf der anderen Seite beschreiben einige Autoren, dass sich nach Erholung der Patienten der Antikörpertiter reduziert bzw. normalisiert (Ferracci und Carnevale 2006, Hilberath et al. 2014, Olmez et al. 2013). Viele Patienten mit Autoimmunkrankheiten, wie z.B. SLE, entwickeln Antikörper gegen eine Vielzahl von Geweben, die nicht durch den Krankheitsprozess beeinflusst werden. Vergleichbar können hohe Niveaus von

Schilddrüsenantikörpern bei Patienten mit SREAT als Teil eines Autoimmunprozesses vorhanden sein, ohne Krankheitsmediator zu sein. Die Tatsache, dass es neurologisch unauffällige AK-Träger und sCJK-Patienten mit erhöhtem Schilddrüsenantikörper gibt, erschwert es, deren pathogenetische Rolle zu verstehen (Cossu G et al. 2003).

Eines unserer Einschlusskriterien in diese Studie waren erhöhte Schilddrüsenantikörper im peripheren Blut. Aus diesem Grund war natürlich bei allen Patienten mindestens ein Antikörper nachweisbar. Die Häufigkeitsanalyse bezüglich des Schilddrüsenantikörpers zeigte, dass MAK der am häufigsten vorkommender Antikörper sowohl bei der SREAT (86%) als auch bei der sCJK (88%) war, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Gegensatz dazu kam anti-TG signifikant häufiger bei den SREAT-Patienten vor. Ein Vergleich der TRAK stellt diesbezüglich einen Trend dar, indem beim SREAT häufiger TR-Antikörper vorkommen, wobei nur ein kleiner Teil der Patienten diese AK zeigten. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten von MAK allein für sCJK (sCJK:58%; SREAT:35%) und MAK+anti-TG-Kombination eher für SREAT (SREAT:41%; sCJK: 29%) spricht. Dergleichen werden in der Literatur für die SREAT in der Mehrzahl der Fälle MAK (ca. 95%) und anti-TG (ca. 75%) beschrieben, seltener TRAK (Afshari et al. 2012, Chong et al. 2003, Hilberath et al. 2014, Marshall und Doyle 2006). Obwohl die Diagnose von SREAT das Vorhandensein dieser Antikörper erfordert, darf die neurologische Störung mit der kognitiven Dysfunktion Schilddrüsenfunktionsstörung nicht verwechselt werden, wie z.B. bei Hashimoto-Thyreoiditis.

Interessanterweise fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem anti-TG und den epileptischen Anfällen bei SREAT, wobei in der derzeit vorliegenden Literatur diesbezüglich keine Äußerungen vorliegen.

Die in verschiedenen Labors gemessenen AK-Werte variieren je nach Labormethode stark, so dass eine Umrechnung zur gemeinsamen Auswertung dieser Angaben nicht möglich war. Deshalb war es nur möglich eine qualitative Aussage zu machen. Somit wurde erhoben, ob die Antikörper pathologisch oder im Normbereich waren. Da wir keine quantitativen Aussagen über die Antikörpertiter machen konnten, konnten wir nicht beurteilen, ob ein Zusammenhang zwischen Antikörpertiter und der Schwere oder der Art der klinischen Manifestation der Erkrankung besteht.

#### **4.5 Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs**

Die SREAT zeigt sich mit einem breiten Symptomenspektrum. Sowohl zu Beginn als auch im Verlauf kann die Erkrankung die sCJ-Krankheit imitieren, insbesondere in der frühen Phase der sCJ. Allerdings unterscheiden sich beide Krankheiten bezüglich der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Symptome.

Eine retrospektive Studie mit 121 SREAT-Fällen hat gezeigt, dass epileptische Anfälle (52%), Myoklonien (37%), kognitive Defizite (36%) und Bewusstseinsstörungen (36%) die häufigsten Symptome im Laufe der Erkrankung sind. Halluzinationen kommen bei 26%, pyramidale bei 21% und extrapyramidale Zeichen bei 11% der Fälle vor (Ferracci und Carnevale 2006).

Unser SREAT-Kollektiv zeigte, dass kognitive Defizite (61%), pyramidale Störungen (49%), epileptische Anfälle (45%), Ataxie (45%), Myoklonien (39%) und Halluzinationen (35%) die häufigsten Symptome im Laufe der Erkrankung sind. Da unser Patientenkollektiv aus den CJK-Verdachtsfällen besteht, wurden die CJK typischen Symptome wie Demenz, Myoklonien und Ataxie bei den SREAT-Fällen häufiger beobachtet als die in der Literatur beschriebenen Fälle, wobei die epileptischen Anfälle eher seltener beschrieben wurden.

Zu Beginn der sCJ gibt es kein spezifisches Symptom. Häufig treten depressive Persönlichkeitsveränderungen, Schlafstörungen und Gewichtsverlust auf. Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen oder Verhaltensabweichungen sind Schlüsselsymptome und werden bei den meisten Patienten beobachtet. Die Patienten klagen über verschwommenes Sehen. Visuelle Halluzinationen mit oder ohne andere Sehstörungen werden häufiger zu Beginn der Krankheit beschrieben. Die Krankheit kann ausschließlich mit neurologischen Defiziten beginnen. Patienten entwickeln eine schrittweise Verschlechterung der Gedächtnisfunktionen. Abgesehen von der schnellen progressiven Demenz, entwickeln sich typischerweise Myoklonien, welche häufig zum ersten Mal den Verdacht auf CJK aufwirft (Karch et al. 2014, Krasnianski et al. 2014, Zerr und Poser 2002). Die nächste Tabelle vergleicht unser sCJ-Kollektiv mit der Literatur und zeigt die Häufigkeit der Symptome während des gesamten Krankheitsverlaufes. Die Symptommhäufigkeit in unserem sCJ-Kollektiv ist fast identisch mit den Literaturangaben, so dass wir von einer repräsentativen Population ausgehen. Anhand dieser Daten ist erneut zu behaupten, dass die Schilddrüsenantikörper keinen Einfluss auf den Verlauf der sCJ haben.

**Tabelle 11:** Symptommhäufigkeiten während des gesamten Krankheitsverlaufs

	<b>sCJK (unser Kollektiv)</b>	<b>sCJK (Karch et al. 2014, Zerr und Poser 2002)</b>
<b>Demenz</b>	100%	100%
<b>Ataxie</b>	90%	95%
<b>Sehstörung</b>	50%	36%
<b>Pyramidale Störung</b>	60%	48%
<b>Extrapyramidale Störung</b>	60%	64%
<b>Myoklonien</b>	81%	77%
<b>Epileptischer Anfall</b>	13%	12%

In unseren beiden Gruppen war zu Krankheitsbeginn ein vielfältiges und unspezifisches Symptomspektrum zu beobachten. Bezüglich der Prävalenz der erst aufgetretenen Symptome zu Krankheitsbeginn stellte sich heraus, dass für die beiden Erkrankungen die kognitiven Defizite am häufigsten vorkommen, gefolgt von Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen und depressiven Symptomen und Antriebsstörungen. Als Initialsymptom spricht das Auftreten von epileptischen Anfällen und gestörter Bewusstseinslage für SREAT. Im Gegensatz dazu sind die Sehstörungen ein Unterscheidungsmerkmal von sCJK. Die kognitiven Defizite kommen bei der sCJK häufiger als Initialsymptom vor.

Im Verlauf wird die Unterscheidung der beiden Erkrankungen bezüglich der Symptommhäufigkeit deutlicher. Der epileptische Anfall ist das Symptom, das SREAT von sCJK unterscheidet. Demgegenüber ist das Auftreten von Demenz, Ataxie, Myoklonien, akinetischer Mutismus, Sehstörungen, extrapyramidale-Störungen ein Kennzeichen für die sCJK.

## **4.6 Liquorbefunde**

### **4.6.1 Zellzahl, Proteinkonzentration und oligoklonale Banden**

Bei einer Studie von Ferracci et al. konnte gezeigt werden, dass die SREAT Patienten im Liquor häufig (etwa bei 65-80% der Fälle) eine Proteinerhöhung bei normaler Zellzahl bzw. geringer lymphozytärer Pleozytose aufwiesen, wobei die oligoklonalen Banden nur bei etwa 1/5 der Patienten gefunden wurden (Ferracci und Carnevale 2006). Unsere Untersuchung hinsichtlich der Zellzahl im Liquor ergab, dass eine Pleozytose bei den SREAT-Patienten signifikant häufiger zu beobachten

war. Der Vergleich der quantitativen Angaben stellte durchschnittlich eine geringe Pleozytose mit ca.  $8,1/\mu\text{l}$  bei der SREAT dar. Gleichermassen wurde eine pathologische Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor bei der SREAT signifikant häufiger beobachtet. Zwei Drittel der SREAT-Patienten hatten eine pathologische Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor. Das durchschnittliche Gesamteiweiß im Liquor war bei den SREAT-Patienten in unserem Kollektiv mit 1256 mg/l deutlich erhöht.

Im Gegensatz dazu ergaben diese Liquoruntersuchungen bei den sCJK-Patienten häufig unauffällige Befunde. Eine schwach gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke wurde bei 25% der Fälle beobachtet. Oligoklonale Banden traten nur in Sonderfällen (7%) auf (Zerr und Poser 2002). Unsere Untersuchung hinsichtlich der Zellzahl im Liquor war bei sCJK unauffällig. Ein Drittel der sCJK-Patienten hatten eine pathologische Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor. Das durchschnittliche Gesamteiweiß im Liquor war bei den sCJK-Patienten in unserem Kollektiv mit 477 mg/l leicht erhöht.

Die oligoklonalen Banden konnten, wie schon in der Literatur beschrieben, in nur 1/5 der SREAT- und 1/10 der CJK-Patienten gefunden werden.

Die Ergebnisse der Liquoruntersuchung in unserem Patientenkollektiv sprechen auch dafür, dass eine entzündliche Genese als Ursache der SREAT vorliegen könnte. Dass die sCJK in 1/3 der Fälle erhöhte Entzündungswerte gezeigt hat, war unerwartet. Ob die SD-Antikörper die Ursache dafür sein könnten, ist fraglich.

#### **4.6.2 14-3-3-Protein**

Der Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor gehört zu den diagnostischen Kriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit mit einer Spezifität von 87-100% und einer Sensitivität von 90-97% (Murray 2011). Die Sensitivität des 14-3-3-Proteins steigt im Verlauf der Erkrankung (Sanchez-Juan P et al. 2007). Daneben wurden bisher einige SREAT-Patienten mit dem Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor beschrieben (Vander et al. 2004, Creutzfeldt und Haberl 2005). Falsch positive Ergebnisse können auch bei den Patienten mit einer zerebralen Hypoxie, einer intrazerebralen Blutung und einer inflammatorischen ZNS-Erkrankungen beobachtet werden (Zerr et al. 2000, Murray 2011). Kurz nach einem generalisierten epileptischen Anfall kann das 14-3-3-Protein nachweisbar sein. Das Protein 14-3-3



stellt sich als Zelluntergangsmarker für die Zerstörung des Hirngewebes dar. Im Zweifelsfall ist eine erneute Liquoranalyse nach 4-6 Wochen erforderlich. Bei den sCJK Patienten ist üblicherweise ein weiterer Anstieg des 14-3-3-Proteins zu beobachten, wobei bei den Patienten mit akuten neurologischen Schäden das 14-3-3-Protein oft rückläufig ist (Zerr und Poser 2002, Sanchez-Juan P et al. 2007).

Hinsichtlich der Untersuchung des 14-3-3-Proteins zeigten unsere Daten -wie erwartet-, dass das 14-3-3-Protein im Liquor der sCJK-Patienten signifikant häufiger nachzuweisen war. Das hier untersuchte Patientenkollektiv ergab für das 14-3-3-Protein eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 70,4% im Hinblick auf sCJK. Obwohl unser Patientenkollektiv aus initialen CJK-Verdachtsfällen mit erhöhten SD-Antikörpern bestanden, waren unsere Ergebnisse mit der Literatur vergleichbar.

#### **4.6.3 Tau, $\beta$ A, NSE und S-100**

Andere Liquorproteine wie das Tau-Protein, das Beta-Amyloid ( $\beta$ A), die neuronspezifische Enolase (NSE) und das S100-Protein gelten im Allgemeinen als Biomarker für neurodegenerative Prozesse des zentralen Nervensystems. Da bei einem großen Teil unserer Patienten diese Proteine nicht untersucht worden sind, sind unsere Ergebnisse nicht besonders aussagekräftig. Trotzdem waren diese Proteine häufiger bei den sCJK-Fällen pathologisch. Es konnten sogar - außer bei  $\beta$ A - signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven gezeigt werden. Da die beiden Krankheiten sich letztendlich bezüglich einer Remission unterscheiden, war dieses Ergebnis erwartet. Die umfangreichen Literaturrecherchen über SREAT geben keine Auskunft über diese Proteine und in einigen Fallberichten wurden diese unauffällig beschrieben (Agorastos und Wiedemann 2013, Ferracci und Carnevale 2006, Sadan et al. 2013).

#### **4.7 EEG**

Die EEG- Untersuchung zeigt bei den SREAT-Patienten unspezifische Veränderungen. Im Verlauf der Erkrankung wurden generalisierte oder fokale Verlangsamungen der Frequenz, seltener triphasische Wellen oder epileptische Potentiale aber auch eine frontal betonte intermittierende rhythmische Delta-Aktivität (FIRDA) beobachtet (Ferracci und Carnevale 2006, Henchey et al. 1995, Marshall und Doyle 2006, Schäuble et al. 2003).

Bezüglich der EEG-Veränderungen zeichnen sich die periodischen *sharp-wave*-Komplexe als eines der charakteristischen Merkmale der sCJK aus (Steinhoff et al. 1996).

Unsere Studie ergab für die EEG eine Sensitivität von 46,8% sowie eine Spezifität von 96% hinsichtlich der Ermittlung der periodischen *sharp-wave*-Komplexe. Obwohl unser Patientenkollektiv aus CJK-Verdachtsfällen mit erhöhten SD-Antikörpern bestand, zeigte sich kein großer Unterschied bezüglich der Spezifität und Sensitivität der EEG.

Lediglich eine Patientin mit der Diagnose SREAT hatte ebenfalls periodische *sharp-wave*-Komplexe in der EEG, wobei diese sich bei der zweiten Untersuchung nach vier Tagen nicht mehr darstellten. Diese Patientin zeigte einen besonders schweren Verlauf der Erkrankung. Die 48-jährige Patientin klagte zu Beginn über Sehstörungen im Sinne einer Gesichtsfeldeinschränkung, kognitiver Störungen und epileptische Anfälle. Nach sechs Monaten war die Patientin tetraparetisch und mutistisch. Die EEG-Ableitung der Patientin zeigte die für eine sCJK typischen periodischen *sharp*- und *slow-wave*-Komplexe, die jedoch in den nachfolgenden Ableitungen nach vier Tagen nicht mehr nachweisbar waren. Der Liquor zeigte eine ganz geringe Zellzahl- und Eiweißerhöhung (640 mg/l), wobei keine 14-3-3-Proteine nachgewiesen werden konnten. Auf dem cMRT zeigten sich eine globale Atrophie und eine flächige Veränderung im Bereich der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie. Es wurde zeitgleich eine immunsuppressive Therapie sowie eine Spülung des vor sechs Jahren angelegten ventrikuloperitonealen Shunts durchgeführt und danach konnte eine Abnahme der Tetraparese nachgewiesen werden.

Die periodischen *sharp-wave*-Komplexe und 14-3-3-Proteine wurden bereits von Doherty et al. bei einer 57-jährigen SREAT-Patientin mit einem generalisierten epileptischen Anfall, Halluzinationen, akinetischem Mutismus und Myoklonien beschrieben. Die Patientin zeigte eine positive Antwort auf eine Steroidtherapie, danach waren weder PSWC noch 14-3-3-Proteine nachweisbar (Doherty et al. 2002). Außerdem wurden in der Literatur weitere falsch positive PSWC bei der Alzheimer-Krankheit, der Lewy-Body-Demenz und der vaskulären Demenz beschrieben (Hoffmann Snyder et al. 2006, Bersano et al. 2006). Es ist interessant zu diskutieren warum PSWCs in seltenen Fällen bei SREAT-Patienten gefunden wurden und in einigen sCJK-Fällen nicht. Zur Pathophysiologie wurde diskutiert,

dass ein Ungleichgewicht im subkortikalen, wahrscheinlich im thalamischen, Schrittmachersystem, die zugrundeliegende Bedingung der PSWCs in der CJK ist. Bei Frühgeborenen reflektiert das EEG-Ergebnis von REM-Schlaf-EEG und PSWCs die noch unreife kortikale elektrophysiologische Aktivität. Bei erwachsenen Patienten mit CJK sind die sehr ähnlichen EEG-Befunde das Ergebnis einer weit vorangeschrittenen Degeneration des ehemals intakten zerebralen Netzwerks. Das Verschwinden der PSWCs bei der SREAT-Patientin deutet auf eine reversible Funktionsstörung des zerebralen Netzwerkes hin (Steinhoff et al. 2004).

#### **4.8 Die cMRTs**

Die zur Verfügung stehenden cMRT-Aufnahmen wurden von einem Neuroradiologen neu bewertet. Durch eine gewisse Erwartungshaltung des Befunders war dieser allerdings z.B. auf Hyperintensitäten der Basalganglien sensibilisiert. Ein weiteres Problem war, dass die cMRT-Aufnahmen eine unterschiedliche Bildqualität aufzeigten. Außerdem wurden die cMRT-Aufnahmen während verschiedener Krankheitsstadien erstellt. Verwendete Wichtungstechniken waren ein weiterer Einflussfaktor. Die neueren Verfahren wie Diffusions- und FLAIR-Wichtung sind besser geeignet als die gängige T2-Wichtung zur Darstellung von hyperintensiven Veränderungen. Allerdings wurde überwiegend die T2-Wichtung verwendet, da die neueren Verfahren erst in letzter Zeit vermehrt eingesetzt wurden.

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik der SREAT wurden bisher nur Einzelfallberichte oder Übersichtsartikel publiziert. Die cMRT-Untersuchung der SREAT-Patienten zeigt etwa bei einem Viertel der Patienten unspezifische pathologische Befunde wie z.B. nichtspezifische fokal-subkortikale Substanzveränderungen, zerebrale Atrophie und diffuse subkortikale oder fokal-kortikale Veränderungen. Bei etwa der Hälfte der in der Literatur beschriebenen Patienten wurden unauffällige radiologische Befunde beobachtet. (Ferracci und Carnevale 2006, Kothbauer-Margreiter et al. 1996, Marshall und Doyle 2006, Zettinig et al. 2003).

Der typische cMRT-Befund der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zeigt symmetrische Signalanhebungen der Basalganglien in der T2-, FLAIR- und Diffusionswichtung (DWI), sowie kortikale Signalsteigerungen in der FLAIR und DWI (Tschampa et al. 2007). Die Studien weisen eine Sensitivität von 63% für

Signalanhebungen der Basalganglien in der T2- Wichtung auf (Meissner et al. 2004) und sogar zwischen 92-96% in FLAIR und DWI. Die Spezifität der DWI/FLAIR- Wichtungen für sCJD betrug 93% (Lodi et al. 2009, Shiga et al. 2004, Vitali et al. 2011, Young et al. 2005). Eine Studie mit 157 sCJK Patienten zeigte, dass die kortikalen Hyperintensitäten bis zu 80% die häufigsten Veränderungen waren, wobei dieses von der Wichtung des cMRTs abhängig war (Kallenberg et al. 2006). Die kortikalen Veränderungen sind am besten mit DWI und FLAIR zu diagnostizieren, wobei die Signalanhebungen der Basalganglien auch mit T2- und PDW-Wichtungen zu erkennen sind (Krasnianski et al. 2008, Murray 2011, Tschampa et al. 2007, Vitali et al. 2011). Kortikale Signaländerungen in CJK umfassen alle Lappen, vor allem frontalen (89%), limbischen (79%), parietalen (72%) und temporalen (65%) Kortex, während die präzentralen und zentralen Hirnwindungen in der Regel verschont sind. In der Mehrzahl der Fälle sind die Hyperintensitäten im Kortex und Striatum symmetrisch, wobei eine einseitige Vorherrschaft möglich ist (Spero und Lazibat 2010).

Die cMRT-Untersuchung bezüglich der Signal-Hyperintensitäten der Basalganglien zeigte ein signifikant häufigeres Vorkommen bei der sCJK mit 84%, wohingegen dieses nur bei etwa einem Drittel der SREAT-Patienten zu beobachten war. Die kortikalen Veränderungen wurden bei 84% der sCJK- und 50% der SREAT-Patienten beobachtet. Am häufigsten wurden in beiden Patientenkollektiven die Hyperintensitäten im frontalen Kortex beobachtet, wobei die frontalen, parietalen und temporalen Veränderungen in den sCJK-Fällen signifikant häufiger auftraten. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei einer Arbeit von Meissner et al. beschrieben. Dort wurde geschildert, dass die Patienten mit CJK eine stärker ausgebreitete Kortextbeteiligung in DWI zeigten, was typischerweise frontale und parietale Veränderungen einbezieht (78%) (Meissner et al. 2008), so dass diese Veränderungen zur Differenzierung der sCJK zu der SREAT herangezogen werden können.

Im Gegensatz zum zerebralen Kortex wurden die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie in beiden Kollektiven fast genauso häufig beobachtet (SREAT:71%; sCJK: 72%). Allerdings gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Morphologie der weißen Substanz. In den SREAT-Fällen wurden flächige Veränderungen beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die sCJK-

Fälle eher punktuelle Veränderungen. Diese Erkenntnis könnte auf eine vaskuläre Genese des SREAT hindeuten. In der Literatur wurde bei der SREAT eine Korrelation mit den Veränderungen im cMRT und dem bioptischen Nachweis einer Vaskulitis beschrieben (Mahad et al. 2005).

Eine andere unspezifische Veränderung, die Atrophie, konnte bei der sCJK häufiger als bei der SREAT beobachtet werden. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine Atrophie zeigt sich typischerweise bei degenerativen Erkrankungen, somit waren sie bei sCJK zu erwarten. Da diese Veränderung auch bei unseren SREAT-Patienten beobachtet wurde, stellt sich die Frage, ob dies etwas Irreversibles andeuten könnte.

Wie in der Literatur beschrieben, zeigte unsere Untersuchung, dass DWI bei Darstellung der kortikalen Hyperintensitäten besser als die FLAIR-Wichtung war. Dieses Ergebnis war deutlich in der sCJK-Gruppe zu erkennen, aber auch in der SREAT-Gruppe zu beobachten. Im Gegensatz dazu waren in beiden Gruppen die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie mittels FLAIR- und T2-Wichtung besser als mit DWI-Wichtung darstellbar.

#### **4.9 Zusammenfassung und Thesen**

Aufgrund des Mangels an diagnostischen Kriterien ist die SREAT heute eine Ausschlussdiagnose. Aktuell basiert die Diagnose der Steroid-Responsiven Enzephalopathie auf einer breiten unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomatik, erhöhten Schilddrüsenantikörpern und dem guten Ansprechen auf eine immunsuppressive Behandlung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Unterschiede zwischen der SREAT und der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes, des Labors, der Bildgebung und des Verlaufes beider Krankheiten zu untersuchen. Diese Unterscheidung ist wichtig, da die SREAT und die sCJK, insbesondere in der frühen Phase der sCJK, Ähnlichkeiten in der klinischen Symptomatik, dem neuro-radiologischen Erscheinungsbild, sowie den EEG- und Liquorbefunden zeigen. Der größte Unterschied beider Erkrankungen ist, dass die SREAT im Gegensatz zur sCJK auf Kortikosteroide anspricht. Letztere führt in wenigen Monaten zum Tode. Unsere Arbeit kann einige Unterschiede zwischen beiden Krankheiten aufzeigen.

Die SREAT-Patienten sind jünger als die sCJK-Patienten (Mittelwert: SREAT 58; sCJK 66). Frauen sind häufiger von beiden Krankheiten betroffen als Männer (w:m; SREAT:2,5:1; CJK: 3:1). Diese Ergebnisse entsprechen den Literaturangaben zur sCJK, wobei die SREAT-Patienten jünger (46 Jahre) beschrieben wurden. Die Tatsache, dass unser Patientenkollektiv aus den CJK-Verdachtsfällen bestand, könnte diesen Unterschied erklären.

Sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose können die Funktionen des Gehirns beeinflussen. Allerdings zeigte die vorliegende Arbeit, wie in der Literatur beschrieben, dass die Mehrheit der Patienten beider Kollektive euthyreot waren. Die erhöhten Schilddrüsenantikörper sind zwar aktuell ein Diagnosekriterium der SREAT, wobei eine Hashimoto-Thyreoiditis (HT) nicht zwingend - sogar nicht einmal häufig - mit SREAT assoziiert ist. Unsere Arbeit zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden Erkrankungen bezüglich des Vorliegens einer HT. Anhand dieser Ergebnisse ist zu postulieren, dass bezüglich des Vorliegens einer Autoimmunthyreoiditis oder einer Schilddrüsenfunktionsstörung die SREAT und die sCJK sich nicht unterscheiden lassen und die SREAT keine Folge eines Dysthyroidismus ist. Die Rolle der Antikörper für die Pathogenese der Erkrankung ist ebenfalls noch nicht geklärt. Wie in der Literatur beschrieben, war der MAK der am häufigsten vorkommende Antikörper bei der SREAT, aber auch bei der sCJK. Im Gegensatz dazu kam anti-TG signifikant häufiger bei den SREAT-Patienten vor. Für die Klinik ist bemerkenswert, dass das alleinige Auftreten von MAK für sCJK und die MAK+anti-TG-Kombination eher für SREAT spricht. Eine hohe Prävalenz der Antikörper in der gesamten Bevölkerung sowie bei den CJK-Fällen macht es schwierig, die Antikörper als Marker zu verwenden.

Die SREAT zeigt sich mit einem breiten Symptomenspektrum. Unser SREAT-Kollektiv zeigte, dass kognitive Defizite (61%), pyramidale Störungen (49%), epileptische Anfälle (45%), Ataxie (45%), Myoklonien (39%) und Halluzinationen (35%) die häufigsten Symptome im Laufe der Erkrankung sind. Da unser Patientenkollektiv aus den CJK-Verdachtsfällen besteht, wurden bei den SREAT-Fällen häufiger die CJK-typischen Symptome wie Demenz, Myoklonien und Ataxie beobachtet als die in der Literatur beschriebenen Fälle, wobei die epileptischen Anfälle eher seltener beobachtet wurden. Die Symptommhäufigkeit in unserem sCJK-Kollektiv ist fast identisch mit den Literaturangaben, so dass wir von einer repräsentativen Population

ausgehen. Anhand dieser Daten ist zu behaupten, dass die Schilddrüsenantikörper keinen Einfluss auf den Verlauf der sCJK haben. Als Initialsymptom spricht das Auftreten von epileptischen Anfällen und die gestörte Bewusstseinslage für SREAT. Im Gegensatz dazu sind die Sehstörungen als Initialsymptom ein Unterscheidungsmerkmal von sCJK. Die kognitiven Defizite kommen bei der sCJK häufiger als Initialsymptom vor. Im Verlauf wird die Unterscheidung der beiden Erkrankungen bezüglich der Symptommhäufigkeit deutlicher. Der epileptische Anfall ist das Symptom, das SREAT von sCJK unterscheidet. Demgegenüber sind die Symptome wie Demenz, Ataxie, Sehstörungen, extrapyramidale Störungen, Myoklonien und akinetischen Mutismus weiterhin entscheidende Hinweise auf die sCJK, auch wenn die Schilddrüsenantikörper nachgewiesen worden sind.

Die Untersuchung des Liquors zeigte durchschnittlich eine geringe Pleozytose bei der SREAT, wohingegen diese bei der CJK unauffällig war ( $p=0,002$ ). Gleichermassen fällt die pathologische Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor bei der SREAT signifikant häufiger aus. Die oligoklonalen Banden konnten, wie schon in der Literatur beschrieben, in nur 1/5 der SREAT- und 1/10 der CJK-Patienten gefunden werden. Die entzündlichen Veränderungen des Liquors könnten eine zerebrale Vaskulitis als Ursache der SREAT unterstützen. Das 14-3-3-Protein im Liquor ist ein guter Marker bezüglich der Unterscheidung beider Erkrankungen, da das Protein bei sCJK signifikant häufiger nachzuweisen ist. Aufgrund der falsch positiven sowie der falsch negativen Ergebnisse empfehlen wir im Zweifelsfall eine erneute Liquoranalyse nach zwei Wochen. Bei den Patienten unter 60 Jahren mit epileptischen Anfällen sollte 14-3-3-Protein oder Gesamteiweiß im Liquor überprüft werden. Das fehlende 14-3-3-Protein oder das pathologisch erhöhte Gesamteiweiß im Liquor sind Hinweise für SREAT.

Bezüglich der EEG-Veränderungen zeichnen sich die periodischen *sharp-wave*-Komplexe als eine der charakteristischen Merkmale der sCJK aus und sind eine der zuverlässigen Unterscheidungsmerkmale beider Erkrankungen. Die einzige SREAT-Patientin mit periodischen *sharp-wave*-Komplexen in unserem Patientenkollektiv hatte bei der zweiten EEG-Untersuchung solche Veränderungen nicht mehr. Aufgrund der falsch positiven Befunde ist es im Zweifelsfall notwendig, EEG-Verlaufskontrollen durchzuführen.

Die symmetrischen Signalanhebungen der Basalganglien im cMRT sowie die Hyperintensitäten im frontalen, parietalen und temporalen Kortex wurden in den sCJK-Fällen signifikant häufiger beobachtet, so dass diese Veränderungen zur Differenzierung der sCJK gegenüber der SREAT herangezogen werden können. Demgegenüber waren die cMRT-Veränderungen der weißen Substanz in den SREAT-Fällen flächig, im Gegensatz zu den sCJK-Fällen, die eher punktuelle Veränderungen zeigten. Der Vergleich war sogar signifikant. Diese Erkenntnis könnte auf eine vaskuläre Genese der SREAT hinweisen und kann zur Differenzierung der SREAT zu der CJK herangezogen werden. Wie in der Literatur beschrieben, zeigte unsere Untersuchung, dass DWI bei Darstellung der kortikalen Hyperintensitäten besser als FLAIR-Wichtung war. Dieses Ergebnis war deutlich in der sCJK-Gruppe zu erkennen, aber auch in der SREAT-Gruppe zu beobachten. Im Gegensatz dazu waren in beiden Gruppen die Hyperintensitäten in der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie mittels FLAIR- und T2-Wichtung besser als mithilfe von DWI-Wichtung darstellbar.

Das klinische Bild einer schubförmig rezidivierenden Enzephalopathie durch schlaganfallähnliche Episoden, Krampfanfälle, Myoklonien und neuropsychiatrischen Störungen, insbesondere bei einer jungen Patientin, sollte eine Untersuchung auf SREAT rechtfertigen. Eine frühzeitige Diagnose von SREAT und ein schneller Beginn mit einer Kortikosteroid-Therapie können oft zu einer Anfallskontrolle führen, wenn Antiepileptika unwirksam sind (Afshari et al. 2012). Die Pathogenese der SREAT wird erst in Zukunft ermittelt, wenn die Relevanz der Schilddrüsenantikörper nachgewiesen werden kann. Dazu werden detailliertere experimentelle und immunpathologische Studien benötigt. Trotz der Diskussionen und Widersprüche in der Literatur zu dieser Krankheit besteht das Ziel darin, das Leiden der Patienten zu lindern. Bei unklaren Enzephalopathien mit Schilddrüsenantikörpern ist ein Therapieversuch mit Steroiden oder zusätzlich mit Plasmapherese äußerst notwendig.



# 5. Anhang

## 5.1 cMRT-Protokoll

CJD / Hashimoto: MRI Nr. \_\_\_\_\_  
 Examination dates: MRI 1 \_\_\_\_\_ MRI 2 \_\_\_\_\_ MRI \_\_\_\_\_

Total number of exams:

Quality of scan (1=excellent; 5=poor; 6=null – 5 and 6 are excluded from the study) \_\_\_\_\_

Signal increase (please mark available sequence):

1. Cortex	T2	Flair	PD	DWI	R >/<= L
frontal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
cing. gyr:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
parietal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
temporal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
insula:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
occipital:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Hippoc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
1A. White mat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Distr:	scattered <input type="checkbox"/>	(<5 <input type="checkbox"/> ->5 <input type="checkbox"/> )		areal <input type="checkbox"/>	
Loc:	frontal <input type="checkbox"/> cp call <input type="checkbox"/>	parietal <input type="checkbox"/> insular <input type="checkbox"/>	occipital <input type="checkbox"/> infratent <input type="checkbox"/>		temporal <input type="checkbox"/>
Ent:	unspec <input type="checkbox"/>	micro-a <input type="checkbox"/>	chr infla <input type="checkbox"/>		ac infla <input type="checkbox"/>
2. Basal ganglia					
Pallidum:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Putamen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Caudate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
3. Thalamus					
AL nuclei:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
DM nuclei:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Pulvinar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Hockey stick:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
Pulvinar sign:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>
4. Cerebellum:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>

5. Atrophy global  
focal (where? \_\_\_\_\_)  
none

CJD Yes  Possible  No   
 Hashimoto Yes  Possible  No

## 6. Literaturverzeichnis

- Afshari M, Afshari ZS, Schuele SU (2012):** Pearls & Oysters: Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 78(22), e134-7
- Agorastos A, Wiedemann K (2013):** Autoimmune thyroiditis-associated encephalopathy without clinical steroid-responsiveness and recovery after cyclophosphamide. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 25(1), E17-8
- Alink J, de Vries TW (2008):** Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* 97(4), 451–453
- Arya R, Anand V, Chansoria M (2013):** Hashimoto encephalopathy presenting as progressive myoclonus epilepsy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 17(1), 102-4
- Becker H, Hofmann M, v. Einsiedel H, Conrad B, Sander D (2002):** Circumscribed vasculitis with posterior infarct in Hashimoto encephalopathy. *Nervenarzt* 73, 376-379
- Berger I, Castiel Y, Dor T (2010):** Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment—unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 99(12), 1903–1905.
- Bersano A, Fiorini M, Allaria S, Zanusso G, Fasoli E, Gelati M, Monaco H, Squintani G, Monaco S, Nobile-Orazio E (2006):** Detection of CSF 14-3-3 protein in Guillian-Barre syndrome. *Neurology* 67, 2211-2216
- Blanchin S, Coffin C, Viader F, Ruf J, Carayon P, Potier F, Portier E, Comby E, Allouche S, Ollivier Y, Reznik Y, Ballet JJ (2007):** Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J. Neuroimmunol* 192, 13–20
- Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM (1997):** Reversible MRI finding in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 49, 246-247
- Brain L, Jellinek EH, Ball K (1966):** Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2, 512-514
- Brooks BL, Barlow KM (2011):** A methodology for assessing treatment response in Hashimoto's encephalopathy: a case study demonstrating repeated computerized neuropsychological testing. *J Child Neurol* 26(6), 786–791
- Brown P, Brandel JP, Presse M, Takeshi S (2006):** Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the warning of an era. *Neurology* 67, 389-393

**Canton A, de Fabregas O, Tintore M, Mesa J, Codina A, Simo R (2000):** Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci* 176, 65-69

**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(3), 436–442

**Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J et al. (2006):** Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63, 197-202

**CDC Centers for Disease Control (1987): Update:** Creutzfeldt-Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *Morb Mortal Wkly Rep* 36, 324-325

**Chaudhuri A, Behan PO (2003):** The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 10, 1945-1953

**Chen C, Wang J-C, Shi Q, Zhou W, Zhang X-M, Zhang J, Tian C, Gao C, Dong X-P (2013):** Analyses of the Survival Time and the Influencing Factors of Chinese Patients with Prion Diseases Based on the Surveillance Data from 2008–2011. *PLoS One* 8(5), e62553

**Chen HC, Marsharani U (2000):** Hashimoto's encephalopathy. *South Med J* 93, 504-506

**Chistiakov DA (2005):** Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2, 1

**Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ (2010):** The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(11), 1243–1248

**Chong JY, Rowland LP, Utiger RD (2003):** Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60, 164-171

**Cossu G, Melis M, Molari A, Pinna L, Ferrigno P, Melis G, Zonza F, Spissu A (2003):** Creutzfeldt-Jakob disease associated with high titer of antithyroid antibodies. Case report and literature review. *Neurol Sci* 24, 138-140

**Creutzfeldt CJ, Haberl RL (2005):** Hashimoto encephalopathy: a do-not-miss in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol* 252(10), 1285–7

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

**Davanipour Z, Sobel E, Ziogas A, Smoak C, Bohr T, Doram K and Liwnicz B (2014):** Dietary Risk Factors for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Confirmatory Case-Control Study. *Br J Med Med Res* 4(12), 2388-2417

**Dayan CM, Daniels GH (1996):** Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335, 99-107

**de Holanda NCP, de Lima DD, Cavalcanti TB, Lucena CS, Bandeira F (2011):** Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23(4), 384–390

**Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels MA, Folkerth R (2002):** Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 601-602

**Duffey P, Yee S, Reid IN, Bridges LR (2003):** Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 61, 1124-1126

**Erol I, Saygi S, Alehan F (2011):** Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 45(6), 420–422

**Fatourechi V (2005):** Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19, 53-66

**Ferracci F, Carnevale A (2006):** The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *Neurol* 253, 975-984

**Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, Papa N, Carnevale A (2003):** Antithyroid antibodies in the CSF. Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 60, 712-714

**Ferracci F, Bertiato G, Moretto G (2004):** Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 217, 165-168

**Forchetti CM, Katsamakias G, Garron DC (1997):** Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: Global hypoperfusion on SPECT scanning suggest a possible mechanism. *Neurology* 49, 623-626

**Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M (2005):** Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162(1–2), 130–136

**Galluzi S, Geroldi C, Zanetti O, Frisoni, GB (2002):** Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15, 175-179

**Jakob A (1921):** Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Enzephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 64, 147-228

**Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K, Bücking A, Pfister R (2000):** Hashimoto-Enzephalopathie. Steroid-sensitive Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis. *Nervenarzt* 71, 489-494

**Hashimoto H (1912):** Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 97, 219-48

**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

**Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL (1995):** Encephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 45, 977-981

**Hernandez Echebarria LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, Garcia JM, Clavera B, Fernandez F (2000):** Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 54, 1539-1540

**Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK (2014):** Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. *Eur J Pediatr* 173(10), 1263-73

**Hoffmann Snyder C, Mishark KJ, Caviness JN, Draskowski JF, Caselli RJ (2006).** Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis imitating Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63, 766-768

**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

**Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE (2005):** Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 64, 165-166

**Ishii K, Hayashi A, Tamaoka A, Mizusawa H, Shoji S (1993):** A case of Hashimoto's encephalopathy with a relapsing course related to menstrual cycle. *Rinsho Shinkeigaku* 33, 995-997

**Ishii K, Hayashi A, Tamaoka A, Usuki S, Mizusawa H, Shoji S (1995):** Case report: thyrotropin-releasing hormone-induced myoclonus and tremor in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Am J Med Sci* 310, 202-205

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

**Karch A, Raddatz LM, Ponto C, Hermann P, Summers D, Zerr I (2014):** Diagnostic profiles of patients with late-onset Creutzfeldt-Jakob disease differ from those of younger Creutzfeldt-Jakob patients: a historical cohort study using data from the German National Reference Center. *J Neurol* 261(5), 877-83

**Klug GMJA, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, Matěj R, Howley R, Farrell M, Breithaupt M et al. (2013):** Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 1372–1377

**Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW (1996):** Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 243, 585-593

**Kovacs 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 EUROCCJD experience. *Hum Genet* 118, 166-174

**Krasnianski A, Kallenberg K, Collie DA, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Heinemann U, Varges D, Summers DM, Kretzschmar HA, Talbot T et al. (2008):** MRI in the classical MM1 and the atypical MV2 subtypes of sporadic CJD: an inter-observer agreement study. *Eur J Neurol* 15, 762-771

**Krasnianski A, Kaune J, Jung K, Kretzschmar HA, Zerr I (2014):** First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol* 261(9), 1811-7

**Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, Zerr I, Kretzschmar HA, Poser S (1999):** The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 56, 55-61

**Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A et al. (2005):** Mortality from Creutzfeldt-

Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64, 1586-1591

**Laske C, Leyhe T, Buchkremer G, Wormstall H (2005):** Depression bei Hashimoto-Enzephalopathie. Erfolgreiche Behandlung einer schweren depressiven Episode mit einem Kortikosteroid als Add-on Therapie. *Nervenarzt* 76, 617-622

**Latinville D, Bernardi O, Cougoule JP, Bioulac B, Henry P, Loiseau P, Mauriac L (1985):** Thyroidite d'Hashimoto et encephalopathie myoclonique: hypotheses pathogeniques. *Rev Neurol* 141, 55-58

**Lee SW, Donlon S, Caplan JP (2011):** Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics* 52(2), 99–108

**Lodi R, Parchi P, Tonon C, Manners D, Capellari S, Strammiello R, Rinaldi R, Testa C, Malucelli E, Mostacci B, Rizzo G, Pierangeli G, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B (2009):** Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain* 132(Pt 10), 2669-79

**Maeda K, Tanimoto K (1981):** Epileptic seizures induced by thyrotropin releasing hormone. *Lancet* 1, 1058-1059

**Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, Parisi J, Kleinschmidt-Demasters BK, Lassmann H, Ransohoff RM (2005):** Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 228, 3-5

**Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, Reed AM, Brands CK (2003):** Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics* 112, 686-690

**Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, Blanchard G, Steshenko D, Loiseau-Corvez M, Husson B, Brauner R, Tardieu M, Deiva K (2013):** Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* 17(3), 280–287

**Marshall GA, Doyle JJ (2006):** Long-Term Treatment of Hashimoto's Encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18 (1), 14-20

**v. Maydell B, Kopp M, v. Komorowski G, Joe A, Juengling FD, Korinthenberg R (2002):** Hashimoto encephalopathy-is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 33, 86-89

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

**Moodley K, Botha J, Raidoo DM, Naidoo S (2011):** Immunolocalisation of anti-thyroid antibodies in adult human cerebral cortex. *J Neurol Sci* 302(1-2):114–117

**Murray K (2011):** Creutzfeldt–Jacob disease mimics, or how to sort out the subacute encephalopathy patient. *Pract Neurol* 2011 11(1), 19–28.

**Nolte KW, Unbehau A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W (2000):** Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 54,769-770

**Ochi H, Horiuchi I, Arali N (2002):** Proteomic analysis of human brain identifies  $\alpha$ -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 528, 197-202

**Oide T, Tokuda T, Yazaki M, Watarai M, Mitsuhashi S, Kaneko K, Hashimoto T, Ohara S, Ikeda S (2004):** Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 217(1), 7–12

**Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange A. H, Pawate S (2013):** Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *JNS* 331, 67-71

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

**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

**Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J (1999):** Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 41, 79-84



**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

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

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

**Quilichini R, Matéo A, Robion M, Mazzerbo F, Baume D, Burtey S (1996):** L'encéphalopathie d'Hashimoto: un nouveau cas. *Presse Med* 25, 687

**Roberts CG, Ladenson PW (2004):** Hypothyroidism. *Lancet* 363, 793-803

**Sadan O, Seyman E, Ash EL, Kipervaser S, Neufeld MY (2013):** Adult-onset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: Two case studies. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 1, 132-135

**Saito H, Fujita N, Miyakoshi M, Arai A, Nagai H (2002):** A case of Hashimoto's encephalopathy associated with Graves' disease. *Rinsho Shinkeigaku* 42, 619-622

**Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarre A, Marin C, Tolosa E (1999):** Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 46, 774-777

**Sanchez-Juan P, Sánchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K et al. (2007):** Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol* 254(7), 901-906

**Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF (2003):** EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 114, 32-37

**Schiess N, Pardo CA (2008):** Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 1142, 254-265

**Schnedl W (2007):** Hashimoto-Thyreoiditis (Autoimmunthyreoiditis). *Der Mediziner* 1/2, 20-21

**Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff B, Wilhelm-Gössling C, Bamberg Chr, Janzen RWC, Berlit P et al. (1999):** Hashimoto's encephalopathy

as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 172-176

**Sellal F, Berton C, Andriantseho M, Clerc C (2002):** Hashimoto's encephalopathy: exacerbations associated with menstrual cycle. *Neurology* 59, 1633-1635

**Seo SW, Lee BI, Lee JD, Park SA, Kim KS, Kim SH, Yun MJ (2003):** Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 504-506

**Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE (1991):** Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* 41, 228-233

**Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Dohura 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

**Spero M, Lazibat I (2010):** Creutzfeldt-Jakob disease: case report and review of the literature. *Acta Clin Croat* 49(2), 181-7

**Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar HA, Weber T (1996):** Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53, 162-166

**Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA (2004):** Diagnostic Value of Periodic Complexes in Creutzfeldt–Jakob Disease. *Ann Neurol* 56, 702–708

**Tamagno G, Federspil G, Murialdo G (2006):** Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med* 1(1), 15-23

**Thrush DC, Boddie HG (1974):** Episodic encephalopathy associated with thyroid disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37, 696-700

**Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H (2007):** Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 17, 1200-1211

**Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, Gokan T, Munechika H (2005):** Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 184, 560-566

- Unger J, Bergemann N, Schwaninger M (2007):** Hashimoto-Enzephalopathie-steroid-sensitive Enzephalopathie. Eine neuropsychiatrische Herausforderung. *Nervenheilkunde* 26, 357-361
- Utku U, Asil T, Celik Y, Tucer D (2004):** Reversible MR angiographic findings in a patient with autoimmune Graves disease. *Am J Neuroradiol* 25, 1541-1543
- Vander T, Hallevy C, Alsaed I, Valdman S, Ifergane G, Wirguin I (2004):** 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol* 251, 1273-1274
- Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM (1999):** Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 20, 394-398
- 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(20), 1711-9
- Waternberg N, Willis D, Pellock JM (2000):** Encephalopathy as the presenting symptom of Hashimoto's thyroiditis. *J Child Neurol* 15, 66-69
- Waternberg N, Greenstein D, Levine A (2006):** Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol* 21(1), 1-5
- WHO=World Health Organization (1998):** Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec* 73, 361-365
- Whybrow PC (2000):** Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins 837-842
- Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M (2007):** High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 185(1-2), 195-200
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, Dillon WP (2005):** Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 26(6), 1551-62.
- Yu HJ, Lee J, Seo DW, Lee M (2013):** Clinical manifestations and treatment response of steroid in pediatric Hashimoto encephalopathy. *J Child Neurol* 29(7), 938-942

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

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

**Zerr I, Kallenberg K, Summers D M, 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

**Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, Hofmann A, Diemling M, Mittlboeck M, Dudczak R (2003):** Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol* 59, 637-643

## **Danksagung**

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Inga Zerr und Frau Dr. med. Uta Heinemann für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Prionforschungsgruppe Göttingen für ihre Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren möchte ich meinen besonderen Dank gegenüber Frau Dr. med. Sabrina Pache und Herrn Dr. med. Senol Elmas aussprechen, die mir mit wertvollen Ratschlägen und das Korrekturlesen dieser Arbeit sehr geholfen haben. Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch meinen Dank an die Abteilung Medizinische Statistik / Epidemiologie der UMG.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Bruder Yusuf Osmanlioglu für die Lösung meiner EDV-Probleme bedanken.