

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Was gibt es Neues?

Epidemiologie

- In Deutschland sind die Zahlen der sporadischen Prionerkrankungen in den letzten Jahren mit einer Inzidenz von etwa 1– 1,5 Fällen pro Jahr pro Million Einwohner stabil (www.cjd-goettingen.de).
- In Österreich beobachten wir einen leichten Anstieg der sporadischen Prionerkrankungen in den letzten Jahren (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/sporadic.htm>) bei gleichzeitigem Anstieg des mittleren Patientenalters; wir führen dies auf eine verbesserte Fallerfassung bei Patienten im hohen Lebensalter zurück.
- Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) betrifft 165 Patienten in Großbritannien, kommt inzwischen aber auch in anderen Ländern vor (23 in Frankreich, 4 in Irland, 3 in USA, je 2 in den Niederlanden und Portugal, einzelne Fälle in Italien, Spanien, Kanada, Saudi Arabien und Japan, Stand 22. 07. 2007).
- Im Gegensatz zu einer sporadischen CJK kann eine Übertragung der vCJK über Blut und möglicherweise auch Blutprodukte stattfinden; in Großbritannien wurden bisher bereits 4 Übertragungsfälle durch Bluttransfusion dokumentiert.

Diagnostik

- Die Liquoruntersuchung zum Nachweis der Proteine 14– 3– 3 ist inzwischen in die diagnostischen Kriterien der sporadischen CJK eingegangen.
- Die Kernspintomographie mit dem Nachweis hyperintensiver Basalganglien unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose und trägt zur Identifizierung atypischer Fälle bei.
- Die Kernspintomographie erlaubt zudem eine Differenzierung zwischen der sporadischen und der Variante der CJK (Nachweis von Hyperintensitäten im posterioren Thalamus).
- Das Verteilungsmuster der hyperintensiven Signale in der MRT (FLAIR- und DWI-Sequenz) kann zur Charakterisierung der molekularen Subtypen der sporadischen CJK beitragen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei rasch progredienten Demenzen mit neurologischer Begleitsymptomatik (Ataxie, Myoklonien, kortikale Sehstörung, Rigor, Pyramidenbahnzeichen) sollte differenzialdiagnostisch eine CJK erwogen werden.
- Bei Verdacht einer CJK ist die Liquordiagnostik zum Nachweis der Proteine 14– 3– 3 hilfreich.
- Der Nachweis einer Reihe von Mutationen im Prion-Protein-Gen (PRNP) ermöglicht die Diagnose einer genetischen Krankheitsform.
- Eine Kernspintomographie sollte FLAIR- und diffusionsgewichtete (DWI) Aufnahmen enthalten, da diese die höchste Sensitivität beim Nachweis hyperintensiver Signalveränderungen in den Basalganglien bzw. im posterioren Thalamus oder Kortex haben.
- Kausale therapeutische Maßnahmen sind nicht bekannt.

Im Falle von medizinischen Eingriffen sollten die Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten beachtet werden (www.rki.de).

Definition

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) zählt zu den Prionerkrankungen, die bei Mensch und Tieren auftreten, neuropathologisch durch spongiforme Veränderungen, astrozytäre Gliose, Neuronenverlust und Ablagerung der abnormen Form des Prionproteins charakterisiert und innerhalb der betroffenen Spezies oder auch zwischen den Spezies übertragbar sind. Ein Synonym ist übertragbare spongiforme Enzephalopathie. Die Prionerkrankungen des Menschen kommen als sporadische (sporadische CJK, sporadische FI), genetische (familiäre CJK, FFI, GSS) oder übertragene (iatrogene, vCJK, Kuru) Form vor.

Unterformen

Sporadische Prionerkrankung

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist die häufigste weltweit auftretende Erkrankungsform mit einer Inzidenz von etwa 1– 1,5 Fällen pro Jahr pro Million Einwohner. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Es handelt sich um eine rasch fortschreitende Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 6 Monaten. Klinisch stehen häufig eine rasch fortschreitende Demenz, die sich innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickelt, sowie eine progrediente Ataxie im Vordergrund, im Verlauf bilden sich extrapyramidal-motorische Störungen, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen aus. Schließlich tritt akinetischer Mutismus auf. Die Erkrankung kommt weltweit in ähnlicher Häufigkeit vor, auslösende Faktoren sind nicht bekannt, Homozygotie für Methionin oder Valin am Codon 129 des PRNP gilt als Suszeptibilitätsfaktor.

Die molekulare Klassifikation der sporadischen CJK stützt sich auf den Codon-129-Genotyp des Prionproteingens (homozygot für Methionin oder Valin [MM oder VV] oder heterozygot [MV]) und die biochemischen Eigenschaften des abnormen Prionproteins (PrP^{Sc} Typ 1 oder 2, unterschiedlich nach Größe bzw. Wanderungsgeschwindigkeit der unglykolysierten PrP-Bande im Immunoblot). Die molekularen Subtypen der Erkrankung gehen mit distinkten klinischen und neuropathologischen Phänotypen der CJK einher (**Tab. 1**).

Tabelle 1 Phänotypische Charakteristika der CJK

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
Häufig	MM1/MV1	Demenz, kortikale Anopsie, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer (um 4 Monate)	Ausgeprägte Schädigung des okzipitalen Kortex, PrP-Ablagerungen vom synaptischen Typ	

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
	MV2	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer (um 18 Monate)	Fokale Schädigung des Kortex, Amyloid-(„Kuru“-)Plaques, fokale plaqueartige PrP-Ablagerungen	
	VV2	Ataxie zu Beginn, Demenz spät, mittlere Krankheitsdauer (um 7 Monate)	Ausgeprägte Schädigung der subkortikalen Strukturen sowie des Hirnstamms, Spongiose oft nur in den tiefen Rindenschichten, plaqueartige sowie perineuronale PrP-Ablagerungen	
Selten	MM2-thalamisch (sFI)	Insomnie, Dysautonomie, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	Atrophie des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen	
	MM2-kortikal	Demenz für mehrere Monate	Große konfluierende Vakuolen mit perivakuolären PrP-Ablagerungen	
	VV1	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidale Störungen	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust der kortikalen Strukturen unter Aussparung des Hirnstamms und des Zerebellums	
vCJK	MM2b	Psychiatrisch, Dysästhesien, Ataxie, später Demenz	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust sowie „floride Plaques“	

Genetische Prionerkrankung

Hierzu zählen die familiäre/genetische CJK, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die letale familiäre Insomnie (fatal familial insomnia, FFI). Inzwischen sind mehr als 30 Mutationen im PRNP beschrieben. Typischerweise führt der Austausch der Aminosäuren Prolin zu Leucin (P102 L) zum GSS, die D 178N-Mutation in Verbindung mit Methionin zu FFI, E200K und V210I zur familiären CJK). Genetische Prionerkrankung sind autosomal-dominant vererbbar mit nahezu hundertprozentiger Penetranz. Der Erkrankungsgipfel kann früher als bei der sporadischen Form (um das 50. Lebensjahr) liegen, die Krankheit verläuft häufig langsamer. Das klinische Krankheitsbild des Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms ist charakterisiert durch eine langsam progrediente Gangataxie, erst im Verlauf bildet sich die Demenz aus. Bei letaler familiärer Insomnie stehen

Schlafstörungen und autonome Dysregulation häufig im Vordergrund. Die familiäre CJK kann häufig nicht von der sporadischen Form unterschieden werden. Eine Familienanamnese einer neurodegenerativen Erkrankung ist nur bei einer Minderheit der Fälle erhebbar.

Übertragene Formen: iatrogene CJK

Eine Weitergabe des Erregers von Mensch zu Mensch ist bisher nur auf iatrogenem Weg über direkten Kontakt mit infektiösem Gewebe nachgewiesen worden. Dabei wurde die Erkrankung in wenigen Fällen über kontaminierte neurochirurgische Instrumente oder intrazerebrale EEG-Elektroden übertragen. In wenigen Fällen kam es zu einer CJK-Erkrankung nach einer Cornea-Transplantation, wobei die Cornea von einem an CJK verstorbenen Spender stammte. Die weltweit meisten Fälle gehen jedoch auf kontaminierte Dura-mater-Transplantate (die meisten Fälle in Japan) oder i. m. Gabe von aus Leichenhypophysen hergestellten Wachstumshormonen bei Patienten mit primärem Hypopituitarismus zurück.

Übertragene Formen: Variante der CJK

Diese Erkrankungsform wird ätiopathogenetisch mit boviner spongiformer Enzephalopathie in Zusammenhang gebracht. Bisher sind weltweit ca. 200 Erkrankungsfälle aufgetreten. Die Patienten sind deutlich jünger als bei der sporadischen Form der CJK (Median 30 Jahre). Die Erkrankungsdauer ist länger (Median 14 Monate). Im Vordergrund stehen psychiatrische Auffälligkeiten (meist Depression oder Psychose), die über mehrere Monate ohne neurologische Auffälligkeiten verlaufen können. Später kommen schmerzhaft Dysästhesien und Gangataxie hinzu, die Demenz tritt erst spät im Verlauf auf. Im Gegensatz zur sporadischen Form der CJK kann das abnorme Prionprotein auch im peripheren lymphatischen Gewebe (Appendix, Tonsillen und Lymphknoten) nachgewiesen werden. Eine Übertragung dieser Erkrankungsform über Blut und Blutprodukte wurde bereits beobachtet. Eine Übersicht über die klinische Symptomatik der sporadischen CJK bzw. der Variante der CJK gibt **Tabelle 2**.

Tabelle 2 Typische Erscheinungsbilder der Variante der CJK im Vergleich zur sporadischen CJK

	Variante der CJK	Sporadische CJK
Todesalter	30 Jahre	65 Jahre
Krankheitsdauer	14 Monate	6 Monate
Klinik bei Krankheitsbeginn	Dysästhesien, Verhaltensänderungen	Gedächtnisstörungen, Ataxie
EEG	nicht typisch	66% PSWCs*
14-3-3 Protein Nachweis im Liquor	50%	94%
Kernspintomographie	Hyperintensitäten im Thalamus, „pulvinar sign“	Hyperintensitäten in den Basalganglien
Codon-129-Genotyp	MM	MM, MV, VV

	Variante der CJK	Sporadische CJK
Neuropathologische Charakteristika	„ Florid plaques“	Variabel, keine „ florid plaques“

* PSWCs = periodic sharp and slow wave complexes

Diagnosekriterien

Während die definitive Diagnose einer CJK eine neuropathologische Untersuchung voraussetzt, wird die klinische Diagnose einer sporadischen CJK durch den Nachweis periodischer Komplexe im EEG (periodic sharp and slow wave complexes, PSWCs), erhöhter Konzentrationen des 14– 3– 3 Proteins im Liquor und hyperintenser Basalganglien in T2, FLAIR und DWI im MRT untermauert. Obwohl das MRT derzeit noch nicht in die diagnostischen Kriterien einer sporadischen CJK eingegangen ist, ist es für die Abgrenzung anderer rasch fortschreitender Demenzen unerlässlich (**Tab. 3**). Die diagnostischen Kriterien der vCJK sind in **Tabelle 4** wiedergegeben.

Tabelle 3 Klinische Klassifikationskriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (WHO-Überwachungskriterien)

Wahrscheinlich:

- Progressive Demenz und
- mindestens 2 der folgenden klinischen Erscheinungen:
 1. Myoklonus
 2. Visuelle oder zerebelläre Symptome
 3. Pyramidale/extrapyramidale Störungen
 4. Akinetischer Mutismus

Technische Zusatzuntersuchungen:

- Periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG oder
- Nachweis der Proteine 14– 3– 3 im Liquor bei Krankheitsdauer < 2 Jahren
- Hyperintense Basalganglien im MRT*

Möglich:

- Progressive Demenz < 2 Jahre und
- 2 der oben genannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch
- kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG bzw.
- keine Liquoruntersuchung oder negativer 14– 3– 3-Befund

* noch nicht in den WHO-Überwachungskriterien enthalten

Tabelle 4 Diagnostische Kriterien der Variante der CJK (gemäß WHO)

I	a)	Fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung
	b)	Krankheitsdauer > 6 Monate
	c)	Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin
	d)	Kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache
	e)	Kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung
II	a)	Psychiatrische Symptome früh im Verlauf*
	b)	Persistierende schmerzhafte Dysästhesien
	c)	Ataxie
	d)	Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie
	e)	Demenz
III	a)	Keine periodischen scharfen Wellen im EEG bzw. kein EEG
	b)	Signalanhebungen im posterioren Thalamus („ pulvinar sign“) im MRT
IV	a)	Tonsillenbiopsie positiv**

Sicher: I a) und neuropathologische Bestätigung einer CJK

Wahrscheinlich: I und 4/5 von II und III a) und III b)
oder I und IV a)

Möglich: I und 4/5 von II und III a)

* Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn

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

Differenzialdiagnose

Bedingt durch die variable klinische Präsentation umfasst die Differenzialdiagnose einer CJK eine Fülle neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder. Dabei ist bei älteren Patienten die wichtigste Differenzialdiagnose der Morbus Alzheimer, bei jüngeren Patienten kommt häufig eine entzündliche ZNS-Erkrankung infrage. Die Differenzialdiagnosen sind in **Tabelle 5** aufgeführt.

Tabelle 5 Differenzialdiagnosen der CJK

Potenziell reversibel	Paraneoplastisch
	Psychiatrische Erkrankungen
	Metabolisch
	Enzephalitis
	Alkohol
	Vaskulitis
	NPH
Nicht reversibel	M. Alzheimer
	Vaskuläre Demenz
	DLB
	MSA
	Frontotemporale Demenz
	M. Parkinson
CBD	

NPH = Normaldruckhydrozephalus, DLB = diffuse Lewy-Körperchen-Demenz, MSA = Multisystematrophie, CBD = kortikobasale Degeneration

Untersuchungen

Notwendig zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose

o EEG

Bei etwa 70% der sporadischen CJK Nachweis periodischer bi- und triphasischer Komplexe; diese treten im Median 12 Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik auf, können im Verlauf der Erkrankung wieder fehlen und sind gelegentlich durch Stimuli provozierbar. Gegebenenfalls sind wiederholte EEG-Untersuchungen angezeigt. Die diagnostischen Kriterien des EEGs sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6 Diagnostische EEG-Kriterien bei der CJK

- Periodische, sogenannte „Sharp-wave“-Komplexe (PSWCs)
- Periodizität (wichtigstes Kriterium)
- Frequenz 0,5– 2/s
- Dauer 100– 600 ms
- Amplitude > 150 μ V– 300 μ V
- Generalisiert, seltener auch lateralisiert oder auch regional

○ Kernspintomographie

Der Nachweis bilateraler Signalanhebungen in den Stammganglien (sowie weniger häufig im Kortex) auf T2-, Protonen-, FLAIR- und DWI-Aufnahmen gelingt in mindestens zwei Drittel der Fälle einer sporadischen CJK. Während die Signalerhöhungen auf T2-gewichteten, Protonen- und FLAIR-Aufnahmen Ausdruck der Astrogliose des Gewebes sind, geben die Veränderungen in DWI vermutlich die spongiformen Gewebeeränderungen wieder. DWI-Veränderungen finden sich in Basalganglien und Kortex in 60%, isoliert im Kortex in 30%, isoliert in den Basalganglien in 2%, nur wenige Patienten haben ein völlig unauffälliges MRT (Beispiele siehe www.cjd-goettingen.de). Das MRT ist die einzige klinische Untersuchung, die zurzeit in die diagnostischen Kriterien der Variante der CJK eingeht, hier können Hyperintensitäten im posterioren Thalamus in 80% der Fälle nachgewiesen werden (sog. „pulvinar sign“). Das Verteilungsmuster der kortikalen und subkortikalen Signalhyperintensitäten kann helfen, bereits klinisch die molekularen Subtypen der sporadischen CJK abzugrenzen (**Tab. 7**).

Tabelle 7 Verteilungsmuster der Signalalterationen im MRT bei sporadischer CJK, stratifiziert nach den molekularen Subtypen

Molekularer Subtyp	Signalsteigerung in FLAIR und/oder DWI			
	> 3 kortikale Regionen	Basalganglien	Inselkortex	Thalamus
MM1	30%	66%	18%	7% $p= 0,004$
MM2 kortikal	78%	22 , $p= 0.04$	22%	11%
MV1	67% $p= 0,01$	67%	16%	20%
MV2	32%	65%	16%	35% $p= 0,001$
VV1	86% $p= 0,03$	14% $p= 0,02$	71%	0%
VV2	17% $p= 0,04$	72%	14%	31% $p= 0,057$

○ Liquor cerebrospinalis

Die Liquoruntersuchung bei Patienten mit einer CJK ist in den Standardparametern unauffällig, es finden sich eine normale Zellzahl, Gesamteiweiß, Glukose und Druck, nur selten eine leichte bis

mittelgradige Schrankenstörung. Das Vorkommen oligoklonaler Banden ist eine absolute Rarität und sollte Anlass zu einem sorgfältigen Ausschluss eines chronisch-entzündlichen ZNS-Prozesses geben. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch den Nachweis abnorm hoher Konzentrationen neuronaler und astrozytärer Proteine unterstützt werden. Hierzu gehören die Proteine 14-3-3, tau, phosphoryliertes tau, NSE, S 100b. Eine Übersicht über die Wertigkeit einzelner Tests gibt **Tabelle 8**.

Tabelle 8 Molekulare Diagnostik bei sporadischer CJK

	MM1 (n= 153)	MM2 (n= 12)	MV1 (n= 12)	MV2 (n= 26)	VV1 (n= 7)	VV2 (n= 33)
Alter (Jahre)	67,5 (31–86)	67 (60–82)	61 (53–79)	64 (53–75)	44,2 (19–55)	65,1 (40–81)
Krankheitsdauer (Monate)	4,4 (1,1–38,5)	14 (3– 24)	4,6 (2,1–20,4)	12 (4– 27)	17,4 (8,3–24,7)	6,4 (2,2–15,7)
14- 3-3 im Liquor	135/136 (99%)	11/12 (91%)	11/12 (92%)	20/26 (76%)	7/7 (100%)	30/31 (97%)
PSWCs im EEG	107/147 (73%)	5/12 (42%)	7/11 (64%)	2/26 (8%)	1/6 (17%)	1/27 (4%)
HyperintenseBasalganglien im MRT	36/71 (51%)	1/8 (13%)	5/7 (71%)	18/20 (90%)	2/6 (33%)	17/27 (63%)

In Einzelfällen kann eine wiederholte Liquorpunktion sinnvoll sein, um die Verdachtsdiagnose einer CJK zu untermauern. In der Regel kommt es bei Patienten mit einer CJK im Verlauf der Erkrankung zu einem weiteren Anstieg der Konzentration der neuronalen und astrozytären Proteine, während die Konzentrationen bei einer akuten neuronalen Schädigung anderer Genese wieder abfallen. Die Testsensitivität steigt im späteren Krankheitsstadium für alle genannten Biomarker. Die Testsensitivität wird modifiziert durch Krankheitsdauer, Krankheitsstadium, Codon-129-Genotyp und Alter der Patienten (höher bei kurzem Verlauf, im späten Stadium, bei Homozygoten und Älteren).

Therapie

Für therapeutische Maßnahmen, die die Prognose im Verlauf des Leidens verändern, liegen bisher nur einzelne Kasuistiken vor, kontrollierte Therapiestudien sind selten, eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Eine symptomatische Therapie existiert bisher nur für die CJK-typischen Myoklonien, die in der initialen Krankheitsphase gut auf Clonazepam oder Valproat ansprechen (\leftrightarrow). In den letzten Jahren wurden etliche Substanzen mit variablem Erfolg bei CJK eingesetzt. Für Pentosanpolysulfat (PPS) oder Quinacrin liegen Einzelfallberichte sowie Beobachtungsstudien vor, ein eindeutiger Effekt auf die Überlebenszeit ist nicht gegeben (\leftrightarrow). Eine kontrollierte Doppelblindstudie mit Flupiritin ergab keine Verlängerung der Überlebenszeit, jedoch eine temporäre Verlangsamung des kognitiven Abbaus ($\downarrow\downarrow$). Beobachtungsstudien aus Italien und Deutschland zufolge verdoppelt der Einsatz von Doxycyclin die Überlebenszeit. Um den spezifischen Antiprion-Effekt des Doxycyclins nachzuweisen, wurde eine gemeinsame prospektive Doppelblindstudie in Italien, Deutschland und Frankreich

begonnen. Bei derzeit fehlenden kontrollierten Studien können keine Angaben zur Klassifikation der Evidenzklassen bzw. zur Empfehlungsstärken erfolgen.

Hygienemaßnahmen

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten CJK-Erregers auf Patienten haben dazu geführt, dass das Robert-Koch-Institut in Zusammenarbeit mit Experten bereits im Jahr 1996 bzw. 1998 „Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (Bundesgesundheitsblatt 8/96, S. 282–283) und „Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen“ (Bundesgesundheitsblatt 7/98, S. 279–285) erarbeitet hat. Der aktuelle Stand der Empfehlungen kann abgerufen werden unter: <http://www.rki.de>.

Besonderheiten für Österreich: Auch in Österreich bestehen vom Hygienebeirat des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend erlassene „Richtlinien für den Schutz vor einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei invasiven Eingriffen“ (GZ: 20560/5-VIII/A/22/02).

Besonderheiten für die Schweiz: Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat in der Schweiz Richtlinien zur Prävention der Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erlassen (www.bag.admin.ch/suchen/index.html?keywords=Creutzfeldt-Jakob-Krankheit).

Expertengruppe

Die Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit Experten aus der Schweiz und Österreich erarbeitet. Die Abschnitte zum EEG und bildgebenden Diagnostik entstanden unter der Beteiligung von Prof. Steinhoff, Prof. Dr. Urbach und Dr. Kallenberg, basierend auf der aktuellen Datenlage und eigenen Untersuchungen.

Prof. Dr. Inga Zerr, Neurologische Klinik, Georg-August Universität Göttingen

Prof. Dr. Herbert Budka, Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Prof. Dr. Matthias Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork

Prof. Dr. Horst Urbach, Radiologische Klinik, Neuroradiologie, Universität Bonn

Dr. Kai Kallenberg, Abteilung Neuroradiologie, Georg-August Universität Göttingen

Prof. Dr. Jörg B. Schulz, DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns, Göttingen

Federführend: *Prof. Dr. Inga Zerr, Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, Neurologische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen*

E-Mail: IngaZerr@med.uni-goettingen.de, www.cjd-goettingen.de

Literatur

Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, et al. Neuropathological diagnostic criteria for

- Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995;5(4):459–466.
- Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 2006;129:2266– 2277.
- Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol* 2003;24(8):1560– 1569.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic CJD. *Brain* 2006;129: 2278– 2287.
- Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr HP, et al. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2007;13:89– 96.
- Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, et al. CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurology* 2007;14:121– 124.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Vargas D, Bartl M, Stoeck K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007;130(5):1350– 1359.
- Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H, eds. Prions in humans and animals. Berlin, New York: DeGruyter, 2007.
- Kallenberg K., Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD): Comparative analysis of MR sequences. *Am J Neuroradiol* 2006; 27(7):1459– 1462.
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiarri M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCCJD experience. *Hum Genet* 2005;118:166– 174.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005;64:1586– 1591.
- Liberski PP, Budka H. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. I. Human diseases. *Folia Neuropathol* 2004;42(Suppl B):120–140.
- Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:613– 630.
- Meissner B, Kortner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schroter A, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004;63(3):450– 456.
- Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004;62:714– 718.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46:224– 233.
- Pocchiarri M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004;127:2348– 2359.
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrova E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;67(4):637– 643.
- Shiga Y, Mivazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3): 443– 449.
- Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of sharp-wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004;56:1– 6.
- Tschampa HJ, Zerr I, Kallenberg K, Meissner B, Kretzschmar HA, Knauth M, Urbach H. Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Radiology, Am J Neurorad* 2007; 28(6):1114– 1118.
- Von Auer F, Burger R, Buschmann A, Dietz K, Heiden M, Hitzler WE, et al. Overall blood supply strategy with regard to Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Report of the Working group Commissioned by the German Federal Ministry of Health. *Transfusion Med Hemother* 2006;33(Suppl 2).
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575– 582.
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated

inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2005;26(6): 1551– 1562.

Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RSG, et al. Analysis of EEG and CSF 14– 3– 3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000a;55: 811– 815.

Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K. Current clinical diagnosis of CJD: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000b;48:323– 329.

Archiv - alte Auflage