

DISSERTATION

Aus dem Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung (ZNP)

Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Professor Dr. Dr. h.c. H. Kretzschmar

Thema der Dissertation:

Neuropathologische Untersuchungen zur letalen Insomnie

(englisch: fatal insomnia)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

..... Carolin Isabella Kurz

aus

..... Dachau

Jahr

..... 2010

DISSERTATION

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans Kretzschmar

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß

Mitbetreuung durch die promo-
vierte Mitarbeiterin: Frau Dr. S. Roeber

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2010

Inhaltsverzeichnis

Glossar	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Einteilung der Prionkrankheiten	1
1.2 Das physiologische Prion-Protein	2
1.3 Das pathologische Prion-Protein	2
1.4 Die familiäre letale Insomnie	3
2 Fragestellung	7
3 Methoden	9
3.1 Patientenrekrutierung und Erhebung klinischer Daten	9
3.2 (Neuro)Pathologische Methoden	11
3.3 Auswertungsverfahren	13
3.3.1 HE-Histologie, PET-Blot und Immunhistologie	13
3.3.2 Muster der PrP ^{Sc} -Ablagerungen	19
3.3.3 Ausschluß von Ko-Pathologie	21
3.3.4 Statistische Methoden	21
4 Ergebnisse	24
4.1 Klinische Charakterisierung	24
4.2 (Neuro)Pathologische Charakterisierung	25
4.2.1 HE-Histologie	25
4.2.2 PrP ^{Sc} -Ablagerungen im PET-Blot	29
4.2.3 PrP ^{Sc} -Ablagerungen in der Immunhistologie	30
4.3 Identifikation von Fällen mit besonderen Merkmalen	31
4.4 Vergleich der Methoden PET-Blot und Immunhistologie	41
4.5 Ausschluss von Ko-Pathologie	42
5 Diskussion	44
6 Zusammenfassung	48
7 Schlussfolgerungen	50
Anhang	51

Danksagung	90
Literaturverzeichnis	91

Glossar

Abkürzung	Bedeutung
ac/nfc/sfc/lsc/pbfc/ihfc	Astrozytose/ Nervenzellverlust/ Spongiformität/ Läsionsscore/ In- tensität der PrP ^{Sc} -Ablagerung im PET-Blot/ Intensität der PrP ^{Sc} -Ablagerungen in der Immun- histologie im frontalen Kortex
atc/ ntc/ stc/ lsc/ pbtc/ ihtc	“ im temporalen Kortex
apc/ npc/ spc/ lsc/ pbpc/ ihpc	“ im parietalen Kortex
aoc/ noc/ soc/ lsc/ pboc/ ihoc	“ im okzipitalen Kortex
ahi/ nhi/ shi/ lshi/ pbhi/ ihhi	“ im Hippocampus
aec/ nec/ sec/ lsec/ pbec/ ihec	“ im entorhinalen Kortex
ast/ nst/ sst/ lsc/ pbst/ ihst	“ im Striatum
ath/ nth/ sth/ lsth/ pbth/ ihth	“ im Thalamus
asn/ nsn/ ssn/ lsc/ pbsn/ ihsn	“ in der Substantia nigra
apg/ npg/ spg/ lsc/ pbpg/ ihpg	“ im zentralen Höhlengrau
alc/ nlc/ slc/ lsc/ pblc/ ihlc	“ im Locus coeruleus
ame/ nme/ sme/ lsc/ pbme/ ihme	“ in der Medulla oblongata
ace/ nce/ sce/ lsc/ pbce/ ihce	“ im Cerebellum
agc/ ngc/ sgc/ lsc/ pbgc/ ihgc	“ im Gyrus cinguli
ain/ nin/ sin/ lsc/ pbin/ ihin	“ in der Insel
APAAP	alkalische Phosphatase-anti- alkalische-Phosphatase-Methode
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
DAB	Di-Amino-Benzidin
EEG	Elektroenzephalogramm
FFI	familiäre letale Insomnie
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
MM	Homozygotie für Methionin
MV	Heterozygotie für Methionin/ Valin
PrP ^c	physiologisches Prion-Protein
<i>PRNP</i>	Prion-Protein-Gen
PrP ^{Sc}	pathologisches Protease- resistentes Prion- Protein
nr	Referenznummer
sCJD	sporadische Creutzfeldt-Jakob- Erkrankung
sFI	sporadische letale Insomnie
SD	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

1	Semiquantitative Skala Astrozytose	14
2	Semiquantitative Skala Nervenzellverlust	15
3	Semiquantitative Skala Spongiformität	16
4	Semiquantitative Skala PrP ^{Sc} -Ablagerungen im PET-Blot	17
5	Semiquantitative Skala PrP ^{Sc} -Ablagerungen in der Immunhisto- logie	18
6	PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster im PET-Blot	19
7	PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster in der Immunhistologie	20
8	Astrozytose (Mittelwerte und Standardabweichung)	26
9	Nervenzellverlust (Mittelwerte und Standardabweichung)	26
10	Spongiformität (Mittelwerte und Standardabweichung)	27
11	Läsionscores (Mittelwerte und Standardabweichung)	28
12	Profile zweier verwandter Patienten	29
13	PrP ^{Sc} -Ablagerungen im PET-Blot (Mittelwerte und Standard- abweichung)	30
14	PrP ^{Sc} -Ablagerungen Immunhistologie (Mittelwerte und Standard- abweichung)	31
15	Pathologie in der Vierhügelplatte	33
16	PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Neokortex	34
17	PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Allokortex	35
18	PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Cerebellums	36
19	Fall mit perivakuolären PrP ^{Sc} -Ablagerungen und konfluierenden Vakuolen	39
20	Vergleich der Mittelwerte von Läsionsprofilen, PET-Blots und Immunhistologie	41
21	Fein disperses PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster in der Immunhistologie	42
22	Laminäres PrP ^{Sc} -Ablagerungsmuster	42
23	Darstellung der Läsionsprofile der einzelnen Fälle	57
24	Darstellung der PET-Blot- Profile der einzelnen Fälle	59
25	Darstellung der Immunhistologie-Profile der einzelnen Fälle	61
26	Vergleich Histopathologie zwischen Frauen und Männern	62
27	Vergleich Histopathologie homozygote und heterozygote Patienten	63
28	Läsionsprofile der Fälle mit frühem Alter zu Beginn und Sterbealter	65
29	Profile der Fälle mit mehr Histopathologie in den unteren Oliven	66
30	Fälle mit hoher Ausprägung der Histopathologie im Neokortex	68
31	Fälle mit viel Histopathologie im Striatum	69
32	Vergleich der Muster im Allokortex	73
33	Vergleich der Muster im Cerebellum	75
34	Profile der Fälle mit hohen Ablagerungen in den PET-Blots des Neokortex	77
35	Fälle mit hohen Werten der PrP ^{Sc} -Ablagerungen in den PET- Blots im Hippocampus	78

36	Fälle mit wenig PrP ^{Sc} -Ablagerungen im Hippocampus	79
37	Fälle mit geringen PrP ^{Sc} -Ablagerungen im Striatum	80
38	Fälle mit positivem PET-Blot und negativer Immunhistologie . .	81
39	Vergleich der Fälle mit wenig und mit vielen Regionen mit Ablagerungen	82
40	Fälle mit moderaten Ablagerungen der Immunhistologie des Neokortex	84
41	Fälle mit moderaten Ablagerungen in der Immunhistologie im entorhinalen Kortex	85
42	Fälle mit hohen PrP ^{Sc} -Ablagerungen in der Immunhistologie in der Substantia nigra	86

Tabellenverzeichnis

1	Kriterien für die Diagnose FFI	9
2	Kriterien für die Diagnose CJD	10
3	Kriterien zur Abgrenzung möglicher Subgruppen	23
4	Klinische Symptome aller Fälle	51
5	Übersicht klinische Daten	52
6	Semiquantitative Beurteilung der Astrozytose	53
7	Semiquantitative Beurteilung Nervenzellverlust	54
8	Semiquantitative Beurteilung Spongiformität	55
9	Läsionscores (aus Astrozytose, Nervenzellverlust und Spongiformität)	56
10	Ergebnisse der semiquantitativen Beurteilung der PET-Blots	58
11	Ergebnisse der semiquantitativen Beurteilung	60
12	Unterschiede zwischen den Geschlechtern	62
13	Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten Patienten	63
14	Identifikation besonderer Fälle anhand der klinischen Daten - Z-Transformation	64
15	Fälle mit frühem Beginn und Sterbealter	65
16	Fälle mit mehr Histopathologie in den unteren Oliven als im Thalamus	66
17	Auffällige Fälle aus der Z-Transformation der Läsionscores	67
18	Fälle mit hoher Ausprägung der Histopathologie im Neokortex	68
19	Fälle mit viel Histopathologie im Striatum	69
20	Fälle mit Pathologie in der Region Vierhügelplatte	70
21	Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Neokortex	71
22	Ablagerungsmuster in PET-Blots des Allokokortex	72
23	Vergleich Muster im Allokokortex	73
24	Muster im Cerebellum	74
25	Ablagerungsmuster im Cerebellum	75
26	Z-Scores PET-Blot	76
27	Fälle mit hohen PrP ^{Sc} -Ablagerungen in den PET-Blots des Neokortex	77
28	Fälle mit hohen Werten der PrP ^{Sc} -Ablagerungen im Hippocampus	78
29	Fälle ohne PrP ^{Sc} -Ablagerungen in den PET-Blots des Hippocampus	79
30	Fälle mit geringen PrP ^{Sc} -Ablagerungen in den PET-Blots im Striatum	80
31	Fälle mit positiven PET-Blots und negativer Immunhistologie	81
32	Vergleich der Fälle mit vielen Regionen mit PrP ^{Sc} -Ablagerungen mit den Fällen mit wenig gefärbten Regionen	82
33	Z-Scores Immunhistologie	83
34	Fälle mit moderaten Ablagerungen der Immunhistologie des Neokortex	84

35	Fälle mit moderaten Ablagerungen in der Immunhistologie im entorhinalen Kortex	85
36	Fälle mit hohen PrP ^{Sc} -Ablagerungen der Immunhistologie in der Substantia nigra	86
37	Korrelation der Methoden PET-Blot und Immunhistologie mit den histopathologischen Schäden	87
38	Übersicht Fälle mit Kopathologie	88
39	Fälle mit Kopathologie	89

1 Einleitung

1.1 Einteilung der Prionkrankheiten

Beim Menschen kommen vier Prionkrankheiten vor: Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die familiäre letale Insomnie, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und Kuru [1]. Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) tritt hauptsächlich sporadisch auf und zeichnet sich durch eine rasch fortschreitende Demenz mit Myoklonus und Ataxie aus [9-10]. Die Patienten sind bei Krankheitsbeginn zwischen 60 und 70 Jahre alt, die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich vier bis sechs Monate [11]. Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom wird meist vererbt, Leitsymptome sind eine langsam progrediente Ataxie und eine spastische Paraparese [5]. Diese Symptome gehen normalerweise mit dementiellen Veränderungen einher [5]. Die Krankheit beginnt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und führt nach drei bis dreizehn Monaten zum Tod [5]. Kuru war in Papua-Neuginea bis in die 1950er Jahre endemisch und wurde durch das rituelle Verzehren der Gehirne Verstorbener übertragen [5]. Leitsymptome dieser Erkrankung sind Tremor und eine zerebelläre Ataxie [5]. Die vier Prionkrankheiten unterscheiden sich im Hinblick auf klinische, histologische, genetische und biochemische Merkmale [1-2]. Prionkrankheiten können auf drei Wegen entstehen [3-4]: Erstens durch die spontane Konversion des physiologisch vorkommenden Prion-Proteins (PrP^c) in das pathologische Prion-Protein (PrP^{Sc}), was als sporadisches Auftreten bezeichnet wird; zweitens durch die Vererbung einer Punktmutation auf dem Prion-Protein-Gen (PRNP) und drittens durch Übertragung von infiziertem Material.

Alle Prionkrankheiten weisen die folgenden fünf Merkmale auf: [4-7],

- Astrozytose
- Nervenzellverlust
- Spongiforme Veränderungen
- Ablagerung von abnorm gefaltetem Prionprotein
- Fehlen einer immunologischen Reaktion auf das PrP^{Sc}

Aufgrund der spongiformen Veränderungen werden die Prionkrankheiten auch als "spongiforme Enzephalopathien" bezeichnet. [8] Spongiforme Veränderungen sind kleine, 2 bis 10 μm große, rund-ovale, teils opake Hohlräume, die sich überwiegend in neuronalen Fortsätzen befinden. [8]

1.2 Das physiologische Prion-Protein

Struktur und Vorkommen

PrP^C wird neben Nervenzellen von vielen anderen Zellarten wie Leukozyten, Myozyten und Darmepithelien exprimiert [1, 12]. Es ist über einen Glykosyl-Phosphatidylinositol-Anker auf der Zelloberfläche befestigt, von dem es durch die Phospholipase C abgelöst werden kann [1, 13, 14]. Besonders viel PrP^C findet sich in Gehirnregionen, in denen Neuroplastizität stattfindet, wie im Hippocampus und im entorhinalen Kortex [15, 16]. PrP^C wird im rauen endoplasmatischen Retikulum synthetisiert, im Golgiapparat gefaltet und modifiziert [1]. Am C-terminalen Teil besitzt PrP^C drei α -Helices und zwei sehr kurze β -Faltblatt-Abschnitte; der Anteil an α -Helices beträgt 42 %, der Anteil an β -Faltblättern 3 % [1, 8]. Der N-terminale Teil hat keine fest definierte Struktur; dort befinden sich Bindungsstellen für Kupferionen [8]. PrP^C besitzt zwei Glykosylierungsstellen und kann un-, mono- und diglykosyliert vorkommen [13-14]. Die Zuckerketten verhindern unspezifische Bindungen sowie den Abbau durch Proteasen [14]. PrP^C ist sensibel gegenüber einem Abbau durch die Protease K [4].

Physiologie

In Zellkulturen zeigte sich, dass PrP^C zwischen Zelloberfläche und endozytotischem Kompartiment pendelt und dabei Kupfer bindet [1, 3, 17, 18]. Da Kupfer mit jedem Vesikel an der Synapse ausgeschüttet wird und mit Wasser sehr leicht zu Hydroxylradikalen reagieren kann, wird vermutet, dass PrP^C durch den Rücktransport des Kupfers den oxydativen Stress an der Synapse reduziert [1, 3, 17, 18]. Weiterhin ergaben sich Hinweise darauf, dass PrP^C eine Rolle beim Langzeitüberleben von Nervenzellen in Hippocampus und Cerebellum, bei der zirkadianen Rhythmik sowie bei der Entstehung von Schlaf spielt [1, 15, 18]. Da PrP^C nach Hirninfarkten oder bei Entzündungen vermehrt im Hirngewebe exprimiert wird, ist es denkbar, dass PrP^C eine antiapoptotische Wirkung hat [19, 20].

1.3 Das pathologische Prion-Protein

Das zentrale Ereignis in der Entstehung von Prionkrankheiten ist die Umfaltung von PrP^C in die Protease K-resistente Form (PrP^{Sc}), die sich in für die jeweilige Krankheit typischen Regionen des Gehirns ablagert und zum Untergang von Nervenzellen führt [6].

Struktur und Vorkommen

PrP^{Sc} ist in infizierten Zellen im Golgi-Apparat, im endoplasmatischen Retikulum und in lysosomalen Kompartimenten nachweisbar, während PrP^C hauptsächlich an der Synapse lokalisiert ist [1]. PrP^{Sc} ist über einen Glykosyl-Phospha-

tidylinositol-Anker auf der Zelloberfläche befestigt, von dem es im Gegensatz zu PrP^c nicht durch die Phospholipase C gelöst werden kann [1]. Bei PrP^{Sc} ist die β -Faltblatt-Struktur mit 43 % die dominierende Sekundärstruktur, der Anteil an α -Helices beträgt 30 % [1, 4, 21]. PrP^{Sc} ist in Detergenzien unlöslich, kann von der Protease K nicht vollständig verdaut werden, es tendiert zur Bildung von Aggregaten und lagert sich intra- sowie extrazellulär ab [1, 21, 22]. PrP^{Sc} besitzt eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber denaturierenden Methoden wie Erhitzen, UV-Licht und ionisierenden Strahlen sowie der Dekontamination mit Formalin [1, 22]. PrP^{Sc} hat in Zellkulturen mit 24 bis 48 Stunden eine längere Halbwertszeit als PrP^c [1].

Pathophysiologie

Die Entstehungsmechanismen der Prionkrankheiten sind nach wie vor nicht verstanden, es gibt allerdings einige Theorien und Hinweise zur Entstehung der Neurodegeneration: Die *loss of function*-Theorie besagt, dass PrP^c nach der Umwandlung in PrP^{Sc} Funktionen wie die Reduktion des oxidativen Stresses und seine antiapoptotische Wirkung verliert, was zum Untergang von Nervenzellen führen oder zumindest dazu beitragen kann [3]. Nach der *gain of function*-Theorie entwickelt PrP^{Sc} neurotoxische Eigenschaften, welche die Apoptose von Nervenzellen verursachen [3]. Als weitere Ursache gilt eine Fehlfunktion des Proteinabbausystems, da in einem intakten Organismus das Auftreten von aggregierten oder falsch gefalteten Proteinen eine komplexe Antwort auslösen würde, die zum Abbau über den Ubiquitin-Proteasom-Weg oder das Hitzeschock-Protein führen würde [23].

Ausbreitung im zentralen Nervensystem

Unklar ist weiterhin, wie sich PrP^{Sc} im Gehirn ausbreiten kann. Einerseits könnte die Flexibilität an der Bindungsstelle des Glykosyl-Phosphatidylinositol-Ankers dem PrP^{Sc} eine gewisse Mobilität verleihen [14]. Andererseits könnte der Transport in Vesikeln von der Präsynapse zur Postsynapse eine Möglichkeit darstellen, von Neuron zu Neuron zu gelangen [16]. Sicher ist, dass PrP^{Sc} dem PrP^c seine Konformation aufzwingen kann und zudem als Katalysator für die Konversion von PrP^c in PrP^{Sc} fungieren kann [1, 23]. Es kommt zu einer Art Kettenreaktion, in der immer mehr PrP^{Sc} gebildet wird und PrP^{Sc} sich wie ein vermehrungsfähiger Krankheitserreger verhält (Prion-Hypothese) [1].

1.4 Die familiäre letale Insomnie

Die familiäre letale Insomnie (FFI) wurde 1986 erstmals von Lugaresi et al. in Bologna beschrieben und konnte durch den Fund von PrP^{Sc}-Ablagerungen und der PRNP-Mutation die Gruppe der Prionkrankheiten eingeordnet werden [24]. FFI ist wie andere Prionkrankheiten prinzipiell infektiös und kann experimentell übertragen werden [24, 25].

Diagnostik

Häufig ist die Liquoruntersuchung von FFI-Patienten blande oder zeigt nur wenig pathologische Veränderungen wie einen leichten Anstieg des Gesamtproteins oder eine leichtgradige Erhöhung des 14-3-3-Proteins, einem Marker für Neurogeneration im Liquor [5,26]. Im Elektroenzephalogramm findet sich als pathognomonische Veränderung eine Desorganisation der Schlafstadien [25,27]. Die zerebrale Bildgebung zeigt in Spätstadien Veränderungen wie dilatierte Ventrikel oder eine Atrophie von Neokortex und Cerebellum [5, 25, 28]. Die Positronenemissionstomographie kann in Spätstadien einen Glukose-Hypometabolismus vor allem in Thalamus und Gyrus cinguli zeigen [25]. Gesunde Träger der Mutation haben vor Krankheitsbeginn keine Auffälligkeiten in Elektroenzephalogramm oder Positronenemissionstomographie [25, 29].

Klinische Symptomatik

Der Begriff "Insomnie" bezieht sich darauf, dass im Zuge dieser Krankheit die Fähigkeit, Schlaf zu erzeugen, zu organisieren und aufrecht zu erhalten, verloren geht [27, 29, 30]. REM-Schlaf kann aus dem Wachzustand heraus auftreten, die Schlafparalyse wegfallen und Traum inhalte können motorisch ausgelebt werden [25, 27, 29]. Schlaf kann bei FFI-Patienten nicht durch Barbiturate oder Benzodiazepine eingeleitet werden [25]. Es entsteht ein chronisches Stress-Syndrom mit gesteigerter sympathischer Aktivität, subakut verlaufendem Gewichtsverlust, erhöhter Körperkerntemperatur, erhöhtem mittleren Blutdruck ohne nächtlichen Blutdruckabfall und erhöhter Herz- und Atemfrequenz [26, 28, 29, 31]. Weiterhin treten Störungen der Aufmerksamkeit und des Erinnerungsvermögens sowie Desorientiertheit auf [28, 29, 31]. Viele Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf depressive Verstimmungen, komplexe optische Halluzinationen und Veränderungen der Persönlichkeit im Sinne von Adynamie und Apathie [25, 26]. Alle Patienten entwickeln in unterschiedlicher Ausprägung und zu unterschiedlichen Zeitpunkten motorische Störungen wie Ataxie, Myokloni oder Rigor und Tremor [10, 25, 26, 28]. Pyramidenbahnzeichen, visuelle Störungen, Dysphagie und Dysarthrie können auftreten [29]. Die Patienten sterben meist an systemischen Infektionen, an Pneumonien oder an tödlichen Herz-Kreislauf-Störungen [25].

Klinische Daten und Genetik

Die Erkrankung betrifft beide Geschlechter gleich häufig, sie manifestiert sich im Mittel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und führt nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 13 bis 18 Monaten zum Tode [25, 27, 29, 33, 34]. Die Erkrankung heißt "letal", weil sie in allen Fällen tödlich verläuft [32]. Die Erkrankung wird als "familiär" bezeichnet, da eine autosomal vererbte Punktmutation am Codon 178 des *PRNP* vorliegt, die eine Penetranz von 40

bis 90 % hat [13, 14, 25, 37]. Weltweit sind etwa 27 Familien mit dieser Mutation bekannt, sie stammen aus Europa, Australien, Japan, USA und China [25, 29]. Die Punktmutation am Codon 178 des *PRNP* ist bei FFI-Fällen mit dem Auftreten von Methionin (M) an Codon 129 des mutierten Allels verbunden [28, 35]. An Codon 129 des nicht-mutierten Allels gibt es eine Polymorphismusstelle, an der entweder Valin oder Methionin erscheinen kann, woraus zwei mögliche Genotypen resultieren: MM (homozygot) und MV (heterozygot) [35, 37]. Etwa 80 % der FFI-Patienten sind homozygot, etwa 20 % sind heterozygot [38]. Zwischen den Genotypen gibt es Unterschiede in den folgenden klinischen Daten: Homozygote haben mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 12 Monaten einen deutlich kürzeren Verlauf als Heterozygote mit einer Krankheitsdauer von 21 bis 26 Monaten [25, 27, 28, 33, 35, 37]. Bei Heterozygoten beginnt die Krankheit im Mittel mit etwa 40 Jahren und somit früher als bei Homozygoten, bei denen die Krankheit mit durchschnittlich 50 Jahren auftritt [33].

Die letale Insomnie tritt in seltenen Fällen sporadisch (sFI) auf; die Familienanamnese hinsichtlich FFI ist bei sFI-Patienten leer und die *PRNP*-Mutation an Codon 178 ist nicht nachweisbar [9, 25]. Im Hinblick auf das neuropathologische Bild besteht zwischen sFI-Patienten und FFI-Patienten kein Unterschied [25].

HE-Histologie

Bei der Prionkrankheit FFI besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen den ausgeprägten klinischen Symptomen und den eher leichtgradigen histopathologischen Veränderungen sowie PrP^{Sc}-Ablagerungen [25, 27, 35, 36]. Die Degeneration des Thalamus ist das wichtigste histopathologische Kennzeichen der Erkrankung und in jedem Fall vorhanden [25, 33, 35]. In den meisten Fällen wird diese begleitet von histopathologischen Veränderungen in den unteren Oliven sowie im entorhinalen Kortex [8, 25, 33, 35]. Die Histopathologie im Neokortex variiert sehr stark und nimmt mit der Dauer der Erkrankung zu [8, 25, 27, 35]. Frontaler, temporaler und parietaler Kortex sind dabei stärker betroffen als der okzipitale Kortex [27, 33, 35]. Zur Beteiligung anderer Hirnareale gibt es unterschiedliche Angaben, teilweise finden sich keine Veränderungen in Basalganglien, Cerebellum und Hirnstamm [26, 33]. Teilweise wird von leichten histopathologischen Veränderungen in Basalganglien, Cerebellum und zentralem Höhlengrau berichtet [25, 27, 35]. Die histopathologischen Veränderungen konzentrieren sich bei Homozygoten auf Thalamus und untere Oliven, während sich bei Heterozygoten zusätzlich mehr Veränderungen im Neokortex finden [33].

Muster, Intensität und Topographie der PrP^{Sc}-Ablagerungen

Die PrP^{Sc}-Ablagerungen können bei den Prionkrankheiten des Menschen folgende Formen annehmen [8,36,51]:

- Ein synaptisches Muster, das auch als fein-dispers, punktförmig bzw. retikulär bezeichnet wird.
- Plaque-ähnliche Ablagerungen
- Ein schlierenartiges Muster
- Ein perivakuoläres, grobkörniges Muster
- Plaques, die weiter in Kuru-Plaques und multilokuläre Plaques differenziert werden
- perineuronale Ablagerungen
- intrazelluläre Ablagerungen

Die PrP^{Sc}-Ablagerungen sind bei der FFI mit den herkömmlichen immunhistochemischen Methoden kaum darstellbar; sie sind oft wenig ausgeprägt oder fehlen ganz [8, 32, 36]. Etwa die Hälfte der Fälle zeigt PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie; diese finden sich in Hippocampus, entorhinalem Kortex, Thalamus sowie etwas seltener im Neokortex [36]. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen sind meist fein granulär, können aber auch grobkörnig ausfallen und sich entweder intrazellulär oder perizellulär ablagern [26, 36].

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von 31 Fällen mit letaler Insomnie, die in den Jahren 1993 bis 2008 verstarben. Darunter waren 28 familiäre Fälle, zwei Fälle mit sporadischer fataler Insomnie (sFI) ohne Nachweis der Mutation und ein Fall, von dem aufgrund fehlenden Materials keine genetische Untersuchung angefertigt werden konnte, der aber histopathologisch ein eindeutiger FI-Fall war. Die Arbeit widmet sich der neuropathologischen und klinischen Charakterisierung dieser Fälle und soll folgende Fragen beantworten:

- **Was sind die klinischen Charakteristika der Patienten?**
Familienanamnese, Symptomatik, wesentliche klinische Daten und die PRNP-Genotypen der Patienten sollen dargestellt werden.
- **Wie fallen Histopathologie und PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blot und Immunhistologie bei der FFI aus?**
Es soll untersucht werden, ob sich Hirnregionen identifizieren lassen, in denen in der Mehrzahl der Fälle histopathologische Veränderungen bzw. PrP^{Sc}-Ablagerungen vorhanden sind oder fehlen. Ferner sollen die PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster mit Hilfe der PET-Blots und mit Hilfe der Immunhistologie näher charakterisiert werden.
- **Ist die FFI hinsichtlich klinischer und neuropathologischer Merkmale einheitlich oder lassen sich anhand von klinischen Daten, Histologie, PET-Blots und Immunhistologie Fälle mit besonderen Merkmalen identifizieren?** Es soll überprüft werden, ob es Fälle gibt, die sich durch auffällige Merkmale in den klinischen Daten, durch eine besondere Ausprägung oder Topographie der histopathologischen Veränderungen bzw. PrP^{Sc}-Ablagerungen oder durch besondere Muster der PrP^{Sc}-Ablagerungen erheblich von anderen Fällen abheben. Anschließend soll diskutiert werden, ob mögliche Fälle mit besonderen Merkmalen Subtypen der Krankheit darstellen, die unter sich Gemeinsamkeiten aufweisen.
- **Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Prionprotein Darstellung mittels PET-Blots und Immunhistologie einerseits und den histopathologischen Veränderungen andererseits? Ist die Darstellung der Prionproteinablagerungen durch PET-Blot und Immunhistologie vergleichbar?**
In den einzelnen Regionen sollen die Zusammenhänge beider Färbemethoden mit den histopathologischen Veränderungen dargestellt werden. Die Unterschiede und die Gemeinsamkeiten beider Färbemethoden hinsichtlich Stärke, Lokalisation und Ablagerungsmuster des PrP^{Sc} sollen herausgearbeitet werden.

- **Gibt es Fälle mit Ko-Pathologie im Patientenkollektiv?**

Alle Fälle sollen auf das Vorhandensein von zusätzlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems untersucht werden. Dazu zählen die hypoxische Enzephalopathie, Tauopathien und Synucleinopathien. Es soll untersucht werden, ob ausschließlich die FFI für die pathologischen Veränderungen verantwortlich ist oder ob andere Krankheitsprozesse dazu beitragen.

3 Methoden

3.1 Patientenrekrutierung und Erhebung klinischer Daten

Patientenrekrutierung

Die epidemiologische Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und ihrer Subtypen in Deutschland (CJD Surveillance Unit München/Göttingen) wurde 1993 vom Bundesministerium für Gesundheit angeregt und wird seither von diesem gefördert. Die CJD Surveillance Unit ist seitdem das nationale Referenzzentrum des Robert-Koch-Instituts und hat zwei Aufgabenbereiche: Der Aufgabenbereich Pathologie und Genetik wird durch das Institut für Neuropathologie der Ludwigs-Maximilians-Universität München abgedeckt, der Aufgabenbereich Klinik und Frühdiagnose durch die Neurologische Klinik der Universität Göttingen. Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Prionkrankheit besteht, werden der Neurologischen Klinik der Universität Göttingen gemeldet. Es wurde angestrebt, dass die Patienten im gesamten Bundesgebiet durch ein mobiles Forschungsteam neurologisch untersucht werden. Die Patienten und ihre Angehörigen werden über die angestrebte Obduktion und die genetische Analyse zur Diagnosesicherung informiert und aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Von den FI-Patienten wird Blut zur Isolation der DNA aus Lymphozyten sowie Liquor zur Bestimmung des 14-3-3-Proteins entnommen. Hinsichtlich der Einverständniserklärung zur Blutentnahme, Liquorpunktion und Obduktion werden die Vorgaben der Ethik-Kommission befolgt. Einzelne Patienten werden weiter unten im Text anhand der fortlaufenden Patientenidentifikationsnummern des Instituts für Neuropathologie aufgelistet, z.B 1412.

Der klinischen Diagnose FFI werden in der CJD-Surveillance Unit folgende Kriterien zu Grunde gelegt [26, 34, 42]:

	Kriterium
A	Positive Familienanamnese, Beginn im Erwachsenenalter und eine Krankheitsdauer von 6 bis 32 Monaten
B	Symptome wie unbehandelbare Insomnie, Dysautonomie, Störungen von Gedächtnis, Ataxie und/oder Myokloni, Pyramidenbahnzeichen und extrapyramidalmotorische Störungen
C	Verminderung oder Verlust von schlafrelevanten Aktivitäten im Elektroenzephalogramm
D	Hypometabolismus im Thalamus in der Positronenemissionstomographie
E	Histopathologischer Nachweis von Nervenzellverlust im Thalamus
F	Nachweis der PRNP-Mutation D178N

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose FFI

Dabei macht jede Kombination der Kriterien A bis E die Diagnose FFI sehr wahrscheinlich, in Kombination mit Kriterium F wird sie definitiv [34]. Bei der

sporadischen Form der Erkrankung sind die Kriterien "positive Familienanamnese" und "Nachweis der PRNP-Mutation D178N" hinfällig.

Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung werden für die CJD folgenden Kriterien herangezogen [41-42]:

	Kriterium
I	Rasch progrediente Demenz
II	Dauer der Erkrankung unter 2 Jahren
III	Mindestens zwei der folgenden klinischen Symptome: Myokloni, visuelle oder kognitive Störungen, pyramidale oder extrapyramidale Störungen, akinetischer Mutismus
IV	Nachweis des Proteins 14-3-3 im Liquor
V	CJD-typisches EEG mit spitzen Wellen und triphasischen Wellen
VI	Neuropathologische Bestätigung durch den Nachweis der typischen histopathologischen Veränderungen <u>oder</u> durch Nachweis des PrP ^{Sc} mittels Western Blot bzw. Immunhistologie

Tabelle 2: Kriterien für die Diagnose CJD

Die Kombination aus I, II und III macht die Diagnose möglich; die Kombination von I, III, IV und V macht die Diagnose unabhängig von der Krankheitsdauer wahrscheinlich, Kriterium VI stellt die Diagnose sicher [41].

Genetische Analyse

Die genetische Analyse erfolgt bei Verdacht auf FFI. Dazu wird die Desoxyribonukleinsäure aus Lymphozyten isoliert und die gesamte codierende Region des *PRNP* mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Das Produkt aus der Polymerase-Ketten-Reaktion wird zunächst einer Einzelstrang-Konformationsanalyse auf einem einprozentigen Agarose-Gel unterzogen. Ergibt sich dabei ein Hinweis auf eine Mutation, wird das Produkt aus der Polymerase-Kettenreaktion mit Hilfe des Analyse-Gerätes LICOR 4200 sequenziert [43]. Die Mutation und der Polymorphismus am Codon 129 des nicht-mutierten Allels werden durch Sequenzierung von drei verschiedenen Klonen verifiziert. Dazu wird das Produkt der Polymerase-Kettenreaktion mit den Primern *EcoRI* und *XmaI* gespalten, das große Fragment aufgereinigt und mit Hilfe von pBlueskriptIIKS (-) (Stratagene, La Jolla, USA) geklont.

Klinische Daten

Die Informationen über die Familienanamnese, klinische Symptome sowie über Krankheitsbeginn, Sterbealter, Dauer der Erkrankung und Geschlecht wurden den Krankenakten entnommen.

3.2 (Neuro)Pathologische Methoden

Gewebeasservierung und Bearbeitung

Nach ihrem Tod wurden die Patienten in der nächstgelegenen Pathologie obduziert und ihre Gehirne in einem vom Zentrum für Neuropathologie organisierten Transport in den jeweiligen Instituten abgeholt. Für die standardisierte Entnahme und weitere Bearbeitung wurde im Rahmen der CJD-Überwachung ein Protokoll erarbeitet. Danach wurde aus den vier Regionen frontaler Kortex, okzipitaler Kortex, Basalganglien und Kleinhirn natives Gewebe entnommen und bei minus 80 Grad Celsius asserviert. Die andere Hälfte des Gehirns wurde sofort in Formalin fixiert. Nach mindestens vier Wochen wurden für die histologischen Untersuchungen in der Regel die Regionen frontaler, temporaler, parietaler und okzipitaler Kortex, Hippocampus mit entorhinalem Kortex, Basalganglien, Thalamus, Mittelhirn mit Substantia nigra, Pons mit Locus coeruleus, die Medulla oblongata mit unteren Oliven, Cerebellum, Gyrus cinguli und die Insel aus der in Formalin fixierten Hälfte entnommen. Vor der Einbettung in Paraffin wurden die Schnitte eine Stunde mit 98 % Ameisensäure dekontaminiert und anschließend in Formalin nachfixiert.

Histologische Färbungen: Hämatoxylin-Eosin

Die in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitte wurden mit Hilfe eines Schlittenmikrotoms (Leica SM 2000R, Solms) in 4 μm dicke Schichten geschnitten. Die Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung wurde auf sialinisierten Objektträgern (Super-Frost Plus, Menzel, Braunschweig) durchgeführt. Zuerst wurden die Schnitte in der absteigenden Alkoholreihe entparaffiniert und zweimal fünfzehn Minuten in 100 % Xylol (Merck, Darmstadt), zweimal fünf Minuten in 100 % Ethanol (Merck, Darmstadt), fünf Minuten in 96 % Ethanol, fünf Minuten in 70 % Ethanol geschwenkt. Abschließend wurden sie mit destilliertem Wasser gewaschen. Danach wurden die Gewebeschnitte zehn Minuten lang in Hämalaun nach Mayer (Merck, Darmstadt) gefärbt, durch mehrmaliges, kurzes Eintauchen in mit Salzsäure versetztem Alkohol differenziert und zehn Minuten lang in Leitungswasser gebläut. Dann wurden die Präparate fünf Minuten lang mit 0,5 % Eosin (Merck, Darmstadt) gefärbt und rasch durch die aufsteigende Alkoholreihe geführt. Dazu wurden die Schnitte fünf Minuten in 70 % Ethanol geschwenkt, dann fünf Minuten in 96 % Ethanol, zweimal fünf Minuten in 100 % Ethanol und zweimal fünfzehn Minuten in 100 % Xylol. Danach wurden die Gewebeschnitte mit dem Kunstharz Entelan (Merck, Darmstadt) eingedeckelt.

PET-Blot

Das Prinzip der Methode PET-Blot besteht darin, Gewebe mechanisch auf eine Nitrozellulosemembran zu überführen, das PrP^C komplett mit Protease K zu verdauen und ausschließlich das PrP^{Sc} darzustellen [42]. Das in Paraffin einge-

bettete Gewebe wurde mit einem Schlittenmikrotom (Leica SM2000R, Solms) in 4 μm dicke Schnitte geschnitten, auf eine Trans-Blot-Folie (Bio-Rad, München) gezogen und über Nacht im Wärmeschrank bei 55 Celsius getrocknet. Nach Entparaffinierung in der absteigenden Alkoholreihe in Isopropylalkohol (Merck, Darmstadt) wurden die Schnitte zweimal zehn Minuten in Xylol, dann zweimal fünf Minuten in 100 % Isopropylalkohol, zweimal zwei Minuten in 96 % Isopropylalkohol, zweimal zwei Minuten in 70 % Isopropylalkohol und zweimal zwei Minuten in 50 % Isopropylalkohol gewaschen. Zum Abschluss wurde zweimal fünf Minuten mit 0,1 % Tween 20 (Fluka, Buchs, Schweiz) in 200ml destilliertem Wasser gespült. Das Gewebe wurde mit Tris Buffered Saline mit Triton X (hergestellt aus einer Stammlösung aus 1mM Tris-HCl mit pH = 7,8, 1M NaCl und 0,5 % Tween 20 (Fluka, Buchs, Schweiz) rehydriert. Anschließend wurde PrP^C durch den enzymatischen Verdau mit Protease K (250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Böhringer, Ingelheim) in Protease K-Puffer (hergestellt aus 10mmol/L Tris-HCl mit pH = 7,8, 100mM NaCl und 0,1 % Brij 35 (Sigma, Deisenhofen)) bei 55 Grad Celsius über Nacht aus den Schnitten entfernt. Vor dem Auftragen des Primärantikörpers wurden unspezifische Hintergrundreaktionen durch eine einstündige Inkubation mit 0,2 % Casein-I-Block (Applied Biosystems, Foster City, USA) verhindert. Die Immunodetektion erfolgte über Nacht mit dem aus Mäusen gewonnenen monoklonalen Primärantikörper 12F10 (1: 5000, SPI Bio, Montigny-le-Bretonneux) in 0,2 % Casein. Am nächsten Tag wurde der gegen Maus-Antikörper gerichtete, von der Ziege stammende Sekundärantikörper (1: 500, DAKO, Hamburg), der mit alkalischer Phosphatase gekoppelt ist, eine Stunde lang inkubiert. Zur Visualisierung der Antikörper wirkten NBT (Nitrobluete-trazoliumchlorid, Roche, Basel) und BCIP (5-bromo-4-chloro-3-Indolylphosphat, Roche, Basel) fünfzehn Minuten lang ein. Da PET-Blots mit der Zeit ausbleichen, wurden sie lichtgeschützt aufbewahrt. PET-Blots sind eine relativ neue Methode zur visuellen Darstellung des PrP^{Sc} [42]. Die Vorteile sind die hohe Sensitivität, die zufrieden stellende anatomische Auflösung und die Möglichkeit Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete Schnitte zu verwenden [42].

Immunhistologische Färbungen

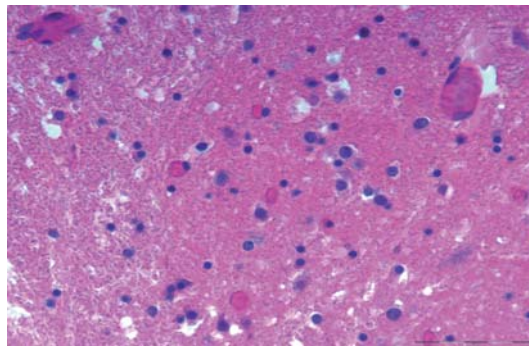
In der vorliegenden Arbeit wurde die Avidin-Biotin-Komplex-Methode (Lsab-Färbekit von Roche, Basel) verwendet. Das mit Formalin vorbehandelte und in Paraffin eingebettete Hirngewebe wurden mit einem Schlittenmikrotom (Leica SM2000R, Solms) in 4 μm dicke Schichten geschnitten und in der absteigenden Alkoholreihe entparaffiniert. Es folgten Vorbehandlungsschritte mit 98 % Ameisensäure, Zitratpuffer (pH = 6,0) hergestellt aus einer Stammlösung aus 0,1M Zitronensäure und 0,1M Natriumzitrat (Merck, Darmstadt) und 5 % Wasserstoff-peroxid-Lösung (Merck, Darmstadt). Anschließend wurde die Protease K (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Roche, Basel) acht Minuten lang inkubiert, um PrP^C zu entfernen und um PrP^{Sc} besser für den Primärantikörper L42 (1:50, Eigenproduktion von Professor Groschup aus Zellüberstand, Riems) zugänglich zu

machen. L42, das in der H1-Region des PrP bindet, wurde 30 Minuten lang inkubiert, anschließend wirkte der biotinylierte Sekundärantikörper (Roche, Basel) acht Minuten lang ein. Die Farbentwicklung wurde mit dem Detektionssystem "Iview" (Roche, Basel) auf der Maschine "Benchmark" durchgeführt. Dieses Detektionssystem arbeitet mit Di-Amino-Benzidin (DAB), das die PrP^{Sc}-Ablagerungen braun darstellt. Die Farbreaktion läuft durch eine Peroxidase (Roche, Basel) ab. Zur Verstärkung der Farbreaktion wurde für vier Minuten eine Kupfersulfatlösung dazugegeben. Zuletzt wurde die Kerngegenfärbung mit Hämatoxylin durchgeführt, dazu wurden die Gewebeschnitte zehn Minuten lang in Hämalaun nach Mayer (Merck, Darmstadt) inkubiert und zehn Minuten lang in Leitungswasser gebläut. Bis vor zwei Jahren wurde auf der selben Maschine mit dem selben Detektionssystem mit der alkalischen Phosphatase-anti-alkalische-Phosphatase-Methode (APAAP) gefärbt. Grund für die Umstellung auf DAB ist eine etwas bessere Auflösung und eine etwas höhere Sensitivität von DAB gegenüber APAAP; zudem wird international hauptsächlich DAB verwendet. Der Unterschied im Verfahren ist, dass zur Farbentwicklung statt alkalischer Phosphatase eine Peroxidase verwendet wird und das Farbergebnis bei DAB braun ist. Um Morbus Alzheimer als Ko-Pathologie auszuschließen, wurde der Hippocampus jedes Falles mit Antikörpern gegen hyperphosphoryliertes Tau-Protein (AT-8, DAKO, Hamburg) gefärbt. Um Lewykörperchen-Erkrankungen wie Morbus Parkinson auszuschließen, wurden von jedem Fall Medulla oblongata und gegebenenfalls die Substantia nigra mit einem Antikörper gegen α -Synuklein (Klon MC42, DAKO, Hamburg) gefärbt und auf Lewy-Körperchen oder Lewy-Neuriten mikroskopisch untersucht.

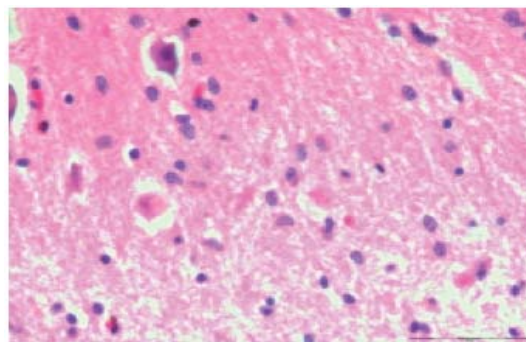
3.3 Auswertungsverfahren

3.3.1 HE-Histologie, PET-Blot und Immunhistologie

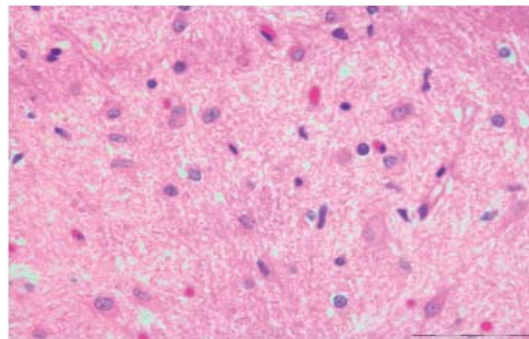
Zur Auswertung der histologischen Schnitte (HE-Histologie und Immunhistologie) stand ein Lichtmikroskop der Firma Olympus (Typ BX 50) zur Verfügung. Die Auswertung der PET- Blots erfolgte an einem Olympus-Lichtmikroskop SZX 12. Es wurden folgende Hirnregionen beurteilt: frontaler, temporaler, parietaler, okzipitaler Kortex, Hippocampus, entorhinaler Kortex, Striatum, Thalamus, Substantia nigra, zentrales Höhlengrau, Locus coeruleus, untere Oliven, Cerebellum, Gyrus cinguli und Insel. Es wurden fünf Gesichtsfelder pro Schnitt angesehen. In der HE-Histologie wurden die drei Merkmale Astrozytose, Nervenzellverlust und Spongiformität mittels einer semiquantitativen dreistufigen Skala beurteilt:



(a)

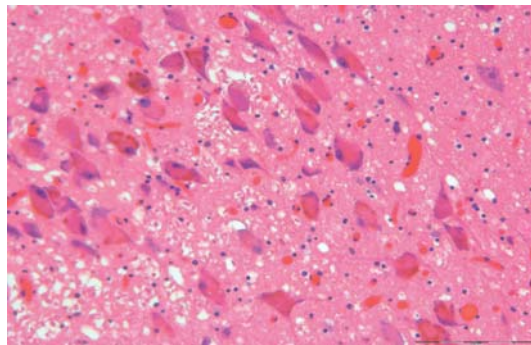


(b)

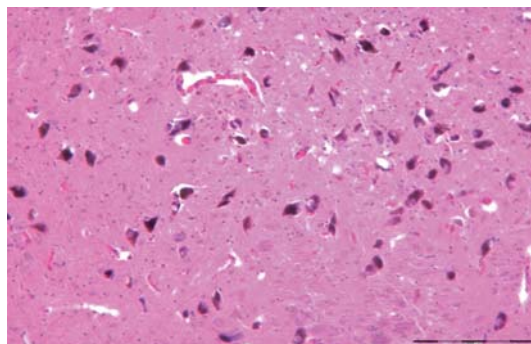


(c)

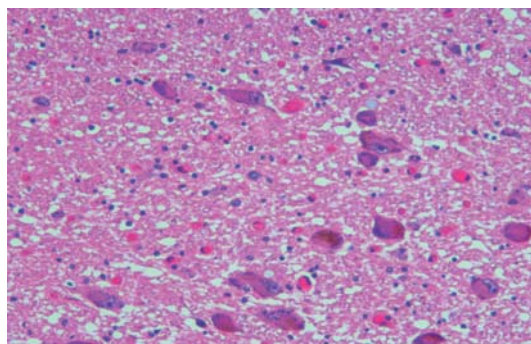
Abbildung 1: Semiquantitative Skala Astrozytose a) Grad 1 = leichte, b) Grad 2 = moderate, c) Grad 3 = schwere; Vergrößerung 200x (a), Vergrößerung 400x (b und c), Scale bar 100 μm (a), 50 μm (b und c)



(a)

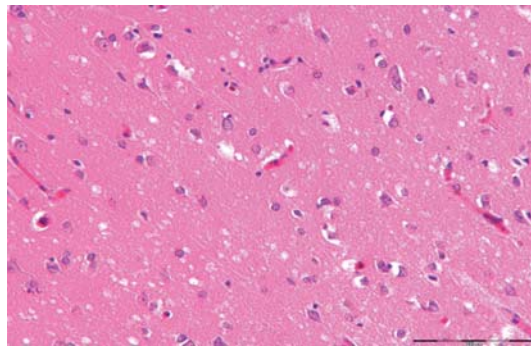


(b)

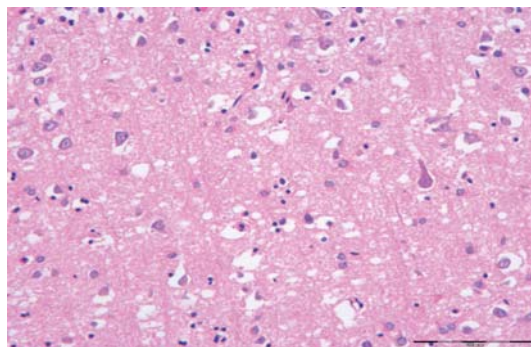


(c)

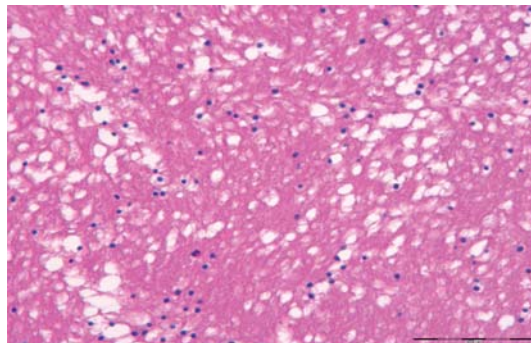
Abbildung 2: Semiquantitative Skala Nervenzellverlust a) Grad 1 = leichter, b) Grad 2 = moderater, c) Grad 3 = schwerer; Vergrößerung 400x (a), Vergrößerung 200 x (b und c), Scale bar 50 μm (a), 100 μm (b und c)



(a)



(b)



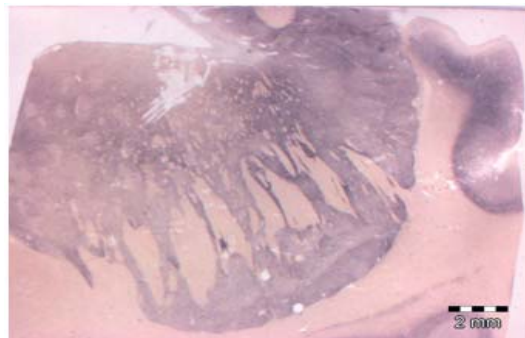
(c)

Abbildung 3: Semiquantitative Skala Spongiformität: a) Grad 1 = leichte, b) Grad 2 = moderate, c) Grad 3 = schwere; Vergrößerung 200x, Scale bar 100 μm

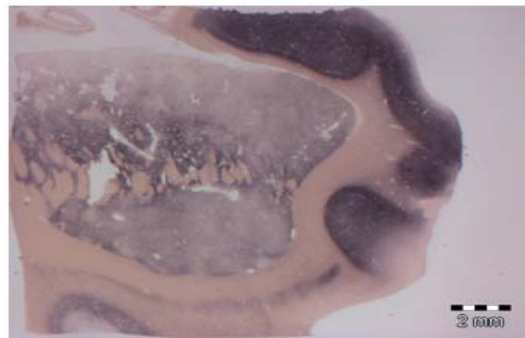
Ebenso wurden die Intensitäten der PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blot und in der Immunhistologie semiquantitativ in drei Schweregrade eingeteilt:



(a)

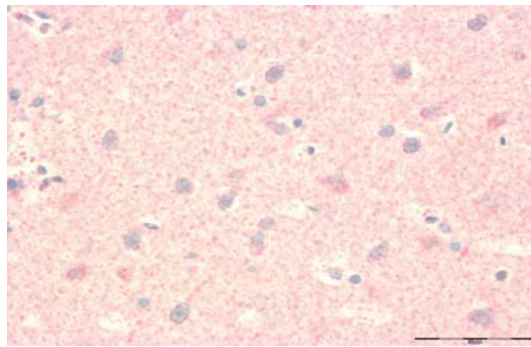


(b)

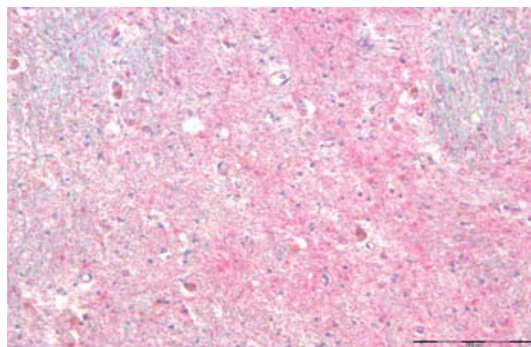


(c)

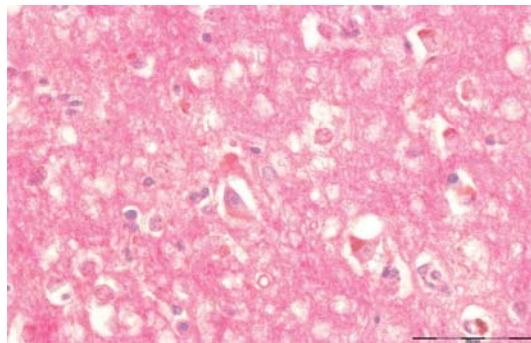
Abbildung 4: Semiquantitative Skala PrP^{Sc}-Ablagerungen im PET-Blot: a) Grad 1 = leichte, b) Grad 2 = moderate, c) Grad 3 = schwere; Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm



(a)



(b)

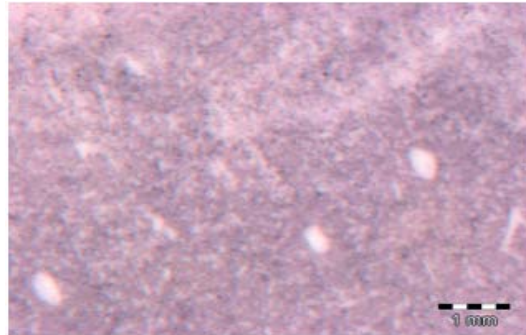


(c)

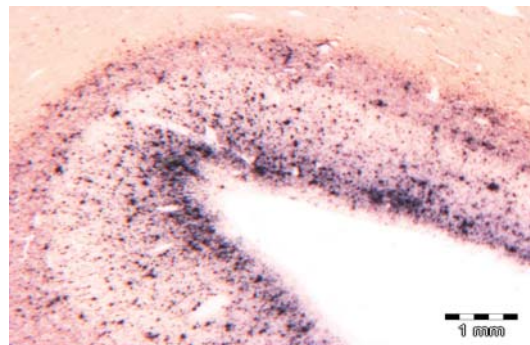
Abbildung 5: Semiquantitative Skala PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie: a) Grad 1 = leichte, b) Grad 2 = moderate, c) Grad 3 = schwere; Vergrößerung 200 x, Scale bar 100 μ m

3.3.2 Muster der PrP^{Sc}-Ablagerungen

Bei den PET-Blots und der Immunhistologie wurde zusätzlich zur Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen deren Muster beurteilt. Beim PET-Blot wurde ein feindisperses (Abb. 6a) Muster von einem perivakuolären Muster (Abb. 6b) und von laminären Ablagerungen (Abb. 6c) unterschieden:



(a)



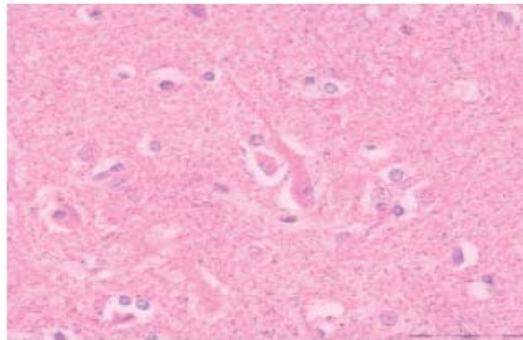
(b)



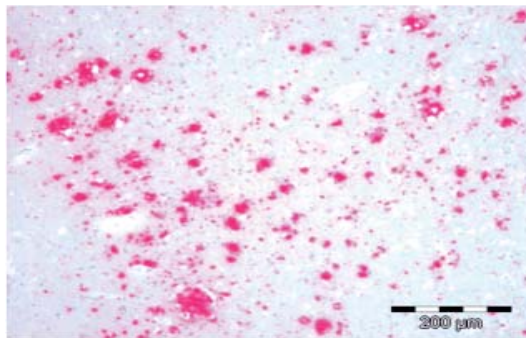
(c)

Abbildung 6: PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster im PET-Blot: a) Vergrößerung 12x, Scale Bar 1 mm; b.) Vergrößerung 5x, Scale Bar 1 mm; c) Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm

In den immunhistologischen Schnitten wurde ein fein-disperses (Abb. 7a) Muster, von einem perivakuolären (Abb. 7b) und von einem laminären Muster unterschieden (Abb. 7c).



(a)



(b)



(c)

Abbildung 7: PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster in der Immunhistologie: a) Vergrößerung 400x, Scale Bar 50 μm ; b) Vergrößerung 100x, Scale bar 200 μm ; c) Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm

3.3.3 Ausschluß von Ko-Pathologie

Um zusätzliche pathologische Veränderungen wie hypoxische Enzephalopathie, Synukleinopathien oder Tauopathien auszuschließen, die eventuell für das Auftreten von Gewebeschäden (mit)verantwortlich sein könnten, wurden weitere Untersuchungen an Allokortex, Substantia nigra und Locus coeruleus durchgeführt: im HE-Schnitt des Hippocampus wurde nach posthypoxischen Veränderungen im Sinne von eosinophilen Neuronen mit kondensierten Zellkernen und Zytoplasma gesucht. Mit einem Antikörper gegen hyperphosphoryliertes Tau-Protein wurde im Allokortex nach Alzheimer-assoziierten Läsionen gesucht. Die Läsionen im Sinne von neurofibrillären Tangles und Neuropilfäden wurden nach Braak & Braak in die Stadien I bis VI eingeteilt: im Stadium I ist der transentorhinale Kortex leicht betroffen, im Stadium II ist zusätzlich der äußere entorhinale Kortex, im Stadium III zusätzlich der innere entorhinale Kortex betroffen, Stadium IV beinhaltet schwere Läsionen im gesamten transentorhinalen und entorhinalen Kortex einschließlich Subiculum, in Stadium V umfassen die Läsionen zusätzlich neokorticale Areale und im Stadium VI auch primären Neokortex (z.B. Sehrinde) [45].

3.3.4 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 17 ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde als kleiner 0,05 festgelegt.

Klinische Daten und Genetik

Krankheitsbeginn, Sterbealter und Krankheitsdauer, das Geschlecht sowie die Genotypen wurden mittels deskriptiver Verfahren untersucht. Die Unterschiede in Krankheitsbeginn, Sterbealter, Dauer der Erkrankung zwischen den Genotypen wurde mittels t-Tests für unabhängige Stichproben überprüft, mögliche Unterschiede in der Verteilung der Geschlechter mittels Chi-Quadrat-Tests.

(Neuro)Pathologische Merkmale: Histopathologie, PET-Blot und Immunhistologie

Astrozytose, Nervenzellverlust, Spongiformität und die Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blots und Immunhistologie in den 15 untersuchten Regionen wurden mittels der beschriebenen vierstufigen semiquantitativen Skala beurteilt. Aus Gründen der Datenreduktion wurden die Ausprägungen von Astrozytose, Nervenzellverlust und Spongiformität für jeden Fall als "Läsionsscore" gemittelt. Der Läsionsscore wurde für jede der 15 untersuchten Regionen berechnet und wurde in Form eines Läsionsprofils dargestellt. Anhand der Übereinstimmung der Läsionsprofile der einzelnen Fälle sollen in Histologie Regionen

abgegrenzt werden, die regelhaft Gewebeschäden aufwiesen oder nicht aufwiesen. In derselben Art und Weise wurde die regionale Verteilung der PrP^{Sc}- Ablagerungen der einzelnen Fälle in PET-Blots und Immunhistologie dargestellt. Die Profile für Läsionsscore, PET-Blots und Immunhistochemie wurden miteinander verglichen, um die Kolo-kalisation der drei neuropathologischen Merkmale zu untersuchen. Zusätzlich wurden die Mittelwerte von Astrozytose, Nervenzellverlust, Spongiformität, dem Läsionsscore, den PET-Blots und der Immunhistologie in jeder Region berechnet und als Durchschnittsprofil graphisch zusammen mit der Standardabweichung dargestellt.

Identifikation von Fällen mit ungewöhnlicher Merkmalsausprägung

Im folgenden wurde nach Fällen gesucht, die im Hinblick auf die Ausprägung oder die Lokalisation der pathologischen Veränderungen deutlich von dem Durchschnittsprofil abwichen. Weiterhin wurde überprüft, ob es Fälle mit besonderen Ablagerungsmustern in PET-Blots oder Immunhistologie gab. Unabhängig davon wurde anhand der klinischen Daten Krankheitsbeginn, Sterbealter und Krankheitsdauer und Genetik nach Fällen gesucht, die sich von allen anderen deutlich unterschieden. Um die statistischen Verteilungen der klinischen Merkmale, des HE-histopathologischen Läsionsscores, sowie der Befunde aus PET-Blot und Immunhistologie einheitlich zu gestalten und die gleichen Grenzwerte bei der Interpretation von Fällen mit Besonderheiten zu verwenden, wurden alle Variablen einer Z-Transformation unterzogen. Für die aus der Z-Transformation gewonnenen Z-Scores wurden Grenzwerte festgelegt, um einen Befund als "auffällig" zu quantifizieren: Fälle wurden dann als auffällig gewertet, wenn sie um mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert des jeweils untersuchten Merkmals abwichen. Dieses Verfahren wurde in der gleichen Art und Weise auf die Variablen Alter zu Beginn, Alter zum Todeszeitpunkt, Dauer der Erkrankung, Läsionsscore, PET-Blot und Immunhistologie angewandt.

Vergleich der Sonderfälle mit allen anderen Fällen

Falls sich aufgrund der neuropathologischen Merkmale Sonderfälle identifizieren liessen, wurde mit Chi-Quadrat-Tests ermittelt, ob es Unterschiede zwischen den Sonderfällen und allen anderen Fällen hinsichtlich der Verteilung der Genotypen oder der Geschlechter gab. Mögliche Unterschiede in Krankheitsbeginn, Sterbealter und Dauer der Erkrankung sowie in der Ausprägung der (Neuro)Pathologie in den 15 Regionen zwischen den identifizierten Sonderfällen und allen anderen Fällen wurden mittels nichtparametrischer Mann-Whitney-Tests auf Signifikanz untersucht. Auch diejenigen Fälle, die sich durch ein besonderes klinisches Merkmal auszeichnen sollten, sollen auf Unterschiede in den jeweils übrigen klinischen Daten hin untersucht werden.

Eine wichtige Frage der vorliegenden Arbeit ist, ob die Fälle mit besonderen Merkmalen eine Subgruppe der Erkrankung bilden.

Eine Subgruppe wurde durch folgende Merkmale definiert:

	Kriterium
A	Deutliche Unterschiede in klinischen Daten zu den übrigen Fällen und/oder deutliche Unterschiede in pathologischen Befunden (Histologie, Muster der PrP ^{Sc} -Ablagerungen, Lokalisation der Hirnläsionen) zu den übrigen Fällen
B	Gute Übereinstimmung der Profile unter der Subgruppe

Tabelle 3: Kriterien zur Abgrenzung möglicher Subgruppen

Vergleich zwischen den Methoden PET-Blot und Immunhistologie

Mit einer Korrelationsanalyse nach Spearman wurde geprüft, ob Beziehungen zwischen den Läsionsscores in den 15 Regionen und einerseits den Werten aus PET-Blots und andererseits mit den Werten der Immunhistologie bestehen. Zusätzlich wurden Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede der beiden Methoden in der Art der Muster und der Intensität der Ablagerungen beschrieben.

Ausschluss von Ko-Pathologie

Die Fälle mit Ko-Pathologie wurden durch nicht-parametrische Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben und durch Chi-Quadrat-Tests mit allen anderen Fällen im Hinblick auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der neuropathologischen und klinischen Merkmale überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakterisierung

Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von 1993 bis 2008 konnten über das Zentrum für Neuropathologie der Ludwigs-Maximilians-Universität München 31 Fälle mit letaler Insomnie gesammelt werden.

Klinische Diagnose

Sieben Patienten (R1412, R1578, R1614, R1703, R1846, R1856 und R2007) wurden von der Göttinger Prionenforschungsgruppe neurologisch untersucht; bei drei Patienten (R1703, R1846 und R2007) wurde vor der genetischen Analyse die Diagnose "wahrscheinliche letale Insomnie" gestellt, bei den anderen vier Patienten die Diagnose "mögliche CJD".

Familienanamnese

Die Familienanamnese ergab bei zehn Patienten Hinweise auf eine familiäre neurodegenerative Erkrankung: bei R571 waren Vater und drei Geschwister an einer rasch verlaufenden Demenz mit Verwirrtheitszustand, Sehstörungen und Halluzinationen erkrankt. Bei Patientin R631 war bei ihren drei Brüdern, dem Vater sowie der Großmutter väterlicherseits "der Verdacht auf Ceroidlipofuszinose" als Todesursache gestellt worden. In der Familienanamnese von Patientin R766 zeigen sich "mehrere Tanten und Onkel von einer ähnlichen und progressiv verlaufenden Symptomatik" betroffen, zusätzlich konnte bei ihrem Bruder die *PRNP*-Mutation an Codon 178 gesichert werden. Die Mutter von Patient R1379 war mit ähnlichen Symptomen wie der Patient verstorben. Die Mutter von Patient R1412 verstarb an einer "Vorderhirnatrophie", die Schwester an einer "organischen Hirnerkrankung". Zwei der in dieser Arbeit untersuchten Patienten waren verwandt: R1464 (Vater) und Patient R1485 (Sohn). Die Familienanamnese war bei Patient R1614 fraglich positiv, da bei der Mutter der Verdacht auf Morbus Alzheimer gestellt wurde. Der Vater von Patient R1703 war von einer "ähnlichen Symptomatik" wie der Patient betroffen. Die Mutter von Patient R1846 verstarb "im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung".

Klinische Symptomatik

Da die Patienten keinem einheitlichen klinischen Untersuchungsprotokoll unterzogen wurden und die Akten nicht von allen Patienten vorlagen, fielen die Informationen über die klinische Präsentation unterschiedlich gut und ausführlich aus. Adynamie, Desorientiertheit, Dysarthrie, Frontalhirnzeichen, kognitive Störungen, Myoklonus und vegetative Störungen waren sehr häufige Symptome; Ataxie, extrapyramidalmotorische Störungen, Kachexie, Sehstörungen und

Schlafstörungen waren häufige Symptome und Pyramidenbahnzeichen kamen nur in der Hälfte der Fälle vor (siehe Tabelle 4 auf Seite 51). Da es sich um eine retrospektive Analyse mit inkonstant erhobenen klinischen Angaben handelt, wurde darauf verzichtet, diese mit histologischen Veränderungen in Beziehung zu setzen. Lediglich die vollständigen Angaben zu Krankheitsbeginn, Sterbealter, Dauer, Genotyp und Geschlecht wurden berücksichtigt.

Klinische Daten und Genetik

Der Krankheitsbeginn lag im Mittel bei 52 Jahren und 11 Monaten, das Sterbealter bei 53 Jahren und 11 Monaten, die Krankheit dauerte durchschnittlich 12 Monate (siehe Tabelle 5 auf Seite 52). Unter den Patienten befanden sich 9 Frauen und 22 Männer. 25 Patienten hatten Methionin an Codon 129 des mutierten und des nicht-mutierten Allels, sie waren homozygot für Methionin. Fünf Patienten hatten Methionin an Codon 129 des mutierten Allels und Valin an Codon 129 des nicht-mutierten Allels, sie waren heterozygot. Bei einem Patienten konnte der Genotyp aufgrund fehlenden Materials nicht bestimmt werden, dieser Patient hatte jedoch eine typische Klinik und Pathologie und wurde deshalb in die Untersuchung miteinbezogen. Unter den 25 homozygoten Patienten befanden sich zwei sporadische FI (sFI) Fälle ohne Nachweis einer PRNP-Mutation.

4.2 (Neuro)Pathologische Charakterisierung

Insgesamt konnten zwar 31 Patienten histologisch untersucht werden, es lagen jedoch nicht von allen Fällen jede Region zur Auswertung vor.

4.2.1 HE-Histologie

Das Vorliegen des histopathologischen Merkmals *Astrozytose* konnte in allen diesbezüglich untersuchten Fällen im Thalamus (28 von 28 Fällen) und im Gyrus cinguli (24 von 24 Fällen), aber nur in wenigen Fällen in Hippocampus (5 von 29 Fällen, 17 %) und in Cerebellum (6 von 30 Fällen, 20 %) beobachtet werden. Im Thalamus war die Astrozytose mit durchschnittlich moderaten Werten am meisten ausgeprägt, gefolgt von der Medulla oblongata. Hippocampus und Cerebellum waren die Regionen mit der am geringsten ausgeprägten Astrozytose (siehe Tabelle 6 auf Seite 53).

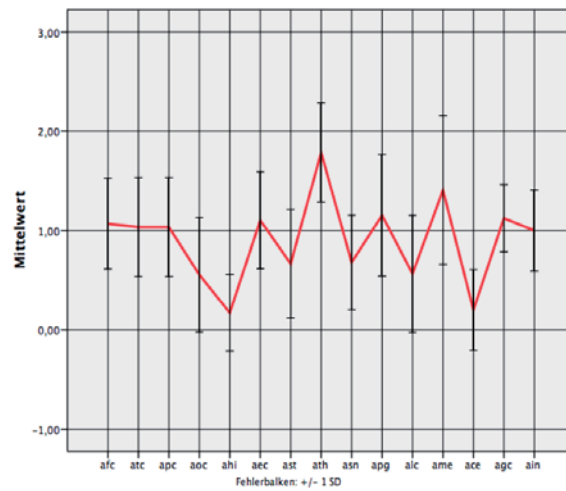


Abbildung 8: Astrozytose (Mittelwerte und Standardabweichung)

Das histopathologische Kriterium *Nervenzellverlust* konnte in allen Fällen im Thalamus (28 von 28 Fällen) und im zentralen Höhlengrau (24 von 25 Fällen, 96 %) und in den wenigsten Fällen im okzipitalen Kortex (7 von 27 Fällen, 26 %) und Hippocampus (5 von 29 Fällen, 17 %) beobachtet werden. Der Nervenzellverlust war im Thalamus mit moderaten bis schweren Werten am deutlichsten ausgeprägt, darauf folgten die unteren Oliven. Der okzipitale Kortex und der Hippocampus hatten den am geringsten ausgeprägten Nervenzellverlust von allen Regionen (siehe Tabelle 7 auf Seite 54).

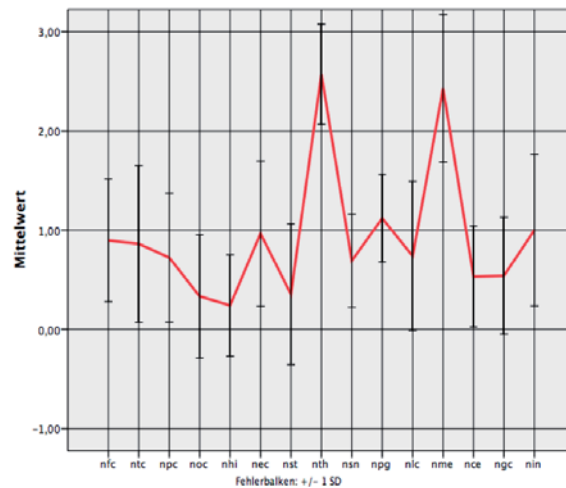


Abbildung 9: Nervenzellverlust (Mittelwerte und Standardabweichung)

Das histopathologische Kriterium *Spongiformität* konnte in allen Fällen im Thalamus (28 von 28 Fällen), in fast allen im zentralen Höhlengrau (24 von 25 Fällen, 96 %) und in den wenigsten Fällen im okzipitalen Kortex (5 von 27 Fällen, 19 %) und im Cerebellum (8 von 30 Fälle, 27 %) gefunden werden. Nach der semiquantitativen Beurteilungsskala war die Spongiformität im Thalamus mit leichten bis moderaten Werten am deutlichsten ausgeprägt. Eine leichtgradige Ausprägung der Spongiformität erzielten der entorhinale Kortex, das zentrale Höhlengrau, der Locus coeruleus und die unteren Oliven. Alle anderen Regionen zeigten nur eine geringgradige Ausprägung der Spongiformität, die geringsten spongiformen Veränderungen hatten der okzipitale Kortex und das Cerebellum (siehe Tabelle 8 auf Seite 55).

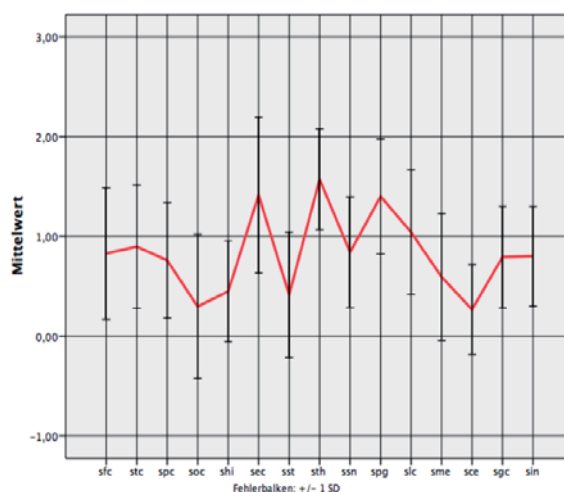


Abbildung 10: Spongiformität (Mittelwerte und Standardabweichung)

Die Läsionsscores, die gemittelte Ausprägung der histopathologischen Veränderungen, erreichten im Thalamus und in der Medulla oblongata die höchsten Werte. Die geringsten Werte erreichten sie im okzipitalen Kortex, im Hippocampus und im Cerebellum. Im Neokortex nahm die zu Läsionsscores zusammengefassten histopathologischen Veränderungen vom frontalen Kortex über temporalen und parietalen Kortex hin zum okzipitalen Kortex ab (siehe Tabelle 9 auf Seite 56).

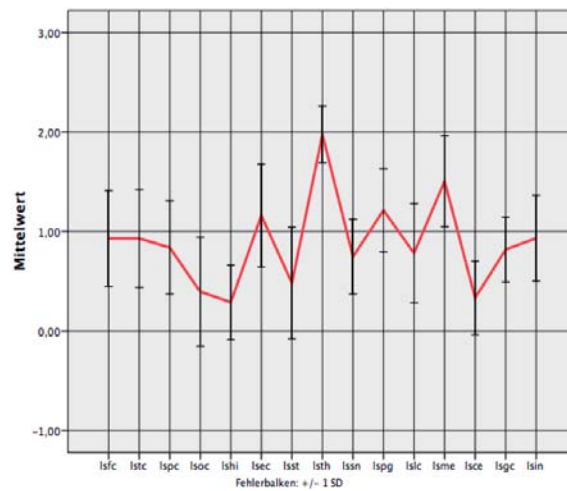


Abbildung 11:
Läsionsscores (Mittelwerte und Standardabweichung)

Die Läsionsprofile der einzelnen Fälle zeigten eine größere Variabilität, lediglich in der am stärksten betroffenen Regionen, dem Thalamus, stimmten die einzelnen Fälle gut überein (siehe Abbildung 23 auf Seite 57).

Profile zweier verwandter Patienten

Unter den Patienten gab es zwei Patienten, die verwandt waren: R1464 (Vater) und R1485 (Sohn). Der Vater – R1464 – verstarb im Alter von 42 Jahren, sein Sohn im Alter von 24 Jahren. Trotz der unvollständigen Profile waren Gemeinsamkeiten im okzipitalen Kortex, Hippocampus, entorhinalen Kortex, Striatum, Locus coeruleus, unteren Oliven, Cerebellum und Gyrus cinguli erkennbar, was im Kontrast zu der sonst beobachteten interindividuellen Variabilität der einzelnen Fälle steht.

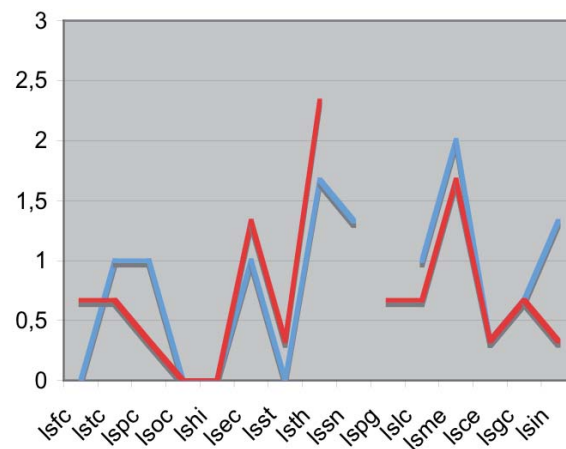


Abbildung 12:
 Läsionsprofile von R1464 und R1485; blaue Linie = R1464
 rote Linie = R1485

4.2.2 PrP^{Sc}-Ablagerungen im PET-Blot

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal die Methode PET-Blot systematisch zur Charakterisierung der FI angewandt. PET-Blots konnten von 29 der 31 Fälle (94 %) angefertigt werden. Das PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster war bis auf einen Fall mit perivakuolären Ablagerungen fein dispers. Dieses fein disperse Muster konnte in Neokortex, Gyrus cinguli und der Inselregion eine Betonung bestimmter Nervenzellschichten annehmen, was als laminäres Muster bezeichnet wurde; auch in Allokokortex und im Cerebellum konnten Ablagerungen in bestimmten Arealen beobachtet werden. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen konnten in den PET-Blots am häufigsten im Gyrus cinguli (26 von 26 Fällen) und in der Insel (23 von 24 Fällen, 96 %) und in den wenigsten Fällen in der Substantia nigra (18 von 24 Fällen, 75 %) und dem okzipitalen Kortex (20 von 26 Fällen, 77 %) gefunden werden. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen waren mit moderaten Ablagerungen im Striatum am deutlichsten ausgeprägt, gefolgt vom entorhinalen Kortex und Gyrus cinguli mit leichten bis moderaten Ablagerungen. Thalamus und untere Oliven hatten im Mittel leichtgradige Ablagerungen, in zwei bzw. in einem Fall waren sogar keine PrP^{Sc}-Ablagerungen in diesen Regionen nachzuweisen. Okzipitaler Kortex und Cerebellum waren mit Mittelwerten von knapp unter 1 (leichte Ablagerungen) die Regionen mit den wenigsten PrP^{Sc}-Ablagerungen der PET-Blots (Tabelle 10 auf Seite 58).

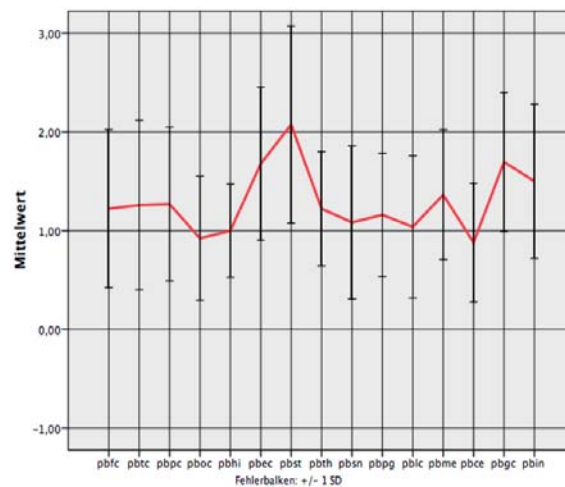


Abbildung 13:
PrP^{Sc}-Ablagerungen im PET-Blot (Mittelwerte und Standardabweichung)

Die Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen war vor allem in den Regionen frontaler, temporaler und parietaler Kortex, entorhinaler Kortex, unteren Oliven und der Insel sehr unterschiedlich. Die Werte zeigten in den einzelnen Regionen kaum Übereinstimmungen, so dass keine Regionen identifiziert werden konnten, die in der Mehrzahl der Fälle hohe oder niedrige Intensitäten der PrP^{Sc}-Ablagerungen aufwiesen (siehe Abbildung 24 auf Seite 59).

4.2.3 PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie

Bis auf einen Fall mit perivakuolären Ablagerungen und drei Fälle ohne PrP^{Sc}-Ablagerungen wiesen alle Fälle fein disperse Ablagerungen auf. Bei einem Fall nahm dieses fein disperse Muster eine laminäre Betonung an. Durch die Immunhistologie konnten die PrP^{Sc}-Ablagerungen in etwas über der Hälfte der Fälle am häufigsten in Gyrus cinguli (15 von 24 Fällen, 63 %) und der Insel (15 von 24 Fällen, 63 %) nachgewiesen werden. In den wenigsten Fällen waren Substantia nigra (4 von 25 Fällen, 16 %) und zentrales Höhlengrau (7 von 26 Fällen, 27 %) gefärbt (Tabelle 11 auf Seite 60). Die Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen war mit Werten unter 1 (leichtgradige Ablagerungen) in allen Regionen im Durchschnitt sehr diskret und nur schwer zu erkennen.

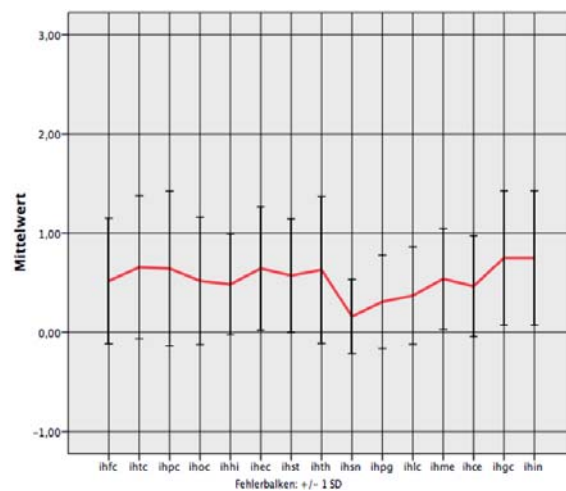


Abbildung 14: PrP^{Sc}-Ablagerungen Immunhistologie (Mittelwerte und Standardabweichung)

Die Werte der einzelnen Fälle hatten in den Regionen kaum Übereinstimmungen und es konnten keine Regionen abgegrenzt werden, die regelhaft mehr oder weniger PrP^{Sc}- Ablagerungen aufwiesen. Stark ausgeprägte PrP^{Sc}-Ablagerungen waren in keinem Fall nachzuweisen (siehe Abbildung 25 auf Seite 61).

4.3 Identifikation von Fällen mit besonderen Merkmalen

Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Im Hinblick auf die klinischen Daten bestanden zwischen männlichen und weiblichen Patienten keine signifikanten Unterschiede. Bei Frauen begann die Erkrankung im Durchschnitt mit 54 Jahren, das Sterbealter lag bei 55 Jahren und die Krankheit dauerte durchschnittlich 13 Monate. Bei Männern begann die Erkrankung im Alter von 52 Jahren, das Sterbealter lag bei 53 Jahren, die Krankheit dauerte im Mittel 12 Monate. Die Histopathologie fiel bei den Geschlechtern ähnlich aus, die weiblichen Patienten hatten signifikant mehr histologische Veränderungen im zentralen Höhlengrau. Die Läsionsscores stimmten bei Frauen und bei Männern in keiner Region überein (siehe Abbildung 26 auf Seite 62 und Tabelle 12 auf Seite 62).

Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten Patienten

Die 25 homozygoten Patienten hatten ein Alter zu Beginn von 53 Jahren, ein Sterbealter von 54 Jahren; die Krankheit dauerte bei Homozygoten 11 Monate. Bei den fünf heterozygoten Patienten lag der Beginn bei 51 Jahren, das Sterbealter bei 53 Jahren und die Dauer bei 16 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Genotypen hinsichtlich Alter zu Beginn, Sterbealter, Krankheitsdauer und

Geschlechterverteilung waren nicht signifikant. Im Gesamtläsionsprofil hatten die homozygoten Patienten mehr histopathologische Veränderungen im temporalen Kortex, Hippocampus, entorhinalen Kortex und im Locus coeruleus als die heterozygoten Patienten. Statistische Signifikanz erreichten die Unterschiede im Hippocampus und im entorhinalen Kortex. Die homozygoten Patienten hatten sehr unterschiedliche Einzelprofile und wiesen in keiner der 15 Regionen Übereinstimmungen auf. Das verhielt sich genauso unter den heterozygoten Patienten (siehe Abbildung 27 auf Seite 63 und Tabelle 13 auf Seite 63).

Identifikation besonderer Fälle anhand der klinischen Daten

Es gab drei Fälle (R1267, R1485 und R1578), die sich durch einen sehr frühen Beginn deutlich abhoben (siehe Tabelle 14 auf Seite 64). Bei diesen drei Fällen begann die Krankheit im Mittel im Alter von 23 Jahren, sie verstarben durchschnittlich im Alter von 24 Jahren (Tabelle 15 auf Seite 65). Es handelte sich dabei um zwei homozygote Männer und einen heterozygoten (R1578) Mann. Die genannten Fälle zeigten dieselben Läsionscores in Striatum, Thalamus, zentralem Höhlengrau und der Medulla oblongata. Diese Fälle hatten eine überdurchschnittliche Histopathologie im Thalamus, dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz, und weniger Histopathologie in der Substantia nigra als alle anderen Fälle (siehe Abbildung 28 auf Seite 65 und Tabelle 15 auf Seite 65).

Identifikation besonderer Fälle anhand der Histopathologie

Von dem oben beschriebenen Durchschnittsprofil wichen sechs Fälle (R142, R158, R1270, R1464, R1747 und R2137) deutlich ab: Diese sechs Fälle zeigten eine andersartige regionale Verteilung als die übrigen Patienten. Bei ihnen war nicht der Thalamus am stärksten betroffen, sondern die unteren Oliven. Darüber hinaus wiesen diese Fälle keinerlei Gemeinsamkeiten bezüglich ihrer Läsionsprofile auf. Es handelte sich um eine homozygote Frau (R158), einen Mann mit unbekanntem Genotyp (R1747), einen heterozygoten Mann (R142) und drei homozygote Männer. Alter zu Beginn und Sterbealter lagen bei diesen Patienten zwischen 50 und 80 Jahren; im Durchschnitt lagen der Krankheitsbeginn mit 63 Jahre und das Sterbealter mit 64 Jahren zwar etwa 12 Jahre später als bei den anderen Fällen, diese Unterschiede waren aber nicht signifikant (siehe Abbildung 29 auf Seite 66 und Tabelle 16 auf Seite 66).

Folgende Fälle fielen in der Z-Transformation durch besonders viel Histopathologie auf (siehe Tabelle 17 auf Seite 67): R557 im zentralen Höhlengrau, R590 im parietalen Kortex, R786 und R1270 im Striatum und R1379 im frontalen und im okzipitalen Kortex. Es gab drei Fälle mit besonders wenig Histopathologie: R1379 im Thalamus, R1614 im Hippocampus, R1739 im entorhinalen Kortex und R2137 in der Insel.

Die Fälle R590 und R1379 fielen durch eine besonders hohe Ausprägung der Histopathologie im Neokortex auf: bei R590 handelte es sich um einen homozygoten sFI-Fall mit einem Krankheitsbeginn von 52 Jahren und mit der längsten Krankheitsdauer aller Fälle, 24 Monaten. R1379 war ein homozygoter Mann mit einem Krankheitsbeginn von 56 Jahren und einer Krankheitsdauer von 21 Monaten. Die Läsionsscores dieser Fälle stimmten lediglich im entorhinalen Kortex, im Cerebellum und in der Insel überein. Neben mehr histopathologischen Veränderungen im frontalen, parietalen und okzipitalen Kortex sowie dem Striatum hatten diese Fälle weniger Histopathologie im Thalamus als alle anderen Fälle. Dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz. Im Durchschnitt hatten beide Fälle mit 23 Monaten zwar eine fast doppelt so lange Dauer wie alle anderen Fälle, dieser Unterschied wurde allerdings nicht signifikant (siehe Abbildung 30 auf Seite 68 und Tabelle 18 auf Seite 68).

Die Fälle R786 und R1270 hatten eine besonders hohe Ausprägung der Histopathologie im Striatum. Es handelte sich um zwei homozygote Männer. Diese Fälle stimmten nur im Thalamus untereinander in ihren Läsionsscores überein, sie hatten im Mittel signifikant mehr Histopathologie im okzipitalen Kortex sowie nicht-signifikant mehr Histopathologie im entorhinalen Kortex, im Striatum und im Cerebellum (siehe Abbildung 31 auf Seite 69 und Tabelle 19 auf Seite 69).

Identifikation besonderer Fälle anhand der PET-Blots

Es konnten Fälle mit PrP^{Sc}-Ablagerungen in Regionen, die in der Literatur selten erwähnt werden, gefunden werden, nämlich der Vierhügelplatte [36]. Dort konnte im Durchschnitt eine leichte Histopathologie (15 b) und leichte PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blot (15 a) und Immunhistologie (15 c) gefunden werden (Tabelle 20 auf Seite 70).

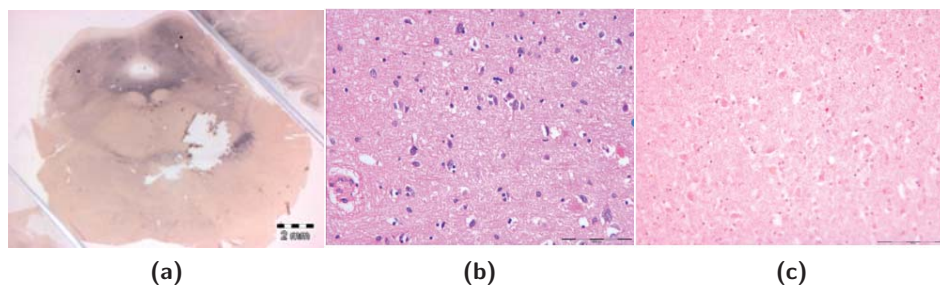


Abbildung 15: Pathologie in der Vierhügelplatte (*): a) PET-Blot Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm; b) HE-Histologie und c) Immunhistologie, Vergrößerung 100x, Scale Bar 100 μ m

Aufgrund kleiner Abweichungen im Zuschnitt der Präparate ist nicht auszuschließen, dass es noch mehr Fälle mit Pathologie in der Vierhügelplatte gibt. Aus diesem Grund wurde die Pathologie in dieser Region nicht als besonderes Merkmal herangezogen und die Fälle mit Pathologie in der Vierhügelplatte keinem statistischen Vergleich unterzogen.

In den PET-Blots wurden verschiedene Ablagerungsmuster in Neokortex, Allokortex und Cerebellum gefunden. Nicht jede Region eines Falles konnte dabei eindeutig zugeordnet werden, da das Gewebe in den PET-Blots entweder zersetzt war oder nur kleine Teile gefärbt waren oder es sich bei den Ablagerungen um Färbefaktoren handelte.

In den PET-Blots von Neokortex, Gyrus cinguli und in der Insel befanden sich die PrP^{Sc}-Ablagerungen in bestimmten Schichten des Neokortex, was als laminäres Muster bezeichnet wurde. Es konnten vier verschiedene Muster identifiziert werden:

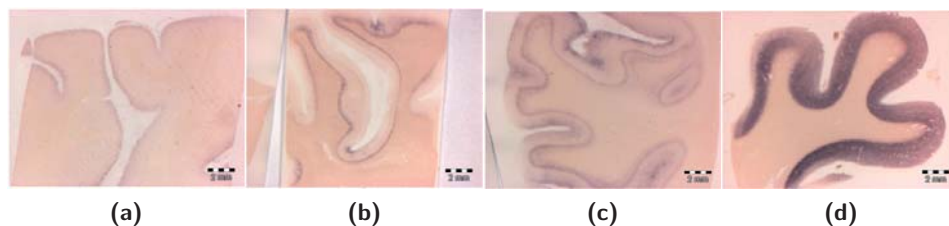


Abbildung 16: Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Neokortex, Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm

Entweder waren die PrP^{Sc}-Ablagerungen auf die obere (16 a) oder die untere (16 b) Nervenzellschicht beschränkt, oder es waren die obere und die untere (16 c) Schicht betroffen oder alle (16d) Nervenzellschichten gleichmäßig betroffen.

Nur ein Fall (R571) hatte in jeder der sechs kortikalen Regionen dasselbe laminäre Muster, alle anderen Fälle hatten jeweils verschiedene laminäre Ablagerung in den Regionen des Neokortex. Da die laminären Muster zudem in den Regionen des Neokortex uneinheitlich waren, war es unmöglich, ein bestimmtes Muster einem Fall oder einer bestimmten Region des Neokortex zuzuordnen und einem statistischen Vergleich zu unterziehen (siehe Tabelle 21 auf Seite 71).

Auch im Allokortex wurden verschiedene PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster gefunden: Bei neun Fällen waren die PrP^{Sc}-Ablagerungen auf den entorhinalen Kortex (Muster I, 17 a) beschränkt, bei zwei Fällen war zusätzlich der Hippocampus (Muster II, 17 b) leicht gefärbt und bei insgesamt zwei Fällen waren die Allokortices gleichmäßig moderat gefärbt (Muster III, 17 c) (siehe Tabelle 22 auf Seite 72).

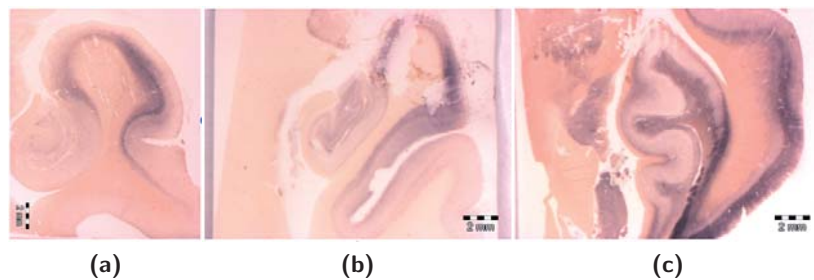


Abbildung 17: PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Allokortex, Vergrößerung 5x, Scale Bar 2mm

Der statistische Vergleich zwischen Muster I und III ergab mit 18 Monaten eine längere Krankheitsdauer bei den Fällen mit Muster III als bei den Fällen mit Muster I, die im Mittel eine Krankheitsdauer von 9 Monaten hatten; dieser Unterschied war nicht signifikant. Abgesehen davon ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in den klinischen Daten oder den Genotypen. Die Fälle mit einer gleichmäßigeren und stärkeren Ablagerungen im Allokortex (Muster III) hatten nicht-signifikant mehr Ablagerungen in Striatum, im Hirnstamm und im Gyrus cinguli (siehe Abbildung 32 auf Seite 73 und Tabelle 23 auf Seite 73). Die Einzelprofile der beiden Fälle mit Muster I sahen sehr unterschiedlich aus, es ergaben sich lediglich Gemeinsamkeiten im Hippocampus. Die Einzelprofile der beiden Fälle mit Muster III hatten deutliche Unterschiede im frontalen Kortex, Hippocampus, entorhinalen Kortex, Substantia nigra und im Cerebellum.

Im Cerebellum fielen zwei verschiedene Ablagerungsmuster auf: bei vier Fällen war das Stratum moleculare (Muster 1, 18 a) stärker von Ablagerungen betroffen und bei acht Fällen das Stratum granulare (Muster 2, 18 b) (siehe Tabelle 24 auf Seite 74).

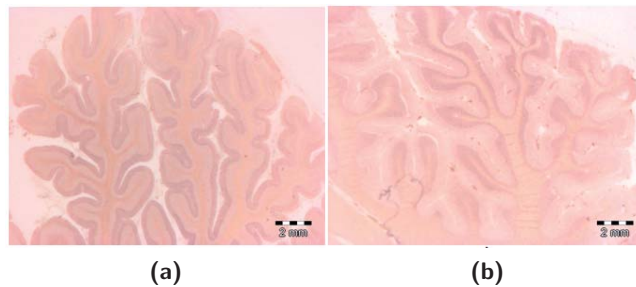


Abbildung 18: PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Cerebellums, Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm

Die klinischen Daten und die Genotypen fielen zwischen den beiden Mustern recht ähnlich aus. Die Fälle mit Ablagerungen vorwiegend im Stratum moleculare hatten um eine Gradstufe höhere PrP^{Sc}-Ablagerungen im frontalen, temporalen und parietalen Kortex, Gyrus cinguli und der Insel als die Fälle mit Muster 2; diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant (siehe Abbildung 33 auf Seite 75 und Tabelle 25 auf Seite 75). Die Einzelprofile der Fälle mit Muster 1 und Muster 2 zeigten untereinander keinerlei Ähnlichkeiten in den Intensitäten der PrP^{Sc}-Ablagerungen auf.

Die Muster im Neokortex waren – wie oben erwähnt – so unterschiedlich unter den einzelnen Fällen verteilt, dass man sie nicht den Mustern im Allokokortex oder im Cerebellum zuordnen konnte. Weiterhin konnte keine Beziehung zwischen den Mustern in Allokokortex und in Cerebellum gefunden werden, da die Muster in der einen Region nicht regelhaft ein bestimmtes Muster in der anderen Region hatten.

Mit Hilfe der Z-Scores konnten einige Fälle identifiziert werden, die stark von den Mittelwerten aller anderen Fälle abwichen (siehe Tabelle 26 auf Seite 76): R142 lag mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert aller Fälle im parietalen Kortex und in den unteren Oliven, R158 im Hippocampus, R571 und R590 im temporalen Kortex, R856 im frontalen und parietalen Kortex, R1379 im frontalen, temporalen und parietalen Kortex, R1846, R2007 und R2054 im Hippocampus. Folgende Fälle lagen mit ihren Werten mehr als zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert: R278 in den unteren Oliven, die Fälle R361,

R631 und R786 im Striatum, R1739 im Hippocampus, entorhinalen Kortex und im Thalamus, R2007 im Hippocampus.

Fünf Fälle R142, R571, R590, R856 und R1379 zeigten als Gemeinsamkeit viel PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots des Neokortex. Es handelte sich dabei um einen heterozygoten Mann (R142) und vier homozygote Männer. Das Läsionsprofil war mit Ausnahme einer Übereinstimmung im okzipitalen Kortex sehr unterschiedlich. Sie zeigten im Durchschnitt neben deutlich mehr Ablagerungen im Neokortex mehr PrP^{Sc}-Ablagerungen in unteren Oliven sowie im Gyrus cinguli und in der Insel; der Unterschied in der Insel erreichte statistische Signifikanz. Der Krankheitsbeginn lag zwischen 48 Jahren und 59 Jahren und im Mittel bei 54 Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 56 Jahren. Die Krankheitsdauer nahm bei diesen Fällen Werte zwischen 8 und 24 Monaten an, so dass sie zwar im Mittel mit 15 Monaten eine etwas längere Dauer als die anderen Fälle mit 11 Monaten hatten, sich dieser Unterschied aber als nicht signifikant erwies (siehe Abbildung 34 auf Seite 77 und Tabelle 27 auf Seite 77).

Die Fälle R158, R1846 und R2054 fielen durch eine hohe Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen im Hippocampus auf. Es handelte sich um drei homozygote Patienten, zwei Frauen und einen Mann (R1846). Der Krankheitsbeginn lag zwischen 37 Jahren und 51 Jahren im Durchschnitt bei 46 Jahren, das Sterbealter zwischen 38 Jahren und 52 Jahren im Durchschnitt bei 47 Jahren und die Krankheitsdauer zwischen sechs Monaten und 17 Monaten im Durchschnitt bei 13 Monaten. Die Einzelprofile dieser Fälle hatten in keiner Region übereinstimmende Werte der PrP^{Sc}-Ablagerungen. Die Fälle mit schweren PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots des Hippocampus hatten im Durchschnittsprofil signifikant mehr Ablagerungen in entorhinalen Kortex und nicht-signifikant mehr PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Insel (siehe Abbildung 35 auf Seite 78 und Tabelle 28 auf Seite 78).

Im Gegensatz zu den gerade beschriebenen Fällen hatten R1739 und R2007 keine PrP^{Sc}-Ablagerungen im Hippocampus; es handelte sich um zwei homozygote Frauen mit relativ gut übereinstimmenden klinischen Daten mit einem Krankheitsbeginn von durchschnittlich 61 Jahren, einem Sterbealter von 61 Jahren und acht Monaten und einer Dauer von acht Monaten. In der statistischen Auswertung ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Geschlechter. Die Werte der PET-Blots dieser Fälle fielen in den einzelnen Regionen sehr unterschiedlich aus. Im Durchschnitt hatten sie erheblich weniger Ablagerungen im gesamten Neokortex und Allokokortex und dem Cerebellum; die Unterschiede im Cerebellum waren signifikant. Darüber hinaus lagen mehr Ablagerungen im Striatum vor (siehe Abbildung 36 auf Seite 79 und Tabelle 29 auf Seite 79).

Die Fälle R361, R631 und R786 zeigten äußerst geringe Ablagerungen im Striatum. Unter diesen Fällen befand sich eine heterozygote Frau (R361), ein homozygoter Mann (R786) und eine homozygote Frau (R631). Sie hatten im Mittel ein Krankheitsbeginn von 53 Jahren, ein Sterbealter von 54 Jahren und eine Dauer von 13 Monaten. Diese Fälle hatten in Hippocampus, Striatum, Thalamus und zentralem Höhlengrau gleich hohe PrP^{Sc}-Ablagerungen, die PET-Blot-Profile unterschieden sich abgesehen davon deutlich. Diese Fälle hatten signifikant weniger Ablagerungen im Cerebellum (siehe Abbildung 37 auf Seite 80 und Tabelle 30 auf Seite 80).

Es gab drei Fälle (R571, R1614 und R2137), die in keiner Region PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie zeigten, aber im PET-Blot in den meisten Regionen moderate Ablagerungen hatten. Es handelte sich um drei homozygote Männer, die ein recht unterschiedliches Alter zu Krankheitsbeginn und Sterbealter hatten, das zwischen 50 und 80 Jahren lag. Diese Patienten hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 8 Monaten und verstarben im Mittel im Alter von 61 Jahren. Die Einzelprofile der PrP^{Sc}-Ablagerungen glichen sich nicht; insgesamt hatten diese drei Fälle deutlich weniger PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots von zentralen Höhlengrau und Locus coeruleus (siehe Abbildung 38 auf Seite 81 und Tabelle 31 auf Seite 81).

Identifikation besonderer Fälle anhand der Immunhistologie

Da die Immunhistologie in allen Regionen lediglich leichtgradig ausfiel, war es nicht möglich, ein Profil der PrP^{Sc}-Ablagerungen in den 15 Regionen herauszuarbeiten und anhand dessen Fälle zu identifizieren, die sich vom Gesamtprofil erheblich abgehoben hätten. Fälle mit Besonderheiten wurden anhand der Ablagerungsmuster und der Z-Scores identifiziert.

Unter den sonst recht diskret ausfallenden immunhistologischen Schnitten, die -wenn PrP^{Sc}-Ablagerungen zu finden waren- ein fein disperses Ablagerungsmuster hatten, stach 142 durch ein perivakuoläres Ablagerungsmuster besonders hervor (19 a). Das stellte sich wie in Abbildung 19 b abgebildet im PET-Blot dar. Bei diesem Fall handelte es sich um einen heterozygoten Mann, der im Alter von 60 Jahren nach einer Krankheitsdauer von 12 Monaten verstorben war. Dieser Fall hatte neben perivakuolären Ablagerungen im Neokortex konfluierende Vakuolen in den unteren Nervenzellschichten in den HE-Schnitten des Neokortex (19 c).

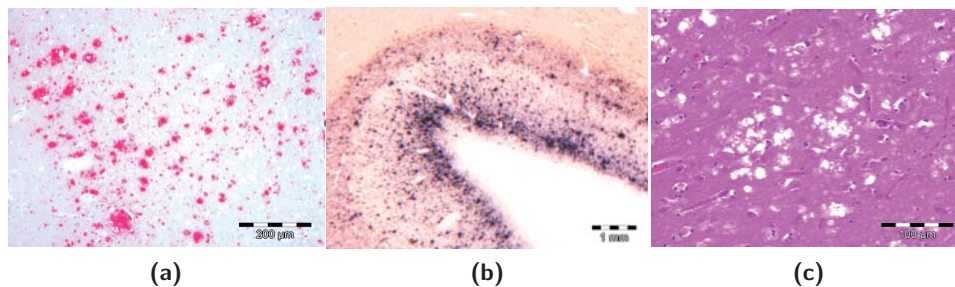


Abbildung 19: a) Immunhistologie Vergrößerung 100x, Scale Bar 200 μm ; b) PET-Blot Vergrößerung 5x, Scale Bar 1 mm; c) HE-Histologie Vergrößerung 200x, Scale Bar 100 μm

Einige Fälle fielen unter den immunhistologischen Schnitten dadurch auf, dass nur in wenigen Regionen PrP^{Sc}-Ablagerungen nachweisbar waren, während die PrP^{Sc}-Ablagerungen bei einigen anderen Patienten in der Mehrzahl der Regionen zu erkennen waren. (Bei dieser Auswertung wurden nur Fälle berücksichtigt, von denen alle Regionen vorhanden waren.) 158 zeigte Ablagerungen in drei Regionen, R1412 in fünf, R1739 in einer und R2137 in keiner Region. Dabei handelte es sich um einen heterozygoten Mann (R1412), einen homozygoten Mann (R2137) und zwei homozygote Frauen. Die Patienten mit Ablagerungen in der Mehrzahl der Regionen waren R786 mit Ablagerungen in zehn Regionen, R856 in elf, R1267 in dreizehn, R1379 in elf, R1464 in dreizehn, R1578 in vierzehn, R1747 in elf, R1856 in neun und R2054 in dreizehn Regionen. Es handelte sich dabei um einen heterozygoten Mann (R1578), einen Mann mit unbekanntem Genotyp (R1747), eine homozygote Frau (R2054) und sechs homozygote Männer. Bei den Fällen mit Ablagerungen in wenigen Regionen begann die Krankheit im Alter von 62 Jahren, bei den Fällen mit Ablagerungen in vielen Regionen im Alter von 42 Jahren, was sich in der statistischen Auswertung als ein signifikanter Unterschied erwies. Die Fälle mit wenig gefärbten Regionen hatten mit neun Monaten eine um sechs Monate kürzere Krankheitsdauer als die Fälle mit vielen gefärbten Regionen. Die Fälle mit Ablagerungen in der Mehrzahl der Regionen hatten in allen Regionen höhere Intensitäten der PrP^{Sc}-Ablagerungen; im frontalen, temporalen und parietalen Kortex, im Striatum, Thalamus, Cerebellum und in der Insel waren die Unterschiede signifikant. Die Unterschiede in der Insel erreichten eine Signifikanz von Null, die auch nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen signifikant wären. Die Einzelprofile der Gruppe mit den vielen Regionen mit PrP^{Sc}-Ablagerungen fielen sehr unterschiedlich aus, die Fälle mit den wenigen Regionen mit PrP^{Sc}-Ablagerungen hatten in Striatum, Thalamus, Substantia nigra, zentralem Höhlengrau und Locus coeruleus Übereinstimmungen in den Profilen; diese Fälle hatten in diesen Regionen keine Ablagerungen (siehe Abbildung 39 auf Seite 82 und Tabelle 32 auf Seite 82).

Mit Hilfe der Z-Scores konnten einige Fälle mit außergewöhnlichen Werten identifiziert werden (siehe Tabelle 33 auf Seite 83). Einige Fälle fielen in den Z-Scores durch vergleichsweise viel – d.h. moderate – PrP^{Sc}-Ablagerungen im Neokortex R856, R1379 und R1578. Es handelt sich dabei um einen heterozygoten Mann (R1578) und zwei homozygote Männer. Die Krankheit begann bei diesen Fällen zwischen 23 und 56 Jahren – im Mittel bei 45 Jahren – das Sterbealter lag im Mittel bei 47 Jahren. Die Krankheit dauerte bei diesen Patienten zwischen 11 und 21 Monate, im Durchschnitt 18 Monate, was in der statistischen Auswertung signifikant länger war als bei allen anderen Patienten. Diese Fälle hatten übereinstimmende Scores in den PrP^{Sc}-Ablagerungen von Striatum, Substantia nigra und der Insel. Im gesamten Neokortex, Striatum, Thalamus und Gyrus cinguli zeigten sich deutlich mehr Ablagerungen als bei den Fällen ohne Extremwerte; signifikant wurden die Unterschiede im Neokortex und im Gyrus cinguli (siehe Abbildung 40 auf Seite 84 und Tabelle 34 auf Seite 84).

Zwei Fälle hatten vergleichsweise hohe (moderate) Werte im entorhinalen Kortex: R361 und R2007. Deren klinischen Daten fielen recht unterschiedlich aus: Es handelte sich um eine heterozygote (R361) und eine homozygote (R2007) Frau. Bei R361 lag der Krankheitsbeginn bei 47 Jahren und bei R2007 bei 64 Jahren, die Krankheit dauerte bei R361 23 Monate und bei R2007 zehn Monate. Diese Fälle hatten zwar mit einer durchschnittlichen Dauer von 17 Monaten einen längeren Krankheitsverlauf als alle anderen Fälle, was allerdings aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Patienten nicht signifikant war. Diese beiden Fälle hatten sehr viel mehr Ablagerungen im entorhinalen Kortex als alle anderen Fälle (siehe Abbildung 41 auf Seite 85 und Tabelle 35 auf Seite 85). Die Profile dieser Fälle waren unvollständig, übereinstimmende Werte gab es lediglich im entorhinalen Kortex.

Vier Fälle weisen hohe (moderate) Werte in der Substantia nigra auf: R1270, R1846, R1856 und R2054. Es handelte sich dabei um eine homozygote Frau (R2054) und drei homozygote Männer. Diese Fälle hatten in Hippocampus, Substantia nigra und Cerebellum vergleichbar hohe Werte der PrP^{Sc}-Ablagerungen, sonst allerdings sehr unterschiedliche Profile. Sie hatten signifikant mehr Ablagerungen in Hippocampus, Substantia nigra und Cerebellum. Bei diesen Fällen lag der Krankheitsbeginn zwischen 37 (R2054) und 56 Jahren (R1856) – im Mittel bei 45 Jahren – und somit etwa 8 Jahre früher als bei den anderen Fällen, was allerdings nicht signifikant war (siehe Abbildung 42 auf Seite 86 und Tabelle 36 auf Seite 86).

4.4 Vergleich der Methoden PET-Blot und Immunhistologie

Vergleich beider Färbemethoden mit der Histopathologie

Die Ausprägung der PET-Blots und der Immunhistologie zeigten nur bedingt Übereinstimmungen mit dem Durchschnittsprofil der Histopathologie (siehe 20). Das PET-Blot-Profil glich in frontalen, temporalen und parietalen Kortex, in Substantia nigra, in zentralem Höhlengrau, Locus coeruleus und Medulla oblongata dem Verlauf des Durchschnittsprofils der HE-Histologie und schien das Niveau der Gewebeschäden wiederzugeben, wick in den anderen Regionen aber teilweise stark davon ab.



Abbildung 20: Mittelwerte Läsionsprofil, PET-Blot und Immunhistologie. MW-Is = Mittelwert Läsionsscore in der jeweiligen Region; MW-pb = Mittelwert PET-Blot in der jeweiligen Region; MW-ih = Mittelwert Immunhistologie in der jeweiligen Region

Beispielsweise zeigten die PET-Blots in Striatum und Gyrus cinguli moderate Ablagerungen; dabei handelte es sich um Regionen, die im Mittel in der Histopathologie nur geringgradige histopathologische Veränderungen aufwiesen. Thalamus und untere Oliven hingegen, die in der HE-Histologie am stärksten betroffenen Regionen, hatten im PET-Blot lediglich leichte Ablagerungen. Die Immunhistologie hatte in allen Regionen äußerst diskrete PrP^{Sc}-Ablagerungen und konnte die Unterschiede zwischen den Regionen, wie sie sich im Gesamtprofil der Histopathologie besonders im Hirnstamm darstellten, nicht wiedergeben. Im okzipitalen Kortex, Hippocampus, Cerebellum, Gyrus cinguli und der Insel hatten Histopathologie und Immunhistologie sehr ähnliche Mittelwerte. In der Berechnung der Korrelationen zwischen den histopathologischen Veränderungen und den beiden Methoden zur Visualisierung der PrP^{Sc}-Ablagerungen zeigte sich nur im entorhinalen Kortex eine Korrelation beider Methoden mit der Histopathologie. Die Werte der PET-Blots hatten dazu eine umgekehrte Korrelation in der Substantia nigra mit den histopathologischen Veränderungen: ist dort in einer der Methoden viel nachweisbar, ist in der anderen wenig nachweisbar (Tabelle 37 auf Seite 87).

Ablagerungsmuster

Die PET-Blots konnten in allen Fällen PrP^{Sc}-Ablagerungen nachweisen; das galt auch für die drei Fälle, in denen die Immunhistologie in keiner der vorhandenen Regionen PrP^{Sc}-Ablagerungen zeigte (R571, R1614 und R2137). Die PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie waren nur bei großer Vergrößerung – am besten in Regionen des Neokortex – erkennbar:

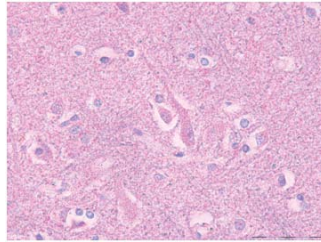


Abbildung 21: Fein disperses PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster in der Immunhistologie, Vergrößerung 400x, Scale Bar 50 μ m

Wie oben beschrieben, konnte im PET-Blot in der Mehrheit der Fälle laminäre Ablagerungsmuster in einzelnen Regionen des Neokortex sowie im Gyrus cinguli und in der Insel beobachtet werden. In der Immunhistologie konnten in zwei Fällen (R142 und R1856) laminäre Ablagerungsmuster im Neokortex gefunden werden:

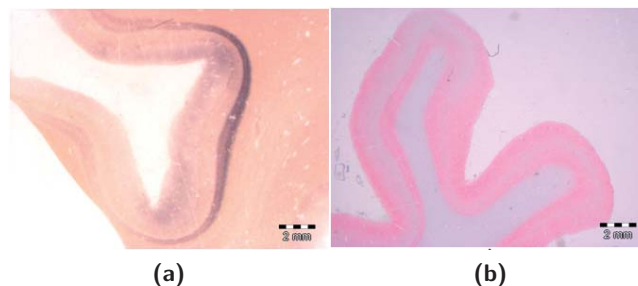


Abbildung 22: Laminäres PrP^{Sc}-Ablagerungsmuster im Neokortex; a) PET-Blot Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm; b) Immunhistologie Vergrößerung 5x, Scale Bar 2 mm

4.5 Ausschluss von Ko-Pathologie

Als Kopathologie wiesen zwei der 31 Fälle eine hypoxische Enzephalopathie auf, bei zehn von 31 Fällen konnten neurofibrilläre Tangles sowie Amyloid-Plaques nachgewiesen werden; kein Fall hatte Lewy-Körperchen oder Lewy-Neuriten.

Diese zusätzlichen pathologischen Proteinablagerungen sind insofern relevant, da auch diese mit Astrozytose und Nervenzellverlust einhergehen können und damit die semiquantitative Beurteilung der histologischen Veränderungen beeinflusst haben könnten. Im statistischen Vergleich der Fälle mit Ko-Pathologie im Sinne von Tangles und hypoxischen Schäden im Allokortex zeigten sich weder Unterschiede in klinischen Daten, noch in der Histologie, noch in den PET-Blots und nicht in der Immunhistologie im Vergleich mit den Fällen ohne Ko-Pathologie (siehe Tabelle 38 und Tabelle 39 auf den Seiten 88 und 89).

5 Diskussion

Die klinische Symptomatik der vorliegenden Fälle, so weit sie aus den klinischen Unterlagen zu entnehmen war, stimmt mit den Berichten in der Literatur überein. In dem untersuchten Patientenkollektiv waren Männer (22) gegenüber Frauen (9) deutlich überrepräsentiert. Dieser auffällige Befund steht im Gegensatz zu einer Veröffentlichung, in der eine gleichmäßige Verteilung der Erkrankung unter den Geschlechtern erwähnt wird [34]. Die Ursache für dieses Ungleichgewicht bleibt unklar. Krankheitsbeginn, Sterbealter und Krankheitsdauer der hier untersuchten Patienten entsprachen den bisherigen Veröffentlichungen. Das Verhältnis von Homozygoten zu Heterozygoten deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, allerdings fanden sich zwischen den Patienten mit den beiden Genotypen keine Unterschiede in Bezug auf das Alter zu Beginn und das Sterbealter wie in der Literatur erwähnt wird [33]. Die Differenzen im Hinblick auf die Krankheitsdauer waren in der vorliegenden Untersuchung zwischen den Genotypen weniger stark ausgeprägt als in der Literatur beschrieben und erreichten keine statistische Signifikanz [25, 27, 28, 33, 35, 37]. Als Ursache dafür kommt die große Variabilität der klinischen Daten innerhalb den Genotypen in Frage, beispielsweise war der Fall mit der längsten Krankheitsdauer homozygot.

Die in dem vorliegenden Patientenkollektiv gefundenen histopathologischen Veränderungen stimmen sehr gut mit den bisherigen Veröffentlichungen überein. Die Regionen Thalamus und untere Oliven zeigten in allen Fällen die ausgeprägtesten histopathologischen Veränderungen. Sie stellen in der Histologie die wichtigsten Regionen für die Diagnose dar. Neu ist der Befund, dass die bisher in der Literatur zur FFI kaum berücksichtigten Regionen Gyrus cinguli, Insel und Vierhügelplatte ebenfalls leichtgradige histopathologische Veränderungen zeigen können. Das einzige bisher veröffentlichte Läsionsprofil, das aus der Auswertung von sechs sFI-Fällen resultierte, stimmt im Wesentlichen mit den eigenen Befunden überein [2]. Dass das in der vorliegenden Arbeit generierte Läsionsprofil in der Substantia nigra, im zentralen Höhlengrau und im Locus coeruleus fast um eine Gradstufe stärkere histopathologische Veränderungen zeigte, könnte dafür sprechen, dass die Histopathologie bei der FFI etwas variabler ausfällt als bisher angenommen.

Einige in der Literatur beschriebene histopathologische Befunde konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden. Es wurde beschrieben, dass heterozygote Patienten mehr histopathologische Veränderungen im Neokortex aufweisen als homozygote Patienten [33]. Im vorliegenden Kollektiv fand sich jedoch bei heterozygoten Patienten keine stärkere Ausprägung der histopathologischen Veränderungen im Neokortex, sondern im Allokokortex. Unter den hier untersuchten Patienten waren die beiden Fälle mit den auffälligsten Befunden im Neokortex sogar homozygot. Auch dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass die FFI in histopathologischer Hinsicht nicht so einheitlich ist, wie es in der Literatur bisher beschrieben ist. In Übereinstimmung mit bisherigen

Berichten waren Fälle mit sporadischer FI im vorliegenden Untersuchungsgut deutlich in der Minderzahl.

Die PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie waren nicht wie in der Literatur berichtet auf einzelne Regionen wie Hippocampus, entorhinalen Kortex und Thalamus beschränkt, sondern kamen in allen Regionen – wenn auch teilweise nur sehr diskret ausgeprägt – vor [36]. Da die meisten Fälle noch mit der Färbemethode APAAP gefärbt wurden, die das Gewebe häufig überfärbt und weniger sensitiv als die Färbemethode DAB ist, muss man dieses Ergebnis wohl kritisch beurteilen. Die in der Literatur erwähnte fein granuläre Struktur der PrP^{Sc}-Ablagerungen konnte weitgehend bestätigt werden, in zwei Fällen nahmen die fein granulären Ablagerungen eine laminäre Betonung an. Es gab einen Fall mit perivakuolären PrP^{Sc}-Ablagerungen.

Die Suche nach möglichen klinischen oder histopathologischen Sonderformen der FFI erbrachte kein eindeutiges Ergebnis. Unter einer Sonderform oder einem Subtyp der Krankheit wurden Gruppen von Fällen verstanden, die folgenden Kriterien genügen: Sie sollten sich einerseits durch Besonderheiten der klinischen Daten und / oder der (neuro)pathologischen Befunde erheblich von den übrigen Fällen unterscheiden, andererseits sollten ihre Profile untereinander sehr gute Übereinstimmungen aufweisen. Gemäß dieser Kriterien war in dem untersuchten Patientenkollektiv keine Sonderform der FFI zu identifizieren. Es gab zwar jeweils Patienten, die sich im Hinblick auf klinische Merkmale und / oder in Bezug auf (neuro)pathologische Veränderungen in einzelnen Regionen von den übrigen Fällen abhoben. Das dritte Kriterium jedoch, die Übereinstimmung innerhalb dieser Patienten bezüglich der individuellen Profile, war nicht erfüllt. Unter den 31 untersuchten Patienten gab es einen homozygoten Fall, der als klinische Besonderheit eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer von 21 Monaten hatte, viel PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blot und Immunhistologie hatte und durch eine überdurchschnittliche Ausprägung der Pathologie im Neokortex sowie durch eine vergleichsweise geringe HE-Histopathologie im Thalamus auffiel. Im Vergleich ähnelte die Histopathologie dieses Falls der von sCJD-Patienten [2]. Auch in der Literatur ist ein FFI-Fall mit CJD-ähnlicher Histopathologie beschrieben [27]. Dieser Einzelfall könnte einen Subtyp der FI repräsentieren, falls sich in unabhängigen Untersuchungen Fälle mit ähnlichen Eigenschaften finden ließen. Weiterhin gab es einen sehr auffälligen heterozygoten Fall, der als einziger perivakuoläre PrP^{Sc}-Ablagerungen in Immunhistologie und PET-Blots hatte und konfluierende Vakuolen in der Histologie zeigte. Es gibt eine Publikation, in der eine perivakuoläre Betonung der PrP^{Sc}-Ablagerungen bei einem FI-Fall beschrieben wird [39]. Auch bei diesem Fall könnte es sich um den Vertreter einer Subgruppe handeln, wenn mehrere vergleichbare Fälle in einer größeren Fallsammlung vorhanden wären.

Während der Suche nach Subgruppen ergaben sich jedoch einige bemerkens-

werte Zusammenhänge zwischen Pathologie und Klinik. Bei FI-Patienten mit einem besonders frühen Beginn der Erkrankung war der Thalamus schwerer als bei den anderen Fällen geschädigt, während die Substantia nigra fast keine histopathologischen Veränderungen hatte. Darüber hinaus fanden sich auch in der vorliegenden Arbeit Anhaltspunkte dafür, dass ausgeprägte histopathologische Veränderungen bzw. deutliche PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blots oder Immunhistologie des Neokortex mit einer besonders langen Krankheitsdauer verknüpft sind. In der Immunhistologie schien es sich so zu verhalten, dass Fälle mit PrP^{Sc}-Ablagerungen in vielen Regionen einen weitaus früheren Beginn sowie ein sehr viel früheres Sterbealter und eine längere Krankheitsdauer aufweisen als Patienten, bei denen in wenigen Regionen PrP^{Sc}-Ablagerungen zu finden waren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode PET-Blot erstmals systematisch angewandt und im Hinblick auf die Beziehungen zu den histopathologischen Veränderungen mit der Immunhistologie verglichen. Die PET-Blots waren in allen Fällen positiv, mehr noch waren sie in den drei Fällen, in denen die Immunhistologie in keiner der vorhandenen Regionen PrP^{Sc}-Ablagerungen zeigte, in fast allen Regionen positiv. Dies könnte für eine höhere Sensitivität der Methode PET-Blot sprechen. Zudem waren die Ablagerungen intensiver und besser erkennbar als die in der Immunhistologie. Ein Problem bei den PET-Blots war die schlechtere mikroskopische Auflösung dieser Methode. Bei einer Betrachtung der regionalen Verteilung der Mittelwerte schien eine bessere Übereinstimmung zwischen PET-Blot und Histopathologie zu bestehen, als zwischen Immunhistologie und Histopathologie, da die Mittelwerte der PET-Blots ebenso wie die Histologie in einigen Regionen moderate Werte erreichten. Die Immunhistologie hatte in allen Regionen nur sehr niedrige Werte, es konnte keine Region mit deutlichen Ablagerungen identifiziert werden, anhand derer die Diagnose FFI sicher gestellt werden könnte. Auch bei den PET-Blots konnte kein eindeutig FFI-typisches Profil herausgearbeitet werden. In den PET-Blots fanden sich die höchsten Intensitäten der PrP^{Sc}-Ablagerungen im entorhinalen Kortex, im Striatum und im Gyrus cinguli. Ob die vergleichsweise hohen Ablagerungen in diesen Regionen charakteristisch für die FFI sind und ob sich dadurch die FFI von anderen Prionkrankheiten wie sCJD sicher unterscheiden lässt, ist fraglich, da die Profile der einzelnen Patienten im entorhinalen Kortex, Striatum und Gyrus cinguli äußerst unterschiedlich ausfielen und sich dort nur im Durchschnitt die höchsten PrP^{Sc}-Ablagerungen in diesen Regionen befanden. Da die PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots von Gyrus cinguli und der Insel am ausgeprägtesten waren – und nicht in den PET-Blots von Thalamus und unteren Oliven – und da bei sCJD erfahrungsgemäß sowohl im Thalamus als auch in den unteren Oliven PrP^{Sc}-Ablagerungen vorkommen können, stellen PrP^{Sc}-Ablagerungen in PET-Blot-Schnitten von Thalamus und den unteren Oliven keine sichere Möglichkeit zur Differenzierung der FI von der sCJD dar. Möglicherweise kann anhand der PET-Blots nur die Aussage getroffen werden, dass es sich bei dem jeweiligen Fall um eine Prionkrankheit handelt.

In den PET-Blots wurden auffällige Ablagerungsmuster in Neokortex, Allokortex und Cerebellum beobachtet. Aufgrund der inkonstanten Verteilung der laminären Muster im Neokortex konnte keine statistische Auswertung dieser Befunde durchgeführt werden. Die Muster in Allokortex und Cerebellum waren sehr unterschiedlich verteilt und ließen keine Beziehung untereinander erkennen. Es könnte sein, dass die verschiedenen laminären Ablagerungsmuster im Neokortex die Ausbreitung der Erkrankung in den Nervenzellschichten widerspiegeln. Da die unteren Schichten des Neokortex mit dem Thalamus in Verbindung stehen, könnte das laminäre Muster in den unteren Nervenzellschichten den Ausbreitungsweg der Erkrankung vom Thalamus zum Neokortex abbilden [46]. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich Hinweise darauf, dass sich die PrP^{Sc}-Ablagerungen im Allokortex vom entorhinalen Kortex aus allmählich auf den Hippocampus ausbreiten. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen im Cerebellum könnten das Übergreifen der Krankheit von den unteren Oliven, mit denen das Kleinhirn in Verbindung steht, auf das Kleinhirn bedeuten. Insgesamt erscheint es rätselhaft, wie eine Punktmutation so verschiedene Ablagerungsmuster bewirken kann. Möglicherweise gibt es einen anderen, noch nicht identifizierten Faktor neben dem Prionprotein, der das verursacht.

Ein statistisch signifikanter quantitativer Zusammenhang zwischen den PrP^{Sc}-Ablagerungen, wie sie sich mit beiden Methoden darstellen, und den histopathologischen Veränderungen bestand nur im entorhinalen Kortex. Daraus geht hervor, dass die Intensität der PrP^{Sc}-Ablagerungen, dargestellt mittels PET-Blot oder Immunhistologie, in allen anderen Regionen keinen Schluss auf die Ausprägung der Histopathologie zulässt. Nicht überall, wo sich PrP^{Sc} abgelagert, findet auch eine Degeneration von Hirngewebe statt und umgekehrt.

In der vorliegenden Arbeit konnten zehn Fälle mit Ko-Pathologie im Sinne von neurofibrillären Tangles im Allokortex und zwei Fälle mit hypoxischer Enzephalopathie gefunden werden. Da sich diese Fälle in histopathologischer Hinsicht nicht wesentlich von den übrigen Fällen unterscheiden, scheinen die zusätzlichen pathologischen Veränderungen keine Auswirkungen auf das histopathologische Bild der FFI zu haben, so dass die Ergebnisse der Arbeit unter diesem Gesichtspunkt nicht neu interpretiert werden müssen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein relativ großes Patientenkollektiv von 31 Patienten mit letaler Insomnie neuropathologisch untersucht. Es wurden HE-histologische und immunhistologische Schnitte von jeweils 15 Regionen angefertigt. Ferner wurde erstmals die Methode PET-Blot systematisch angewandt und mit den anderen Methoden verglichen. Weiterhin wurde dieses Krankheitsbild auf Subtypen hin untersucht.

Aus den Akten ergaben sich bei zehn Patienten Hinweise auf eine familiäre neurodegenerative Erkrankung. An Symptomen waren Adynamie, Desorientiertheit, Dysarthrie, Frontalhirnzeichen, kognitive Störungen, Myoklonus und vegetative Störungen sehr häufig, Schlafstörungen waren nicht in jedem Fall vorhanden. Mit 22 Männern und 9 Frauen unter den Patienten gab es eine ungleiche Geschlechterverteilung, deren Ursache unklar ist. Die klinischen Daten und die Histopathologie der Geschlechter ähnelten sich sehr. Insgesamt begann die Krankheit im Durchschnitt mit 52 Jahren und dauerte 12 Monate. Die Patienten starben im Mittel mit 53 Jahren. Die genetische Analyse ergab bei fünf Patienten die FFI-Mutation an Codon 178 auf dem *PRNP* in Verbindung mit einer MV-Heterozygotie an Codon 129 und bei 23 Patienten die Mutation an Codon 178 in Verbindung mit einer MM-Homozygotie an Codon 129. Bei zwei Patienten war keine Mutation an Codon 178 nachweisbar, diese sporadischen Fälle waren MM homozygot an Codon 129. Bei einem Patienten war die genetische Analyse nicht möglich. Die heterozygoten Patienten hatten mit 16 Monaten eine 5 Monate längere Krankheitsdauer als die homozygoten Patienten, weiterhin hatten die heterozygoten Patienten mehr histopathologische Veränderungen im Allokortex. Die sporadischen Fälle unterschieden sich in den klinischen Daten und in der Histopathologie nicht wesentlich von den familiären Fällen.

Der Thalamus war die einzige Hirnregion, die in allen Fällen die drei histopathologischen Kriterien einer Prionkrankheit aufwies. Diese Region zeigte die ausgeprägtesten histopathologischen Veränderungen, gefolgt von der Medulla oblongata. Die Regionen okzipitaler Kortex, Hippocampus und Cerebellum wiesen dagegen die geringsten histopathologischen Veränderungen auf. Alle anderen Regionen, auch bisher im Zusammenhang mit der FI selten beschriebene Regionen wie Gyrus cinguli, Insel und Vierhügelplatte, zeigten geringgradige histopathologische Veränderungen auf. Die Histopathologie nahm von frontalen über temporalen und parietalen hin zum okzipitalen Kortex ab. Da die meisten Fälle in diesen Eigenschaften gut übereinstimmten, ist eine moderate Histopathologie in Thalamus und in den unteren Oliven in Kombination mit geringgradigen Veränderungen in den anderen Regionen ein deutlicher Hinweis für das Vorliegen einer FI.

Die PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie waren sehr diskret ausgeprägt und häufig auf das Zytosol der Nervenzellen beschränkt; bis auf einen Fall mit einem perivakuolären Muster und bis auf drei Fälle, die in allen Regionen negativ ausfielen, waren die Ablagerungen in der Immunhistologie fein dispers. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET- Blots waren im Gegensatz zur Immunhistologie in jedem Fall nachweisbar und intensiver gefärbt. Sie waren – bis auf einen Fall mit einem perivakuolären Muster – fein dispers. Es wurden besondere Muster im PET-Blot gefunden: es handelte sich um unterschiedlich gefärbte Schichten des Neokortex und des Cerebellums sowie um verschieden stark betroffene Areale des Allokortex. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich Hinweise darauf, dass sich die PrP^{Sc}-Ablagerungen im Allokortex mit Dauer der Erkrankung vom entorhinalen Kortex aus bis hin zum Hippocampus steigern. Aufgrund fehlender Unterschiede zwischen den Regionen im Gesamtprofil der Immunhistologie und aufgrund der äußerst unterschiedlichen Einzelprofile der PET-Blots konnte weder im Gesamtprofil der Immunhistologie noch im Gesamtprofil der PET-Blots eine FI-typische Verteilung herausgearbeitet werden, anhand derer die Diagnose FI gestellt werden könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden statistische Verfahren angewandt, um Fälle mit deutlich abweichenden klinischen und neuropathologischen Merkmalen herauszuarbeiten und mögliche Subgruppen zu identifizieren. Diese Verfahren erbrachten jedoch kein eindeutiges Resultat. Nur einer der 31 Fälle unterschied sich durch eine sCJD-ähnliche Histopathologie, ein weiterer durch ein perivakuoläres Ablagerungsmuster deutlich von allen anderen. Diese Fälle könnten Subgruppen repräsentieren, falls mehrere der jeweiligen Fälle in einer größeren Patientenstichprobe identifiziert werden könnten. Bei der Suche nach Subgruppen ergaben sich einige bemerkenswerte Zusammenhänge zwischen Pathologie und klinischen Daten. Beispielsweise war ein früher Krankheitsbeginn mit einer schweren Histopathologie im Thalamus und einer geringen Histopathologie in der Substantia nigra verbunden. Patienten mit deutlicher Pathologie jeglicher Art im Neokortex hatten eine besonders lange Krankheitsdauer. PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Mehrzahl der Regionen in der Immunhistologie bedeuteten einen sehr viel früheren Krankheitsbeginn und Sterbealter.

7 Schlussfolgerungen

Aus den klinischen Daten der Stichprobe ergibt sich, dass die letale Insomnie bei Patienten, die zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr eine progrediente neuropsychiatrische Symptomatik entwickeln und innerhalb von etwa einem Jahr versterben, als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden sollte. Die Schlafstörungen können, müssen aber nicht im Vordergrund stehen. Eine moderate Histopathologie im Thalamus und den unteren Oliven in Verbindung mit leichteren histopathologischen Veränderungen in den anderen untersuchten Regionen ist ein sehr charakteristischer Befund für die FI und in fast allen Fällen vorhanden. Möglicherweise gibt es innerhalb der FI eine CJD-ähnliche Subgruppe, die durch viel Histopathologie im Neokortex bei ungewöhnlich geringgradigen histopathologischen Veränderungen im Thalamus gekennzeichnet ist. Eventuell existiert eine Subgruppe, deren Besonderheit in perivakulären Ablagerungen in Immunhistologie und PET-Blot mit konfluierenden Vakuolen in der Histopathologie besteht. Die PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie fallen sehr diskret aus, haben in der Regel ein fein disperses Muster und können in allen untersuchten Regionen vorkommen. Ein FFI-typisches Gesamtprofil wie in der HE-Histologie stellte sich weder in der Methode Immunhistologie noch in der Methode PET-Blot dar. Da die PET-Blots im Gegensatz zur Immunhistologie fast nie negativ ausfallen, kann mit dieser Methode in allen Regionen eine Prionkrankheit festgestellt werden. Darüber hinaus sind die PrP^{Sc}-Ablagerungen mit dieser Methode meist viel besser erkennbar. In den PET-Blots konnten bisher nicht beschriebene Ablagerungsmuster gefunden werden, wobei unklar bleibt, wodurch sie hervorgerufen werden. Es bleibt die Frage, ob es nicht noch einen anderen, nicht identifizierten Faktor gibt, der für die unterschiedlichen Muster verantwortlich ist. Da es sich in der vorliegenden Arbeit so verhielt, dass nicht überall, wo sich PrP^{Sc} ablagert, auch eine Degeneration von Hirngewebe stattfindet und umgekehrt, muss letztlich die Klärung der Fragen ausbleiben, wie die histopathologischen Schäden und die PrP^{Sc}-Ablagerungen zusammenhängen und wie angesichts eher geringer pathologischer Veränderungen eine so eindrucksvolle klinische Symptomatik entstehen kann.

Anhang

Tabelle 4: Klinische Symptome aller Fälle

nr	Adyn	Atax	Des	Dys	EPMS	Fron	Kach	Kogn	Myo	Pyr	Seh	Schl	Veg
142	-	0	-	-	X	X	-	X	X	0	0	X	-
158	X	X	X	-	0	X	X	X	X	X	-	-	X
277	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
278	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
361	-	X	-	-	X	X	-	X	-	-	X	-	X
373	X	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	X	X
557	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-
571	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
590	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
631	-	X	X	-	X	X	X	X	-	0	X	X	-
766	-	X	X	X	X	X	0	X	X	0	X	X	X
786	-	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X
856	-	X	X	X	-	-	X	-	X	-	X	X	X
1267	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1379	-	-	X	-	-	X	-	X	-	-	-	X	-
1412	-	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	-
1464	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1485	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1578	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	0	X
1614	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	-	X	X
1703	-	-	X	X	X	X	-	X	X	0	-	X	X
1739	X	X	-	X	X	X	X	X	-	0	-	X	X
1747	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1846	X	-	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1856	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X
2007	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	0	X	X
2054	X	X	X	X	X	X	X	X	-	0	X	X	X
2137	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X
2182	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>positiv</i>	11/11	16/17	15/15	11/11	15/16	17/17	14/15	19/19	15/15	8/15	12/14	16/17	15/15

Adyn = Adynamie, Atax = Ataxie, Des = Desorientiertheit, Dys = Dysarthrie, EPMS = extrapyramidalmotorische Störungen, Fron = Frontalhirnzeichen, Kach = Kachexie, Kogn = kognitive Störungen, Myoklonus = Myoklonus, Pyr = Pyramidenbahnzeichen, Seh = Sehstörungen, Schlaf = Schlafstörungen, Veg = vegetative Störungen, X = Symptom vorhanden, 0 = Symptom nicht vorhanden, - = Daten nicht vorhanden

Tabelle 5: Übersicht klinische Daten

nr	Alter zu Beginn	Sterbealter	Dauer (in Monaten)	Genotyp	Geschlecht
142	59 Jahre 1 Monate	60 Jahre 1 Monat	12	M/V	Mann
158	50 Jahre 11 Monate	52 Jahre 4 Monaten	15	M/M	Frau
277	-	-	-	M/M	Mann
278	-	-	-	M/M	Frau
301	65 Jahre 11 Monate	67 Jahre 5 Monate	18	M/V	Mann
361	47 Jahre 6 Monate	49 Jahre 5 Monate	23	M/V	Frau
373	69 Jahre 11 Monate	70 Jahre 8 Monate	9	M/M	Frau
557	52 Jahre 11 Monate	53 Jahre 7 Monate	8	M/M	Mann
571	48 Jahre 9 Monate	49 Jahre 5 Monate	8	M/M	Mann
590*	52 Jahre 5 Monate	54 Jahre 5 Monate	24	M/M	Mann
631	55 Jahre 11 Monate	56 Jahre 9 Monate	10	M/M	Frau
766	55 Jahre 1 Monat	56 Jahre 2 Monate	13	M/M	Frau
786	46 Jahre 2 Monate	46 Jahre 10 Monate	8	M/M	Mann
856	56 Jahre 10 Monate	57 Jahre 9 Monate	11	M/M	Mann
1267	24 Jahre	24 Jahre 7 Monate	7	M/M	Mann
1270	-	-	-	M/M	Mann
1379	56 Jahre 9 Monate	58 Jahre 6 Monate	21	M/M	Mann
1412	61 Jahre 1 Monat	61 Jahre 8 Monate	7	M/V	Mann
1464	-	-	-	M/M	Mann
1485	23 Jahre 11 Monate	24 Jahre 9 Monate	10	M/M	Mann
1578	23 Jahre 1 Monat	24 Jahre 11 Monate	22	M/V	Mann
1614	52 Jahre 9 Monate	53 Jahre 7 Monate	10	M/M	Mann
1703	64 Jahre 11 Monate	65 Jahre 4 Monate	5	M/M	Mann
1739	57 Jahre 5 Monate	57 Jahre 10 Monate	5	M/M	Frau
1747	-	-	-	-	Mann
1846	51 Jahre 5 Monate	51 Jahre 11 Monate	6	M/M	Mann
1856	56 Jahre 2 Monate	57 Jahre 8 Monate	18	M/M	Mann
2007	64 Jahre 7 Monate	65 Jahre 5 Monate	10	M/M	Frau
2054	37 Jahre 4 Monate	38 Jahre 9 Monate	17	M/M	Frau
2137*	79 Jahre 10 Monate	80 Jahre 5 Monate	7	M/M	Mann
2182	60 Jahre 11 Monate	61 Jahre 5 Monate	6	M/M	Mann
Maximum	79 Jahre 10 Monate	80 Jahre 5 Monate	24		
Minimum	23 Jahre 1 Monat	24 Jahre 7 Monate	5		
Mittelwert	52 Jahre 11 Monate (SD 13,59 Jahre)	53 Jahre 11 Monate (SD 13,48 Jahre)	12 (SD 5,91)		

- = Daten nicht vorhanden, * = sFI-Fall

Histopathologie

Tabelle 6: Semiquantitative Beurteilung der Astrozytose

nr	afc	atc	apc	aoc	ahi	aec	ast	ath	asn	apg	alc	ame	ace	agc	ain
142	1	2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	2	0	-	1
158	1	1	1	0	0	1	1	2	1	2	1	3	0	1	1
277	1	-	1	-	-	-	1	2	1	1	1	1	1	-	-
278	-	1	1	-	1	1	0	2	-	-	-	1	0	-	-
301	1	2	1	0	0	1	1	-	1	1	0	2	0	-	-
361	1	2	2	1	1	2	1	3	1	2	0	-	-	-	2
373	1	1	1	-	0	2	1	2	0	1	1	1	0	1	2
557	1	1	1	0	-	-	-	2	-	1	2	-	0	1	-
571	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	-	-	0	1	1
590	2	0	2	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	2	1
631	0	-	1	0	0	1	0	2	1	1	-	1	0	-	1
766	1	1	1	0	0	1	0	2	1	2	0	2	0	1	1
786	1	1	1	1	0	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1
856	2	1	1	1	0	1	0	2	1	1	1	1	0	2	1
1267	1	1	0	1	0	1	1	2	0	1	0	1	0	1	1
1270	1	1	-	1	0	1	1	2	1	1	0	3	1	1	1
1379	2	1	1	2	0	1	1	1	1	2	-	1	0	1	1
1412	1	1	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	1	0
1464	0	1	1	1	0	1	0	1	1	-	1	3	0	1	1
1485	1	1	1	0	0	1	1	2	-	0	1	2	0	1	1
1578	1	1	1	1	0	1	1	2	0	1	0	1	1	1	1
1614	1	1	1	0	1	1	1	2	-	0	0	1	0	1	1
1703	1	1	1	1	0	0	1	2	-	2	-	1	0	-	1
1739	2	1	1	1	0	0	1	2	1	2	0	1	1	1	1
1747	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
1846	1	1	1	0	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	-
1856	1	2	2	1	0	1	0	2	1	-	-	2	1	2	1
2007	1	1	1	0	0	1	0	-	0	-	1	0	0	1	1
2054	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1
2137	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	0	1	0
2182	-	0	-	-	0	0	1	-	-	-	-	-	0	1	-
Maximum	2	2	2	2	1	2	2	3	1	2	2	3	1	2	2
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Mittelwert	1,07	1,03	1,03	0,56	0,17	1,07	0,67	1,79	0,68	1,15	0,54	1,41	0,2	1,13	1
SD	0,46	0,5	0,5	0,58	0,38	0,49	0,55	0,5	0,48	0,61	0,59	0,75	0,41	0,34	0,41
% positiv	93	90	90	57	17	79	67	100	68	88	48	96	20	100	92

0=keine Astrozytose, 1 = leichte Astrozytose, 2 = moderate Astrozytose, 3 = schwere Astrozytose,
 - = Schnitt nicht vorhanden

Tabelle 7: Semiquantitative Beurteilung Nervenzellverlust

mr	nfc	ntc	npc	noc	nhi	nec	nst	nth	nsn	npg	nlc	nme	nce	ngc	nin
142	1	0	1	1	1	2	0	2	1	1	1	2	0	-	1
158	0	1	0	0	0	1	0	3	1	2	2	3	0	0	0
277	1	-	1	-	-	-	1	3	1	1	2	3	1	-	-
278	-	1	0	-	1	1	0	3	-	-	-	2	0	-	-
301	1	1	1	0	0	2	0	-	1	1	1	1	0	-	-
361	1	1	1	0	1	2	0	3	1	2	-	-	-	-	2
373	0	0	0	-	0	2	0	2	1	1	1	2	1	0	2
557	2	0	0	0	-	-	0	2	0	1	2	0	0	0	-
571	1	2	2	0	0	1	0	3	0	1	-	-	0	1	1
590	1	0	2	0	1	1	0	2	1	1	1	3	1	1	1
631	0	-	0	0	0	1	0	3	1	1	-	2	0	-	0
766	0	0	0	0	0	1	0	3	1	2	0	3	0	0	1
786	1	1	1	2	0	2	2	2	1	1	2	2	0	1	0
856	1	0	0	0	0	2	0	2	1	1	1	3	0	1	0
1267	1	1	0	0	0	1	0	3	0	1	0	3	0	0	2
1270	2	2	-	1	0	1	2	2	1	1	0	3	1	1	1
1379	2	2	1	2	0	0	2	2	0	1	-	2	1	0	1
1412	1	2	1	0	0	1	0	3	0	1	0	3	0	0	1
1464	0	1	1	0	0	1	0	3	1	-	1	3	1	0	2
1485	0	0	0	0	0	1	0	3	-	1	0	2	1	0	0
1578	1	2	1	0	0	1	0	3	0	1	0	3	1	1	1
1614	1	1	2	0	2	1	1	3	-	1	1	3	1	1	2
1703	2	2	1	1	0	0	0	3	-	-	-	2	1	-	2
1739	2	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	3	1	1	1
1747	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	0	0	0
1846	1	1	1	0	0	0	0	3	1	1	0	2	1	0	-
1856	1	1	1	0	0	0	0	2	1	-	-	3	1	1	2
2007	1	2	1	0	0	2	0	-	0	-	1	2	1	0	1
2054	1	1	1	1	0	1	0	3	0	1	0	2	0	1	1
2137	1	0	1	1	0	0	0	2	1	1	1	3	1	1	0
2182	-	0	-	-	0	0	2	-	-	-	-	-	1	2	-
Maximum	2	2	2	2	2	2	2	3	1	2	2	3	1	2	2
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	0,93	0,86	0,72	0,33	0,21	0,97	0,36	2,57	0,69	1,12	0,74	2,43	0,53	0,54	1
SD	0,62	0,78	0,65	0,62	0,51	0,73	0,71	0,5	0,47	0,44	0,75	0,74	0,51	0,59	0,76
% positiv	76	62	62	26	17	72	22	100	69	96	57	96	53	50	72

0 = kein Nervenzellverlust, 1 = diskreter Nervenzellverlust, 2 = moderater Nervenzellverlust, 3 = schwerer Nervenzellverlust, - = Schnitt nicht vorhanden

Tabelle 8: Semiquantitative Beurteilung Spongiformität

nr	sfc	stc	spc	soc	shi	sec	sst	sth	ssn	spg	slc	sme	sce	sgc	sin
142	1	1	1	0	1	0	0	2	0	1	1	2	0	-	1
158	0	0	0	0	0	2	0	1	1	2	1	1	0	1	0
277	0	-	1	-	-	-	1	1	1	1	0	0	1	-	-
278	-	1	0	-	0	0	0	2	-	-	-	0	0	-	-
301	0	1	1	0	1	1	0	-	0	0	0	0	0	-	-
361	1	2	1	0	1	2	1	1	1	1	-	-	-	-	1
373	0	0	0	-	1	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0
557	1	1	0	0	-	-	-	2	-	1	2	-	0	1	-
571	1	1	1	0	0	1	0	2	1	1	-	-	0	1	1
590	1	0	2	0	1	2	-	2	1	2	2	0	0	1	1
631	0	-	0	0	0	1	0	2	1	2	-	0	0	-	1
766	0	1	0	0	0	2	0	1	1	2	0	0	0	1	1
786	0	0	1	0	0	2	2	2	1	2	1	1	1	0	0
856	2	1	0	0	0	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
1267	2	1	1	0	1	2	0	2	1	2	2	1	0	1	1
1270	2	2	-	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1
1379	2	2	2	3	0	2	1	1	1	2	-	0	0	1	1
1412	1	1	1	0	1	2	0	1	2	2	0	1	0	0	1
1464	0	1	1	0	0	1	0	1	2	-	1	0	0	1	1
1485	1	1	0	0	0	2	0	2	-	1	1	1	0	1	0
1578	1	1	1	0	1	3	1	2	0	2	1	1	1	1	1
1614	1	1	1	1	1	2	1	2	-	1	1	1	1	1	2
1703	1	1	1	1	1	1	0	1	-	-	1	1	0	-	1
1739	1	0	1	0	0	0	1	1	1	2	1	1	2	1	1
1747	0	1	0	0	1	1	1	2	1	1	1	2	0	0	1
1846	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	-
1856	1	1	1	0	0	1	0	2	1	-	-	1	1	1	1
2007	1	2	1	0	0	2	0	-	0	-	2	0	0	1	1
2054	1	1	1	1	1	2	0	1	0	2	1	0	0	1	1
2137	1	0	1	0	0	1	0	2	1	1	2	1	1	1	0
2182	-	0	-	-	0	1	1	-	-	-	-	-	0	1	-
Maximum	2	2	2	3	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	0,83	0,9	0,76	0,3	0,45	1,45	0,41	1,61	0,84	1,4	1,04	1,04	0,3	0,79	0,8
SD	0,66	0,62	0,58	0,72	0,51	0,78	0,63	0,5	0,55	0,58	0,62	0,64	0,45	0,51	0,5
% positiv	69	76	68	19	45	86	34	100	76	96	83	52	27	75	76

0 = keine Spongiformität, 1 = leichte Spongiformität, 2 = moderate Spongiformität, 3 = schwere Spongiformität, - = Schnitt nicht vorhanden

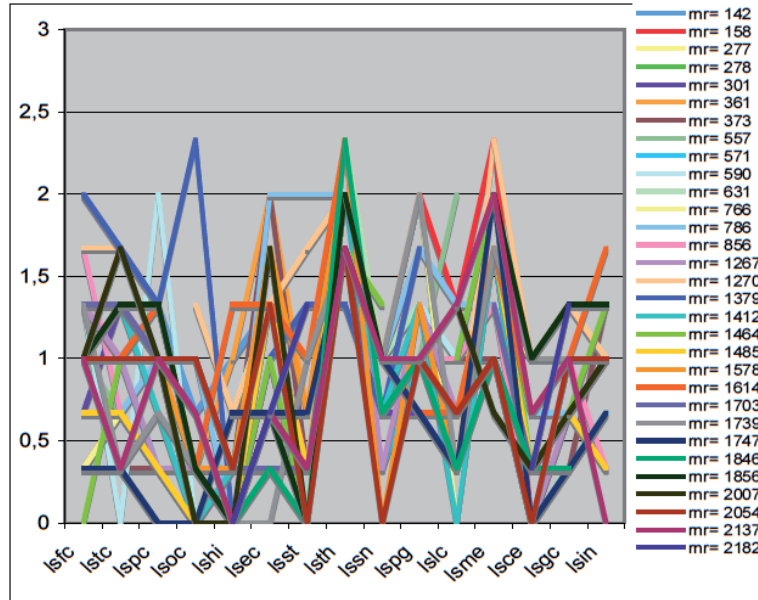
Läsionsscores

Tabelle 9: Läsionsscores (aus Astrozytose, Nervenzellverlust und Spongiformität)

nr	lsfc	lstc	lspc	lsoc	lshi	lsec	lsst	lsth	lssn	lspg	lslc	lsme	lsce	lsgc	lsin
142	1	1	1,33	0,67	1	1,33	0,33	1,67	0,67	1	1	2	0	-	1
158	0,33	0,67	0,33	0	0	1,33	0,33	2	1	2	1,33	2,33	0	0,67	0,33
277	0,67	-	1	-	-	-	1	2	1	1	1	1,33	1	-	-
278	-	1	0,33	-	0,67	0,67	0	2,33	-	-	-	1	0	-	-
301	0,67	1,33	1	0	0,33	1,33	0,33	-	0,67	0,67	0,33	1	0	-	-
361	1	1,67	1,33	0,33	1	2	0,67	2,33	1	1,67	-	-	-	-	1,67
373	0,33	0,33	0,33	-	0,33	2	0,33	1,67	0,33	1	1	1	0,33	0,33	1,33
557	1	0,67	0,33	0	-	-	-	2	-	1	2	-	0	0,67	-
571	1	1,33	1,33	0,33	0	1	0	2	0,33	1	-	-	0	1	1
590	1,33	0	2	0	0,67	1,33	-	1,67	1	1,33	1	1,33	0,33	1,33	1
631	0	-	0,33	0	0	1	0	2,33	1	1,33	-	1	0	-	0,67
766	0,33	0,67	0,33	0	0	1	0	2	1	2	0	1,67	0	0,67	1
786	0,67	0,67	1	1	0	2	2	2	1	1,67	1,33	1,33	0,67	0,67	0,33
856	1,67	0,67	0,33	0,33	0	1,67	0	2	1	1	1	1,33	0	1	0,33
1267	1,33	1	0,33	0,33	0,33	1,33	0,33	2,33	0,33	1,33	0,67	1,67	0	0,67	1,33
1270	1,67	1,67	-	1,33	0,67	1,33	1,67	2	1	1	0,33	2,33	1	1,33	1
1379	2	1,67	1,33	2,33	0	1	1,33	1,33	0,67	1,67	-	1	0,33	0,67	1
1412	1,33	1,33	0,67	0	0,33	1,67	0	2	0,67	1,33	0	1,67	0	0,33	0,67
1464	0	1	1	0	0	1	0	1,67	1,33	-	1	2	0,33	0,67	1,33
1485	0,67	0,67	0,33	0	0	1,33	0,33	2,33	-	0,67	0,67	1,67	0,33	0,67	0,33
1578	1	1,33	1	0,33	0,33	1,67	0,67	2,33	0	1,33	0,33	1,67	1	1	1
1614	1	1	1,33	0,33	1,33	1,33	1	2,33	-	0,67	0,67	1,67	0,67	1	1,67
1703	1,33	1,33	1	1	0,33	0,33	0,33	2	-	-	-	1,33	0,33	-	1,33
1739	1,33	0,33	0,67	0,33	0	0	1	1,67	1	2	0,33	1,67	1	1	1
1747	0,33	0,33	0	0	0,67	0,67	0,67	1,67	1	0,67	0,33	2	0	0,33	0,67
1846	1	1	1	0	0	0,33	0	2,33	0,67	1	0,33	1	0,33	0,33	-
1856	1	1,33	1,33	0,33	0	0,67	0	2	1	-	-	2	1	1,33	1,33
2007	1	1,67	1	0	0	1,67	0	-	0	-	1,33	0,67	0,33	0,67	1
2054	1	1	1	1	0,33	1,33	0	1,67	0	1	0,67	1	0	1	1
2137	1	0,33	1	0,67	0	0,67	0,33	1,67	1	1	1,33	2	0,67	1	0
2182	-	0	-	-	0	0,67	1,33	-	-	-	-	-	0,33	1,33	-
Maximum	2	1,67	2	2,33	1,33	2	2	2	1,33	2	2	2,33	1	1,33	1,67
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	1,33	0	0,67	0	0,67	0	0,33	0
Mittelwert	0,93	0,93	0,84	0,4	0,29	1,16	0,48	1,98	0,75	1,21	0,78	1,51	0,33	0,82	0,93
SD	0,48	0,49	0,47	0,55	0,38	0,52	0,56	0,29	0,38	0,42	0,5	0,46	0,37	0,33	0,43

0 = keine Histopathologie, 1 = leichte Histopathologie, 2 = moderate Histopathologie, 3 = schwere Histopathologie, - = Schnitt nicht vorhanden

Abbildung 23: Darstellung der Läsionsprofile der einzelnen Fälle



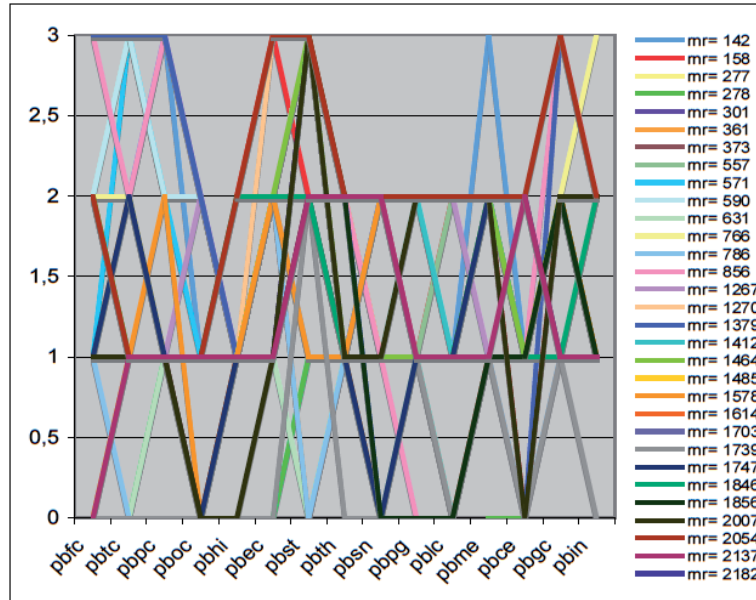
PET-Blots

Tabelle 10: Ergebnisse der semiquantitativen Beurteilung der PET-Blots

nr	pbfc	pbtc	pbpc	pboc	pbhi	pbec	pbst	pbth	pbsn	pbpg	pbic	pbme	pbce	pbgc	pbir
142	2	2	3	1	1	2	1	1	2	1	1	3	1	-	2
158	1	-	-	-	2	3	2	-	2	1	2	2	0	2	2
277	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
278	-	0	1	-	0	0	1	1	-	-	-	0	0	-	-
301	1	1	1	1	1	1	3	1	2	2	2	2	1	-	-
361	1	2	1	1	1	2	0	1	1	1	1	-	-	2	2
373	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	1
557	1	1	1	1	-	-	-	-	-	1	2	-	1	1	-
571	1	3	2	1	1	2	3	1	-	1	0	-	1	1	2
590	2	3	2	2	1	2	3	1	1	2	1	-	1	-	3
631	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	-	-	0
766	2	2	1	1	1	2	3	2	1	1	1	1	1	2	3
786	1	0	0	0	1	2	0	1	1	1	1	1	0	1	1
856	3	2	3	2	1	2	3	2	1	0	0	1	1	3	2
1267	1	1	1	2	1	2	3	1	2	2	2	1	1	2	2
1270	1	1	-	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	2
1379	3	3	3	2	1	2	2	2	0	-	-	-	0	3	-
1412	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1
1464	2	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	2	1	2	1
1485	0	1	1	1	1	2	2	2	-	1	1	1	1	2	1
1578	1	1	2	0	1	2	1	1	2	2	2	-	1	1	1
1614	1	1	1	0	1	1	2	1	0	0	0	1	-	2	1
1703	-	-	-	-	1	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-
1739	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0	1	0
1747	1	2	1	0	1	1	2	1	0	1	1	2	2	1	1
1846	1	1	1	1	2	2	2	1	1	-	1	1	1	1	2
1856	1	1	1	1	1	1	3	2	0	0	0	1	1	2	1
2007	1	1	1	0	0	1	3	1	1	2	2	2	0	2	2
2054	2	1	1	1	2	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2
2137	0	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1
2182	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maximum	3	3	3	2	2	3	3	2	2	2	2	3	2	3	3
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Mittelwert	1,22	1,26	1,27	0,92	1	1,68	2,07	1,22	1,08	1,16	1,04	1,41	0,88	1,7	1,5
SD	0,8	0,86	0,78	0,63	0,47	0,77	1	0,58	0,78	0,62	0,72	0,66	0,6	0,7	0,78
% positiv	89	85	92	77	89	93	89	93	75	88	84	95	80	100	96

0 = keine Ablagerungen im PET-Blot, 1 = diskrete Ablagerungen, 2 = mittelgradige Ablagerungen,
3 = intensive Ablagerungen, - = Schnitt nicht vorhanden

Abbildung 24: Darstellung der PET-Blot- Profile der einzelnen Fälle



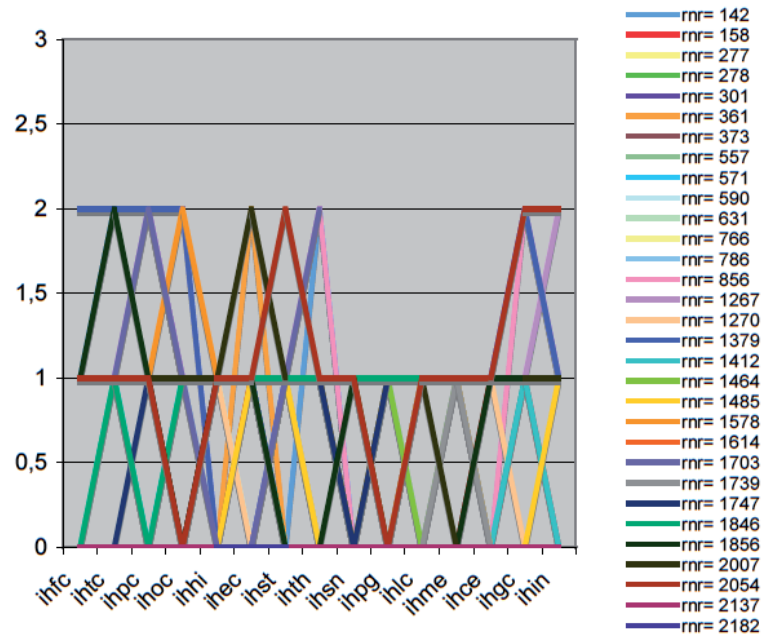
Immunhistologie

Tabelle 11: Ergebnisse der semiquantitativen Beurteilung

mnr	ihfc	ihtc	ihpc	ihoc	ihhi	ihec	ihst	ihth	ihsn	ihpg	ihlc	ihme	ihce	ihgc	ihin
142	1	2	2	1	1	1	0	2	0	1	1	1	0	-	2
158	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
277	0	-	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	-	-
278	-	0	0	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-
301	0	0	0	0	1	1	0	-	0	0	0	0	0	-	-
361	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	-	-	-	0
373	1	1	1	-	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1
557	1	1	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-	1	1	-
571	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0
590	0	0	-	0	1	0	-	-	0	0	0	-	0	0	-
631	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	1
766	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
786	1	1	0	1	0	0	1	2	0	1	0	1	1	1	1
856	2	2	2	1	1	1	1	2	0	0	0	0	1	2	1
1267	1	1	2	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	2
1270	0	0	-	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0
1379	2	2	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1	1	2	1
1412	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1464	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
1485	0	0	0	0	0	1	1	0	-	0	1	1	0	0	1
1578	1	1	1	2	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
1614	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0
1703	1	1	2	1	0	0	1	2	-	-	-	1	1	-	1
1739	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
1747	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
1846	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-
1856	1	2	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1
2007	1	1	1	1	1	2	1	-	0	-	1	0	-	1	1
2054	1	1	1	0	1	1	2	1	1	0	1	1	1	2	2
2137	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2182	-	0	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0	-
Maximum	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	0,52	0,66	0,64	0,52	0,48	0,64	0,57	0,63	0,16	0,31	0,37	0,54	0,46	0,75	0,75
SD	0,63	0,72	0,78	0,64	0,51	0,62	0,57	0,74	0,37	0,47	0,49	0,51	0,51	0,68	0,68
% positiv	45	55	46	44	48	57	54	48	16	27	37	58	46	63	63

0 = keine Ablagerungen in der Immunhistologie, 1 = leichte Ablagerungen in der Immunhistologie, 2 = moderate Ablagerungen in der Immunhistologie, 3 = schwere Ablagerungen in der Immunhistologie, - = Schnitt nicht vorhanden

Abbildung 25: Darstellung der Immunhistologie-Profile der einzelnen Fälle



Identifikation von Fällen mit besonderen Merkmalen

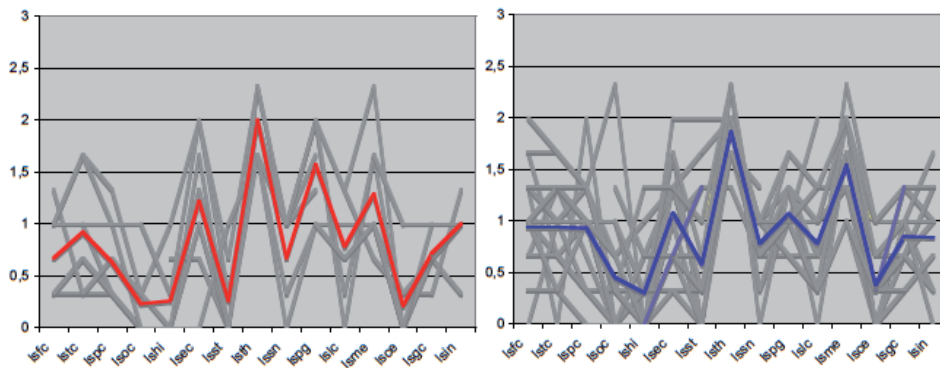
Tabelle 12: Unterschiede zwischen den Geschlechtern

	Frauen	Männer	Signifikanz
Alter zu Beginn	54,83 (SD 10,04)	52,05 (SD 15,08)	0,85
Sterbealter	55,92 (SD 9,73)	53,01 (SD 15,01)	0,71
Dauer	13 (SD 5,57)	12 (SD 6,17)	0,09
Genotyp	8 M/M, 1 M/V	17 M/M, 4 M/V, 1 unb.	0,61

	FC	TC	PC	OC	HI	EC	ST	TH	SN	PG	LC	ME	CE	GC	IN
LS 1	0,67 (SD 0,47)	0,92 (SD 0,53)	0,63 (SD 0,39)	0,24 (SD 0,37)	0,26 (SD 0,36)	1,22 (SD 0,65)	0,26 (SD 0,36)	2,00 (SD 0,31)	0,67 (SD 0,47)	1,57 (SD 0,46)	0,78 (SD 0,54)	1,29 (SD 0,55)	0,21 (SD 0,35)	0,72 (SD 0,25)	1,00 (SD 0,40)
LS 2	1,03 (SD 0,46)	0,94 (SD 0,49)	0,93 (SD 0,48)	0,45 (SD 0,59)	0,30 (SD 0,39)	1,13 (SD 0,46)	0,58 (SD 0,61)	1,97 (SD 0,28)	0,78 (SD 0,33)	1,07 (SD 0,31)	0,78 (SD 0,50)	1,60 (SD 0,39)	0,38 (SD 0,38)	0,85 (SD 0,35)	0,90 (SD 0,45)
Signifi- kanz	0,11	0,83	0,13	0,43	0,84	0,63	0,18	0,86	0,79	0,02	0,92	0,11	0,26	0,45	0,75

unb. = unbekannter Genotyp, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied, LS1 = Frauen, LS2 = Männer

Abbildung 26: Vergleich Histopathologie zwischen Frauen und Männern



rote Linie = Mittelwerte Frauen, blaue Linie = Mittelwerte Männer, graue Linie = Einzelprofile

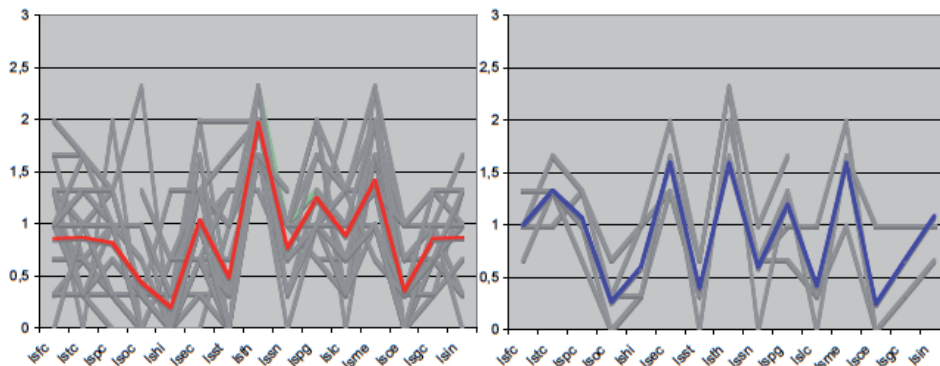
Tabelle 13: Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten Patienten

	M/M	M/V	Signifikanz
Alter zu Beginn	53,28 (SD 13,07)	51,33 (SD 17,18)	0,85
Sterbealter	54,19 (SD 13,03)	52,70 (SD 16,84)	0,71
Dauer	10,88 (SD 5,30)	16,40 (SD 6,80)	0,09
Geschlecht	8 Frauen, 17 Männer	1 Frau, 4 Männer	0,61

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
M/M	0,94 (SD 0,52)	0,87 (SD 0,49)	0,82 (SD 0,47)	0,44 (SD 0,60)	0,20 (SD 0,34)	1,09 (SD 0,51)	0,49 (SD 0,62)	1,97 (SD 0,28)	0,77 (SD 0,39)	1,25 (SD 0,43)	0,89 (SD 0,48)	1,47 (SD 0,47)	0,36 (SD 0,36)	0,86 (SD 0,31)	0,92 (SD 0,44)
M/V	1,00 (SD 0,23)	1,33 (SD 0,24)	1,07 (SD 0,28)	0,27 (SD 0,28)	0,60 (SD 0,37)	1,60 (SD 0,28)	0,40 (SD 0,28)	2,08 (SD 0,32)	0,60 (SD 0,37)	1,20 (SD 0,38)	0,42 (SD 0,42)	1,59 (SD 0,42)	0,25 (SD 0,50)	0,67 (SD 0,47)	1,09 (SD 0,42)
Signifi- kanz *	0,86	0,05	0,24	0,80	0,02	0,03	0,77	0,53	0,27	1,00	0,10	0,61	0,41	0,57	0,74

MM = Läsionsscores Homozygote, MV = Läsionsscores Heterozygote, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 27: Vergleich Histopathologie homozygote und heterozygote Patienten



rote Linie = Mittelwerte homozygote Patienten, blaue Linie = heterozygote Patienten
graue Linien = Einzelprofile

Klinische Daten

Tabelle 14: Identifikation besonderer Fälle anhand der klinischen Daten - Z-Transformation

nr	Alter zu Beginn	Sterbealter	Dauer
142	0,45	0,46	0,02
158	-0,15	-0,12	0,52
277	-	-	-
278	-	-	-
301	0,96	1,00	1,03
361	-0,40	-0,33	1,88
373	1,25	1,24	-0,49
557	0,00	-0,02	-0,66
571	-0,31	-0,33	-0,66
590	-0,04	0,04	2,045
631	0,22	0,21	-0,33
766	0,16	0,17	0,18
786	-0,50	-0,53	-0,66
856	0,29	0,29	-0,16
1267	-2,13	-2,18	-0,83
1270	-	-	-
1379	0,28	0,34	154
1412	0,60	0,58	-0,83
1464	-	-	-
1485	-2,13	-2,16	-0,33
1578	-2,20	-2,15	1,70
1614	-0,01	-0,02	-0,33
1703	0,88	0,85	-1,17
1739	0,33	0,29	-1,17
1747	-	-	-
1846	-0,11	-0,15	-1,00
1856	0,24	0,28	1,03
2007	0,86	0,85	-0,33
2054	-1,15	-1,12	0,86
2137	1,98	1,98	-0,83
2182	0,59	0,56	-1,00

fett = Werte außerhalb von 2 Standardabweichungen

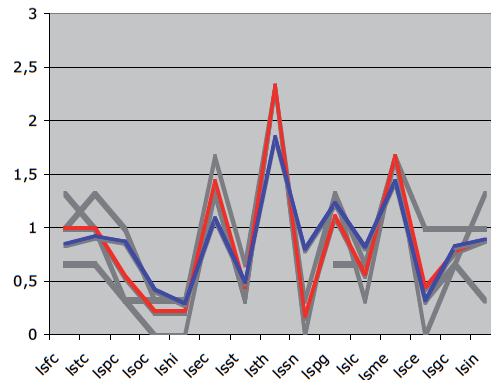
Tabelle 15: Fälle mit frühem Beginn und Sterbealter

	#1267, #1485 und #1578	alle anderen	Signifikanz
Alter zu Beginn	23,67 (SD 0,51 Jahre)	56,72 (SD 8,83 Jahre)	0,00
Sterbealter	24,75 (SD 0,17 Jahre)	57,71 (SD 8,68 Jahre)	0,00
Dauer	13,00 (SD 7,94 Monate)	12 (SD 5,81 Monate)	0,82
Genotyp	2 M/M, 1 M/V	23 M/M, 4 M/V, 1 unb.	0,43
Geschlecht	3 Männer	9 Frauen, 19 Männer	0,26

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
A	1,00 (SD 0,33)	1,00 (SD 0,33)	0,55 (SD 0,39)	0,22 (SD 0,19)	0,22 (SD 0,19)	1,44 (SD 0,19)	0,44 (SD 0,19)	2,33 (SD 0,00)	0,17 (SD 0,23)	1,11 (SD 0,38)	0,56 (SD 0,19)	1,67 (SD 0,00)	0,44 (SD 0,51)	0,78 (SD 0,19)	0,89 (SD 0,51)
B	0,92 (SD 0,50)	0,92 (SD 0,51)	0,87 (SD 0,47)	0,42 (SD 0,57)	0,29 (SD 0,39)	1,09 (SD 0,53)	0,49 (SD 0,59)	1,85 (SD 0,27)	0,80 (SD 0,34)	1,23 (SD 0,43)	0,82 (SD 0,52)	1,44 (SD 0,48)	0,32 (SD 0,36)	0,83 (SD 0,34)	0,89 (SD 0,43)
Signifikanz	0,81	0,87	0,28	0,86	0,97	0,28	0,66	0,02	0,06	0,84	0,40	0,53	0,70	0,87	0,97

unb. = unbekannter Genotyp, gelb unterlegt = signifikant, A = Läsionsscores Fälle mit frühem Beginn und Sterbealter, B = Läsionsscores aller anderen Fälle, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 28: Läsionsprofile der Fälle mit frühem Alter zu Beginn und Sterbealter



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit frühem Beginn, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit frühem Alter zu Beginn und frühem Sterbealter

Histopathologie

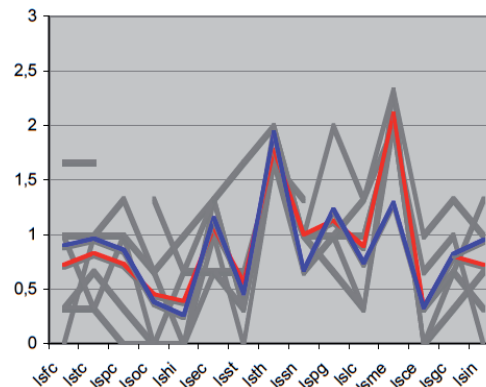
Tabelle 16: Fälle mit mehr Histopathologie in den unteren Oliven als im Thalamus

	#142, #158, #1270, #1464, #1747 und #2137	alle anderen Fälle	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	63,28 (SD 14,90)	51,56 (SD 14,11)	0,35
Sterbealter (in Jahren)	64,20 (SD 14,51)	52,55 (SD 14,00)	0,31
Dauer (in Monaten)	11 (SD 4,04)	12 (SD 5,68)	0,94
Genotyp	4 M/M, 1 M/V, 1 unb.	21 M/M, 4 M/V	0,63
Geschlecht	1 Frau, 5 Männer	8 Frauen, 17 Männer	0,42

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
LS 1	0,72 (SD 0,93)	0,83 (SD 0,95)	0,73 (SD 0,47)	0,45 (SD 1,41)	0,39 (SD 0,00)	1,06 (SD 0,71)	0,56 (SD 0,23)	1,78(S D 0,24)	1,00 (SD 0,23)	1,13 (SD 0,23)	0,89 (SD 0,46)	2,11 (SD 0,17)	0,33 (SD 0,47)	0,80 (SD 0,23)	0,72 (SD 0,70)
LS 2	0,98 (SD 0,45)	0,96 (SD 0,47)	0,86 (SD 0,48)	0,38 (SD 0,40)	0,26 (SD 0,38)	1,18 (SD 0,48)	0,46 (SD 0,55)	2,03 (SD 0,47)	0,74 (SD 0,39)	1,33 (SD 0,39)	0,74 (SD 0,50)	1,33 (SD 0,46)	0,33 (SD 0,36)	0,82 (SD 0,34)	1,00 (SD 0,45)
Signifikanz	0,30	0,55	0,67	0,79	0,58	0,51	0,55	0,05	0,08	0,53	0,47	0,00	0,94	0,89	0,25

unb. = unbekannter Genotyp, A = Läsionsscores Fälle mit mehr Pathologie in den unteren Oliven als im Thalamus, B = Läsionsscores aller anderer Fälle, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 29: Profile der Fälle mit mehr Histopathologie in den unteren Oliven



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Histologie in Medulla oblongata, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Histologie in der Medulla oblongata

Tabelle 17: Auffällige Fälle aus der Z-Transformation der Läsionsscores

nr	ZFC	ZTC	ZPC	ZOC	ZHI	ZEC	ZST	ZTH	ZSN	ZLC	ZPG	ZME	ZCE	ZGC	ZIN
142	0,14	0,14	1,05	0,51	1,90	0,33	-0,27	-1,08	-0,20	-0,51	0,44	1,08	-0,89	-	0,16
158	-1,24	-0,53	-1,08	-0,72	-0,76	0,33	-0,27	0,08	0,67	1,88	1,10	1,81	-0,89	-0,46	-1,40
277	-0,54	-	0,35	-	-	-	0,92	0,08	0,67	-0,51	0,44	-0,39	1,80	-	-
278	-	0,14	-1,08	-	1,02	-0,95	-0,86	1,25	-	-	-	-1,11	-0,89	-	-
301	-0,54	0,81	0,35	-0,72	0,12	0,33	-0,27	-	-0,2	-1,3	-0,91	-1,11	-0,89	-	-
361	0,14	1,50	1,05	-0,12	1,90	1,63	0,33	1,25	0,67	1,09	-	-	-	-	1,71
373	-1,24	-1,22	-1,08	-	0,12	1,63	-0,27	-1,08	-1,11	-0,51	0,44	-1,11	-0,01	-1,51	0,92
557	0,14	-0,53	-1,08	-0,72	-	-	-	0,08	-	-0,51	2,44	-	-0,89	-0,46	-
571	0,143	0,812	1,051	-0,12	-0,76	-0,31	-0,86	0,084	-1,11	-0,51			-0,89	0,555	0,156
590	0,83	-1,89	2,48	-0,72	1,02	0,33	-	-1,08	0,67	0,28	0,44	-0,39	-0,01	1,57	0,16
631	-1,93	-	-1,08	-0,72	-0,76	-0,31	-0,86	1,25	0,67	0,28		-1,11	-0,89	-	-0,61
766	-1,24	-0,53	-1,08	-0,72	-0,76	-0,31	-0,86	0,08	0,67	1,88	-1,57	0,36	-0,89	-0,46	0,16
786	-0,54	-0,53	0,35	1,11	-0,76	1,63	2,71	0,08	0,67	1,09	1,10	-0,39	0,91	-0,46	-1,40
856	1,53	-0,53	-1,08	-0,12	-0,76	0,99	-0,86	0,08	0,67	-0,51	0,44	-0,39	-0,89	0,56	-1,40
1267	0,83	0,14	-1,08	-0,12	0,12	0,33	-0,27	1,25	-1,11	0,28	-0,22	0,36	-0,89	-0,46	0,92
1270	1,53	1,50	-	1,71	1,02	0,33	2,12	0,08	0,67	-0,51	-0,91	1,81	1,80	1,57	0,16
1379	2,21	1,50	1,05	3,54	-0,76	-0,31	1,51	-2,28	-0,20	1,09	-	-1,11	-0,01	-0,46	0,16
1412	0,83	0,81	-0,36	-0,72	0,12	0,99	-0,86	0,08	-0,2	0,28	-1,57	0,36	-0,89	-1,51	-0,61
1464	-1,93	0,14	0,35	-0,72	-0,76	-0,31	-0,86	-1,08	1,55	-	0,44	1,08	-0,01	-0,46	0,92
1485	-0,54	-0,53	-1,08	-0,72	-0,76	0,33	-0,27	1,25	-	-1,30	-0,22	0,36	-0,01	-0,46	-1,40
1578	0,14	0,81	0,35	-0,12	0,11	0,99	0,34	1,25	-1,98	0,28	-0,91	0,26	1,80	0,56	0,16
1614	0,14	0,14	1,05	-0,12	2,78	0,33	0,92	1,25	-	-1,30	-0,22	0,36	0,91	0,56	1,71
1703	0,83	0,81	0,35	1,11	0,12	-1,61	-0,27	0,08	-	-	-	-0,39	-0,01	-	0,92
1739	0,83	-1,22	-0,36	-0,12	-0,76	-2,25	0,92	-1,08	0,67	1,88	-0,91	0,36	1,80	0,56	0,16
1747	-1,24	-1,22	-1,79	-0,72	1,02	-0,95	0,34	-1,08	0,67	-1,30	-0,91	1,08	-0,89	-1,51	-0,61
1846	0,41	0,14	0,35	-0,72	-0,76	-1,61	-0,86	1,25	-0,20	-0,51	-0,91	-1,11	-0,01	-1,51	-
1856	0,14	0,81	1,05	-0,12	-0,76	-0,95	-0,86	0,08	0,67	-	-	1,08	1,80	1,57	0,92
2007	0,14	1,50	0,35	-0,72	-0,76	0,99	-0,86	-	-1,98	-	1,10	-1,83	-0,01	-0,46	0,16
2054	0,14	0,14	0,35	1,11	0,12	0,33	-0,86	-1,08	-1,98	-0,51	-0,22	-1,11	-0,89	0,56	0,16
2137	0,14	-1,22	0,35	0,51	-0,76	-0,95	-0,27	-1,08	0,67	-0,51	1,10	1,08	0,91	0,56	-2,17
2182	-	-1,89	-	-	-0,76	-0,95	1,51	-	-	-	-	-	-0,01	1,57	-

ZFC = Z-Score frontaler Kortex, ZTC = temporalen Kortex, ZPC = parietaler Kortex, ZOC = okzipitaler Kortex, ZHI = Hippocampus, ZEC = entorhinaler Kortex, ZST = Striatum, ZTH = Thalamus, ZSN = Substantia nigra, ZPG = zentrales Höhlengrau, ZLC = Locus coeruleus, ZME = Medulla oblongata, ZCE = Cerebellum, ZGC = Gyrus cinguli, - = Schnitt nicht vorhanden, fett = Werte außerhalb von 2 Standardabweichungen

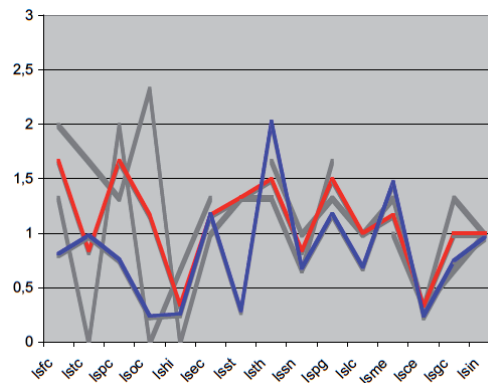
Tabelle 18: Fälle mit hoher Ausprägung der Histopathologie im Neokortex

	#590 und #1379	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	54,59 (SD 3,06)	51,44 (SD 14,47)	1,00
Sterbealter (in Jahren)	56,46 (SD 2,89)	52,44 (SD 14,36)	1,00
Dauer (in Monaten)	23 (SD 2,12)	12 (SD 5,46)	0,95
Genotyp	2 M/M	17 M/M, 5 M/V und 1 unb.	1,00
Geschlecht	2 Männer	8 Frauen, 15 Männer	1,00

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
A	1,67 (SD 0,47)	0,84 (SD 1,18)	1,67 (SD 0,47)	1,17 (SD 1,65)	0,34 (SD 0,47)	1,17 (SD 0,23)	1,33°	1,50 (SD 0,24)	0,84 (SD 0,23)	1,50 (SD 0,24)	1,00°	1,17 (SD 0,23)	0,33 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,47)	1,00 (SD 0,00)
B	0,81 (SD 0,45)	0,98 (SD 0,44)	0,76 (SD 0,43)	0,24 (SD 0,33)	0,26 (SD 0,32)	1,18 (SD 0,49)	0,29 (SD 0,37)	2,03 (SD 0,26)	0,68 (SD 0,41)	1,18 (SD 0,41)	0,69 (SD 0,43)	1,47 (SD 0,46)	0,24 (SD 0,34)	0,75 (SD 0,33)	0,96 (SD 0,39)
Signifikanz	0,03	0,96	0,03	0,61	0,80	0,96	0,08	0,04	0,77	0,23	0,59	0,42	0,41	0,47	1,00

unb = unbekannter Genotyp, A = Läsionsscores Fälle mit Extremwerten im Kortex, B = Läsionsscores Standardfälle, ° = Daten lagen nur von 1 Fall vor, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 30: Fälle mit hoher Ausprägung der Histopathologie im Neokortex



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Histopathologie im Neokortex, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Histopathologie im Neokortex

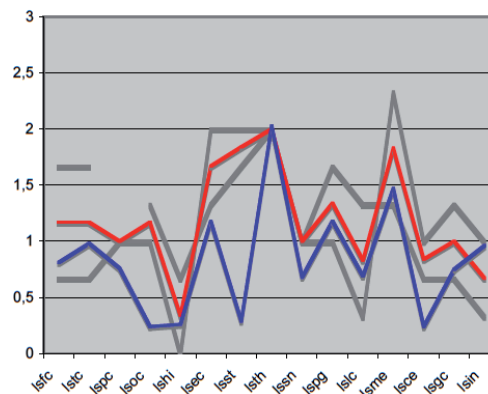
Tabelle 19: Fälle mit viel Histopathologie im Striatum

	#786 und #1270	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	46,17 °	51,44 (SD 14,47)	0,50
Sterbealter (in Jahren)	46,83°	52,44 (SD 14,36)	0,50
Dauer (in Monaten)	8,00 °	11,95 (SD 5,46)	0,60
Genotyp	2 M/M	17 M/M, 5 M/V, 1 unb.	1,00
Geschlecht	2 Männer	8 Frauen, 15 Männer	1,00

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
LS 1	1,17 (SD 0,71)	1,17 (SD 0,71)	1,00 °	1,17 (SD 0,23)	0,34 (SD 0,47)	1,67 (SD 0,47)	1,84 (SD 0,23)	2,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,00)	1,34 (SD 0,47)	0,83 (SD 0,71)	1,83 (SD 0,71)	0,84 (SD 0,23)	1,00 (SD 0,47)	0,67 (SD 0,47)
LS 2	0,81 (SD 0,45)	0,98 (SD 0,44)	0,76 (SD 0,43)	0,24 (SD 0,33)	0,26 (SD 0,32)	1,18 (SD 0,49)	0,29 (SD 0,37)	2,03 (SD 0,26)	0,68 (SD 0,41)	1,18 (SD 0,41)	0,69 (SD 0,43)	1,47 (SD 0,46)	0,24 (SD 0,34)	0,75 (SD 0,33)	0,96 (SD 0,39)
Signifi- kanz	0,51	0,71	0,78	0,02	0,80	0,26	0,01	0,87	0,34	0,66	0,73	0,42	0,07	0,47	0,38

unb. = unbekannter Genotyp, ° = Daten lagen nur von 1 Fall vor, A = Läsionsscores Fälle mit viel Histopathologie im Striatum, B = Läsionsscores aller anderer Fälle, vor, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 31: Fälle mit viel Histopathologie im Striatum



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Histopathologie im Striatum, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Histopathologie im Striatum

Identifikation besonderer Fälle anhand der PET-Blots

Tabelle 20: Fälle mit Pathologie in der Region Vierhügelplatte

nr	ls	ih	pb
301	0,67	0	1
1267	2	1	1
1412	1,67	1	1
1578	1,33	1	1
1739	1	1	1
1747	1,67	1	2
1846	1	1	1
2054	1,33	2	2
Maximum	1	1	1
Minimum	0,67	0	1
Mittelwert	1,24	1	1,25

ls = Läsionscore, ih = Immunhistologie, pb = PET-Blot, 1 = leichte Pathologie, 2 = mittelgradige Pathologie

Tabelle 21: Ablagerungsmuster in den PET-Blots des Neokortex

Rnr	FC	TC	PC	OC	GC	IN
142	B	B	D	B	-	B
158	B	-	-	-	B	B
277	-	-	-	-	-	-
278	-			-	-	-
301	D	D	D	D	-	-
361	B	D	A	A	B	B
373	B	B	B	B	B	B
557	-	-	-	-	-	-
571	D	D	D	D	D	D
590	B	D	B		-	
631			B	C	-	C
766	B	B	C	C	B	D
786	C		C		B	
856	D	D	D	D	B	D
1267	B	B	D	C	B	B
1270			-			B
1379	D	D	D	B	D	-
1412	C	B	B	C	B	B
1464	D	D	A	D	C	B
1485		D	D	A	B	C
1578			C			
1614	C	A			C	B
1703	-	-	-	-	-	-
1739						
1747		D				
1846	B	A	B	A	A	
1856	B			A	B	D
2054	B	B	C	C	B	B
2137						
2182	-	-	-	-	-	-

A = Ablagerung in oberen Schichten, B = Ablagerung in unteren Schichten, C = Ablagerung in oberen und unteren Schichten, D = Ablagerungen in allen Schichten, - = nicht vorhanden, leer = nicht beurteilbar

Tabelle 22: Ablagerungsmuster in PET-Blots des Allokortex

Rnr	Muster im Allokortex
142	-
158	Muster II
277	-
278	keine Färbung
301	Muster III
361	
373	Muster I
557	-
571	Muster I
590	
631	
766	Muster I
786	Muster I
856	Muster I
1267	Muster I
1270	Muster I
1379	
1412	Muster I
1464	
1485	Muster II
1578	-
1614	-
1703	
1739	keine Färbung
1747	Muster I
1846	Muster II
1856	
2007	keine Färbung
2054	Muster III
2137	
2182	-

Muster I = Ablagerungen im entorhinalen Kortex, Muster II = Ablagerungen in entorhinalen Kortex und im Hippocampus, Muster III = Ablagerungen im gesamten Allokortex, - = nicht vorhanden
 leer = nicht beurteilbar

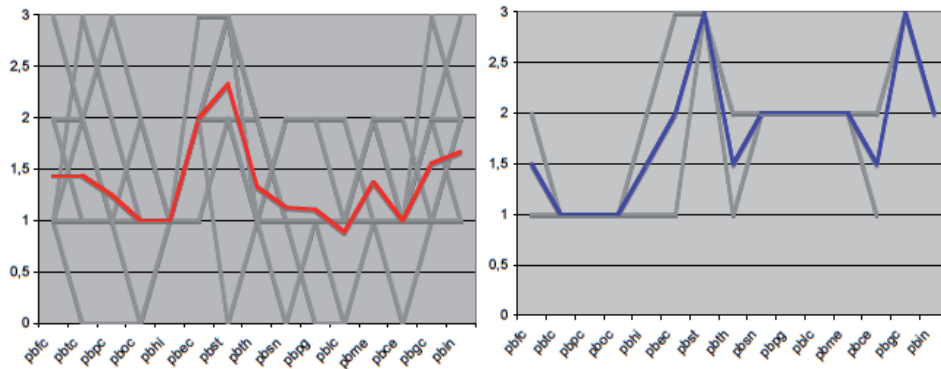
Tabelle 23: Vergleich Muster im Allokortex

	Muster I	Muster III	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	51,69 (SD 14,52)	51,63 (SD 20,22)	1,00
Sterbealter (in Jahren)	52,44 (SD 14,58)	53,09 (SD 20,27)	1,00
Dauer (in Monaten)	9 (SD 2,24)	18 (SD 0,71)	0,06
Genotyp	7 M/M, 1 M/V	1 M/M, 1 M/V	0,38
Geschlecht	2 Frauen, 7 Männer	1 Frau, 1 Mann	0,49

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
A	1,44 (SD 0,73)	1,44 (SD 0,88)	1,25 (SD 0,89)	1,00 (SD 0,71)	1,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,50)	2,33 (SD 1,00)	1,33 (SD 0,50)	1,13 (SD 0,64)	1,11 (SD 0,60)	0,89 (SD 0,60)	1,38 (SD 0,52)	1,00 (SD 0,50)	1,56 (SD 0,73)	1,67 (SD 0,71)
B	1,50 (SD 0,71)	1,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,00)	1,50 (SD 0,71)	2,00 (SD 1,41)	3,00 (SD 0,00)	1,50 (SD 0,71)	2,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,00)	1,50 (SD 0,71)	3,00°	2,00°
Signifi- kanz	0,91	0,58	0,89	1,00	0,33	1,00	0,44	0,73	0,18	0,15	0,07	0,27	0,44	0,20	0,80

unb. = unbekannter Genotyp, A = Werte Muster I, B = Werte Muster III, ° = Werte nur von einem Fall vorhanden

Abbildung 32: Vergleich der Muster im Allokortex



rote Linie = Mittelwerte Muster I im Allokortex, blaue Linie = Mittelwerte Muster III im Allokortex, graue Linien = Einzelprofile

Tabelle 24: Muster im Cerebellum

Rnr	Muster im Cerebellum
142	Muster 1
158	Muster 1
277	-
278	keine Färbung
301	
361	-
373	Muster 2
557	-
571	Muster 2
590	Muster 2
631	Muster 2
766	Muster 1
786	keine Färbung
856	Muster 1
1267	Muster 2
1270	
1379	keine Färbung
1412	Muster 2
1464	Muster 2
1485	
1578	
1614	
1703	keine Färbung
1739	keine Färbung
1747	
1846	Muster 2
1856	keine Färbung
2007	-
2054	Muster 2
2137	
2182	

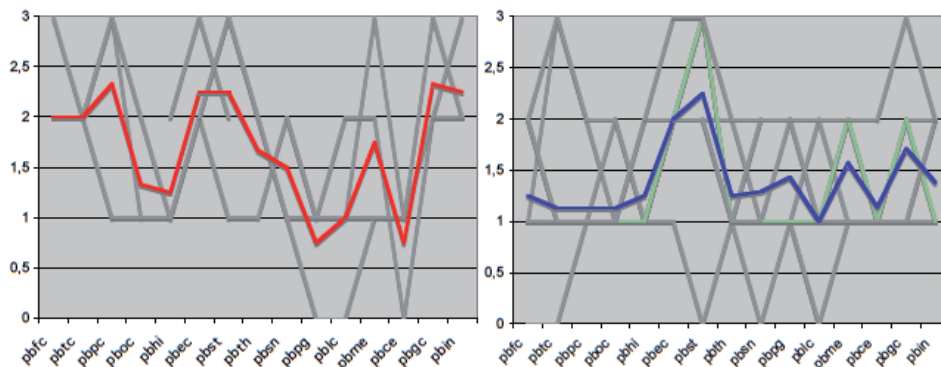
Muster 1 = Ablagerungen Stratum moleculare, Muster 2 = Ablagerungen Stratum granulare, - = nicht vorhanden, leer = nicht beurteilbar

Tabelle 25: Ablagerungsmuster im Cerebellum

	Muster 1	Muster 2	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	55,48 (SD 3,45)	49,77 (SD 15,24)	0,65
Sterbealter (in Jahren)	56,58 (SD 3,26)	50,54 (SD 15,19)	0,53
Dauer (in Monaten)	13 (SD 1,71)	9 (SD 3,72)	0,07
Genotyp	3 M/M, 1 M/V	7 M/M, 1 M/V	0,58
Geschlecht	2 Frauen, 2 Männer	3 Frauen, 5 Männer	0,58

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
I	2,00 (SD 0,82)	2,00 (SD 0,00)	2,33 (SD 1,16)	1,33 (SD 0,58)	1,25 (SD 0,50)	2,25 (SD 0,50)	2,25 (SD 0,96)	1,67 (SD 0,58)	1,50 (SD 0,58)	0,75 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,82)	1,75 (SD 0,96)	0,75 (SD 0,50)	2,33 (SD 0,58)	2,25 (SD 0,50)
II	1,25 (SD 0,71)	1,13 (SD 0,84)	1,13 (SD 0,35)	1,13 (SD 0,35)	1,25 (SD 0,46)	2,00 (SD 0,54)	2,25 (SD 1,04)	1,25 (SD 0,46)	1,29 (SD 0,76)	1,43 (SD 0,54)	1,00 (SD 0,76)	1,57 (SD 0,54)	1,14 (SD 0,38)	1,71 (SD 0,76)	1,38 (SD 0,74)
Signifi- kanz	0,21	0,09	0,13	0,63	1,00	0,57	0,93	0,38	0,79	0,16	1,00	0,93	0,41	0,27	0,11

Abbildung 33: Vergleich der Muster im Cerebellum



blaue Linie = Mittelwerte Muster 2 im Cerebellum, rote Linie = Mittelwerte Muster 1 im Cerebellum, graue Linien = Einzelprofile

Tabelle 26: Z-Scores PET-Blot

Rnr	ZFC	ZTC	ZPC	ZOC	ZHI	ZEC	ZST	ZTH	ZSN	ZLC	ZPG	ZME	ZCE	ZGC	ZIN
142	0,97	0,86	2,23	0,12	0	0,42	-1,08	-0,38	1,18	-0,26	-0,05	2,39	0,20	-	0,64
158	-0,28	-	-	-	2,12	1,71	-0,07	-	1,18	-0,26	1,34	0,89	-1,47	0,43	0,64
277	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
278	-	-1,47	-0,35	-	-1,86	-1,86	-1,08	-0,38	-	-	-	-2,12	-1,47	-	-
301	-0,28	-0,30	-0,35	0,12	0	-0,88	0,93	-0,38	1,18	1,35	1,34	0,89	0,20	-	-
361	-0,28	0,86	-0,35	0,12	0	0,42	-2,08	-0,38	-0,11	-0,26	-0,05	-	-	0,43	0,64
373	-0,28	-0,30	-0,35	0,12	0	0,42	-0,07	1,35	-0,11	-0,26	-0,05	0,89	0,20	0,43	-0,64
557	-0,28	-0,30	-0,35	0,12	-	-	-	-	-	-0,26	1,34	-	0,20	-0,99	-
571	-0,28	2,03	0,94	0,12	0	0,42	0,93	-0,38	-	-0,26	-1,44	-	0,20	-0,99	0,64
590	0,97	2,03	0,94	1,72	0	0,42	0,93	-0,38	-0,11	1,35	-0,05	-	0,20	-	1,92
631	-1,53	-1,47	-0,35	0,12	0	-0,88	-2,08	-0,38	-1,4	-0,26	-1,44	-0,61	-	-	-1,92
766	0,97	0,86	-0,35	0,12	0	0,42	0,93	1,35	-0,11	-0,26	-0,05	-0,61	0,20	0,43	1,92
786	-0,28	-1,47	-1,63	-1,47	0	0,42	-2,08	-0,38	-0,11	-0,26	-0,05	-0,61	-1,47	-0,99	-0,64
856	2,22	0,86	2,23	1,72	0	0,42	0,93	1,35	-0,11	-1,86	-1,44	-0,61	0,20	1,86	0,64
1267	-0,28	-0,30	-0,35	1,72	0	0,42	0,93	-0,38	1,18	1,35	1,34	-0,61	0,20	0,43	0,64
1270	-0,28	-0,30	-	0,12	0	1,71	0,93	-0,38	-0,11	-0,26	-0,05	-0,61	0,20	-0,99	0,64
1379	2,22	2,03	2,23	1,72	0	0,42	-0,07	1,35	-1,40	-	-	-	-1,47	1,86	-
1412	0,97	-0,30	-0,35	0,12	0	0,42	-0,07	-0,38	1,18	1,35	-0,05	0,89	0,20	-0,99	-0,64
1464	0,97	-0,30	-0,35	0,12	0	0,42	0,93	-0,38	-0,11	-0,26	-0,05	0,89	0,20	0,43	-0,64
1485	-1,53	-0,30	-0,35	0,12	0	0,42	-0,07	1,35	-	-0,26	-0,05	-0,61	0,20	0,43	-0,64
1578	-0,28	-0,30	0,94	-1,47	0	0,42	-1,08	-0,38	1,18	1,35	1,34	-	0,20	-0,99	-0,64
1614	-0,28	-0,30	-0,35	-1,47	0	-0,88	-0,07	-0,38	-1,40	-1,86	-1,44	-0,61	-	0,43	-0,64
1703	-	-	-	-	0	-0,88	-	-1,87	-	-	-	-	-	-	-
1739	-1,53	-1,47	-1,63	-1,47	-2,12	-2,17	-0,07	-2,12	-1,40	-0,26	-1,44	-0,61	-1,47	-0,99	-1,92
1747	-0,28	0,86	-0,35	-1,47	0	-0,88	-0,07	-0,38	-1,4	-0,26	-0,05	0,89	1,87	-0,99	-0,64
1846	-0,28	-0,3	-0,35	0,12	2,12	0,42	-0,07	-0,38	-0,11	-	-0,05	-0,61	0,20	-0,99	0,64
1856	-0,28	-0,30	-0,35	0,12	0	-0,88	0,93	1,35	-1,40	-1,86	-1,44	-0,61	0,20	0,43	-0,64
2007	-0,28	-0,30	-0,35	-1,47	-2,12	-0,88	0,93	-0,38	-0,11	1,35	1,34	0,89	-1,47	0,43	0,64
2054	0,97	-0,30	-0,35	0,12	2,12	1,71	0,93	1,35	1,18	1,35	1,34	0,89	1,87	1,86	0,64
2137	-1,53	-0,30	-0,35	0,12	0	-0,88	-0,07	1,35	1,18	-0,26	-0,05	-0,61	1,87	-0,99	-0,64
2182	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ZFC = Z-Score frontaler Kortex, ZTC = temporaler Kortex, ZPC = parietaler Kortex, ZOC = okzipitaler Kortex, ZHI = Hippocampus, ZEC = entorhinaler Kortex, ZST = Striatum, ZTH = Thalamus, ZSN = Substantia nigra, ZPG = zentrales Höhlengrau, ZLC = Locus coeruleus, ZME = Medulla oblongata, ZCE = Cerebellum, ZGC = Gyrus cinguli - = Schnitt nicht vorhanden, fett = Werte außerhalb von 2 Standardabweichungen

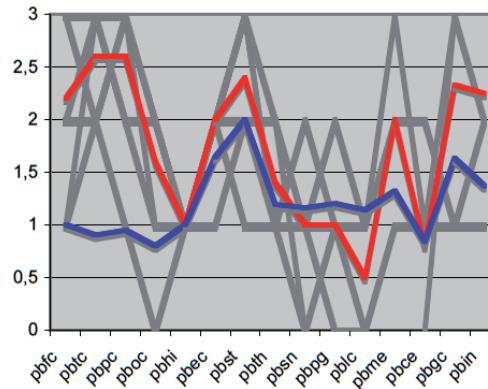
Tabelle 27: Fälle mit hohen PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots des Neokortex

	#142, #571, #590, #856 und #1379	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	54,77 (SD 4,14)	53,12 (SD 18,35)	0,63
Sterbealter (in Jahren)	56,03 (SD 4,24)	54,01 (SD 18,22)	0,78
Dauer (in Monaten)	15 (SD 6,91)	11 (SD 5,37)	0,12
Genotyp	4 M/M und 1 M/V	11 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,73
Geschlecht	5 Männer	3 Frauen und 13 Männer	0,55

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
A	2,20 (SD 0,84)	2,60 (SD 0,55)	2,60 (SD 0,55)	1,60 (SD 0,55)	1,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,00)	2,40 (SD 0,89)	1,40 (SD 0,55)	1,00 (SD 0,82)	1,00 (SD 0,82)	0,50 (SD 0,58)	2,00 (SD 1,41)	0,80 (SD 0,45)	2,33 (SD 1,16)	2,25 (SD 0,50)
B	1,07 (SD 0,62)	1,07 (SD 0,46)	1,07 (SD 0,27)	0,86 (SD 0,54)	0,93 (SD 0,26)	1,53 (SD 0,74)	2,29 (SD 0,73)	1,27 (SD 0,59)	1,17 (SD 0,84)	1,14 (SD 0,66)	1,14 (SD 0,66)	1,31 (SD 0,63)	1,07 (SD 0,48)	1,54 (SD 0,52)	1,33 (SD 0,65)
Signifikanz	0,02	0,00	0,00	0,04	0,87	0,18	0,75	0,74	0,77	0,79	0,16	0,48	0,44	0,24	0,03

unb. = unbekannter Genotyp, A = Werte PET-Blots der Fälle mit hohen Ablagerungen im Neokortex, B = PET-Blots Fälle ohne Extremwerte, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 34: Profile der Fälle mit hohen Ablagerungen in den PET-Blots des Neokortex



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Ablagerungen im Neokortex, blaue Linie = Mittelwerte alle anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Ablagerungen im Neokortex

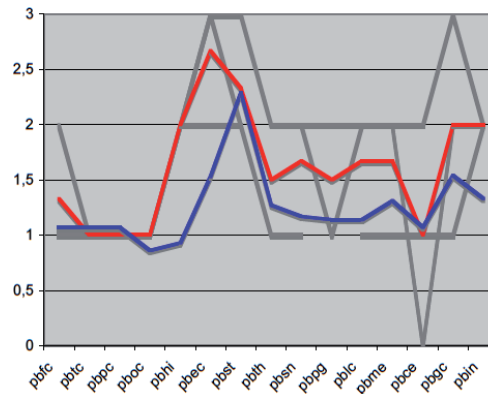
Tabelle 28: Fälle mit hohen Werten der PrP^{Sc}-Ablagerungen im Hippocampus

	#158, #1846 und #2054	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	46,56 (SD 7,99)	53,12 (SD 18,35)	0,19
Sterbealter (in Jahren)	47,66 (SD 7,72)	54,01 (SD 18,22)	0,19
Dauer (in Monaten)	12,67 (SD 5,86)	10,77 (SD 5,37)	0,80
Genotyp	3 M/M	11 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,54
Geschlecht	2 Frauen, 1 Mann	3 Frauen und 13 Männer	0,11

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
A	1,33 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,00)	2,00 (SD 0,00)	2,67 (SD 0,58)	2,33 (SD 0,58)	1,50 (SD 0,71)	1,67 (SD 0,58)	1,50 (SD 0,71)	1,67 (SD 0,58)	1,67 (SD 0,58)	1,00 (SD 1,00)	2,00 (SD 1,00)	2,00 (SD 0,00)
B	1,07 (SD 0,62)	1,07 (SD 0,46)	1,07 (SD 0,27)	0,86 (SD 0,54)	0,93 (SD 0,26)	1,53 (SD 0,74)	2,29 (SD 0,73)	1,27 (SD 0,59)	1,17 (SD 0,84)	1,14 (SD 0,66)	1,14 (SD 0,66)	1,31 (SD 0,63)	1,07 (SD 0,48)	1,54 (SD 0,52)	1,33 (SD 0,65)
Signifikanz	0,59	0,94	0,93	0,82	0,00	0,04	1,00	0,72	0,45	0,60	0,30	0,44	0,95	0,44	0,10

unb. = unbekannter Genotyp, A = Werte PET-Blots Fälle viel Ablagerungen im Hippocampus, B = PET-Blots Fälle ohne Extremwerte, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 35: Fälle mit hohen Werten der PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots im Hippocampus



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Ablagerungen im Hippocampus, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Ablagerungen im Hippocampus

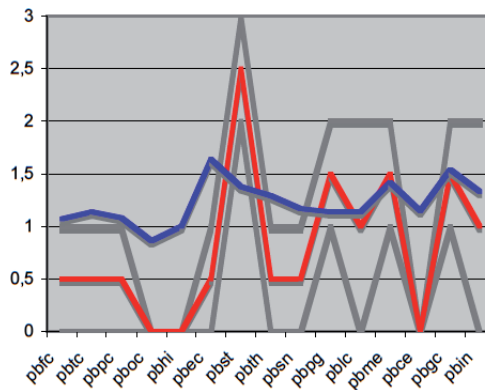
Tabelle 29: Fälle ohne PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots des Hippocampus

	#1739 und #2007	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	61,00 (SD 5,06)	53,12 (SD 18,35)	0,69
Sterbealter (in Jahren)	61,63 (SD 5,37)	54,01 (SD 18,22)	0,57
Dauer (in Monaten)	8 (SD 3,54)	11 (SD 5,37)	0,48
Genotyp	2 M/M	11 M/M, 3 M/V, 1 unb.	0,69
Geschlecht	2 Frauen	2 Frauen, 13 Männer	0,04

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
A	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,00 (SD 0,00)	0,00 (SD 0,00)	0,50 (SD 0,71)	2,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	1,50 (SD 0,71)	1,00 (SD 1,41)	1,50 (SD 0,71)	0,00 (SD 0,00)	1,50 (SD 0,71)	1,00 (SD 1,41)
B	1,07 (SD 0,62)	1,14 (SD 0,36)	1,08 (SD 0,28)	0,86 (SD 0,54)	1,00 (SD 0,00)	1,64 (SD 0,63)	1,38 (SD 0,65)	1,29 (SD 0,61)	1,17 (SD 0,84)	1,14 (SD 0,66)	1,14 (SD 0,66)	1,42 (SD 0,52)	1,15 (SD 0,38)	1,54 (SD 0,52)	1,33 (SD 0,65)
Signifi- kanz	0,33	0,27	0,31	0,10	0,02	0,10	0,93	0,20	0,35	0,60	0,93	0,92	0,02	0,93	0,79

unb. = unbekannter Genotyp, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied, A = Werte PET-Blots Fälle mit wenig Ablagerungen im Hippocampus, B = PET-Blots Fälle ohne Extremwerte

Abbildung 36: Fälle mit wenig PrP^{Sc}-Ablagerungen im Hippocampus



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit wenig Ablagerungen im Hippocampus, blaue Linie = Mittelwerte alle anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit wenig Ablagerungen im Hippocampus

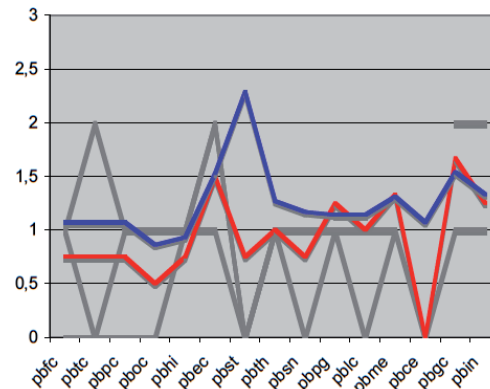
Tabelle 30: Fälle mit geringen PrP^{Sc}-Ablagerungen in den PET-Blots im Striatum

	#361, #631 und #786	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	53,54 (SD 8,53)	53,12 (SD 18,35)	0,62
Sterbealter (in Jahren)	54,61 (SD 8,34)	54,01 (SD 18,22)	0,70
Dauer (in Monaten)	13 (SD 6,90)	11 (SD 5,37)	0,35
Genotyp	2 M/M, 1 M/V	11 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,58
Geschlecht	2 Frauen, 1 Mann	2 Frauen und 13 Männer	0,11

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
A	0,75 (SD 0,50)	0,75 (SD 0,96)	0,75 (SD 0,50)	0,50 (SD 0,58)	0,75 (SD 0,50)	1,50 (SD 0,58)	0,75 (SD 1,50)	1,00 (SD 0,00)	0,75 (SD 0,50)	1,25 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,82)	1,33 (SD 0,58)	0,00 (SD 0,00)	1,67 (SD 0,58)	1,25 (SD 0,96)
B	1,07 (SD 0,62)	1,07 (SD 0,46)	1,07 (SD 0,27)	0,86 (SD 0,54)	0,93 (SD 0,26)	1,53 (SD 0,74)	2,29 (SD 0,73)	1,27 (SD 0,59)	1,17 (SD 0,84)	1,14 (SD 0,66)	1,14 (SD 0,66)	1,31 (SD 0,63)	1,07 (SD 0,48)	1,54 (SD 0,52)	1,33 (SD 0,65)
Signifi- kanz	0,44	0,47	0,38	0,38	0,57	0,96	0,08	0,47	0,38	0,88	0,79	1,00	0,03	0,80	0,95

unb. = unbekannter Genotyp, A = Werte PET-Blots Fälle mit wenig Ablagerungen im Striatum, B = PET-Blots Fälle ohne Extremwerte, gelb unterlegt=signifikanter Unterschied

Abbildung 37: Fälle mit geringen PrP^{Sc}-Ablagerungen im Striatum



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit wenig Ablagerungen im Striatum, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit wenig Ablagerungen im Striatum

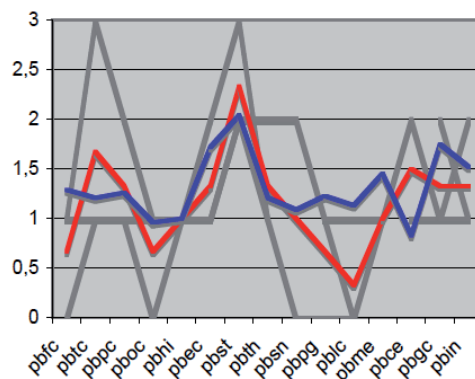
Tabelle 31: Fälle mit positiven PET-Blots und negativer Immunhistologie

	#571, #1614 und #2137	alle anderen	Signifikanz
Alter zu Beginn	60,44 (SD 16,91 Jahre)	51,92 (SD 13,23 Jahre)	0,82
Sterbealter	61,14 (SD 16,83 Jahre)	52,96 (SD 13,14 Jahre)	0,88
Dauer	8 (SD 1,53 Monate)	12 (SD 6,12 Monate)	0,35
Genotyp	3 M/M	22 M/M, 5 M/V, 1 unb.	0,41
Geschlecht	3 Männer	9 Frauen, 19 Männer	0,24

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
A	0,67 (SD 0,58)	1,67 (SD 1,16)	1,33 (SD 0,58)	0,67 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,00)	1,33 (SD 0,58)	2,33 (SD 0,58)	1,33 (SD 0,58)	1,00 (SD 1,41)	0,67 (SD 0,58)	0,33 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,71)	1,50 (SD 0,71)	1,33 (SD 0,58)	1,33 (SD 0,58)
B	1,29 (SD 0,81)	1,21 (SD 0,83)	1,26 (SD 0,81)	0,96 (SD 0,64)	1,00 (SD 0,50)	1,72 (SD 0,79)	2,04 (SD 1,04)	1,21 (SD 0,59)	1,09 (SD 0,75)	1,23 (SD 0,61)	1,13 (SD 0,69)	1,45 (SD 0,69)	0,83 (SD 0,58)	1,75 (SD 0,72)	1,52 (SD 0,81)
Signifi- kanz	0,25	0,58	0,76	0,54	1,00	0,39	0,86	0,80	0,96	0,24	0,11	0,42	0,24	0,40	0,68

unb. = unbekannter Genotyp, A = Läsionsscores Fälle mit positiven PET-Blots und negativer Immunhistologie, B = Läsionsscores aller anderer Fälle, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 38: Fälle mit positivem PET-Blot und negativer Immunhistologie



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit positivem PET-Blot und negativer Immunhistologie, blaue Linie = Mittelwerte alle anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit positivem PET-Blot und negativer Immunhistologie

Immunhistologie

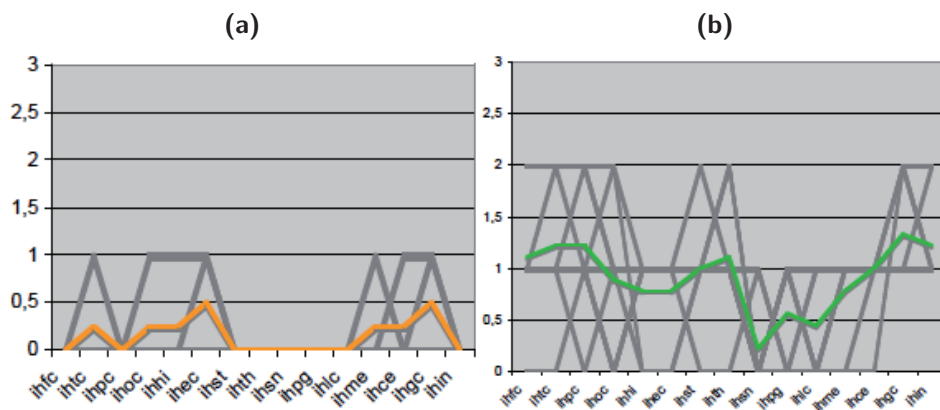
Tabelle 32: Vergleich der Fälle mit vielen Regionen mit PrP^{Sc}-Ablagerungen mit den Fällen mit wenig gefärbten Regionen

	Wenig gefärbte Regionen	Viele gefärbte Regionen	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	62,31 (SD 12,41)	42,90 (SD 15,02)	0,04
Sterbealter (in Jahren)	63,06 (SD 12,19)	44,14 (SD 15,07)	0,07
Dauer (in Monaten)	9 (SD 4,43)	15 (SD 6,15)	0,07
Genotyp	3 M/M, 1 M/V	7 M/M, 1 M/V und 1 unb.	1,00
Geschlecht	2 Frauen, 2 Männer	1 Frau, 8 Männer	0,20

	IHFC	IHTC	IHPC	IHOC	IHHI	IHEC	IHST	IHTH	IHSN	IHPG	IHLC	IHME	IHCE	IHGC	IHIN
A	0,00 (SD 0,00)	0,25 (SD 0,50)	0,00 (SD 0,00)	0,25 (SD 0,50)	0,25 (SD 0,50)	0,50 (SD 0,58)	0,00 (SD 0,00)	0,00 (SD 0,00)	0,00 (SD 0,00)	0,00 (SD 0,00)	0,00 (SD 0,00)	0,25 (SD 0,50)	0,25 (SD 0,50)	0,50 (SD 0,58)	0,00 (SD 0,00)
B	1,11 (SD 0,60)	1,22 (SD 0,67)	1,22 (SD 0,67)	0,89 (SD 0,78)	0,78 (SD 0,44)	0,78 (SD 0,44)	1,00 (SD 0,50)	1,11 (SD 0,60)	0,22 (SD 0,44)	0,56 (SD 0,53)	0,44 (SD 0,53)	0,78 (SD 0,44)	1,00 (SD 0,00)	1,33 (SD 0,50)	1,22 (SD 0,44)
Signifikanz	0,01	0,05	0,01	0,20	0,15	0,50	0,01	0,01	0,60	0,15	0,26	0,15	0,03	0,08	0,00

unb. = unbekannter Genotyp, A = Fälle mit wenig gefärbten Regionen, B = Fälle mit vielen gefärbten Regionen, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 39: Vergleich der Fälle mit wenig und mit vielen Regionen mit Ablagerungen



orangene Linie = Fälle mit wenigen gefärbten Regionen, grüne Linie = Fälle mit vielen gefärbten Regionen

Tabelle 33: Z-Scores Immunhistologie

Rnr	ZFC	ZTC	ZPC	ZOC	ZHI	ZEC	ZST	ZTH	ZSN	ZLC	ZPG	ZME	ZCE	ZGC	ZIN
142	0,76	1,87	1,74	0,75	1,01	0,58	-1	1,85	-0,43	1,47	1,28	0,91	-0,98	-	1,85
158	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	0,58	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	0,98	0,37	-1,11
277	-0,82	-	-0,82	-	-	-	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	-	-
278	-	-0,91	-0,82	-	-0,95	-1,03	-1	-0,85	-	-	-	-1,06	-0,98	-	-
301	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	1,02	0,58	-1	-	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	-	-
361	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	2,18	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-	-	-	-1,11
373	0,76	0,48	0,46	-	-0,95	0,58	0,75	-0,85	-0,43	-0,65	1,28	0,91	-0,98	0,37	0,37
557	0,76	0,48	0,46	0,75	-	-	-	0,50	-	1,47	-	-	0,98	0,37	-
571	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	-1,03	-	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-	-0,98	-1,11	-1,11
590	-0,82	-0,91	-	-0,81	1,02	-1,03	-	-	-0,43	-0,65	-0,75	-	-0,98	-1,11	-
631	-0,82	-	-0,82	-0,81	-0,95	-	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	-	0,37
766	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	-1,03	0,75	-0,85	-0,43	-	-0,75	-1,06	-0,98	-1,11	-1,11
786	0,76	0,48	-0,82	0,75	-0,95	-1,03	0,75	1,85	-0,43	1,47	-0,75	0,91	0,98	0,37	0,37
856	2,34	1,87	1,74	0,75	1,02	0,58	0,75	1,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	0,98	1,85	0,37
1267	0,76	0,48	1,74	0,75	1,02	0,58	0,75	0,50	-0,43	1,47	-0,75	0,91	0,98	0,37	1,85
1270	-0,82	-0,91	-	-0,81	1,02	-1,03	0,75	0,50	2,25	-0,65	1,28	0,91	0,98	-1,11	-1,11
1379	2,34	1,87	1,74	2,31	-0,95	-1,03	0,75	0,50	-0,43	-0,65	1,28	0,91	0,98	1,85	0,37
1412	-0,82	0,48	-0,82	0,75	1,02	0,58	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	0,37	-1,11
1464	0,76	0,48	0,46	0,75	1,02	0,58	0,75	0,50	-0,43	1,47	-0,75	0,91	0,98	0,37	0,37
1485	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	0,58	0,75	-0,85	-	-0,65	1,28	0,91	-0,98	-1,11	0,37
1578	0,76	0,48	0,46	2,31	1,02	0,58	0,75	0,50	-0,43	1,47	1,28	0,91	0,98	0,37	0,37
1614	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	-1,03	-1	-0,85	-	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	-1,11	-1,11
1703	0,76	0,48	1,74	0,75	-0,95	-1,03	0,75	1,85	-	-	-	0,91	0,98	-	0,37
1739	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	-1,03	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	0,91	-0,98	-1,11	-1,11
1747	-0,82	-0,91	0,46	-0,81	1,02	0,58	0,75	0,50	-0,43	1,47	1,28	0,91	0,98	0,37	0,37
1846	-0,82	0,48	-0,82	0,75	1,02	0,58	0,75	0,50	2,25	1,47	1,28	0,91	0,98	0,37	-
1856	0,76	1,87	0,46	-0,81	1,02	0,58	-1	-0,85	2,25	-0,65	-0,75	-1,06	0,98	0,37	0,37
2007	0,76	0,48	0,46	0,75	1,02	2,18	0,75	-	-0,43	-	1,28	-1,06	-	0,37	0,37
2054	0,76	0,48	0,46	-0,81	1,02	0,58	2,49	0,50	2,25	-0,65	1,28	0,91	0,98	1,85	1,85
2137	-0,82	-0,91	-0,82	-0,81	-0,95	-1,03	-1	-0,85	-0,43	-0,65	-0,75	-1,06	-0,98	-1,11	-1,11
2182	-	-0,91	-	-	-0,95	-1,03	-1	-	-	-	-	-	-	-1,11	-

ZFC = Z-Score frontaler Kortex, ZTC = temporaler Kortex, ZPC = parietaler Kortex, ZOC = okzipitaler Kortex, ZHI = Hippocampus, ZEC = entorhinaler Kortex, ZST = Striatum, ZTH = Thalamus, ZSN = Substantia nigra, ZPG = zentrales Höhlengrau, ZLC = Locus coeruleus, ZME = Medulla oblongata, ZCE = Cerebellum, ZGC = Gyrus cinguli, - = Schnitt nicht vorhanden
fett = Werte außerhalb von 2 Standardabweichungen

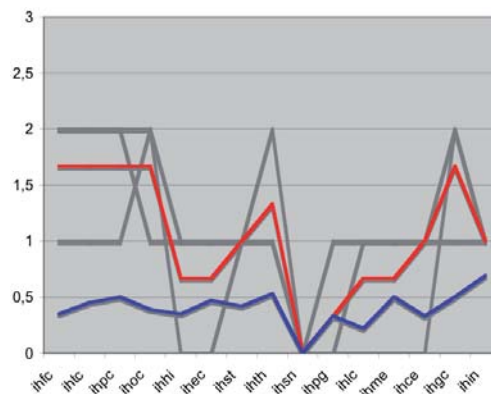
Tabelle 34: Fälle mit moderaten Ablagerungen der Immunhistologie des Neokortex

	#856, #1379 und #1578	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	45,55 (SD 9,80)	54,55 (SD 13,77)	0,53
Sterbealter (in Jahren)	47,05 (SD 0,70)	55,40 (SD 13,77)	0,74
Dauer (in Monaten)	18 (SD 6,08)	10 (SD 4,87)	0,05
Genotyp	2 M/M, 1 M/V	18 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,58
Geschlecht	3 Männer	6 Frauen, 16 Männer	0,71

	IHFC	IHTC	IHPC	IHOC	IHHI	IHEC	IHST	IHTH	IHSN	IHPG	IHLC	IHME	IHCE	IHGC	IHIN
A	1,67 (SD 0,58)	1,67 (SD 0,58)	1,67 (SD 0,58)	1,67 (SD 0,58)	0,67 (SD 0,58)	0,67 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,00)	1,33 (SD 0,58)	0,00 (SD 0,00)	0,33 (SD 0,58)	0,67 (SD 0,58)	0,67 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,00)	1,67 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,00)
B	0,35 (SD 0,49)	0,45 (SD 0,61)	0,50 (SD 0,76)	0,39 (SD 0,50)	0,35 (SD 0,49)	0,47 (SD 0,51)	0,42 (SD 0,51)	0,53 (SD 0,77)	0,00 (SD 0,00)	0,33 (SD 0,49)	0,22 (SD 0,43)	0,50 (SD 0,51)	0,33 (SD 0,48)	0,50 (SD 0,52)	0,69 (SD 0,70)
Signifikanz	0,01	0,02	0,05	0,01	0,40	0,65	0,13	0,11	1,00	1,00	0,26	0,67	0,07	0,02	0,42

unb. = unbekannter Genotyp, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied, A = Werte der Fälle mit Extremwerten im Neokortex, B = Immunhistologie Fälle ohne Extremwerte

Abbildung 40: Fälle mit moderaten Ablagerungen der Immunhistologie des Neokortex



Rote Linie = Mittelwerte der Fälle mit moderaten Ablagerungen im Neokortex, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Ablagerungen im Neokortex

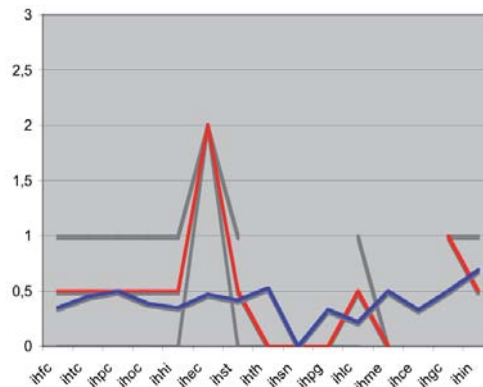
Tabelle 35: Fälle mit moderaten Ablagerungen in der Immunhistologie im entorhinalen Kortex

	#361 und #2007	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	56,04 (SD 12,08)	54,55 (SD 13,77)	0,95
Sterbealter (in Jahren)	57,42 (SD 11,31)	55,40 (SD 13,77)	0,95
Dauer (in Monaten)	17 (SD 9,19)	10 (SD 4,87)	0,21
Genotyp	1 M/M und 1 M/V	18 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,32
Geschlecht	2 Frauen	6 Frauen, 16 Männer	0,10

	IHFC	IHTC	IHPC	IHOC	IHHI	IHEC	IHST	IHTH	IHSN	IHPG	IHLC	IHME	IHCE	IHGC	IHIN
A	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	2,00 (SD 0,00)	0,50 (SD 0,71)	0,00° (SD 0,00)°	0,00 (SD 0,00)°	0,00° (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)	0,00° (SD 0,71)	- (SD 0,71)	1,00° (SD 0,71)	0,50 (SD 0,71)
B	0,35 (SD 0,49)	0,45 (SD 0,61)	0,50 (SD 0,76)	0,39 (SD 0,50)	0,35 (SD 0,49)	0,47 (SD 0,51)	0,42 (SD 0,51)	0,53 (SD 0,77)	0,00 (SD 0,00)	0,33 (SD 0,49)	0,22 (SD 0,43)	0,50 (SD 0,51)	0,33 (SD 0,48)	0,50 (SD 0,52)	0,69 (SD 0,70)
Signifi- kanz	0,78	0,87	0,87	0,85	0,78	0,01	0,86	0,70	1,00	0,74	0,59	0,53	-	0,59	0,84

unb. = unbekannter Genotyp, A = Immunhistologie Fälle mit Extremwerten im entorhinalen Kortex, B = Immunhistologie Fälle ohne Extremwerte, - = Werte nicht vorhanden, ° = Wert nur von 1 Fall vorhanden, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 41: Fälle mit moderaten Ablagerungen in der Immunhistologie im entorhinalen Kortex



Rote Linie = Mittelwerte der Fälle mit moderaten Ablagerungen im entorhinalen Kortex, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Ablagerungen im entorhinalen Kortex

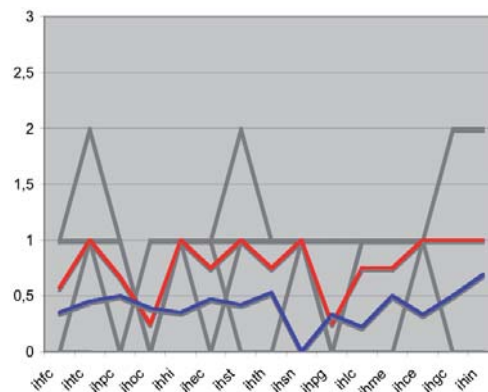
Tabelle 36: Fälle mit hohen PrP^{Sc}-Ablagerungen der Immunhistologie in der Substantia nigra

	#1270, #1846, #1856 und #2054	Fälle ohne Extremwerte	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	45,55 (SD 19,46)	54,55 (SD 13,77)	0,36
Sterbealter (in Jahren)	47,05 (Sd 19,18)	55,40 (SD 13,77)	0,31
Dauer (in Monaten)	14 (SD 6,08)	10 (SD 4,87)	0,47
Genotyp	4 M/M	18 M/M, 3 M/V und 1 unb.	0,44
Geschlecht	3 Männer, 1 Frau	6 Frauen, 16 Männer	0,42

	IHFC	IHTC	IHPC	IHOC	IHHI	IHEC	IHST	IHTH	IHSN	IHPG	IHLC	IHME	IHCE	IHGC	IHIN
A	0,57 (SD 0,58)	1,00 (SD 0,82)	0,67 (SD 0,58)	0,25 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,00)	0,75 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,81)	0,75 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,00)	0,25 (SD 0,50)	0,75 (SD 0,50)	0,75 (SD 0,50)	1,00 (SD 0,00)	1,00 (SD 0,82)	1,00 (SD 1,00)
B	0,35 (SD 0,49)	0,45 (SD 0,61)	0,50 (SD 0,76)	0,39 (SD 0,50)	0,35 (SD 0,49)	0,47 (SD 0,51)	0,42 (SD 0,51)	0,53 (SD 0,77)	0,00 (SD 0,00)	0,33 (SD 0,49)	0,22 (SD 0,43)	0,50 (SD 0,51)	0,33 (SD 0,48)	0,50 (SD 0,52)	0,69 (SD 0,70)
Signifi- kanz	0,68	0,21	0,57	0,71	0,05	0,41	0,19	0,46	0,00	0,84	0,12	0,48	0,04	0,29	0,63

unb. = unbekannter Genotyp, A = Werte Immunhistologie Fälle mit Extremwerten in der Substantia nigra, B = Werte Immunhistologie Fälle ohne Extremwerte, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Abbildung 42: Fälle mit hohen PrP^{Sc}-Ablagerungen in der Immunhistologie in der Substantia nigra



Rote Linie = Mittelwerte Fälle mit viel Ablagerungen in der Substantia nigra, blaue Linie = Mittelwerte aller anderen Fälle, graue Linien = Einzelprofile Fälle mit viel Ablagerungen in der Substantia nigra

Vergleich der Methoden

Tabelle 37: Korrelation der Methoden PET-Blot und Immunhistologie mit den histopathologischen Schäden

	FC	TC	PC	OC	HI	EC	ST	TH	SN	PG	LC	ME	CE	GC	IN
A	0,15	0,68	0,09	0,78	0,77	0,01 K = 0,48	0,06	0,32	0,04 K = - 0,44	0,48	0,41	0,71	0,42	0,77	0,58
B	0,18	0,13	0,85	0,41	0,22	0,01 K = 0,46	0,63	0,29	0,70	0,92	0,55	0,70	0,74	0,06	0,70

A = Korrelation PET-Blot mit Histopathologie, B = Korrelation Immunhistologie mit Histopathologie, K = Korrelationskoeffizient, gelb unterlegt = signifikanter Unterschied

Ausschluß von Kopathologie

Tabelle 38: Übersicht Fälle mit Kopathologie

Rnr	AT- 8	α - Synuklein LC	α - Synuklein SN	Hypoxie HI
142	-	0	0	0
158	0	-	0	0
277	-	0	0	0
278	-	-	-	0
301	Braak & Braak I	-	-	0
361	Braak & Braak II	-	0	0
373	Braak & Braak II	-	-	0
557	Braak & Braak II	-	-	0
571	Braak & Braak II	0	0	0
590	0	0	0	0
631	Braak & Braak I	0	0	0
766	Braak & Braak II	-	0	0
786	0	0	0	0
856	Braak & Braak I	0	0	0
1267	0	-	0	0
1270	0	0	0	2
1379	0	0	0	0
1412	0	0	-	0
1464	0	0	0	0
1485	0	0	-	0
1578	0	0	0	0
1614	-	0	0	1
1703	Braak & Braak III	0	0	0
1739	0	0	0	0
1747	0	0	0	0
1846	0	0	0	0
1856	0	0	0	0
2007	Braak & Braak I	0	0	0
2054	0	0	0	0
2137	0	0	0	0
2182	0	0	0	0

AT-8 = Marker für Alzheimer- Plaques, α -Synuklein LC = α -Synuklein- Ablagerungen im Locus coeruleus, α -Synuklein SN = α -Synuklein-Ablagerungen in der Substantia nigra, Hypoxie HI = hypoxischer Hirnschaden im Hippocampus, Braak & Braak = Stadien der Alzheimer- Erkrankung, 0 = keine Pathologie, 1 = leichte Pathologie, 2 = mittelgradige Pathologie, - = Schnitt nicht vorhanden

Tabelle 39: Fälle mit Kopathologie

	Tangles	keine Tangles	Signifikanz
Alter zu Beginn (in Jahren)	58,49 (SD 8,10 Jahre)	49,26 (SD 16,66 Jahre)	0,18 *
Sterbealter (in Jahren)	59,46 (SD 8,00 Jahre)	50,27 (SD 16,54 Jahre)	0,22 *
Dauer (in Monaten)	12 (SD 5,61 Monate)	12 (SD 6,80 Monate)	0,73 *
Genotyp	7 M/M, 2 M/V	13 M/M, 3 M/V, 1 unb.	0,20 **
Geschlecht	4 Frauen, 5 Männer	2 Frauen, 15 Männer	0,19 **

unb. = unbekannter Genotyp

	LSFC	LSTC	LSPC	LSOC	LSHI	LSEC	LSST	LSTH	LSSN	LSPG	LSLC	LSME	LSCE	LSGC	LSIN
LS 1	0,93 (SD 0,44)	1,07 (SD 0,49)	0,78 (SD 0,44)	0,25 (SD 0,34)	0,25 (SD 0,34)	1,38 (SD 0,58)	0,21 (SD 0,25)	2,00 (SD 0,19)	0,62 (SD 0,41)	1,19 (SD 0,47)	0,94 (SD 0,71)	1,17 (SD 0,35)	0,12 (SD 0,17)	0,72 (SD 0,25)	1,09 (SD 0,42)
LS 2	0,92 (SD 0,48)	0,86 (SD 0,53)	0,93 (SD 0,49)	0,52 (SD 0,64)	0,25 (SD 0,32)	1,02 (SD 0,58)	0,62 (SD 0,65)	1,77 (SD 0,56)	0,76 (SD 0,39)	1,21 (SD 0,38)	0,67 (SD 0,41)	1,58 (SD 0,56)	0,43 (SD 0,39)	0,85 (SD 0,36)	0,80 (SD 0,45)
Signifi kanz	0,52	0,37	0,56	0,38	0,98	0,22	0,17	0,41	0,49	0,74	0,44	0,24	0,07	0,49	0,24

LS 1 = Läsionscores Fälle mit Kopathologie, LS 2 = Läsionscores alle anderen Fälle, gelb unterlegt = signifikant

	PBFC	PBTC	PBPC	PBOC	PBHI	PBEC	PBST	PBTH	PBSN	PBPG	PBLC	PBME	PBCE	PBGC	PBIN
PB 1	1,38 (SD 0,74)	1,63 (SD 0,74)	1,37 (SD 0,74)	1,00 (SD 0,54)	0,88 (SD 0,35)	1,63 (SD 0,52)	2,43 (SD 1,13)	1,25 (SD 0,71)	1,17 (SD 0,41)	1,13 (SD 0,64)	1,13 (SD 0,84)	1,60 (SD 0,55)	0,86 (SD 0,38)	1,86 (SD 0,69)	2,00 (SD 0,63)
PB 2	1,25 (SD 0,86)	1,25 (SD 0,86)	1,27 (SD 0,88)	0,94 (SD 0,68)	1,06 (SD 0,44)	1,81 (SD 0,75)	2,13 (SD 0,89)	1,25 (SD 0,58)	1,13 (SD 0,83)	1,29 (SD 0,61)	1,07 (SD 0,59)	1,46 (SD 0,66)	1,00 (SD 0,63)	1,57 (SD 0,76)	1,40 (SD 0,74)
Signifi kanz	0,88	0,29	0,78	0,83	0,53	0,49	0,31	0,98	0,97	0,62	0,82	0,63	0,67	0,40	0,11

PB 1 = PET-Blots Fälle mit Kopathologie, PB 2 = PET-Blots alle anderen Fälle

	IHFC	IHTC	IHPC	IHOC	IHHI	IHEC	IHST	IHTH	IHSN	IHPG	IHLC	IHME	IHCE	IHGC	IHIN
IH 1	0,67 (SD 0,71)	0,67 (SD 0,71)	0,78 (SD 0,83)	0,50 (SD 0,54)	0,38 (SD 0,52)	0,88 (SD 0,84)	0,71 (SD 0,95)	0,71 (SD 0,95)	0,00 (SD 0,00)	0,17 (SD 0,41)	0,29 (SD 0,49)	0,33 (SD 0,52)	0,43 (SD 0,54)	0,83 (SD 0,75)	0,57 (SD 0,54)
IH 2	0,56 (SD 0,63)	0,76 (SD 0,75)	0,79 (SD 0,80)	0,63 (SD 0,72)	0,65 (SD 0,49)	0,59 (SD 0,51)	0,69 (SD 0,60)	0,80 (SD 0,68)	0,27 (SD 0,46)	0,44 (SD 0,51)	0,50 (SD 0,52)	0,80 (SD 0,41)	0,63 (SD 0,50)	0,75 (SD 0,68)	0,93 (SD 0,73)
Signifi kanz	0,76	0,79	0,98	0,83	0,29	0,48	0,87	0,73	0,33	0,37	0,45	0,11	0,49	0,86	0,36

IH 1 = Immunhistologie Fälle mit Kopathologie, IH 2 = Immunhistologie alle anderen Fälle

Danksagung

Hiermit möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Kretzschmar für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und bei Frau Dr. Roeber für die Betreuung während meiner Promotion bedanken. Weiterhin danke ich Frau Henn, Frau Jung, Frau Kwiatkowski und Herrn Schmidt für deren Unterstützung.

Literaturverzeichnis

- [1] **Harris, D.A.:** *Cellular biology of prion diseases*; Clin Microbiol Rev, 1999, 12(3); p. 429-44
- [2] **Parchi, P. et al.:** *Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects*; Ann Neurol, 1999, 46(2); p. 224-33
- [3] **Giese, A. and H.A. Kretzschmar:** *Prion-induced neuronal damage—the mechanisms of neuronal destruction in the subacute spongiform encephalopathies*; Curr Top Microbiol Immunol, 2001. 253; p. 203-17.
- [4] **Prusiner, S.B.:** *Molecular biology and pathogenesis of prion diseases*; Trends Biochem Sci, 1996. 21(12); p. 482-7.
- [5] **Collins, S., C.A. McLean, and C.L. Masters:** *Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies*; J Clin Neurosci, 2001. 8(5); p. 387-97.
- [6] **Rezaie, P. and P.L. Lantos:** *Microglia and the pathogenesis of spongiform encephalopathies*; Brain Res Brain Res Rev, 2001, 35(1); p. 55-72
- [7] **Brown, D.R., B. Schmidt, and H.A. Kretzschmar:** *Role of microglia and host prion protein in neurotoxicity of a prion protein fragment*; Nature, 1996, 380(6572); p. 345-7
- [8] **Kretzschmar, H.:** *Prionen und Prionkrankheiten, Die Pathologie und Genetik der Prionkrankheiten beim Menschen*; 2001; p. 209 - 224
- [9] **Kawasaki, K., et al:** *Thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease or lethal insomnia? Report of a sporadic case with normal prion protein genotype*; Acta Neuropathol, 1997, 93(3); p. 317-22
- [10] **Parchi, P., et al.:** *A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia*; Neurology, 1999, 52(9); p. 1757-63
- [11] **Gambetti, P., et al.:** *Sporadic and familial CJD: classification and characterisation*; Br Med Bull, 2003, 66; p. 213-39
- [12] **Bueler, H., et al.:** *Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein*; Nature, 1992, 356(6370); p. 577-82

- [13] **Petersen, R.B., et al.:** *Effect of the D178N mutation and the codon 129 polymorphism on the metabolism of the prion protein*; J Biol Chem, 1996, 271(21); p. 12661-8
- [14] **Rudd, P.M., et al.:** *Prion glycoprotein: structure, dynamics, and roles for the sugars*; Biochemistry, 2001, 40(13); p. 3759-66
- [15] **Nishida, N., et al.:** *Prion protein is necessary for latent learning and long-term memory retention*; Cell Mol Neurobiol, 1997, 17(5); p. 537-45.
- [16] **Moya, K.L., et al.:** *Immunolocalization of the cellular prion protein in normal brain*; Microsc Res Tech, 2000, 50(1); p. 58-65
- [17] **Kretzschmar, H.A., et al.:** *Function of PrP(C) as a copper-binding protein at the synapse*; Arch Virol Suppl, 2000(16); p. 239-49.
- [18] **Brown, D.R., et al.:** *Prion protein-deficient cells show altered response to oxidative stress due to decreased SOD-1 activity*; Exp Neurol, 1997, 146(1); p. 104-12
- [19] **Bounhar, Y., et al.:** *Prion protein protects human neurons against Bax-mediated apoptosis*; J Biol Chem, 2001, 276(42); p. 39145-9
- [20] **Shyu, W.C., et al.:** *Overexpression of PrPC by adenovirus-mediated gene targeting reduces ischemic injury in a stroke rat model*; J Neurosci, 2005, 25(39): p. 8967-77
- [21] **Rossi, L., et al.:** *Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases associated with copper imbalance*; Neurochem Res, 2004, 29(3); p. 493-504
- [22] **Prusiner, S.B.:** Prions; Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(23); p. 13363-83
- [23] **Stefani, M. and C.M. Dobson:** *Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution*; J Mol Med, 2003, 81(11); p. 678-99
- [24] **Monaco, S., et al.:** *Cerebral amyloidoses: molecular pathways and therapeutic challenges*; Curr Med Chem, 2006, 13(16); p. 1903-13.
- [25] **Tateishi, J., et al.:** *First experimental transmission of fatal familial insomnia*; Nature, 1995, 376(6539); p. 434-5
- [26] **Montagna, P., et al.:** *Familial and sporadic fatal insomnia*; Lancet Neurol, 2003, 2(3); p. 167-76

- [27] **Zerr, I., et al.:** *Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype*; *Neurology*, 1998, 51(5); p. 1398-405
- [28] **Schenkein, J. and P. Montagna:** *Self management of fatal familial insomnia. Part 1: what is FFI?*, *MedGenMed*, 2006, 8(3); p. 65
- [29] **Montagna, P., et al.:** *Clinical features of fatal familial insomnia: phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene*; *Brain Pathol*, 1998, 8(3); p. 515-20
- [30] **Montagna, P.:** *Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology*; *Sleep Med Rev*, 2005, 9(5); p. 339-53
- [31] **Lugaresi, E., et al.:** *The pathophysiology of fatal familial insomnia*; *Brain Pathol*, 1998, 8(3); p. 521-6
- [32] **Stuzenegger, M.:** *Prionen und Prionkrankheiten, Die Klinik der Prionkrankheiten des Menschen*; 2001; p. 247 - 260
- [33] **Budka, H.:** *Fatal familial insomnia around the world. Introduction. Brain Pathol*; 1998, 8(3); p. 553
- [34] **Gambetti, P., et al.:** *Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features*; *Brain Pathol*, 1995, 5(1); p. 43-51
- [35] **Gambetti, P., et al.:** *Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases*; *Br Med Bull*, 1993, 49(4); p. 980-94
- [36] **Parchi, P., et al.:** *Molecular pathology of fatal familial insomnia*; *Brain Pathol*; 1998. 8(3), p. 539-48
- [37] **Parchi, P., S. Capellari, and P. Gambetti:** *Intracerebral distribution of the abnormal isoform of the prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal insomnia*; *Microsc Res Tech*, 2000, 50(1); p. 16-25
- [38] **Gambetti, P. and E. Lugaresi:** *Conclusions of the symposium*; *Brain Pathol*, 1998, 8(3); p. 571-5
- [39] **Julien, J., et al.:** *The French FFI cases*; *Brain Pathol*, 1998, 8(3); p. 555-8
- [40] **Almer, G., et al.:** *Fatal familial insomnia: a new Austrian family*; *Brain*, 1999, 122 (Pt 1); p. 5-16
- [41] **Parchi, P., et al.:** *Regional distribution of protease-resistant prion protein in fatal familial insomnia*; *Ann Neurol*, 1995, 38(1); p. 21-9

- [42] **Brown, P.:** *WHO Manual for surveillance of human spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt- Jakob disease*; World Health Organisation 2003, 2003
- [43] **Windl, O., et al.:** *Molecular genetics of human prion diseases in Germany*; Hum Genet, 1999, 105(3); p. 244-52
- [44] **Schulz-Schaeffer, W.J., et al.:** *The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases*; Am J Pathol, 2000, 156(1); p. 51-6
- [45] **Braak, H. and E. Braak:** *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*; Acta Neuropathol, 1991, 82(4); p. 239-59
- [46] **Velayos, J.L., M. Oliva, and F. Alfageme:** *Afferent projections to the mediodorsal and anterior thalamic nuclei in the cat. Anatomical-clinical correlations*; Brain Pathol, 1998, 8(3); p. 549-52