

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Inga Zerr, Göttingen

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbeziehung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 11. Juni 2024

Gültig bis: 10. Juni 2029

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Zerr I. et al., Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, S1-Leitlinie, 2024; in:
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik
und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

IngaZerr@med.uni-goettingen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

<http://cjd-goettingen.de/>

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Dr. Peter Hermann, Dr. Hanna Eisenberg,
Prof. Dr. Inga Zerr, Neurologische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen
- Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork

Für die österreichische Fachgesellschaft

- Prof. Dr. Jörg R. Weber, Neurologische Abteilung, Klinikum Klagenfurt
- Priv.-Doz. Dr. Ellen Gelpi, Dr. Sigrid Klotz, Prof. Dr. Romana Höftberger, Österreichisches Referenzzentrum für menschliche Prionenerkrankungen (ÖRPE), Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Für die schweizerische Fachgesellschaft

- PD Dr. Dorothee Gramatzki, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich
- Ph.D. Dr. Regina Reimann, Nationales Bestätigungslabor für humane Prionenerkrankungen (NHUP), Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich

Für die Gesellschaft der Humangenetik e. V. (GfH)

- Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum

Mitglied der betreffenden klinischen DGN-Kommission

- Prof. Dr. Thomas Skripuletz, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Federführend

- Prof. Dr. Inga Zerr, Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, Neurologische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, E-Mail: IngaZerr@med.uni-goettingen.de,
www.cjd-goettingen.de

Was gibt es Neues?

Epidemiologie

- In Deutschland sind die Zahlen der sporadischen Prionenerkrankungen in den letzten Jahren mit einer Inzidenz von etwa 2 Fällen pro Jahr pro Million Einwohner stabil (www.cjd-goettingen.de).
- In Österreich haben sich die sporadischen Prionenerkrankungen in den letzten Jahren auf höherem Niveau stabilisiert (mittlerweile zwischen 2,5 und 3 Fällen pro Million). Seit Jahren war auch ein Anstieg des mittleren Patientenalters zu beobachten; daher dürfte diese höhere Inzidenz zumindest zum Teil auf eine verbesserte Fallerfassung bei Patientinnen/Patienten im hohen Lebensalter zurückgehen.
- In der Schweiz zeigt sich ebenfalls einen Trend von 2 auf 2,5 Fälle an sporadischen Prionenerkrankungen pro Jahr in den letzten fünf Jahren. Diese Zahlen beruhen mehrheitlich auf der Anzahl RT-QuIC-positiver Fälle, da die Anzahl der Obduktionen bei Verdachtsfällen abgenommen hat. Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) betraf 178 Pat. in Großbritannien, kam aber auch in anderen Ländern vor (z.B. 28 in Frankreich, fünf in Spanien, je vier in Irland und in den USA sowie in den Niederlanden, Italien, Portugal, Kanada, Saudi-Arabien, Taiwan und Japan. Seit 2019 wurden keine neuen Fälle registriert).
(Quelle vom 24.04.2023: <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/worldfigs.pdf>)
- Anders als bei einer sporadischen CJK wurden Übertragungen der vCJK über Blut und als Folge von Laborunfällen berichtet.

Diagnostik

- Die Liquordiagnostik unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose einer CJK (Nachweis der Proteine 14-3-3, RT-QuIC zum Nachweis erhöhter Aggregationsneigung des Prionproteins (PrP)).
- Mittels eines modifizierten RT-QuIC-Assays gelingt der Nachweis des abnormen Prionproteins in der Tränenflüssigkeit. Dieser Test ist wiederholbar und frei von Komplikationen und könnte möglicherweise zum Monitoring der Krankheitsprogression in Therapiestudien eingesetzt werden.
- Die Kernspintomographie mit dem Nachweis hyperintenser Basalganglien und kortikaler Signalsteigerungen in FLAIR/DWI unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose und trägt zur frühzeitigen Identifizierung auch atypischer Fälle bei.
- Die Kenntnis des Codon-129-Genotyps des Prionprotein-Gens (*PRNP*) ist wichtig zur Bewertung der diagnostischen Zusatzuntersuchungen sowie für die Zuordnung des molekularen Subtyps der CJK.
- Genetische/familiäre Formen können mittels Sequenzierung des Prionprotein-Gens *PRNP* identifiziert werden.
- Die Autopsie erlaubt die definitive Klärung der Diagnose und die Zuordnung. Sie bleibt als Goldstandard insbesondere auch für die Labordiagnostik wichtig.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei rasch progredienten Demenzen mit neurologischer Begleitsymptomatik (Ataxie, Myoklonien, kortikale Sehstörung, Rigor, Pyramidenbahnzeichen) sollte an eine CJK gedacht werden.
- Bei Verdacht auf eine CJK sollte die Liquordiagnostik erfolgen. Dabei sind Routineliquorparameter in der Regel unauffällig (normale Zellzahl, allenfalls eine mittelgradige Schrankenfunktionsstörung, keine intrathekale Synthese von IgG, IgA oder IgM, keine oligoklonalen Banden).
Die Liquordiagnostik (14-3-3, RT-QuIC) sollte in einem spezialisierten Labor erfolgen.
- Der Nachweis abnormer Aggregationsneigung des PrP (RT-QuIC) erlaubt eine sichere laborgestützte Diagnose.
- Der Nachweis einer Reihe von Mutationen im Prionprotein-Gen (*PRNP*) ermöglicht die Diagnose einer genetischen Krankheitsform.
- Eine Kernspintomographie sollte FLAIR- und diffusionsgewichtete (DWI-)Aufnahmen enthalten, da diese die höchste Sensitivität beim Nachweis hyperintenser Signalveränderungen im Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), Thalamus und/oder Kortex haben.
- Kausale therapeutische Maßnahmen sind derzeit nicht verfügbar, Studien sind in Planung.
- Im Fall von medizinischen Eingriffen sollten die Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten beachtet werden (www.rki.de).
- Verdacht, Erkrankung und Tod sind in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig, in Österreich und in der Schweiz sind Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfälle meldepflichtig. In Österreich ist eine Obduktion bei Verdachtsfällen vorgeschrieben.

Inhalt

1	Einführung.....	7
2	Definition und Klassifikation.....	7
2.1	Begriffsdefinition	7
2.2	Klassifikation	7
3	Hygienemaßnahmen.....	11
4	Diagnostik.....	11
4.1	EEG	11
4.2	Kernspintomographie	12
4.3	Liquor cerebrospinalis.....	13
4.4	Genetik.....	14
4.5	Obduktion	14
4.6	Diagnosekriterien	14
5	Therapie	17
6	Finanzierung der Leitlinie	17
7	Methodik der Leitlinienentwicklung.....	17
7.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	17
7.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	17
7.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	17
8	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	18
	Literatur.....	19

1 Einführung

Bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) handelt es sich um eine meldepflichtige Erkrankung mit infauster Prognose. Differenzialdiagnostisch kommen einige behandelbare Erkrankungen infrage, so z.B. die autoimmun vermittelten Enzephalitiden, deshalb ist eine sorgfältige Abklärung sehr wichtig. Wichtige Hygieneaspekte betreffen den Umgang mit den Pat., Blut und Blutprodukten sowie medizinischen Instrumenten.

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

Die CJK zählt zu den Prionenerkrankungen, die bei Menschen und Tieren auftreten, neuropathologisch durch spongiforme Veränderungen, astrozytäre Gliose, Neuronenverlust und Ablagerung der abnormen Form des Prionoproteins charakterisiert sind und innerhalb der betroffenen Spezies oder auch zwischen den Spezies, z.B. Schaf/Rind oder Rind/Mensch, übertragen werden können. Ein Synonym für CJK ist übertragbare spongiforme Enzephalopathie. Die Prionenerkrankungen des Menschen kommen als sporadische (sporadische CJK [sCJK]; sporadische letale Insomnie, Synonym: sporadic fatal insomnia [SFI], variably protease-sensitive prionopathy [VPSPr]), genetische (familiäre CJK; letale familiäre Insomnie, Synonym: fatal familial insomnia [FFI], Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom [GSS]) oder übertragene (iatrogene CJK [iCJK], Variante der CJK [vCJK], „Kuru“) Form vor.

2.2 Klassifikation

Sporadische Prionenerkrankung

Die sporadische Form der CJK ist die weltweit häufigste auftretende Erkrankungsform mit einer Inzidenz von etwa ein bis zwei Fällen pro Jahr pro einer Million Einwohner (Ladogana et al., 2005). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr. Es handelt sich um eine rasch fortschreitende Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von vier bis sechs Monaten (Pocchiari et al., 1999). Klinisch stehen häufig eine rasch fortschreitende Demenz, die sich innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickelt, sowie eine progrediente Ataxie im Vordergrund; im Verlauf bilden sich extrapyramidal-motorische Störungen, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen aus. Schließlich tritt ein akinetischer Mutismus auf. Die Erkrankung kommt weltweit in ähnlicher Häufigkeit vor. Auslösende Faktoren sind nicht bekannt. Homozygotie für Methionin oder Valin am Codon 129 des *PRNP* gilt als Suszeptibilitätsfaktor (Kobayashi et al., 2015; Alperovitch et al., 1999).

Die molekulare Klassifikation der sporadischen CJK stützt sich auf den Codon-129-Genotyp des Prionprotein-Gens (homozygot für Methionin oder Valin [MM oder VV] oder heterozygot [MV]) und die biochemischen Eigenschaften des abnormen Prionoproteins (PrP^{Sc} Typ 1 oder 2, unterschiedlich nach Größe, gemessen an der Wanderungsgeschwindigkeit der unglykosylierten PrP-Bande im Immunoblot) (Parchi et al., 1999; Cali et al., 2006). Die molekularen Subtypen der Erkrankung gehen mit distinkten klinischen und neuropathologischen Phänotypen der CJK einher (Gaudino et al., 2017; Parchi et al., 2012; Gelpi et al., 2022) (Tab. 1).

Tabelle 1. (Teil 1) Phänotypische Charakteristika der molekularen CJK-Subtypen

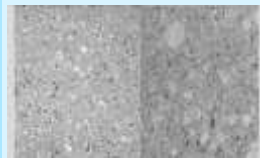
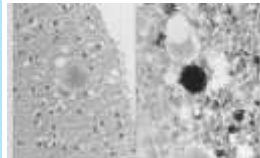
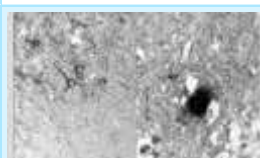
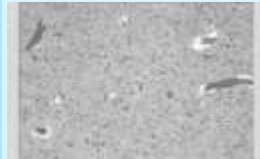
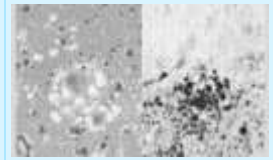
	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
häufig	MM1/MV1	Demenz, kortikale Anopsie, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer (um 4 Monate)	ausgeprägte Schädigung des okzipitalen Kortex, geringer auch Stammganglien und Kleinhirn; PrP-Ablagerungen vom synaptischen Typ	
	MV2	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer (um 18 Monate)	fokale Schädigung des Kortex tief-laminär, deutliche Schädigung der Stammganglien, Amyloid- („Kuru“)-Plaques vor allem im Kleinhirn, fokale, plaqueförmige PrP-Ablagerungen	
	VV2	Ataxie zu Beginn, Demenz spät, mittlere Krankheitsdauer (um 7 Monate)	ausgeprägte Schädigung der subkortikalen Strukturen sowie des Hirnstamms, Spongiose oft nur in den tiefen Rindenschichten, plaqueartige sowie perineuronale PrP-Ablagerungen	

Tabelle 1. (Teil 2) Phänotypische Charakteristika der molekularen CJK-Subtypen

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
selten	MM2-thalamisch (sFI)	Insomnie, Dysautonomie, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	Atrophie und Gliose des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen, Verlust der Purkinjezellen	
	MM2-kortikal	progrediente im Vordergrund stehende kognitive Störungen/Demenz innerhalb mehrerer Monate ohne weitere neurologische Auffälligkeiten	große konfluierende Vakuolen in kortikalen Regionen mit groben perivakuolären PrP-Ablagerungen	
	VV1	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidale Störungen, längere Krankheitsdauer, junges Alter	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust der kortikalen Strukturen unter Aussparung des Hirnstamms und des Zerebellums: PrP äußerst	

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und PrP-Immunhistochemie	
			schwaches synaptisches Muster	
	VM1	Demenz, Ataxie, extrapyramidale Störung, längere Krankheitsdauer, ältere Pat.	ähnlich wie VV1, fokale gröbere Deposite	
vCJK	MM2B	psychiatrisch, Dysästhesien, Ataxie, später Demenz, relativ junges Alter	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust sowie „floride PrP-Plaques“, gliale PrP-Immunreaktivität	

Genetische Prionenerkrankungen

Hierzu zählen die familiäre/genetische CJK, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die letale familiäre Insomnie (fatal familial insomnia, FFI) (Ladogana et al., 2018; Liberski & Budka, 2004). Inzwischen sind mehr als 30 pathogene Varianten im *PRNP-Gen* beschrieben. Typischerweise führt die P102L-Variante zum GSS, die D178N-Variante in Verbindung mit Methionin an Position 129 zur FFI, die E200K- und die V210I-Variante zur familiären CJK. Genetische Prionenerkrankungen sind autosomal-dominant vererbbar mit nahezu hundertprozentiger Penetranz. Der Erkrankungsgipfel kann früher als bei der sporadischen Form (um das 50. Lebensjahr) liegen, die Krankheit verläuft häufig langsamer. Das klinische Bild der Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit ist charakterisiert durch eine über mehrere Jahre langsam progrediente Gangataxie, erst im Verlauf bildet sich die Demenz aus. Bei letaler familiärer Insomnie stehen Schlafstörungen und autonome Dysregulation häufig im Vordergrund. Die familiäre CJK, die durch die E200K-Mutation verursacht wird, kann oft nicht von der sporadischen Form unterschieden werden. Eine Familienanamnese einer neurodegenerativen Erkrankung ist nur bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle erhebbar (Kovács et al., 2005).

Übertragene Formen: iatrogene CJK

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bisher nur auf iatrogenem Weg über direkten Kontakt mit infektiösem Gewebe nachgewiesen worden, z.B. über kontaminierte neurochirurgische Instrumente oder intrazerebrale EEG-Elektroden. In wenigen Fällen kam es zu einer CJK-Erkrankung nach einer Kornea-Transplantation, wobei die Kornea von einem an CJK verstorbenen Spender stammte. Die weltweit meisten Fälle gehen jedoch auf kontaminierte Dura-mater-Transplantate (die meisten Fälle in Japan) oder die intramuskuläre Gabe von vor 1985 aus Leichenhypophysen hergestellten Wachstumshormonen bei Pat. mit primärem Hypopituitarismus zurück.

Übertragene Formen: Variante der CJK

Diese Erkrankungsform wird ätiopathogenetisch mit boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) in Zusammenhang gebracht. Bisher sind weltweit mehr als 200 Erkrankungsfälle aufgetreten. Die Pat. sind deutlich jünger als bei der sporadischen CJK (Median 30 Jahre). Die Krankheitsdauer ist länger

(Median 14 Monate). Im Vordergrund stehen psychiatrische Auffälligkeiten (meist Depression oder Psychose), die über mehrere Monate ohne neurologische Auffälligkeiten verlaufen können. Später kommen schmerzhafte Dysästhesien und Gangataxie hinzu, die Demenz tritt erst spät im Verlauf auf (Will et al., 2000). Im Gegensatz zur sporadischen CJK kann das abnorme PrP auch im peripheren lymphatischen Gewebe (Appendix, Tonsillen und Lymphknoten) nachgewiesen werden. Eine Übertragung dieser Erkrankungsform über Blut wurde in Einzelfällen berichtet (Von Auer et al., 2006; Dietz et al., 2007). Eine Übersicht über die klinische Symptomatik der sporadischen CJK bzw. der Variante der CJK gibt Tabelle 2. Darüber hinaus sind Fälle einer Prionenerkrankung bei Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern von Forschungslaboren in Italien und Frankreich bekannt geworden, die im Rahmen ihrer Tätigkeit in Kontakt mit BSE kamen (Brandel et al., 2020).

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

	Variante der CJK	Sporadische CJK
medianes Todesalter	30 Jahre	65 Jahre
mediane Krankheitsdauer	14 Monate	6 Monate
Klinik bei Krankheitsbeginn	Dysästhesien, Verhaltensänderungen	Gedächtnisstörungen, Ataxie
EEG	nicht typisch	66 % PSWCs*
14-3-3-Protein-Nachweis im Liquor	selten	in 90 % positiv
PrP^{Sc} (RT-QuIC) im Liquor	selten	in 85–90 % positiv
Kernspintomographie (FLAIR und/oder DWI)	Hyperintensitäten im Thalamus, „pulvinar sign“	Hyperintensitäten im Striatum und/oder Kortex
Codon-129-Genotyp	MM, (MV)**	MM, MV, VV
neuropathologische Charakteristika	„florid plaques“ PrP	variabel, keine „florid plaques“

*PSWCs = periodic sharp and slow wave complexes

**bisher nur 1 Fall in UK

3 Hygienemaßnahmen

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten CJK-Erregers haben dazu geführt, dass das Robert Koch-Institut bereits im Jahr 1996 bzw. im Jahr 1998 „Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (Bundesgesundheitsblatt 8/96, S. 282–283) und Empfehlungen zur „Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Pat. und CJK-Verdachtsfällen“ (Bundesgesundheitsblatt 7/98, S. 279–285) erarbeitet hat. Eine aktualisierte Fassung liegt vor: „Zur Aufbereitung von Medizinprodukten unter besonderer Berücksichtigung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und ihrer Variante: Eine Betrachtung 20 Jahre nach dem Bericht der deutschen Task Force vCJK“. M. Beekes, M. Thanheiser, I. Zerr, M. Mielke. Der aktuelle Stand der Empfehlungen kann unter <http://www.rki.de> abgerufen werden.

Besonderheiten für Österreich: In Österreich gibt es vom Hygienebeirat des Bundesministeriums für Gesundheit erlassene „Richtlinien für den Schutz vor einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei invasiven Eingriffen“ (letzte Fassung vom 19. Januar 2016, <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.html>).

Besonderheiten für die Schweiz: Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/cjk.html>; letzte Aktualisierung vom 23. August 2019) hat in der Schweiz Richtlinien (Empfehlungen der Expertengruppe SwissNoso; Nationales Zentrum für Infektionsprävention; <https://www.swissnoso.ch/guidelines-publikationen/guidelines>) zur Prävention der Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erlassen (www.bag.admin.ch; letzte, überarbeitete Version 12. Januar 2016: „Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von Prionen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) bei Einsatz und Aufbereitung flexibler Endoskope in der Gastroenterologie“ (publiziert 10. Juli 2016); „Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und Wiederaufbereitung von Medizinprodukten: gegenwärtiger Stand der Wissenschaft und Empfehlungen für die Schweiz“ (publiziert 31. März 2017)).

4 Diagnostik

4.1 EEG

Bei etwa zwei Dritteln der sporadischen CJK werden periodische bi- und triphasische Komplexe nachgewiesen. Diese treten im Median zwölf Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik auf, können im Verlauf der Erkrankung wieder fehlen und sind gelegentlich durch Stimuli provozierbar. Gegebenenfalls sind wiederholte EEG-Untersuchungen angezeigt. Ein normales EEG liegt praktisch nie vor. Die diagnostischen Kriterien des EEG sind in Tab. 3 dargestellt (Steinhoff et al., 2004; Collins et al., 2006).

Tabelle 3. Diagnostische EEG-Kriterien bei der CJK

EEG-Kriterien
- periodische, sog. Sharp-Wave-Komplexe (PSWCs) - Periodizität (wichtigstes Kriterium) - Frequenz 0,5–2/s - Dauer 100–600 ms - Amplitude > 150–300 µV - generalisiert, seltener auch lateralisiert oder auch regional

4.2 Kernspintomographie

Der Nachweis uni- und bilateraler Signalanhebungen in den Stammganglien sowie im Kortex auf FLAIR- und DWI-gewichteten Aufnahmen im Sinne einer Diffusionsrestriktion gelingt in mindestens zwei Dritteln der Fälle einer sporadischen CJK, wobei die DWI der FLAIR überlegen zu sein scheint (Young et al., 2005). DWI-Veränderungen finden sich im Striatum und Kortex in 60 %, isoliert im Kortex in 30 % und isoliert im Striatum in 2 % der Fälle. Nur wenige Pat. haben ein völlig unauffälliges MRT (Beispiele siehe www.cjd-goettingen.de sowie Tabelle 4) (Zerr, Hermann et al. 2019; Shiga et al., 2004; Collins et al., 2006; Kallenberg et al., 2006; Tschampa et al., 2007, Gaudino et al., 2017).

Das Muster der Hyperintensitäten in der kortikalen und subkortikalen grauen Substanz hat nicht nur eine hohe Sensitivität und Spezifität für die CJK, sondern erlaubt auch die sichere Differenzierung von anderen Formen einer rasch progredienten Demenz wie z.B. den limbischen Enzephalopathien (Vitali et al., 2011). Die Beachtung der frühen DWI (versus FLAIR)-Hyperintensitäten mit ADC-Hypointensitäten und der Ausschluss isolierter limbischer Hyperintensitäten sind hier wichtige Spezifitätskriterien. Bei der Variante der CJK können Hyperintensitäten im posterioren Thalamus in 80 % der Fälle nachgewiesen werden (sog. pulvinar sign). Das Verteilungsmuster der kortikalen und subkortikalen Signalhyperintensitäten kann helfen, bereits klinisch die molekularen Subtypen der sporadischen CJK abzugrenzen (Tab. 4).

Tabelle 4. Verteilungsmuster der Signalalterationen im MRT bei sporadischer CJK, stratifiziert nach den molekularen Subtypen (Meissner et al., 2009)

Molekularer Subtyp	Signalsteigerung in FLAIR und/oder DWI			
	> 3 kortikale Regionen	Basalganglien	Inselkortex	Thalamus
MM1	30 %	66 %	18 %	7 %
MM2 kortikal	78 %	22 %	22 %	11 %
MV1	67 %	67 %	16 %	20 %
MV2	32 %	65 %	16 %	35 %
VV1	86 %	14 %	71 %	0 %
VV2	17 %	72 %	14 %	31 %

4.3 Liquor cerebrospinalis

Die Liquoruntersuchung bei Pat. mit einer CJK ist in den Standardparametern unauffällig, es finden sich eine normale Zellzahl, Gesamteiweiß und Glukose, nur selten lässt sich eine leichte bis mittelgradige Schrankenfunktionsstörung feststellen. Eine intrathekale Synthese von IgG, IgA oder IgM lässt sich mit der Reiber-Diagramm-Methode nicht nachweisen. Das Vorkommen oligoklonaler Banden im Liquor als Zeichen einer qualitativen IgG-Synthese ist eine absolute Rarität und sollte Anlass zu einem sorgfältigen Ausschluss einer chronisch-entzündlichen bzw. autoimmunvermittelten ZNS-Erkrankung geben. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch den Nachweis abnorm hoher Konzentrationen neuronaler und astrozytärer Proteine unterstützt werden. Hierzu gehören die Proteine 14-3-3, tau bzw. ptau-Ratio, phosphoryliertes tau, NSE, S 100b (Zerr et al., 2000a; Green et al., 2007; Sanchez-Juan et al., 2006). Die wichtigste Neuerung in diesem Bereich ist die Entwicklung einer Methode, die erlaubt, das fehlgefaltete PrP aus dem Liquor zu amplifizieren und nachfolgend zu detektieren – Real Time Quaking induced Conversion, RT-QuIC (Bongianni et al., 2017). Diese Methode ist inzwischen ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und erlaubt den Nachweis des abnorm gefalteten PrP in ca. 85 % der Erkrankten mit sporadischer CJK (Schmitz et al., 2016; McGuire et al., 2016; Cramm et al., 2016; Bongianni et al., 2016; McKenzie et al., 2022).

Die RT-QuIC zum Nachweis des abnorm gefalteten PrP ist inzwischen in die diagnostischen Kriterien eingegangen. Ein europäisches Konsortium hat einen Consensus Report der diagnostischen Leitlinien vorgelegt (Hermann et al., 2021, Watson et al., 2022. (<http://www.cjd-goettingen.de/>).

In Einzelfällen kann eine wiederholte Liquorpunktion sinnvoll sein, um die Verdachtsdiagnose einer CJK zu untermauern, da in den frühen Stadien der Erkrankung die Tests negativ ausfallen können. In der Regel kommt es bei Pat. mit einer CJK im Verlauf der Erkrankung zu einem weiteren Anstieg der Konzentration der neuronalen und astrozytären Proteine, während die Konzentrationen bei einer akuten neuronalen Schädigung anderer Genese (z.B. zerebrale Hypoxie) wieder abfallen. Die Testsensitivität steigt im späteren Krankheitsstadium für alle genannten Biomarker. Sie wird modifiziert durch Krankheitsdauer, Krankheitsstadium, Codon-129-Genotyp und Alter der Pat. (höher bei kurzem Verlauf, im späten Stadium, bei Homozygoten am Codon 129 der *PRNP* und bei Älteren) (Zerr et al., 2000b; Cramm et al., 2016). Es muss aber betont werden, dass die hohe Testsensitivität dieser Proteine nur unter der Voraussetzung normaler Liquor-Standardparameter und eines normalen Standard-MRI (ohne Nachweis einer strukturellen Pathologie wie z.B. Ischämie, Tumor oder Enzephalitis) gegeben ist.

Die hohe Empfindlichkeit der RT-QuIC-Methode ermöglicht den Nachweis des PrP^{Sc} in Tränenflüssigkeiten (Schmitz et al., 2023). Obwohl der Nachweis in 85 % der Fälle gelingt, wird dieses Verfahren nicht die Analyse der Liquorpunktion ersetzen können, da mit Letzterer auch wichtige behandelbare und differenzialdiagnostisch infrage kommende Erkrankungen ausgeschlossen werden können (Hermann et al., 2022).

4.4 Genetik

Pathogene Varianten des Prionprotein-Gens (*PRNP*) führen zu erblichen Prionenerkrankungen (siehe dort). Obwohl bei allen bekannten pathogenen Varianten ein autosomal-dominanter Erbgang vorliegt, sollte in der primären Differenzialdiagnostik eine Sequenzierung des *PRNP*-Gens auch bei unauffälliger Familienanamnese erwogen werden. Neben häufig eindeutigen Familienanamnesen treten auch De-novo-Mutationen auf. Neben den pathogenen Varianten existiert ein Polymorphismus am Codon 129 des *PRNP* (Methionin oder Valin). Dabei gilt die Homozygotie für Methionin als Suszeptibilitätsfaktor bei übertragenen CJK-Formen, der zudem auch die Inkubationszeit beeinflusst. Bei sporadischer CJK kommt MM am Codon 129 überzufällig häufig vor.

4.5 Obduktion

Die neuropathologische Untersuchung, in der Regel im Rahmen der Obduktion, sichert die definitive Diagnose. Sie ist insbesondere wichtig zur Qualitätssicherung bei divergenten Befunden; etwa bei einem negativen RT-QuIC-Befund trotz Erfüllung der Kriterien für eine wahrscheinliche sporadische CJK. Eine Obduktion bei Verdacht auf eine Prionenerkrankung entspricht jedoch mindestens einer Biosicherheitsstufe 2 und sollte deshalb in einem entsprechenden Zentrum durchgeführt werden. Anders als in Österreich ist eine Obduktion in Deutschland und der Schweiz jedoch nicht vorgeschrieben und es folgt in der Regel eine Kosten-Nutzen-Abwägung vor Obduktionen. In der Schweiz werden Obduktionen in Fällen, bei denen auch eine vCJK in Betracht zu ziehen wäre, durch das BAG finanziert.

4.6 Diagnosekriterien

Während die definitive Diagnose einer CJK eine neuropathologische Untersuchung voraussetzt, wird die klinische Diagnose einer sporadischen CJK durch den Nachweis periodischer Komplexe im EEG (periodic sharp wave complexes, PSWCs), erhöhter Konzentrationen des 14-3-3-Proteins im Liquor, positiver RT-QuIC-Reaktion im Liquor sowie hyperintenser Basalganglien bzw. kortikaler Strukturen im MRT (FLAIR und/oder DWI) untermauert (Tab. 5) (Budka et al., 1995; Zerr et al., 2009; Hermann et al., 2021). Die diagnostischen Kriterien der Variante der CJK sind in Tab. 6 aufgeführt.

Tabelle 5. Klinische Klassifikationskriterien der sporadischen CJK

Kriterien, die für eine sporadische CJK sprechen
Wahrscheinliche CJK ▪ progrediente Demenz und ▪ mindestens 2 der folgenden klinischen Erscheinungen: 1. Myoklonus 2. visuelle oder zerebelläre Symptome 3. pyramidale/extrapyramidale Störungen 4. akinetischer Mutismus ▪ sowie zumindest eine der folgenden technischen Zusatzuntersuchungen: ▪ periodische Sharp-Wave-Komplexe im EEG ▪ Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor ▪ hyperintense Basalganglien und/oder mindestens 2 kortikale Regionen (temporal – parietal – okzipital) im MRT in FLAIR und/oder DWI oder ▪ progredientes neurologisches Syndrom mit positivem RT-QuIC-Test im Liquor oder in anderen Gewebe
Mögliche CJK ▪ progrediente Demenz < 2 Jahre und ▪ 2 der oben genannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch ▪ o.g. Zusatzuntersuchungen nicht wegweisend

Tabelle 6. Diagnostische Kriterien der Variante der CJK (Heath et al., 2010)

Kriterien, die für eine Variante der CJK sprechen		
I	a)	fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung
	b)	Krankheitsdauer > 6 Monate
	c)	Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin
	d)	kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache
	e)	kein Hinweis auf familiäre Prionenerkrankung
II	a)	psychiatrische Symptome früh im Verlauf*
	b)	persistierende schmerzhaftes Dysästhesien
	c)	Ataxie
	d)	Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie
	e)	Demenz
III	a)	keine periodischen scharfen Wellen im EEG bzw. kein EEG
	b)	Signalanhebungen im posterioren Thalamus („pulvinar sign“) im MRT
IV	a)	Tonsillenbiopsie positiv**
Sicher: I a) und neuropathologische Bestätigung einer vCJK Wahrscheinlich: I und 4/5 von II und III a) und III b) oder I und IV a) Möglich: I und 4/5 von II und III a) *Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn **Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJK-typischem EEG, aber sie mag hilfreich sein in Verdachtsfällen mit klinischen Symptomen, die mit CJK vereinbar sind, ohne dass im MRT ein bilaterales „pulvinar sign“ zu sehen ist.		

5 Therapie

Für Maßnahmen, die die Prognose im Verlauf des Leidens verändern, liegen bisher nur einzelne Kasuistiken vor. Kontrollierte Studien sind selten, eine kausale Therapie ist derzeit nicht bekannt (Ludewigs et al., 2007; Collinge et al., 2009). Eine symptomatische Therapie existiert bisher nur für die CJK-typischen Myoklonien, die in der initialen Krankheitsphase gut auf Clonazepam oder Valproat ansprechen. In den letzten Jahren wurden einige Substanzen mit variablem Erfolg bei CJK eingesetzt. Für Pentosanpolysulfat (PPS) oder Quinacrin liegen Einzelfallberichte sowie Beobachtungsstudien vor, ein eindeutiger Effekt auf die Überlebenszeit ist nicht gegeben. Eine kontrollierte Doppelblindstudie mit Flupirtin ergab keine Verlängerung der Überlebenszeit, jedoch eine temporäre Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Otto et al., 2004). Einer Beobachtungsstudie zufolge verdoppelte der Einsatz von Doxycyclin die Überlebenszeit, wenn die Behandlung früh eingesetzt wurde (Varges et al., 2016). In mittleren bis späten Krankheitsstadien zeigte sich kein Effekt (Haik et al., 2014). Eine Therapie mit einem humanisierten monoklonalen Anti-PrPc-Antikörper wurde bei 6 Pat. eingesetzt. Die Behandlung erwies sich als sicher, ausreichende Konzentrationen im Liquor und im Hirngewebe wurden erreicht. Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass in Zukunft Behandlungsoptionen gefunden werden können (Mead et al., 2022).

6 Finanzierung der Leitlinie

Für die Entwicklung der Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurde keine zusätzliche Finanzierung beansprucht.

7 Methodik der Leitlinienentwicklung

7.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit Expertinnen/Experten aus der Schweiz und Österreich sowie mit der Gesellschaft der Humangenetik erarbeitet.

7.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Leitlinie basiert auf der aktuellen Datenlage und systematischen Begutachtung der wissenschaftlichen Literatur.

7.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensbildung wurde über Diskussionen via Telefon/Internet und persönliche Treffen erreicht. Diese Leitlinie ist von der Steuergruppe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

8 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal, Stand 2024, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren/Koordinatorinnen bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinatorin Frau Prof. Zerr, ihre Interessen wurden vom Editorial Office Leitlinien der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Die Relevanz der Beziehung kann allerdings gesondert innerhalb der LL-Gruppe zur Diskussion gestellt werden, sie muss nicht zwingend als „hoch“ gewertet werden.

Ein geringer Interessenkonflikt hat keinen Einfluss auf das Stimmrecht, führt jedoch zur Limitierung von Leitungsfunktionen. Ein moderater Interessenkonflikt führt zur Stimmenthaltung bei thematisch relevanten Empfehlungen (oder Doppelabstimmung) und ein hoher Interessenkonflikt schließt von der Beratung und Abstimmung aus.

Ergebnisse

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte vor, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

Literatur

1. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1673-4.
2. Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A et al. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure. *Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):83-85.
3. Aguzzi A, Brown P et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459–466
4. Cali I, Castellani R, Yuan J Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 2006; 129: 2266–2277
5. Collinge J, Gorham M, Hudson F et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334–344
6. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129: 2278–2287
7. Cramm M, Schmitz M, Karch A et al. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1896–1904
8. Dietz K, Raddatz G, Wallis J et al. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 89–96
9. Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A et al. CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurology* 2007; 14: 121–124
10. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis *Radiol Med* 2017 May;122(5):369-385.
11. Haïk S, Marcon G, Mallet A et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 150–158
12. Heath CA, Cooper SA, Murray K et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 761–770
13. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007; 130: 1350–1359
14. Hermann P, Appleby B, Brandel JP et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021 Mar;20(3):235-246.
15. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jun;18(6):363-376
16. Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H, eds. Prions in humans and animals. Berlin, New York: DeGruyter; 2007
17. Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD): Comparative analysis of MR sequences. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1459–1462

18. Kohayashi A, Teruya K, Matsuura Y et al. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol.* 2015 Aug;130(2):159-70.
19. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166–174
20. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586–1591
21. Ladogana A, Kovacs G. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 2018;153:2019-242.
22. Liberski PP, Budka H. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. Human diseases. *Folia Neuropathol* 2004; 42 (Suppl. B): 120–140
23. Ludewigs H, Zuber C, Vana K et al. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 613–630
24. McGuire LI, Poggi A, Poggiolini I et al. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: An international study. *Ann Neurol* 2016; 80: 160–165
25. McKenzie N, Piconi G, Culeux A et al. Concordance of cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion across the European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network. *Eur J Neurol.* 2022 Aug;29(8):2431-2438.
26. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol.* 2022 Apr;21(4):342-354.
27. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1994–2001
28. Otto M, Cepek L, Ratzka P et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714–718
29. Parchi P, Giese A, Capellari S et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224–233
30. Parchi P, de Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol.* 2012 Oct;124(4):517-29
31. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004; 127: 2348–2359
32. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637–643

33. Schmitz M, Cramm M, Llorens F et al. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc* 2016; 11: 2233–2242
34. Schmitz M, Silva Correia S et al. Detection of Prion Protein Seeding Activity in Tear Fluids. *N Engl J Med*. 2023 May 11;388(19):1816-1817.
35. Shiga Y, Mivazawa K, Sato S et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443–449
36. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M et al. Diagnostic value of sharp-wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 1–6
37. Tschampa HJ, Zerr I, Kallenberg K et al. Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neurorad* 2007; 28: 1114–1118
38. Varges D, Manthey H, Heinemann U et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; [Epub ahead of print]
39. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E. et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011; 76: 1711–1719.
40. Von Auer F, Burger R, Buschmann A et al. Overall blood supply strategy with regard to Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Report of the Working group Commissioned by the German Federal Ministry of Health. *Transfusion Med Hemother* 2006; 33 (Suppl. 2)
41. Watson N, Hermann P, Ladogana A, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2146319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319
42. Will RG, Zeidler M, Stewart GE et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575–582
43. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551–1562
44. Zerr I, Pocchiari M, Collins S et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000a; 55: 811–815
45. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A et al. Current clinical diagnosis of CJD: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000b; 48: 323–329
46. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659–2668
47. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659–2668
48. Zerr I, Hermann P. In: (Diener, Steinmetz, Kastrup). *Prionerkrankungen. Referenz Neurologie*. 2019, S. 596

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Friedrichstr. 88, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:

Prof. Dr. Lars Timmermann

Universitätsklinikum Marburg

Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt