proLékaře.cz | 22.8.2025

Vyšetřování proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku – klinicko-patologická korelace

Protein 14-3-3 Detection in Cerebrospinal Fluid – Clinico-Pathological Correlation

R. Matěj[1], J. Nováková[1], J. Fiala[2], F. Koukolík[2], R. Rusina[2]

[1] Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských prionových chorob při Oddělení patologie a molekulární medicíny, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

[2] Neurologická klinika IPVZ a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

✉ MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
Národní referenční laboratoř lidských prionových chorob
Oddělení patologie a molekulární medicíny
Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou
Vídeňská 800
140 59 Praha 4-Krč
e-mail: radoslav.matej@ftn.cz

Přijato k recenzi: 14. 8. 2008
Přijato do tisku: 18. 9. 2008

Souhrn

Úvod: Skupinu proteinu 14-3-3 tvoří sedm izotypových signálních molekul, jejichž přesná funkce však doposud není známa zcela jednoznačně. Nález ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v cerebrospinálním likvoru je jedním z hlavních paraklinických diagnostických markerů sporadické formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (sCJN). Jedná se o marker nespecifický, jehož senzitivita a specificita je výrazně ovlivněna technikou a načasováním odběru a zejména indikací vyšetření. *Metodika:* Průkaz proteinu 14-3-3 byl prováděn standardizovanou metodou western blot s chemiluminiscenční detekcí ß-podjednotky ve vzorku likvoru pacientů s podezřením na CJN. *Výsledky:* Z celkového počtu 280 likvorových vzorků bylo 57 pozitivních v průkazu proteinu 14-3-3 a 20 nálezů bylo pozitivních hraničně/slabě. Ze všech pacientů (275), od nichž byl vzorek získán, bylo neuropatologicky vyšetřeno 62 (22 %). Ve 25 případech pozitivity proteinu 14-3-3 v likvoru a u šesti hraničních nálezů autopsie potvrdila prionové onemocnění typu CJN. V 18 případech později hodnocených jako prokázaná CJN bylo vyšetření proteinu 14-3-3 negativní. Ve dvou případech pozitivity a dvou případech hraniční pozitivity bylo neuropatologicky nalezeno jiné než prionové onemocnění. *Závěr:* Naše výsledky odpovídají literárním údajům o rozporuplnosti stanovování ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru. V porovnání s recentními publikacemi je senzitivita a specificita průkazu proteinu 14-3-3 v likvoru pro diagnózu CJN v našem souboru významně nižší, což může být ovlivněno menším počtem vyšetřených pacientů. Průkaz proteinu 14-3-3 v likvoru je dle doporučení WHO jednou z podmínek pro klinickou diagnózu CJN. Vzhledem k jeho relativně nízké specificitě je však důležité pozitivní výsledek hodnotit s rezervou a vždy s přihlédnutím k celkovému klinickému kontextu u daného pacienta.

Abstract

Introduction: The 14-3-3 – protein group is formed by seven isotope signal molecules. The exact function of these molecules is not known yet. Detection of the ß-subunit of the 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid is one of the most important paraclinical markers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) diagnostic procedure. This marker is not specific and its specificity and sensitivity are influenced by the timing and technical aspects of sampling and especially by proper indication. *Methods:* Protein 14-3-3 detection was performed by a standardized method using western blot with chemoluminiscent detection of ß-subunit in cerebrospinal fluid samples from patients with clinical suspection of CJD. *Results:* 57 cerebrospinal fluid samples were 14-3-3 – positive and 20 were weakly positive from all 280 samples in total. From the total number (275) of patients, 62 were examined neuropathologically (22 %) post mortem. In 25 cases and in six weakly positive cases of 14-3-3 positivity, prion disease of CJD type was proven on autopsy. In other 18 CJD autopsy proved cases, nevertheless, the 14-3-3 protein was evaluated as negative. In two cases of 14-3-3 positivity and in two weakly positive cases a different neuropathological substrate than prion disease was found. *Conclusion:* Our results correspond to previously published data, where a predictive value in ß-subunit of protein 14-3-3 detection in CSF is discussed. In comparison to recent publications both sensitivity and specificity of 14-3-3 protein detection for CJD diagnosis is significantly lower in our patient group. This observation can be influenced by our small patient group. Nevertheless, a positive finding of protein 14-3-3 in the cerebrospinal fluid is one of the requirements for CJD diagnosis according to WHO diagnostic criteria. Because of its relatively low specificity it is important to consider the relevance of 14-3-3 positive test in each particular clinical case.

Klíčová slova

protein 14-3-3 – prionová onemocnění – Creutzfeldtova-Jakobova nemoc – neuropatologie – diagnostika

Key words

14-3-3 protein – prion disease – Creutzfeldt–Jakob disease – neuropathology – diagnostics

proLékaře.cz | 22.8.2025

Úvod

Prionová onemocnění jsou skupinou neurodegenerativních nemocí postihujících zvířata i člověka. Pojem prion vytvořil roku 1982 Prusiner a označoval jím „malé bílkovinné infekční částice, které jsou odolné vůči inaktivaci postupy, jež mění nukleové kyseliny". Nejčastějším prionovým onemocněním je sporadická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (sCJN). Další formy (familiární CJN, iatrogenní CJN – nověji označovaná jako náhodně přenesená CJN, nová varianta CJN, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom, fatální familiární insomnie a kuru) tvoří odhadem méně než 10 % případů prionových onemocnění u člověka.

Protein 14-3-3 byl poprvé popsán Moorem a Pertezem v roce 1967 [1] jako významná kyselá frakce mozkových proteinů. Skupinu proteinu 14-3-3 tvoří sedm izotypových signálních molekul (beta, gama, delta, ypsilon, éta, sigma, zeta a tau) vyskytujících se ve všech eukaryotických buňkách. Tyto proteiny se účastní mnoha klíčových fyziologických pochodů zejména v CNS [2], jejich přesná funkce však doposud není jednoznačně známa. Předpokládá se účast v regulačních mechanizmech buněčného cyklu [3] a modulaci některých onkogenů [4]. Název 14-3-3 odpovídá frakčnímu číslu této proteinové molekuly v rámci systematického třídění mozkových proteinů pomocí chromatografických metodik. O důležitosti tohoto proteinu vypovídá fakt, že tvoří celé 1 % proteinů mozku [2].

Přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku je v současnosti považována za jeden z hlavních paraklinických diagnostických markerů sporadické formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci a je součástí diagnostických kritérií (tab. 1).

Platná WHO kritéria pro diagnózu sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci [5] definují následující tři úrovně diagnostické pravděpodobnosti: možnou, pravděpodobnou a prokázanou (jistou) sCJD (tab. 1).

Z uvedených kritérií vyplývá klíčová role proteinu 14-3-3 (vedle typických EEG projevů) pro zařazení pacienta s podezřením na sCJN do kategorie **pravděpodobná** sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, se všemi dalšími důsledky, které z toho vyplývají (infaustní prognóza, absence kauzální terapie, povinné hlášení hygienickému dozoru).

Na druhou stranu je nezbytné zdůraznit, že protein 14-3-3 je nespecifickým markerem neuronálního rozpadu, jehož senzitivita a specificita je navíc výrazně ovlivněna technikou odběru a indikací vyšetření [6,7]. Protein 14-3-3 bývá prokazatelný u řady neurologických onemocnění spojených s významnou parenchymovou lézí různé etiologie. Jeho zvýšené hladiny v mozkomíšním moku byly opakovaně popisovány u širokého spektra neurologických onemocnění. Typické jsou vysoké hladiny u mozkových hemoragií, tumorů CNS, encefalitid, rozsáhlejších ischemií mozkové tkáně, ale přítomnost proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku byla popsána i u paraneoplastického syndromu [8], transverzální myelitidy [9], Hashimotovy encefalitidy [10] a roztroušené sklerózy mozkomíšní [11,12].

Cílem naší studie je určit míru shody mezi pozitivitou proteinu 14-3-3 v likvoru a následnou neuropatologickou verifikací prionového onemocnění u pacientů s klinickým podezřením na CJN.

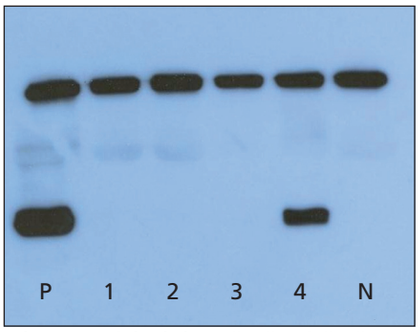
Tab. 1. Diagnostická kritéria WHO pro sporadickou Creutzfeldtovu–Jakobovu nemoc z roku 2002 (upraveno).

Diagnostická kritéria sporadické formy Creutzfeldtovy–Jakobovy nemoci dle WHO

Možná sCJN:
Demence s rychlým průběhem nepřesahujícím dva roky a nejméně dva další příznaky z následujícího výběru:
- myoklonie
- zrakové projevy, mozečková ataxie, nystagmus
- pyramidové příznaky, extrapyramidový syndrom
- kinetický mutizmus

Pravděpodobná sCJN:
Možná sCJN a pozitivní nález proteinu 14–3–3 v likvoru, nebo
Možná sCJN a typické EEG projevy (obraz generalizovaných trifázických nebo polyfázických vln, které se periodicky opakují v intervalech 0,5–2 s, trvají 100–300 ms)

Jistá (prokázaná) sCJN:
Neurohistologické vyšetření doplněné imunohistochemickými metodami a metodou westernblot, které ověřují přítomnost prionů v mozkové tkáni



Obr. 1. Výsledek vyšetření čtyř CSF na přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3. P: pozitivní kontrola, N: negativní kontrola; 1–3: negativní vzorky, 4: pozitivní vzorek.

Metodika

Ke stanovení proteinu 14-3-3 bylo použito malé množství likvoru odebraného v rámci standardního diagnostického postupu pacientům s klinickým podezřením na prionové onemocnění odpovídajícím kritériím WHO pro možnou sCJN (tab. 1). Lumbální punkce byla provedena vsedě, u nespolupracujících nebo nepohyblivých pacientů vleže. Pacienti podepsali informovaný souhlas. Pokud toho nebyli schopni, bylo vyšetření realizováno s písemným souhlasem nejbližších příbuzných. Kromě toho byly vyšetřeny vzorky likvorů od pacientů s podezřením na prionové onemocnění

proLékaře.cz | 22.8.2025

z ostatních pracovišť celé České republiky. Všechny odebrané vzorky byly vyšetřovány v Národní referenční laboratoři pro diagnostiku lidských prionových onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny FTNsP v Praze.

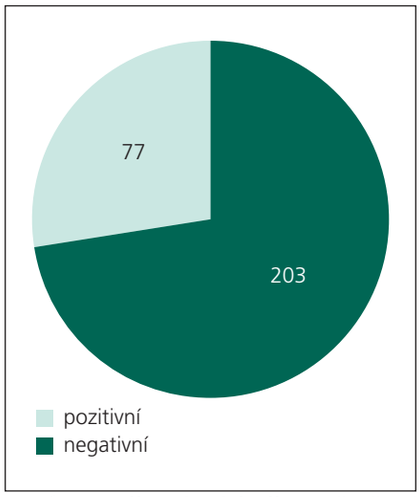
Dle standardizovaného protokolu bylo separováno 30 µl mozkomíšního moku metodou elektroforézy v polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsíranu sodného (SDS-PAGE) a posléze blokováno na nitrocelulózovou membránu. Po blokaci nespecifických vazeb byla detekována ß-podjednotka proteinu 14-3-3 polyklonální králičí protilátkou (Santa Cruz Biotechnology, USA) v ředění 1 : 2 000. Jako sekundární detekční protilátka byla užita kozí protikráličí protilátka značená křenovou peroxidázou (Santa Cruz Biotechnology, USA) v ředění 1 : 2 000. K chemiluminiscenční detekci byl použit kit ECL+ (GE Healthcare), obr. 1.

Neuropatologická verifikace zemřelých s podezřením na prionové onemocnění probíhá v Národní referenční laboratoři pro diagnostiku lidských prionových onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny FTNsP v Praze za dodržení platných bezpečnostních hygienicko-epidemiologických opatření. Po čtyřtýdenní fixaci je mozková tkáň detailně neuropatologicky vyšetřena i za užití speciálních metodik. Definitivní průkaz prionového onemocnění se kromě charakteristického neurohistologického obrazu opírá o imunohistochemický průkaz patogenního prionového proteinu nepřímou imunohistochemií. Po vyloučení prionového onemocnění je cíleně pátráno po jiných neuropatologických entitách, které mohly být podkladem klinického obrazu pacienta.

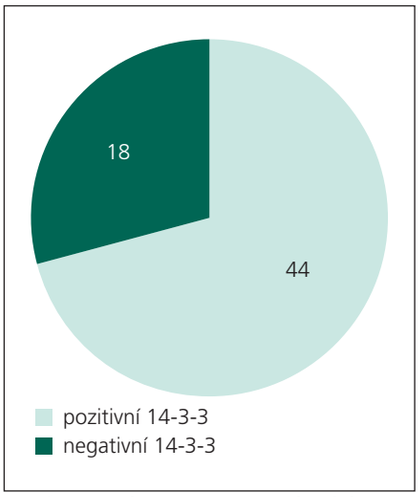
Výsledky

Celkem bylo odebráno 280 vzorků likvoru (u 275 pacientů) ke stanovení proteinu 14-3-3 (graf 1). Z toho bylo 203 výsledků negativních; v 77 případech byla nalezena ß-podjednotka proteinu 14-3-3 (57 vzorků bylo pozitivních silně a 20 pozitivních hraničně/slabě).

Máme k dispozici skupinu 62 pacientů (22,5 % z 275 pacientů), u nichž byl



Graf 1. Celkové výsledky vyšetření 14-3-3 proteinu. Z celkového počtu 280 vyšetřených mozkomíšních moků bylo 203 negativních a 77 pozitivních v průkazu ß-podjednotky proteinu 14-3-3.



Graf 2. Soubor neuropatologicky verifikovaných pacientů. Celkem byl neuropatologicky ověřen soubor 62 vyšetřených případů, u kterých byla testována přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku. V tomto souboru bylo 71 % případů pozitivních na přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3 (a).

v rámci diagnostického procesu odebrán likvor ke stanovení proteinu 14-3-3 a po úmrtí provedena autopsie, která definitivně potvrdila nebo vyloučila diagnózu CJN. Tento postup umožnil porovnat pozitivitu či negativitu proteinu 14-3-3 v likvoru na jedné straně a neuropatologickou diagnózu prionového onemocnění na straně druhé.

Z klinického pohledu – v případě, že byla splněna WHO diagnostická kritéria pro možnou sCJD (graf 1–2) – bylo následné vyšetření likvoru negativní v 18 případech z 62 postmortálně vyšetřených pacientů (29 %). Protein 14-3-3 byl zastižen ve vzorku likvoru od zbývajících 44 pacientů (71 %) – z toho ve 31 případech (25 silně pozitivních a šest hraničních nálezů) byla následně neuropatologicky prokázána jistá CJN (graf 2).

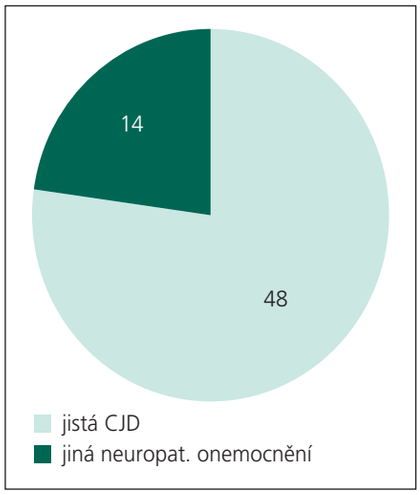
Důležité je zjištění, že ve zbývajících pěti případech nálezu 14-3-3 v likvoru (ve dvou případech pozitivity výrazné a ve třech případech hraniční) nebylo prokázáno prionové onemocnění (!). Neuropatologické vyšetření nalezlo ischemické postižení mozku typu subkortikální vaskulární demence, Alzheimerovu nemoc, následky abúzu alkoholu, frontotemporální lobární degeneraci s ubikvitin pozitivními inkluzemi (FTLD-U) a u jednoho případu nebyla definitivní diagnóza stanovena (prozatímní diagnóza je demence bez histopatologického obrazu), nicméně prionové onemocnění bylo jednoznačně vyloučeno.

Z neuropatologického pohledu (grafy 3–5) byla diagnóza CJN potvrzena ve 48 mozkových tkáních z 62 pitvaných (77,4 %, graf 3), u ostatních 14 zemřelých (22,6 %) bylo při autopsii nalezeno jiné než prionové onemocnění (graf 4). Z těchto zmiňovaných 48 neuropatologicky prokázaných případů CJD byl protein 14-3-3 nalezen v likvoru 31 pacientů (64,5 %), zatímco v 17 případech prokázán nebyl (35,5 %, graf 5). U dvou z těchto negativních případů jsme následně stanovení ß-podjednotky proteinu 14-3-3 zopakovali z postmortálního odběru likvoru a tento výsledek pak byl pozitivní.

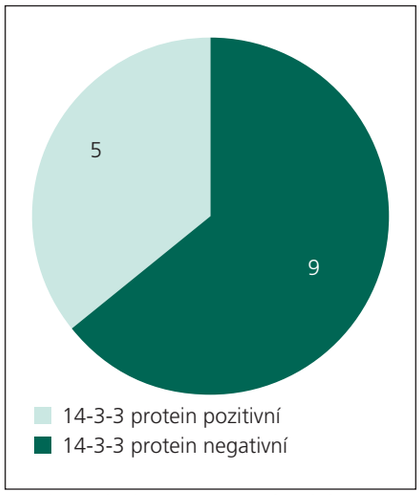
Závěr a diskuze

Protein 14-3-3 je nespecifickým markerem neuronálního rozpadu, který bývá prokazatelný u řady neurologických onemocnění spojených s rozsáh-

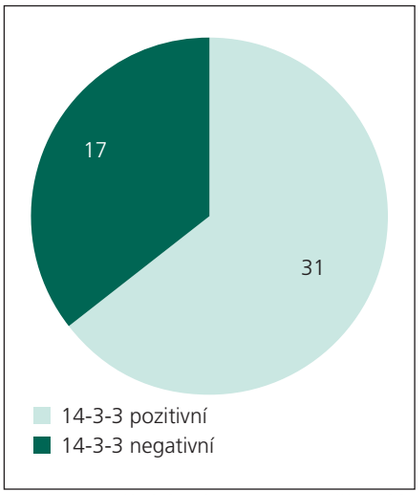
proLékaře.cz | 22.8.2025



Graf 3. Soubor neuropatologicky verifikovaných pacientů. 77,4 % neuropatologicky vyšetřených případů bylo diagnostikováno jako jistá CJN, ve 14 případech byla diagnóza jisté CJN zamítnuta a bylo nalezeno jiné onemocnění.



Graf 4. Jiná neuropatologická onemocnění (14). 5 ze 14 neuropatologicky zamítnutých případů CJN mělo pozitivní výsledek přítomnosti ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru.



Graf 5. Definitivní CJD – 48 případů. Z neuropatologicky ověřených případů jisté CJN mělo 70 % pozitivní výsledek přítomnosti ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru.

lejší parenchymovou lézí (od hemoragií přes tumory po encefalitidy nebo i rozsáhlejší ischemie) [2,13]. Jeho stanovení má praktický význam pouze v kontextu rychle progredující demence s neurologickými příznaky, a to k potvrzení klinického podezření na CJN dle kritérií WHO, které pak vede k zařazení do kategorie „pravděpodobná sCJN".

Senzitivita i specificita tohoto vyšetření je poměrně široce rozebírána v literatuře, přesto patří v současnosti do standardního vyšetřovacího postupu CJN dle doporučení WHO (tab. 1).

U ostatních neurodegenerativních onemocnění (od Alzheimerovy nemoci přes frontotemporální demenci po demence s Lewyho tělísky) se předpokládá, že dochází k neuronálnímu rozpadu příliš pozvolně na to, aby bylo možno detekovat přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru. Naproti tomu v případě CJN je rychlost progrese onemocnění a s tím spojený zánik neuronů natolik intenzivní, že zvýšené množství uvolněného proteinu 14-3-3 lze detekovat v likvoru [14].

Naše výsledky přispívají k řadě recentních literárních údajů o významu stanovování ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku [15–18]. V porovnání s některými publikacemi založenými na velkých souborech je senzitivita a specificita tohoto vyšetření v rámci diferenciální diagnózy CJN v našem souboru významně nižší a odpovídá tak publikacím zejména amerických autorů [15]. Celkově nejsou názory i přes řadu provedených studií jednotné, a tak naše výsledky přispívají k širší diskuzi na toto téma.

Výsledky publikovaných prací mohou být ovlivněny velikostí souborů, ale nepochybně se na nich podílejí i další vlivy, z nichž nejpodstatnější jsou: 1. do publikovaných souborů bývají zařazeny i případy definitivně neuropatologicky neověřené (klinické stadium „probable", tab. 1); 2. přítomnost ß-podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru se v průběhu vývoje onemocnění mění, a tedy může záležet i na „načasování" odběru CSF. Tuto skutečnost dokládá i příklad dvou našich pacientů s neuropatologicky jistou CJN, u nichž stanovení 14-3-3 v likvoru vyšlo negativně, a pak následně byl protein prokázán v postmortálně odebraném likvoru.

Průkaz proteinu 14-3-3 v likvoru je dle doporučení WHO jednou z podmínek pro klinickou diagnózu pravděpodobné sCJN. Vzhledem k jeho relativně nízké specificitě je však důležité pozitivní výsledek hodnotit s rezervou a vždy s přihlédnutím k celkovému klinickému kontextu u daného pacienta.

Další možností zlepšení paraklinických testů v rámci diagnostiky CJN přináší stanovování jiných markerů v likvoru. V minulosti byly testovány nejrůznější proteiny s různou mírou senzitivity a specificity. Podle posledních údajů velmi nadějně vyhlíží stanovování hodnot tau proteinu, jeho fosforylované formy a amyloid-ß-peptidu [19,20], jejichž vyšetřování významně přispívá ke zlepšování intravitální klinické diagnostiky neurodegenerativních onemocnění, a bylo již opakovaně popsáno i českými autory [21]. Některé literární prameny dokonce hovoří o vyšší senzitivitě a specificitě v porovnání s proteinem 14-3-3 [17]. Avšak ani tyto výsledky nevedly k přehodnocení diagnostických kritérií a určujícím likvorologickým vyšetřením v diferenciálně diagnostickém postupu prionových onemocnění zůstává i nadále pozitivita ß-podjednotky proteinu 14-3-3. Zhodnocení hladin tau proteinu, jeho fosforylované formy a amyloid-ß-peptidu v mozkomíšním moku tedy lze považovat za vhodné doplňující vyšetření v rámci diferenciálně diagnostického postupu.

proLékaře.cz | 22.8.2025

Literatura

1. Dougherty MK, Morrison KD. Unlocking the code of 14-3-3. J Cell Sci 2004; 117(10): 1875–1884.

2. Berg D, Holzmann C, Riess O. 14-3-3 protein in the nervous system. Nat Rev Neurosci 2003; 4(9): 752–762.

3. Hermeking H, Benzinger A. 14-3-3 proteins in cell cycle regulation. Sem Cancer Biol 2006; 16(3): 183–192.

4. Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. Semin Cancer Biol 2006; 16(3): 203–213.

5. World Health Organization. Survillance case definitions for the classification of human transmissible spongiform encephalopathies. In: WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies. Geneva: World Health Organization 2003: 71–72.

6. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63(3): 436–442.

7. Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Huete A, Albo C, Hortigüela R, Vega L, Cerrato L et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. BMC Neurol 2006; 6: 25.

8. Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarré A, Marin C, Tolosa E. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. Ann Neurol 1999; 46(5): 774–777.

9. Irani DN, Kerr DA 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. Lancet 2000; 355(9207): 901.

10. Hernández Echebarría LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, García JM, Clavera B et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. Neurology 2000; 54(7): 1539–1540.

11. Colucci M, Roccatagliata L, Capello E, Narciso E, Latronico N, Tabaton M et al. The 14-3-3 protein in multiple sclerosis: a marker of disease severity. Mult Scler 2004; 10(5): 477–481.

12. Bartosik-Psujek H, Archelos JJ. Tau protein and 14-3-3 are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and correlate with intrathecal synthesis of IgG. J Neurol 2004; 251(4): 414–420.

13. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2006; 129(9): 2278–2287.

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

15. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2003; 60(6): 813–816.

16. Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, Krasnianski A, Meissner B, Kretzschmar HA et al. 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. Neurobiol Aging. In press 2008.

17. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrová E et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2006; 67(4): 637–643.

18. Giraud P, Biacabe AG, Chazot G, Later R, Joyeux O, Moene Y et al. Increased detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease during the disease course. Eur Neurol 2002; 48(4): 218–221.

19. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2002; 58(2): 192–197.

20. Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(9): 1210–1214.

21. Hort J, Valis M, Waberzinek G, Taláb R, Glossová L, Bojar M et al. Proportion of tau protein to phosphorylated tau protein CSF levels in differential diagnosis of dementia. Nervenarzt 2008; 79(8): 891–898.

www.geriatrickarevue.cz