

Aus der Klinik für Neurologie  
(Prof. Dr. med. M. Bähr)  
Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Retrospektive epidemiologische Untersu-  
chung des Zusammenhangs zwischen der  
Erkrankung mit sCJK und dem ärztlichen  
Beruf in Deutschland.**

**Eine Studie mit Patientendaten von 1993 bis 2016.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Johannes Nikolai Treig

aus

Nizza, Frankreich

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in Prof. Dr. Inga Zerr

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. Tim Friede

### **Prüfungskommission**

Referent/in Prof. Dr. Inga Zerr

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Heike Bickeböller

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 03.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Retrospektive epidemiologische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Erkrankung mit sCJK und dem ärztlichen Beruf in Deutschland. Eine Studie mit Patientendaten von 1993 bis 2016." eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Prionerkrankungen.....	1
1.2 Pathogenese der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	2
1.3 Die sporadische CJK .....	3
1.3.1 Epidemiologie.....	3
1.3.2 Symptome und Verlauf.....	4
1.3.3 Genetische Determinanten der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	4
1.3.4 Diagnostik.....	5
1.4 Das weitere Spektrum der humanen TSE.....	8
1.4.1 Genetische Prionerkrankungen.....	8
1.4.2 Die erworbenen Prionerkrankungen.....	9
1.5 Therapie und Aussichten.....	11
1.6 Risikofaktoren.....	11
1.6.1 Allgemeine Risikofaktoren.....	11
1.6.2 Risikofaktor Arzt.....	13
1.7 Die Fragestellung der Arbeit.....	16
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1 Das Referenzzentrum .....	18
2.2 Die Datenerhebung.....	19
2.2.1 Fragebogen.....	19
2.2.2 Erhobene Daten .....	19
2.3 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	19
2.3.1 Studiendesign .....	19
2.3.2 Die Studienpopulation.....	20
2.3.3 Unterteilung der Studienpopulation in zwei nach den Zeiträumen A und B getrennten Kohorten.....	23
2.3.4 Die Ärzte im Patientenkollektiv.....	23
2.4 Die Bevölkerungskontrolle .....	24
2.4.1 Ärzte .....	24
2.4.2 Bevölkerung.....	24
2.5 Statistische Methodik.....	25
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1 Auswertung der Basisdaten.....	28

---

3.1.1	Studienpopulation .....	28
3.1.2	Die Ärztkohorte.....	33
3.2	Ärztstatistiken im Untersuchungszeitraum .....	34
3.3	Bevölkerungsstatistiken im Untersuchungszeitraum .....	35
3.4	Identifikation der Tätigkeit als Arzt als möglicher Risikofaktor für eine sCJK.....	37
3.4.1	Analyse unter Ausschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese.....	37
3.4.2	Analyse unter Einschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese .....	38
3.4.3	Die Sensitivitätsanalyse.....	40
3.5	Die Strukturbruchanalyse (CUSUM-Test) .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>43</b>
4.1	Die ärztliche Tätigkeit als Risikofaktor der sCJK .....	44
4.2	Die Sensitivitätsanalyse.....	46
4.3	Die Zunahme der erkrankten Ärzte im Göttinger Register .....	47
4.4	Die Ärztekohorte.....	47
4.5	Limitationen .....	48
4.6	Schlussfolgerung/Ausblick .....	50
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>52</b>
6.1	Tabellen.....	52
6.2	Diagnosekriterien .....	54
6.3	Fragebogen .....	55
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typischer EEG-Befund ca. 110 Tage nach Beginn der Erkrankung .....	6
Abbildung 2: Verteilung der an das NRZ gemeldeten Verdachtsfälle entsprechend ihrer letzten Klassifikation (gemäß WHO) im Zeitraum von 1993 bis 2016 .....	21
Abbildung 3: Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	22
Abbildung 4: Anzahl der wahrscheinlichen und gesicherten Fälle (1993 – 2016) innerhalb des Registers/Jahr.....	29
Abbildung 5: Altersverteilung (Alter bei Krankheitsbeginn) der wahrscheinlichen und gesicherten sCJK-Fälle in den Zeiträumen A und B.....	30
Abbildung 6: Geschlechterverhältnis der wahrscheinlichen und gesicherten sCJK-Fälle in den Zeiträumen A und B .....	31
Abbildung 7: Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens bei Patienten mit wahrscheinlicher und gesicherter sCJK in den Zeiträumen A (1993 – 2005) und B (2006 – 2016).....	32
Abbildung 8: Ärzttestatistiken von 1993 bis 2016, Anzahl der Ärzte mit Altersverteilung in den entsprechenden Kalenderjahren.....	35
Abbildung 9: Bevölkerungsentwicklung in der Altersgruppe $\geq 35$ Jahre im Zeitraum von 1992 bis 2015.....	36
Abbildung 10: Erkrankte Ärzte pro Jahr vs. Anzahl gesicherter oder wahrscheinlicher sCJK- Fälle im Beobachtungszeitraum 1993 – 2016.....	42
Abbildung 11: Diagnosekriterien für sCJK gemäß Genfer WHO-Konferenz von 1998.....	54
Abbildung 12: Diagnosekriterien für sCJK unter Berücksichtigung bildmorphologischer Befunde aus der MRT.....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung des Genotyps am Codon 129 des PRNP-Gens bei der Normalbevölkerung und einer sCJK-Population .....	5
Tabelle 2: Studien zum Risiko der Erkrankung mit sCJK bei Beschäftigten in den Gesundheitsberufen .....	15
Tabelle 3: Vierfeldertafel als Schema zur Berechnung der Assoziation zwischen Arztberuf und sCJK.....	26
Tabelle 4: Wahrscheinliche und gesicherte Fälle in den Zeiträumen A und B.....	28
Tabelle 5: Ärzte mit wahrscheinlicher oder gesicherter CJK .....	34
Tabelle 6: Ärzte im Zeitraum A: 1993 – 2005 vs. Restpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle (nach Abzug der Fälle ohne bekannte Berufsanamnese).....	38
Tabelle 7: Ärzte im Zeitraum B: 2006 – 2016 vs. Restpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle (nach Abzug der Fälle ohne bekannte Berufsanamnese).....	38
Tabelle 8: Ärzte im Zeitraum A: 1993 – 2005 vs. Gesamtpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle.....	39
Tabelle 9: Ärzte im Zeitraum B: 2006 – 2016 vs. Gesamtpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle.....	39
Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse .....	40
Tabelle 11: Ärzte/wahrscheinliche und gesicherte sCJK-Fälle pro Jahr .....	41
Tabelle 12: Ärzte mit wahrscheinlicher oder gesicherter CJK (Datensammlung) .....	52
Tabelle 13: Studien zum Risiko der Erkrankung mit sCJK bei Beschäftigten in den Gesundheitsberufen .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

HGH	<i>Human growth hormone</i>
BÄK	Bundesärztekammer
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
CJD	<i>Creutzfeldt-Jakob-Disease</i>
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
CSF	<i>Cerebro-spinal fluid</i>
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
EEG	Elektroenzephalographie
FFI	<i>Fatal Familial Insomnia</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
gCJK	Genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
iCJK	Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
CWD	<i>Chronic wasting disease</i>
MM	Methionin-Methionin
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Methionin-Valin
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OR	<i>Odds Ratio</i> , Chancenverhältnis
PRNP-Gen	Prionprotein-Gen
PrP <sup>c</sup>	<i>Prion Protein cellular</i> (= physiologisches Prionprotein)
PrP <sup>Sc</sup>	<i>Prion Protein scrapie</i> (= pathogenes Prionprotein)
PSWC	<i>Periodic sharp wave complex</i>
RT-QuIC	<i>Real-time quaking-induced conversion</i>
sCJK	Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
TME	<i>Transmissible mink encephalopathy</i>
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
VV	Valin-Valin
WHO	<i>World Health Organization</i>



# 1 Einleitung

## 1.1 Prionerkrankungen

Es handelt sich bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) um eine sehr seltene und übertragbare neurodegenerative Erkrankung aus dem Bereich der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) oder Prionerkrankungen. Die TSE sind eine Gruppe von Erkrankungen, welche gleichermaßen bei Mensch und Tier vorkommen können und die als gemeinsames neuropathologisches Charakteristikum eine spongiforme Transformation des Hirngewebes mit Vakuolenbildung, Astrogliose und Amyloidbildung aufweisen. Als auslösendes Agens wurde ein atypisches Protein, das sog. pathogene Prionprotein ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) identifiziert, welches sowohl im natürlichen Umfeld als auch unter Laborbedingungen übertragbar ist und dessen Akkumulation die o. g. Veränderungen auszulösen vermag.

Entsprechende Erkrankungen mit den o. g. typischen Veränderungen des Hirngewebes sind bei verschiedenen Säugetieren schon vor der Entdeckung der humanpathologischen CJK bekannt gewesen. Erstmals wurde eine solche Erkrankung bei Schafen und Ziegen beobachtet und beschrieben. Hieraus leitete sich der Prototyp der Prionerkrankung ab: Scrapie. Nach ihm ist auch das pathogene Prionprotein benannt ( $\text{PrP}^{\text{Sc}} = \textit{Prion Protein scrapie}$ ). Weiterhin beschrieben sind in der Tierwelt z. B. die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE), welche in den 1990er Jahren durch die Übertragung auf den Menschen (s. Seite 10) nicht nur wissenschaftliche, sondern eine allgemeine mediale Aufmerksamkeit erlangte, die *chronic wasting disease* (CWD) bei Rotwild, die *transmissible mink encephalopathy* (TME) bei Nerzen sowie die *feline spongiform encephalopathy* und die *exotic ungulate encephalopathy* bei unterschiedlichen Zootieren. Im Gegensatz zu den bekannten humanen TSE werden tierische TSE hauptsächlich auf nachweislich infektiösem Wege übertragen (Colby and Prusiner 2011; Imran and Mahmood 2011).

Der Name Creutzfeldt-Jakob-Krankheit geht auf die beiden deutschen Ärzte H.-G. Creutzfeld und A. Jakob zurück, welche in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts unabhängig voneinander die Krankheit erstmals anhand von Fallberichten beschrieben (Creutzfeldt 1920; Jakob 1921). Die Übertragbarkeit der Erkrankung konnte erstmals 1968 anhand von Primatenversuchen und mittels intrazerebraler Inokulation nachgewiesen werden (Gibbs et al. 1968).

Man unterteilt die humanen TSE in sporadische, hereditäre und erworbene Formen. Die sporadische CJK (sCJK) ist mit ca. 80 – 95% ihr mit Abstand häufigster Vertreter und ihr Auftreten lässt sich keiner konkreten Ursache zuordnen. Sie zeichnet sich durch ihr weltweites Vorkommen aus und ist geprägt von einem zumeist raschen Krankheitsverlauf mit pro-

gressiver Demenz und typischen fokalneurologischen Ausfallerscheinungen. Sie mündet unweigerlich im Tode des Patienten. In 10 – 15% der Fälle findet sich eine genetische Mutation im PRNP-Gen. Typische genetische Prionerkrankungen sind die Letale Familiäre Insomnie oder *fatal familial insomnia* (FFI), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und die genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (gCJK). Der Rest, < 1% der Fälle, entfällt auf die selteneren erworbenen Formen. Hierzu zählen die iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK), bei der es im Zusammenhang mit operativen Eingriffen und der Implantation von kontaminiertem Spendergewebe zur direkten Übertragung des infektiösen Agens von Mensch zu Mensch kommt, sowie die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), deren Übertragung durch den Verzehr von Fleisch von an BSE erkrankten Rindern erklärt wird, und Kuru. Kuru ist eine endemische, bei in Papua-Neuguinea ansässigen Ureinwohnern durch rituellen Kannibalismus übertragene TSE (Ladogana et al. 2005; Brown and Mastrianni 2010; Heinemann et al. 2007). Die prozentualen Anteile der verschiedenen Subgruppen variieren z. T. stark, je nach Art der Surveillance, diagnostischen Standards und Anzahl der durchgeführten genetischen Testungen etc.

## 1.2 Pathogenese der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Gemeinsame Grundlage aller Prionerkrankungen ist das infektiöse Agens, das pathogene Prionprotein. Prusiner stellte 1982 als erster die Hypothese auf, nach welcher, entgegen der gängigen Lehrmeinung seiner Zeit, die von einer viralen Genese der Erkrankung ausging, ein Protein der Auslöser der Erkrankung sei und prägte hierfür den Terminus des Prions (*proteinaceous infectious particle*) (Prusiner 1982). Eine Nukleinsäure als Hinweis auf ein virales Agens ließ sich in Proben von Scrapie-Prionen nicht nachweisen (Oesch et al. 1985).

Das Prionprotein kann in zwei Formen in Erscheinung treten, welche dieselbe Aminosäuresequenz besitzen, sich jedoch durch eine unterschiedliche Tertiärstruktur auszeichnen (Basler et al. 1986): Einerseits kommt es im gesunden Organismus vor und hat dort keinen Krankheitswert, man bezeichnet es in diesem Fall als PrP<sup>c</sup> (= *cellular*). Das Prionprotein wird durch das PRNP-Gen kodiert, welches sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 befindet und 1986 entdeckt wurde (Basler et al. 1986). Bei PrP<sup>c</sup> handelt sich um ein Membranprotein mit ubiquitärem Vorkommen, welches jedoch in besonders hoher Dichte an Zellen des Nerven- und des lymphatischen Gewebes zu finden ist. Die bekannten Funktionen sind nicht endgültig ergründet, reichen nach bisherigem Erkenntnisstand allerdings von Aufgaben der Signaltransduktion und der synaptischen Transmission bis hin zu Zellprotektion gegen Apoptose (Hu et al. 2007). Auf der anderen Seite kann es durch einen posttranslationalen Vorgang zu einer Umfaltung des normalen Prionproteins kommen. Die bei diesem Vorgang entstehende fehlgefaltete und pathogene Isoform des PrP<sup>c</sup> wird als PrP<sup>Sc</sup> bezeichnet. PrP<sup>Sc</sup> unterscheidet sich auf molekularer Ebene durch einen großen Anteil von  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen und einen nur kleinen Anteil an  $\alpha$ -Helices von PrP<sup>c</sup>. PrP<sup>c</sup> hingegen ist nämlich reich an  $\alpha$ -helikalen Strukturen und weist nur wenige  $\beta$ -Faltblatt-Formationen auf (Pan et al. 1993).

Das pathogene PrP<sup>Sc</sup> ist im Gegensatz zum physiologischen PrP<sup>c</sup> überdies teilresistent gegenüber dem Abbau durch Protease K (Oesch et al. 1985) und unterschiedlichen Detergenzien (Meyer et al. 1986) und ist somit ausgesprochen widerstandsfähig gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen. So bleibt nach der sog. limitierten Proteolyse ein Teilfragment erhalten, das nach seinem molekularen Gewicht (27 – 30 kDa) als PrP 27 – 30 bezeichnet wird (Prusiner et al. 1984). Die einzelnen Moleküle dieses Fragments wiederum besitzen die Eigenschaft, zu Polymeren, sog. „Prionfilamenten“ oder „Prionfibrillen“ zu aggregieren. Diese können mithilfe von Immunelektronenmikroskopie sichtbar gemacht werden. Derartige Vorgänge konnten *in vitro* an Scrapie-infizierten Gehirnen nachgestellt werden (McKinley et al. 1991; Meyer et al. 1986). Prionfilamente ihrerseits können im extrazellulären Raum akkumulieren und dort Amyloid-Plaques bilden (DeArmond et al. 1985). PrP<sup>Sc</sup> kann weiterhin in zwei Isoformen vorliegen, die sich in der elektrophoretischen Wandergeschwindigkeit ihrer proteaseresistenten Teilfragmente im Western Blot unterscheiden: Typ I (21 kDa) und Typ II (19kDa) (Parchi et al. 1997).

Der genaue Mechanismus, welcher in der großen Zahl der Fälle die Umwandlung von der einen Form in die andere auslöst, ist weitgehend unbekannt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Anwesenheit von PrP<sup>Sc</sup>-Oligomeren die Umwandlung von PrP<sup>c</sup>-Molekülen in PrP<sup>Sc</sup>-Aggregate (Fibrillen) katalysiert, wodurch die zelluläre Funktion des PrP<sup>c</sup> unterbunden wird (Collinge und Clarke 2007).

## 1.3 Die sporadische CJK

### 1.3.1 Epidemiologie

Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) ist mit je nach Studie 80 – 95% der Fälle der häufigste Vertreter der insgesamt seltenen Gruppe der humanen TSE (Ladogana et al. 2005; Brown and Mastrianni 2010; Heinemann et al. 2007). Die Inzidenz der Erkrankung beläuft sich auf ca. 1,4 – 1,5 pro eine Millionen pro Jahr mit einer Mortalitätsrate von etwa 1,39 (Ladogana et al. 2005; Heinemann et al. 2007). Schwankungen innerhalb der europäischen Länder sind zu beobachten und möglicherweise auf unterschiedliche Arten (bzw. Fehlen) der zentralen Erfassung der Krankheitsfälle zurückzuführen. So wurden gerade auch in jüngerer Vergangenheit und unter Einsatz sensitiverer diagnostischer Methoden bereits wesentlich höhere, bzw. steigende Inzidenzraten bis 2.2/1000000 pro Jahr berichtet (Glatzel et al. 2002; Hermann et al. 2018; Heinemann et al. 2007). Typisch ist ein kurzer Krankheitsverlauf von ca. 4 – 6 Monaten (Brown et al. 1984; Heinemann et al. 2007; Brown et al. 1986). Eine längere Krankheitsdauer von bis zu 2 Jahren ist in Ausnahmefällen (5 – 10%) möglich (Brown et al. 1984) und wird wesentlich durch genetische Faktoren determiniert (Brown et al. 1994), s. 1.3.3., wobei die meisten Patienten sich bei Ausbruch der Erkrankung in der 7. Lebensdekade befinden. Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn beträgt ca. 66 Jahre. Das Geschlechterverhältnis (Frauen: Männer) liegt bei 1,4:1 (Heinemann et al. 2007).

### 1.3.2 Symptome und Verlauf

Der sporadischen CJK kann ein Prodromalstadium mit unspezifischen Symptomen auch psychischer Natur vorausgehen (Rabinovici et al. 2006). Der Umstand, dass die Krankheit praktisch das gesamte Gehirn betrifft und die Symptome gerade in frühen Phasen unspezifisch sind und andere Erkrankungen mimen können, ist Grund für die häufige Fehldiagnose und die zu späte Diagnosestellung und auch den kurzen Verlauf der Erkrankung (Paterson et al. 2012).

Typischerweise entwickeln die Patienten innerhalb kurzer Zeit eine rasch-progrediente Demenz. Dieser Prozess setzt sich über Wochen oder Monate so lange fort, bis im Endstadium der Erkrankung ein akinetisch-mutistischer Zustand erreicht wird. Auch können fokal-neurologischen Defizite, wie motorische Störungen oder eine zerebelläre Gang- und Extremitätenataxie sowie visuelle Störungen in Erscheinung treten (Zerr and Poser 2002). Selten können sie auch erstes Symptom der Erkrankung sein (Cooper et al. 2005, 2006).

Im späteren Verlauf können Myoklonien auftreten, welche sich durch einen Untersucher klassischerweise über die Produktion plötzlicher akustischer Reize reproduzieren lassen (startle response) (Brown et al. 1994).

### 1.3.3 Genetische Determinanten der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

In den Einzelfällen variiert die Ausprägung der klinischen Charakteristika bei der sCJK. Unterschiedliche Verlaufsformen lassen sich unter anderem durch eine individuelle genetische Prädisposition, die Unterschiede im Genotyp erklären. Dabei spielt auf molekularer Ebene einerseits der Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens und andererseits das Vorhandensein zweier verschiedener PrP<sup>Sc</sup>-Fragmente (PrP<sup>Sc</sup>-Typ I und PrP<sup>Sc</sup>-Typ II) eine entscheidende Rolle.

Am Codon 129 des PRNP-Gens existiert ein Methionin-Valin- (MV-) Polymorphismus, welcher Auswirkungen auf Suszeptibilität, Inkubationszeit und Phänotyp der Erkrankung hat. Die Aminosäuren Methionin (M) und Valin (V) können hier entweder in homo- oder heterozygoter Form vorliegen (Zerr and Poser 2002; Parchi et al. 1996). Die Verteilungsmuster dieses Polymorphismus in der Normalbevölkerung und bei CJK-Patientenkollektiven unterscheiden sich deutlich voneinander. Bei den sCJK-Patienten weisen durchschnittlich 71,6% eine Homozygotie für Methionin auf, während in der Normalbevölkerung eine knappe Mehrheit von 51% an dieser Position heterozygot ist (s. Tabelle 1) (Parchi et al. 1996; Parchi et al. 1999).

Hinzu kommt, dass im Gehirn zwei Typen des Prionproteins PrP<sup>Sc</sup> vorkommen, die sich durch ihre Wanderungsgeschwindigkeit in der Gelelektrophorese unterscheiden: PrP<sup>Sc</sup>-Typ I (21kDa) und PrP<sup>Sc</sup>-Typ II (19kDa) (Parchi et al. 1997). Typ I kommt dabei öfter in Verbindung mit MM-Genotypen vor, wohingegen PrP<sup>Sc</sup>-Typ II öfter zusammen mit MV- oder VV-Genotypen in Erscheinung tritt (Parchi et al. 1999; Parchi et al. 1997). Auf Grundlage dieser

Variablen lässt sich die sCJK in 6 Subtypen unterteilen, welche sich in ihrem Phänotyp unterscheiden. Die Buchstaben (MM, MV, VV) kodieren dabei die Aminosäuren am Codon 129, die Zahl dahinter (1, 2) steht für die Isoformen des Prionproteins Typ I und Typ II (Parchi et al. 1999). Darüber hinaus ließ sich jedoch auch das simultane Auftreten beider Isoformen des Prionproteins mittlerweile nachweisen. Der Phänotyp hängt in diesem Fall von der Belastung der jeweiligen Prionprotein-Isoformen ab (Parchi et al. 2009).

Tabelle 1: Verteilung des Genotyps am Codon 129 des PRNP-Gens bei der Normalbevölkerung und einer sCJK-Population

Codon 129	MM	MV	VV
Normalbevölkerung	37	51	12
sCJK-Population	71,6	11,7	16,7

### 1.3.4 Diagnostik

#### 1.3.4.1 Die Diagnosekriterien der sCJK

Bis zur definitiven Klärung, bzw. endgültigen Diagnose mittels einer Gewebeuntersuchung bleibt die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit eine Verdachtsdiagnose, die sich in Abhängigkeit der vorgefundenen klinischen Manifestation sowie zusätzlichen diagnostischen Befunden in wahrscheinliche und mögliche, bzw. unwahrscheinliche Fälle unterteilen lässt. Eine dezidierte Auflistung der aktuell gültigen Diagnosekriterien befindet sich im Anhang (s. S. 54, 6.2 Diagnosekriterien) (Zerr et al. 2009; WHO 1998).

Zur Erleichterung der differentialdiagnostischen Abgrenzung der sCJK zu anderen Erkrankungen mit rapid-dementiellen Verlauf wurden Diagnosekriterien aufgestellt. Es handelt sich hierbei um klinische Kriterien, die beim klinischen Verdacht eine möglichst zuverlässige Differenzierung zwischen wahrscheinlichen und unwahrscheinlichen CJK-Fällen erreichen sollen.

Die Kriterien unterlagen in dem für die Studie relevanten Zeitraum einigen Veränderungen: So wurden erst im Verlauf neben den klinischen Angaben (Masters et al. 1979) der Liquorparameter 14-3-3 in die Betrachtung miteinbezogen (WHO 1998). Da die WHO-Kriterien ursprünglich zu Zwecken der epidemiologischen Überwachung entwickelt wurden und sich vor allem in retrospektiven Untersuchungen an Fällen mit fehlender neuropathologischer Sicherung eigneten, jedoch den entscheidenden Nachteil hatten, bei der Diagnostik in frühen Stadien nicht sehr sensitiv zu sein, fand seit 2009 eine modifizierte Version der Kriterien von

1998 (*CJD-MRI Consortium Criteria*) Anwendung, welche auch der Bildgebung im MRT Rechnung trägt (s. Abbildung 12) (Zerr et al. 2009) und 2012 Eingang in die Leitlinien gefunden hat (Zerr 2012).

#### 1.3.4.2 EEG

Mit der Elektroenzephalographie ist dem Kliniker aufgrund der Besonderheit einer hohen zeitlichen Auflösung trotz des zunehmenden Stellenwerts schnittbildgebender Verfahren immer noch ein wichtiges diagnostisches Werkzeug bei der Verdachtsdiagnose der CJK an die Hand gegeben (Steinhoff et al. 1998).

Bereits im Prodromalstadium der Erkrankung kann sich eine unspezifische Verlangsamung der Grundaktivität mit vermehrtem Auftreten von Delta- und Thetawellen zeigen. Erst in späteren Erkrankungsstadien treten dann PSWCs (periodic sharp wave complexes), sogenannte triphasische Wellen, auf. (Steinhoff et al. 1996; Goto et al. 1976).



Abbildung 1: Typischer EEG-Befund ca. 110 Tage nach Beginn der Erkrankung<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Quelle: Nationales Referenzzentrum für TSE, Universitätsmedizin Göttingen. Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch Frau Prof. Zerr.

#### 1.3.4.3 Liquor cerebrospinalis

Bei der Analyse des Liquor cerebrospinalis ist eine Reihe von Protein-Biomarkern bekannt, deren Wert für die Diagnostik der CJK aufgrund ihrer häufig geringen Sensitivität und Spezifität variieren. Hierzu gehören die Proteine 14-3-3, Tau (t-tau) und phosphoryliertes Tau (p-tau), NSE (Neuronenspezifische Enolase) und S100b (astrozytäres Protein). Es ist jedoch anzumerken, dass durch die Kombination verschiedener Biomarker die diagnostische Genauigkeit bei der klinischen Diagnose der sCJK erhöht werden kann (Soomro and Mohan 2016; Sanchez-Juan et al. 2006; Otto et al. 2002).

Das Tau-Protein als Marker für die Mikrotubulistabilität weist eine erhöhte Konzentration im Liquor cerebrospinalis von sCJK-Patienten auf. Es kann auch im Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen erhöht sein, z.B. bei Morbus Alzheimer. Die Liquorspiegel von t-tau sind aber bei sCJK im Vergleich zu anderen Pathologien in der Regel wesentlich höher (445 – 41000 pg/ml) (Bahl et al. 2009).

Die Bestimmung der Proteine 14-3-3 hat bei der erweiterten Liquoruntersuchung jedoch eine herausragende Bedeutung gewonnen. Es handelt sich um Proteine mit ubiquitärem Vorkommen in eukaryotischen Zellen. Dieser Biomarker ist unspezifisch und zeigt einen akuten Nervenzelluntergang an. Bei Patienten mit einer rapid-progressiven dementiellen Entwicklung (< 2 Jahre) und passender klinischer Symptomatik kann es die Diagnose einer sCJK unterstützen (Zerr et al. 2000b). Die Sensitivität der Proteine 14-3-3 bei der sCJK beläuft sich auf 92%, Spezifität auf 80% (Muayqil et al. 2012). Die Proteine 14-3-3 wurden als einziger molekularer Marker in die Diagnosekriterien der CJK aufgenommen (WHO 1998).

Mit der RT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion) wurde jüngst ein Test zur Amplifizierung und Bestimmung des pathologischen Prionproteins im Liquor cerebrospinalis entwickelt, welcher durch hohe Sensitivität und Spezifität von 91% und 98% imponiert (McGuire et al. 2012). Es handelt sich um ein aufwendiges Verfahren, welches aktuell mit hohen Kosten verbunden ist, jedoch durch seine Reliabilität einen vielversprechenden Ansatz darstellt.

#### 1.3.4.4 MRT

Die Rolle der bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik der CJK, allen voran die Magnetresonanztomographie (MRT), hat sich mit der Beschreibung typischer Veränderungsmuster und deren Auswertung in Bezug auf die klinische Diagnose der CJK in den letzten zwei Dekaden gewandelt und ist heute ein beinahe unverzichtbares Hilfsmittel.

Typischerweise findet man symmetrische hyperintense Signaländerungen im Bereich der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen), Thalamus, aber auch zerebralem oder zerebellärem Kortex (Schroter et al. 2000; Kallenberg et al. 2006). Bei dem Vergleich der zum Einsatz kommenden Techniken hat sich gezeigt, dass die Diffusionswichtung (DWI) und Protonen-

Dichte-Wichtung eine höhere Sensitivität bei der Darstellung von Hyperintensitäten der Basalganglien und vor allem des Kortex hat als T2-Wichtung und FLAIR (Kallenberg et al. 2006).

Die Korrelation der verschiedenen durch PrP<sup>Sc</sup>-Typ und Polymorphismus an Codon 129 des Prionproteingens vorgegebenen Subtypen mit bildmorphologischen Befunden der MRT haben gezeigt, dass es verschiedene Verteilungsmuster gibt, bei welchen entweder Basalganglien, Thalamus oder Kortex stärker betroffen sind (Meissner et al. 2009).

#### 1.3.4.5 Neuropathologische Diagnostik

Die neuropathologische Untersuchung, bzw. die histologische Untersuchung des Hirngewebes ist nach wie vor unerlässlich bei der Diagnosesicherung einer CJK. Kriterien sind die unter dem Lichtmikroskop nachgewiesene spongiforme Degeneration, astrozytäre Gliose und Nervenzellverlust (Kretzschmar et al. 1996).

## 1.4 Das weitere Spektrum der humanen TSE

Es erfolgte eine Einteilung der humanen TSE in sporadische, genetische und erworbene Formen. Neben der oben beschriebenen sCJK, welche mit 80 – 95% der Erkrankungsfälle die weltweit größte Untergruppe bildet, unterscheidet man entsprechend ihrer ätiologischen Zugehörigkeit noch eine heterogene Gruppe aus genetischer CJK (10 – 15% der Fälle) und erworbene CJK (< 1 – 6% der Fälle) (Ladogana et al. 2005; Heinemann et al. 2007).

### 1.4.1 Genetische Prionerkrankungen

Diese heterogene Gruppe lässt eine grobe Einteilung in drei Formen zu, die sich bezüglich ihrer klinischen Erscheinung, des geographischen Verteilungsmusters und Erkrankungsalter und -dauer voneinander und von der sCJK unterscheiden: Letale familiäre Insomnie (FFI), Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) und genetische CJK. Der Erbgang ist bei genetischen Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit i. d. R. autosomal-dominant.

Ursächlich für die Entstehung dieser Erkrankungen sind zumeist Punktmutationen, aber auch Insertions- oder Stopmutationen im PRNP-Gen. Man geht davon aus, dass diese Mutationen die Suszeptibilität hinsichtlich der Umwandlung von PrP<sup>c</sup> zu PrP<sup>Sc</sup> modulieren (Geschwind 2015).

Der zahlenmäßig stärkste Vertreter in dieser heterogenen Gruppe ist die Punktmutation E200K. Ein gehäuftes Auftreten dieser Mutation ist bei libyschen Juden (Kahana et al. 1974) und in der slowakischen Bevölkerung (Goldfarb et al. 1990) bekannt. Der klinische Verlauf ist hier wie bei der sCJK, jedoch fehlt oft der für die sCJK typische Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor cerebrospinalis (Brown and Mastrianni 2010).



Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom beginnt meist im sechsten Lebensjahrzehnt. Klinisch stehen eine Ataxie und andere motorische (extrapyramidale) Störungen im Mittelpunkt. Die Krankheit verläuft i. d. R. langsamer und auch die Demenz tritt in einem späteren Krankheitsstadium ein, als dies bei der sCJK der Fall ist. Es ist etwa ein Dutzend Mutationen bekannt, welche die Symptome des GSS auszulösen vermögen (Brown and Mastrianni 2010).

Bei der FFI handelt es sich um die äußerst seltene Punktmutation D178N. Patienten erkranken i. d. R. in den späten Vierzigern oder frühen Fünfzigern. Typische für die FFI sind eine sich über Monate entwickelnde Schlaflosigkeit und autonome Symptome. Die Erkrankung führt rasch (nach durchschnittlich 18 Monaten) zum Tod (Brown and Mastrianni 2010).

## 1.4.2 Die erworbenen Prionerkrankungen

### 1.4.2.1 iCJK

Unter dem Begriff der iatrogenen CJK (iCJK) werden die Fälle von humanen TSE subsumiert, welche im Zusammenhang mit neurochirurgischen oder ophtalmologischen Eingriffen ausgebrochen sind, im Rahmen derer es zu einer Implantation von CJK-kontaminiertem (Spender-)Gewebe kam (Brown et al. 2012).

Es ist eine Gruppe von Erkrankungen mit z. T. großen Unterschieden in der geographischen Verteilung. Dieser Umstand lässt sich damit begründen, dass derlei Eingriffe, etwa die Implantationen von humanen Dura-mater-Präparaten, nur in bestimmten Ländern praktiziert worden sind. In Abhängigkeit von den verwendeten Präparaten zeigen sich zudem unterschiedliche Inkubationszeiten (bis zu 40 Jahre). Die Behandlung mit menschlichem Gewebe wurde mittlerweile weitgehend zu Gunsten einer Behandlung mit synthetischen oder autologen Materialien aufgegeben. Die Expositionsquelle sollte damit weitestgehend verschwunden sein. Wenn auch jüngst noch Fälle beschrieben worden sind, so ist dies auf außergewöhnliche Inkubationszeiten von  $> 30 - 40$  Jahren zurückzuführen (Brown et al. 2012; Rudge et al. 2015).

In einer abschließenden Bewertung der iCJK von Brown et al. aus 2012 zeigte sich, dass die meisten Fälle von iCJK nach der Implantation von menschlichen Dura-mater-Präparaten ( $n = 228$ ) oder der Behandlung mit Human Growth Hormone ( $n = 226$ ) aufgetreten sind. Andere Eingriffe, bei denen es ebenfalls zu einer Übertragung gekommen ist, waren Corneatransplantationen ( $n = 2$ ), stereotaktische EEG-Ableitungen ( $n = 2$ ), Bluttransfusionen bei vCJK ( $n = 3$ ) sowie verunreinigtes neurochirurgisches Operationsbesteck ( $n = 4$ ) (Brown et al. 2012).

Hinsichtlich des Methionin-/Valin-Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens ergaben die meisten Untersuchungen, dass bei Patienten mit iCJK eine Homozygotie mit MM-Genotyp deutlich überrepräsentiert ist. Hierfür wird, ähnlich wie bei der sCJK, eine erhöhte Suszeptibilität für die Erkrankung im Zusammenhang mit einer Homozygotie verantwortlich gemacht (Brown et al. 2000; Brown et al. 2012; Palmer et al. 1991).

#### 1.4.2.2 vCJK

Die vCJK ist eine neue humane TSE, welche erstmals im Jahre 1996 in Großbritannien beschrieben worden ist und welche durch eine Übertragung der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) auf den Menschen erklärt wird (Will et al. 1996; Collinge et al. 1996).

Als Hauptübertragungsweg der vCJK wurde der Verzehr von kontaminierten Rindfleischprodukten identifiziert (v. a. Separatorenfleisch und Kopf-Fleisch vom Rind). Die meisten Infektionsfälle sind seit Ausbruch der Epidemie im Vereinigten Königreich bekannt geworden, weniger zusätzliche Fälle in anderen Ländern (darunter Irland, Frankreich, Spanien, Portugal und Kanada), wobei ein Zusammenhang mit Importen aus dem Vereinigten Königreich vermutet wird (Ward et al. 2006).

Ein Erkrankungshäufigkeitsgipfel wurde im Jahr 2000 erreicht, seitdem sind die Fallzahlen rückläufig (Andrews et al. 2003). In Deutschland ist bisher kein Fall einer vCJK bekannt geworden (Heinemann et al. 2007). Weltweit wurde eine Gesamtzahl von 232 Fällen von an der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit Erkrankten registriert. (<https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/worldfigs.pdf>. Accessed 02/16/2020)

Es weisen bisher praktisch alle bekannten Fälle von vCJK am Codon 129 des PRNP-Gens eine Homozygotie für Methionin auf (Heath and Will 2008). Im Januar 2017 wurde erstmals ein Patient beschrieben, welcher an Codon 129 einen heterozygoten Genotyp aufwies. Es bleibt jedoch unklar, ob sich hiermit auf eine zweite Infektionswelle schließen lässt (Mok et al. 2017).

Die Erkrankung tritt im Gegensatz zur sCJK im jungen Erwachsenenalter auf (Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn 28 Jahre), das Alter bei Eintritt des Todes beträgt durchschnittlich 30 Jahre (Heath and Will 2008). Die Inkubationszeit wird auf durchschnittlich 16,7 Jahre geschätzt (Valleron et al. 2001).

Phänotypisch unterscheidet sich die vCJK von der sCJK durch einen längeren, durchschnittlich 14 Monate dauernden Krankheitsverlauf (Heath and Will 2008). Einer ca. 6-monatigen Prodromalphase, die von unspezifischen psychiatrischen Störungen geprägt ist, folgt ein Stadium mit kognitivem Abbau und Ataxie (einschließlich unwillkürlicher Bewegungen, Dystonie, Chorea), Myoklonien und schmerzhaften Sensibilitätsstörungen (Zeidler et al. 1997a; Zeidler et al. 1997b).

## 1.5 Therapie und Aussichten

Die CJK gilt als unheilbar und endet, da keine kausale Therapie bekannt ist, für den Patienten nach einer im Regelfall kurzen Krankheitsdauer zwangsläufig mit dem Tod. Das Behandlungskonzept ist palliativ und die Therapie richtet sich vor allem auf eine möglichst gute Symptombegrenzung: Unruhezustände sowie die häufig mit der Erkrankung einhergehenden Myoklonien können zumindest initial mit Antikonvulsiva wie Valproat oder Clonazepam beherrscht werden (Ludewigs et al. 2007).

Jüngere Ansätze in der Forschung nach neuen Behandlungsmethoden, bei welchen unterschiedliche Substanzen mit wechselndem Erfolg zum Einsatz kamen und kommen, richten sich vor allem auf eine Verlangsamung des Krankheitsprogresses. Zu den ersten systematischen Untersuchungen zählte eine kontrollierte Doppelblindstudie mit dem Analgetikum Flupirtin, welches auf zellbiologischer Ebene die Prionprotein-assoziierte Apoptose von Neuronen verhindern kann. Hier zeigte sich zwar keine lebensverlängernde Wirkung, jedoch eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Otto et al. 2004). Das Malariamittel Quinacrine wurde nach einigen kontroversen Ergebnissen in mehreren Beobachtungsstudien auch systematisch in einer kontrollierten Doppelblindstudie untersucht, wobei sich keine nennenswerten Auswirkungen auf den Krankheitsprogress zeigten (Geschwind et al. 2013).

Bei in-vitro Versuchen hatte sich gezeigt, dass Tetracycline im Allgemeinen und insbesondere Doxycyclin bei Anwendung an PrP<sup>Sc</sup>-Aggregaten einerseits die Resistenz gegenüber Proteinase K herabzusetzen vermag und andererseits die Fehlfaltung in eine pathologische Isoform verhindern kann (Forloni et al. 2009). Aktuelle klinische Untersuchungen mit dem Antibiotikum Doxycyclin am Patienten haben gezeigt, dass dieses die Überlebenszeit im Durchschnitt um drei Monate verlängert (Varges et al. 2017).

## 1.6 Risikofaktoren

### 1.6.1 Allgemeine Risikofaktoren

Während für die seltenen Untergruppen der genetischen CJK sowie für die iatrogenen und die neue Variante der CJK klare ätiologische Mechanismen beschrieben sind, z. B. in Form genetischer Determinanten oder eines operativen Eingriffes mit Transplantation von kontaminiertem Spendergewebe und konsekutiver Erkrankung des Empfängers, bleiben die Ursachen einer Erkrankung an sCJK weitgehend im Dunklen.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesem Thema erschöpfen sich daher aktuell in der Beschreibung/Erkennung von (Risiko-)Faktoren, welche mit einer erhöhten Erkrankungsinzidenz vergesellschaftet sind. Die Risikofaktoren wurden hierbei nach dem Gesichtspunkt einer potenziellen Übertragung ausgesucht:

Als potenzielle Risikofaktoren für die Erkrankung an einer sCJK wurden u. a. Operationen, Bluttransfusionen und -spende, Tierkontakt sowie die Arbeit in bestimmten Berufen mit einer möglichen Exposition untersucht. Die bisherigen diesbezüglichen Erkenntnisse sind jedoch nur wenig konklusiv, da sie teilweise zu gegensätzlichen Ergebnissen gelangen und unterschiedlichen Verzerrungen unterliegen (Kittner et al. 2009). Im Folgenden seien die wichtigsten Ergebnisse zusammengetragen.

Operationen in der Krankengeschichte sind möglicherweise mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Mit dieser Fragestellung befassten sich verschiedene Fall-Kontroll-Studien, bei der statistischen Auswertung einzelnen Operationsgebieten kam man allerdings zu unterschiedlichen und nicht eindeutigen Ergebnissen (Collins et al. 1999; Kondo and Kuroiwa 1982; Ward et al. 2008). Für Operationen am Gehirn konnte eine nicht-signifikant erhöhte Assoziation mit einer Erkrankung an sCJK festgestellt werden (Zerr et al. 2000a). Ruegger et al. stellten 2009 fest, dass an sCJK erkrankte Patienten mit statistischer Signifikanz häufiger invasiven Eingriffen an den Zähnen (OR 2,63; 95% CI [1,33 – 5,19];  $p = 0,006$ ) orthopädischen - (OR 4,77; 95% CI [2,60 – 8,83];  $p = 0,000$ ) sowie ophthalmologischen Eingriffen (OR 2,67; 95% CI [1,10 – 6,49],  $p = 0,03$ ) unterzogen wurden (Ruegger et al. 2009).

Es liegen nach aktuellem Kenntnisstand drei berichtete Fälle von vCJK vor, welche im Rahmen von Bluttransfusionen übertragen worden sind (The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) 2018). Für die Übertragung der sCJK mittels Blutprodukten hingegen ist keine eindeutige Evidenz gefunden worden (Urwin et al. 2016; Crowder et al. 2017; Puopolo et al. 2011).

Gerade im Zusammenhang mit der Übertragung von BSE auf den Menschen wurde immer wieder auch der Kontakt zu Tieren oder tierischen Produkten als möglicher Risikofaktor einer Erkrankung an sCJK diskutiert. Studien befassten sich daher wiederholt mit beruflicher Exposition zu verschiedenen Tieren oder tierischen Produkten: Die meisten Studien zeigen allerdings allenfalls nicht-signifikante Zusammenhänge zwischen beruflicher Exposition zu lebenden Tieren (Kondo and Kuroiwa 1982; van Duijn et al. 1998; Wientjens et al. 1996). Ausnahme bildet die Studie von Ruegger et al., in deren Rahmen beobachtet wurde, dass an sCJK erkrankte Patienten signifikant häufiger in Tierlaboren gearbeitet hatten (OR 9,55; 95% CI [1,41 – 64,49];  $p = 0,021$ ) (Ruegger et al. 2009). Eine Studie mit populationsbezogenen Daten zeigte hingegen ein signifikant erhöhtes Vorkommen an Erkrankungsfällen mit sCJK bei Metzgern (OR 6,8; 95% CI [1,5 – 30,1]) (Cocco et al. 2003). Auch der Verzehr von bestimmten tierischen Produkten war in einigen Untersuchungen mit einer erhöhten Erkrankungshäufigkeit assoziiert: Zum Beispiel der Konsum von rohem Fleisch (RR 1,63; 95% CI [1,18 – 2,23]) oder Hirn (RR 1,68; 95% CI [1,18 – 2,39]). In derselben Arbeit von van Duijn et al. konnte auch ein positiver Zusammenhang in Hinblick auf die berufliche Exposition zu tierischen Düngemitteln (auf Basis von Huf und Horn) festgestellt werden (van Duijn et al. 1998).

### 1.6.2 Risikofaktor Arzt

Die berufliche Exposition führt schließlich auch zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit, welche sich primär mit dem Beruf des Arztes als Risikofaktor für die Erkrankung an einer sCJK beschäftigt. Während bei der Exposition zu Tieren und tierischen Produkten noch die Überwindung einer Speziesbarriere postuliert werden muss, so ist dies bei dem Arzt-Patienten-Verhältnis nicht mehr der Fall. Studien haben sich daher immer wieder mit der Frage nach einer Assoziation zwischen der Erkrankung an sCJK und dem Arztberuf oder Berufen im Gesundheitswesen im Allgemeinen befasst und es sind mehrere Fallberichte veröffentlicht worden, in welchen sCJK bei Ärzten nachgewiesen wurde. Wientjens et al. untersuchten 1996 im Rahmen einer Metaanalyse von 3 Studien aus Japan (60 Patienten, 109 Kontrollen (50 Ehepartner, 59 Nachbarn der Erkrankten)), Großbritannien (92 Patienten, 184 Krankenhauskontrollen (je 92 nicht-neurologisch erkrankte und 92 neurologisch erkrankte Kontrollen)) und den USA (26 Patienten, 22 Krankenhauskontrollen (nicht-neurologische Patienten) und 18 Verwandtschaftskontrollen) insgesamt 178 Patienten und 333 Kontrollen in Hinblick auf potenzielle Risikofaktoren, hierbei u. a. auch eine mögliche berufliche Exposition bei Berufen im Gesundheitswesen, wobei allerdings kein Unterschied zwischen Ärzten und anderen Berufen im Gesundheitswesen gemacht wurde. Ergebnis der Untersuchung war ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko für diese Gruppe von Patienten (OR 1,5; 95% CI [0,5 – 4,1]) (Wientjens et al. 1996). 1998 veröffentlichten van Duijn et al. eine Studie zu Risikofaktoren der sCJK zwischen 1993 und 1995 an 405 Patienten mit sCJK und ebenso vielen Krankenhauskontrollen. Auch in dieser Studie wurde nicht nach dem Arztberuf oder anderen Gesundheitsberufen differenziert. Insgesamt wurden in der Patientengruppe 32/397 Fälle gegenüber 35/404 Fällen in der Kontrollgruppe identifiziert, womit klar kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden konnte (RR 0,92; 95% CI [0,69 – 1,32]) (van Duijn et al. 1998). In einer im Jahre 2003 von Cocco et al. publizierten Untersuchung anhand von US-amerikanischen Sterberegistern aus 24 amerikanischen Bundesstaaten mit insgesamt mehr als 6 Millionen Patienten wurden 636 Patienten mit 3180 zufälligen Kontrollen (nicht-neurologische Todesfälle) verglichen. Diese ist die einzige Studie, welche auf Grundlage eines großen populationsbezogenen Patientenkollektivs durchgeführt wurde. Insgesamt wurde basierend auf 2 Fällen und 3 Kontrollen für Ärzte zwar ein erhöhtes Erkrankungsrisiko gezeigt, allerdings ohne statistische Signifikanz (OR 4,6; 95% CI [0,7 – 29,0]). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte hierbei allerdings im Zusammenhang mit der Arbeit in einer Arztpraxis festgestellt werden (OR 4,6; 95% CI [1,2 – 17,6]) (Cocco et al. 2003). Die letzte bekannte Studie, welche sich u. a. mit dem Thema beruflicher Risikofaktoren der sCJK auseinandersetzte, wurde 2009 durch Ruegger et al. in der Schweiz anhand von 69 Patientenfällen und 224 Kontrollen (69 Patienten aus Hausarztpraxen und 155 zufällige Telefonkontrollen) durchgeführt. Die Patienten wurden dabei auf insgesamt 135 Risikofaktoren, unter anderem den beruflichen Werdegang, hin befragt. Das Risiko für medizinische Berufe (diese werden nicht weiter präzisiert) zeigte sich dabei nicht-signifikant erhöht (OR 1,49; 95% CI [0,43 – 5,15]) (Ruegger et al. 2009).

Zusammenfassend konnte zwischen der Erkrankung an sCJK und der Tätigkeit im Gesundheitswesen, bzw. dem ärztlichen Beruf bisher keine eindeutige Assoziation festgestellt werden, obgleich es einige Ergebnisse zumindest nicht-signifikante Zusammenhänge aufzeigen. Eine Zusammenfassung aller Studien und Fallberichte, welche sich bis dato mit diesem Thema auseinandergesetzt haben, findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studien zum Risiko der Erkrankung mit sCJK bei Beschäftigten in den Gesundheitsberufen

<b>Autor</b>	<b>Veröffentlichung/Beobachtungszeitraum</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Patienten/ Kontrollen</b>	<b>Ergebnisse</b>
Wientjens et al.	Veröffentlichung: 1996 Beobachtung: 1975 – 1984	<b>Meta-Analyse von 3 Fall-Kontroll Studien</b> (Japan, Vereinigtes Königreich, USA)	178 Fälle und 333 Kontrollen (Krankenhaus-, Nachbarschafts-, Ehepartnerkontrollen)	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen. OR 1,5; 95% CI [0,5 – 4,1]
Van Duijn et al.	Veröffentlichung: 1998 Beobachtung: 1993 – 1995	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlanden, Vereinigtes Königreich)	405 Fälle und 405 Kontrollen (Krankenhauskontrollen)	Kein erhöhtes Risiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen. OR 0,92; 95% CI [0,69 – 1,32]
Cocco et al.	Veröffentlichung: 2003 Beobachtung: 1984 – 1995	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (USA)	636 Fälle und 3180 Kontrollen (populationsbasiert aus US-amerikanischen Sterberegistern)	Signifikant erhöhtes Risiko für Angestellte in Arztpraxen. OR 4,6, 95% CI [1,2 – 17,6]
Ruegger et al.	Veröffentlichung: 2009	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (Schweiz)	69 Fälle und 224 Kontrollen (Hausarztkontrollen, zufällige Telefonkontrollen)	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko für medizinische Berufe. OR 1,49; 95% CI [0,43 – 5,15], p = 0,533
Schoene et al.	Veröffentlichung: 1981	<b>Fallbericht</b>	1 Neurochirurg	
Miller	Veröffentlichung: 1988	<b>Fallbericht</b>	1 Histopathologe	
Sitwell	Veröffentlichung: 1988	<b>Fallbericht</b>	1 Histopathologe	
Gorman et al.	Veröffentlichung: 1992	<b>Fallbericht</b>	1 Pathologe	
Berger et al.	Veröffentlichung: 1993	<b>Fallbericht</b>	1 Internist (mit Ausbildung in Pathologie 30 Jahre vor Beginn der Erkrankung)	
Weber et al.	Veröffentlichung: 1993	<b>Fallbericht</b>	1 orthopädischer Chirurg (Umgang mit dura mater Präparaten 20 – 24 Jahre vor Beginn der Erkrankung)	
Mitrova et al.	Veröffentlichung: 2000	<b>Fallbericht</b>	1 Arzt, 5 Krankenschwestern, 1 Medizintechniker und 1 Ambulanzfahrer (davon 5 mit einer Mutation am Codon 200 des PrP-Gens)	
Alcalde-Cabero et al.	Veröffentlichung: 2012 Beobachtung: 1965 – 2010	<b>Fallbericht und Literatur- review</b>	202 Beschäftigte in Gesundheitsberufen (von 8321 Fällen). 65 Ärzte (9 Allgemeinärzte, 7 Chirurgen, 7 Internisten, 4 Zahnärzte, 3 Ophthalmologen, 2 Pathologen) und 137 sonstige Beschäftigte in Gesundheitsberufen.	

## 1.7 Die Fragestellung der Arbeit

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist eine sehr seltene neurodegenerative Erkrankung und die Mechanismen der Entstehung und möglichen Übertragung ihrer sporadischen Form sind auch zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht gänzlich verstanden.

Ganz im Gegensatz zu TSE in der Tierwelt, welche größtenteils infektiös übertragbar sind (Colby and Prusiner 2011; Imran and Mahmood 2011), scheint dies für die humanen TSE nach dem aktuellem Kenntnisstand nicht der Fall zu sein. Mit Beginn des Auftretens der neuen Variante der CJK beim Menschen im Zusammenhang mit dem Verzehr von BSE-kontaminierten Rindfleischprodukten und dessen relativ rascher Ausbreitung Mitte der 90er Jahre als Resultat der vorgängigen BSE-Epidemie in Europa und vor allem dem Vereinigten Königreich, trat der wohl bekannteste Vertreter der infektiösen TSE beim Menschen in Erscheinung. Die Fallzahlen sind bis zum heutigen Tag jedoch sehr gering, so wird von weltweit 231 bestätigten Patientenfällen ausgegangen (The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) 2018) und die Inzidenz nimmt seit dem Jahr 2000 stetig ab (Andrews et al. 2003).

Untersuchungen hinsichtlich der vCJK zeigten hierbei, dass für die Ausbreitung dieser Erkrankung ein peripherer Übertragungsweg, primär über die Aufnahme von kontaminiertem Gewebe über die Nahrung, verantwortlich war (Ward et al. 2006). Schon vor Ausbruch der neuen Variante der CJK konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass das pathogene Agens, das Prionprotein PrP<sup>Sc</sup>, durch direkte Inokulation auf Gewebe des ZNS von Menschen auf Tiere (Primaten) direkt übertragbar ist (Gibbs et al. 1968). Am Beispiel der iatrogenen CJK hat sich zudem gezeigt, dass die Erkrankung auch von Mensch zu Mensch übertragbar ist: Vor allem in Form von humanen Dura-mater-Präparaten und dem therapeutischen Gebrauch von HGH, wie sie in den 70er- und 60er Jahren in einigen Ländern benutzt wurden, aber auch über Netzhautimplantate gelangte die Erkrankung von einem Patienten zum anderen (Brown et al. 2000; Brown et al. 2012). Bei dieser Erkrankungsform wird seither genau wie bei der vCJK ein peripherer Übertragungsweg postuliert. Es liegen nach aktuellem Kenntnisstand zudem drei berichtete Fälle von vCJK vor, welche im Rahmen von Bluttransfusionen übertragen worden sind (The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) 2018). Für die Übertragung der sCJK mittels Blutprodukten hingegen ist zwar keine eindeutige Evidenz gefunden worden (Urwin et al. 2016; Crowder et al. 2017; Puopolo et al. 2011), aber in etlichen Studien konnten verschiedene operative Eingriffe mit zumeist schwachem Evidenzgrad als Risikofaktor für eine Übertragung der Erkrankung identifiziert werden (Lopez et al. 2017). Ausgehend von den Erkenntnissen über eine periphere Übertragung von bestimmten Subgruppen humaner TSE ist nicht auszuschließen, dass auch bei der Entstehung der sCJK eine periphere Pathogenese zumindest mitwirkt.



Im NRZ TSE wurde in den vergangenen Jahren eine steigende Zahl an Ärzten unter den gemeldeten Verdachtsfällen beobachtet, welche späterhin zum Teil neuropathologisch bestätigt werden konnten oder als klinisch wahrscheinlich kategorisiert worden sind. Dies wirft erneut die Frage auf, ob Krankenhauspersonal, insbesondere Ärzte einem erhöhten Risiko der Erkrankung ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage gestaltet sich als recht kompliziert, da einerseits für die iCJK extrem lange Inkubationszeiten von bis zu 42 Jahren bekannt sind (Brown et al. 2012; Rudge et al. 2015) und andererseits die Frage nach der Infektiosität von peripherem Gewebe bei sCJK-Patienten trotz aller Spekulation ungelöst ist. Kürzlich erst konnte das pathologische Prionprotein PrP<sup>Sc</sup> auch in peripheren Geweben nachgewiesen werden (Orrú et al. 2017; Bongianini et al. 2017). Dennoch erbrachten bisherige Studien, welche der Frage nach einem beruflichen Risiko in den Gesundheitsberufen oder speziell bei Ärzten nachgegangen sind, bisher keine eindeutigen oder nur nicht-signifikante Hinweise (Wientjens et al. 1996; van Duijn et al. 1998; Ruegger et al. 2009; Cocco et al. 2003), bzw. unterliegen aufgrund ihrer Konzeption als Fall-Kontroll-Studien grundsätzlich einem erhöhten Verzerrungsrisiko (Pedro-Cuesta J. de et al. 2012). Bisher hat sich trotz unklarer, aber durchaus hinweisender, Datenlage keine folgende Untersuchung mit der engeren Fragestellung nach beruflichem Risiko bei ärztlichem Personal auseinandergesetzt. Die vorliegende Studie sieht daher vor, sich explizit mit dem Arztberuf als möglichem Risikofaktor einer sCJK zu befassen. Zur Vermeidung von Verzerrungen wird zudem aus öffentlich zugänglichen Daten eine Bevölkerungskontrolle rekrutiert.

Die Ziele der vorliegenden Studie sind 1) die Untersuchung und Einordnung aller im Register des NRZ TSE enthaltener sCJK-Patientenfälle von 1993 bis 2016 in Hinblick auf ihre berufliche Anamnese, 2) Zusammenfassung aller Ärzte unter den Erkrankten innerhalb einer Kohorte und Beschreibung derselben, 3) statistischer Vergleich der gefundenen Daten (Ärzte im Register des NRZ TSE) mit dem Datenbestand aus öffentlich zugänglichen Quellen (Statistisches Bundesamt und Bundesärztekammer) zur Identifikation eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Erkrankung mit sCJK und der Ausübung einer ärztlichen Tätigkeit sowie 4) die Untersuchung einer möglichen Zunahme der Anzahl der Ärzte unter den erfassten Erkrankungsfällen (Trendanalyse).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Das Referenzzentrum

Eine zentrale Erfassung der Verdachtsfälle von an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) erkrankten Patienten im gesamten Bundesgebiet findet seit dem 1. Juni 1993 durch die Prionenforschungsgruppe an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) statt. Seit Januar 2006 ist die Prionenforschungsgruppe in Göttingen vom Robert-Koch-Institut mit der Überwachung der CJK beauftragt und trägt seitdem die Bezeichnung als „Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von humanen Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien“ (NRZ TSE).

Das Vorgehen bei Verdacht auf CJK folgte dabei im Einzelfall einem standardisierten Ablauf: Die behandelnden Klinikärzte meldeten den klinischen Verdacht zunächst an das NRZ TSE. In Zusammenarbeit mit den Ärzten des NRZ wurde anschließend der Fall besprochen und in Zusammenschau der Befunde der klinisch-neurologischen Untersuchung sowie aus Zusatz- und Laboruntersuchungen und auf Grundlage der aktuell gültigen Diagnosekriterien evaluiert. Auch Fragen der Hygiene und die Meldung des Verdachts an das Gesundheitsamt wurden im Rahmen dieses ersten Kontakts besprochen. Durch das Referenzzentrum wird zudem i. d. R. die Möglichkeit einer posthumen Gewebeuntersuchung angeboten.

Mit dem angegliederten Labor besteht außerdem die Möglichkeit, eingeschickte Liquorproben auf das Vorhandensein z. B. der Proteine 14-3-3 oder mit dem RT-QuIC direkt auf PrP<sup>Sc</sup> hin zu untersuchen.

Eine genetische Untersuchung des Prion-Protein-Gens (PRNP) im Blut konnte zum Ausschluss einer Mutation (GSS, FFI, genetische CJK) und auf ausdrücklichen Wunsch, bzw. nach ausführlicher Aufklärung und mit schriftlicher Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Betreuers durchgeführt werden. Unter denselben Bedingungen wurde der Methionin-Valin-Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens untersucht.

Bei Wunsch und Interesse der behandelnden Ärzte und/oder der Angehörigen des betroffenen Patienten wurde versucht, die Erkrankten durch einen Studienarzt vor Ort aufzusuchen. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang), der in Zusammenarbeit mit der EUROCID (Konferenz der europäischen und einiger außereuropäischer CJK-Surveillance-Zentren) entstanden ist, wurden Daten zu möglichen Risikofaktoren der Erkrankung und epidemiologische Items in vielen Fällen systematisch erfasst.

Zur Ergänzung der gesammelten Daten des Fragebogens und der durch den Arzt des Referenzzentrums durchgeführten klinischen Untersuchung wurden zusätzlich Briefe mit der Krankengeschichte der Patienten, Ergebnisse von Laboranalysen und Befunde aus Zusatzuntersuchungen, zumeist von cMRT- und EEG-Untersuchungen, angefordert und gesammelt. Bioproben von Blut oder zerebrospinaler Flüssigkeit wurden, soweit möglich, durch das dem NRZ angegliederte Labor untersucht und asserviert.

## 2.2 Die Datenerhebung

### 2.2.1 Fragebogen

Der epidemiologische Fragebogen wurde in internationaler Zusammenarbeit durch das Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network (ehemals EURO-CJD), die europäische Konferenz der nationalen CJK-Überwachungszentren, konzipiert. In ihm ist das Gros der vermuteten und möglichen Risikofaktoren für eine Erkrankung an sCJK zusammengetragen worden. Neben den Stammdaten des Patienten, wie etwa Alter und Geschlecht, sollte der Fragebogen u. a. sehr ausführlich Auskunft über den sozio-biographischen Hintergrund (Schulabschluss, Wohnorte) des Patienten, Familienanamnese, Reiseanamnese, medizinische Vorgeschichte (chronische Krankheiten, Operationen, Medikamente), Ernährungsgewohnheiten (besonders hinsichtlich tierischer Proteine) sowie bezüglich der beruflichen Tätigkeit sammeln. Insgesamt wurden mit dem Fragebogen 135 Items erfasst (s. Anhang).

### 2.2.2 Erhobene Daten

Folgende Daten wurden unter Zuhilfenahme der epidemiologischen Fragebögen oder gesammelter Arztberichte in der vorliegenden Studie erfasst:

Für Ärzte und Nicht-Ärzte wurden das Kalenderjahr bei Eintritt der Erkrankung, Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Klassifikation gemäß den gültigen Diagnosekriterien der sCJK, genetische Untersuchung des Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens und Angaben zum ausgeübten Beruf, bzw. Berufen, erfasst.

Für Ärzte wurden zusätzlich zu dem Ebengenannten Informationen über Krankheitsdauer (als Differenz zwischen Datum des ersten Symptoms und des Versterbens), ärztliche Spezialisierung und Bundesland der letzten bekannten Wohnanschrift erhoben.

## 2.3 Studiendesign und Patientenkollektiv

### 2.3.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde die Gesamtheit der im Zeitraum Juni 1993 – Dezember 2016 gemeldeten CJK-Verdachtsfälle mit insgesamt 4645 Patientenakten aus dem Register des Nationalen Referenzzentrum für humane Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (NRZ TSE) an der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), einzeln händisch untersucht und ausgewertet. Die vorliegende Studie verwendet Daten einer Studie, welche in Übereinstimmung mit der überarbeiteten Deklaration von Helsinki und den GCP-Richtlinien (*good clinical practice*) durchgeführt und 1993 durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen bewilligt wurde (Nr. 11/11/93).

### 2.3.2 Die Studienpopulation

Die für die Untersuchungen benötigten Informationen wurden aus der abteilungseigenen Falldatenbank, bzw. den epidemiologischen Fragebögen extrahiert. In Ausnahmefällen wurde zur Ergänzung von fehlenden Informationen jedoch auch die in dem NRZ zur Verfügung gestellten Arztberichten enthaltenen Informationen der in den Einzelfällen zuständigen Kliniken beigezogen.

Im Zeitraum von Juni 1993 bis Dezember 2016 wurden vom Nationalen Referenzzentrum für TSE die Daten von  $n = 4645$  Krankheitsfällen akquiriert, welche aufgrund ihrer klinischen Symptomatik oder von diagnostischen Befunden den Verdacht auf das Vorliegen einer CJK nahelegten. Von diesen  $n = 4645$  Patienten ließen sich nach Einschätzung des Referenzzentrums auf Grundlage der zum entsprechenden Zeitraum gültigen Diagnosekriterien (s. 54)  $n = 2754$  als wahrscheinliche oder gesicherte sCJK klassifizieren. Es hat sich die Diagnose der sCJK dabei in  $n = 1211$  Fällen im Anschluss neuropathologisch verifizieren lassen (gesicherte sCJK), in  $n = 1543$  war die Diagnose klinisch und die Fälle wurde als wahrscheinliche sCJK klassifiziert.

Die restlichen, insgesamt  $n = 1891$  Patienten lassen sich wie folgt unterteilen: Fälle ohne Klassifikation ( $n = 338$ ), Fälle ohne Hinweis auf das Vorliegen einer sCJK, bzw. mit einer neuropathologisch verifizierten anderen Diagnose als CJK ( $n = 1188$ ), Fälle mit möglicher sCJK ( $n = 156$ ), Fälle mit genetischer CJK ( $n = 197$ ) und Fälle, die als iatrogen eingestuft worden sind ( $n = 12$ ). Eine detaillierte Darstellung dieser Verteilung findet sich in Abbildung 2.

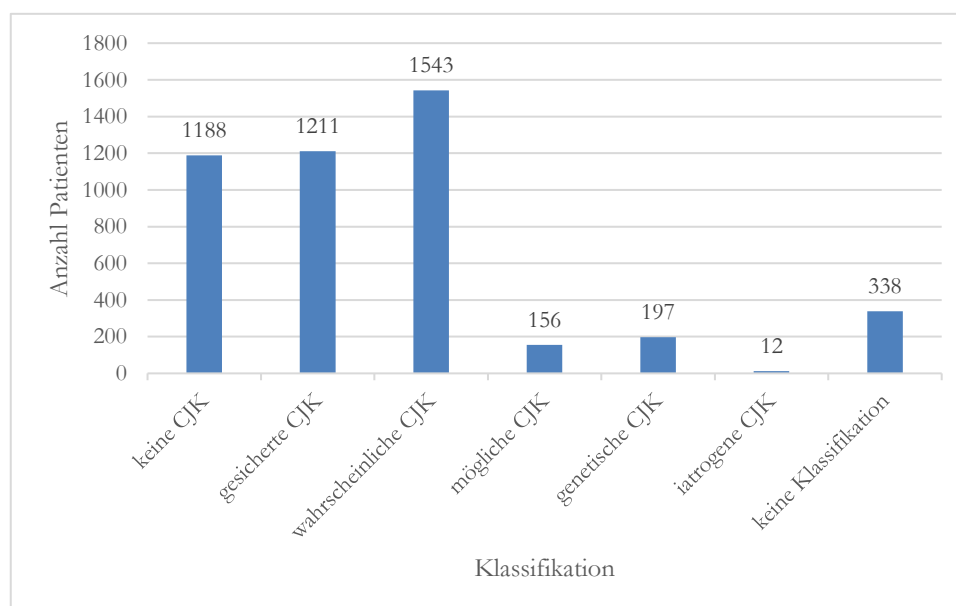
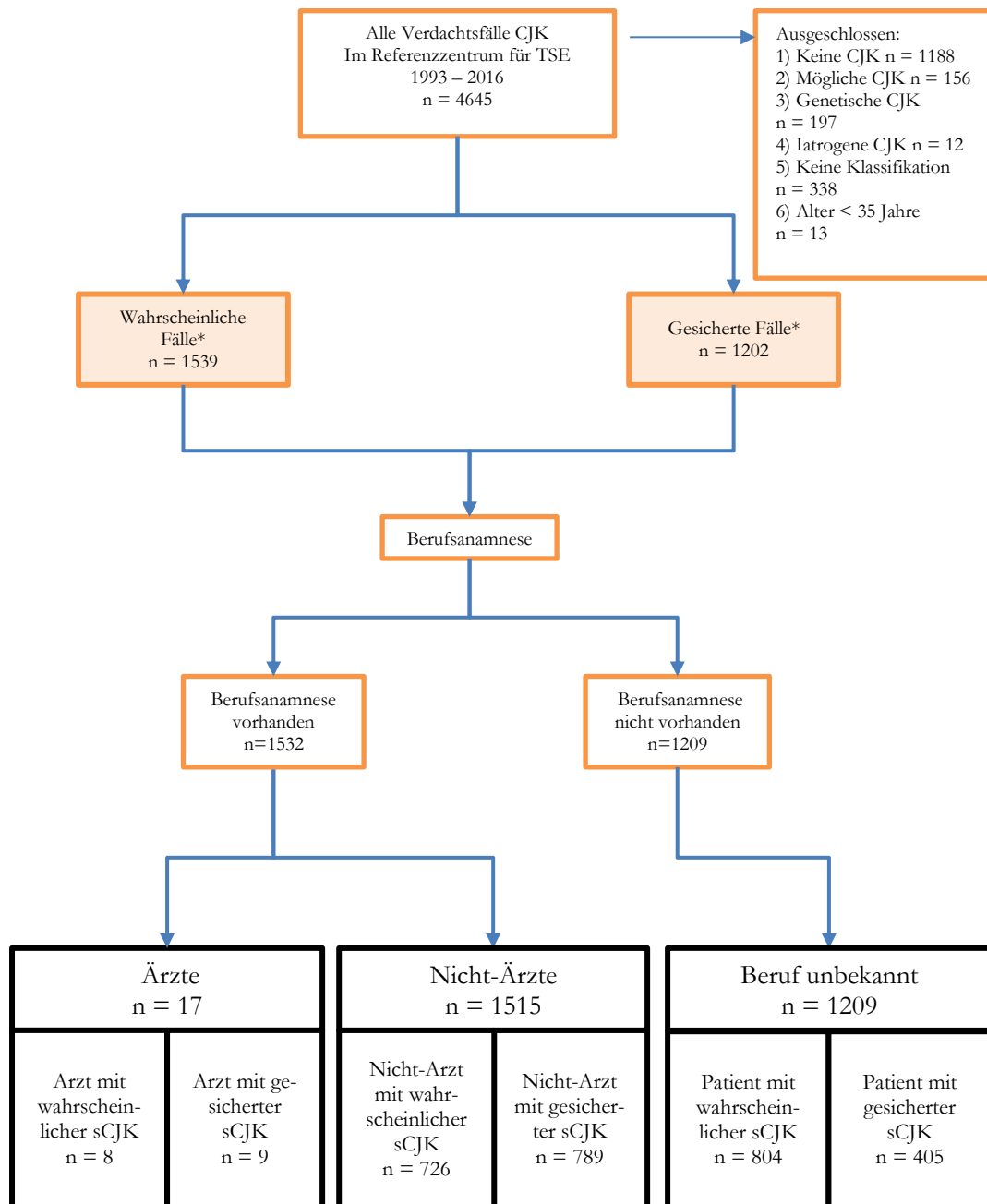


Abbildung 2: Verteilung der an das NRZ gemeldeten Verdachtsfälle entsprechend ihrer letzten Klassifikation (gemäß WHO) im Zeitraum von 1993 bis 2016

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer wahrscheinlichen oder gesicherten sCJK (gemäß den jeweiligen gültigen Diagnosekriterien) mit einem Lebensalter  $\geq 35$  Jahre. Die Altersgrenze lässt sich damit begründen, dass die sCJK eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist und Fälle im Alter von  $< 35$  Jahren äußerst selten zu Tage treten (von  $n = 2754$  im Zeitraum von 1993 – 2016 gezählten Fällen waren nur  $n = 13$  jünger als 35 Jahre). Dies sollte einer besseren Vergleichbarkeit mit den öffentlich zugänglichen Daten aus der Gesamtbevölkerung und den Zahlen der Ärztstatistiken dienen, welche ihrerseits nach Lebensalter gestaffelt wurden.

Ausgeschlossen wurden alle jene Fälle, bei welchen eine sCJK als unwahrscheinlich oder als möglich eingeschätzt wurde sowie solche, welchen keine Klassifikation zugeordnet worden war. Die genetischen und iatrogenen Fälle wurden aufgrund einer klar nachvollziehbaren Pathogenese ebenfalls von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, da die Fragestellung sich ausschließlich auf die sporadische Creutzfeldt-Jakob Krankheit bezog. Weiterhin kam es – wie bereits erläutert – zum Ausschluss aller als Verdachtsfälle gemeldeten Patienten, die bei Erstmanifestation der Erkrankung jünger als 35 Jahre alt waren. In unserem Datensatz waren dies  $n = 13$  Patienten, hierunter kein Arzt. Nach Abzug aller Patienten mit den o. g. Ausschlusskriterien reduzierte sich die Gesamtzahl der Studienpatienten von  $n = 4645$  auf  $n = 2741$ , wovon  $n = 1202$  gesicherte und  $n = 1539$  wahrscheinliche Fälle waren. Auf diese Weise ließ sich eine annähernde Altersübereinstimmung mit der Vergleichspopulation aus dem Ärztereister der BÄK (Bundesärztekammer) erreichen (s. 2.4.1, S. 24). Eine genauere Stratifikation nach Alter und Geschlecht konnte aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl in der Ärztekohorte nicht vorgenommen werden.

Innerhalb des Patientenkollektivs von insgesamt  $n = 2741$  Patienten wurde anschließend die Anzahl der Ärzte ermittelt, welche den Mittelpunkt dieser Studie bildeten. Es wurden deshalb zunächst alle verfügbaren Informationen zu den Berufsangaben der einzelnen Probanden zusammengetragen. Von den  $n = 1532$  Patienten mit bekannter Berufsangabe wurden anschließend alle jene Patienten in einer Gruppe zusammengefasst, welche sich bei Erhebung der Berufsangabe als Ärzte identifizieren ließen ( $n = 17$ ) (s. 2.3.4, S. 23). Die übrigen  $n = 1515$  Patienten mit bekannter Berufsangabe, welche zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung angegeben hatten, einen anderen als den Arztberuf innegehabt zu haben, wurden in einer zweiten Gruppe von Nicht-Ärzten zusammengefasst. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Studienkohorte (modifiziert nach Hermann et al. 2020).



\* Klassifikation gemäß WHO-Kriterien (s. Einleitung)

Abbildung 3: Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten

### **2.3.3 Unterteilung der Studienpopulation in zwei nach den Zeiträumen A und B getrennten Kohorten**

Die in Kapitel 2.1 beschriebene Übertragung der Aufgabe eines Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance humaner Spongiformer Enzephalopathien an die Göttinger Prionenforschungsgruppe brachte eine Veränderung des Arbeitsablaufs mit sich.

Bis 2006 handelte es sich bei der Arbeit und damit verbundenen Datengewinnung der Prionenforschungsgruppe um eine aktiv aufsuchende Surveillance. Die im Zeitraum von 1993 – 2005 gemeldeten Verdachtsfälle entfallen auf diese erste Phase. In diesem Zeitraum wurde ein Großteil der gemeldeten Verdachtsfälle durch Ärzte der Prionenforschungsgruppe persönlich untersucht und anschließend evaluiert. Die Qualität der erhobenen Daten ist geprägt von einer ausführlichen Anamnese und Vollständigkeit. Durch die Institutionalisierung der Forschungsgruppe, aber auch die verbesserten diagnostischen Methoden, kam es ab 2006 dann zu einem Anstieg der Verdachtsmeldungen. Dadurch gewann die telefonische Triage der Fälle eine größere Bedeutung und Besuche fanden v. a. bei jenen Patienten statt, deren Angehörige oder behandelnde Ärzte den konkreten Wunsch äußerten. In dem Zeitraum von 2006 – 2016 kam es daher zu einer bedeutenden Abnahme der Besuche am Krankenbett. Die uns von diesem Zeitraum vorliegenden Daten beziehen sich hauptsächlich auf den klinischen Aspekt der Erkrankung im Einzelfall, geben jedoch nur wenig über epidemiologische Gesichtspunkte (u. a. über den oder die ausgeübten Berufe) preis.

Aus den vorgenannten Gründen ist eine Unterteilung der Studie in zwei Zeiträume nötig und sinnvoll: Zeitraum A: 1993 – 2005 und Zeitraum B: 2006 – 2016. Das Patientenkollektiv wurde analog in zwei Kohorten unterteilt. Für die beiden Kohorten/Zeiträume wurden in der vorliegenden Studie getrennt voneinander statistische Untersuchungen durchgeführt. Die Studienkohorte A besteht aus  $n = 1250$ , die Studienkohorte B aus  $n = 1491$  Verdachtsfällen.

### **2.3.4 Die Ärzte im Patientenkollektiv**

Innerhalb des Patientenkollektivs von insgesamt  $n = 2741$  Patienten wurde die Anzahl der Ärzte ermittelt, welche den Mittelpunkt dieser Studie bildeten. In dieser Subkohorte wurden von allen Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter sCJK im Untersuchungszeitraum jene zusammengefasst, welche sich bei Erhebung der Berufsanamnese als Ärzte bezeichneten und/ oder einen medizinischen Doktorgrad führten. Die entsprechende Information ließ sich entweder aus den epidemiologischen Fragebögen des NRZ oder Arztberichten extrahieren.

Die Beschreibung ihrer personen- und krankheitsbezogenen epidemiologischen Daten findet sich in Tabelle 12 (s. Anhang). Erhoben wurden Daten zum Geschlecht, Alter (bei Erstmanifestation der Erkrankung), zur Krankheitsdauer in Tagen (als Differenz zwischen dem Datum des Auftretens erster Symptome und dem Sterbedatum), zur Klassifikation (gemäß gültiger Diagnosekriterien für die sCJK), zu Befunden der genetischen Untersuchung am

Codon 129 (sofern vorhanden) und zur beruflichen Spezialisierung der Patienten sowie zum letzten Wohnort. Die Arztkohorte besteht aus insgesamt  $n = 17$  Patienten. Auf Zeitraum A entfallen  $n = 4$  Fälle, die restlichen  $n = 13$  Fälle entfallen auf den Zeitraum B.

## 2.4 Die Bevölkerungskontrolle

Bei der vorliegenden Studie wurde eine populationsbezogene Kontrolle anhand von öffentlich zugänglichen Daten vorgenommen. Als Kontrollkollektiv dient hierbei die Gesamtheit der deutschen Bevölkerung, respektive die Gesamtheit der Ärzteschaft im Bundesgebiet.

### 2.4.1 Ärzte

Einerseits wurden hierzu die Zahlen aus den Ärztestatistiken der BÄK von 1993 bis 2016 benutzt, welche detaillierte Angaben über die Anzahl der im Bundesgebiet tätigen, aber auch über die pensionierten Ärzte liefert (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b). Die Statistik erfasst alle in Deutschland tätigen und damit obligatorisch bei der BÄK gemeldeten Ärzte. Die Mitgliedschaft erlischt mit der Pensionierung nicht, weshalb die Statistik auch alle Ärzte miteinschließt, welche sich im Ruhestand befinden. Neben dem Alter (Unterteilung in Alterskohorten) bietet die Statistik der BÄK auch dezidierte Angaben zu Geschlecht, Spezialisierung sowie Region/Registrierung bei Landesärztekammern (Bundesland). In den öffentlich zugänglichen Statistiken der BÄK erfolgt eine Staffellung nach Alterskohorten in Altersgruppen von 5 – 10 Jahren: Unter 35 Jahre, 35 bis unter 40 Jahre, 40 bis unter 50 Jahre, 50 bis unter 60 Jahre, 60 bis unter 66 Jahre sowie 66 Jahre und älter. Es erfolgte die Sammlung der nach Jahrgängen geordneten Zahlen, wobei analog zur Patientenpopulation alle Ärzte < 35 Lebensjahre hierbei außer Acht gelassen wurden. Da es im gesamten Untersuchungszeitraum zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl der Ärzte in Deutschland kam, wurden für beide Zeiträume getrennt voneinander Durchschnittswerte aus der Summe der Einzelwerte der Jahrgänge errechnet.

### 2.4.2 Bevölkerung

Die für die Berechnungen notwendigen Zahlen der Gesamtbevölkerung wurden über das Statistische Bundesamt (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017a) bezogen. Die Staffellung nach Alterskohorten in der vorliegenden Statistik wies hierbei eine sehr hohe Präzision auf: Bis zum 84. Lebensjahr erfolgte diese im Jahresintervall, Patienten > 84 Jahre wurden in einer Gruppe subsummiert. Nach Sammlung der Gesamtbevölkerungszahlen im Studienzeitraum wurden diese ebenfalls auf die entsprechende Anzahl der  $\geq 35$ -Jährigen gestutzt. Analog zur Ärztestatistik wurden hierbei, um eine Verzerrung durch Bevölkerungsschwankungen und demographische Verschiebungen zu verringern, für beide Untersuchungszeiträume getrennt voneinander Durchschnittswerte aus der Summe der Einzelwerte der Jahrgänge errechnet.



## 2.5 Statistische Methodik

Die Eingabe der Rohdaten erfolgte mittels Excel 2016 in einer eigens zu diesem Zweck angelegten Datenbank. Eine weitere Eingabe in die Statistiksoftware R Version 3.4.2 am Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen diente der Möglichkeit einer zweiten, unabhängigen Auswertung der Daten und den späteren Untersuchungen zu den Fragestellungen der vorliegenden Dissertationsschrift. Die Zeilen der Tabelle entsprachen dabei den Patientenfällen. Die Spalten der Tabelle wurden durch die in Abschnitt 2.2.2 genannten Variablen gebildet.

Bei der Erhebung der Daten bezüglich der Berufsangaben wurden zum Zweck einer einheitlichen Vorgehensweise und besseren Übersicht die Berufe der Untersuchungsobjekte zunächst in Form von dreistelligen Ziffern kodiert. Dazu wurde sich eines gängigen Kodierungssystems, der KldB1992 des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt (DESTATIS)) bedient. Auf diese Weise ließen sich Berufskategorien bilden. In einer großen Anzahl an Patientenfällen ( $n = 743$ ) ließen sich pro Patienten allerdings mehr als ein Beruf und sogar bis zu sieben unterschiedliche Berufe finden. Die Chronologie der gewählten Berufe war dabei z. T. nicht nachvollziehbar. Dies machte eine übersichtliche Einordnung der Fälle in verschiedene Berufskategorien schwierig. Da in Anbetracht der Fragestellung jedoch andere präzise Berufsbezeichnungen abgesehen von den Arztberufen nicht nötig waren, wurde sich im weiteren Verlauf auf die dichotome Unterscheidung des Merkmals „Arzt“ / „Nicht-Arzt“ beschränkt. Innerhalb der Ärztkohorte gab es zudem keine Angabe von mehr als einem Beruf, so dass die weitere Frage, wie mit Mehrfachangaben umzugehen sei, irrelevant wurde.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Patientenkohorte. Hierbei wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, genetischer Testung des Polymorphismus am Codon 129 sowie Angaben zu den ausgeübten Berufen untersucht. Die Beschreibung der Ärztkohorte erfolgte in einem eigenen Abschnitt, wobei der Datensatz um möglichst detaillierte Informationen über Dauer des Krankheitsverlaufs, Art der medizinischen Spezialisierung und Bundesland der letzten bekannten Wohnadresse ergänzt wurde. Für die Erstellung der deskriptiven Statistik des Patientenkollektivs wurde Excel 2016 benutzt. Die Abbildungen wurden anhand von Pivot-Charts generiert. Beim Erstellen der deskriptiven Statistiken der Ärztekohorte zur Berechnung von Durchschnittswerten und Standardabweichungen wurde das Statistik-Programm Statistica Version 13.3 verwendet.

Die Stärke der Assoziation zwischen dem Auftreten von sCJK und der ärztlichen Tätigkeit als potenziellem Risikofaktor wurde mit dem exakten Test nach Fisher (Fisher 1922) über die Berechnung des Chancenverhältnisses (= *Odds Ratio* (OR)), das entsprechende 95%-Konfidenzintervall und den p-Wert durchgeführt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 5% festgelegt (Signifikanz bei  $p \leq 0,05$ ). Der exakte Test nach Fisher untersucht, ob zwischen zwei dichotomen Variablen ein Zusammenhang besteht und wie stark dieser ist. Die Variablen,

welche sich aus den erhobenen Patientenzahlen (aus dem Register) und den ermittelten Werten aus Ärzte- und Bevölkerungsstatistiken ergaben (Arzt, kein Arzt, CJK, keine CJK), wurden dabei in die Zellen einer 2 x 2 Kontingenztafel eingetragen (s. Tabelle 3). Die beobachteten Häufigkeiten wurden sodann mit den erwarteten Häufigkeiten bei Gültigkeit der Nullhypothese („Ärzte erkranken nicht häufiger an sCJK“) verglichen. Da es sich um eine kleine Stichprobe handelte ( $n \leq 20$  erkrankte Ärzte; Zellohäufigkeiten  $\leq 5$ ), konnte bei der Analyse nicht auf den Chi-Quadrat-Test zurückgegriffen werden. Die Untersuchungen wurden jeweils für die Zeiträume A und B getrennt voneinander vorgenommen.

Tabelle 3: Vierfeldertafel als Schema zur Berechnung der Assoziation zwischen Arztberuf und sCJK

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	A	C	A + C
Keine CJD	B	D	B + D
$\Sigma$	A + B	C + D	A + B + C + D

A = Ärzte mit sCJK; B = Ärzte ohne sCJK; C = Nicht-Ärzte mit sCJK; D = Nicht-Ärzte ohne sCJK

Die obenstehende Tabelle 3 zeigt die für die Berechnung des Zusammenhangs benötigten Variablen. Es ist anzumerken, dass in den Kontingenztafeln und somit auch bei der Berechnung der *Odds Ratios* zwei verschiedene statistische Größen zum Einsatz kommen. Bei den populationsbezogenen Daten (B, D) handelt es sich um Mittelwerte. B bezieht sich auf den Mittelwert der Einzeljahreswerte für die Gesamtanzahl der Ärzte im bundesdeutschen Raum (Kohorte A: 1993 – 2005, Kohorte B 2006 – 2016) und D bezieht sich auf den Mittelwert der Einzeljahreswerte für die gesamtdeutsche Bevölkerung in den entsprechenden Zeiträumen. A und C hingegen stellen absolute Häufigkeiten dar. A ist die Summe der erkrankten Ärzte und C die Summe von Patientenfällen im entsprechenden Zeitraum.

Da sich für einen relevanten Teil der Patienten ( $n = 1209$ ) keine Angaben zum Beruf finden ließen und sich folglich auch keine Aussage hinsichtlich der Frage „Arzt“ oder „Nicht-Arzt“ treffen ließ, wurden in einer ersten Analyse nur die Patienten eingeschlossen, zu welchen exakte Angaben über den ausgeübten Beruf ermittelt werden konnten.

Die zweite Analyse hingegen schloss auch jene Patienten mit ein, deren Beruf unbekannt war. Dies ist die Schlussfolgerung aus der Annahme, dass sich unter den Patienten mit unbekannter Berufsanamnese keine Ärzte mehr befinden.

Eine dritte Untersuchung sollte schließlich die beiden gegensätzlichen ersten Analysen zusammenführen, indem experimentell die hypothetische Anzahl an Ärzten ermittelt wurde, welche unter den Patienten mit unbekannter Berufsanamnese gefunden werden müsste, um einen signifikanten Zusammenhang zwischen der ärztlichen Tätigkeit und der sCJK festzustellen.

Zuletzt widmete sich die vorliegende Studie der Frage, ob die Zunahme der Ärzte unter den wahrscheinlichen und gesicherten sCJK Fällen der letzten Jahre im Register des NRZ tatsächlich relevant war. Hierzu wurde ein Change-point- oder Strukturbruchtest durchgeführt, ein CUSUM-basierter Test (engl. *cumulative sum*) (WORSLEY 1983). Strukturbruchtests sind geeignet, um strukturelle Veränderungen in sequenziellen Datenreihen, sogenannten Zeitreihendaten, festzustellen. Die Zeitreihe ist eine Sequenz von Werten einer bestimmten Variablen, welche sich auf aufeinanderfolgende Zeitpunkte oder Zeiträume bezieht. In diesem Fall ist die Variable die Anzahl der erkrankten Ärzte unter den restlichen Patientenfällen. Die Ärzte, bzw. der Arztberuf, stellen in der Analyse auch den Regressor dar, also eine unabhängige Variable, deren Einfluss auf eine abhängige Variable (Erkrankung mit sCJK) geprüft werden soll. Dieser Einfluss wird als Regressionsparameter oder Regressionskoeffizient bezeichnet. Mit der Strukturbruchanalyse kann nun untersucht werden, ob und an welcher Stelle der Zeitreihe es zu einer (signifikanten) Änderung des Regressionsparameters (Niveau- oder Steigungsparameter) kommt.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit dem Statistikprogramm *R Version 3.4.2* durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der Basisdaten

#### 3.1.1 Studienpopulation

##### 3.1.1.1 Die Zeiträume A und B

Wie unter 2.3.3 beschrieben erfolgte die Auswertung getrennt nach zwei Zeiträumen A und B. Der erste Zeitraum oder Zeitraum A beginnt mit der erstmaligen systematischen Beobachtung und Kategorisierung von CJK-Verdachtsfällen durch die Göttinger Prionenforschungsgruppe im Jahr 1993 und dauert bis Dezember 2005. Der zweite Zeitraum oder Zeitraum B beginnt mit der Ernennung des Göttinger Zentrums zum NRZ für TSE ab Januar 2006 und endet im Dezember 2016.

##### 3.1.1.2 Wahrscheinliche- und gesicherte Fälle

Von der Gesamtheit der  $n = 2741$  im gesamten Untersuchungszeitraum von 1993 – 2016 als wahrscheinliche- oder gesicherte sCJK eingestuft Patienten  $\geq 35$  Jahre entfallen  $n = 1250$  auf den Zeitraum A (1993 – 2005) und  $n = 1491$  auf den Zeitraum B (2006 – 2016).

Im Zeitraum A sind  $n = 539$  (43%) Patienten als wahrscheinliche- und  $n = 711$  (57%) als gesicherte-, im Zeitraum B  $n = 1000$  (67%) als wahrscheinliche- und  $n = 491$  (33%) als gesicherte sCJK-Fälle klassifiziert worden (Tabelle 4). Eine Darstellung der Fallzahlen in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr befindet sich in Abbildung 4.

Tabelle 4: Wahrscheinliche und gesicherte Fälle in den Zeiträumen A und B

	Zeitraum A (1993 – 2005)	Zeitraum B (2006 – 2016)
Wahrscheinliche sCJK	539	1000
Gesicherte sCJK	711	491

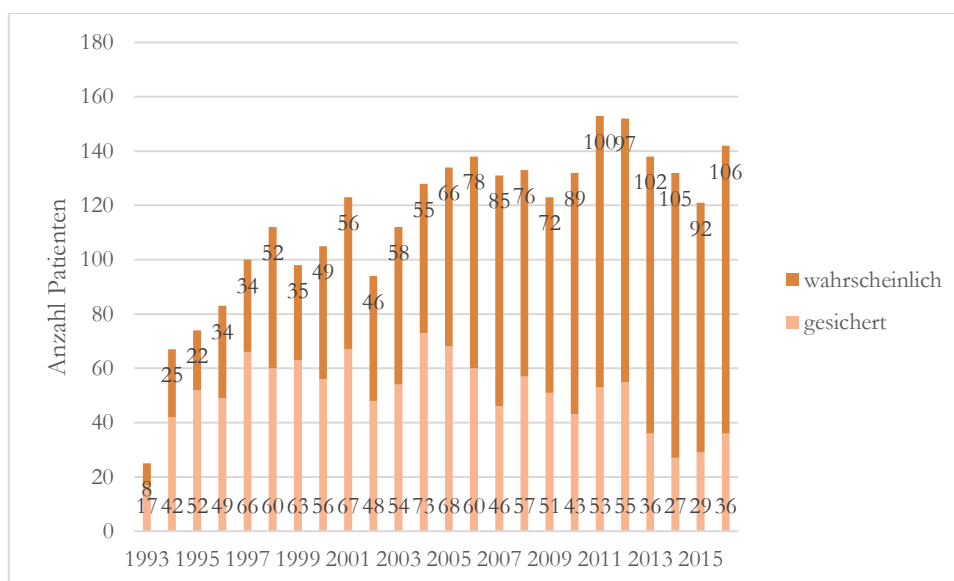


Abbildung 4: Anzahl der wahrscheinlichen und gesicherten Fälle (1993 – 2016) innerhalb des Registers/Jahr

### 3.1.1.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter sCJK beim Auftreten des ersten Symptoms beträgt im Zeitraum A 65,91 Jahre (35 – 90), im Zeitraum B liegt es mit 67,94 Jahren geringfügig höher (37 – 93) (Abbildung 5, Altersmittelwert in Abbildung als rote Säule dargestellt). Für den Gesamtzeitraum liegt das Durchschnittsalter bei 67,02 Jahren.

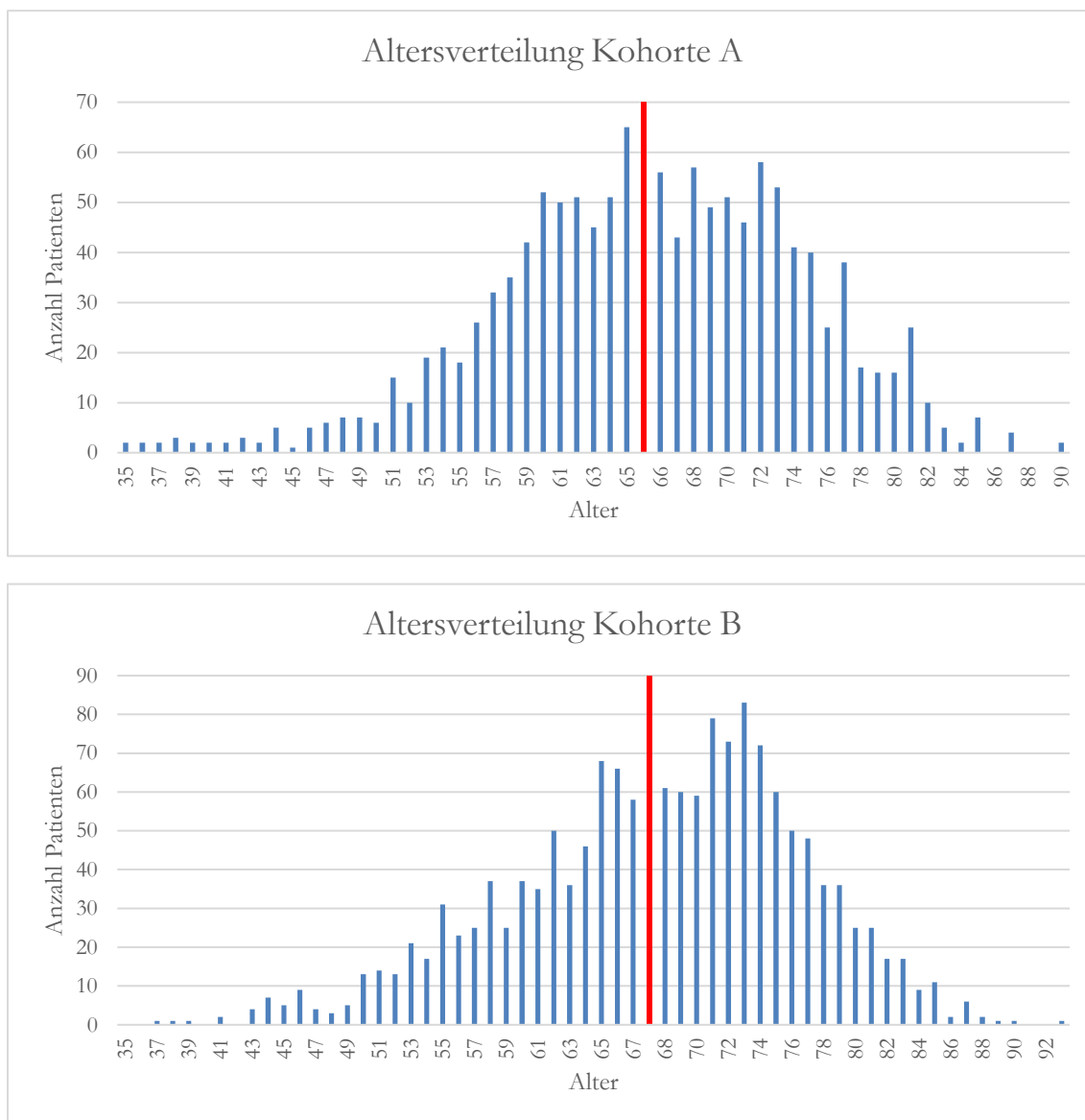


Abbildung 5: Altersverteilung (Alter bei Krankheitsbeginn) der wahrscheinlichen und gesicherten sCJK-Fälle in den Zeiträumen A und B

#### 3.1.1.4 Geschlechterverteilung

In beiden Zeiträumen A und B ließen sich jeweils mehr Frauen (Zeitraum A:  $n = 731$  (58%); Zeitraum B:  $n = 769$  (52%)) als Männer (Zeitraum A:  $n = 519$  (42%); Zeitraum B:  $n = 722$  (48%)) unter den Erkrankten beobachten. Die Ratio beträgt im ersten Zeitraum 1:1,41 und im zweiten Zeitraum 1:1,07. Das Geschlechterverhältnis beider Zeiträume ist in Abbildung 6 dargestellt.

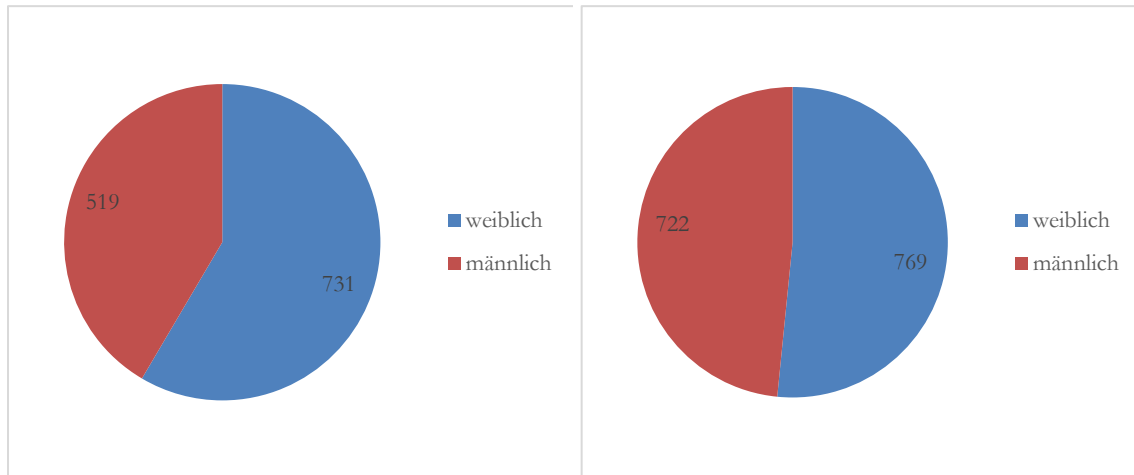


Abbildung 6: Geschlechterverhältnis der wahrscheinlichen und gesicherten sCJK-Fälle in den Zeiträumen A und B

#### 3.1.1.5 Polymorphismus am Codon 129

Von den insgesamt  $n = 2741$  Patienten, die als wahrscheinliche oder gesicherte sCJK-Fälle kategorisiert wurden, wurden  $n = 1620$  einer genetischen Analyse des Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens unterzogen. Dies entspricht 59% aller untersuchten Patienten. Im Zeitraum A wurden  $n = 1039$ , im Zeitraum B  $n = 581$  Patienten auf den Polymorphismus am Codon 129 hin untersucht.

Im Zeitraum A lag bei  $n = 693$  (67%) Patienten eine Homozygotie für Methionin (MM) vor, bei  $n = 166$  (16%) Patienten eine Homozygotie für Valin (VV), weitere  $n = 180$  (17%) Patienten waren heterozygot (MV). Im Zeitraum B lag bei  $n = 322$  (55%) eine Homozygotie für Methionin, bei  $n = 125$  (22%) eine Homozygotie für Valin und bei  $n = 134$  (23%) Patienten eine Heterozygotie vor (Abbildung 7).

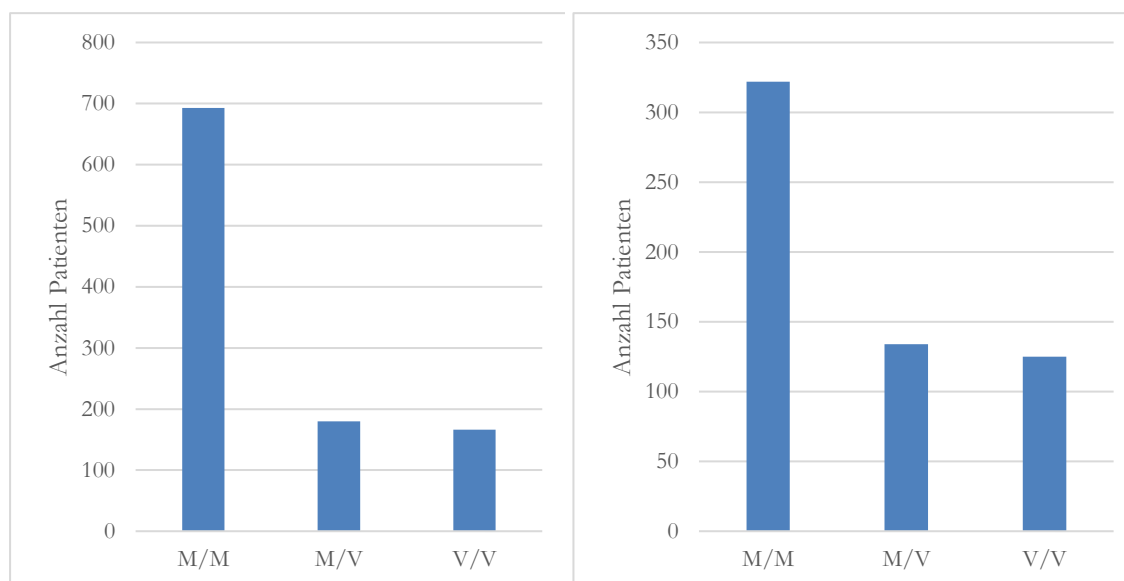


Abbildung 7: Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens bei Patienten mit wahrscheinlicher und gesicherter sCJK in den Zeiträumen A (1993 – 2005) und B (2006 – 2016)

#### 3.1.1.6 Berufsanamnesen

In beiden Zeiträumen A und B ließen sich insgesamt  $n = 2741$  Fälle von wahrscheinlicher oder gesicherter sCJK im Alter  $\geq 35$  Jahren beobachten. Bei  $n = 1532$  Patienten (59%) ließ sich aufgrund der im epidemiologischen Fragebogen (s. Anhang) enthaltenen Informationen, in Einzelfällen auch anhand von vorliegenden Arztberichten, eine Berufsanamnese rekonstruieren. Bei insgesamt  $n = 1209$  Patienten ließen sich somit keine Angaben zur Berufsanamnese finden, dies entspricht 44% aller Patienten. Unter den Patienten mit unbekannter Berufsanamnese gab es  $n = 405$  gesicherte und  $n = 804$  wahrscheinliche Fälle, unter den Patienten mit bekannter Berufsanamnese  $n = 798$  gesicherte und  $n = 734$  wahrscheinliche Fälle.

Getrennt nach den beiden Zeiträumen A und B: Von  $n = 2741$  Patienten, welche die Gesamtpopulation bilden, entfielen  $n = 1250$  auf den Zeitraum A und  $n = 1491$  auf den Zeitraum B. Zeitraum A lässt sich weiterhin unterteilen in  $n = 1093$  Patientenfälle mit bekannter Berufsanamnese, davon  $n = 4$  Ärzte. Die Ärzte machen damit in diesem Zeitraum 0,3% aller Fälle und 0,4% aller Fälle mit bekannter Berufsanamnese aus. Zu  $n = 157$  Patientenfällen ließen sich keine Angaben zur Berufsanamnese erheben. Auf den Zeitraum B hingegen entfielen  $n = 1052$  Patientenfälle ohne und lediglich  $n = 439$  mit bekannter Berufsbezeichnung, hiervon  $n = 13$  Ärzte. In dieser Gruppe machen die Ärzte somit 0,9% aller Fälle und 3% aller Fälle mit bekannter Berufsanamnese aus.



### 3.1.2 Die Arztkohorte

Die Arztkohorte, nämlich alle im Zeitraum von 1993 – 2016 im Register des NRZ geführten Ärzte mit wahrscheinlicher oder gesicherter sCJK, besteht aus  $n = 17$  Patienten. Eine detaillierte Beschreibung ihrer personen- und krankheitsbezogenen epidemiologischen Daten findet sich in Tabelle 12 (s. Anhang).

Im Zeitraum A wurden  $n = 4$  ( $4/1250 = 0,3\%$  aller wahrscheinlichen und gesicherten Patientenfälle), im Zeitraum B  $n = 13$  Ärzte ( $13/1491 = 0,9\%$  aller wahrscheinlichen und gesicherten Patientenfälle) gezählt. Es waren unterschiedlichen Fachrichtungen vertreten, jedoch lässt sich festhalten, dass  $n = 11$  Patienten zuletzt in operativen Disziplinen gearbeitet haben, darunter 3 Chirurgen (ohne nähere Angaben), 2 Unfallchirurgen/ Orthopäden, 2 Gynäkologen, 1 Unfallchirurg/ Proktologe, 1 HNO-Arzt, 1 Chirurg/ Urologe und 1 Viszeralchirurg mit einem Fremdjahr in der Neuropathologie. Die restlichen 6 waren zuletzt in konservativen Disziplinen tätig: 2 Internisten, 1 Nephrologe, 1 Anästhesist, 1 Pädiater, 1 Allgemeinmediziner. Bei  $n = 9$  Patienten (53%) wurde die klinische Diagnose der sCJK post-mortem durch eine neuropathologische Untersuchung bestätigt, die übrigen  $n = 8$  Patienten (47%) wurden gemäß den gültigen Diagnosekriterien als wahrscheinliche sCJK-Fälle eingestuft. Das Geschlechterverhältnis innerhalb der Arztkohorte betrug 14 Männer (82,4%): 3 Frauen (17,6%). In der Subgruppe der operativen Disziplinen war dieses mit 10 (82%): 2 (18%) annähernd gleich. Das Durchschnittsalter aller Ärzte betrug 66,8 Jahre, wobei die Altersspanne von 53 – 83 Jahren reichte. Die Operateure hatten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 65,8 Jahren und ebenfalls eine Spanne von 53 bis 83 Jahren. Bei den restlichen Ärzten betrug das Durchschnittsalter 69,3 Jahre (Spanne: 60 – 75 Jahre). Die Erkrankungsdauer (Zeitpunkt vom Auftreten des ersten Symptoms bis zum Versterben) ließ sich nur anhand von 16 Fällen nachvollziehen, in einem Fall fehlte die Information über das Sterbedatum. Sie betrug im Durchschnitt 200 Tage und reichte von mindestens 49 bis maximal 809 Tagen. Bei den Operateuren lag sie mit durchschnittlich 253 Tagen über dem Durchschnitt, bei den restlichen Ärzten mit 101 Tagen darunter. Für  $n = 7$  Patienten lagen die Ergebnisse der genetischen Untersuchung des Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens vor: 3 Patienten waren homozygot für Methionin, 2 waren homozygot für Valin und 2 zeigten eine Heterozygotie. Nur an 4 Patienten in dieser Gruppe wurden eine Typisierung der Prionproteine durchgeführt. In Tabelle 5 findet sich eine Darstellung der Ärzte aus der Studie als Gesamtheit sowie der Subgruppen „operative Disziplinen“ und „konservative Disziplinen“.

Tabelle 5: Ärzte mit wahrscheinlicher oder gesicherter CJK

Gruppe		Ge- schlecht: Weiblich	Alter	Krankheits- dauer*	Klassifi- kation	Codon 129
Ärzte Insgesamt	n = 17	3 (18%)	66,8 (53 – 83; $\sigma = 8,9$ )	199,9 (49 – 809; $\sigma = 202,9$ )	w.: 8, g.: 9	VV: 2, MV: 2, MM: 3, n/a: 10
Operat. Disz.	n = 11	2 (18%)	65,4 (53 – 83; $\sigma = 9,94$ )	252,7 (84 – 809; $\sigma = 237,5$ )	w.: 6, g.: 5	VV: 2, MV: 1, MM: 2, n/a: 7
Kons. Disz.	n = 6	1 (17%)	69,3 (60 – 75; $\sigma$ = 6,28)	101,2 (49 – 272; $\sigma = 84,18$ )	w.: 2, g.: 4	MV: 1, MM:1, n/a: 3
Nicht-Ärzte	n = 2724	1497 (55%)	67,0 (35 – 93)**		w.: 1531, g.: 1193	VV: 289, MV: 312, MM: 1012, n/a: 1111

Alter: Durchschnitt (min – max); Krankheitsdauer: Durchschnittliche Dauer in Tagen (min – max); Klassifikation: w.: Wahrscheinlich; g.: Gesichert. Codon 129: MM: Homozygot für Methionin, MV: Heterozygot (Methionin/Valin), VV: Homozygot für Valin; n/a: Unbekannt.

\* n = 16: Die Krankheitsdauer konnte in einem Fall nicht berechnet werden

\*\* Durchschnittswert aller n = 2741 erfasster wahrscheinlicher und gesicherter Fälle

### 3.2 Ärztestatistiken im Untersuchungszeitraum

Die Ärztestatistiken wurden, wie in 2.4.1 beschrieben, über die BÄK bezogen. Es ließ sich auf diese Weise eine sehr genaue Darstellung aller in Deutschland gemeldeten praktizierenden und nicht-praktizierenden Ärzte mit einer genauen Beschreibung des Tätigkeitsfeldes sowie der wichtigsten Stammdaten (Alter, Geschlecht) gewinnen. Für die folgenden Untersuchungen spielten allerdings lediglich die Anzahl und das Alter der Ärzte sowie die Zuordenbarkeit zum entsprechenden Kalenderjahr eine Rolle. Da bei der Berechnung mit Zahlen gearbeitet wurde, die aus einem Register stammen, welches einen Zeitraum von über 20 Jahren abdeckt, mussten diese auch einer sich verändernden Anzahl von Ärzten in der Gesamtbevölkerung gegenübergestellt werden. Es zeigte sich hier ein sehr deutlicher Anstieg der Gesamtanzahl. Während diese sich im Jahr 1993 noch auf 297803 belief, stieg sie bis 2004

auf 394432 und erreichte im Jahr 2016 einen Stand von 496240. Dies entspricht einem Anstieg um den Faktor 1,67 über den gesamten Zeitraum von 1993 – 2016 (Abbildung 8) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b).

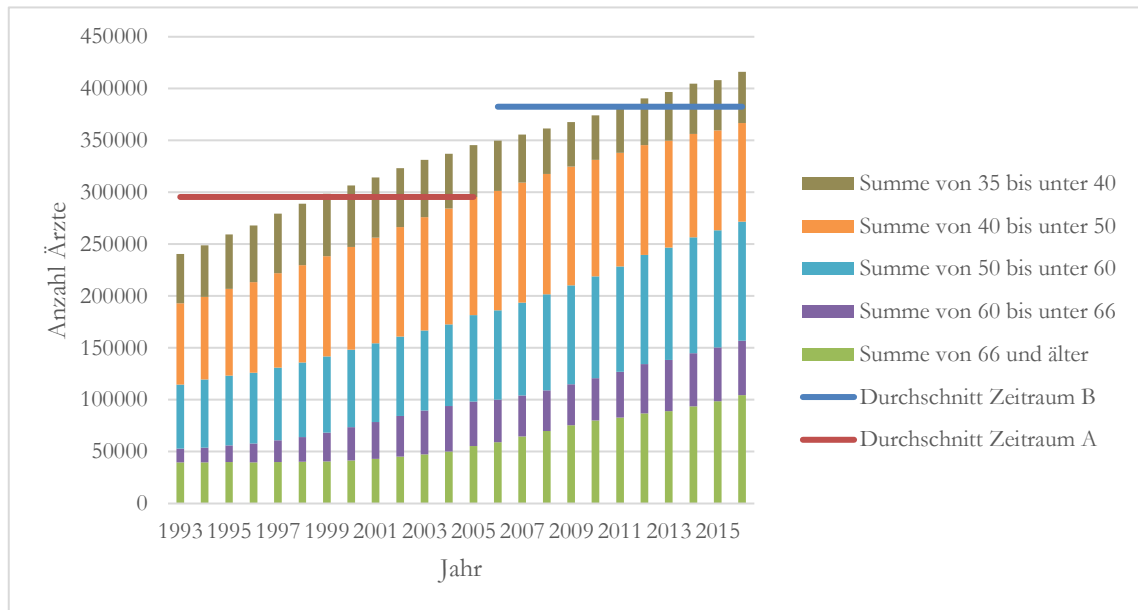


Abbildung 8: Ärztetstatistiken von 1993 bis 2016, Anzahl der Ärzte mit Altersverteilung in den entsprechenden Kalenderjahren

Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden für beide Zeiträume A (1993 – 2005) und B (2006 – 2016) jeweils die Mittelwerte aus der Summe der jährlichen Gesamtzahlen an Ärzten im Bundesgebiet gebildet. In diese Berechnungen wurden jedoch nur die Ärzte im Alter von  $\geq 35$  Jahren eingeschlossen. Für den Zeitraum A ließ sich ein Mittelwert von 295556 (240709 – 345599;  $\sigma = 33201$ ) und für den Zeitraum B ein Mittelwert von 382558 (349878 – 416311;  $\sigma = 21481$ ) errechnen. Ärztinnen bildeten im Zeitraum A einen Anteil ca. 37% (Mittelwert 109164) und in Zeitraum B einen Anteil von ca. 42% (Mittelwert 160495) der Gesamtheit aller Ärzte ab.

22% aller Ärzte aus der Allgemeinbevölkerung gehörten im Zeitraum von 1993 – 2016 chirurgischen Disziplinen an. Zu den chirurgischen Disziplinen zählten neben Chirurgie, Gynäkologie, Urologie, Augenheilkunde, Dermatologie, Neurochirurgie auch Anatomie, Pathologie und Rechtsmedizin. Die restlichen 78% entfielen auf Ärzte aus den konservativen Disziplinen oder ohne Gebietsbezeichnung.

### 3.3 Bevölkerungsstatistiken im Untersuchungszeitraum

Analog zu den Ärztetstatistiken und wie in 2.4.2 beschrieben, beriefen wir uns bei der Akquirierung der Bevölkerungsstatistiken vom Untersuchungszeitraum auf öffentlich zugängliche

Daten. Eine genaue Darstellung der Bevölkerungszahlen erhielten wir nach Konsultation des Bundesamtes für Statistik (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017a).

Ähnlich wie die Ärztestatistiken, unterlagen auch die Statistiken der Gesamtbevölkerung z. T. deutlichen Veränderungen. Davon betroffen waren weniger die absoluten Zahlen, welche im Großen und Ganzen stabil waren (1993: 81338093; 2004: 82500849; 2015: 82175684) als das Verhältnis der unterschiedlichen Altersgruppen zueinander, denn hier zeigte sich eine klare Verschiebung der Bevölkerung in Richtung der höheren Lebensjahre. Diese demographische Entwicklung wird ersichtlich, wenn man die Bevölkerung < 35 Jahre nicht berücksichtigt, deren Anteil an der Gesamtbevölkerung insgesamt rückläufig war (Gesamtbevölkerung ausschließlich der < 35-Jährigen: 1993: 44336444; 2004: 50864038; 2015: 51961175). Es zeigt sich, dass die älteren Bevölkerungsschichten einen zunehmenden Stellenwert in der Gesamtverteilung einnehmen (Abbildung 9).

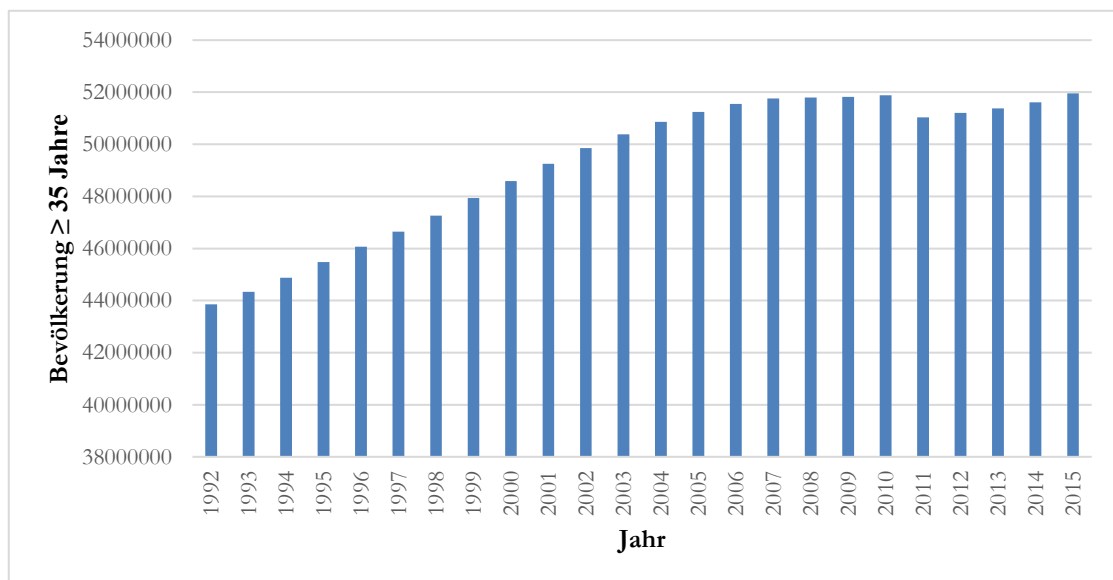


Abbildung 9: Bevölkerungsentwicklung in der Altersgruppe  $\geq 35$  Jahre im Zeitraum von 1992 bis 2015

Auch hier wurden deshalb Mittelwerte gebildet. Da zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit demographische Daten für das Jahr 2016 in der Datenbank des Destatis nicht vorhanden waren, wurden zur Errechnung des Mittelwertes für den zweiten Zeitraum ein Mittelwert der Summe der Bevölkerungszahlen von 2006 – 2015 gebildet. Die errechneten Werte liegen für Zeitraum A bei 47907927 ( $44336444 - 51243273$ ,  $\sigma = 2241999$ ) und für Zeitraum B bei 51601356 ( $51553192 - 51961175$ ,  $\sigma = 289556$ ).

## 3.4 Identifikation der Tätigkeit als Arzt als möglicher Risikofaktor für eine sCJK

### 3.4.1 Analyse unter Ausschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese

Ziel der ersten beiden Untersuchungen war es, herauszufinden, ob ein Unterschied zwischen der Anzahl der Ärzte innerhalb der Patientenpopulation verglichen mit der Gesamtheit der deutschen Ärzte innerhalb der deutschen Bevölkerung (Kontrollgruppe) besteht. Nach Sichtung und Dokumentation der Rohdaten zeigte sich bald, dass die Untersuchungen einer erheblichen Schwierigkeit Rechnung zu tragen hatten: Es ließen sich nicht jedem Patienten ein Beruf zuordnen (vgl. 3.1.1.6). Von insgesamt  $n = 2741$  Patienten mit wahrscheinlicher und gesicherter sCJK im Alter  $\geq 35$  Jahre fehlten für  $n = 1209$  (44%) aussagekräftige Informationen. In einer ersten Analyse wurden alle jene Patienten ausgeschlossen, denen kein Beruf zugeordnet werden konnte. Diese Herangehensweise beruht auf der Annahme, dass sich unter den  $n = 1209$  Patienten ohne Berufsbezeichnung möglicherweise eine unbekannt Anzahl an Ärzten befindet, welche nicht einfach ignoriert werden können. Jene Patienten ohne Berufsbezeichnung wurden daher bei der folgenden Analyse ausgeschlossen.

Zunächst wurde auf Grundlage von folgenden vier Werten eine  $2 \times 2$  Kontingenztafel erstellt: 1) Anzahl der im Register gefundenen erkrankten Ärzte (Zeitraum A:  $n = 4$ ; Zeitraum B:  $n = 13$ ), 2) Gesamtpopulation der erkrankten Nicht-Ärzte  $\geq 35$  Jahre (Zeitraum A:  $n = 1089$ ; Zeitraum B:  $n = 426$ ), 3) Anzahl der Ärzte  $\geq 35$  Jahre innerhalb der Gesamtbevölkerung als Mittelwert der Einzeljahreswerte abzüglich der Anzahl im Register gefundener Ärzte (Zeitraum A: 295552; Zeitraum B: 382545 (s. S. 34)) und 4) Gesamtbevölkerung  $\geq 35$  Jahre als Mittelwert der Einzeljahreswerte abzüglich der Anzahl im Register gefundener Nicht-Ärzte und Ärzte in Gesamtbevölkerung (als Mittelwert der Einzeljahreswerte) (Zeitraum A: 47611282; Zeitraum B: 51218372). Die bevölkerungsbezogenen Daten wurden wie in Kapitel 2.4 beschrieben aus den entsprechenden Statistiken der BÄK und des Destatis entnommen (für die Einzeljahreswerte s. Abbildung 8 und Abbildung 9).

Mit dem Exakten Test nach Fisher wurden die Zahlen anschließend einem Signifikanztest unterzogen: Für den Zeitraum A waren diese nicht signifikant (OR = 0,5917089;  $p = 0,4345$ ; 95% CI = [0,160919; 1,519377]), d.h. Ärzte hatten kein nachweislich höheres Risiko für das Auftreten einer sCJK als die Gesamtbevölkerung. Im Gegenteil, denn hier scheinen die Ärzte im Patientenkollektiv sogar unterrepräsentiert zu sein. Für den zweiten Zeitraum wurde die gleiche Berechnung durchgeführt und zeigte hierbei jedoch ein deutlich signifikantes Ergebnis (OR = 4,085791;  $p < 0,0001$ ; 95% CI = [2,157615; 7,062736]).

Die Kontingenztafeln, auf welchen die Berechnungen beruhen, sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Ärzte im Zeitraum A: 1993 – 2005 vs. Restpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle (nach Abzug der Fälle ohne bekannte Berufsanamnese)

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	4	1089	1093
Keine CJD	295552	47611282	47906834
$\Sigma$	295556	47612371	47907927

Tabelle 7: Ärzte im Zeitraum B: 2006 – 2016 vs. Restpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle (nach Abzug der Fälle ohne bekannte Berufsanamnese)

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	13	426	439
Keine CJD	382545	51218372	51600917
$\Sigma$	382558	51218798	51601356

### 3.4.2 Analyse unter Einschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese

Die zweite Untersuchung hat ebenso wie die erste zum Ziel, einen möglichen Unterschied zwischen Ärzten innerhalb der Krankenpopulation und Ärzten innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung festzustellen. Im Gegensatz zur ersten Untersuchung wurden in der zweiten jedoch auch die  $n = 1209$  Patienten bedacht, denen kein Beruf zugeordnet werden konnte. Unter der Annahme, dass sich unter diesen Patienten kein Arzt mehr befindet, wurden sie entsprechend dem Jahr der Diagnosestellung entweder innerhalb des Zeitraumes A oder B, der Gruppe der Nicht-Ärzte zugeordnet. Mit besonderem Augenmerk auf die erste Untersuchung sollte festgestellt werden, ob eine Signifikanz im Zeitraum B weiterhin bestand. Analog zur in Kapitel 3.4.1 durchgeführten Analyse wurde eine  $2 \times 2$  Kontingenztafel benutzt, welche auf folgenden vier Zahlen aufbaut: 1) Anzahl der im Register gefundenen Ärzte (Zeitraum A:  $n = 4$ ; Zeitraum B:  $n = 13$ ), 2) Gesamtpopulation der Kranken, ungeachtet dessen, ob ihnen ein Beruf zuordenbar war oder nicht abzüglich der Anzahl der im Register gefundenen Ärzte (Zeitraum A:  $n = 1246$ ; Zeitraum B:  $n = 1478$ ), 3) Anzahl der

Ärzte  $\geq 35$  Jahre innerhalb der Gesamtbevölkerung als Mittelwert der Einzeljahreswerte abzüglich der im Register gefundenen Ärzte (Zeitraum A: 295552; Zeitraum B: 382545 (s. S. 34)) und 4) Gesamtbevölkerung  $\geq 35$  Jahre als Mittelwert der Einzeljahreswerte abzüglich der Anzahl der im Register gefundenen Nicht-Ärzte einschl. Patienten ohne bekannten Beruf und der Ärzte in Gesamtbevölkerung (als Mittelwert der Einzeljahreswerte) (Zeitraum A: 47611125; Zeitraum B: 51601356). Tabelle 8 und Tabelle 9 dienen hierzu als Veranschaulichung.

Mit dem Exakten Test nach Fisher wurden die Zahlen anschließend wiederum einem Signifikanztest unterzogen. Als Ergebnis der Untersuchung zeigte sich beim Vergleich zwischen den Ärzten im Register und der Gesamtanzahl der Ärzte in der Bevölkerung sowohl für den Zeitraum A (OR = 0,5171499;  $p = 0,2725$ ; 95% CI = [0,1406845; 1,3274480]) als auch für den Zeitraum B (OR = 1,177613;  $p = 0,5431$ ; 95% CI = [0,6255133; 2,0200425]) kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Ärzte im Zeitraum A: 1993 – 2005 vs. Gesamtpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	4	1246	1250
Keine CJD	295552	47611125	47906677
$\Sigma$	295556	47612371	47907927

Tabelle 9: Ärzte im Zeitraum B: 2006 – 2016 vs. Gesamtpopulation wahrscheinlicher und gesicherter sCJK-Fälle

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	13	1478	1491
Keine CJD	382545	51217320	51599865
$\Sigma$	382558	51218798	51601356

### 3.4.3 Die Sensitivitätsanalyse

Die Diskrepanz der Ergebnisse der beiden ersten Untersuchungsdurchläufe lässt sich versuchsweise überbrücken, indem man postuliert, dass sich unter den  $n = 1209$  Fällen mit bekannter (wahrscheinlicher/gesicherter) CJK, jedoch unbekannter Berufsanamnese (Im Zeitraum A sind dies  $n = 157$ , im Zeitraum B  $n = 1052$ ) eine unbekannte Anzahl Ärzte ( $n$ ) befindet. Basierend auf dieser Überlegung wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die unbekannte Anzahl der Ärzte ( $n$ ) zu ermitteln, welche zum Erreichen eines signifikanten Unterschieds zwischen der Studienkohorte und der deutschen Gesamtbevölkerung nötig wären.

Der folgende Versuchsaufbau ist ähnlich wie in den beiden vorigen Untersuchungen als Vierfeldertafel gestaltet. Tabelle 10 bietet eine schematische Darstellung, wobei mit A die jeweilige Anzahl der Ärzte unter den Fällen mit bekannter (wahrscheinlicher/ gesicherter) CJK in Zeitraum A und B gemeint ist. Zur Anzahl der Ärzte A wurde beginnend mit dem Zahlenwert 1 folglich die Zahl  $n$  addiert, bis sich ein signifikantes Ergebnis zeigte. Der Zahlenwert  $n$ , entspricht hierbei der hypothetischen Anzahl an Ärzten innerhalb der Gruppe von Patienten mit unbekanntem Beruf, welche zum Erreichen eines signifikanten Unterschieds (zwischen den Gruppen der „Ärzte innerhalb Gesamtbevölkerung“ und „Ärzte unter den Erkrankten“) fehlen (s. Tabelle 10). Die Rechnung wurde ebenfalls für die beiden Kohorten A und B getrennt durchgeführt.

Für den Zeitraum A zeigte sich bei  $n = 9$  ( $p = 0,03$ ) und für den Zeitraum B bei  $n = 5$  ( $p = 0,047$ ) jeweils ein signifikantes Ergebnis. Die Zahl  $n$  entspricht der Anzahl der Ärzte, die sich unter den Patienten ohne bekannte Berufsanamnese befinden müssten, damit das Ergebnis signifikant wäre.

Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse

	Arzt	Kein Arzt	$\Sigma$
CJD	$A+n$	C	$(A+n) + C$
Keine CJD	B	D	$B + D$
$\Sigma$	$(A+n) + B$	$C + D$	$(A+n) + B + C + D$

$n$  = Anzahl Ärzte, die zum Erreichen eines signifikanten Effekts nötig sind; A = Ärzte mit sCJK; B = Ärzte ohne sCJK; C = Nicht-Ärzte mit sCJK; D = Nicht-Ärzte ohne sCJK



### 3.5 Die Strukturbruchanalyse (CUSUM-Test)

In diesem Versuch wurde zunächst die Prävalenz der Ärzte innerhalb der Krankenpopulation in Abhängigkeit von der Zeit untersucht. Anschließend wurde errechnet, ob sich in der vorliegenden Zeitreihe ein signifikanter Strukturbruch zeigt. Zunächst einmal lässt sich beobachten, dass im Zeitraum A  $n = 4$  Ärzte unter den insgesamt  $n = 1250$  Kranken ( $n = 1093$  Patienten mit bekanntem Beruf) waren. Im Zeitraum B wurden unter insgesamt  $n = 1491$  ( $n = 439$  mit bekanntem Beruf) Patienten  $n = 13$  Ärzte gezählt. Tabelle 11 und Abbildung 10 liefern eine Darstellung der wahrscheinlichen und gesicherten Fälle sowie der erkrankten Ärzte, abgebildet auf der Zeitreihe des Untersuchungszeitraums).

Tabelle 11: Ärzte/wahrscheinliche und gesicherte sCJK-Fälle pro Jahr

Jahr	Patienten (gesamt)	Ärzte
1993	25	0
1994	66	0
1995	73	0
1996	83	1
1997	99	0
1998	112	0
1999	96	0
2000	105	2
2001	122	1
2002	92	0
2003	111	0
2004	128	0
2005	138	0
2006	137	1
2007	131	0
2008	132	0
2009	123	1
2010	131	1
2011	153	4
2012	152	1
2013	137	0
2014	132	1
2015	121	1
2016	142	3

Im Zeitraum B zeigte sich somit eine im Vergleich zum Zeitraum A um einen Faktor 3,25 erhöhte absolute Anzahl an Ärzten unter den Erkrankten, bzw. in Begriffen der relativen Häufigkeit ausgedrückt: Im Zeitraum A machen die erkrankten Ärzte 0,32% der Erkrankten aus, im Zeitraum B 0,87%. In dem hier angewendeten CUSUM-Test zeigte sich ein Effekt ( $p = 0,038$ ). Der Umschlagpunkt („Changepoint“) befindet sich zwischen 2008 und 2009, d. h., dass sich der Vektor des Regressionskoeffizienten im Jahr 2009 signifikant verändert.

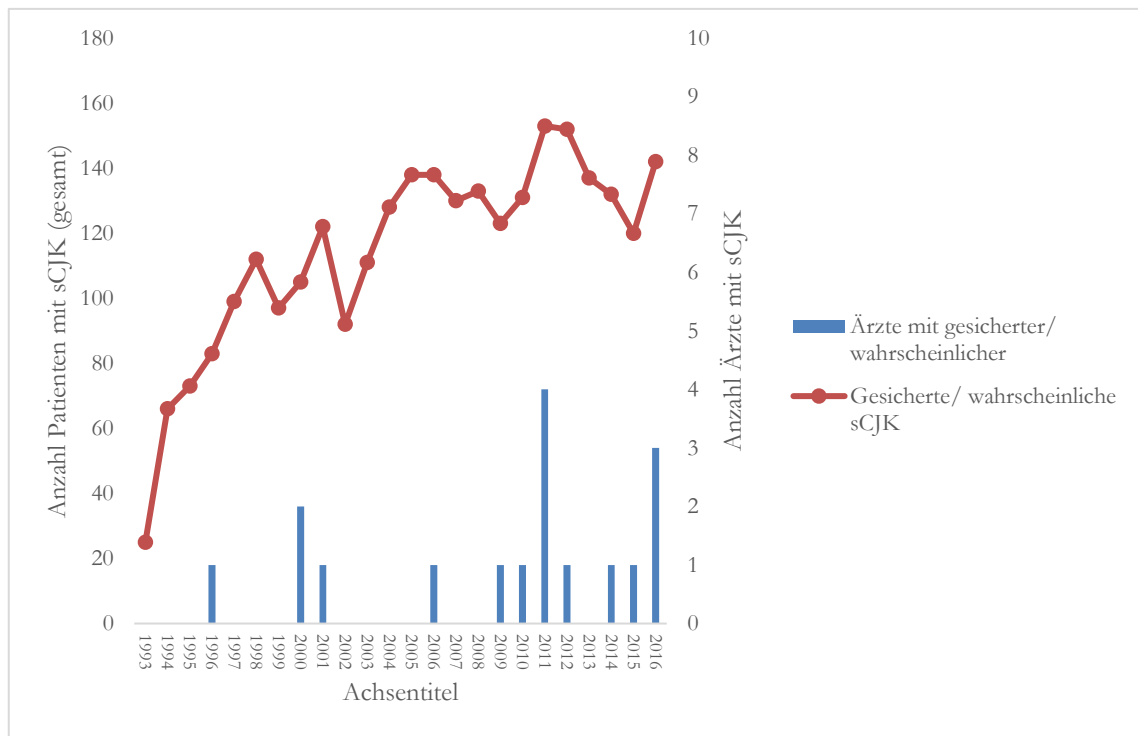


Abbildung 10: Erkrankte Ärzte pro Jahr vs. Anzahl gesicherter oder wahrscheinlicher sCJK-Fälle im Beobachtungszeitraum 1993 – 2016

## 4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven epidemiologischen Studie sollte eine mögliche Assoziation zwischen der Tätigkeit im Arztberuf und der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aufgezeigt werden. Die Fragestellung resultierte aus der Beobachtung eines vermehrten Auftretens von Ärzten unter den gemeldeten Verdachtsfällen am Nationalen Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien in Göttingen in den vergangenen Jahren. Für die Analysen benutzten wir die prospektiven epidemiologischen Daten des NRZ TSE von 1993 – 2016. Die populationsbezogene Kontrolle erfolgte anhand von öffentlich zugänglichen Datensätzen der Bundesärztekammer (Ärztestatistiken) und des Statistischen Bundesamtes (Bevölkerungstatistiken). Es erfolgte die Betrachtung aller 2754 am Nationalen Referenzzentrum in Göttingen zwischen Juni 1993 und Dezember 2016 als „wahrscheinlich“ oder „gesichert“ klassifizierter Fälle von sCJK. Eine Unterteilung des gesamten Untersuchungszeitraumes in zwei Teilzeiträume (Zeitraum A: 1993 – 2005 und Zeitraum B: 2006 – 2016) wurde aufgrund einer Abnahme der erfolgten Berufsanamnesen im Rahmen der Ernennung der Göttinger Prionenforschungsgruppe zum Nationalen Referenzzentrum Anfang 2006 vorgenommen.

Die Frage nach beruflichen Risikofaktoren der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist keineswegs neu. So wurde ein kausaler Zusammenhang der Erkrankung immer wieder im Zusammenhang mit Berufsgruppen gesucht, deren Tätigkeit durch die Nähe zu infizierten Patienten oder gar den direkten Kontakt zu infiziertem Gewebe geprägt ist. Dies betrifft in beinahe exklusivem Maße die Gesundheitsberufe, allen voran Ärzte (Chirurgen, Pathologen, etc.).

Experimentelle Untersuchungen zeigten bereits sehr früh, dass eine Übertragung der sCJK durch direkte intrazerebrale Inokulation (vom Menschen zum Primaten) möglich ist (Brown et al. 1994). Eine besondere Bedeutung für die Fragestellung ergibt sich aber durch die Erkenntnis, dass das pathologische Prionprotein PrP<sup>Sc</sup> nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in extraneuronalem Gewebe nachgewiesen werden konnte. Dieser Nachweis erfolgte erstmals im Zusammenhang mit der neuen Variante der CJK, wobei sich herausstellte, dass das PrP<sup>Sc</sup> im lymphatischen Gewebe von Patienten akkumuliert (Hill et al. 1999; Joiner et al. 2002). Ebenso ist bekannt, dass die vCJK über den Verzehr von BSE-infiziertem Fleisch auf den Menschen übertragen wurde (Will et al. 1996). Die frühere Lehrmeinung ging davon aus, dass sich im Falle der sCJK, im Gegensatz zur vCJK, das Vorkommen von PrP<sup>Sc</sup> auf das zentrale Nervensystem beschränke (Head et al. 2004). Allerdings zeigte sich bereits in früheren Untersuchungen am Tiermodell, dass eine Übertragung infektiöser Partikel sowohl durch die Inokulation neuronalen (in weitaus höherem Maße) als auch extraneuronalen Gewebes (Lunge, Leber, Niere, Milz, Lymphknoten) erkrankter Individuen auf die Testtiere möglich ist (Head et al. 2004). Späterhin gelang schließlich auch der experimentelle Nachweis von PrP<sup>Sc</sup> in peripherem Gewebe von sCJK-Patienten, zunächst mittels eines hochsensitiven Western-Blot-Verfahrens, wobei das pathologische Agens in Milz und Skelettmuskulatur von verstorbenen CJK-Patienten nachgewiesen wurde (Glatzel et al. 2003; Peden et al. 2006).

Erst jüngst konnte der Nachweis von PrP<sup>Sc</sup> mit der RT-QuIC-Methode auch in peripherem Gewebe (Hautproben) geführt werden, wodurch nun eine weitaus sensitivere Methode zur Verfügung steht. Hierbei zeigte sich am Tiermodell mit Mäusen ebenfalls, dass die entnommenen Proben infektiös waren (Orrú et al. 2017).

Am Beispiel der iatrogenen CJK zeigt sich in aller Deutlichkeit, welche Relevanz die Übertragung der CJK von einem Patienten auf den anderen hat. In diversen Fällen kam es hierbei zu einer Übertragung der Erkrankung durch infiziertes Spendergewebe von undiagnostizierten Totspendern (Brown et al. 2012). Diese Fälle sind jedoch durch einen klaren Hergang der Infektion gekennzeichnet, da man von einem erkrankten Spender auf die konsekutive Erkrankung des Empfängers schließen kann. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich die Inkubationszeiten bei der iCJK auf eine Dauer von bis zu 42 Jahren erstrecken können (Brown et al. 2012), was eine kausale Zuordnung in vielen Fällen schwierig macht.

Die ungewöhnliche Widerstandsfähigkeit der Prionen gegenüber chemischer und physikalischer Dekontamination und die Anwesenheit von kontaminiertem Operationsbesteck birgt ein mögliches Risiko für Patient und Behandler (Bradford et al. 2014). In vielen epidemiologischen Studien wurde daher ein Zusammenhang zwischen stattgehabten operativen Eingriffen und dem Auftreten der sCJK untersucht. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. Einerseits konnte in einer Reihe von Untersuchungen ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit operativen Eingriffen festgestellt werden (Kondo and Kuroiwa 1982; Collins et al. 1999; Ward et al. 2008), andere Studien zeigten hingegen einen negativen Zusammenhang auf (Harries-Jones et al. 1988; Zerr et al. 2000a). Ein mögliches Bias besteht allerdings in der Auswahl der Kontrollen: In den Studien mit positiver Assoziation wurden Populationskontrollen gewählt, in den Studien mit negativer Assoziation Krankenhauskontrollen (Kittner et al. 2009).

#### **4.1 Die ärztliche Tätigkeit als Risikofaktor der sCJK**

Die erste Analyse (s. 3.4.1, S. 37) ergab einen signifikant erhöhten Anteil an Ärzten in der Studienkohorte B für die Jahre von 2006 – 2016 (OR = 4,085791;  $p < 0,0001$ ; 95% CI = [2,157615; 7,062736]). Der Ausschluss eines Großteils der Fälle aufgrund unbekannter Berufsanamnese ( $n = 1052$  von insgesamt 1491 Fällen), stellt jedoch eine deutliche Limitation dar und macht das Resultat anfällig für einen Selektionsbias, da der Arztberuf (zumal durch andere ärztliche Kollegen) möglicherweise eher berichtet wurde als andere Berufe. Auf der anderen Seite lag uns für die Studienkohorte A für die Jahre von 1993 – 2005 eine deutlich höhere Anzahl an bekannten Berufsanamnesen ( $n = 1093$  von insgesamt 1250 Fällen) vor, da die meisten Patienten noch durch Mitarbeiter des Referenzzentrums persönlich untersucht und ein epidemiologischer Fragebogen gemeinsam mit Angehörigen oder behandelnden Ärzten ausgefüllt wurde, welcher u. a. die ausgeübten beruflichen Tätigkeiten des Patienten erfasste. Das Resultat unterlag somit in diesem Fall keinem ähnlich bedeutenden Bias,

wie in der Studienkohorte B und war deutlich genauer. Bei einer Anzahl von 4 Ärzten errechneten wir hier eine OR von 0,5917,  $p = 0,4345$ ; 95% CI [0,1609 – 1,5914]. Dies bedeutet konkret sogar, dass sich in den Jahren von 1993 – 2005 unter den Patienten des Göttinger Registers weniger Ärzte befinden als in der Vergleichsgruppe der Bevölkerung.

In einer zweiten Analyse schlossen wir daher auch die Patienten mit unbekannter Berufsanamnese in die Berechnung mit ein, woraufhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen in nun beiden Studienkohorten mehr beobachtet werden konnten. Auf Grundlage dieser Annahme ließ sich für Studienkohorte A eine Odds Ratio von 0,517,  $p = 0,27$ ; 95% CI = [0,141; 1,33] und für Studienkohorte B eine Odds Ratio von 1,178;  $p = 0,543$ ; 95% CI = [0,625; 2,020] errechnen. Im Zeitraum B war die Anzahl der Ärzte im Register damit zwar immer noch höher als jene in der Bevölkerung, der Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse der Studie hinsichtlich eines Berufsrisikos für Ärzte sind somit zunächst nicht eindeutig und abhängig von der statistischen Herangehensweise. Ein signifikant erhöhter Anteil an Ärzten unter den Erkrankten ergab sich nur für Studienkohorte B unter Ausschluss der Fälle mit unbekannter Berufsanamnese.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche hinsichtlich eines beruflichen Risikofaktors durch die ärztliche Tätigkeit sind ihrerseits durch Ambivalenz gekennzeichnet. Während es immer wieder zu Fallberichten von Patienten kam, deren berufliches Umfeld potenzielle Berührungspunkte mit der CJK bot (Miller 1988; Sitwell et al. 1988; Gorman et al. 1992; Berger and David 1993; Weber et al. 1993; Mitrova and Belay 2000; Alcalde-Cabero et al. 2012), so wurden hinsichtlich eines berufsassoziierten Risikos von Ärzten oder Mitgliedern anderen Gesundheitsberufe nur wenige analytische Studien durchgeführt (Wientjens et al. 1996; van Duijn et al. 1998; Cocco et al. 2003; Ruegger et al. 2009). Eine Übersicht über die bekannten Studien und Fallberichte zum Thema befindet sich in

Tabelle 13 (s. Anhang).

In einer Metaanalyse von drei Fall-Kontroll-Studien zur Frage nach Risikofaktoren der sCJK aus dem Jahre 1996 (Wientjens et al. 1996) zeigte sich ein nicht-signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen (8/119 Patienten vs. 7/206 Kontrollen, OR 1,5). Hierbei erfolgte jedoch innerhalb der Berufsgruppe der Gesundheitsberufe keine weitere Unterscheidung. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie von 1998 zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Tätigkeit in den Gesundheitsberufen (van Duijn et al. 1998): 32/397 Patienten vs. 35/404 Kontrollen mit einer OR von 0,92. Eine andere epidemiologische Studie aus der Schweiz, welche ebenfalls als Fall-Kontroll-Studie mit Hausarzt-Kontrollen und Bevölkerungskontrollen konzipiert war, identifizierte einen Anteil von 6% von 69 Patienten gegenüber 6,3% von 224 Kontrollen als in medizinischen Berufen Tätige (Ruegger et al. 2009). Die nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad bereinigte Odds Ratio lag in dieser Studie bei 1,49 (95% CI [0,43 – 5,15]) und war damit nicht signifikant erhöht. In dieser Studie konnte eine deutliche positive Assoziation hinsichtlich des Arbeitsumfeldes nur im Zusammenhang mit der Tätigkeit im Tierlabor

gefunden werden (OR 9,5; 95% CI [1,4 – 64,5]). Die Studie von Cocco et al. an Sterberegistern von 24 US-amerikanischen Bundesstaaten zu beruflichen Risikofaktoren einer sCJK ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe für Angestellte in Arztpraxen (OR 4,6; 95% CI [1,2 – 17,6]) sowie für Schlachter (OR 6,8; 95% CI [1,5 – 30,1]) (Cocco et al. 2003). Hierbei wurde in einer separaten Untersuchung auch das Risiko einer Erkrankung an sCJK für die Tätigkeit im ärztlichen Beruf allein evaluiert, wobei sich zwar ein Überschuss an Ärzten unter den Patienten zeigte, dieser jedoch in Anbetracht der geringen Fallzahlen nicht signifikant war (3/636 Patienten vs. 2/3180 Kontrollen; OR 4,6; 95% CI [0,7 – 29,0]). Einschränkend ist zu dieser Studie zu erwähnen, dass die berufsbezogenen Angaben keinerlei Informationsgehalt über die Dauer der Berufstätigkeit oder andere Details beinhalteten. Aus den gesammelten Daten (Sterbeurkunden) ging zudem nicht hervor, ob es sich um eine sporadische oder eine genetische Form der CJK gehandelt hat. Die Meldung eines Pathologen mit sCJK an das spanische Register war im Jahre 2012 Anstoß für eine spanische Studie (Alcalde-Cabero et al. 2012), welche alle verfügbaren berufsbezogenen Informationen über Patienten aus 21 Nationalen Surveillance-Zentren in und außerhalb Europas, die in Gesundheitsberufen beschäftigt waren, zu ermitteln versuchte. Dabei ließ sich aufzeigen, dass diese einen Anteil von 202/8321 Patienten ausmachten. Von diesen waren wiederum 65 Ärzte (= 0,8%). In einigen Nationalen Surveillance-Zentren (Deutschland, Italien, Spanien, Japan, Vereinigtes Königreich) lagen zudem ausführliche berufsbezogene Informationen für Kontrollgruppen vor oder für Patienten mit unbestätigtem CJK-Verdacht. Der Anteil der Ärzte unter den Erkrankten (34/4949, 0,7%) war hierbei ähnlich wie jener in den summierten Kontrollgruppen (15/2968, 0,5%).

Im Falle des Großteils der o. g. Studien ergab sich aufgrund des gewählten Studiendesigns als Fall-Kontroll-Studien ein mögliches Bias durch die Auswahl der Kontrollen (Wientjens et al. 1996; van Duijn et al. 1998; Ruegger et al. 2009), welche oft krankenhausbasiert waren. Weiterhin lag auch im Interview selbst eine mögliche Fehlerquelle, da man im Falle der Patienten aufgrund des raschen Krankheitsprogresses auf die Aussagen von nahestehende Personen angewiesen war, während Kontrollen persönlich interviewt werden konnten. Ein *recall bias* ist daher (und in Anbetracht der z. T. sehr langen Inkubationszeiten bei der iCJK) nicht auszuschließen (Wientjens et al. 1996; van Duijn et al. 1998; Ruegger et al. 2009), positive Antworten hinsichtlich bestimmter Risikofaktoren werden möglicherweise nicht korrekt erinnert. Dennoch lässt sich zusammenfassen, dass die Tätigkeit als Arzt bisher in keiner der Studien als eindeutiger Risikofaktor identifiziert werden konnte.

## 4.2 Die Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse wurde infolge der zweiten Analyse durchgeführt, bei welcher sich hinsichtlich des Erkrankungsrisikos für Ärzte in beiden Studienkohorten keine Signifikanz zeigte (s. 3.4.3). Die Analyse ergab, dass in der Studienkohorte B unter den Patienten mit unbekannter Berufsanamnese nunmehr 5 zusätzliche Ärzte nötig wären, um ein signifikantes

Ergebnis zu erreichen. Interessanterweise war diese Anzahl in Studienkohorte A mit  $n = 9$  Ärzten sogar höher, obwohl die Gruppe der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese im Zeitraum von 1993 – 2005 deutlich kleiner war. Anhand dieser Erkenntnisse ließ sich auch die zu Beginn erwähnte Annahme erhärten, dass es bei einer stabilen Anzahl an berichteten sCJK-Fällen (s. 3.1.1.2) zu einer Zunahme der erkrankten Ärzte kam.

### 4.3 Die Zunahme der erkrankten Ärzte im Göttinger Register

Zur Bestätigung dieser Hypothese führten wir eine weitere statistische Analyse durch (Cusum-Test, s. 3.5). Bei dieser zeigte sich, dass der Beobachtung ein signifikanter Anstieg des Verhältnisses Ärzte/Patienten zugrunde lag ( $p = 0,038$ , *change point* zwischen 2007 und 2008). Dies ist auch dann noch der Fall, wenn man bedenkt, dass es im Laufe der Jahre zu einem Anstieg der Diagnosestellungen kam, da dieser Umstand im Test mit einkalkuliert wurde. In der Schweiz, in Italien und in Japan wurden für die CJK bereits in der Vergangenheit steigende Inzidenzraten beschrieben (Glatzel et al. 2002; Nakamura et al. 1999; Puopolo et al. 2003; Heinemann et al. 2007), dies wird aber hauptsächlich auf eine erhöhtes Bewusstsein für die Erkrankung und zugleich eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zurückgeführt (Ruegger et al. 2009; Puopolo et al. 2003).

### 4.4 Die Ärztekohorte

Beim Großteil der berichteten Ärzte ( $n = 17$ ) handelte es sich um Chirurgen ( $n = 11$ ). Einer der Patienten hatte während der ärztlichen Weiterbildung ein Jahr in einer neuropathologischen Abteilung praktiziert. Abgesehen davon war keiner der berichteten Patienten zuvor in den Spezialdisziplinen der Neurochirurgie, Pathologie, Neurologie oder Psychiatrie tätig, also jenen Disziplinen, von welchen ein Kontakt zu CJK-Patienten am ehesten vermutet wird. Es fällt hierbei auf, dass die Mehrheit der an sCJK erkrankten Ärzte vor Ausbruch der Erkrankung in chirurgischen Disziplinen gearbeitet hatte (65% vs. 35%). Dies steht im deutlichen Kontrast zur Bevölkerungskontrolle, wo die Mehrheit im selben Zeitraum in konservativen Disziplinen tätig war (25% vs. 75%) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b).

An insgesamt  $n = 7$  Patienten wurde eine genetische Analyse mit Hinblick auf den Polymorphismus an Codon 129 durchgeführt, davon 5 bei Patienten mit einer ehemaligen Tätigkeit in chirurgischen und 2 bei Patienten mit ehemaliger Tätigkeit in konservativen Disziplinen. Die Variante MM fand sich dabei am häufigsten, einmal in der Gruppe der konservativen und zweimal in der Gruppe der chirurgischen Disziplinen. MV fand sich jeweils einmal in beiden Gruppen und VV nur in der Gruppe der chirurgischen Disziplinen. Möglicherweise bietet die unterschiedliche genotypische Verteilung an Codon 129 eine Erklärung für die variablen Krankheitsverläufe in den beiden Gruppen von Ärzten aus konservativen und chirurgischen Disziplinen: In der Gruppe chirurgischen Disziplinen findet sich ein durch-

schnittliches Erkrankungsalter von 65 Jahren, während dieses in den konservativen Disziplinen bei 69 Jahren liegt. Auch die Erkrankungsdauer liegt mit durchschnittlich 253 Tagen bei den chirurgischen Disziplinen deutlich über jener der konservativen Disziplinen, in welcher sie durchschnittlich bei 100 Tagen liegt. Bei Untersuchungen hat sich gezeigt, dass der Phänotyp der Erkrankung (Erkrankungsalter, Dauer der Erkrankung, Art der neurologischen Defizite) wesentlich durch die genotypische Verteilung an Codon 129 und den Prionproteintyp determiniert wird (Parchi et al. 1999). Insgesamt scheinen die Heterozygoten und Valin-Homozygoten Genotypen im Vergleich mit der Gruppe der sCJK-Patienten (Nicht-Ärzte) etwas überrepräsentiert. Im numerischen Vergleich liegt der Genotyp MM in dieser Gruppe mit ca. 71 % deutlich vor den anderen beiden Genotypen, welche ca. 12 % (MV) und 17 % (VV) ausmachen (Parchi et al. 1996). Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnten keine weiteren, dezidierten Analysen zu dieser Fragestellung durchgeführt werden.

Das Geschlechterverhältnis ist deutlich zu Ungunsten des männlichen Geschlechts verschoben (14 Männer vs. 3 Frauen). Dies lässt sich möglicherweise durch die numerische Dominanz der Männer im Arztberuf erklären, wie sie in den Jahrgängen der betroffenen Patienten noch üblich war.

Bei der geographischen Verteilung zeigte sich eine numerische Prädominanz im westdeutschen Bundesgebiet (15 vs. 2). Dieses Missverhältnis ist sicherlich teilweise durch die unterschiedlichen Bevölkerungsstruktur zu erklären, da die Bevölkerung Westdeutschlands die von Ostdeutschland ca. um das Fünffache übersteigt. Anhand der vorhandenen berufsanamnestischen Informationen konnten keine Hinweise auf regionale Cluster festgestellt werden. Diese Information muss allerdings unter dem Vorbehalt einer z. T. sehr unvollständigen Informationslage interpretiert werden, da die erhobenen biographischen Daten in den seltensten Fällen alle ehemaligen Arbeitsstätten umfassten, sondern zumeist nur der letzte Arbeitsplatz dokumentiert war und darüber hinaus auch nicht bekannt ist, ob jemals Kontakt zu sCJK-Patienten oder kontaminiertem Gewebe bestanden hatte. Bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie handelt es sich folglich in jedem Fall lediglich um eine Beobachtung/Assoziation, ein kausaler Zusammenhang konnte nicht hergestellt werden.

## 4.5 Limitationen

Eine Hauptlimitation der Arbeit besteht in der Unvollständigkeit der erhobenen Berufsanamnesen. Dies ergab sich nicht zuletzt aus der Vorgehensweise bei der Datenakquirierung. Patientenbesuche erfolgten bei praktisch allen Verdachtsfällen nur von 1993 – 2005, ab 2006 nahm die Anzahl der Patientenbesuche drastisch ab. Zum Besuch beim Patienten gehörte stets auch das Ausfüllen des epidemiologischen Fragebogens (s. Anhang), welcher u. a. die berufliche Tätigkeit erfasste. Kam es hingegen nicht zum Patientenbesuch, so wurde zumeist auch kein Fragebogen ausgefüllt, die Informationen zum Beruf des Patienten fehlten. Darüber hinaus unterlag die Vollständigkeit der Informationen zum beruflichen Werdegang der Patienten einer weiteren Vielzahl von Faktoren und damit möglichen Verzerrungen. Sowohl



durch den Untersucher als auch durch das Interview mit einem Gewährsmann (zumeist über eine dem Patienten nahestehende Person oder Ärzte) konnte es zu Falschangaben kommen. In vielen Fällen war, selbst bei durchgeführtem Interview, der Informationsgehalt hinsichtlich des ausgeübten Berufs gering oder gar nicht vorhanden. Es zeigte sich allerdings, dass die Anzahl der durch das NRZ erhobenen Berufsannamnesen im Laufe der Jahre abgenommen hat, während es aber gleichzeitig zu einer Zunahme an Ärzten im Register kam. Dies bedeutet allenfalls, dass das Resultat der vorliegenden Studie unterschätzt wurde und die Anzahl der Ärzte in der Studie – besonders im Untersuchungszeitraum B – als zu gering eingeschätzt wurde.

In einer großen Zahl an Fällen war nur sehr wenig detaillierte Information bezüglich der beruflichen Geschichte der Patienten erhoben worden. Der Informationsgehalt reichte von einem Schlagwort bis hin zur mehr oder weniger vollständigen Berufsannamne mit Angabe von Jahreszahlen und Zeiträumen. Jedenfalls folgte die Erhebung der Berufsannamne keinem systematischen Muster. In der vorliegenden Studie musste man sich auch bei den Ärzten auf den kleinsten gemeinsamen Nenner einigen, welcher im ärztlichen Beruf selbst bestand und sich allenfalls um die Beschreibung der Disziplinen/Spezialisierungen erweitern liess. Weitere Faktoren konnten auch bei den nachfolgenden Analysen daher nicht berücksichtigt werden. So konnte etwa kein zeitlicher Bezug zum Beginn der Erkrankung hergestellt werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie liegt wohlmöglich in der insgesamt zu niedrigen Fallzahl und der sich daraus bedingenden Unmöglichkeit zur Durchführung weiterer statistischer Untersuchung, beispielsweise mit Hinblick auf Risiken der (besonders exponierten) chirurgischen Disziplinen, geschweige denn einzelner Subdisziplinen. Auch weiterführende statistische Analysen zum Genotyp an Polymorphismus 129 und damit einhergehenden phänotypischen Besonderheiten der erkrankten Ärzte waren nicht möglich. Verzerrungen, welche sich aus dem potenziellen Fehlen, bzw. auf der anderen Seite aus der Fehldiagnose einer sCJK ergeben, haben einen massiven Effekt auf das statistische Ergebnis. Auch war keine Risikostratifizierung nach Alter und Geschlecht möglich. Der Ausschluss der < 35-Jährigen in der statistischen Analyse kann deshalb auch nur als Versuch einer annähernd korrekten Berechnung bewertet werden. Entsprechende Vorsicht ist daher bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie geboten.

Weiterhin waren wir bei unserem Studiendesign auf das Vorliegen von ausführlichen öffentlich zugänglichen Daten angewiesen. Bei der Analyse zur ärztlichen Tätigkeit als Risikofaktor der sCJK hatten wir das Glück, auf eine sehr vollständige Statistik zurückgreifen zu können, welche uns durch die BÄK an die Hand gegeben war. Die ursprüngliche Idee, zumindest eine Berufsgruppe in die Berechnungen einzubeziehen, bei welcher kein erhöhtes Risiko erwartet wird (dies waren in unserer Studie die Lehrer), scheiterte leider daran, dass für andere Berufsgruppen keine hinreichende Kartei existierte. Die erhobenen Zahlen waren nicht in

dem Maße vollständig, wie die der Ärzte. Die statistische Analyse einer anderen Berufsgruppe, von welcher keine erhöhte Exposition erwartet wird, hätte einen positiven Effekt auf die Validität des Ergebnisses gehabt.

Zuletzt bietet der Umstand, dass bei der Berechnung der Mittelwerte der Gesamtbevölkerung aus den Jahreseinzelwerten das letzte Jahr des Studienzeitraumes, 2016, ausgeschlossen wurde, die Quelle einer möglichen Verzerrung. Diese ist bei einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 23 Jahren als relativ gering anzunehmen.

#### 4.6 Schlussfolgerung/Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie der prospektiven Daten von 2017 und 2018 wurden in folgendem Artikel publiziert: *Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease among German physicians, 1993 – 2018, Emerging Infectious Diseases-19-1159* (Hermann et al. 2020). Die Studie konnte einen signifikanten Anstieg des Anteils der Ärzte unter den Patienten mit sCJK in den letzten Jahren feststellen, sofern nur Patienten mit bekannter Berufsanamnese einbezogen werden. So ist abhängig von der Methode der Untersuchung im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung der Anteil der Ärzte für den zweiten Untersuchungsabschnitt von 2006 – 2016 entweder signifikant oder nicht-signifikant erhöht. Es lassen sich allerdings nur Vermutungen darüber anstellen, inwieweit dieses Ergebnis auf einen möglichen Selektionsbias bei Ärzten und das Fehlen einer strukturierten Berufsanamnese bei einem Großteil der restlichen Fälle zurückzuführen ist. Es ist daher von besonderer Bedeutung, bei der Überwachung der CJK-Verdachtsfälle in Zukunft eine gründliche und systematische Berufsanamnese zu erheben. Mit besonderem Augenmerk auf erkrankte Ärzte sollten hierbei stets detaillierte Angaben zum ehemaligen Tätigkeitsfeld erhoben werden. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage nach einer ehemaligen Tätigkeit als Operateur und dem möglichen Kontakt zu kontaminiertem Gewebe oder CJK-infizierten Patienten im Allgemeinen. Darüber hinaus gilt es, zu untersuchen, ob sich der in unserer Studie gefundene Trend hin zu einem Anstieg der erkrankten Ärzte im Göttinger Register weiter fortsetzt, um beurteilen zu können, ob es sich hierbei um ein permanentes oder ein vorübergehendes Phänomen handelt. Die Auswertung der prospektiven Daten ist nötig, um diesbezüglich neue Erkenntnisse zu erlangen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Identifizierung eines Risikofaktors für die Erkrankung an der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) durch die berufliche Tätigkeit als Arzt. Hierzu wurde eine retrospektive Kohortenanalyse mit Daten aus dem Datensatz der gemeldeten und untersuchten Fälle des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von humanen Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (NRZ TSE) an der Universität Göttingen vom Juni 1993 bis Dezember 2016 durchgeführt. Ausgewertet wurden insgesamt 4645 Patientenakten im Hinblick auf Klassifizierung durch das NRZ TSE, Beruf, Alter, Geschlecht und Erkrankungsalter sowie hinsichtlich des Methionin-/Valin-Polymorphismus am Codon 129 des PRNP-Gens. Dabei waren zwei Untersuchungszeiträume getrennt zu betrachten. Von 1993 bis 2006 bestand keine Meldepflicht an das Referenzzentrum, dafür viele Besuche beim Patienten, während der Zeitraum von 2006 bis 2016 durch ein erhöhtes Aufkommen von Meldungen von Verdachtsfällen gekennzeichnet war, jedoch wenige Hausbesuche stattfanden. Die Güte der auswertbaren Daten hinsichtlich der Berufsanamnese hat im Zeitraum der Meldepflicht daher gelitten, v. a. aufgrund fehlender direkter Untersuchungen und Anamneseerhebungen bei Verdachtsfällen und muss dementsprechend mit Vorsicht bewertet werden. In Abhängigkeit der angewendeten Methode, d. h. unter Ausschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese, konnte so für den Zeitraum von 2006 – 2016 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer sCJK bei Ärzten festgestellt werden. Bei Einschluss der Patienten mit unbekannter Berufsanamnese zeigte sich dieser Effekt jedoch nicht mehr. In der Trendanalyse ließ sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Ärztezahlen festhalten. Während wir über die Gründe des Anstiegs der erkrankten Ärzte nur Vermutungen anstellen können, müssen weitere Untersuchungen zur Auswertung der prospektiven Daten erfolgen, um festzustellen, ob sich der Trend in den kommenden Jahren fortsetzt oder sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen und der Bevölkerungskontrolle zeigt. Dies setzt in Zukunft eine gründliche Erfassung der Berufsanamnesen bei allen Patienten voraus.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellen

Tabelle 12: Ärzte mit wahrscheinlicher oder gesicherter CJK (Datensammlung)

Jahr	Ge- schlecht	Alter erstes Symptom	Krankheitsdauer	CSF 14-3-3	MRI	EEG	Klassifikation	Codon 129	Spezialisierung	Bundesland
1996	M	63	272	+	+	-	1	MV	Innere Medizin	BY
2000	M	55	84	+	0	+	1	MM	Viszeralchirurgie/ Neuropathologie (1 Jahr)	NW
2000	M	73	377	+	+	+	2	n.d.	Urologie/ Chirurgie	NI
2001	M	60	61	+	+	+	1	n.d.	Innere Medizin	RP
2006	M	71	110	+	-	+	2	MM	Anästhesie	RP
2009	M	56	86	+	+	-	1	n.d.	Chirurgie	SN
2010	W	76	486	-	+	-	2	MV	HNO	BB
2011	M	66	134	+	+	-	1	VV	Chirurgie	BY
2011	W	74	123	+	+	-	2	n.d.	Pädiatrie	HE
2011	M	74	n.d.	+	+	-	2	n.d.	Gynäkologie	BY
2011	M	65	809	-	0	0	1	n.d.	Gynäkologie	NW
2012	M	53	175	+	+	+	1	VV	Unfallchirurgie/ Orthopädie	BW
2014	W	60	165	+	+	+	2	n.d.	Chirurgie	BW
2015	M	73	49	-	-	-	1	n.d.	Innere Medizin/ Nephrologie	NW
2016	M	58	127	+	-	+	2	n.d.	Orthopädie	BY
2016	M	83	84	+	+	+	2	MM	Unfallchirurgie/ Proktologie	NW

+ = positives 14-3-3 oder CJK-typische Befunde in MRT und EEG; - = negatives 14-3-3 oder keine CJK-typischen Befunde in MRT und EEG; 0 = Untersuchung nicht durchgeführt/keine Befunde vorhanden; MM = Methionin Homozygotie; VV = Valin Homozygotie; MV = Heterozygotie; MRT und EEG wurden gemäss WHO Diagnosekriterien bewertet (Zerr et al. 2009); BY = Bayern, NW = Nordrhein-Westfalen, NI = Niedersachsen, RP = Rheinland-Pfalz, SN = Sachsen, BB = Brandenburg, HE = Hessen, BW = Baden-Württemberg

Tabelle 13: Studien zum Risiko der Erkrankung mit sCJK bei Beschäftigten in den Gesundheitsberufen

Autor	Veröffentlichung/Beobachtungszeitraum	Studiendesign	Patienten/ Kontrollen	Ergebnisse
Wientjens et al.	Veröffentlichung: 1996 Beobachtung: 1975 – 1984	<b>Meta-Analyse von 3 Fall-Kontroll Studien</b> (Japan, Vereinigtes Königreich, USA)	178 Fälle und 333 Kontrollen (Krankenhaus-, Nachbarschafts-, Ehepartnerkontrollen)	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen. OR 1,5; 95% CI [0,5 – 4,1]
Van Duijn et al.	Veröffentlichung: 1998 Beobachtung: 1993 – 1995	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlanden, Vereinigtes Königreich)	405 Fälle und 405 Kontrollen (Krankenhauskontrollen)	Kein erhöhtes Risiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen. OR 0,92; 95% CI [0,69 – 1,32]
Cocco et al.	Veröffentlichung: 2003 Beobachtung: 1984 – 1995	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (USA)	636 Fälle und 3180 Kontrollen (populationsbasiert aus US-amerikanischen Sterberegistern)	Signifikant erhöhtes Risiko für Angestellte in Arztpraxen. OR 4,6; 95% CI [1,2 – 17,6]
Ruegger et al.	Veröffentlichung: 2009	<b>Fall-Kontroll Studie</b> (Schweiz)	69 Fälle und 224 Kontrollen (Hausarztkontrollen, zufällige Telefonkontrollen)	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko für medizinische Berufe. OR 1,46; 95% CI [0,43 – 5,15]
Schoene et al.	Veröffentlichung: 1981	<b>Fallbericht</b>	1 Neurochirurg	
Miller	Veröffentlichung: 1988	<b>Fallbericht</b>	1 Histopathologe	
Sitwell	Veröffentlichung: 1988	<b>Fallbericht</b>	1 Histopathologe	
Gorman et al.	Veröffentlichung: 1992	<b>Fallbericht</b>	1 Pathologe	
Berger et al.	Veröffentlichung: 1993	<b>Fallbericht</b>	1 Internist (mit Ausbildung in Pathologie 30 Jahre vor Beginn der Erkrankung)	
Weber et al.	Veröffentlichung: 1993	<b>Fallbericht</b>	1 orthopädischer Chirurg (Umgang mit dura mater Präparaten 20-24 Jahre vor Beginn der Erkrankung)	
Mitrova et al.	Veröffentlichung: 2000	<b>Fallbericht</b>	1 Arzt, 5 Krankenschwestern, 1 Medizintechniker und 1 Ambulanzfahrer	
Alcalde-Cabero et al.	Veröffentlichung: 2012 Beobachtung: 1965 – 2010	<b>Fallbericht und Literatur-Review</b>	202 Beschäftigte in Gesundheitsberufen (von 8321 Fällen). 65 Ärzte (9 Allgemeinärzte, 7 Chirurgen, 7 Internisten, 4 Zahnärzte, 3 Ophthalmologen, 2 Pathologen) und 137 sonstige Beschäftigte in Gesundheitsberufen.	

## 6.2 Diagnosekriterien

<p>World Health Organization Criteria (WHO 1998)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progressive Demenz</li> <li>2. Zwei der folgenden vier Zeichen/Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoklonus</li> <li>• Pyramidale/extrapyramidale Symptome</li> <li>• Visuelle/zerebelläre Funktionsstörungen</li> <li>• Akinetischer Mutismus</li> </ul> </li> <li>3. Typisches EEG oder erhöhte Werte von Protein 14-3-3 im Liquor mit Krankheitsdauer &lt; 2 Jahre</li> <li>4. In der Routinediagnostik sollte keine alternative Diagnose wahrscheinlicher erscheinen als die sCJK</li> </ol>
---

Abbildung 11: Diagnosekriterien für sCJK gemäß Genfer WHO-Konferenz von 1998

<p>I. Progressive Demenz und</p> <p>II. Klinische Zeichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Myoklonus</li> <li>2. Zerebelläre oder visuelle Symptomatik</li> <li>3. Pyramidale oder extrapyramidale Symptomatik</li> <li>4. Akinetischer Mutismus</li> </ol> <p>III. Technische Zusatzuntersuchungen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PSWCs in der EEG-Untersuchung</li> <li>2. Erhöhte Proteine 14-3-3 im Liquor cerebrospinalis (bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von &lt; 2 Jahren)</li> <li>3. Signalsteigerungen im Nucleus caudatus und Putamen oder in wenigstens zwei kortikalen Gebieten (temporal-perietal-occipital) in DWI- und/oder FLAIR-Wichtung der MRT</li> </ol> <p>IV. In der Routinediagnostik sollte keine alternative Diagnose wahrscheinlicher erscheinen als die sCJK</p> <p>Wahrscheinliche CJK: Progressive Demenz (I) und wenigstens zwei von vier klinischen Zeichen (II) und wenigstens ein positiver Befund bei Zusatzuntersuchungen (III).</p> <p>Mögliche CJK: Progressive Demenz (I) und wenigstens zwei von vier klinischen Zeichen (II) und Krankheitsdauer &lt; 2 Jahre, jedoch o.g. Zusatzbefunde nicht wegweisend</p>
--

Abbildung 12: Diagnosekriterien für sCJK unter Berücksichtigung bildmorphologischer Befunde aus der MRT

### 6.3 Fragebogen

#### Stammdaten zum Patienten

Name:	<i>bei Frauen</i> Mädchenname:		
Vorname:			
Geburtsdatum:	Nationalität:		
Anschrift:	Hausarzt:		
	Ort:		
	Tel.		
Tel.	Neurologe:		
	Ort:		
	Tel.		
Behandelndes Krankenhaus:	behandelnder Arzt:		
Station:			
Tel.			
Interviewpartner (Name, Anschrift, Telefonnummer):			
(Verwandtschafts-) Verhältnis zum Patienten:			
Ehepartner	[ ]	Seit wann kennt er/sie den Patienten? (Jahr) [ ][ ][ ][ ]	
Sohn/Tochter	[ ]		
Geschwister	[ ]		
Vater/Mutter	[ ]		
andere	[ ]		
Interviewdatum:			
Interview:	telefonisch [ ]	vor Ort bei Patientenuntersuchung [ ]	
Patientenuntersuchung vor Ort?	ja [ ]	falls ja, Datum der Unters. [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]	nein [ ]
Studienarzt/Interviewer: _____			

**Detaillierte Fremdanamnese – Beginn der Erkrankung**

Wann begannen die Beschwerden? [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Wann und aufgrund welcher Beschwerden hat der Patient im Rahmen der jetzigen Erkrankung zum ersten Mal einen Arzt (welchen Arzt) aufgesucht?

**Untersuchungsbefund zum Zeitpunkt des Interviews/der Meldung**

Meldung durch:

Neurologen	[ ]
Psychiater	[ ]
(Neuro-) Pathologen	[ ]
Internist	[ ]
Allgemeinmediziner	[ ]
Angehörige	[ ]
andere	[ ]

Grund der Meldung:







Wurde der Patient jemals mit Hormonen behandelt?	Nein	Ja	Unklar
	[ ]	[ ]	[ ]

Falls ja, welche? Medikamentenname?

Insulin	[ ]	[ ]	[ ]
---------	-----	-----	-----

Wachstumshormon	[ ]	[ ]	[ ]
-----------------	-----	-----	-----

Geschlechtshormone	[ ]	[ ]	[ ]
--------------------	-----	-----	-----

**Andere, hier nicht erwähnte Vorerkrankungen?**

**Risikofaktoren**

	Nein	Ja	Unklar
Nikotin	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, wie viel?		bis 10 Zigaretten pro Tag bis 20 Zigaretten pro Tag mehr als 20 Zigaretten pro Tag	[ ] [ ] [ ]
Alkohol	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, wie oft?		täglich [ ] jährlich [ ]	wöchentlich [ ] seltener [ ] monatlich [ ]
Diabetes	[ ]	[ ]	[ ]
Hypertonus	[ ]	[ ]	[ ]
Erhöhte Blutfettwerte	[ ]	[ ]	[ ]

**Aktuelle Medikamenteneinnahme:**

<b>Symptom-Checkliste: Symptome zu Beginn und im Verlauf</b>
--

	<i>zu Beginn</i> (erste 4 Wochen)	<i>im Verlauf</i>	<i>Nein</i>	<i>Unklar</i>
Gedächtnisstörung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Desorientiertheit / Verwirrtheit	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Konzentrationsstörung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Wesensänderung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Psychomotorische Verlangsamung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Wahnvorstellungen	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Halluzinationen	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>				
Depression	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Angst	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Aggression	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Affektlabilität	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Apathie / Antriebsminderung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Fresssucht	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Appetitlosigkeit	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Gewichtszunahme	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Gewichtsabnahme	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Einschlafstörung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Durchschlafstörung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Vermehrtes Schlafbedürfnis	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Tag- und Nachtumkehr	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Inkontinenz	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Enthemmung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Witzelsucht	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Euphorie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Perseveration	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Distanzlosigkeit	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Apraxie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Räumliche Orientierungsstörung	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

	<i>zu Beginn</i>	<i>im Verlauf</i>	<i>Nein</i>	<i>Unklar</i>
<b>Sprach- und Sprechstörung</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Motorische Aphasie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Sensorische Aphasie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Senso-motorische Aphasie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Amnestische Aphasie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Zerebelläre Dysarthrie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Bulbäre / pseudobulbäre Sprache	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Sehstörung</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kortikal	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>	<hr/>			
Nicht kortikal	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>	<hr/>			
Ophthalmologisch	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>	<hr/>			
Gangataxie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Standataxie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Rumpfataxie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Extremitätenataxie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Dysmetrie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Dys-/ Brady-Diadochokinese	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Rigor	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Zahnradphänomen	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
A-/ Hypokinese	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Ruhetremor	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kleinschrittiger Gang	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Hyperkinesien	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>	<hr/>			
Myoklonien	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Spastik	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Reflexsteigerung/ -differenzen	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Pyramidenbahnzeichen	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

	<i>zu Beginn</i> (erste 4 Wochen)	<i>im Verlauf</i>	<i>Nein</i>	<i>Unklar</i>
<b>Sensibilitätsstörungen</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Parästhesie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Dysästhesie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Hypästhesie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Hyperpathie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Peripher	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<i>welche?</i>	<hr/>			
Zentral	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Epileptische Anfälle?	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Generalisierter epileptischer Anfall	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Einfach-fokaler epileptischer Anfall	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Komplex-fokaler epileptischer Anfall	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Bekannte Epilepsie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Vegetative Symptome</b> (nicht im Rahmen eines fieberhaften Infektes)				
Hyperhidrosis	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Orthostatische Dysregulation	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Tachykardie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Hustenreiz	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Sonstige</b>				
Primitivreflexe	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Dysphagie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Akinetischer Mutismus	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Beginn der ersten Symptome: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Was war das erste Symptom?

Demenz	[ ]	
Zerebellär	[ ]	
Pyramidal	[ ]	
Extrapyramidal	[ ]	
Sehstörung	[ ]	welche?
Psychiatrische Störung	[ ]	welche?
Sonstiges	[ ]	was?

Was war das erste kognitive oder psychiatrische Symptom? \_\_\_\_\_

Was war das erste neurologische Symptom? \_\_\_\_\_



### Wohnorte

(mit aktuellem Wohnort beginnen, zuletzt Geburtsort/-land)

	von	bis	Plz, Wohnort (ggf. Land)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

### Auslandsreisen

	Nein	Ja	Unklar	Wie oft? von – bis (Jahre)
Ist der Patient jemals ins Ausland gereist?	[ ]	[ ]	[ ]	
Falls ja, in welche Länder:				
Frankreich	[ ]	[ ]	[ ]	
Großbritannien	[ ]	[ ]	[ ]	
Irland	[ ]	[ ]	[ ]	
Italien	[ ]	[ ]	[ ]	
Polen	[ ]	[ ]	[ ]	
Niederlande	[ ]	[ ]	[ ]	
Schweiz	[ ]	[ ]	[ ]	
Spanien	[ ]	[ ]	[ ]	
Portugal	[ ]	[ ]	[ ]	
USA	[ ]	[ ]	[ ]	
Kanada	[ ]	[ ]	[ ]	
Japan	[ ]	[ ]	[ ]	

Andere:



<b>Ausbildungsstand</b>
-------------------------

Höchster Schulabschluss:

Kein Schulabschluss	[ ]
Hauptschul-/Volksschulabschluss	[ ]
Realschulabschluss (Mittlere Reife)	[ ]
Abitur	[ ]

<b>Beschäftigung</b>
----------------------

(mit letzter Arbeitsstelle beginnen)

	von	bis	Beschreibung der Tätigkeit
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

<b>Zusammenfassung der Beschäftigung (vorige Seite)</b>
---

	Nein	Ja	Unklar
Hat der Patient jemals in den folgenden Bereichen gearbeitet?			
(zahn-) medizinisch/paramedizinisch/pflegerisch Falls ja, von - bis?	[ ]	[ ]	[ ]
pharmazeutisch (mit Tieren) Falls ja, von - bis?	[ ]	[ ]	[ ]
Tierlabor Falls ja, von - bis?	[ ]	[ ]	[ ]
Bauernhof Falls ja, von - bis?	[ ]	[ ]	[ ]
Fleischindustrie Falls ja, von – bis?	[ ]	[ ]	[ ]
als Koch, Küchenhilfe, Fleischverkäufer Falls ja, von - bis?	[ ]	[ ]	[ ]

<b>Tierkontakt</b>
--------------------

	Nein	Ja	Unklar
<b>Jemals in regelmäßigem Kontakt gewesen mit...</b>			
<b>Kühen</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von ... bis ...	<hr/>		
<b>Schafen</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von ... bis ...	<hr/>		
<b>Katzen</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von .... bis ...	<hr/>		
<b>Rehen/Hirschen</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von ... bis ...	<hr/>		
<b>Ziegen</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von ... bis ...	<hr/>		
<b>Andere:</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Alter bei erstem Kontakt	<hr/>		
falls ja, von ... bis ...	<hr/>		
<b>Jemals auf einem Bauernhof <i>gelebt</i>?</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Anzahl der Jahre	<hr/>		
von ... bis ...	<hr/>		
<b>Jemals auf einem Bauernhof <i>gearbeitet</i>?</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Anzahl der Jahre	<hr/>		
von ... bis ...	<hr/>		
<b>Jemals Jäger gewesen?</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Anzahl der Jahre	<hr/>		
von ... bis ...	<hr/>		
<b>Jemals Hausschlachtungen durchgeführt?</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, Anzahl der Jahre	<hr/>		
von ... bis ...	<hr/>		
	Nein	Ja	Unklar
<b>Jemals in Kontakt gekommen mit ...</b>			
<b>Düngemitteln</b>	[ ]	[ ]	[ ]
falls ja, bitte spezifizieren	<hr/>		
organisch	[ ]	[ ]	[ ]
nicht organisch	[ ]	[ ]	[ ]

**Ernährungsgewohnheiten**

<b>Ist der Patient Vegetarier?</b>	Nein	Ja	Unklar
	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, hat er jemals Fleisch gegessen?	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, in welchem Zeitraum hat er Fleisch gegessen?	[ ] [ ]	[ ] [ ]	[ ] [ ] [ ] [ ]
	[ ] [ ]	[ ] [ ]	[ ] [ ] [ ] [ ]

	Nie	Ja	Unklar
<b>Werden die folgenden Fleischprodukte konsumiert?</b>			
<b>Lamm/Hammel</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
<b>Schwein/Speck/Schinken</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
<b>Rind</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
<b>Kalb</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
<b>Wildfleisch</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
<b>Ziege</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
	Nie	Ja	Unklar
<b>Hirn</b>	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, von welchem Tier:			
Schaf	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Ziege	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Rind	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Schwein	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
andere	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Bis 1960			
Bis 1980			
Bis heute			

<b>Ernährungsgewohnheiten</b>
-------------------------------

	Nie	Ja	Unklar
<b>Milch / Milchprodukte</b>	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Falls ja, von welchem Tier?</b>			
Kuh	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Schaf	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Ziege	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
	Nie	Ja	Unklar
<b>Käse</b>	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Falls ja, von welchem Tier?</b>			
Kuh	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Schaf	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Ziege	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
	Nie	Ja	Unklar
<b>Wurst</b>	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Falls ja, von welchem Tier?</b>			
Rind	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Schwein	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Andere:	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
	Nie	Ja	Unklar
<b>Innereien</b>	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Falls ja, von welchem Tier?</b>			
Rind	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Schwein	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			
Andere:	[ ]	[ ]	[ ]
Falls ja, tägl./ wöchentl./ mtl./ jährl. / seltener?			

## 7 Literaturverzeichnis

- Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Hayback J, Hoftberger R, Kahana E, Kovacs GG et al. (2012): Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Euro Surveill* 17, 1–10
- Andrews NJ, Farrington CP, Ward HJT, Cousens SN, Smith PG, Molesworth AM, Knight RSG, Ironside JW, Will RG (2003): Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 361, 751–752
- Bahl JMC, Heegaard NHH, Falkenhorst G, Laursen H, Hogenhaven H, Molbak K, Jespersgaard C, Hougs L, Waldemar G, Johannsen P et al. (2009): The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30, 1834–1841
- Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Walchli M, Groth DF, McKinley MP, Prusiner SB, Weissmann C (1986): Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 46, 417–428
- Berger JR, David NJ (1993): Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: A review of the disorder in health care workers. *Neurology* 43, 205–206
- Bongianni M, Orrù C, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G, Triva G, Capaldi S, Testi S, Ferrari S et al. (2017): Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurol* 74, 155–162
- Bradford BM, Piccardo P, Ironside JW, Mabbott NA (2014): Human prion diseases and the risk of their transmission during anatomical dissection. *Clin Anat* 27, 821–832
- Brown K, Mastrianni JA (2010): The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23, 277–298
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB (2012): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 18, 901–907
- Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC (1986): Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20, 597–602
- Brown P, Gibbs CJ, JR, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC (1994): Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35, 513–529

- Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR et al. (2000): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55, 1075–1081
- Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, Gibbs CJ, JR, Gajdusek DC (1984): Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann Neurol* 16, 295–304
- Cocco PL, Caperna A, Vinci F (2003): Occupational risk factors for the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Lav* 94, 353–363
- Colby DW, Prusiner SB (2011): Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3, a006833
- Collinge J, Clarke AR (2007): A General Model of Prion Strains and Their Pathogenicity. *Science* 318, 930–936
- Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF (1996): Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383, 685–690
- Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL (1999): Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 353, 693–697
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RSG (2005): Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the "Heidenhain variant". *Br J Ophthalmol* 89, 1341–1342
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RSG (2006): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 1273–1275
- Creutzfeldt HG (1920): Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 57, 1–18
- Crowder LA, Schonberger LB, Dodd RY, Steele WR (2017): Creutzfeldt-Jakob disease lookback study: 21 years of surveillance for transfusion transmission risk. *Transfusion* 57, 1875–1878
- DeArmond SJ, McKinley MP, Barry RA, Braunfeld MB, McColloch JR, Prusiner SB (1985): Identification of prion amyloid filaments in scrapie-infected brain. *Cell* 41, 221–235
- Fisher RA (1922): On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* 85, 87
- Forloni G, Salmona M, Marcon G, Tagliavini F (2009): Tetracyclines and prion infectivity. *Infect Disord Drug Targets* 9, 23–30
- Geschwind MD (2015): Prion Diseases. *Continuum (Minneap Minn)* 21, 1612–1638

- Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P et al. (2013): Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 81, 2015–2023
- Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB (1968): Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161, 388–389
- Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A (2003): Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 349, 1812–1820
- Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A (2002): Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 360, 139–141
- Goldfarb LG, Mitrová E, Brown P, Toh BK, Gajdusek DC (1990): Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 336, 514–515
- Gorman DG, Benson DF, Vogel DG, Vinters HV (1992): Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. *Neurology* 42, 463
- Goto K, Umezaki H, Suetsugu M (1976): Electroencephalographic and clinicopathological studies on Creutzfeldt-Jakob syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39, 931–940
- Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB (1988): Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: A case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1113–1119
- Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, Masson S, Bishop M, McCardle L, Ironside JW (2004): Peripheral Tissue Involvement in Sporadic, Iatrogenic, and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: An Immunohistochemical, Quantitative, and Biochemical Study. *Am J Pathol* 164, 143–153
- Heath CA, Will RG (2008): Clinical aspects of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 89, 765–778
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I (2007): Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130, 1350–1359
- Hermann P, Laux M, Glatzel M, Matschke J, Knipper T, Goebel S, Treig J, Schulz-Schaeffer W, Cramm M, Schmitz M et al. (2018): Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology* 91, e331–e338
- Hermann P, Treig J, Unkel S, Goebel S, Bunck T, Jünemann M, Friede T, Zerr I (2020): Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease among Physicians, Germany, 1993-2018. *Emerg Infect Dis* 26, 1710–1719



- Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tolley N, Bell JE, Spencer M et al. (1999): Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 353, 183–189
- Hu W, Rosenberg RN, Stuve O (2007): Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurol Scand* 116, 75–82
- Imran M, Mahmood S (2011): An overview of animal prion diseases. *Virology* 8, 493
- Jakob A (1921): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose - Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden.). *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 64, 147–184
- Joiner S, Linehan J, Brandner S, Wadsworth JDF, Collinge J (2002): Irregular presence of abnormal prion protein in appendix in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 597–598
- Kahana E, Alter M, Braham J, Sofer D (1974): Creutzfeldt-jakob disease: Focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 183, 90–91
- Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M (2006): Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 1459–1462
- Kittner C, Heinemann U, Zerr I (2009): Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Dtsch Med Wochenschr* 134, 1429–1435
- Kondo K, Kuroiwa Y (1982): A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: Association with physical injuries. *Ann Neurol* 11, 377–381
- Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J (1996): Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53, 913–920
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A et al. (2005): Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64, 1586–1591
- Lopez FJG, Ruiz-Tovar M, Almazan-Isla J, Alcalde-Cabero E, Calero M, Pedro-Cuesta J de (2017): Risk of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by surgical procedures: systematic reviews and quality of evidence. *Euro Surveill* 22
- Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S (2007): Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5, 613–630
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM (1979): Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5, 177–188

- McGuire LI, Peden AH, Orru CD, Wilham JM, Appleford NE, Mallinson G, Andrews M, Head MW, Caughey B, Will RG et al. (2012): Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 72, 278–285
- McKinley MP, Meyer RK, Kenaga L, Rahbar F, Cotter R, Serban A, Prusiner SB (1991): Scrapie prion rod formation in vitro requires both detergent extraction and limited proteolysis. *J Virol* 65, 1340–1351
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH et al. (2009): MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72, 1994–2001
- Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB (1986): Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 2310–2314
- Miller DC (1988): Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 318, 853–854
- Mitrova E, Belay G (2000): Creutzfeldt-Jakob disease in health professionals in Slovakia. *Eur J Epidemiol* 16, 353–355
- Mok T, Jaunmuktane Z, Joiner S, Campbell T, Morgan C, Wakerley B, Golestani F, Rudge P, Mead S, Jager HR et al. (2017): Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129. *N Engl J Med* 376, 292–294
- Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R (2012): Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 79, 1499–1506
- Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Sato T (1999): Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol* 28, 130–134
- Oesch B, Westaway D, Walchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE (1985): A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40, 735–746
- Orrú CD, Yuan J, Appleby BS, Li B, Li Y, Winner D, Wang Z, Zhan Y-A, Rodgers M, Rarrick J et al. (2017): Prion seeding activity and infectivity in skin samples from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 9
- Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, Irlé E, Pergande G, Eilers-Lenz B, Windl O et al. (2004): Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 62, 714–718

- Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S (2002): Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58, 192–197
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352, 340–342
- Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90, 10962–10966
- Parchi P, Capellari S, Chen SG, Petersen RB, Gambetti P, Kopp N, Brown P, Kitamoto T, Tateishi J, Giese A et al. (1997): Typing prion isoforms. *Nature* 386, 232–234
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ et al. (1996): Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 39, 767–778
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P et al. (1999): Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 46, 224–233
- Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld JPM, Ladogana A, Zerr I, Roncaroli F, Cras P, Ghetti B et al. (2009): Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118, 659–671
- Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, Dearmond SJ, Haman A, Garcia P, Johnson DY et al. (2012): Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 69, 1578–1582
- Peden AH, Ritchie DL, Head MW, Ironside JW (2006): Detection and Localization of PrPSc in the Skeletal Muscle of Patients with Variant, Iatrogenic, and Sporadic Forms of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Pathol* 168, 927–935
- Pedro-Cuesta J. de, Ruiz TM, Ward H, Calero M, Smith A, Verduras CA, Pocchiari M, Turner ML, Forland F, Palm D et al. (2012): Sensitivity to biases of case-control studies on medical procedures, particularly surgery and blood transfusion, and risk of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology* 39, 1–18
- Prusiner SB (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136–144
- Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE (1984): Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 38, 127–134

- Puopolo M, Ladogana A, Almonti S, Daude N, Bevivino S, Petraroli R, Poleggi A, Quanguo L, Pocchiari M (2003): Mortality trend from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Italy, 1993-2000. *J Clin Epidemiol* 56, 494–499
- Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M (2011): Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion* 51, 1556–1566
- Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL et al. (2006): First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 66, 286–287
- Rudge P, Jaunmuktane Z, Adlard P, Bjurstrom N, Caine D, Lowe J, Norsworthy P, Hummerich H, Drueyeh R, Wadsworth JDF et al. (2015): Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain* 138, 3386–3399
- Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, Glatzel M, Hess K, Eckert T (2009): A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. *BMC Public Health* 9, 18
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Saanchez-Valle R, Mitrova E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K et al. (2006): CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 67, 637–643
- Schroter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000): Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 57, 1751–1757
- Sitwell L, Lach B, Atack E, Atack D, Izuwawa D (1988): Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 318, 854
- Soomro S, Mohan C (2016): Biomarkers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin Transl Neurol* 3, 465–472
- Steinhoff BJ, Kropp S, Riedemann C, Eckardt KM, Herrendorf G, Poser S (1998): Electroencephalographic characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease and its differential diagnosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66, 357–365
- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T (1996): Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53, 162–166

- Urwin PJ, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Will RG, Hewitt PE (2016): Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sang* 110, 310–316
- Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY (2001): Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 294, 1726–1728
- van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, Zerr I, Silva R de, Wientjens DP, Brandel JP, Weber T, Bonavita V, Zeidler M et al. (1998): Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet* 351, 1081–1085
- Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, Krasnianski A, Breithaupt M, Fincke F, Kramer K et al. (2017): Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88, 119–125
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, Knight RS, Smith PG, Will RG (2008): Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 63, 347–354
- Ward HJT, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S, Heath C, Knight RSG, Smith PG, Will RG (2006): Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 59, 111–120
- Weber T, Tumani H, Holdorff B, Collinge J, Palmer M, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1993): Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by handling of dura mater. *Lancet* 341, 123–124
- WHO (1998): Human transmissible spongiform encephalopathies. *Weekly Epidemiological Record* 73, 361–365
- Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, van Duijn CM (1996): Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 46, 1287–1291
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG (1996): A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347, 921–925
- WORSLEY KJ (1983): The power of likelihood ratio and cumulative sum tests for a change in a binomial probability. *Biometrika* 70, 455–464

Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgo R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ et al. (1997a): New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 350, 908–910

Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, Colchester AC, Durward W, Fletcher NA, Hawkins SA et al. (1997b): New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. *The Lancet* 350, 903–907

Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, Silva R de, Zeidler M, Granieri E, Sampaolo S, van Duijn C, Delasnerie-Laupretre N et al. (2000a): European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 53, 747–754

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A et al. (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132, 2659–2668

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

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

Statistisches Bundesamt (DESTATIS): Klassifikationsserver, KldB 1992 - Klassifizierung der Berufe, Ausgabe 1992. <https://www.klassifikationsserver.de/klassService/jsp/common/url.jsf?variant=kldb1992>, abgerufen am: 01.08.2017

Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2017a): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, 12411-0005. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411\\*](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*), abgerufen am: 01.08.2017

Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2017b): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Ärztinnen und Ärzte mit Gebiets- und Facharztbezeichnungen, BÄK. <http://www.gbe-bund.de/stichworte/AERZTE.html>, abgerufen am: 01.08.2017

The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) (2018): Current data on variant CJD cases worldwide. <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/worldfigs.pdf>, abgerufen am: 26.02.2019

Zerr I (2012): DGN-Leitlinie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. September 2012. <https://dgn.org/leitlinien/ll-43-2012-creutzfeldt-jakob-krankheit/>, abgerufen am: 11.01.2018

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Inga Zerr bedanken, auf deren Anregung hin ich mich dem Thema dieser Arbeit gewidmet habe. Sie ermöglichte mir in Ihrer Funktion als Leiterin des Nationalen Referenzzentrums für TSE den Zugriff auf das große Archiv der Abteilung und unterzog meine Arbeit mit ihrer profunden Expertise stetig einer kritischen Revision.

Großer Dank gilt auch dem Einsatz von Prof. Tim Friede und Dr. Stefan Unkel vom Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen, ohne deren Mitwirken bei der Lösung statistischer Fragestellungen eine Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Besonders hervorheben möchte ich hierbei Dr. Unkels Beitrag an Zeit, Geduld und persönlichem Engagement in den gemeinsamen Sitzungen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Peter Hermann, ärztlicher Mitarbeiter am Nationalen Referenzzentrums für TSE, der mir mit seiner praktischen Erfahrung beim Verfassen wissenschaftlicher Schriften zur Seite stand. Seiner Initiative verdanke ich zudem die gemeinsame Leistung der Veröffentlichung des Dissertationsthemas.

Unschätzbar ist der Beitrag meines Vaters, der dank seines großen neurologischen/medizinischen Sachverständes die Fähigkeit besessen hat, meine Arbeit kritisch zu hinterfragen – immer verbunden mit dem Wunsch, meine Idee einer Umsetzung des Themas konstruktiv mitzugestalten. Meiner Mutter und meinem Vater sowie meiner restlichen Familie möchte ich weiterhin dafür danken, dass sie mich in jeder Phase der Arbeit unterstützt und ermutigt haben.

Meiner besten Freundin und Partnerin, Thi Thai Hien Pham, danke ich von ganzem Herzen für die unzähligen Stunden des Korrekturlesens, die anregenden Diskussionen zum Thema, die ermutigenden Beiträge und die geduldige Begleitung.

## Lebenslauf

Mein Name ist Johannes Nikolai Treig. Ich wurde am 20.06.1988 in Nizza (Frankreich) geboren. Im Jahr 2007 absolvierte ich nach dreizehn Schuljahren am humanistischen Friedrich-Ludwig-Jahn Gymnasium in der Hansestadt Greifswald das Abitur mit einem Notendurchschnitt von 1,5. Meine Leistungsfächer waren Latein und Mathematik. In der Folge arbeitete ich im Rahmen des Wehrersatzdienstes während eines Jahres am Städtischen Krankenhaus in Berlin Neukölln. Im selben Jahr nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Nach zwei Jahren Regelstudienzeit vollendete ich 2010 mit dem Physikum den vorklinischen Abschnitt des Studiums. Zwischen 2012 und 2013 verbrachte ich im Rahmen des europäischen Austauschprogrammes ERASMUS ein Jahr des klinischen Studienabschnittes an der medizinischen Fakultät Claude Bernard Lyon I. Auch Teile des praktischen Jahres nutzte ich zum Sammeln von Auslandserfahrungen in der Schweiz (Stadtspital Triemli, Zürich) und Frankreich (Paris, Île de la Réunion). Im Dezember 2015 erhielt ich nach dem bestandenen 2. Staatsexamen meine Approbation als Arzt. Von 2016 bis 2017 arbeitete ich als wissenschaftliche Hilfskraft am NRZ TSE (Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien) der Universitätsmedizin Göttingen, wo ich auch die Arbeit an der vorliegenden Dissertation aufnahm. Seit 2018 lebe und arbeite ich im Kanton Aargau in der Schweiz. Meine erste klinische Stelle trat ich als Assistenzarzt in der Rehaklinik Barmelweid an. Seit 2019 bin ich Assistenzarzt an der Klinik für Allgemeine Inneren Medizin und Notfallmedizin am Kantonsspital Aarau.