

**Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Risikofaktoren der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit:
Eine Fall-Kontroll-Studie von 1993 bis 2006 in Deutschland**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

CORNELIA KITTNER

aus

Sebnitz

Göttingen 2008

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. I. Zerr

II. Berichterstatter/ in:

III. Berichterstatter/ in:

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Kontext der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien	1
1.2 Pathogenese der Prionerkrankungen.....	3
1.2.1 Das pathologische Prion-Protein	3
1.2.2 Das Prion-Protein-Gen und Polymorphismen am Codon 129	4
1.3 Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	5
1.4 Die iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	5
1.5 Die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	6
1.6 Genetische Prionerkrankungen.....	7
1.7 Symptomatik der Prionerkrankungen	7
1.8 Diagnostik der Prionerkrankungen	8
1.8.1 Diagnostische Kriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	8
1.8.2 Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor cerebrospinalis	9
1.8.3 Elektroenzephalografie	10
1.8.4 Magnetresonanztomografie	10
1.8.5 Histologie und Prion-Protein-Nachweis	10
1.9 Therapeutische Ansätze	11
1.10 Fragestellung	11
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Das Patientenkollektiv	12
2.2 Kontrollgruppen.....	13
2.3 Datenbank.....	14
2.4 Statistische Analysen	15
2.4.1 Analyse der Basisdaten	15
2.4.2 Analyse der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren	15
2.4.2.1 Adjustierung des Signifikanzniveaus α nach Bonferroni	16
2.4.2.2 Berechnung der Power	16
2.4.2.3 Anzahl von Operationen und Bluttransfusionen	16
2.4.2.4 Transfusion von Vollblut und Buffy-Coat-armen Blutprodukten	17
2.4.2.5 Zeitliche Verteilung der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren	17
2.4.2.6 Verteilung der Genotypen bei potentiellen medizinischen Einflussfaktoren	17
2.4.3 Analyse der Einflüsse von Wohnort, Beruf und Tierkontakt.....	18
2.4.4 Analyse der familiären Risikofaktoren	18

3. ERGEBNISSE	19
3.1 Die Interviewpartner	20
3.2 Alters- und Geschlechtsverteilungen.....	22
3.3 PRNP-Codon-129-Polymorphismus-Verteilungen	24
3.4 Krankheitsdauer	25
3.5 Blutspende	26
3.6 Medizinische Risikofaktoren.....	27
3.6.1 Operation und Bluttransfusion	27
3.6.2 Anzahlen von Operationen und Bluttransfusionen.....	27
3.6.3 Bluttransfusionen vor und nach 1985	30
3.6.4 Weitere medizinische Risikofaktoren.....	30
3.6.5 Zeitliche Verteilung der medizinischen Einflussfaktoren.....	33
3.6.6 Verteilung der Genotypen bei medizinischen Einflussfaktoren.....	35
3.7 Wohnort, Beruf, Tierkontakt	36
3.7.1 Wohnort.....	36
3.7.2 Mögliche horizontale Übertragungswege	36
3.7.3 Tierkontakt.....	36
3.8 Sozialer Hintergrund	40
3.9 Familiäre Risikofaktoren.....	41
4. DISKUSSION	43
4.1 Medizinische Einflussfaktoren.....	43
4.1.1 Operationen.....	43
4.1.2 Bluttransfusionen und Blutspenden	48
4.1.3 Weitere medizinische Einflussfaktoren	48
4.1.4 Rolle des lymphoretikulären Systems.....	49
4.1.5 Berücksichtigung von Inkubationszeiten.....	51
4.1.6 Einflüsse des Codon-129-Genotyps	52
4.2 Wohnort, Beruf, Tierkontakt und sozialer Hintergrund	57
4.2.1 Wohnort.....	57
4.2.2 Kontakt mit menschlichen Materialien	57
4.2.3 Tierkontakt und Beruf	57
4.2.4 Sozialer Hintergrund.....	58
4.2.5 Ergebnisse bisheriger Studien im Vergleich	58
4.3 Familiäre Einflussfaktoren.....	60
4.4 Mögliche Bias.....	61
4.5 Ausblick.....	63
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	64
6. ANHANG: Tabellen 17-20, Fragebogen	66
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	83

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien bei Mensch und Tier.....	2
Tabelle 2: Verteilung des Codon-129-Polymorphismus im <i>PRNP</i> bei sCJK-Patienten und der Normalbevölkerung	4
Tabelle 3: Klinische Charakteristik der sCJK-Phänotypen	8
Tabelle 4: Klassifikationskriterien der sCJK	9
Tabelle 5: Interviewpartner bei sCJK-Patienten und deren Kontrollen.....	21
Tabelle 6: Vergleich der Krankenhauskontrollen mit Eigen- vs. Fremdanamnese...	21
Tabelle 7: Einfluss von Fremd- und Eigenanamnese	22
Tabelle 8: Operation und Bluttransfusion im Vergleich von sCJK-Patienten und Kontrollgruppen	28
Tabelle 9: Bluttransfusionen vor und nach 1985	29
Tabelle 10: Medizinische Einflussfaktoren in der Übersicht.....	32
Tabelle 11: Vergleich der zeitlichen Verteilung der medizinischen Einflussfaktoren	33
Tabelle 12: Wohnort, Beruf und Tierkontakt	38
Tabelle 13: Familienstand und höchster Bildungsgrad bei sCJK-Patienten und Gesamtkontrollen	40
Tabelle 14: Familiäre Risikofaktoren.....	42
Tabelle 15: Studiendesigns und potentielle Bias bisheriger Studien.....	47
Tabelle 16: Vergleich unserer Ergebnisse mit Literaturdaten	53
Tabelle 17: Medizinische Einflussfaktoren	66
Tabelle 18: Zeitliche Verteilung der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren bis zum Krankheitsbeginn bzw. Interview	69
Tabelle 19: Verteilung der Genotypen bei potentiellen medizinischen Risikofaktoren	72
Tabelle 20: Benötigte Fallzahlen für eine 80%ige Power.....	73

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Übersicht über die Zusammensetzung von gemeldeten Verdachtsfällen und in die Studie eingeschlossenen sCJK-Patienten und Kontrollen	19
Abb. 2: Altersverteilung der sCJK-Patienten bei Krankheitsbeginn	23
Abb. 3: <i>PRNP</i> -Codon-129-Polymorphismus bei sCJK-Patienten und der Normalbevölkerung	24
Abb. 4: <i>PRNP</i> -Codon-129-Polymorphismus: Typische und atypische sCJK-Patienten mit versus ohne Kontrolle	25
Abb. 5: Krankheitsdauer der sCJK-Patienten	26
Abb. 6: Zeitliche Verteilung zwischen Krankheitsbeginn bzw. Interview und Tonsillektomie bei sCJK-Patienten und Kontrollen	34
Abb. 7: Zeitliche Verteilung zwischen Krankheitsbeginn bzw. Interview und Appendektomie bei sCJK-Patienten und Kontrollen	34
Abb. 8: Anzahl der Lebensjahre auf einem Bauernhof bei sCJK-Patienten und einzelnen Kontrollgruppen	37

GLOSSAR

a	Jahr/e
Abb.	Abbildung
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
bzw.	beziehungsweise
CDC	<i>engl.: Center for Disease Control</i>
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
cMRT	Zerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie
CWD	<i>engl.: Chronic Wasting Disease</i>
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
et al.	et alii
EUE	Exotische Enzephalopathie bei Huftieren, <i>engl.: Exotic Ungulate Encephalopathy</i>
EURO CJD	<i>engl.: The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD</i>
FFI	Letale Familiäre Insomnie, <i>engl.: Fatal Familial Insomnia</i>
FLAIR	<i>engl.: Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i> , Wichtungsart im MRT
FSE	Feline Spongiforme Enzephalopathie bei Katzen
gCJK	Genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit
hGH	Menschliche Wachstumshormone, <i>engl.: human Growth Hormones</i>
iCJK	latrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
IMBE	Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen-Nürnberg
KI's	Konfidenzintervalle
M	Methionin
M.	Morbus
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
o.g.	oben genannt

OP	Operation
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Prion	<i>engl.: Proteinaceous Infectious Particle</i>
<i>PRNP</i>	Prion-Protein-Gen
PrP	Prion-Protein
PrP ^C	Physiologisches Prion-Protein, <i>engl.: C = cellular</i>
PrP ^{Sc}	Pathologische Isoform des Prion-Proteins, Sc = Scrapie-assoziiert
PSWCs	<i>engl.: Periodic Sharp-Wave-Complexes</i> im EEG
RR	Relatives Risiko
SAF	Scrapie-assoziierte Fibrillen
sCJK	Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
SFI	Sporadische Letale Insomnie, <i>engl.: Sporadic Fatal Insomnia</i>
SPECT	<i>engl.: Single-Photon-Emissions-Computertomography</i>
TME	Transmissible Enzephalopathie bei Nerzen, <i>engl.: Transmissible Mink Encephalopathy</i>
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
V	Valin
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
Vs.	Versus
WHO	<i>engl.: World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

1.1 Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Kontext der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien

Der Begriff Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) fasst eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen zusammen, die auch als Prionerkrankungen bezeichnet werden. Gemein sind all diesen Erkrankungen die spongiforme zerebrale Degeneration, die Akkumulation des pathologisch veränderten Prion-Proteins (PrP^{Sc}) im zentralen Nervensystem (ZNS) und die potentielle Übertragbarkeit.

Prionerkrankungen wurden beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten beschrieben. Im Tierreich unterscheidet man Scrapie bei Schafen und Ziegen, Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern, Chronic Wasting Disease (CWD) bei Hirschen und Rehen, Transmissible Mink Enzephalopathie (TME) bei Nerzen, Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE) bei Katzen und Exotische Enzephalopathie (EUE) bei exotischen Huftieren.

Humane Prionerkrankungen sind sporadischer, erworbener oder genetischer Ursache. Zu den sporadischen Prionerkrankungen gehören sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) und Sporadische Letale Insomnie (SFI). Kuru, iatrogene und variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK und vCJK) sind erworbene Prionerkrankungen. Genetische Ursachen liegen bei genetischer CJK (gCJK), Gerstmann-Sträussler-Scheinker Krankheit (GSS) und Letaler Familiärer Insomnie (FFI) vor.

Die CJK ist eine seltene, weltweit vorkommende Prionerkrankung, die durch eine charakteristische Symptomatik und typische laborchemische Merkmale gekennzeichnet ist. Sie wurde als erste der humanen TSE in den frühen 20er Jahren von den deutschen Neurologen Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Jakob unabhängig voneinander beschrieben (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921). Sie stellten einen klinischen Symptomkomplex vor, welcher zunächst als Spastische Pseudosklerose bezeichnet wurde (Jakob 1921) und erst später als Creutzfeldt-Jakob-Krankheit Eingang in die medizinische Literatur fand.

Von historischem Interesse ist Kuru aufgrund seines Übertragungsweges durch den Verzehr von menschlichem Hirngewebe im rituellen Kannibalismus auf Papua-Neuguinea. Die Übertragung der TSE am Beispiel von Kuru und der CJK wurde 1966 und 1968 erstmals experimentell durch Inokulation von menschlichem Hirnbiopsie-Material auf Schimpansen gezeigt (Gajdusek et al. 1966, Gibbs et al. 1968).

Weltweit macht die sCJK mit über 84% der Fälle den größten Anteil der humanen TSE aus, in weiteren 10% liegen genetische Formen, in 3% iatrogene Fälle und in 3% die vCJK vor (Ladogana et al. 2005, Kovács et al. 2005). Die Anteile genetischer und iatrogener Fälle schwanken stark zwischen den einzelnen Ländern, was möglicherweise durch unterschiedliche Surveillance-Systeme oder, noch wahrscheinlicher, lokale Cluster zu erklären ist (Kovács et al. 2005, Ladogana et al. 2005).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Einteilung der Prionerkrankungen bei Mensch und Tier nach ihrer jeweiligen Ätiologie.

Tabelle 1: Klassifikation der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien bei Mensch und Tier

(Modifiziert nach Ironside und Head 2004, S. 64.)

- Idiopathisch
 - Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)
 - Sporadische Letale Insomnie (SFI)
- Erworben
 - "Mensch zu Mensch"
 - Kuru
 - Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK)
 - "Rind zu Mensch"
 - Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
- Hereditär
 - Genetische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (gCJK)
 - Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
 - Letale Familiäre Insomnie (FFI)
- Prionerkrankungen bei Tieren
 - Scrapie bei Schafen und Ziegen
 - Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern
 - Chronic Wasting Disease (CWD) bei Rotwild
 - Übertragbare Enzephalopathie bei Nerzen (TME)
 - Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE) bei Katzen
 - Exotische Enzephalopathie (EUE) bei exotischen Huftieren

1.2 Pathogenese der Prionerkrankungen

1.2.1 Das pathologische Prion-Protein

Das auslösende Agens der Prionerkrankungen wurde in der von Prusiner 1982 aufgestellten Prion-Hypothese als proteinöses infektiöses Partikel (Prion) charakterisiert (Prusiner 1982). Prionen besitzen keine nachweisbare Nukleinsäure, was sie von Viren, Bakterien, Pilzen und Protozoen abgrenzt (Oesch et al. 1985). Prionen liegen nicht nur übertragbaren Erkrankungen zu Grunde, sie werden auch als Auslöser hereditärer und spontan entstehender Krankheiten gesehen (Prusiner 2001).

Von entscheidender pathomechanistischer Bedeutung der Prionen ist die posttranslationale Konformationsänderung des normalen zellulären Prion-Proteins PrP^C (C für zellulär) in die Krankheits-verursachende Isoform PrP^{Sc} (Sc für Scrapie-assoziiert) und die Akkumulation im ZNS (Pan et al. 1993).

Das physiologische Prion-Protein ist ein Glykoprotein, das auf Zelloberflächen von Neuronen, Lymphozyten und anderen Geweben vorkommt (Cashman et al. 1990, Hu et al. 2007). Seine Funktion ist noch nicht geklärt. Zusammenhänge mit Kupferbindung und -transport, antioxidativen Wirkungen und zirkadianer Rhythmik werden derzeit noch diskutiert (Brown DR et al. 1997a, Brown DR et al. 1997b, Tobler et al. 1996). Außerdem könnte das PrP^C in der Neurotransmission an Synapsen eine essentielle Rolle spielen (Collinge et al. 1994, Carleton et al. 2001, Hu et al. 2007).

Im PrP^{Sc} ist die typische Tertiärstruktur des Proteins verändert, indem α -helikale Anteile zugunsten von β -Faltblatt-Strukturen ausgetauscht wurden (Pan et al. 1993). Dadurch unterscheiden sich die Eigenschaften des PrP^{Sc} grundlegend von denen des zellulären Prion-Proteins. Während PrP^C durch die Proteinase K abgebaut werden kann, ist PrP^{Sc} zum Teil Proteinase-resistent (Oesch et al. 1985). Weiterhin ist PrP^C im Gegensatz zu der pathologischen Form, in nicht-denaturierenden Lösungsmitteln löslich (Meyer et al. 1986).

Es liegen zwei Typen des pathologischen Prion-Proteins (Typ I und II) vor, die sich nach ihren Wanderungseigenschaften in der Gelelektrophorese unterscheiden lassen (je nach Molekulargewicht und Glykosylierungsmuster) (Parchi et al. 1996).

Ein infektionsepidemiologisch entscheidendes Charakteristikum der Prionen ist ihre Resistenz gegenüber herkömmlichen Desinfektionsverfahren, wie der Behandlung mit 70%iger Alkohol- und 10%iger Formalin-Lösung, Erhitzen auf 100°C sowie der Bestrahlung mit ionisierenden und ultravioletten Strahlen (Gajdusek et al. 1977).

1.2.2 Das Prion-Protein-Gen und Polymorphismen am Codon 129

Das Prion-Protein wird durch das Prion-Protein-Gen auf Chromosom 20 (*PRNP*) kodiert. Am Codon 129 des *PRNP* können die Aminosäuren Methionin (M) und Valin (V) in homo- oder heterozygoter Ausprägung vorliegen. Dieser so genannte Codon-129-Polymorphismus ist bei der sCJK im Hinblick auf Suszeptibilität, Inkubationszeit und Phänotyp der Erkrankung von entscheidender Relevanz. Die Verteilung der genetischen Polymorphismen unterscheidet sich bei sCJK-Patienten signifikant von der Normalbevölkerung (Parchi et al. 1999). 70% der sCJK-Patienten, aber nur 42% der Normalbevölkerung sind MM-homozygot (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung des Codon-129-Polymorphismus im *PRNP* bei sCJK-Patienten und der Normalbevölkerung

(Modifiziert nach Alpérovitch et al. 1999, S. 1673.)

Prion-Protein-Gen-Codon-129-Polymorphismus (Anteil in %)	MM	MV	VV
Sporadische CJK	70	13	16
Normalbevölkerung	39	50	11

M: Methionin, V: Valin

Laut Parchi et al. (1996, 1999) werden sechs verschiedene Phänotypen der sCJK auf Grundlage der drei Polymorphismen am Codon 129 (MM, MV, VV) und der Prion-Protein-Typen I und II unterschieden. Die einzelnen Phänotypen zeigen unterschiedliche klinische Charakteristika und neuropathologische Befunde (Parchi et al. 1999). Für die *PRNP*-Codon-129-Genotypen MV und VV sind atypische Verläufe der sCJK beschrieben (Parchi et al. 1996, 1999).

1.3 Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die Inzidenz und Streberate der sCJK gleichen sich aufgrund der geringen mittleren Krankheitsdauer und betragen weltweit rund 1,4 pro Millionen pro Jahr (Ladogana et al. 2005). Die altersspezifische Inzidenz ist in der 7. Lebensdekade am höchsten (Heinemann et al. 2007a). Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt bei der sCJK 66 Jahre (Min-Max: 19-91 Jahre), die Krankheit dauert im Durchschnitt 6 bis 7 Monate (Pocchiari et al. 2004, Heinemann et al. 2007a). Insgesamt sind mit einem Verhältnis von 1,4:1 mehr Frauen als Männer betroffen (Will et al. 1998, Heinemann et al. 2007a).

Die Ursache der sCJK gibt noch immer viele Rätsel auf. Diskutiert werden, neben einer Übertragung durch Mensch und Tier, eine spontane Konformationsänderung des Prion-Proteins und eine somatische Mutation im Prion-Protein-Gen. Bedingt durch das PrP^{Sc} soll schließlich die Konversion von PrP^C zum infektiösen Agens PrP^{Sc} katalysiert werden und über eine kettenreaktionsartige Transformation zum Krankheitsausbruch führen (Prusiner et al. 1990).

Bisherige Fall-Kontroll-Studien zur Detektion von Risikofaktoren der sCJK ergaben bislang keine statistisch signifikanten, plausiblen Ergebnisse. Eine familiäre Häufung einer Demenz bei sCJK-Patienten wurde beschrieben (Krasnianski et al. 2007). Zudem beeinflussen bestimmte genetische Varianten die Ausprägung der Erkrankung und das Risiko, an einer sCJK zu erkranken. Zu diesen zählt die Homozygotie für Methionin und Valin am Codon 129 des *PRNP* (Palmer et al. 1991).

1.4 Die iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Eine Übertragung des Krankheits-verursachenden Agens von Mensch zu Mensch ist bei Kuru durch den Verzehr von infiziertem Hirngewebe bekannt, darüber hinaus ist sie allerdings nur auf iatrogenem Weg beschrieben (Brown P et al. 2000, Poser und Zerr 2002). Die iCJK wurde bisher akzidentell durch direkte Exposition mit dem infektiösen Agens verursacht, das heißt durch kontaminierte Gewebe, die mit dem ZNS in Verbindung standen (Will 2003).

Der erste Fall einer iatrogenen Übertragung der CJK wurde 1974 durch ein Korneatransplantat beschrieben (Duffy et al. 1974). Seither wurden weitere iCJK-Fälle durch menschliche Wachstumshormone (Powell-Jackson et al. 1985) und Gonadotropine aus Leichenhypophysen (Cochius et al. 1990) sowie durch Dura-

mater- (CDC 1987), Kornea-Transplantate (Uchiyama et al. 1994, Heckmann et al. 1997) und intrazerebrale EEG-Elektroden bekannt (Bernoulli et al. 1977, Will 2003). Nevin und Kollegen vermuteten des Weiteren eine potentielle Übertragung durch neurochirurgische Operationen (Nevin et al. 1960). Weltweit am häufigsten sind Übertragungen durch humane Wachstumshormone (n=162) und Prion-kontaminierte Dura mater (n=136) (Will 2003).

Die Übertragung der CJK durch die periphere Applikation menschlicher Wachstumshormone (hGH) und Gonadotropine deutet darauf hin, dass das Agens das ZNS über den Blutweg erreichen könnte (Tintner et al. 1986). Epidemiologische und Beobachtungsstudien haben bisher allerdings keine Übertragung durch Blut und Blutprodukte subklinischer sCJK- oder iCJK-Spender aufgedeckt.

Die Inkubationszeiten der iatrogenen CJK-Fälle unterscheiden sich je nach Übertragungsweg erheblich voneinander. Bei Übertragung durch infizierte neurochirurgische Instrumente wird die Inkubationszeit auf rund 20 Monate, bei Dura-mater-Transplantaten auf 5-6 Jahre und bei Behandlung mit infektiösen hGH auf 9-12 Jahre geschätzt (Aignaux et al. 1999, Budka 2001, Will 2003).

1.5 Die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Im Jahre 1996 wurden erstmals zehn junge Patienten in Großbritannien mit atypischer klinischer Symptomatik bei nachweisbarem PrP^{Sc} als Fälle einer neuen Variante der CJK (vCJK) beschrieben (Will et al. 1996). Die vCJK konnte mit der 1986 in Großbritannien aufgetretenen BSE-Epidemie durch Inokulation des BSE-Agens auf Makaken in Verbindung gebracht werden (Lasmézas et al. 1996a). Seit der Erstbeschreibung wurden weltweit bislang rund 200 vCJK-Patienten registriert, die meisten davon in Großbritannien, gefolgt von Frankreich, aber vereinzelt auch in Irland, Italien, Portugal, Spanien, den Niederlanden, den USA, Kanada, Saudi Arabien und Japan (www.cjd.ed.ac.uk). In Deutschland wurde die Erkrankung bis heute nicht beobachtet (Heinemann et al. 2007b).

Seit 2003 wurden 3 vCJK-Patienten und ein weiterer subklinischer Fall beschrieben, die wahrscheinlich über Bluttransfusionen subklinischer vCJK-Spender infiziert wurden (Llewelyn et al. 2004, Peden et al. 2004, Wroe et al. 2006).

1.6 Genetische Prionerkrankungen

Zu den genetischen TSE zählen die genetische CJK (gCJK), die Letale Familiäre Insomnie (FFI) und das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS). Sie werden durch verschiedene Mutationen im Prion-Protein-Gen (*PRNP*) verursacht und autosomal-dominant vererbt (Poser und Zerr 2002). Die genetischen TSE machen, je nach Land, einen Anteil von 1% in der Schweiz bis 70% in der Slowakei an den humanen TSE aus (Kovács et al. 2005, Ladogana et al. 2005).

1.7 Symptomatik der Prionerkrankungen

Die Symptomatik der Prionerkrankungen ist sehr heterogen und wird zudem bei der sCJK stark durch den jeweiligen Codon-129-Genotyp und PrP-Subtyp beeinflusst (Parchi et al. 1999, Zerr et al. 2000c, Meissner et al. 2005, Krasnianski et al. 2006a und b). Einen Überblick über die führenden klinischen Symptome, die Krankheitsdauer und Häufigkeit der verschiedenen Phänotypen der sCJK gibt Tabelle 3.

Den typischen neurologischen und psychiatrischen Symptomen der CJK geht oft ein Prodromalstadium voraus, in dem eine vermehrte Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, ein abnormes Essverhalten und Interessenverluste auftreten können (Brown P et al. 1986, Brown P et al. 1994, Poser et al. 1997). Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich typischerweise eine rasch fortschreitende Demenz mit Gedächtnis-, Orientierungs- und Merkfähigkeitsstörungen, eine zerebelläre Ataxie, rigorartige Muskeltonuserhöhungen oder andere extrapyramidale Symptome, Paresen und spastische Zeichen sowie kortikal bedingte visuelle Störungen (Poser et al. 1997, Poser und Zerr 2002). Myoklonien sind häufige Symptome im späten Krankheitsstadium und werden oft durch sensorische Stimuli ausgelöst (startle-induced), können aber auch spontan erscheinen (Brown P et al. 1994, Brandel 1999). Im Endstadium der Erkrankung entwickelt sich oft das Bild des akinetischen Mutismus, das durch den irreversiblen Verlust des spontanen Bewegungs- und Sprachantriebs gekennzeichnet ist (Poser und Zerr 2002). Die Patienten versterben häufig in Folge der Bettlägerigkeit an schwerwiegenden Infektionen, insbesondere an Bronchopneumonien (Brown P et al. 1994, Poser und Zerr 2002).

Tabelle 3: Klinische Charakteristik der sCJK-Phänotypen

(Modifiziert nach Parchi et al. 1999, S. 230; Zerr et al. 2000c, S. 328 und Meissner et al. 2005.)

Codon-129-Genotyp	PrP Typ	Anteil der Fälle in %	Krankheitsdauer in Monaten	Führende klinische Symptome
MM	1	70	4	Rasch progrediente Demenz, Myoklonien
MV	1			
MM	2	4	16	<u>Kortikale Form:</u> Progrediente Demenz <u>Thalamische Form:</u> Dysautonome Störungen
MV	2	9	17	Demenz, Ataxie, extrapyramidale Störungen, psychiatrische Symptome
VV	1	1	15	Persönlichkeitsveränderungen, langsam progrediente Demenz, fokale neurologische Defizite
VV	2	16	7	Ataxie, Demenz im späteren Krankheitsverlauf

PrP: Prion-Protein, M: Methionin, V: Valin

1.8 Diagnostik der Prionerkrankungen

1.8.1 Diagnostische Kriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Typische Diagnosekriterien sind bei Prionerkrankungen nur für die sCJK bekannt. Basierend auf klinischen, labortechnischen und EEG-Untersuchungen kann die sCJK in *sichere*, *wahrscheinliche* und *mögliche* Fälle eingeteilt werden (Tabelle 4).

Sichere sCJK-Fälle werden durch einen neuropathologischen Befund oder den Nachweis von PrP^{Sc} definiert. Die Kriterien für die Klassifikation *wahrscheinliche* sCJK beinhalten das klinische Bild des Erkrankten, sowie den positiven 14-3-3-Protein-Nachweis und/ oder ein typisches EEG. Zwei Symptome wie Myoklonien, visuelle oder zerebelläre Störungen, Pyramidenbahn- oder extrapyramidale Zeichen, oder akinetischer Mutismus müssen dabei zusätzlich zu einer rasch fortschreitenden Demenz vorliegen. Eine *mögliche* sCJK wird dann vermutet, wenn neben einer rasch fortschreitenden Demenz und einer Krankheitsdauer unter zwei Jahren ebenfalls zwei der vier oben genannten Symptome bestehen.

Tabelle 4: Klassifikationskriterien der sCJK

(Modifiziert nach Kretzschmar et al. 1996, WHO 1998 und Zerr et al. 2000a, S. 813.)

Sicher:	Neuropathologisch bestätigt <ul style="list-style-type: none">• Spongiose Degeneration• Astrozytäre Gliose• Ausgeprägter Nervenzellverlust und/ oder Prion-Protein-positiv.
Wahrscheinlich:	Progressive Demenz und mindestens zwei der vier folgenden Symptome <ul style="list-style-type: none">• Myoklonien• Visuelle und/ oder zerebelläre Symptome• Pyramidale und/ oder extrapyramidale Störungen• akinetischer Mutismus und typische EEG-Veränderungen (PSWCs) oder Nachweis der 14-3-3-Proteine im Liquor bei einer Demenzdauer ≤ 2 Jahren.
Möglich:	Progressive Demenz von ≤ 2 Jahren und zwei der vier oben genannten Symptome, jedoch kein vorliegendes EEG oder untypisches EEG und kein Nachweis der 14-3-3-Proteine im Liquor.
Unwahrscheinlich:	Die oben genannten Kriterien sind nicht vollständig erfüllt.

1.8.2 Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor cerebrospinalis

Die Proteine 14-3-3 sind Zeichen einer akuten neuronalen Schädigung (Hsich et al. 1996). Sie sind ein charakteristischer, jedoch unspezifischer Marker der CJK, so dass das klinische Erscheinungsbild des Patienten immer berücksichtigt werden muss (Zerr et al. 1998, Zerr et al. 2000a). Bereits in einem frühen Krankheitsstadium können die 14-3-3-Proteine mittels Western Blot qualitativ im Liquor cerebrospinalis von sCJK-Patienten nachgewiesen werden (Zerr et al. 1998, Zerr et al. 2000a). Die Sensitivität der 14-3-3-Protein-Bestimmung beträgt 94%, die Spezifität 84% (Zerr et al. 2000a).

1.8.3 Elektroenzephalografie

Ein sCJK-typisches EEG wird durch die Kriterien von Steinhoff et al. belegt (Steinhoff et al. 1998). Wichtigstes Merkmal ist das Vorkommen von periodischen bi- oder triphasischen Komplexen, den so genannten Periodic Sharp-Wave-Complexes (PSWCs). Die PSWCs treten typischerweise im mittleren bis späten Krankheitsverlauf auf (Steinhoff et al. 1998). Die Sensitivität der PSWCs für die CJK beträgt 67% bei einer Spezifität von 86% (Steinhoff et al. 1996).

1.8.4 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) findet in den derzeit gültigen Klassifikationskriterien der sCJK noch keine Berücksichtigung. Sie zeichnet sich jedoch als sensitive (67%) und hoch spezifische (93%) diagnostische Zusatzuntersuchung aus (Schröter et al. 2000). Typisch für die sCJK sind bilaterale symmetrische hyperintense Basalganglien sowie Signalanhebungen im Kortex und Thalamus, die vor allem in der Diffusions- und Protonen-Dichte-Wichtung, aber auch in der T2- und FLAIR-Wichtung („Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery“) sichtbar werden (Finkenstaedt et al. 1996, Schröter et al. 2000, Kallenberg et al. 2006).

1.8.5 Histologie und Prion-Protein-Nachweis

Zur Diagnosesicherung der CJK gehören histologische Untersuchungen des Hirngewebes oder der Nachweis des PrP^{Sc}. Neuropathologische Kriterien in der Lichtmikroskopie sind die spongiöse Degeneration, eine astrozytäre Gliose und ein ausgeprägter Nervenzellverlust (Kretzschmar et al. 1996).

PrP^{Sc}-Ablagerungen können mittels Immunhistochemie, Histoblot, Western Blot oder elektronenmikroskopisch als Prion Rods und Scrapie-assoziierte Fibrillen (SAF) nachgewiesen werden.

1.9 Therapeutische Ansätze

Bislang steht für die Behandlung oder Heilung von Prionkrankheiten kein wirksames Medikament zur Verfügung. Eine symptomatische Behandlung psychiatrischer Symptome, zum Beispiel von Depressionen, Angstzuständen und Psychosen, ist mit Anxiolytika und Antipsychotika möglich. CJK-typische Myoklonien sprechen gut auf die Antiepileptika Clonazepam und Valproat an (www.cjd-goettingen.de).

1.10 Fragestellung

Der Ausbreitungsweg sowie der Mechanismus der Neuentstehung der häufigsten Form der CJK, der sporadischen Form, sind noch immer unbekannt oder hypothetisch. Einer geringen Anzahl der Fälle der CJK liegen iatrogene Übertragungen zu Grunde. Aufgrund der bemerkenswerten Resistenz der Prionen gegenüber konventionellen Sterilisationsprozessen bestehen Bedenken über eine mögliche Übertragung der CJK durch infizierte Operationsbestecke und Unsicherheiten hinsichtlich unbekannter Übertragungswege.

Die Kenntnisse über iatrogene Übertragungswege, orale Infektionen (vCJK durch BSE-Inokulation; Kuru) und Ansteckungen durch Bluttransfusionen bei der vCJK unterstreichen die Wichtigkeit einer sorgfältigen Überwachung und Analyse von potentiellen Übertragungswegen. Aus gesundheitspolitischer Sicht sind vor allem iatrogene Übertragungen durch Operationen und Bluttransfusionen sowie berufliche Risiken von großer Wichtigkeit.

Ein weiterer bedeutsamer Punkt sind zeitliche Unterschiede zwischen sCJK-Patienten und Kontrollen bezüglich der Exposition gegenüber einem potentiellen Krankheits-beeinflussenden oder -auslösenden Faktor, da die beschriebenen Inkubationszeiten der CJK teilweise sehr lang sind und je nach Übertragungsweg und Infektionsdosis erheblich differieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten zu Krankengeschichte, Familien- und Sozialanamnese, zu Patienten- und Tierkontakten, dem Wohnort sowie zu Lebensgewohnheiten der sCJK-Patienten und Kontrollkollektive hinsichtlich potentieller Risiko- und protektiver Faktoren ausgewertet. Außerdem wurden zeitliche Unterschiede in der Exposition und Unterschiede am Codon-129-Genotyp bei potentiellen medizinischen Risiko- und protektiven Faktoren berücksichtigt.

2. MATERIAL UND METHODEN

Seit 1. Juni 1993 wurden im „Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ in Göttingen alle in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) systematisch untersucht und deren Daten gesammelt. Die Meldung der verdächtigen Patienten erfolgte durch die behandelnden Neurologen und Psychiater, sowie zu einem geringen Teil durch Hausärzte und Neuropathologen.

Die Methodik der Surveillance ist vergleichbar mit der anderer Länder wie Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien, der Niederlande u.a., die sich im Rahmen europäischer CJK-Zentren (EURO CJD) zusammengeschlossen haben, um vergleichbare Daten erheben zu können.

2.1 Das Patientenkollektiv

Jeder Verdachtsfall wurde vor Ort in der meldenden Klinik, im Pflegeheim oder bei dem Patienten zu Hause durch einen Studienarzt des Nationalen Referenzzentrums für die CJK neurologisch untersucht. Der Studienarzt erhob ebenfalls vor Ort eine ausführliche Anamnese mit einem Angehörigen und dem behandelnden Arzt des CJK-Patienten zu dessen Krankheitsbeginn und -verlauf. Anschließend füllte der Studienarzt mit dem Angehörigen einen standardisierten epidemiologischen Fragebogen aus, welcher der einheitlichen Erfassung der Patientendaten zur Erkennung möglicher Risikofaktoren hinsichtlich der Entstehung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung dient. Er entstand in Zusammenarbeit mit der EURO CJD.

Erfragt wurden Daten zu Krankengeschichte, Familien- und Sozialanamnese, Patienten- und Tierkontakten, dem Wohnort sowie zu Lebensgewohnheiten der Patienten. Die Angehörigen der Patienten wurden über die Tätigkeit der Arbeitsgruppe und über die wichtigsten Daten zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit informiert und unterzeichneten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie. Unter Zustimmung der Ethikkommission der Universität Göttingen wurden Blut- und Liquorproben der gemeldeten Patienten eingeholt.

Des Weiteren wurden Kopien der Krankengeschichte des Patienten, dessen Laboranalysen, EEG, cMRT und in einigen Fällen von PET- oder SPECT-Untersuchungen zusammengetragen. Eine Diagnosesicherung erfolgte, wann immer möglich, durch Autopsie oder Hirnbiopsie. Eine genetische Bestimmung des Prion-

Protein-Gens (*PRNP*) mittels Sequenzanalyse erfolgte zur Detektion einer Mutation für GSS, FFI oder die genetische Form der CJK (Kovács et al. 2005). Eine Untersuchung des Codon-129-Polymorphismus (Methionin oder Valin) im Blut und, falls verfügbar, eine Analyse des pathologischen Prion-Protein-Typs (PrP^{Sc} Typ I oder II) aus Hirnmaterial vervollständigten die Befunde. Das Vorhandensein von 14-3-3-Protein wurde mittels Western Blot, teilweise im Krankheitsverlauf, nach standardisierten Methoden im Studienzentrum überprüft, wann immer zerebrospinale Flüssigkeit zur Verfügung stand (Zerr et al. 1998). Eine EEG-Analyse wurde nach den Kriterien von Steinhoff et al. durch einen erfahrenen Neurophysiologen unternommen (Steinhoff et al. 1998). Zudem erfolgte eine cMRT-Befundung hinsichtlich sCJK-typischer hyperintenser Basalganglien sowie kortikaler und thalamischer Hyperintensitäten durch einen erfahrenen Neuroradiologen.

In die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurden alle *sicheren* und *wahrscheinlichen* sCJK-Fälle zwischen Juni 1993 und Mai 2006 eingeschlossen. Die Klassifikation erfolgte dabei nach definierten diagnostischen Kriterien (WHO 1998, Zerr et al. 2000a).

Bei jedem sCJK-Fall wurde eine genetische Form der CJK und eine potentielle iatrogene Übertragung durch Dura-mater- und Kornea-Transplantate, sowie durch menschliche Wachstumshormone ausgeschlossen, um eine Verzerrung der Analyse von familiären und medizinischen Risikofaktoren zu vermeiden.

2.2 Kontrollgruppen

Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte von Juni 1993 bis Mai 2006. Die Kontrollen wurden im jeweiligen örtlichen Umfeld nach Alter (± 5 Jahre) und Geschlecht des sCJK-Patienten ausgewählt und diesem zugeordnet.

Bei der Rekrutierung der Kontrollen sind zwei Vorgehensweisen zu unterscheiden. Von Juni 1993 bis Dezember 1998 wurden Angehörige über Patienten interviewt, die im selben Krankenhaus wie der zugeordnete sCJK-Patient aufgenommen waren (Proxy-Interview).

Im Januar 1999 änderte sich das Studiendesign in dem Sinne, dass nun Patienten desselben Krankenhauses zur Krankengeschichte eines Angehörigen befragt wurden, welcher wiederum in Geschlecht und Alter zu dem sCJK-Patienten passte. Die Person, deren Krankengeschichte erfragt wurde, war nicht im Krankenhaus

aufgenommen. Das auf diese Weise rekrutierte Kontrollkollektiv kann als Populations-identisch angesehen werden.

In beiden Vorgehensweisen wurde der epidemiologische Fragebogen als Fremdanamnese erhoben, da diese Methode auch bei der Anamneseerhebung der sCJK-Patienten angewandt wurde.

Nachfolgend wurden für die Auswertungen der Daten drei Kontrollgruppen gebildet:

1. Gesamtkontrollgruppe: Dieses Kollektiv beinhaltet alle rekrutierten Kontrollen.

1.1 Krankenhauskontrollgruppe: Zu diesem Kollektiv gehören Personen, die zum Zeitpunkt des Interviews stationär im selben Krankenhaus wie der zugewiesene sCJK-Patient aufgenommen waren. Die Daten der Kontrolle wurden durch einen Angehörigen erhoben.

1.2 Populationskontrollgruppe: Zu diesem Kollektiv gehören Personen, deren Angehörige im selben Krankenhaus wie der sCJK-Patient aufgenommen waren. Die Daten der Kontrolle wurden durch den Krankenhauspatienten erhoben.

2.3 Datenbank

Die erhobenen Daten wurden schließlich in eine EpiInfo[®]-Datenbank eingegeben und gespeichert. Eine unabhängige Zweitangabe und ein anschließender Datenabgleich durch das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der Friedrich-Alexander-Universität aus Erlangen-Nürnberg dienten der Minimierung von Eingabefehlern. Die erhobenen Daten der *sicheren* und *wahrscheinlichen* sCJK-Patienten und deren zugeordneter Kontrolle wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit anonymisiert ausgewertet.

2.4 Statistische Analysen

2.4.1 Analyse der Basisdaten

Eine Normalverteilungsannahme für das Alter bei Krankheitsbeginn bzw. bei Interview wurde nach Shapiro-Wilk mit Statistica[®] 7.1 geprüft und die vorliegenden metrischen, nicht-normal verteilten Daten mit dem Wilcoxon-Rank-Sum-Test in SAS[®] 9.1 verglichen. Kategoriale Daten wie Schulbildung, Familienstand und Codon-129-Genotyp wurden mit dem Chi-Quadrat-Test in SAS[®] 9.1 geprüft.

2.4.2 Analyse der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere ein potentieller Einfluss der medizinischen Faktoren „stattgehabte Operation“ und „stattgehabte Bluttransfusion“ geprüft. Die Operationen wurden zusätzlich aufgeschlüsselt nach dem Operationsgebiet beleuchtet. Außerdem wurden weitere potentielle medizinische Einflussfaktoren untersucht (siehe Fragebogen im Anhang).

In der vorliegenden Arbeit wurden die potentiellen medizinischen Einflussfaktoren untersucht, die erstmalig >1 Jahr vor Krankheitsbeginn bei sCJK-Patienten und >1 Jahr vor dem Zeitpunkt des Interviews bei den Kontrollen verzeichnet werden konnten. Diese Zeiteinschränkung wurde gewählt, um ein Bias durch stattgefundene diagnostische Prozeduren im Rahmen der ersten unspezifischen Symptome der sCJK einzuschränken.

In der statistischen Analyse wurde die Stärke der Assoziation zwischen der sCJK und mutmaßlichen Risikofaktoren mittels der Berechnung von Odds Ratios (OR) und zugehörigen 95% Konfidenzintervallen (95% KI's) als Annäherung an das Relative Risiko (RR) bestimmt sowie p-Werte (statistische Signifikanz) errechnet. Die Berechnungen erfolgten mittels bedingter logistischer Regression stratifiziert nach Alter und Geschlecht in SAS[®] 9.1.

Die Validität der Ergebnisse wurde weiterhin untersucht, indem die Gesamtkontrollgruppe in Krankenhaus- und Populationskontrollen aufgeteilt und die weitere Berechnung der OR, 95% KI's und p-Werte mittels bedingter logistischer Regression stratifiziert nach Alter und Geschlecht mit SAS[®] 9.1 für die beiden jeweiligen Untergruppen durchgeführt wurde.

Die statistische Auswertung potentieller medizinischer Einflussfaktoren kann somit in drei Vergleichsgruppen eingeteilt werden:

1. Fälle versus Populationskontrollen,
2. Fälle versus Krankenhauskontrollen und
3. Fälle versus Gesamtkontrollen.

Diese Einteilung sollte die Vergleichbarkeit mit früheren Fall-Kontroll-Studien erleichtern, sowie Einflüsse der spezifischen Kontrollgruppen aufdecken.

2.4.2.1 Adjustierung des Signifikanzniveaus α nach Bonferroni

Das Signifikanzniveau α wurde im Anschluss nach Bonferroni adjustiert, um einen Zufallseffekt bei der Berechnung der Signifikanzen zu minimieren. Als Haupthypothesen wurden „stattgehabte Operation“, zunächst unabhängig von der Art der Operation, und „stattgehabte Bluttransfusion“ als potentielle Übertragungswege der sCJK postuliert. Die Signifikanzniveaus wurden entsprechend Bonferroni für die Haupthypothesen bei $\alpha=0,025$ und für die weiteren medizinischen Nebenhypothesen bei $\alpha=0,0015$ festgelegt.

2.4.2.2 Berechnung der Power

Um die Aussagekraft der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie zu prüfen und zur Planung weiterer Studien wurden für Operationen insgesamt und die einzelnen Operationsgebiete die kleinsten theoretischen Stichprobenumfänge n bestimmt, unter denen der beobachtete Effekt mit einer Power von 80% hätte entdeckt werden können. Die Berechnungen erfolgten mittels nQuery Advisor[®] 4.0 (Anhang Tabelle 20).

2.4.2.3 Anzahl von Operationen und Bluttransfusionen

Zum Vergleich der Anzahlen von Operationen und Bluttransfusionen bei sCJK-Patienten und Kontrollen wurden deskriptiv die Mittelwerte und Mediane und nachfolgend die statistischen Signifikanzen mittels des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests in SAS[®] 9.1 berechnet. Für die Berechnung wurden ausschließlich sCJK-Patienten und Kontrollpersonen mit stattgehabter Operation bzw. Bluttransfusion einbezogen.

2.4.2.4 Transfusion von Vollblut und Buffy-Coat-armen Blutprodukte

Da die Transfusion von Buffy-Coat-armen Blutprodukten um 1985 die Transfusion von Vollblut ablöste, wurden sCJK-Patienten und Kontrollen in die Gruppen „Bluttransfusion vor 1985“ und „nach 1985“ unterteilt. Im Buffy-Coat-armen Blut sind, im Gegensatz zum Leukozyten-depletierten Blut mit nur circa 1% Leukozyten, rund 90% der Leukozyten entfernt worden. Die Berechnungen der OR und zugehörigen 95% KI's mittels der bedingten logistischen Regression, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, in SAS[®] 9.1 führten zur Entscheidungsfindung.

2.4.2.5 Zeitliche Verteilung der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren

Um einen Unterschied in der zeitlichen Verteilung bezüglich der Exposition gegenüber einem potentiellen medizinischen Einflussfaktor aufzudecken, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Dafür wurden die Zeitspannen zwischen Exposition und Krankheitsbeginn bei sCJK-Patienten bzw. Zeitpunkt des Interviews bei Kontrollen errechnet. Anschließend wurde für jeden sCJK-Patienten und jede Kontrollperson der Mittelwert der ersten und einzigen bzw. letzten Exposition gegenüber einem potentiellen medizinischen Einflussfaktor bestimmt und in die Zeitintervalle $\geq 2-4$ a, $\geq 5-9$ a, $\geq 10-14$ a, $\geq 15-19$ a und ≥ 20 a eingeteilt. Danach wurden die Häufigkeiten der verschiedenen medizinischen Einflussfaktoren innerhalb der Zeitintervalle für sCJK-Patienten und Kontrollen in Anzahlen und in Prozent berechnet. In die Berechnung wurden ausschließlich sCJK-Patienten und Kontrollpersonen mit stattgehabtem medizinischem Einflussfaktor einbezogen. Bei ausreichend großen Fallzahlen ($n > 10$) innerhalb der Kategorien erfolgte ein Vergleich der zeitlichen Verteilung der medizinischen Einflussfaktoren mittels dem Chi-Quadrat-Test in SAS[®] 9.1 auf dem Screening-Level $\alpha = 0,05$.

2.4.2.6 Verteilung der Genotypen bei potentiellen medizinischen Einflussfaktoren

Die Verteilung der Genotypen (MM, MV und VV) wurde für die potentiellen medizinischen Einflussfaktoren in Anzahlen und in Prozent erhoben. Anschließend wurde untersucht, ob sich die Verteilungen der Genotypen der einzelnen potentiellen Einflussfaktoren von der Gesamtverteilung der Genotypen bei allen sCJK-Patienten unterscheiden.

2.4.3 Analyse der Einflüsse von Wohnort, Beruf und Tierkontakt

Alle Daten zu Einflüssen von Wohnort, Beruf und Tierkontakt der sCJK-Patienten und der Kontrollgruppen wurden mittels bedingter logistischer Regression stratifiziert nach Alter und Geschlecht (OR, 95% KI's) mit SAS[®] 9.1 untersucht und die statistische Signifikanz auf dem Screening-Level $\alpha=0,05$ verglichen (Fragebogen siehe Anhang).

Der Vergleich der Anzahlen der Lebensjahre auf einem Bauernhof erfolgte analog zum Vergleich der Operations- und Bluttransfusions-Anzahlen. Für diese Analyse wurden lediglich die sCJK-Patienten und Kontrollpersonen einbezogen, die jemals auf einem Bauernhof gelebt hatten. Der Boxplot wurde mit Sigma Plot[®] 9.0 erstellt.

2.4.4 Analyse der familiären Risikofaktoren

Erfragt wurde das familiäre Vorkommen einer Demenz und von Morbus Parkinson bei Eltern, Großeltern und Geschwistern. Die Auswertung der familiären Risikofaktoren erfolgte analog der Auswertung der Einflüsse von Wohnort, Beruf und Tierkontakt auf dem Screening-Level $\alpha=0,05$.

3. ERGEBNISSE

Zwischen Juni 1993 und Mai 2006 wurden dem „Nationalen Referenzzentrum für Humane Spongiforme Enzephalopathien“ in Göttingen 2124 Patienten mit einer rasch progredient verlaufenden Demenz als konkrete Verdachtsfälle einer CJK gemeldet. Von den 2124 gemeldeten Patienten wurde bei 1416 (67%) Patienten eine *sichere, wahrscheinliche* oder *mögliche* sCJK nach definierten diagnostischen Kriterien bestimmt (WHO 1998, Zerr et al. 2000a). Davon wurde bei 685 (48%) Fällen die Diagnose sCJK neuropathologisch bestätigt (*sichere* sCJK), bei weiteren 603 (43%) Patienten lag eine *wahrscheinliche* sCJK vor.

Von diesen 1288 *sicheren* und *wahrscheinlichen* sCJK-Patienten konnte bei 1155 Patienten (90%) ein standardisierter Fragebogen zu potentiellen Risikofaktoren erhoben werden. Insgesamt wurden somit 624 (54%) *sichere* und 531 (46%) *wahrscheinliche* sCJK-Patienten in die Studie eingeschlossen (Abb. 1).

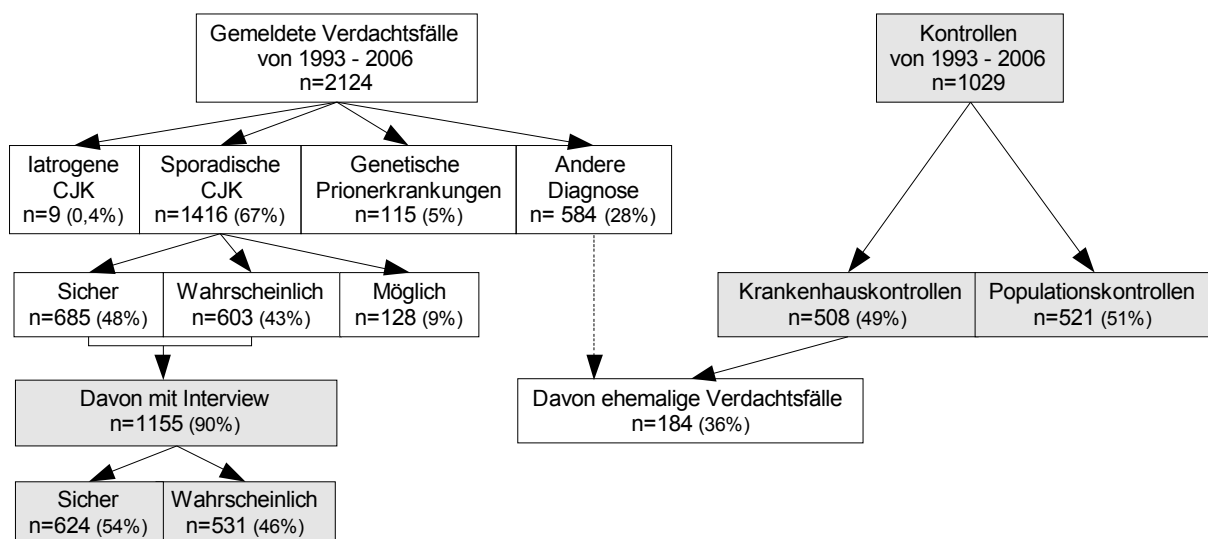


Abb. 1: Übersicht über die Zusammensetzung von gemeldeten Verdachtsfällen und in die Studie eingeschlossenen sCJK-Patienten und Kontrollen

In die Studie eingeschlossene Patienten mit sCJK und deren Kontrollen sind grau unterlegt.

Zu den 1155 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit sCJK wurden 1029 Kontrollen, passend nach Alter, Geschlecht und Wohnort, rekrutiert. Dazu zählen 508 (49%) Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die jedoch keine Demenz aufwiesen (=Krankenhauskontrollen) und 521 (51%) Personen aus der Normalbevölkerung (=Populationskontrollen).

Zu den Krankenhauskontrollen gehören 184 von initial 584 CJK-Verdachtsfällen, bei

denen eine CJK sicher ausgeschlossen, der epidemiologische Fragebogen ausgefüllt und nachträglich passend zu Alter, Geschlecht und Wohnort einem sCJK-Patienten ohne Kontrolle zugeordnet werden konnten.

Zu 126 sCJK-Patienten (10,9%) konnte vor Ort keine adäquate Kontrolle, oder nur solche mit psychiatrischen Symptomen gefunden werden, die kein dezidiertes Interview zuließen.

3.1 Die Interviewpartner

Die Beziehung der Interviewpartner zum jeweiligen Patienten und die damit einhergehenden anamnestischen Kenntnisse können die Güte der erhobenen Daten beeinflussen. Zur Quantifizierung dieser Einflussgröße wurden die prozentualen Anteile der Interviewpartner von den sCJK-Patienten und den einzelnen Kontrollgruppen miteinander verglichen.

Interviewpartner bei den sCJK-Patienten waren 614 Ehepartner (53%), 389 Kinder (34%), 29 Geschwister (3%), 33 Andere (3%), 26 Nichten oder Neffen (2%) und 13 Eltern (1%) des an Creutzfeldt-Jakob-Erkrankten (=Fremdanamnesen). 39 Interviewpartner (3%) blieben anonym. 12 Patienten (1%) wurden bereits in sehr frühen Krankheitsstadien ohne manifeste Demenzsymptomatik in die Studie eingeschlossen (Tabelle 5). Mit diesen Patienten wurde der Fragebogen direkt ausgefüllt (=Eigenanamnese). Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch nicht von einer Verzerrung durch die Eigenanamnesen auszugehen.

Die prozentuale Verteilung der jeweiligen Interviewpartner der 1029 Kontrollen unterscheidet sich von dem der sCJK-Patienten. Der Anteil der Eigenanamnesen liegt bei den Gesamtkontrollen bei 33% (n=337). Eigenanamnesen wurden ausschließlich bei Krankenhauskontrollen und nicht bei Populationskontrollen durchgeführt. Der Vergleich von Krankenhauskontrollen mit Eigen- vs. Fremdanamnese ergab signifikante Unterschiede bei Wirbelsäulen-OP, Tonsill- und Appendektomie, EMG, Akupunktur und Hormontherapie (Tabelle 6). Exemplarisch wurden für die o.g. Operationen weitere Berechnungen durchgeführt. CJK-Patienten hatten signifikant weniger Wirbelsäulen-OP's, Tonsill- und Appendektomien als Kontrollen mit Eigenanamnese, so dass ein Bias durch die Eigenanamnesen wahrscheinlich ist (Tabelle 7).

In 34% (n=352) der Gesamtkontrollen wurden Ehepartner, in 20% (n=209) Kinder, in 2% (n=20) Geschwister, in 2% (n=23) Andere, in 1% (n=14) Eltern und in 1% (n=9) Nichten oder Neffen befragt. 65 Interviewpartner (6%) blieben anonym.

Tabelle 5: Interviewpartner bei sCJK-Patienten und deren Kontrollen

Interview-partner	sCJK-Patienten		Pop-Kontrollen		KH-Kontrollen		Ges-Kontrollen	
	n	Anteil in %	n	Anteil in %	n	Anteil in %	n	Anteil in %
Eigenanamnese	12	1	0	0	337	66	337	33
Ehepartner	614	53	277	53	75	15	352	34
Sohn/ Tochter	389	34	155	30	54	11	209	20
Geschwister	29	3	11	2	9	2	20	2
Nichte/ Neffe	26	2	4	1	5	1	9	1
Vater/ Mutter	13	1	4	1	10	2	14	1
Anderer	33	3	20	4	3	1	23	2
Anonym	39	3	50	10	15	3	65	6
Gesamt	1155	100	521	100	508	100	1029	100

n Anzahl KH-Kontrollen Krankenhauskontrollen
 Pop-Kontrollen Populationskontrollen Ges-Kontrollen Gesamtkontrollen

Tabelle 6: Vergleich der Krankenhauskontrollen mit Eigen- vs. Fremdanamnese

	OR (95% KI)	p-Wert	
Operation	0,71 (0,43-1,17)	0,18	
- Gehirn	1,98 (0,40-9,90)	0,41	
- Wirbelsäule	0,12 (0,02-0,88)	0,04	
- „Anderer“ neurologische	0,34 (0,04-2,90)	0,32	
- Auge	1,24 (0,66-2,35)	0,50	
- HNO	0,68 (0,18-2,54)	0,56	
- Tonsillektomie	0,33 (0,19-0,57)	<0,001	
- Appendektomie	0,59 (0,39-0,88)	<0,01	
- Gallenblase	1,05 (0,60-1,83)	0,88	
- Gastrointestinale	0,70 (0,34-1,43)	0,33	
- Gynäkologische	0,91 (0,56-1,48)	0,69	
- „Anderer“	0,96 (0,66-1,40)	0,84	
Bluttransfusion	0,60 (0,34-1,05)	0,08	
Blutspende	0,81 (0,48-1,36)	0,43	
Besuch beim Augenarzt	0,58 (0,34-1,01)	0,053	
Kopfverletzung	1,66 (0,99-2,76)	0,051	
Epileptischer Anfall	1,49 (0,71-3,09)	0,29	
Besuch beim Psychiater	1,44 (0,92-2,26)	0,11	
Hepatitis	0,57 (0,30-1,05)	0,07	
Poliomyelitis	1,11 (0,10-12,25)	0,93	
Herpes zoster	0,97 (0,58-1,63)	0,91	
Herpes simplex	0,68 (0,45-1,03)	0,07	
Infektiöse Mononukleose	0,46 (0,17-1,23)	0,12	
Rheumatoide Arthritis	0,45 (0,17-1,20)	0,11	OR Odds Ratio
Diabetes mellitus	0,98 (0,59-1,61)	0,92	KI Konfidenzintervalle
Allergie	0,78 (0,49-1,24)	0,29	
EMG	0,20 (0,08-0,51)	<0,001	OR<1 Ereignis war bei
Lumbalpunktion	1,35 (0,85-2,14)	0,21	Krankenhauskontrollen mit
Akupunktur	0,48 (0,26-0,88)	0,02	Eigenanamnese häufiger
Tätowierung	0,67 (0,18-2,51)	0,55	
(Ohr-) Piercing	0,66 (0,40-1,07)	0,09	OR>1 Ereignis war bei
andere Injektionen	1,00 (0,66-1,54)	0,98	Krankenhauskontrollen mit
Hormontherapie #	0,43 (0,23-0,79)	0,01	Eigenanamnese seltener

Tabelle 7: Einfluss von Fremd- und Eigenanamnese

	CJK vs. Kontrolle mit Fremdanamnese		CJK vs. Kontrolle mit Eigenanamnese	
	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)
Wirbelsäulen-OP	22/1096 1/164	3,34 (0,45-24,94)	22/1096 17/337	0,39 (0,20-0,74)
Tonsillektomie	141/998 17/158	1,36 (0,80-2,33)	141/998 90/335	0,45 (0,33-0,60)
Appendektomie	233/1038 46/162	0,73 (0,50-1,06)	233/1038 136/337	0,43 (0,33-0,56)

Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

n Anzahl
OR Odds Ratio
KI Konfidenzintervalle

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilungen

Um vergleichbare Daten zu erhalten, wurden den sCJK-Patienten nach Alter, Geschlecht und Ort passende Kontrollen zugeordnet. Dies spiegelt sich in der Altersverteilung von sCJK-Patienten und Kontrollen wider (Abb. 2). Das mediane Alter der sCJK-Fälle bei Krankheitsbeginn beträgt 66 Jahre (Min–Max: 19–90 Jahre). Nur ein geringer Anteil des sCJK-Patientenkollektivs war bei Krankheitsbeginn jünger als 50 Jahre (48/1155; 4,2%) oder älter als 75 Jahre (155/1155; 13,4%).

Die Kontrollpopulation ist durch ein medianes Alter von ebenfalls 66 Jahren zum Zeitpunkt des Interviews (Min–Max: 22–95 Jahre) charakterisiert. Die Altersverteilung der sCJK-Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von dem der einzelnen Kontrollkollektive (sCJK vs. Gesamtkontrollen: $p=0,11$; vs. Populationskontrollen $p=0,11$; vs. Krankenhauskontrollen $p=0,30$).

Auch die sCJK-Patienten, bei denen keine Kontrolle rekrutiert werden konnte, spiegeln die typische sCJK-Altersverteilung wider, so dass eine Selektion von atypischen Fällen unwahrscheinlich erscheint. Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn der sCJK-Patienten mit Kontrolle ähnelt dem der sCJK-Patienten ohne Kontrolle mit 67,5 Jahren (Min–Max: 19–90 Jahre) respektive 66 Jahren (Min–Max: 60–85 Jahre).

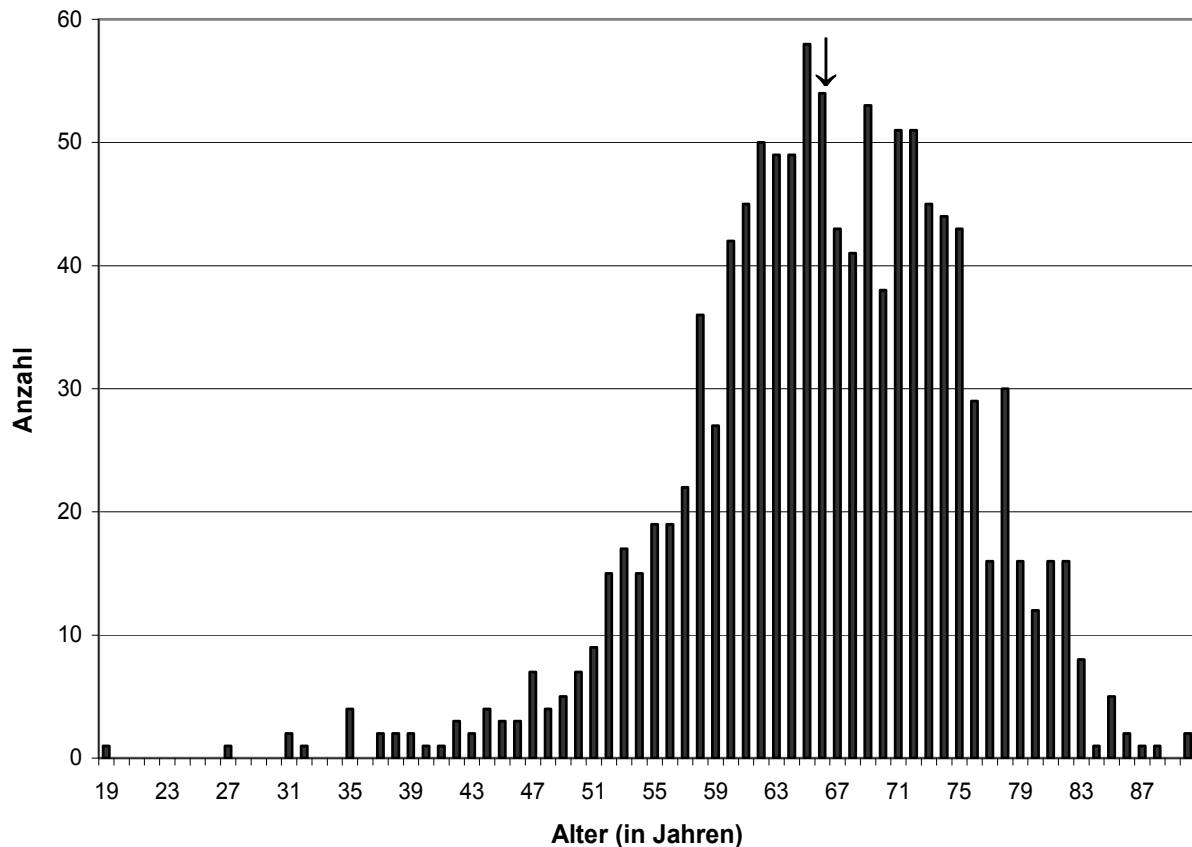


Abb. 2: Altersverteilung der sCJK-Patienten bei Krankheitsbeginn

Der Pfeil kennzeichnet das mediane Alter bei Krankheitsbeginn.

Entsprechend dem Matching zeigte sich des Weiteren kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen sCJK-Patienten und Kontrollen mit einem leichten Überwiegen weiblicher Patienten ($p=0,58$). Zu den Patienten mit sCJK gehören 686 Frauen (59%) und 469 Männer (41%). Die Kontrollgruppe setzt sich aus 623 Frauen (61%) und 406 Männern (39%) zusammen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt sowohl bei den sCJK-Patienten als auch bei den Kontrollen 1:1,5.

Insgesamt kann somit von einem erfolgreichen Matching gesprochen werden, welches potentielle Verzerrungen minimiert und die Zuverlässigkeit der Daten unterstreicht.

3.3 PRNP-Codon-129-Polymorphismus-Verteilungen

Das sCJK-Patientenkollektiv zeigt eine deutliche Dominanz des MM-Genotyps (627/942; 67%) am Codon 129 des Prion-Protein-Gens. Der MV-Genotyp liegt bei 17% (163/942), der VV-Genotyp bei 16% (152/942) der sCJK-Patienten vor. Diese Verteilung entspricht annähernd den Literaturangaben für sCJK-Patienten und unterstützt eine hohe Zuverlässigkeit der Daten (Abb. 3).

Im Hinblick auf die Verteilung der Genotypen am Codon 129 des *PRNP* bei der Normalbevölkerung bestehen deutliche Unterschiede (Abb. 3).

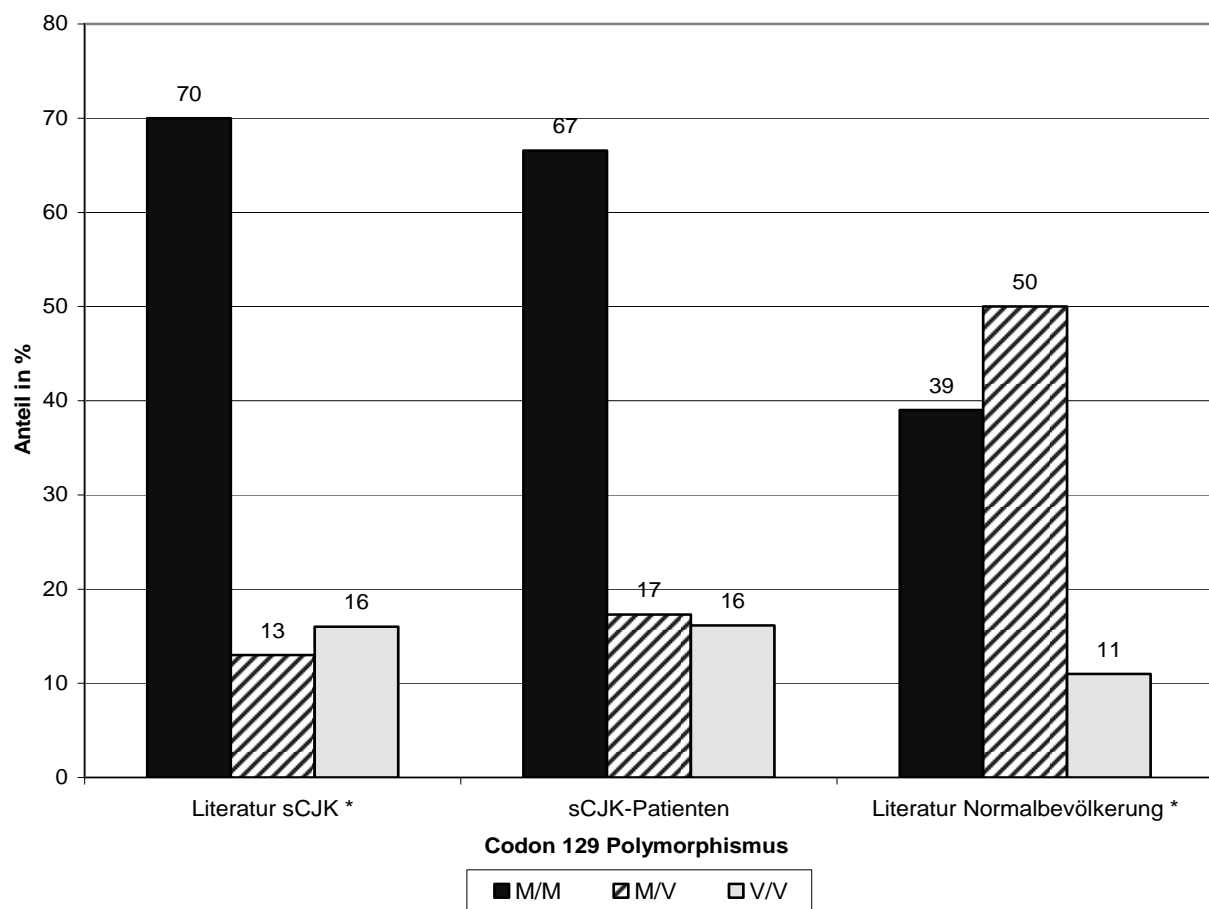


Abb. 3: *PRNP*-Codon-129-Polymorphismus bei sCJK-Patienten und der Normalbevölkerung

* Alperovitch et al. 1999

Im Hinblick auf die Kategorien *typische* (definiert als MM) und *atypische* (definiert als MV und VV) Genotypen unterscheiden sich sCJK-Patienten mit Kontrolle nicht signifikant von sCJK-Patienten ohne Kontrolle (Abb. 4; $p=0,11$). Somit scheint diese Subpopulation keinem Bias hinsichtlich atypischer Verläufe zu unterliegen.

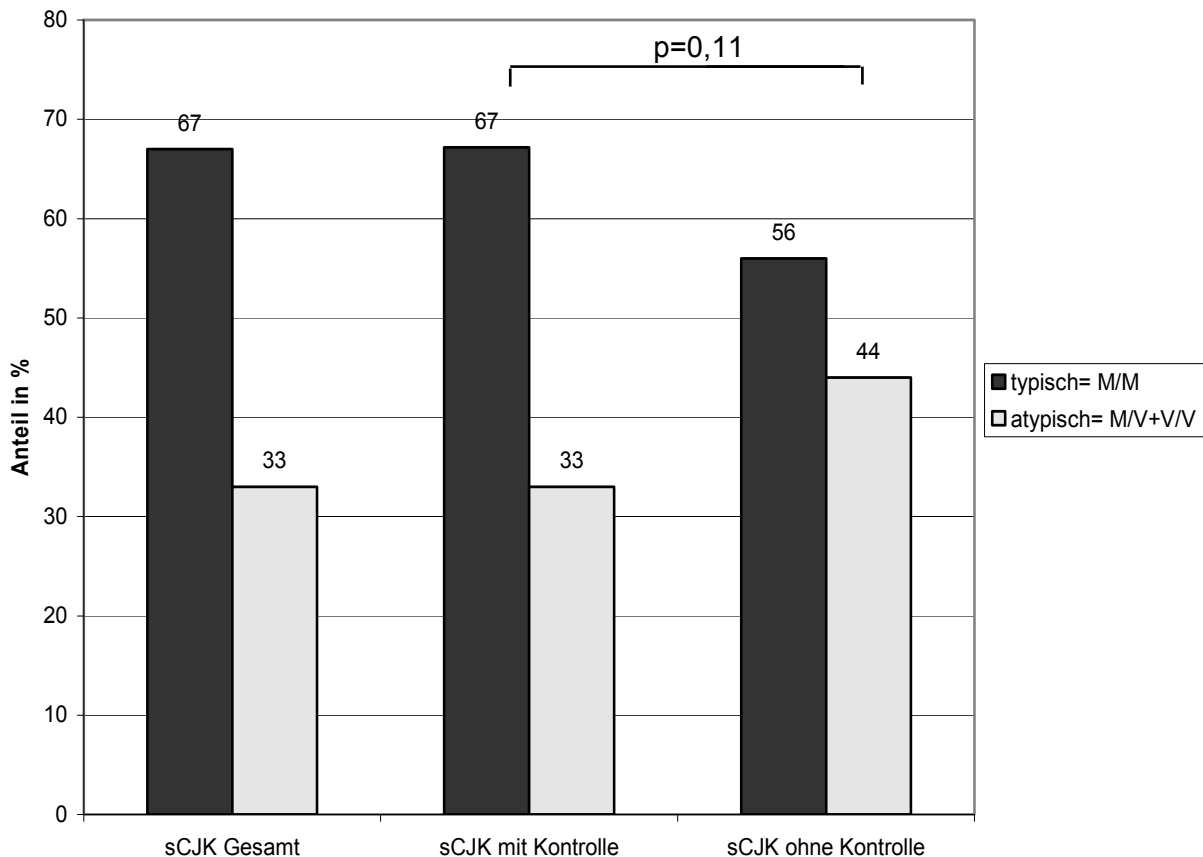


Abb. 4: PRNP-Codon-129-Polymorphismus: Typische und atypische sCJK-Patienten mit versus ohne Kontrolle

3.4 Krankheitsdauer

Um die Repräsentanz der untersuchten sCJK-Population zu gewährleisten und eine Selektion von atypisch langen Verläufen auszuschließen, wurde die Krankheitsdauer der sCJK-Patienten untersucht (Abb. 5). Die Krankheitsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines ersten neurologischen oder psychiatrischen Symptoms nach anamnestischen Angaben durch Angehörige oder ärztlich dokumentierten Befunden und dem Tod des Patienten. Sie betrug im Mittel 8,1 Monate (Min–Max: 1–47 Monate). Die mediane Krankheitsdauer lag bei 6,0 Monaten.

1036 Patienten mit sCJK (96%) verstarben innerhalb von ≤ 24 Monaten nach Krankheitsbeginn. Bei lediglich 45 sCJK-Patienten (4%) dauerte die Krankheit länger als 24 Monate. Davon sind 21 Fälle *gesichert* (47%) und 24 *wahrscheinlich* (53%). Diese 24 als *wahrscheinlich* klassifizierten sCJK-Fälle sind aufgrund des durchgeführten Follow-up zuverlässig als *wahrscheinliche* sCJK-Fälle anzusehen und geben keinen Anlass für eine Umklassifizierung.

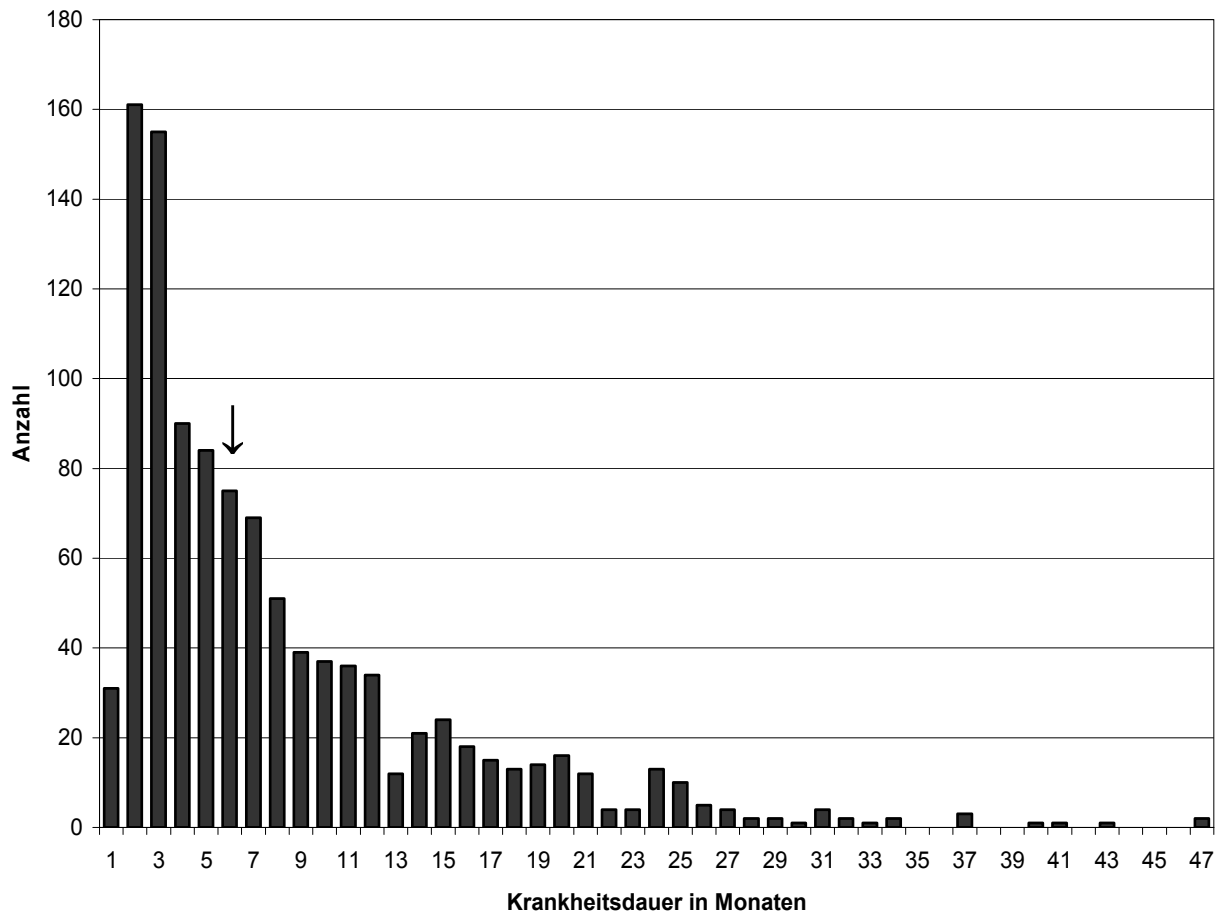


Abb. 5: Krankheitsdauer der sCJK-Patienten

Der Pfeil markiert die mediane Krankheitsdauer.

3.5 Blutspende

Stattgehabte Blutspenden wurden bei sCJK-Patienten seltener verzeichnet als bei Kontrollen. Rund 12 % der sCJK-Patienten (124/1030) spendeten im Laufe ihres Lebens Blut. In den verschiedenen Kontrollgruppen waren es durchgehend 17% (165/981). Diese Ergebnisse sind nach der Bonferroni-Adjustierung allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Bemerkenswert ist des Weiteren, dass 13 sCJK-Patienten innerhalb des letzten Jahres und 19 innerhalb von 2 Jahren vor Krankheitsbeginn Blut spendeten.

3.6 Medizinische Risikofaktoren

3.6.1 Operation und Bluttransfusion

Von den sCJK-Patienten sind 844/1102 Patienten (77%) vor >1 Jahr operiert worden. Bei den Populationskontrollen waren es 390/519 Personen (75%), bei Krankenhauskontrollen 413/504 (82%) und bei Gesamtkontrollen 803/1023 (78%). Die statistische Auswertung ergab kein signifikantes Ergebnis für „stattgehabte Operationen, unabhängig vom Operationsgebiet“ im Vergleich von sCJK-Patienten und Populations- ($p=0,56$) bzw. Gesamtkontrollen ($p=0,29$). Krankenhauskontrollen hingegen wurden signifikant ($p=0,01$) häufiger operiert als sCJK-Patienten ($OR=0,72$).

Für „stattgehabte Bluttransfusionen“ errechneten sich signifikante p-Werte in allen drei Vergleichsgruppen ($p\leq 0,002$). 69/970 sCJK-Patienten (7%), 57/475 Populationskontrollen (12%), 69/469 Krankenhauskontrollen (15%) und 126/944 Gesamtkontrollen (13%) hatten eine Bluttransfusion vor >1 Jahr erhalten. Die Odds Ratios betragen $\sim 0,5-0,6$ (Tabelle 8).

3.6.2 Anzahlen von Operationen und Bluttransfusionen

Hinsichtlich der Anzahlen von Operationen und Bluttransfusionen konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von sCJK-Patienten und den einzelnen Kontrollgruppen mit stattgehabter Operation bzw. Bluttransfusion festgestellt werden. Die mittlere Operations-Anzahl bei stattgehabter OP liegt für sCJK-Patienten bei 2,52 (Min-Max: 1-11), für Populationskontrollen geringfügig niedriger bei 2,43 (Min-Max: 1-10) und für Krankenhauskontrollen bei 2,77 (Min-Max: 1-13). Die Operations-Anzahl für Gesamtkontrollen beträgt im Mittel 2,60 (Min-Max: 1-13). Die Mediane betragen sowohl bei sCJK-Patienten als auch bei allen Kontrollgruppen 2.

Die sCJK-Patienten mit stattgehabter Bluttransfusion hatten mit einer mittleren Häufigkeit von 1,82 (Min-Max: 1-15) geringfügig weniger Bluttransfusionen als Krankenhaus- und Gesamtkontrollen mit 2,18 (Min-Max: 1-14) bzw. 1,92 (Min-Max: 1-14) Bluttransfusionen. Für Populationskontrollen wurden die niedrigsten mittleren Bluttransfusions-Anzahlen verzeichnet (MW=1,58; Min-Max: 1-10). Die Mediane betragen bei sCJK-Patienten und allen Kontrollgruppen 1.

Tabelle 8: Operation und Bluttransfusion im Vergleich von sCJK-Patienten und Kontrollgruppen

Medizinische Einflussfaktoren >1 Jahr vor Krankheitsbeginn	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert
Operation	844/1102 390/519	1,08 (0,84-1,38)	0,56	844/1102 413/504	0,72 (0,55-0,94)	0,01	844/1102 803/1023	0,89 (0,73-1,10)	0,29
Bluttransfusion	69/970 57/475	0,56 (0,38-0,81)	0,002	69/970 69/469	0,45 (0,31-0,64)	<0,001	69/970 126/944	0,49 (0,36-0,67)	<0,001

Signifikanzniveau nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,025$
 Signifikant negative Assoziationen ($OR < 1$) sind grau unterlegt.

n Anzahl
 OR Odds Ratio
 KI's Konfidenzintervalle

Tabelle 9: Bluttransfusionen vor und nach 1985

Bluttransfusion	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert
vor 1985	49/950 41/459	0,55 (0,35-0,84)	0,007	49/950 43/443	0,51 (0,33-0,79)	0,002	49/950 84/902	0,52 (0,36-0,76)	<0,001
nach 1985	20/921 16/434	0,57 (0,29-1,11)	0,10	20/921 26/426	0,34 (0,19-0,61)	<0,001	20/921 42/860	0,43 (0,25-0,74)	0,002

29

n Anzahl
OR Odds Ratio
KI's Konfidenzintervalle

3.6.3 Bluttransfusionen vor und nach 1985

Der Vergleich unserer Daten hinsichtlich der Art der stattgehabten Bluttransfusion (Vollblut vor 1985; Buffy-Coat-arme Blutprodukte nach 1985) bei sCJK-Patienten und Kontrollen ergab keine starken Änderungen in den Odds Ratios, ganz gleich ob die Bluttransfusion vor oder nach 1985 durchgeführt wurde. Die Odds Ratios betragen circa 0,3-0,6 (Tabelle 9). Bezüglich der Berechnungen aller Bluttransfusionen, unabhängig vom Zeitpunkt der Bluttransfusion ($OR \sim 0,5-0,6$), blieben die Odds Ratios konstant (Tabelle 8).

3.6.4 Weitere medizinische Risikofaktoren

Die Untersuchung der stattgehabten Operationen, aufgeschlüsselt in einzelne Operationsgebiete, ergab lediglich im Vergleich der sCJK-Patienten mit der Krankenhauskontrollgruppe signifikante Unterschiede für Tonsillektomien ($OR=0,61$; $p<0,001$) und Appendektomien ($OR=0,55$; $p<0,001$). Das sCJK-Patientenkollektiv hatte signifikant seltener Tonsill- und Appendektomien als die Krankenhauskontrollen.

Bei Wirbelsäulen-Operationen wird zwar im Vergleich von sCJK-Patienten und Populations- sowie Gesamtkontrollen ein Trend deutlich, jedoch wird das adjustierte Signifikanzniveau nicht mehr erreicht.

Der Besuch beim Augenarzt zeigt einen Trend hinsichtlich einer höheren Prävalenz bei sCJK-Patienten ($p<0,05$; $OR \sim 1,5$).

Die Analyse einer stattgehabten Kopfverletzung ergab keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung der sCJK. Epileptische Anfälle wurden häufiger in der Vorgeschichte der Krankenhauskontrollen verzeichnet ($OR=0,34$; $p=0,003$).

Krankenhaus- und Gesamtkontrollen hatten in ihrer Vorgeschichte des Weiteren signifikant häufiger einen Psychiater besucht als die sCJK-Patienten ($OR=0,42-0,55$; $p<0,001$).

Bei der infektiösen Mononukleose wurde als einzige der untersuchten Infektionskrankheiten ein signifikanter Effekt festgestellt. Hierbei hatten Krankenhauskontrollen die Erkrankung häufiger durchgemacht als sCJK-Patienten ($OR=0,25$; $p<0,001$). Jedoch müssen die für sCJK-Patienten und Kontrollen

erhobenen sehr niedrigen Prävalenzen in diesem Zusammenhang kritisch betrachtet werden. Eine Hepatitis kam bei Krankenhaus- und Gesamtkontrollen häufiger vor als bei Patienten mit sCJK, das adjustierte Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Die Untersuchung der Rheumatoiden Arthritis brachte keine signifikanten Ergebnisse. Allergien zeigen einen Trend hinsichtlich eines Risikofaktors für die sCJK im Vergleich mit Populationskontrollen (OR=1,59; p=0,005).

Ein Diabetes mellitus scheint in allen Vergleichsgruppen häufiger als bei an sCJK Erkrankten (OR~0,5; p<0,001).

Bei Krankenhaus- und Gesamtkontrollen wurden zudem signifikant mehr stattgehabte EMG-Untersuchungen verzeichnet als bei Patienten mit sCJK (OR~0,3-0,4; p<0,001). Auch im Vergleich mit den Populationskontrollen zeichnet sich diesbezüglich ein Trend ab.

Lumbalpunktionen wurden signifikant seltener bei sCJK-Patienten angegeben als bei allen Kontrollgruppen (OR~0,2-0,4; p<0,001).

Der einzige signifikante Risikofaktor in der Untersuchung möglicher medizinischer Einflussfaktoren sind Impfungen, mit Ausnahme der Vakzination gegen Mumps, Masern, Röteln, Pertussis, Diphtherie, Poliomyelitis und Tetanus. In allen Vergleichsgruppen wurden Odds Ratios von rund 1,6-1,7 bei einem p-Wert von <0,001 errechnet.

Eine stattgehabte Akupunktur, (Ohr-) Piercing und „andere“ Injektionen zeigen keine signifikanten Effekte für die Entstehung der sCJK. Für eine Tätowierung wird ein Trend im Hinblick eines erhöhten Vorkommens bei den Kontrollgruppen sichtbar, allerdings ist die Prävalenz der Tätowierung in den untersuchten Kollektiven nur sehr gering und die Konfidenzintervalle zeichnen sich durch große Spannweiten aus.

Eine stattgehabte Hormontherapie weist im Vergleich mit Populations- und Gesamtkontrollen auf ein höheres Risiko für eine sCJK hin (OR~1,4-1,6; p=0,005).

Die Tabellen 10 (und 17 im Anhang) fassen die absoluten Werte und die Ergebnisse der Berechnungen von p-Werten, Odds Ratios und zugehörigen 95% Konfidenzintervallen noch einmal zusammen.

Tabelle 10: Medizinische Einflussfaktoren in der Übersicht

	sCJK vs. Populationskontrollen		sCJK vs. Krankenhauskontrollen		sCJK vs. Gesamtkontrollen	
	p-Wert	(OR)	p-Wert	(OR)	p-Wert	(OR)
Erhöhtes Risiko						
Impfung*	<0,001	(1,60)	<0,001	(1,67)	<0,001	(1,64)
Vermindertes Risiko						
Operation	0,56	(1,08)	0,01	(0,72)	0,29	(0,89)
Tonsillektomie	0,25	(1,21)	<0,001	(0,61)	0,13	(0,83)
Appendektomie	0,47	(1,10)	<0,001	(0,55)	0,01	(0,75)
Bluttransfusion	0,002	(0,56)	<0,001	(0,45)	<0,001	(0,49)
Besuch beim Psychiater	0,27	(0,81)	<0,001	(0,42)	<0,001	(0,55)
Infektiöse Mononukleose	0,99	(1,00)	<0,001	(0,25)	0,004	(0,40)
Diabetes mellitus	<0,001	(0,52)	<0,001	(0,50)	<0,001	(0,50)
EMG	0,003	(0,38)	<0,001	(0,32)	<0,001	(0,35)
Lumbalpunktion	<0,001	(0,36)	<0,001	(0,23)	<0,001	(0,28)
Faktoren ohne signifikanten Einfluss						
Hirn-, Wirbelsäulen-, andere neurologische, Augen-, HNO-, Gallenblasen-, gastrointestinale, gynäkologische und andere Operationen						
Besuch beim Augenarzt	0,01	(1,58)	0,05	(1,41)	0,005	(1,50)
Kopfverletzung	0,38	(0,87)	0,38	(0,86)	0,30	(0,87)
Epileptischer Anfall	0,54	(1,38)	0,003	(0,34)	0,08	(0,56)
Hepatitis	0,40	(0,85)	0,002	(0,57)	0,02	(0,69)
Poliomyelitis	0,43	(0,59)	0,87	(1,15)	0,70	(0,79)
Herpes zoster	0,32	(1,19)	0,47	(0,89)	0,89	(1,02)
Herpes simplex	0,08	(1,32)	0,12	(0,80)	0,99	(1,00)
Rheumatoide Arthritis	0,12	(0,68)	0,84	(0,95)	0,27	(0,79)
Allergie	0,005	(1,59)	0,90	(1,02)	0,08	(1,24)
Akupunktur	0,37	(1,18)	0,99	(1,00)	0,57	(1,08)
Tätowierung	0,03	(0,37)	0,03	(0,38)	0,02	(0,38)
(Ohr-) Piercing	0,93	(0,99)	0,10	(0,78)	0,26	(0,87)
andere Injektionen	0,97	(1,00)	0,30	(1,14)	0,53	(1,06)
Hormontherapie #	0,005	(1,58)	0,12	(1,27)	0,005	(1,43)

Für Fallzahlen und Konfidenzintervalle siehe Tabelle 17 im Anhang.

$\alpha = 0,025$ für Haupthypothesen: Operation und Bluttransfusion

$\alpha = 0,0015$ für Nebenhypothesen: weitere medizinische Einflussfaktoren

Signifikante Risikofaktoren sind schwarz, signifikant negative Assoziationen sind grau unterlegt.

OR Odds Ratio

* außer Mumps, Masern Röteln, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Polio

Insulin, Wachstumshormone, Geschlechtshormone

3.6.5 Zeitliche Verteilung der medizinischen Einflussfaktoren

Insgesamt wurde deutlich, dass sich die zeitlichen Verteilungen der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren in den Kategorien $\geq 2-4$ a, $\geq 5-9$ a, $\geq 10-14$ a, $\geq 15-19$ a und ≥ 20 a vor Krankheitsbeginn bzw. Zeitpunkt des Interviews im Vergleich von sCJK-Patienten und Kontrollen stark glichen (Anhang Tabelle 18). Für Augen-OP, Gallenblasen-OP, gastrointestinale OP, gynäkologische OP, „andere“ OP, Bluttransfusion, Kopfverletzung, Herpes zoster, Herpes simplex, Diabetes mellitus, Allergie, Akupunktur und Impfung errechneten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der zeitlichen Verteilung der medizinischen Einflussfaktoren

	p-Wert
Operation	
- Auge	0,83
- Gallenblase	0,51
- Gastrointestinal	0,84
- Gynäkologisch	0,37
- „andere“	0,13
Bluttransfusion	0,45
Kopfverletzung	0,21
Herpes zoster	0,24
Herpes simplex	0,78
Diabetes mellitus	0,17
Allergie	0,38
Akupunktur	0,56
Impfung	0,40

Für die übrigen medizinischen Faktoren ist die Aussagekraft durch die geringen Fallzahlen eingeschränkt. Für Tonsillektomien und Appendektomien konnte eine statistische Auswertung aufgrund der geringen Fallzahlen in den nah zurückliegenden Zeitkategorien nicht durchgeführt werden. Jedoch zeigen die grafischen Darstellungen (Abb. 6 und 7) sehr ähnliche Verteilungen in den Zeitkategorien.

Andere medizinische Faktoren, wie z.B. Blutspende, der Besuch beim Augenarzt, der Besuch beim Psychiater und Hormontherapie, sind durch einen großen Anteil an unbekanntem Zeitangaben limitiert und durch hohe Frequenzen der Exposition über lange Zeiträume hinweg gekennzeichnet.

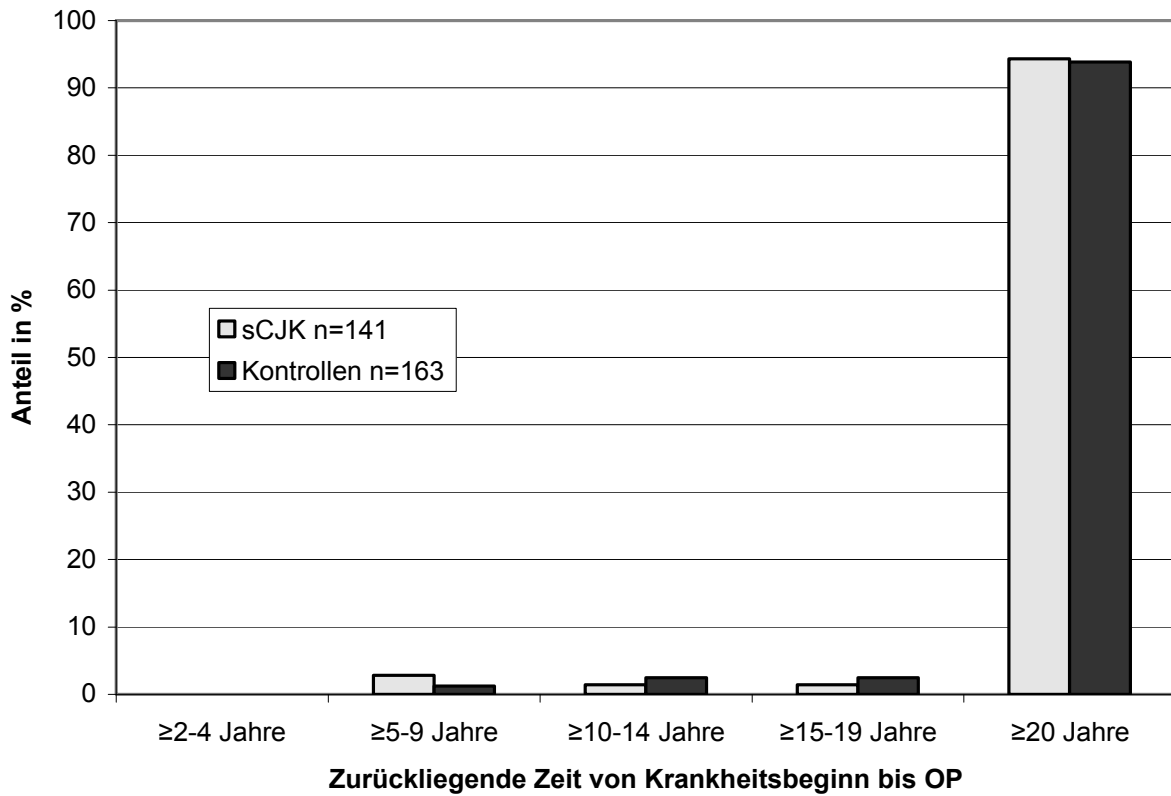


Abb. 6: Zeitliche Verteilung zwischen Krankheitsbeginn bzw. Interview und Tonsillektomie bei sCJK-Patienten und Kontrollen

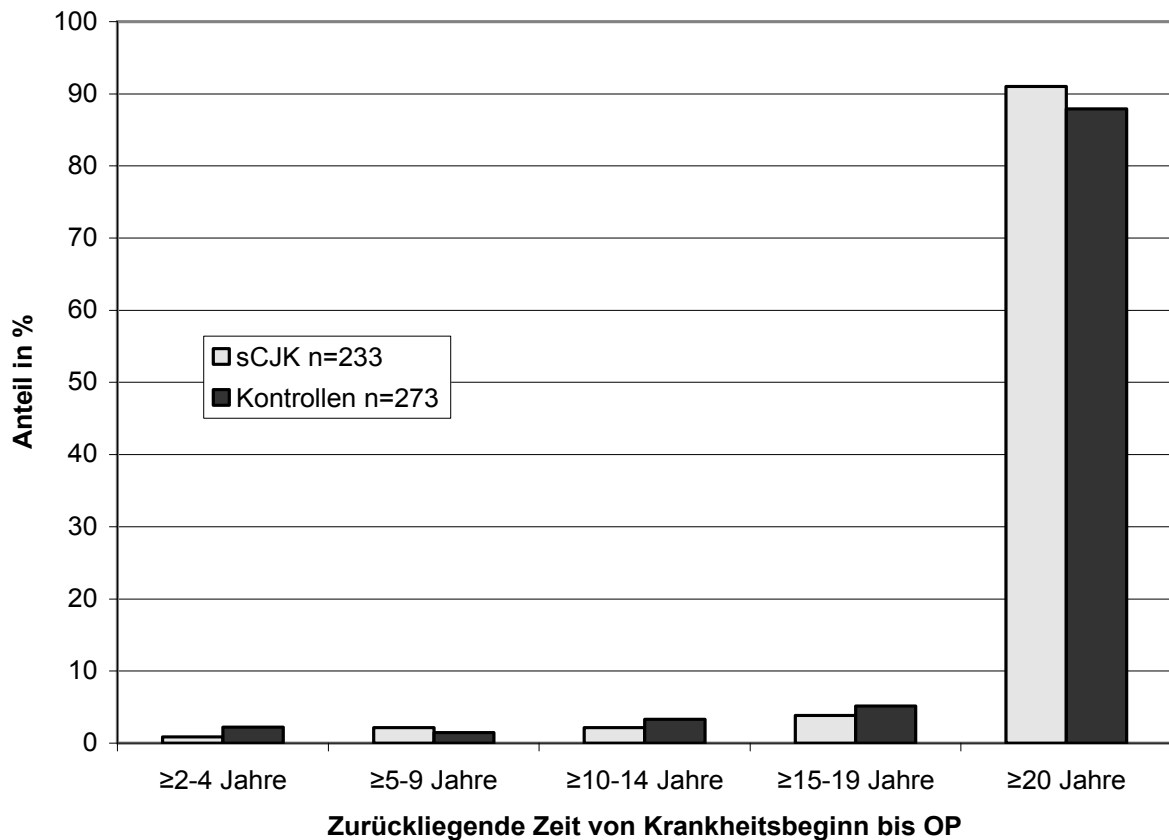


Abb. 7: Zeitliche Verteilung zwischen Krankheitsbeginn bzw. Interview und Appendektomie bei sCJK-Patienten und Kontrollen

3.6.6 Verteilung der Genotypen bei medizinischen Einflussfaktoren

Die Verteilung der Genotypen am Codon 129 bei sCJK-Patienten mit stattgehabter Operation im Vergleich mit der Gesamtverteilung der Genotypen bei allen sCJK-Patienten war nahezu identisch (siehe Anhang Tabelle 19). Für einzelne Operationsgebiete wurden nur geringfügige Unterschiede verzeichnet. HNO-Operationen waren bei sCJK-Patienten mit dem MV-Genotyp mit 25% statt 17% häufiger. Hierbei war jedoch die Gesamtzahl an Patienten mit einer HNO-Operation sehr klein.

Bei sCJK-Patienten mit einer Bluttransfusion war der VV-Genotyp deutlich häufiger vertreten (27% statt 16%), dafür war der MM-Genotyp vergleichsweise selten (57%). Der Anteil des VV-Genotyps war bei sCJK-Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der Vorgeschichte auffallend niedrig (7% statt 16%).

sCJK-Patienten, bei denen in der Vorgeschichte ein EMG durchgeführt worden war, waren ausnahmslos homozygot am Codon 129. Der MM-Genotyp kam bei 93%, der VV-Genotyp bei 7% der Patienten vor. Von den sCJK-Patienten mit EMG in der Vorgeschichte hatten 50% (n=7) der Patienten auch eine neurologische Operation.

Bei sCJK-Patienten mit Tätowierung waren 50% der Patienten homozygot für Methionin und 50% homozygot für Valin. Das Alter bei Krankheitsbeginn war bei sCJK-Patienten mit Tätowierung niedriger als bei allen sCJK-Patienten (Median 56 a statt 66 a).

Für die weiteren untersuchten potentiellen Einflussfaktoren wurden keine auffallend großen Abweichungen in der Verteilung der Genotypen am Codon 129 des *PRNP* aufgedeckt. Aufgrund der geringen Fallzahlen und des teilweise hohen Anteils an fehlenden Genotyp-Untersuchungen sind die Ergebnisse bei Gehirn-Operationen, „anderen“ neurologischen Operationen, epileptischem Anfall, infektiöser Mononukleose, Poliomyelitis, EMG und Tätowierung nicht valide.

3.7 Wohnort, Beruf, Tierkontakt

3.7.1 Wohnort

In der Betrachtung des Wohnortes bei Geburt konnten signifikante Unterschiede in den Vergleichsgruppen sCJK-Patienten versus Populations- (OR=1,26; p=0,03) und versus Gesamtkontrollen (OR=1,20; p=0,04) im Sinne eines Risikofaktors für den ländlichen Wohnort bei Geburt festgestellt werden (Tabelle 12). Der Wohnort bei Diagnosestellung zeigte keine signifikanten Unterschiede in den drei Vergleichsgruppen.

3.7.2 Mögliche horizontale Übertragungswege

In der statistischen Analyse konnten für den Kontakt zu einer dementen Person, die Pflege der dementen Person und den Beruf mit Kontakt zu menschlichem Gewebe keine signifikanten Unterschiede in den drei Vergleichsgruppen gefunden werden (Tabelle 12).

3.7.3 Tierkontakt

Die berufliche Exposition zu Tieren und Tierprodukten stellt im Vergleich von sCJK-Patienten und Gesamtkontrollen (OR=1,30; p=0,01) sowie mit Krankenhauskontrollen (OR=1,34; p=0,03) ein signifikant erhöhtes Risiko dar (Tabelle 12).

In der Auswertung der Kontakte zu den einzelnen Tierarten ergab der Kontakt zu Wild das signifikant stärkste Risiko (sCJK versus Populationskontrollen: OR=4,99; p=0,03; sCJK versus Gesamtkontrollen: OR=2,80; p=0,02). Jedoch muss hierbei die große Spannweite der Konfidenzintervalle berücksichtigt werden.

Des Weiteren ist der Kontakt zu Pferden bei sCJK-Patienten signifikant häufiger als bei Gesamtkontrollen (OR=1,25; p=0,04). Die Kontakte zu Kühen/ Rindern, Schafen, Schweinen, Katzen und Hunden unterscheiden sich bei sCJK-Patienten und Kontrollen nicht signifikant voneinander.

Um zu prüfen, ob der Kontakt zu Wild hauptsächlich zum Risiko der Entstehung der sCJK im Beruf mit Tieren und Tierprodukten beiträgt, wurde der Wildkontakt in einer zusätzlichen statistischen Analyse ausgelassen. Hierbei entstand keine signifikante Veränderung der Odds Ratios.

Bissverletzungen durch Tiere zeigen keine signifikanten Unterschiede in den drei

Vergleichsgruppen.

sCJK-Patienten arbeiteten signifikant häufiger in der Landwirtschaft als Krankenhaus- (OR=1,49; p=0,01) und Gesamtkontrollen (OR=1,32; p=0,02).

Das Leben auf einem Bauernhof ist lediglich im Vergleich von sCJK-Patienten versus Krankenhauskontrollen ein signifikanter Risikofaktor (OR=1,26; p=0,048).

sCJK-Patienten, die jemals auf einem Bauernhof gelebt hatten, lebten signifikant länger (im Mittel 21,2 Jahre) auf einem Bauernhof als Krankenhaus- (17,4 Jahre; p=0,03) und Gesamtkontrollen (18,3 Jahre; p=0,049). Zu den Populationskontrollen bestand hinsichtlich der Lebenszeit auf einem Bauernhof kein Unterschied (p=0,26; Abb. 8). Die mediane Lebenszeit auf einem Bauernhof betrug bei sCJK-Patienten 16 Jahre, bei Populations- und Gesamtkontrollen 15 und bei Krankenhauskontrollen 12 Jahre.

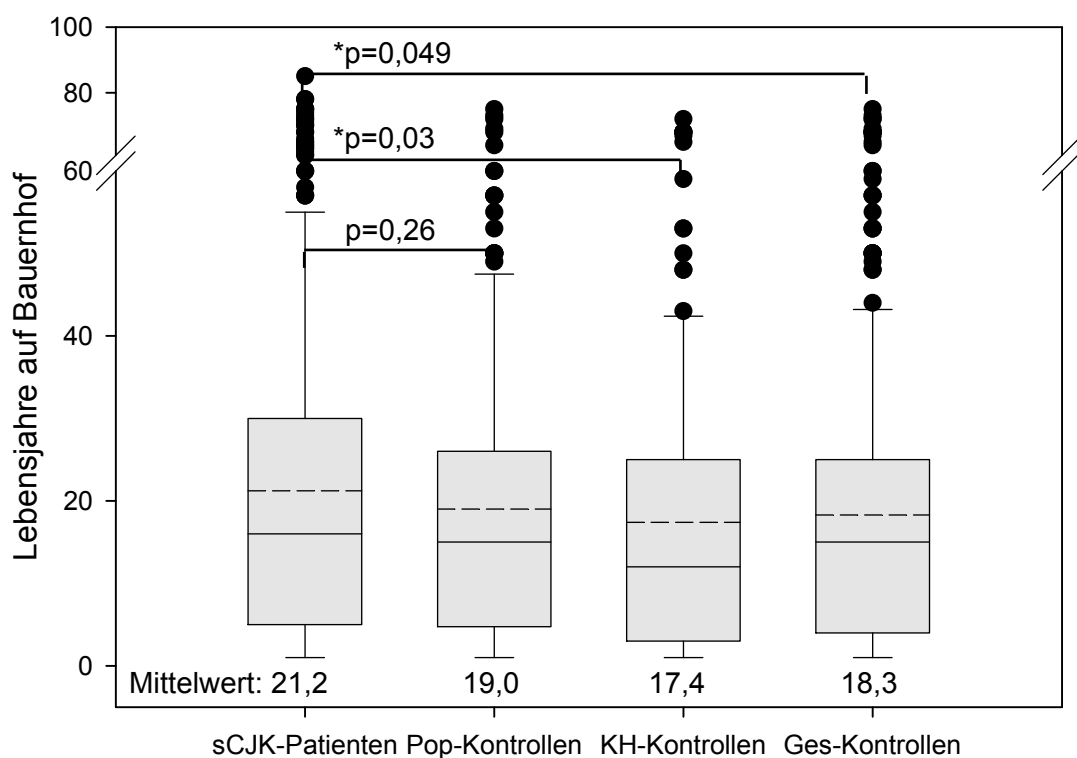


Abb. 8: Anzahl der Lebensjahre auf einem Bauernhof bei sCJK-Patienten und einzelnen Kontrollgruppen

Für die Berechnung wurden ausschließlich sCJK-Patienten und Kontrollpersonen einbezogen, die jemals auf einem Bauernhof gelebt hatten.

Die gestrichelte Linie markiert den Mittelwert. Die durchgezogene Linie markiert den Median.

Screening-Level $\alpha = 0,05$

Pop-Kontrollen Populationskontrollen
KH-Kontrollen Krankenhauskontrollen
Ges-Kontrollen Gesamtkontrollen

Tabelle 12: Wohnort, Beruf und Tierkontakt

	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert
Ländlicher Wohnort bei Geburt	551/1072 230/508	1,26 (1,02-1,56)	0,03	551/1072 242/494	1,13 (0,91-1,41)	0,26	551/1072 472/1002	1,20 (1,01-1,43)	0,04
Ländlicher Wohnort bei Diagnosestellung	353/1069 180/504	1,14 (0,91-1,41)	0,28	353/1069 185/491	1,23 (0,98-1,54)	0,07	353/1069 365/995	1,18 (0,98-1,41)	0,09
Kontakt zu dementer Person	140/1050 79/503	0,82 (0,61-1,12)	0,21	140/1050 55/495	1,21 (0,87-1,69)	0,26	140/1050 134/998	1,00 (0,77-1,29)	0,97
Pflege der dementen Person	26/1044 18/501	0,69 (0,37-1,27)	0,23	26/1044 15/495	0,86 (0,45-1,64)	0,64	26/1044 33/996	0,77 (0,45-1,30)	0,32
Beruf mit menschlichem Material	92/1089 49/516	0,89 (0,62-1,29)	0,54	92/1089 34/497	1,32 (0,87-2,00)	0,19	92/1089 83/1013	1,07 (0,78-1,46)	0,69
Beruf mit Tieren & Tierprodukten	256/1090 102/516	1,26 (0,98-1,63)	0,07	256/1090 92/498	1,34 (1,03-1,75)	0,03	256/1090 194/1014	1,30 (1,06-1,61)	0,01
Landwirtschaft	191/1090 76/515	1,19 (0,89-1,59)	0,25	191/1090 60/496	1,49 (1,09-2,04)	0,01	191/1090 136/1011	1,32 (1,04-1,68)	0,02
Leben auf Bauernhof	403/1076 194/510	0,94 (0,76-1,18)	0,61	403/1076 156/493	1,26 (1,00-1,59)	0,048	403/1076 350/1003	1,09 (0,91-1,31)	0,35

	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert
Kontakt zu Kühen & Rindern	370/1081 163/508	1,07 (0,85-1,34)	0,57	370/1081 152/490	1,13 (0,89-1,42)	0,31	370/1081 315/998	1,10 (0,92-1,33)	0,30
Kontakt zu Schafen	161/1058 71/492	1,07 (0,79-1,45)	0,66	161/1058 61/485	1,24 (0,91-1,71)	0,18	161/1058 132/977	1,15 (0,89-1,47)	0,28
Kontakt zu Pferden	246/1008 96/461	1,22 (0,93-1,60)	0,14	246/1008 96/479	1,27 (0,97-1,66)	0,08	246/1008 192/940	1,25 (1,01-1,55)	0,04
Kontakt zu Wild	21/1071 2/501	4,99 (1,16-21,41)	0,03	21/1071 5/488	1,93 (0,72-5,17)	0,19	21/1071 7/989	2,80 (1,18-6,63)	0,02
Kontakt zu Schweinen	373/1038 164/498	1,10 (0,88-1,39)	0,39	373/1038 152/490	1,21 (0,96-1,53)	0,10	373/1038 316/988	1,17 (0,97-1,41)	0,10
Kontakt zu Katzen	534/1100 244/516	1,04 (0,84-1,29)	0,70	534/1100 239/495	1,01 (0,81-1,25)	0,95	534/1100 483/1011	1,03 (0,87-1,22)	0,73
Kontakt zu Hunden	586/1080 278/513	1,00 (0,81-1,24)	0,99	586/1080 250/495	1,14 (0,92-1,42)	0,22	586/1080 528/1008	1,07 (0,90-1,28)	0,41
Bissverletzung	160/909 81/416	0,89 (0,66-1,20)	0,44	160/909 97/471	0,83 (0,62-1,10)	0,19	160/909 178/887	0,86 (0,68-1,09)	0,22

Screening-Level $\alpha=0,05$

Signifikante Risikofaktoren sind schwarz unterlegt.

n Anzahl

OR Odds Ratio

KI's Konfidenzintervalle

3.8 Sozialer Hintergrund

Da für die Alzheimer'sche Erkrankung und die Demenz allgemein der soziale Status als Risikofaktor gilt, wurden die Parameter Familienstand bei Zeitpunkt des Interviews und höchster Bildungsgrad exemplarisch in unserer Population untersucht (Tabelle 13).

Hinsichtlich des Familienstandes bei Krankheitsbeginn ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von sCJK-Patienten und Gesamtkontrollen ($p=0,50$). Auch der Grad der Schulbildung von sCJK-Patienten und Gesamtkontrollen ist vergleichbar ($p=0,35$).

Tabelle 13: Familienstand und höchster Bildungsgrad bei sCJK-Patienten und Gesamtkontrollen

	sCJK-Patienten		Gesamtkontrollen	
	Anzahl n	Anteil in %	Anzahl n	Anteil in %
Familienstand				
ledig	79	7	89	9
verheiratet/ feste Partnerschaft	775	67	699	68
geschieden	49	4	52	5
verwitwet	182	16	172	17
Keine Angabe	70	6	17	2
Gesamt	1155	100	1029	100
Höchster Bildungsgrad				
Keine Schulbildung	1	0	2	0
Grundschule	70	6	74	7
Realschule	764	66	664	65
Gymnasium	152	13	162	16
Studium	85	7	87	8
Keine Angabe	83	7	40	4
Gesamt	1155	100	1029	100

3.9 Familiäre Risikofaktoren

Das familiäre Vorkommen einer Demenz und von M. Parkinson bei Eltern, Großeltern und Geschwistern wurde zwischen sCJK-Patienten und den einzelnen Kontrollgruppen verglichen (Tabelle 14).

Die Auswertung der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich einer positiven Familienanamnese für Demenz im Sinne eines Risikofaktors in allen drei Vergleichsgruppen. Die höchste statistische Signifikanz findet sich im Vergleich von sCJK-Fällen und Gesamtkontrollen (OR=1,72; $p<0,001$). Der Vergleich von sCJK-Patienten und Populationskontrollen ergibt einen etwas geringeren signifikanten Unterschied von $p=0,001$ bei einer Odds Ratio von 1,87.

Die Parkinson-Familienanamnese unterscheidet sich ausschließlich im Vergleich von sCJK-Patienten und Populationskontrollen signifikant voneinander ($p=0,04$), wobei sCJK-Patienten häufiger Verwandte mit einer Parkinson'schen Erkrankung hatten (OR=2,53).

Tabelle 14: Familiäre Risikofaktoren

Familiäres Auftreten von:	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrolle)	OR (95% KI's)	p-Wert
Demenz	150/1010 39/465	1,87 (1,29-2,71)	0,001	150/1010 41/418	1,55 (1,07-2,24)	0,02	150/1010 80/883	1,72 (1,29-2,30)	<0,001
M. Parkinson	32/1005 6/466	2,53 (1,05-6,11)	0,04	32/1005 12/415	1,08 (0,55-2,12)	0,83	32/1005 18/881	1,56 (0,87-2,80)	0,14

Erfragt wurde das familiäre Vorkommen einer Demenz und von M. Parkinson bei Eltern, Großeltern und Geschwistern.

Screening-Level $\alpha=0,05$

Signifikante Risikofaktoren sind schwarz unterlegt.

n Anzahl

OR Odds Ratio

KI's Konfidenzintervalle

4. DISKUSSION

4.1 Medizinische Einflussfaktoren

Initial war eine Akkumulation der pathologischen Form des Prion-Proteins (PrP^{Sc}) nur im ZNS von Patienten mit der sporadischen CJK bekannt. Nachdem PrP^{Sc} bei vCJK-Patienten in peripheren Geweben, insbesondere im lymphoretikulären System, nachgewiesen werden konnte (Wadsworth et al. 2001), wurde das Vorkommen von PrP^{Sc} mittels eines hochsensitiven Western Blots auch in der Milz und im Skelettmuskel von sCJK-Patienten demonstriert (Glatzel et al. 2003, Peden et al. 2006). Iatrogene Übertragungen der CJK sind aufgrund der Resistenz der Prionen gegenüber herkömmlichen Desinfektionsverfahren und der hohen Effizienz einer Übertragung von Prionen, die an Metalloberflächen haften, Grund zur Sorge (Gajdusek et al. 1977, Weissmann et al. 2002). Zudem wurde die Übertragung der CJK auf Versuchstiere durch extraneurale Gewebe wie Lunge, Leber, Niere und lymphatische Gewebe, jedoch nicht durch Skelettmuskel oder periphere Nerven, experimentell bestätigt (Brown P et al. 1994).

Frühere Studien über Risikofaktoren der sCJK brachten keine abschließenden Ergebnisse. Einen Überblick über die bisherigen Studien geben die Tabellen 15 und 16. Die Studienergebnisse von Bobowick et al. (1973), Kondo und Kuroiwa (1982), Davanipour et al. (1985), Harries-Jones et al. (1988) und teilweise auch der EURO-CJD-Gruppe (s.u.) sind durch eine niedrige Power und/ oder verschiedene Bias in ihrer Validität limitiert. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bis 1995 Daten von 136 deutschen sCJK-Patienten hinsichtlich des EURO CJD in die Studien von Duijn et al. (1998) und Zerr et al. (2000b) sowie von Ward et al. (2002) eingeflossen sind.

4.1.1 Operationen

Die vorliegende Arbeit konnte kein erhöhtes Risiko für die Entstehung der sCJK hinsichtlich einer Übertragung durch Operationen aufdecken. Entgegen den Erwartungen zeigte sich zudem eine signifikante Abnahme des Risikos für stattgehabte Operationen im Vergleich von sCJK-Patienten mit Krankenhauskontrollen. Als Ursache könnte zu sehen sein, dass Krankenhauskontrollen im Allgemeinen häufiger operiert wurden als die Normalbevölkerung. In der vorliegenden Studie waren 82% der Krankenhaus- und 75% der Populationskontrollen operiert worden.

In der weiteren Beleuchtung der anatomischen Operationsgebiete wurde ein signifikant häufigeres Vorkommen von Tonsill- und Appendektomien bei den Krankenhauskontrollen deutlich. Im Vergleich der sCJK-Patienten mit Populationskontrollen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen Operationsgebiete. Operationen, bei denen eine Übertragung der CJK aufgrund des Übertragungsweges theoretisch wahrscheinlicher erscheint, wie Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule und Augen, waren nicht mit einem erhöhten Risiko für die sCJK verbunden. Allerdings sind die Expositionshäufigkeiten an den genannten Operationsgebieten in unserem Kollektiv sehr niedrig. Auch der Vergleich der Operations-Anzahlen unserer Studie bestätigte nicht die angenommene Risikoerhöhung durch Operationen.

Zu bedenken ist, dass die Analyse von anatomisch kategorisierten Operationsarten statt von spezifischen operativen Eingriffen eine eventuelle Assoziation mit einem charakteristischen Hochrisiko-Eingriff verschleiern, sowie zu Fehlklassifizierungen bestimmter Operationsarten führen könnte (Pedro-Cuesta et al. 2006).

Vorangegangene Studien, wie auch unsere Daten zeigen eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die jeweilige verwendete Kontrollgruppe mit einem Bias für Krankenhauskontrollen, insbesondere für medizinische Einflussfaktoren. Demzufolge scheint der Vergleich von sCJK-Patienten mit Populationskontrollen die größte Validität zu liefern.

Da sich bei sCJK-Patienten und Populationskontrollen keine signifikanten Unterschiede für Operationen ($OR \sim 1$) ergeben, scheinen die sCJK-Patienten vor ihrer Erkrankung nicht signifikant weniger Krankenhausaufenthalte gehabt zu haben oder tendenziell gesünder gewesen zu sein.

Die von Kondo und Kuroiwa 1982 publizierte retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 60 CJK-Patienten beschrieb ein signifikant höheres Risiko für Operationen ($RR=3,5$). Als Vergleichsgruppe fungierten Nachbarn und Ehepartner, deren Anamnese direkt erhoben wurde. Zudem waren in die CJK-Patienten-Gruppe *mögliche* CJK-Fälle eingeschlossen. In der letzten Gruppe ist die klinische Diagnose unzuverlässig, wie prospektive Studien ergaben (Poser et al. 1999, Heinemann et al. 2007a). Diese Faktoren könnten die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst haben.

Eine Studie von Davanipour et al. von 1985 zeigte ein signifikant höheres Risiko für Operationen und Traumen, besonders an Kopf und Hals. Außerdem publizierten sie

für vorangegangene Krankenhausaufenthalte ein niedrigeres Risiko, an einer sCJK zu erkranken (Davanipour et al. 1985). Die Studie schloss allerdings nur 26 CJK-Patienten und 40 Kontrollen, bestehend aus Familienangehörigen und Krankenhauskontrollen, ein. Dagegen beschrieben Harries-Jones et al. 1988 einen protektiven Effekt für Operationen im Vergleich der sCJK-Patienten mit Krankenhauskontrollen. Die geringen Fallzahlen der beiden Studien schränken die Aussagekraft ein.

Eine Analyse der EURO-CJD-Gruppe erfolgte mit einer weit größeren Patientenzahl (405 CJK-Patienten und 405 Kontrollen) (Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2000b). Allerdings waren hierbei auch genetische TSE-Patienten eingeschlossen, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Außerdem könnten die Krankenhauskontrollen insbesondere den Einfluss medizinischer Faktoren verzerrt haben. Für Operationen wurde eine Odds Ratio von 0,68 publiziert (Zerr et al. 2000b). Van Duijn und Kollegen beschrieben des Weiteren einen „protektiven“ Einfluss von Wirbelsäulen-Operationen (Duijn et al. 1998). Die Untersuchung vorangegangener Augen-Operationen gab keine Krankheits-beeinflussenden Hinweise (Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2000b).

Collins et al. analysierten die Daten der australischen CJK-Surveillance im Zeitraum von 1970 bis 1999 (Collins et al. 1999). Sie verglichen 241 sCJK-Patienten mit 784 Populationskontrollen. Die Kontrollen wurden telefonisch interviewt und sind nicht nach Ort und Zeit einander zugeordnet. So könnte das Setting die Ergebnisse beeinflusst haben. Weiterhin wurden die Kontrollen nach ihrer eigenen Krankengeschichte gefragt, was zuverlässigere Daten liefert als eine Befragung von Angehörigen der sCJK-Patienten. Dabei wurden stattgehabte Operationen als Risikofaktor der sCJK mit steigendem Risiko bei größerer Anzahl operativer Eingriffe dargestellt (Collins et al. 1999). In der Betrachtung einzelner Operationsgebiete zeigten zahlreiche Eingriffe (OP's an Karpaltunnel, Auge, Herz, Hämorrhoiden, Gallenblase, Hernien, Varizen und Hysterektomien) eine starke Assoziation mit der Entstehung der sCJK (Collins et al. 1999). Diskutiert wurde eine mögliche Übertragung des infektiösen Agens über Operationsbestecke.

Ein der australischen Studie ähnliches Design wurde 2002 in einer europäischen Studie von Ward et al. verwendet. Dabei wurde das Kontrollkollektiv 5-7 Jahre später interviewt als die Angehörigen der sCJK-Patienten. Auf diese Weise könnte sich eine Verzerrung der Daten über die Zeit ergeben haben. Ward und Kollegen bestätigten

stattgehabte Operationen als Risikofaktor für die sCJK, insbesondere für gynäkologische Eingriffe (Ward et al. 2002). Im Gegensatz dazu waren Operationen an lymphatischen Geweben wie Appendektomien und Tonsillektomien, wie auch in der vorliegenden Studie, mit einem reduzierten Risiko verbunden an einer sCJK zu erkranken (Ward et al. 2002).

In einer Studie mit 510 britischen CJK-Patienten wurde kein erhöhtes Risiko für Augen-Operationen im Vergleich mit Krankenhaus- und Populationskontrollen und keine zeitlichen oder geografischen Verbindungen zwischen den sCJK-Patienten aufgedeckt (Sanchez-Juan et al. 2004).

Darüber hinaus entdeckten Ward et al. 2006 keine Assoziation für Operationen mit der vCJK, bis auf die Subkategorie „andere“ OP mit einem 1,7-fach erhöhten Risiko. Sowohl die Anamnesen von Fällen als auch von Kontrollen waren indirekt über Angehörige erhoben worden (Ward et al. 2006).

Im Jahr 2008 zeigten Ward und Kollegen in ihrer Studie ein zweifach erhöhtes Risiko für Operationen bei sCJK-Patienten, das jedoch bei höheren Operations-Anzahlen nicht anstieg. Von den einzelnen Operationsgebieten bestimmte die Kategorie „andere“ OPs entscheidend das verzeichnete Risiko der Operationen. Dabei wurden ein Recall-Bias und fehlerhafte Klassifikationen in der Kategorie „andere“ Operationen diskutiert. Außerdem fanden Ward et al. keine zeitlichen oder geografischen Verbindungen zwischen den CJK-Patienten hinsichtlich neurologischer und gynäkologischer Operationen (Ward et al. 2008).

Tabelle 15: Studiendesigns und potentielle Bias bisheriger Studien

	Kondo und Kuroiwa 1982	Davanipour et al. 1985	Harries-Jones et al. 1988	Duijn et al. 1998	Collins et al. 1999	Zerr et al. 2000b	Ward et al. 2002	Ward et al. 2008
Studiengröße und Kontrollen	60 CJK 56 Nachbarn 47 Ehepartner	26 CJK 40 Verwandte & Krankenhauskontr.	92 sCJK 92 „neurologische“ Kontr. 92 Krankenhauskontr.	405 CJK 405 Krankenhauskontr.	241 sCJK 784 Populationskontr.	405 sCJK 405 Krankenhaus- & Populationskontr.	326 sCJK 326 Populationskontr.	431 sCJK 454 Populationskontr.
Potentielle Bias	kleine Studiengröße Ehepartner als Kontrollen indirekte vs. direkte Interviews multiples Testen	kleine Studiengröße genetische CJK-Patienten eingeschlossen Verwandte als Kontrollen indirekte vs. direkte Interviews telefonische Befragung der Kontrollen	relativ kleine Studiengröße „neurologische“ und Krankenhauskontrollen	genetische CJK-Patienten eingeschlossen Krankenhauskontrollen indirekte vs. direkte + indirekte Interviews multiples Testen	sehr langer Zeitraum der CJK-Patientenrekrutierung (1970-1997) indirekte vs. direkte Interviews telefonische Befragung der Kontrollen kein Matching nach Ort und Zeit multiples Testen	genetische CJK-Patienten eingeschlossen Krankenhauskontrollen indirekte vs. direkte + indirekte Interviews multiples Testen	indirekte vs. direkte Interviews telefonische Befragung der Kontrollen multiples Testen	indirekte vs. direkte Interviews telefonische Befragung der Kontrollen multiples Testen

4.1.2 Bluttransfusionen und Blutspenden

Die vCJK ist über Blut übertragbar. Es sind 4 vCJK-Fälle beschrieben, die wahrscheinlich durch eine Bluttransfusion übertragen wurden (Llewelyn et al. 2004, Peden et al. 2004, Wroe et al. 2006). Deshalb ist die Untersuchung dieses Risikofaktors bei sporadischer CJK von besonderer Bedeutung. Unsere Daten geben keine Hinweise für eine Übertragung der sCJK von Patient zu Patient über Blutprodukte. Bluttransfusionen wurden bei sCJK-Patienten sogar signifikant seltener verzeichnet als bei allen Vergleichsgruppen. Die Bluttransfusions-Anzahlen sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den sCJK-Patienten und den Kontrollkollektiven der vorliegenden Studie.

In bisherigen Studien wurden bisher entweder nicht signifikante Ergebnisse oder verminderte Risiken für den Zusammenhang einer Bluttransfusion mit der sCJK publiziert (Kondo und Kuroiwa 1982, Davanipour et al. 1985, Harries-Jones et al. 1988, Duijn et al. 1998, Collins et al. 1999, Zerr et al. 2000b, Ward et al. 2002 und 2008). Zudem wurden bei Patienten mit Hämophilie, die vor der Einführung von rekombinanten Gerinnungsfaktoren Blutprodukten von sehr vielen Spendern ausgesetzt waren, keine CJK-Fälle festgestellt (Evatt et al. 1998, Lee et al. 1998).

Aufgrund der geringen Inzidenz der CJK in Deutschland und der ebenfalls sehr niedrigen Blutspenderate subklinischer sCJK-Patienten (13 sCJK-Patienten spendeten innerhalb des letzten Jahres, 19 innerhalb von 2 Jahren vor Krankheitsbeginn Blut) könnten mögliche Übertragungen jedoch verborgen bleiben. Insgesamt spendeten sCJK-Patienten während ihres Lebens jedoch seltener Blut als die Normalbevölkerung (Trend $p < 0,01$).

4.1.3 Weitere medizinische Einflussfaktoren

In unserer Studie wird ein Trend für den Besuch beim Augenarzt als Risikofaktor angezeigt. Dies ist jedoch ein sehr unspezifisches Ergebnis, da ein Besuch beim Augenarzt viele unterschiedliche Untersuchungen einschließen kann und somit lediglich richtungsweisend zu sehen ist. In der Studie von Davanipour et al. sind Messungen des intraokularen Drucks als potentielle Übertragungswege der sCJK dargestellt (Davanipour et al. 1985). Augeninnendruck-Messungen wurden hingegen in der Studie von Harries-Jones und Mitarbeitern bei sCJK-Patienten und Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich verzeichnet (Harries-Jones et al. 1988).

Augenärztliche Untersuchungen ergaben auch in der EURO-CJD-Studie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von CJK-Patienten und Kontrollen (Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2000b). Leider konnte der Grund der augenärztlichen Untersuchung bei unseren Patienten retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Da keine besonderen Augenerkrankungen berichtet wurden, handelte es sich vermutlich in den meisten Fällen um Routineuntersuchungen. Augenoperationen waren in unserer Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für die sCJK verbunden.

Da Fälle einer iatrogenen Übertragung der CJK über Kornea-Transplantate beschrieben sind (Duffy et al. 1974, Uchiyama et al. 1994, Heckmann et al. 1997) und pathologisches Prion-Protein in der Retina und im Nervus opticus in ähnlich hohen Konzentrationen wie im Gehirn nachgewiesen werden konnte (Wadsworth et al. 2001, Head et al. 2003), scheinen detaillierte Analysen zu augenärztlichen Behandlungen indiziert zu sein.

Die signifikant häufigeren Vorkommen von EMGs, Lumbalpunktionen und Besuchen beim Psychiater bei Krankenhauskontrollen in unserer Studie könnten dadurch erklärbar sein, dass ein Großteil der Krankenhauskontrollen an neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen litt.

Die Studie der EURO CJD verzeichnete EMGs und Lumbalpunktionen signifikant häufiger bei Krankenhauskontrollen als bei sCJK-Patienten (Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2000b). Die Untersuchungen von außergewöhnlichen Impfungen und Allergien zeigten, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, keine Krankheits-beeinflussenden Hinweise (Duijn et al. 1998, Zerr et al. 2000b).

Für die infektiöse Mononukleose sollte, in Anbetracht der in dieser Studie erhobenen sehr geringen Prävalenzen, der errechnete signifikante Effekt angezweifelt werden. Angaben von Angehörigen sind aufgrund des gutartigen, akuten Verlaufs in der Jugend sehr unsicher.

4.1.4 Rolle des lymphoretikulären Systems

Bemerkenswert ist, dass die Mehrheit der signifikanten medizinischen Faktoren verglichen mit dem Populationskontroll-Kollektiv mit dem Immunsystem zusammen zu hängen scheint. So könnten Bluttransfusionen, Diabetes mellitus und Impfungen möglicherweise eine Immunantwort beziehungsweise eine gewisse Konstellation des Immunsystems induzieren, die die Entstehung der sCJK beeinflussen. Störungen in der angeborenen zellulären Immunität, stärkere Adhäsionen von Mikroorganismen

an diabetische Zellen und eine höhere Virulenz von Mikroorganismen bei Patienten mit Diabetes mellitus sind beschrieben (Geerlings und Hoepelman 1999, Perschel et al. 1995). Bluttransfusionen scheinen einen supprimierenden Effekt auf verschiedene Aspekte des Immunsystems zu haben: bei präoperativen Bluttransfusionen wurde eine Verbesserung des Überlebens von Nierentransplantaten beschrieben, für perioperative Bluttransfusionen wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Tumorchirurgie festgestellt und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für postoperative bakterielle Infekte bei perioperativen Transfusionen publiziert (George und Morello 1986, Landers et al. 1996).

Auch der Trend ($p=0,005$) hinsichtlich eines erhöhten Risikos für eine sCJK durch Allergien könnte die oben genannte These unterstützen. Für Impfungen außer gegen Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis und Tetanus ist unklar, wie genau Untersucher und Befragte zwischen den einzelnen Impfungen differenzierten und ein Bias entstanden sein könnte. Derzeit ist nicht geklärt, ob die durch die Impfung induzierte Immunantwort an sich einen Risikofaktor darstellt oder eine potentiell denkbare Kontamination des Impfmaterials bei der Herstellung des Impfstoffes in der Vergangenheit eine Rolle spielen könnte. Ähnliches ist für einen Impfstoff gegen *Mycoplasma agalactiae* berichtet worden, der bei Schafen und Ziegen in Italien Scrapie auslöste (Agrimi et al. 1999).

Fraglich ist, ob zur spontanen Umfaltung des physiologischen in das pathologische Prion-Protein ein bestimmtes Milieu im Körper notwendig ist. So könnten beispielsweise auch prädisponierende Kofaktoren die Pathogenese der sCJK beeinflussen. Möglicherweise könnte die niedrige Inzidenz der CJK durch ein notwendiges Zusammenkommen vieler Faktoren erklärbar sein.

Für die sCJK sind Zusammenhänge mit dem Immunsystem nicht geklärt. Die epidemiologischen Daten der vorliegenden Arbeit könnten jedoch Hinweise geben, den bei manchen Formen von Prionerkrankungen beschriebenen Einfluss des lymphoretikulären Systems auch bei sporadischer CJK näher zu untersuchen:

Bei der vCJK spielt das lymphatische System eine wesentliche Rolle in der Pathogenese, so finden sich PrP^{Sc} Ablagerungen in Lymphknoten, der Appendix und den Tonsillen (Hill et al. 1997, Hilton et al. 1998). In experimentellen Modellen zur peripheren Prion-Invasion wurden Erkenntnisse in der Akkumulation und Replikation von Prionen in lymphoretikulären Organen bei Scrapie gewonnen (Lasmézas et al.

1996b, Aguzzi et al. 2003). Die starke Expression von PrP^C in lymphatischen Geweben könnte weiterhin auf biologische Funktionen im immunologischen System hinweisen (Hu et al. 2007). In einer Studie von Klein und Kollegen wurde eine zentrale Rolle von B-Lymphozyten für die Neuroinvasion von Scrapie-Prionen bei peripherer Inokulation festgestellt. Ein Mangel an B-Zellen verlängerte die Zeit zwischen der PrP^{Sc}-Akkumulation und den ersten klinischen Symptomen. Ein T-Zell-Mangel hatte im Gegensatz dazu keinen Einfluss auf die periphere Übertragung von Scrapie. Bei intrazerebraler Inokulation war kein Einfluss des Immunstatus' des Empfängers nachweisbar. Klein et al. schlussfolgerten einen Transport von Prionen durch B-Lymphozyten von lymphatischen Organen zum ZNS (Klein et al. 1997). Bisher ist noch unklar, in welchem Ausmaß eine immunologische Involvierung des ZNS in der Pathogenese der sporadischen CJK besteht. Um den potentiellen Assoziationen des Immunsystems auf die Entstehung von Prionerkrankungen nachzugehen, ist weitere intensive Forschungsarbeit nötig.

Unter der Annahme eines Einflusses der Bluttransfusionen auf die Pathogenese der sCJK, wurden die Odds Ratios von sCJK-Patienten und Kontrollen hinsichtlich Bluttransfusionen vor und nach 1985 verglichen. Die Umstellung der Transfusionsverfahren von Vollblut auf Buffy-Coat-arme Blutprodukte erfolgte um 1985. In Buffy-Coat-armen Blutprodukten sind rund 90% der enthaltenen Leukozyten durch Zentrifugation eliminiert. Ein immunmodulatorischer Effekt im Sinne einer Immunsuppression wurde durch Leukozyten im transfundierten Vollblut bei Nierentransplantierten Patienten postuliert. Die Niere wurde bei transfundierten Patienten signifikant seltener abgestoßen (Opelz und Terasaki 1974).

Der Vergleich unserer Daten hinsichtlich Bluttransfusionen vor und nach 1985 bei sCJK-Patienten versus Kontrollen zeigte allerdings keine Veränderung der Odds Ratios im Sinne einer stärkeren Immunmodulation vor 1985.

4.1.5 Berücksichtigung von Inkubationszeiten

Eine kausale Risikofaktor-Auswertung ist nur unter Berücksichtigung der Inkubationszeiten möglich, da diese je nach Eintrittsstelle und Übertragungsweg der Prionen stark differieren und sogar mehrere Jahrzehnte betragen können. Um diesen Aspekt zu berücksichtigen, wurden die zeitlichen Verteilungen der untersuchten medizinischen Prozeduren bei sCJK-Patienten und Kontrollen verglichen. Insgesamt

zeigten sich allerdings keine gravierenden Unterschiede, so dass sich keine Expositionsgipfel feststellen bzw. Inkubationszeiten einschränken ließen. Eine Beantwortung dieser Fragestellung ist außerdem schwierig, da höhere Infektionsdosen im Allgemeinen zu einer kürzeren Inkubationszeit führen und der Übertragungsweg einen signifikanten Einfluss auf die Infektiosität und Induktion der Krankheit hat (Brown P et al. 1994). Weiterhin wurden Zeiträume gemittelt wenn mehrere Expositionen bestanden, so dass sich mögliche Assoziationen verbergen könnten.

4.1.6 Einflüsse des Codon-129-Genotyps

Ein Einfluss des Genotyps am Codon 129 des *PRNP* auf die Suszeptibilität und Inkubationszeit der sCJK ist beschrieben (Palmer et al. 1991). Bei CJK-Patienten, deren Erkrankung auf infektiöse menschliche Wachstumshormone (hGH) zurückzuführen ist, wurden signifikant kürzere Inkubationszeiten bei Homozygotie als bei Heterozygotie am Codon 129 festgestellt (Aignaux et al. 1999, Brandel et al. 2003). Ein Zusammenhang zwischen dem Infektionsweg und vorherrschendem Genotyp wird diskutiert. Während der MM-Genotyp bei zerebraler Infektion durch Dura mater dominiert, kommt der VV-Genotyp bei peripherer Applikation von hGH überproportional häufig vor (Brown P et al. 2000, Brandel et al. 2003).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sCJK-Patienten mit stattgehabter Bluttransfusion häufiger homozygot für Valin am Codon 129 des *PRNP* sind als alle sCJK-Patienten. Dies ist von Interesse, allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Ob es sich um einen Artefakt handelt, kann derzeit nicht geklärt werden, auch nicht, weil eine Infektiosität des Blutes bei sCJK mit derzeitigen Methoden nicht demonstriert werden konnte.

Die starke Dominanz des MM-Genotyps mit 93% bei sCJK-Patienten mit stattgehabtem EMG könnte möglicherweise durch niedrige Fallzahlen zu Stande kommen. Bemerkenswert ist, dass 50% dieser Patienten ebenfalls eine neurologische Operation hatten.

Tabelle 16: Vergleich unserer Ergebnisse mit Literaturdaten

	Unsere Ergebnisse	Kondo und Kuroiwa 1982	Davanipour et al. 1985	Harries-Jones et al. 1988	Duijn et al. 1998	Collins et al. 1999	Zerr et al. 2000b	Ward et al. 2002	Ward et al. 2008
Operationen	Pop, Ges: ns KH: OR=0,7 p=0,01 Unabhängig von der OP-Anzahl.	OP und Verletzung 5a vor Krankheitsbeginn RR= 3,5; p<0,01	Fam: ns; KH: OR=3,7 p<0,1 Ges: OR=2,9; p<0,1	OR=0,6; p<0,1	ns	OR=1,7; p=0,007 Risiko steigt mit OP-Anzahl.	OR=0,68 (0,48-0,98)	OR=1,8; p=0,002 Unabhängig von der OP-Anzahl.	OR=2,0; p=0,003 Unabhängig von der OP-Anzahl.
- Kopfverletzung/ - operation	ns	„	Fam: ns KH: OR=6,0; p<0,05 Ges: OR=3,5; p<0,05	ns	ns	„	ns	Hirn-OP: ns	neurologische OP: ns
- Auge	ns	„	„	ns	ns	OR=6,1; p<0,001	ns	ns	ns
- Wirbelsäule	ns nach Bonferroni	„	„	„	OR=0,53 (0,23-0,98)	„	OR=0,54 (0,29-0,98) besonders bei neurolog. Kontrollen	ns	neurologische OP: ns
- Karpaltunnel	„	„	„	„	„	OR=9,2; p=0,001	„	„	„
- Tonsillektomie	Pop, Ges: ns KH: OR=0,6; p<0,001	„	„	„	„	ns	ns	OR=0,3; p<0,001	ns
- Appendektomie	Pop, Ges: ns KH: OR=0,6; p<0,001	„	„	„	„	ns	OR=0,71 (0,51-0,99)	OR=0,6; p=0,005	ns
- Gynäkologisch	ns	„	„	„	„	Hysterektomie OR=3,0; p<0,001	ns	OR=1,5; p=0,05	ns
- Herz	„	„	„	„	„	OR=3,6; p=0,002	„	„	„
- Varizen	„	„	„	„	„	OR=4,1; p=0,002	„	„	„

	Unsere Ergebnisse	Kondo und Kuroiwa 1982	Davanipour et al. 1985	Harries-Jones et al. 1988	Duijn et al. 1998	Collins et al. 1999	Zerr et al. 2000b	Ward et al. 2002	Ward et al. 2008
- Hämorrhoiden	Gastro-intestinale OP: ns	„	„	„	„	OR=4,5; p=0,003	Gastro-intestinale OP: ns	Gastro-intestinale OP: ns	Gastro-intestinale OP: ns
- Hernie		„	„	„	„	OR=2,4; p=0,008			
- Gallenblase	ns	„	„	„	„	OR=2,2; p=0,018	ns	ns	„
- "Andere"	ns	„	„	„	„	OR=2,7; p<0,001	ns	OR=1,5; p=0,008	OR=1,7; p=0,001
Bluttransfusion	Pop: OR=0,6; p=0,002 KH: OR=0,5; p<0,001 Ges: OR=0,5; p<0,001	ns	KH: OR=0,6; p nicht beschrieben	ns	OR=0,56 (0,37-0,97)	ns	OR=0,56 (0,37-0,87)	ns	ns
Krankenhaus-aufenthalt	„	„	KH: „ Ges: OR=0,05; p<0,05	„	„	„	„	„	ns
Messung des Augendrucks/ Besuch beim Augenarzt	Pop: OR=1,6; p=0,01 KH: OR=1,4; p=0,05 Ges: OR=1,5; p=0,005	„	Fam: OR=11,8; p<0,01 KH: OR=7,1; p<0,1 Ges: OR 9,2; p<0,01	ns	ns	„	ns	„	„
Epileptischer Anfall	Pop, Ges: ns KH: ns nach Bonferroni	ns	„	„	„	„	ns	ns	„
Besuch beim Psychiater	Pop: ns KH: OR=0,4; p<0,001 Ges: OR=0,6; p<0,001	psychische Krankheiten ns	„	bei sCJK häufiger p<0,05	psychische Krankheiten ns	„	ns	OR=2,6; p<0,001	ns

	Unsere Ergebnisse	Kondo und Kuroiwa 1982	Davanipour et al. 1985	Harries-Jones et al. 1988	Duijn et al. 1998	Collins et al. 1999	Zerr et al. 2000b	Ward et al. 2002	Ward et al. 2008
Herpes-simplex-Infektion	ns	„	ns	„	„	„	ns	„	„
Infektiöse Mononukleose	Pop: ns Ges: ns nach Bonferroni KH: OR=0,3; p<0,001	„	„	ns	„	„	ns	„	„
Rheumatoide Arthritis	ns	ns	„	„	„	„	ns	„	„
Diabetes mellitus	Pop, KH, Ges: OR=0,5; p<0,001	ns	ns	„	„	„	ns	„	„
Allergie	Pop: ns nach Bonferroni KH, Ges: ns	ns	ns	„	ns	„	ns	„	„
EMG	Pop: ns nach Bonferroni KH: OR=0,3; p<0,001 Ges: OR=0,4; <0,001	„	„	„	OR=0,32 (0,14-0,72)	„	OR=0,32 (0,14-0,72)	„	„
Lumbalpunktion	Pop: OR=0,4 p<0,001 KH: OR=0,2; p<0,001 Ges: OR=0,3; p<0,001	ns	„	„	OR=0,49 (0,28-0,87)	„	OR=0,49 (0,28-0,87)	„	ns
Akupunktur	ns	„	„	„	„	„	ns	ns	ns
Impfung *	Pop: OR=1,6; p<0,001 KH: OR=1,7; p<0,001 Ges: OR=1,6; p<0,001	ns	„	„	ns	„	ns	„	„

	Unsere Ergebnisse	Kondo und Kuroiwa 1982	Davanipour et al. 1985	Harries-Jones et al. 1988	Duijn et al. 1998	Collins et al. 1999	Zerr et al. 2000b	Ward et al. 2002	Ward et al. 2008
Piercing	ns	„	„	„	„	„	ns	OR=1,6; p=0,01 für Frauen	ns
Tierkontakt, Wohnort, Bissverletzung	Ges: Pferde OR=1,3; p=0,04 Pop, Ges: Wild OR=5-2,8; p=0,03-0,02 Biss ns	ns	„	Katzen OR=2,0; p<0,01	ns	Leben/ Arbeit auf Bauernhof OR=2,6; p<0,001	„	„	„
Berufliche Anamnese	KH, Ges: OR~1,3; p~0,02	ns	„	„	ns	ns	„	„	„
Familiäre Demenz	Pop: OR=1,9; p=0,001 KH: OR=1,6; p=0,02 Ges: OR=1,7; p<0,001	„	„	OR=3,6; p<0,001	RR=2,26 (1,31-3,90)	OR=0,2; p<0,001	„	„	„

“ nicht untersucht bzw. Daten nicht gezeigt

* außer Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Polio

a Jahre

ns nicht signifikant

OR Odds Ratio

Pop Populationskontrollen

KH Krankenhauskontrollen

Ges Gesamtkontrollen

Fam Kontrollen aus der Familie

4.2 Wohnort, Beruf, Tierkontakt und sozialer Hintergrund

Prionerkrankungen können bei verschiedenen Tierarten auftreten. Es besteht die Annahme, dass Kontakte zu Tieren und Tierprodukten und eventuell sogar der ländliche Wohnort potentielle Risiken für die Entstehung der sCJK bergen könnten. Eine zoonotische Entstehung wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert, insbesondere im Zusammenhang mit Scrapie bei Schafen. Begrenzend für die Übertragung von Prionerkrankungen ist die Speziesbarriere, bei der Prionen mit einer höheren Effizienz innerhalb einer Spezies oder auf nah verwandte Spezies übertragen werden können (Pattison 1965). Dennoch hat die Übertragbarkeit der BSE auf den Menschen gezeigt, dass die Überschreitung der Speziesbarriere möglich ist.

4.2.1 Wohnort

Der ländliche Wohnort bei Geburt als Risikofaktor für sCJK-Patienten im Vergleich mit Populations- und Gesamtkontrollen in der vorliegenden Arbeit könnte auf eine Infektionsquelle in der ländlichen Umgebung hindeuten, jedoch verschwindet die Assoziation in der Analyse des Wohnortes bei Diagnosestellung wieder.

4.2.2 Kontakt mit menschlichen Materialien

Der Kontakt zu und die Pflege einer dementen Person, als bislang unerkanntes Risiko einer Prionerkrankung, sowie die berufliche Exposition zu menschlichem potentiell infektiösem Material zeigten in der vorliegenden Studie kein erhöhtes Risiko für die Entstehung der sCJK und somit keine Hinweise für eine horizontale Übertragung.

4.2.3 Tierkontakt und Beruf

Die Analysen von Tierkontakten sowie der beruflichen Exposition zu Tieren und Tierprodukten oder der Arbeit auf einem Bauernhof bzw. in der Landwirtschaft zeigten in unserer Studie allenfalls ein leicht signifikant erhöhtes Risiko, hauptsächlich im Vergleich der sCJK-Patienten mit Krankenhauskontrollen. Eine mögliche Erklärung könnte ein geringerer Anteil an land- und tierwirtschaftlichen Berufen bei Krankenhauskontrollen sein.

Einzig und allein der Kontakt zu Wild zeigt im Vergleich von sCJK-Patienten mit Populations- und Gesamtkontrollen eine auffällig erhöhte Odds Ratio (OR=4,99 und 2,80). Jedoch unterstützen die Breiten der 95% Konfidenzintervalle (KI's) und die geringe Expositionshäufigkeit der sCJK-Patienten zu Wild nicht die Validität dieses Ergebnisses. Die Chronic Wasting Disease (CWD) bei Wild ist derzeit nur in einer umschriebenen Region in den USA bekannt. In Deutschland wurde bislang noch kein CWD-Fall registriert. Da unsere Daten eine Risikoerhöhung bei Wildkontakt andeuten, könnten Kontrollen der deutschen Wildpopulation zum Ausschluss einer Infektionsquelle für Prionerkrankungen sinnvoll sein.

4.2.4 Sozialer Hintergrund

Die sozialen Hintergründe in Form von Familienstand und höchstem erreichten Bildungsgrad sind zwischen sCJK-Patienten und Kontrollen vergleichbar, so dass hierbei kein Einfluss auf die Entstehung der sCJK anzunehmen ist.

4.2.5 Ergebnisse bisheriger Studien im Vergleich

Eine Fall-Kontroll-Studie von Cocco et al. mit 636 CJK-Patienten und 3180 Kontrollen, mit Ausnahme von Personen mit zentralnervösen Erkrankungen, findet keine Assoziation beruflicher Expositionen mit der Entstehung der CJK. Eine statistisch signifikante Assoziation wurde für Metzger und für Angestellte in Arztpraxen, jedoch nicht für Berufe in der Fleisch- und Nahrungsmittelverarbeitung, Landwirtschaft und Viehhaltung, für Büro-Angestellte in Krankenhäusern, Ärzte, Pfleger oder weitere Berufe im Gesundheitswesen beobachtet (Cocco et al. 2003). Die positiven Assoziationen für eine CJK bei Metzgern (OR=6,8 (95% KI 1,5-30,1)) und Angestellten in Arztpraxen (OR=4,6 (95% KI 1,2-17,6)) sind aufgrund niedriger Zahlen und fehlender Informationen zum Ausmaß und der Art der Exposition zu potentiell infektiösem Material limitiert (Cocco et al. 2003).

Die Studie von Duijn et al. findet ebenso keine Assoziationen für Berufe im Gesundheitswesen, Metzger, Berufe in der Fleisch- und Lebensmittelverarbeitung sowie der Viehhaltung (Duijn et al. 1998).

Des Weiteren konnten Aylin und Mitarbeiter in ihrer retrospektiven Mortalitätsstudie im Zeitraum zwischen 1979 und 1996 keinen Anstieg von Todesfällen an CJK oder anderen Demenzen unter Berufsgruppen mit Kontakt zu Tieren oder Tierprodukten in

Großbritannien feststellen (Aylin et al. 1999).

Cousens et al. zeigten dagegen einen Anstieg der Inzidenz der sCJK in Großbritannien zwischen 1970 und 1996 bei beruflicher Exposition mit Rindern, Schweinen, Geflügel, Schafen und Ziegen sowie bei beruflichem Kontakt mit Fleisch und Knochenmehl, jedoch wurden auch in Ländern, in denen BSE nur selten oder nicht vorkommt, ähnlich hohe Inzidenzen der sCJK in Berufsgruppen mit Kontakt zu Rindern errechnet. Die Autoren beschrieben als denkbare Ursache eine höhere Aufmerksamkeit der Bevölkerung gegenüber einer möglichen Verbindung zu BSE. Das absolute Risiko war bei Arbeitern in der Viehhaltung trotzdem extrem niedrig (Cousens et al. 1997).

In der australischen Studie von Collins und Mitarbeitern wurden für berufliche Expositionen zu potentiell infektiösem Material ebenfalls keine signifikanten Assoziationen festgestellt, außer für das Leben oder die Arbeit auf einem Bauernhof (OR=2,6 (95% KI 1,8-3,8)), die Arbeit in einer Gärtnerei (OR=3,4 (95% KI 1,5-7,6)) und die Arbeit als Metzger (OR=4,0 (95% KI 1,3-12,3)). Berufliche Kontakte zu dementen Personen waren bei sCJK-Patienten nicht signifikant häufiger als bei Kontrollen (Collins et al. 1999).

Ein fragliches Risiko wurde von Harries-Jones und Kollegen in der Haltung von Katzen und anderen Kleintieren auf die Entstehung der sCJK beschrieben, berufliche Expositionen zu potentiellen Infektionsquellen wurden allerdings nicht untersucht (Harries-Jones et al. 1988).

Kondo und Kuroiwa beobachteten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Tierkontakten, Berufen im Gesundheitswesen, der Landwirtschaft oder der Fleischverarbeitung mit der Entstehung der CJK (Kondo und Kuroiwa 1982).

Auch die Meta-Analyse von drei europäischen Fall-Kontroll-Studien zeigte keine spezifischen Assoziationen für Berufe im Gesundheitswesen und der Haltung von Kühen und Schafen (Wientjens et al. 1996).

Für Tierkontakte, Einflüsse des Wohnortes, Bissverletzungen, die berufliche Anamnese oder familiäre Faktoren wurde auch im Vergleich von vCJK-Patienten mit Populationskontrollen kein Einfluss sichtbar (Ward et al. 2006).

Eine direkte Übertragung der sCJK von Mensch zu Mensch und Tier zu Mensch scheint daher in den meisten Fällen irrelevant zu sein.

4.3 Familiäre Einflussfaktoren

Als familiärer Risikofaktor bestätigte sich das Vorkommen einer Demenz bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern in unserer Auswertung mit 1155 deutschen sCJK-Patienten, wie bereits von Krasnianski et al. mit 685 deutschen sCJK-Patienten gezeigt wurde (Krasnianski et al. 2007).

Zudem errechnete sich ein signifikant erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese für Morbus Parkinson im Vergleich von sCJK-Patienten und Populationskontrollen bei eingeschränkter Validität des Ergebnisses aufgrund der großen Spannweite der 95% KI's. Hier könnten weitere Studien zur Abklärung eines möglichen Zusammenhangs zur sCJK beitragen.

Die Studie von Duijn und Kollegen konnte ebenfalls ein signifikant häufigeres Vorkommen einer positiven Familienanamnese für Demenzerkrankungen bei Verwandten von CJK-Patienten nachweisen (Duijn et al. 1998). Limitierend ist hierbei jedoch der Einschluss von genetischen CJK-Patienten und einer daraus folgend potentiellen Überschätzung von Verwandten mit einer Demenz, wohingegen Kontrollen mit einer Demenz ausgeschlossen wurden.

Harries-Jones und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer sCJK bei Vorkommen einer Demenz bei Verwandten (Harries-Jones et al. 1988). Da zu dieser Zeit die Sequenzierung des PrP-Gens noch nicht möglich und die Familienanamnese zum Ausschluss einer genetisch verursachten Prionerkrankung unzuverlässig ist (häufig falsch-negativ), ist davon auszugehen, dass auch diese Studie die genetisch verursachten CJK Fälle einschließt. In der vorliegenden Arbeit wurden die genetisch verursachten Fälle durch die komplette Sequenzierung des PrP-Gens ausgeschlossen, so dass nur sporadische Erkrankungsfälle analysiert wurden. Die Ergebnisse sind ähnlich, so dass davon auszugehen ist, dass der Bias in den oben genannten Studien vermutlich nicht sehr groß ist.

Im Gegensatz dazu beschrieben Collins et al. ein signifikant niedrigeres Risiko bei familiärer Demenz an einer sCJK zu erkranken (OR=0,2 (95% KI 0,09-0,43)). Diese Assoziation könnte daher resultieren, dass bei der Rekrutierung der sCJK-Patienten Fälle mit auffälliger Familienanamnese ausgeschlossen wurden, um eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch genetische CJK-Patienten zu vermeiden (Collins et al. 1999). Der Ausschluss erfolgte allein aufgrund klinischer Angaben, ohne *PRNP*-Sequenzierung, was zu einem entsprechenden Bias führt.

Der Unterschied des familiär gehäuften Vorkommens einer Demenz bei sCJK-

Patienten im Vergleich zu Kontrollen könnte eventuell an einem höheren Alter der Verwandten der sCJK-Patienten liegen, da allgemein bekannt ist, dass sich das Risiko für das Auftreten einer Demenz mit steigendem Alter erhöht (Krasnianski et al. 2007)). Eventuell könnte dieses Ergebnis auch auf eine größere genetisch bedingte Suszeptibilität für neurodegenerative Erkrankungen hindeuten. Da Patienten mit *PRNP*-Mutationen in unserer Studie ausgeschlossen wurden, handelt es sich bei dem erhöhten Vorkommen einer Demenz bei Verwandten eines sCJK-Patienten nicht um ein methodisches Artefakt durch genetische Prionerkrankungen. Die Rolle anderer Gene in der Suszeptibilität der Erkrankung muss diskutiert werden. Hierzu gibt es Hinweise für das β -Amyloid-Precursor-Protein-Gen (*APP*), das Interleukin-1-Rezeptor-Typ-I-Gen (*Il1r1*) (Tamgüney et al. 2008) und den Kathepsin-D-Polymorphismus (Kovács et al. (zur Publikation eingereicht)).

4.4 Mögliche Bias

In einer Fall-Kontroll-Studie können zahlreiche Bias und Fehler die Ergebnisse beeinflussen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist eine große Anzahl von Patienten und Kontrollen notwendig. Bei einer seltenen Krankheit wie der sCJK, ist dies allerdings nicht unproblematisch. Das „Nationale Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ in Göttingen zentralisierte Verdachtsfälle einer sCJK über einen Zeitraum von 13 Jahren. 1999 wurde das Studiendesign hinsichtlich einer Rekrutierung von Populations- statt Krankenhauskontrollen geändert. Die Datenerhebung unserer Studie erfolgte standardisiert und wurde von erfahrenen Studienärzten der Universität Göttingen durchgeführt.

Die Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen sCJK-Patienten entspricht den klassischen Literaturangaben für sCJK in Deutschland mit niedrigen Inzidenzen für junge (<50 Jahre) und ältere (>75 Jahre) Patienten und einer maximalen Inzidenz im 66. Lebensjahr. Die Kontrollen wurden erfolgreich nach dem Alter und Geschlecht der sCJK-Patienten zugeordnet.

Alle Daten zu den Risikofaktoren wurden nach Krankheitsbeginn gesammelt. Aufgrund langer Inkubationszeiten, wie sie experimentell bei peripherer Übertragung der CJK gezeigt wurden, sind weit in die Vergangenheit reichende anamnestiche Daten ätiologisch relevant. Diese stellt bei einer Befragung von Angehörigen jedoch ein Problem dar. Wichtige Determinanten des Bias sind die Zeit zwischen Krankheitsbeginn und Interview, sowie der Zustand des Patienten zum Interviewzeitpunkt.

Unterschiede in der Datenqualität können auch dadurch entstehen, wie gut der Befragte den sCJK-Patienten bzw. die Kontrollperson während des relevanten Zeitraums kannte.

Ein Kritikpunkt ist die Inkongruenz der Datenerhebung über Eigenanamnesen versus Fremdanamnesen bei den Krankenhauskontrollen. Indirekt könnten sich Hinweise dafür ergeben, wie gut eine Fremdanamnese die Realität widerspiegelt. Schwachpunkte stellen lange zurück liegende Operationen (Appendektomien, Tonsillektomien), in der Allgemeinbevölkerung eher unbekanntere medizinische Verfahren (EMG) oder spezielle Medikationen (Hormone) dar.

Wird eine Krankheit mit einer bestimmten Vorgeschichte assoziiert, tendieren Patienten aufgrund eines Kausalitätsbedürfnisses häufiger dazu, ihre Krankengeschichte kritischer und detaillierter zu beleuchten als gesunde Personen. Gleiches trifft auf Angehörige der Patienten zu. In diesem Zusammenhang könnten die Angaben für die sCJK-Patienten im Allgemeinen oder nur in bestimmten Bereichen sehr viel genauer sein als für die Kontrollen.

Des Weiteren besteht eine potentielle Fehlerquelle in der Methodik der Befragung. Da sCJK-Patienten aufgrund einer rasch progressiven Demenz nicht direkt interviewt werden können, mussten die Daten über einen Angehörigen erhoben werden. Dies könnte wiederum dazu führen, dass diesen, je nach Beziehung zum jeweiligen sCJK-Patienten, wichtige anamnestische Fakten nicht bekannt sein könnten. Dies trifft vor allem für weit zurück liegende Ereignisse zu. Um die Fehlerquelle der indirekten Befragung bei sCJK-Patienten zu verringern, wurde auch bei den Populationskontrollen ein indirektes Interview über nahe Angehörige durchgeführt.

Hinsichtlich der Krankenhauskontrollen besteht ein weiteres Problem darin, dass diese höchst wahrscheinlich Krankheits-bedingt häufiger medizinische Behandlungen erhalten haben. Somit sind die Krankenhauskontrollen, insbesondere für medizinische Einflussfaktoren, nicht repräsentativ für die Normalbevölkerung. Der Vergleich der sCJK-Patienten mit den Populationskontrollen scheint daher Ergebnisse mit der größten Validität zu liefern. Für zukünftige Studien wäre eine größere Anzahl von Populationskontrollen wünschenswert.

Trotz Adjustierung des Signifikanzniveaus α nach Bonferroni bei potentiellen medizinischen Einflussfaktoren kann ein Chance-Finding nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Ausblick

Die Ergebnisse unserer Studie geben nur wenig Anhalt für infektions-epidemiologische Risikofaktoren. Soweit die Form der Datenerhebung unserer Studie es ermöglicht, lässt sich kein eindeutiger kausaler Risikofaktor identifizieren.

Die vorliegende Studie ist die bisher größte zum Thema Risikofaktoren der sCJK und differenziert die Einflüsse des Vergleichs der sCJK-Patienten mit Krankenhaus- und Populationskontrollen.

Trotz aller Einschränkungen der Studie scheint sich zu bestätigen, dass die Entstehung einer sCJK durch Operationen oder Bluttransfusionen für die Mehrheit der deutschen sCJK-Patienten unwahrscheinlich ist. Diese Möglichkeit kann in einzelnen Fällen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Seit den 1970er Jahren wurden keine weiteren Fälle einer iatrogenen Übertragung der CJK durch neurochirurgische Operationen oder stereotaktische Elektroden beschrieben (Brown P et al. 2000). Ursachen für diesen erfreulichen Befund könnten darin liegen, dass die Dekontamination chirurgischer Materialien signifikant verbessert wurde. Aus gesundheits-politischer Perspektive sind einige der negativen Ergebnisse von besonderer Bedeutung. Dazu gehören die berufliche Anamnese und die Operationen.

Es ist von großer Wichtigkeit, Verdachtsfälle einer CJK weiterhin zu überwachen, um Übertragungswege zu untersuchen. Eine detaillierte medizinische Vorgeschichte sollte bei jedem CJK-Patienten erhoben werden, um iatrogene Quellen der Krankheit zu identifizieren. Schwerpunkte in der weiteren Minimierung des Risikos sollten auf eine weitere Verbesserung der Dekontamination von chirurgischen Instrumenten oder auf die Verwendung von Einmal-Bestecken gesetzt werden. Zudem sollte die Spender-Auswahl bei der Verwendung von menschlichem Gewebe sehr sorgfältig erfolgen oder durch rekombinante Produkte ersetzt werden.

Es ist des Weiteren wichtig, bei der Verwendung von chirurgischen Instrumenten an Patienten mit dem Verdacht auf CJK entsprechend den Leitlinien zu verfahren (www.rki.de).

In weiteren Studien zur Aufdeckung möglicher Risikofaktoren der sCJK sollte das Studiendesign im Hinblick auf das Kontrollkollektiv und die Art des Interviews sehr sorgfältig erwogen werden, um potentielle Bias zu minimieren (Barash et al. 2008).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die sCJK macht den größten Anteil an den humanen TSE aus, ihre Ursache gibt noch immer viele Rätsel auf. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit 1155 deutschen *sicheren* und *wahrscheinlichen* sCJK-Patienten und 1029 Kontrollen zu möglichen Einflussfaktoren auf die sCJK durchgeführt. Die Kontrollen sind den sCJK-Patienten nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Das Kontrollkollektiv wurde in 508 Krankenhaus- und 521 Populationskontrollen unterteilt, um mögliche Bias durch unterschiedliche Kontrollgruppen aufzudecken. Die statistischen Analysen der potentiellen Einflussfaktoren erfolgten mittels bedingter logistischer Regression, stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni adjustiert.

In den verschiedenen bisher publizierten Studien wurden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse beschrieben, die hauptsächlich durch das jeweilige verwendete Kontrollkollektiv erklärbar sein könnten. Die größte Validität wurde für Populationskontrollen, insbesondere bei medizinischen Fragestellungen, postuliert.

Die vorliegende Arbeit zeigt für Operationen und Bluttransfusionen kein erhöhtes Risiko im Hinblick auf die Entstehung der sCJK. Operationen, bei denen eine Übertragung der CJK aufgrund des Übertragungsweges theoretisch wahrscheinlicher ist, wie Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule und Augen, sind nicht mit einem erhöhten Risiko für die sCJK assoziiert. Hinsichtlich der Anzahlen von Operationen und Bluttransfusionen konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von sCJK-Patienten und den einzelnen Kontrollgruppen festgestellt werden. Die zeitlichen Verteilungen in der Exposition gegenüber medizinischen Faktoren zeigten keine gravierenden Unterschiede, so dass sich keine Expositionsgipfel feststellen oder Inkubationszeiten einschränken ließen. Die Mehrheit der in der vorliegenden Arbeit dargestellten signifikanten Einflüsse könnte mit dem Immunsystem zusammenhängen. Dies wirft die Frage auf, ob zur spontanen Umfaltung des physiologischen in das pathologische Prion-Protein ein gewisses Milieu im Körper bzw. besondere prädisponierende Kofaktoren für die Entstehung der sCJK notwendig sein könnten. So könnten die signifikanten Einflüsse von Bluttransfusionen, Diabetes mellitus und Impfungen möglicherweise eine Immunantwort bzw. eine gewisse Konstellation des Immunsystems induzieren, die die Entstehung der sCJK beeinflussen. Auch der Trend ($p=0,005$) hinsichtlich eines erhöhten Risikos für eine sCJK durch Allergien könnte diese These unterstützen. Für außergewöhnliche Impfungen ist leider unklar,

wie genau Untersucher und Befragte zwischen den einzelnen Impfungen differenzierten und ein Fehler entstanden sein könnte. Wie bereits bei der vCJK beobachtet, ist nicht auszuschließen, dass das lymphatische System eine Rolle in der Pathogenese der sCJK spielen könnte. Möglicherweise könnte die niedrige Inzidenz der CJK durch ein notwendiges Zusammenkommen vieler Faktoren erklärbar sein.

Die Analysen von Tierkontakten sowie der beruflichen Exposition mit Tieren und Tierprodukten oder der Arbeit auf einem Bauernhof bzw. in der Landwirtschaft zeigten in unserer Studie signifikant leicht erhöhte Risiken. Eine mögliche Erklärung könnte ein geringerer Anteil an land- und tierwirtschaftlichen Berufen bei Krankenhauskontrollen sein. Einzig und allein der Kontakt zu Wild zeigt im Vergleich von sCJK-Patienten mit Populations- und Gesamtkontrollen eine auffällig erhöhte Odds Ratio (OR=4,99 und 2,80). Jedoch unterstützen die Breiten der 95% Konfidenzintervalle und die geringe Expositionshäufigkeit nicht die Validität dieses Ergebnisses. Seitens der Scrapie- und BSE-Forscher werden seit langem Untersuchungen der deutschen Wildpopulation zum Vorkommen der Chronic Wasting Disease gefordert. Eine solche Untersuchung könnte die Validität unseres Befundes überprüfen.

Als familiärer Risikofaktor bestätigte sich das Vorkommen einer Demenz bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern der sCJK-Patienten. Eventuell könnte dieses Ergebnis auf eine höhere genetisch bedingte Suszeptibilität für neurodegenerative Erkrankungen hindeuten.

In einer Fall-Kontroll-Studie können zahlreiche Bias und Fehler die Ergebnisse beeinflussen. Weit in die Vergangenheit reichende anamnestiche Daten stellen bei der Befragung von Angehörigen ein Problem dar. Außerdem kann die Datenqualität dadurch beeinflusst werden, wie gut der Befragte den sCJK-Patienten bzw. die Kontrollperson während des relevanten Zeitraums kannte. Nicht zuletzt könnte auch ein Recall-Bias die Ergebnisse beeinflusst haben.

6. ANHANG: Tabellen 17-20, Fragebogen

Tabelle 17: Medizinische Einflussfaktoren

Medizinische Einflussfaktoren >1 Jahr vor Krankheitsbeginn	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert
Operation									
- Gehirn	8/1099 5/515	0,73 (0,24-2,26)	0,59	8/1099 5/502	0,73 (0,24-2,27)	0,59	8/1099 10/1017	0,72 (0,28-1,85)	0,50
- Wirbelsäule	22/1096 20/514	0,52 (0,28-0,97)	0,04	22/1096 15/501	0,65 (0,33-1,26)	0,20	22/1096 35/1015	0,58 (0,33-0,99)	0,05
- „Andere“ neurologische	11/1098 3/515	1,75 (0,48-6,33)	0,39	11/1098 4/501	1,33 (0,42-4,23)	0,63	11/1098 7/1016	1,49 (0,57-3,89)	0,41
- Auge	68/1088 33/515	0,96 (0,62-1,48)	0,84	68/1088 40/499	0,78 (0,51-1,18)	0,24	68/1088 73/1014	0,86 (0,61-1,21)	0,38
- HNO	17/1095 8/513	1,03 (0,44-2,41)	0,94	17/1095 12/501	0,66 (0,31-1,40)	0,28	17/1095 20/1014	0,81 (0,42-1,56)	0,53
- Tonsillektomie	141/998 59/484	1,21 (0,87-1,68)	0,25	141/998 104/490	0,61 (0,46-0,81)	<0,001	141/998 163/974	0,83 (0,65-1,06)	0,13
- Appendektomie	233/1038 102/488	1,10 (0,85-1,43)	0,47	233/1038 171/488	0,55 (0,43-0,70)	<0,001	233/1038 273/976	0,75 (0,62-0,92)	0,01
- Gallenblase	117/1082 60/511	0,88 (0,63-1,24)	0,47	117/1082 65/494	0,79 (0,56-1,10)	0,16	117/1082 125/1005	0,84 (0,64-1,11)	0,21
- Gastrointestinale	75/1085 38/510	0,94 (0,62-1,41)	0,75	75/1085 37/494	0,90 (0,60-1,36)	0,62	75/1085 75/1004	0,92 (0,66-1,29)	0,63
- Gynäkologische	292/640 131/297	1,06 (0,80-1,40)	0,69	292/640 117/293	1,26 (0,95-1,67)	0,11	292/640 248/590	1,15 (0,92-1,45)	0,21
- „Andere“	463/1058 207/494	1,07 (0,86-1,33)	0,56	463/1058 224/481	0,88 (0,71-1,10)	0,26	463/1058 431/975	0,97 (0,81-1,15)	0,71

Medizinische Einflussfaktoren >1 Jahr vor Krankheitsbeginn	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert
Besuch beim Augenarzt	765/857 340/405	1,58 (1,12-2,23)	0,01	765/857 391/461	1,41 (1,01-1,98)	0,05	765/857 731/866	1,50 (1,13-2,00)	0,005
Kopfverletzung	121/1056 65/507	0,87 (0,63-1,20)	0,38	121/1056 65/496	0,86 (0,62-1,19)	0,38	121/1056 130/1003	0,87 (0,67-1,13)	0,30
Epileptischer Anfall	14/1059 5/505	1,38 (0,49-3,85)	0,54	14/1059 19/502	0,34 (0,17-0,69)	0,003	14/1059 24/1007	0,56 (0,29-1,08)	0,08
Besuch beim Psychiater	82/1083 47/503	0,81 (0,55-1,18)	0,27	82/1083 82/496	0,42 (0,30-0,58)	<0,001	82/1083 129/999	0,55 (0,41-0,74)	<0,001
Hepatitis	78/1006 43/490	0,85 (0,57-1,25)	0,40	78/1006 63/490	0,57 (0,40-0,81)	0,002	78/1006 106/980	0,69 (0,50-0,94)	0,02
Poliomyelitis	5/1052 4/509	0,59 (0,16-2,20)	0,43	5/1052 2/499	1,15 (0,22-6,01)	0,87	5/1052 6/1008	0,79 (0,24-2,60)	0,70
Herpes zoster	125/1019 51/493	1,19 (0,84-1,69)	0,32	125/1019 67/492	0,89 (0,64-1,22)	0,47	125/1019 118/985	1,02 (0,78-1,34)	0,89
Herpes simplex	168/735 70/372	1,32 (0,96-1,81)	0,08	168/735 116/432	0,80 (0,61-1,06)	0,12	168/735 186/804	1,00 (0,79-1,27)	0,99
Infektiöse Mononukleose	15/973 8/484	1,00 (0,42-2,39)	0,99	15/973 28/468	0,25 (0,13-0,47)	<0,001	15/973 36/952	0,40 (0,22-0,75)	0,004
Rheumatoide Arthritis	46/968 28/433	0,68 (0,41-1,10)	0,12	46/968 25/487	0,95 (0,57-1,57)	0,84	46/968 53/920	0,79 (0,53-1,20)	0,27
Diabetes mellitus	89/1016 66/449	0,52 (0,37-0,73)	<0,001	89/1016 75/487	0,50 (0,36-0,70)	<0,001	89/1016 141/936	0,50 (0,38-0,67)	<0,001
Allergie	179/915 60/438	1,59 (1,15-2,20)	0,005	179/915 95/478	1,02 (0,77-1,35)	0,90	179/915 155/916	1,24 (0,97-1,58)	0,08

Medizinische Einflussfaktoren >1 Jahr vor Krankheitsbeginn	sCJK vs. Populationskontrollen			sCJK vs. Krankenhauskontrollen			sCJK vs. Gesamtkontrollen		
	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert	n (sCJK, Kontrollen)	OR (95% KI's)	p-Wert
EMG	18/954 21/424	0,38 (0,20-0,72)	0,003	18/954 27/477	0,32 (0,17-0,58)	<0,001	18/954 48/901	0,35 (0,20-0,61)	<0,001
Lumbalpunktion	25/1017 29/443	0,36 (0,21-0,62)	<0,001	25/1017 46/487	0,23 (0,14-0,38)	<0,001	25/1017 75/930	0,28 (0,18-0,45)	<0,001
Akupunktur	117/1041 50/507	1,18 (0,82-1,68)	0,37	117/1041 57/500	1,00 (0,71-1,40)	0,99	117/1041 107/1007	1,08 (0,82-1,44)	0,57
Impfung *	330/986 117/493	1,60 (1,25-2,05)	<0,001	330/986 108/474	1,67 (1,30-2,15)	<0,001	330/986 225/967	1,64 (1,34-2,00)	<0,001
Tätowierung	9/1070 12/509	0,37 (0,15-0,90)	0,03	9/1070 12/502	0,38 (0,16-0,92)	0,03	9/1070 24/1011	0,38 (0,17-0,83)	0,02
(Ohr-) Piercing	286/912 135/434	0,99 (0,72-1,35)	0,93	286/912 179/472	0,78 (0,58-1,05)	0,10	286/912 314/906	0,87 (0,68-1,11)	0,26
andere Injektionen	312/1013 156/505	1,00 (0,80-1,27)	0,97	312/1013 136/480	1,14 (0,89-1,44)	0,30	312/1013 292/985	1,06 (0,88-1,29)	0,53
Hormontherapie #	206/1031 73/491	1,58 (1,15-2,17)	0,005	206/1031 83/482	1,27 (0,94-1,72)	0,12	206/1031 156/973	1,43 (1,12-1,84)	0,005

Signifikanzniveau nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,0015$

Signifikante Risikofaktoren sind schwarz, signifikant negative Assoziationen sind grau unterlegt.

n Anzahl

OR Odds Ratio

KI's Konfidenzintervalle

* außer Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Polio

Insulin, Wachstumshormone, Geschlechtshormone

Tabelle 18: Zeitliche Verteilung der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren bis zum Krankheitsbeginn bzw. Interview

Zeitintervall	≥2-4 a		≥5-9 a		≥10-14 a		≥15-19 a		≥20 a		n	unbekannt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Hirn-OP													
sCJK	2	25	1	13	2	25	1	13	2	25	8	„	„
Kontrollen	4	40	3	30	0	0	0	0	3	30	10	„	„
Wirbelsäulen-OP													
sCJK	1	7	2	14	2	14	1	7	8	57	14	8	36
Kontrollen	3	11	6	21	8	29	7	25	4	14	28	7	20
„Andere“ neurologische OP													
sCJK	3	30	4	40	2	20	0	0	1	10	10	1	9
Kontrollen	3	50	2	33	1	17	0	0	0	0	6	1	14
Augen-OP													
sCJK	23	38	17	28	11	18	3	5	7	11	61	7	10
Kontrollen	23	40	12	21	9	16	3	5	10	18	57	16	22
HNO-OP													
sCJK	1	7	3	20	1	7	2	13	8	53	15	2	12
Kontrollen	0	0	3	19	2	13	3	19	8	50	16	4	20
Tonsillektomie													
sCJK	0	0	4	3	2	1	2	1	133	94	141	„	„
Kontrollen	0	0	2	1	4	2	4	2	153	94	163	„	„
Appendektomie													
sCJK	2	1	5	2	5	2	9	4	212	91	233	„	„
Kontrollen	6	2	4	1	9	3	14	5	240	88	273	„	„
Gallenblasen-OP													
sCJK	10	9	11	9	17	15	22	19	57	49	117	„	„
Kontrollen	11	9	14	11	16	13	14	11	70	56	125	„	„
Gastrointestinale OP													
sCJK	9	15	11	18	8	13	12	20	20	33	60	15	20
Kontrollen	4	8	11	23	6	13	9	19	18	38	48	27	36
Gynäkologische OP													
sCJK	17	7	27	11	28	12	31	13	138	57	241	51	17
Kontrollen	6	3	19	10	19	10	31	17	111	60	186	62	25
„Andere“ OP													
sCJK	53	15	82	23	51	14	52	15	117	33	355	108	23
Kontrollen	43	13	60	18	47	14	38	12	137	42	325	106	25
Bluttransfusion													
sCJK	10	15	7	11	9	14	7	11	33	50	66	3	4
Kontrollen	13	11	24	20	19	16	10	8	52	44	118	8	6

Zeitintervall	≥2-4 a		≥5-9 a		≥10-14 a		≥15-19 a		≥20 a		n	unbekannt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Besuch beim Augenarzt													
sCJK	20	10	50	25	55	27	42	21	34	17	201	564	74
Kontrollen	28	11	57	21	82	31	49	18	50	19	266	465	64
Besuch beim Psychiater													
sCJK	7	16	8	19	7	16	7	16	14	33	43	39	48
Kontrollen	7	12	14	25	10	18	11	19	15	26	57	72	56
Kopfverletzung[§]													
sCJK	16	13	6	5	9	7	8	7	82	68	121	„	„
Kontrollen	7	5	8	6	7	5	13	10	95	73	130	„	„
Epileptischer Anfall[§]													
sCJK	2	14	1	7	1	7	0	0	10	71	14	„	„
Kontrollen	7	29	4	17	3	13	0	0	10	42	24	„	„
Hepatitis[§]													
sCJK	0	0	4	5	3	4	2	3	69	88	78	„	„
Kontrollen	1	1	1	1	3	3	5	5	96	91	106	„	„
Infektiöse Mononukleose[§]													
sCJK	2	13	1	7	0	0	0	0	12	80	15	„	„
Kontrollen	1	3	0	0	2	6	2	6	31	86	36	„	„
Polio[§]													
sCJK		0		0		0		0		5	5		„
Kontrollen		0		0		0		0		6	6		„
Herpes zoster[§]													
sCJK	18	14	30	24	15	12	19	15	43	34	125	„	„
Kontrollen	14	12	18	15	15	13	15	13	56	47	118	„	„
Herpes simplex[§]													
sCJK	7	4	14	8	13	8	12	7	122	73	168	„	„
Kontrollen	12	6	15	8	18	10	10	5	131	70	186	„	„
Rheumatoide Arthritis[§]													
sCJK	4	9	9	20	6	13	6	13	21	46	46	„	„
Kontrollen	4	8	9	17	10	19	3	6	27	51	53	„	„
Diabetes mellitus[§]													
sCJK	21	24	29	33	10	11	10	11	19	21	89	„	„
Kontrollen	28	20	33	23	33	23	15	11	32	23	141	„	„
Allergie[§]													
sCJK	23	13	29	16	20	11	17	9	90	50	179	„	„
Kontrollen	17	11	21	14	24	15	8	5	85	55	155	„	„
EMG													
sCJK	9	64	4	29	1	7	0	0	0	0	14	4	22
Kontrollen	17	44	12	31	3	8	5	13	2	5	39	9	19

Zeitintervall	≥2-4 a		≥5-9 a		≥10-14 a		≥15-19 a		≥20 a		n	unbekannt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Lumbalpunktion													
sCJK	6	30	2	10	4	20	3	15	5	25	20	5	20
Kontrollen	18	33	10	19	6	11	6	11	14	26	54	21	28
Akupunktur													
sCJK	41	39	24	23	13	13	8	8	18	17	104	13	11
Kontrollen	25	30	21	25	16	19	5	6	17	20	84	23	21
Impfung*													
sCJK	73	27	90	33	38	14	20	7	51	19	272	58	18
Kontrollen	48	26	46	25	32	18	17	9	39	21	182	43	19
Hormontherapie#													
sCJK	0	0	1	14	0	0	2	29	4	57	7	199	97
Kontrollen	0	0	3	25	0	0	0	0	9	75	12	144	92
Tätowierung													
sCJK	2	29	0	0	0	0	0	0	5	71	7	2	22
Kontrollen	2	11	1	6	1	6	0	0	14	78	18	6	25
(Ohr-) Piercing													
sCJK	3	1	6	2	3	1	4	1	270	94	286	„	„
Kontrollen	8	3	3	1	14	4	13	4	276	88	314	„	„

Grau hervorgehoben sind auffällige Unterschiede in der zeitlichen Verteilung der potentiellen medizinischen Einflussfaktoren.

n Anzahl

* außer Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Polio

§ Erstmanifestation

Insulin, Wachstumshormone, Geschlechtshormone

„ nicht erhoben

Tabelle 19: Verteilung der Genotypen bei potentiellen medizinischen Risikofaktoren

Codon-129-Genotyp	MM		MV		VV		n	unbekannt	
	n	%	n	%	n	%		n	%
sCJK-Patienten	627	67	163	17	152	16	942	213	18
Geschlecht									
weiblich	386	68	91	16	87	15	564	122	18
männlich	241	64	72	19	65	17	378	91	19
Operation									
Operation	481	68	122	17	106	15	709	135	16
- Gehirn ×	4	57	2	29	1	14	7	1	13
- Wirbelsäule	12	60	4	20	4	20	20	2	9
- "andere" neurologische ×	9	90	1	10	0	0	10	1	9
- Auge	36	62	10	17	12	21	58	10	15
- HNO ×	10	63	4	25	2	13	16	1	6
- Tonsillektomie	82	69	20	17	17	14	119	22	16
- Appendektomie	137	68	35	17	30	15	202	31	13
- Gallenblase	66	68	15	15	16	16	97	20	17
- Gastrointestinal	45	70	8	13	11	17	64	11	15
- Gynäkologisch	173	69	41	16	37	15	251	41	14
- "andere"	264	67	63	16	65	17	392	71	15
Bluttransfusion									
Bluttransfusion	34	57	10	17	16	27	60	9	13
Besuch beim Augenarzt									
Besuch beim Augenarzt	436	67	115	18	99	15	650	115	15
Besuch beim Psychiater									
Besuch beim Psychiater	48	65	15	20	11	15	74	8	10
Kopfverletzung									
Kopfverletzung	69	68	17	17	16	16	102	19	16
Epileptischer Anfall ×									
Epileptischer Anfall ×	5	56	1	11	3	33	9	5	36
Hepatitis									
Hepatitis	44	62	15	21	12	17	71	7	9
Infektiöse Mononukleose ×									
Infektiöse Mononukleose ×	6	50	3	25	3	25	12	3	20
Poliomyelitis ×									
Poliomyelitis ×	4	80	1	20	0	0	5	0	0
Herpes zoster									
Herpes zoster	69	65	16	15	21	20	106	19	15
Herpes simplex									
Herpes simplex	101	70	26	18	18	12	145	23	14
Rheumatoide Arthritis ×									
Rheumatoide Arthritis ×	30	73	8	20	3	7	41	5	11
Diabetes mellitus									
Diabetes mellitus	53	72	12	16	9	12	74	15	17

Codon-129-Genotyp	MM		MV		VV		n	unbekannt	
	n	%	n	%	n	%		n	%
sCJK-Patienten	627	67	163	17	152	16	942	213	18
Allergie	108	68	26	16	25	16	159	20	11
EMG ×	13	93	0	0	1	7	14	4	22
Lumbalpunktion	14	64	4	18	4	18	22	3	12
Akupunktur	72	69	16	15	17	16	105	12	10
Impfung *	181	64	47	17	55	19	283	47	14
Hormontherapie #	120	72	25	15	21	13	166	40	19
Andere Injektion	183	68	43	16	44	16	270	42	13
Tätowierung ×	4	50	0	0	4	50	8	1	11
(Ohr-) Piercing	169	69	38	16	37	15	244	42	15

Grau hervorgehoben sind auffällige Unterschiede in der Verteilung der Codon-129-Genotypen bei potentiellen medizinischen Einflussfaktoren im Vergleich zur Gesamtverteilung der Genotypen bei allen sCJK-Patienten.

n Anzahl

× aufgrund der geringen Fallzahl und/ oder des teilweise hohen Anteils an fehlenden Genotyp-Untersuchungen kein valides Ergebnis

* außer gegen Mumps, Masern, Röteln, Tetanus, Diphtherie, Polio, Pertussis

Insulin, Wachstumshormone, Geschlechtshormone

Tabelle 20: Benötigte Fallzahlen für eine 80%ige Power

	Gegebene Fallzahl	Benötigte Fallzahlen für 80%ige Power
Operation	1102	> 7.000
- Gehirn	1099	> 10.000
- Wirbelsäule	1096	> 2.000
- „Andere neurologische“	1098	> 10.000
- Auge	1088	> 10.000
- HNO	1095	> 10.000
- Gallenblase	1082	> 6.000
- Gastrointestinal	1085	> 10.000
- Gynäkologisch	640	> 3.000
- „Andere“	1058	> 10.000

Bei den betrachteten nicht signifikant unterschiedlichen Operationsarealen hätten nur mit vielfach höheren Fallzahlen theoretisch vorhandene Effekte gezeigt werden können.

Fragebogen

Stammdaten des Patienten

Name: *bei Frauen* Mädchenname:
Vorname:

Geburtsdatum: Nationalität:
Geschlecht:

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	[]	
Nichte/ Neffe	[]	
Vater/Mutter	[]	
andere	[]	

Interviewdatum:

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:

Medizinische Vorgeschichte

Jemals operiert? Nein Ja Unklar Wurde der/ die Pat.
 Falls ja, wie oft, wann zuerst, wann zuletzt? [] [] []

		falls ja, welche?	wann? (Jahr)	Krankenhaus
Gehirn	[]			
Wirbelsäule	[]			
andere neurologische OP	[]			
Auge	[]			
HNO	[]			
Tonsillen	[]			
Appendix	[]			
Gallenblase	[]			
Gastrointestinal	[]			
Gynäkologisch	[]			
Andere	[]			

Hat der/die Pat. jemals eine Bluttransfusion erhalten? Nein Ja Unklar
 Falls ja, wie oft, wann zuerst, wann zuletzt? In welchem Krankenhaus? [] [] []

Hat der/die Pat. jemals Blut/Plasma gespendet? Nein Ja Unklar
 Falls ja, wie oft? Wann zuerst, wann zuletzt? Wo? [] [] []
 Nr. des Spenderausweises (ggf. Kopie): _____

Hat der/die Pat. jemals eine Organtransplantation erhalten? Nein Ja Unklar
 Falls ja, welches Organ, wann, in welchem Krankenhaus? [] [] []

War der/die Pat. jemals bei einem Augenarzt in Behandlung? Nein Ja Unklar
 (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) [] [] []
 Falls ja, wann?

War der/die Pat. jemals zuvor bei einem Psychiater in Behandlung? (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Nein Ja Unklar
 Falls ja, wann und warum? [] [] []

Vorerkrankungen:

Hatte der/die Pat. Vorerkrankungen?	Nein	Ja	Unklar
Kopfverletzung Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Epileptische Anfälle (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Hepatitis Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Infektiöse Mononukleose Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Poliomyelitis Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Herpes Zoster Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Herpes simplex Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Rheumatoide Arthritis Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Diabetes mellitus Falls ja, wann?	[]	[]	[]
Allergie Falls ja, wann?	[]	[]	[]

Hatte der/die Pat. weitere, oben nicht beschriebene Vorerkrankungen? Falls ja, welche und wann?	Nein	Ja	Unklar
	[]	[]	[]

Hatte der/die Pat. jemals ein EMG? (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Falls ja, wann und warum?	Nein	Ja	Unklar
	[]	[]	[]
Hatte der/die Pat. jemals eine Lumbalpunktion? (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Falls ja, wann und warum?	[]	[]	[]
Hatte der/die Pat. jemals eine Akupunktur? (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Falls ja, wann und warum?	[]	[]	[]

	Nein	Ja	Unklar
Hatte der/die Pat. jemals eine Impfung? (außer Mumps, Masern, Röteln, Pertussis, Diphtherie, Polio, Tetanus) Falls ja, wann?	[]	[]	[]

Wurde der/die Pat. jemals tätowiert? Falls ja, wann und wie oft?	[]	[]	[]
---------------------------------------------------------------------	-----	-----	-----

Hat der/die Pat. ein (Ohr-) Piercing? Falls ja, wann und wie viele?	[]	[]	[]
------------------------------------------------------------------------	-----	-----	-----

Hatte der/die Pat. jemals eine andere Injektion? (nicht im Rahmen der jetzigen Erkrankung) Falls ja, wann und warum?	[]	[]	[]
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----	-----

Medikamente:

	Nein	Ja	Unklar
Medikamente aus tierischen Produkten Wenn ja, welche? Zeitraum? [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	[]	[]	[]

	Nein	Ja	Unklar
Wurde der/die Pat. jemals mit Hormonen behandelt? Falls ja, welche? Medikamentenname?	[]	[]	[]

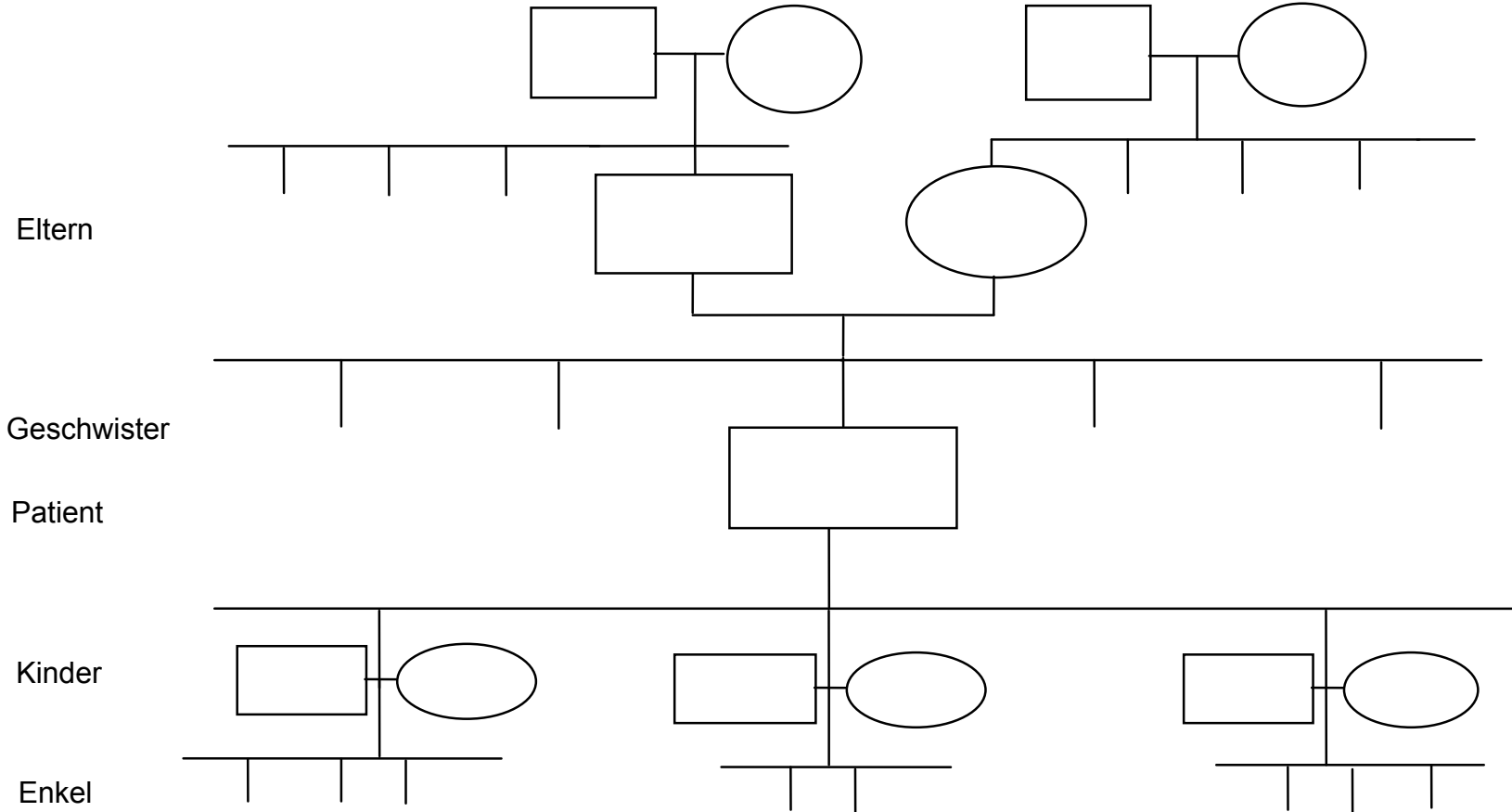
Insulin	[]	[]	[]
---------	-----	-----	-----

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

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

Aktuelle Medikamenteneinnahme:

Stammbaum



Familienanamnese

		noch am Leben?		falls ja, Alter	falls nein, Alter bei Tod	Geschlecht m = 0 f = 1	Demenz?	Alter bei Diagnose	CJK?	Alter bei Diagnose	Parkinson?	Alter bei Diagnose
		ja	nein									
1	Vater	[]	[]			0						
2	Mutter	[]	[]			1						
3	Großvater vät.	[]	[]			0						
4	Großmutter vät.	[]	[]			1						
5	Großvater mütt.	[]	[]			0						
6	Großmutter mütt.	[]	[]			1						
7	Geschwister 1											
8	Geschwister 2											
9	Geschwister 3											
10	Geschwister 4											
11	Geschwister 5											
12	Geschwister 6											
13	Geschwister 7											
14	Geschwister 8											
15	Geschwister 9											
16	Geschwister 10											
17	Geschwister 11											
18	Geschwister 12											

Wohnorte

	Städtisch	Ländlich
Wohnort bei Geburt:	[]	[]
Wohnort bei Diagnosestellung:	[]	[]

Familienstand

Ledig	[]
Verheiratet/ feste Partnerschaft	[]
Geschieden	[]
Verwitwet	[]
Keine Angabe	[]

Ausbildungsstand

Keine Schulbildung	[]
Grundschulbesuch	[]
Realschulbesuch (Mittlere Reife)	[]
Gymnasium (Abitur)	[]
Studium	[]
Keine Angabe	[]

Kontakt zu potentiell infektiösen Quellen

	Nein	Ja	Unklar
Hatte der/die Pat. jemals Kontakt zu einer dementen Person?	[]	[]	[]
Falls ja, hat der/die Pat. die demente Person gepflegt?	[]	[]	[]
	Nein	Ja	Unklar
Hat der/die Pat. jemals in den folgenden Bereichen gearbeitet?	[]	[]	[]
Arzt/ Zahnarzt/ -Assistent	[]	[]	[]
Krankenpflege/ ambulante Kraft	[]	[]	[]
Physiotherapie	[]	[]	[]
Pharmazeutisch	[]	[]	[]
Forschungslabor (mit Tieren)	[]	[]	[]
Anderer Beruf mit Kontakt zu potentiell infektiösem menschlichem Material	[]	[]	[]
	Nein	Ja	Unklar
Hat der/die Pat. jemals mit Tieren/ -Produkten gearbeitet?	[]	[]	[]
Tierarzt	[]	[]	[]
Fleischer	[]	[]	[]
Schlachter	[]	[]	[]
Lebensmittel/ -Fleischverarbeitung	[]	[]	[]
Lederverarbeitung	[]	[]	[]
Anderer Beruf mit Tierkontakt	[]	[]	[]
	Nein	Ja	Unklar
Hat der/die Pat jemals in der Landwirtschaft gearbeitet?	[]	[]	[]
Falls ja, wann, wie lange?			
Hat der/die Pat jemals auf einem Bauernhof gelebt?	[]	[]	[]
Falls ja, wann, wie lange?			
	Nein	Ja	Unklar
War der/die Pat. in regelmäßigem Kontakt zu:			
Kühen/ Rindern	[]	[]	[]
Schafen	[]	[]	[]
Pferden	[]	[]	[]
Wild (Rehen, Hirschen)	[]	[]	[]
Schweinen	[]	[]	[]
Katzen	[]	[]	[]
Hunden	[]	[]	[]
Wurde der/die Pat jemals von einem Tier gebissen?	[]	[]	[]

7. LITERATURVERZEICHNIS

Agrimi U, Ru G, Cardone F, Pocchiari M, Caramelli M (1999): Epidemic of transmissible spongiform encephalopathy in sheep and goats in Italy. *Lancet* 353: 560-561.

Aguzzi A, Heppner FL, Heikenwalder M, Prinz M, Mertz K, Seeger H, Glatzel M (2003): Immune system and peripheral nerves in propagation of prions to CNS. *Br Med Bull* 66: 141-159.

Aignaux JH d', Costagliola D, Maccario J, Villemeur TB de, Brandel J-P, Deslys JP, Hauw JJ, Chaussain JL, Agid Y, Dormont D et al. (1999): Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 53: 1197-1201.

Alpérovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, Pedro-Cuesta J de, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar HA, Duijn C van, Will RG (1999): Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 353: 1673-1674.

Aylin P, Bunting J, Stavola B De, Coleman MP (1999): Mortality from dementia in occupations at risk of exposure to bovine spongiform encephalopathy: analysis of death registrations: analysis of death registrations. *BMJ* 318: 1044-1045.

Barash JA, Johnson BT, Gregorio DI (2008): Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 212-218.

Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, Gibbs CJ (1977): Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977, 1: 478-479.

Bobowick AR, Brody JA, Matthews MR, Roos R, Gajdusek DC (1973): Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 98: 381-394.

Brandel J-P (1999): Clinical aspects of human spongiform encephalopathies, with the exception of iatrogenic forms. *Biomed Pharmacother* 53:14-18.

Brandel J-P, Preece M, Brown P, Croes E, Laplanche J-L, Agid Y, Will RG, Alpérovitch A (2003): Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* 362: 128-130.

Brown DR, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, Bohlen A von, Schulz-Schaeffer W et al. (1997a): The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390: 684-687.

Brown DR, Schulz-Schaeffer WJ, Schmidt B, Kretzschmar HA (1997b): Prion protein deficient cells show altered response to oxidative stress due to decreased SOD-1 activity. *Exp Neurol* 146: 104-112.

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, 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 J-P, 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.

Budka H: Portrait der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD). In: Höرنlimann B, Riesner D, Kretzschmar HA (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten. Springer, Berlin New York 2001, 147-151.

Carleton A, Tremblay P, Vincent JD, Lledo PM (2001): Dose-dependent, prion protein (PrP)-mediated facilitation of excitatory synaptic transmission in the mouse hippocampus. *Pflugers Arch* 442: 223-229.

Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, Shaw I, Kascsak RJ, Bolton DC, Bendheim PE (1990): Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell* 61: 185-192.

CDC Centers for Disease Control (1987): Update: Creutzfeldt-Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 36: 324-325.

Cocco PL, Caperna A, Vinci F (2003): Occupational risk factors for the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Lav* 94: 353-363.

Cochius JI, Burns RJ, Blumbergs PC, Mack K, Alderman CP (1990): Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med* 20: 592-593.

Collinge J, Whittington MA, Sidle KC, Smith CJ, Palmer MS, Clarke AR, Jeffereys JG (1994): Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 370: 295-297.

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.

Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, Silva R De, Wilesmith JW, Smith PG, Will RG (1997): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ* 315: 389-395.

Creutzfeldt HG (1920): Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems (Vorläufige Mitteilung). *Z Ges Neurol Psychiatrie* 57: 1-18.

Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek DC (1985): Creutzfeldt-Jakob disease: Possible medical risk factors. *Neurology* 35: 1483-1486.

Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D (1974): Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290: 692-693.

Duijn CM van, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, Silva R de, Wientjens DPWM, Brandel J-P, Weber T, Bonavita V, Zeidler M et al. (1998): Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet* 351: 1081-1085.

Evatt B, Austin H, Barnhart E, Schonberger L, Sharer L, Jones R, DeArmond S (1998): Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion* 38: 817-820.

Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T (1996): MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 199: 793-798.

Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M (1966): Experimental transmission of Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209: 794-796.

Gajdusek DC, Gibbs CJ, Asher DW, Brown P, Diwan A, Hoffman P, Nemo G, Rohwer R, White L (1977): Precautions in medical care of, and in handling materials from, Patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N Engl J Med* 297: 1253-1258.

Geerlings SE, Hoepelman AIM (1999): Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 26: 259-265.

George CD, Morello PJ (1986): Immunologic effects of blood transfusion upon renal transplantation, tumor operations, and bacterial infections. *Am J Surg* 152: 329-337.

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: 205-208.

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.

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, Northcott V, Rennison K, Ritchie D, McCardle L, Bunn TJR, McLennan NF, Ironside JW, Tullo AB, Bonshek RE (2003): Prion protein accumulation in eyes of patients with sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 342-346.

Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F, Druschky A, Erb C, Brown P, Neundörfer B (1997): Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 388-390.

Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I (2007a): Creutzfeldt-Jakob disease in Germany : a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130: 1350-1359.

Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Gloeckner SF, Kretzschmar HA, Zerr I (2007b): Molecular subtype-specific clinical diagnosis of prion diseases. *Vet Microbiol* 123: 328-335.

Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J (1997): Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 349: 99-100.

Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J (1998): Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352: 703-704.

Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG (1996): The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335: 924-930.

Hu W, Rosenberg RN, Stüve O (2007): Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurol Scand* 116: 75-82.

Ironside JW, Head MW (2004): Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 10: 64-69.

Jakob A (1921): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Ges Neurol Psychiatrie* 64: 147-228.

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. *Am J Neuroradiol* 27: 1459-1462.

Klein MA, Frigg R, Flechsig E, Raeber AJ, Kalinke U, Bluethmann H, Bootz F, Suter M, Zinkernagel RM, Aguzzi A (1997): A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 390: 687-690.

Kondo K, Kuroiwa Y (1982): A Case-Control Study of Creutzfeldt-Jakob Disease: Association with Physical Injuries. *Ann Neurol* 11: 377-381.

Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, Duijn C van, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M et al. (2005): Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 118: 166-174.

Kovács GG, Sanchez-Juan P, Strobel T, Schuur M, Poggi A, Nocentini S, Giannattasio C, Belay G, Bishop M, Capellari S et al.: Cathepsin D (C224T) polymorphism and modulation of Creutzfeldt-Jakob disease phenotype. (Zur Publikation eingereicht bei *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.)

Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Kretzschmar HA, Zerr I (2006a): Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63: 876-880.

Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Kretzschmar HA et al. (2006b): Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 129: 2288-2296.

Krasnianski A, Ahsen N von, Heinemann U, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Armstrong VW, Zerr I (2007): Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. (Epub ahead of print bei *Neurobiol Aging*.)

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.

Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ (1996): Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 82: 187-204.

Lasmézas CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ (1996a): BSE transmission to macaques. *Nature* 381: 743-744.

Lasmézas CI, Cesbron J-Y, Deslys J-P, Demaimay R, Adjou KT, Rioux R, Lemaire C, Locht C, Dormont D (1996b): Immune system-dependent and -independent replication of the scrapie agent. *J Virol* 70: 1292-1295.

Lee CA, Ironside JW, Bell JE, Giangrande P, Ludlam C, Esiri MM, McLaughlin JE (1998): Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophilic patients. *Thromb Haemost* 80: 909-911.

Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG (2004): Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417-421.

Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, 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.

Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges D, Bösenberg C, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ et al. (2005): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 65: 1544-1550.

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 USA* 83: 2310-2314.

Nevin S, McMenemey WH, Behrman S, Jones DP (1960): Subacute spongiform encephalopathy - a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 83: 519-564.

Oesch B, Westaway D, Wälchi M, McKinley MP, Kent SBH, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE et al. (1985): A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40: 735-746.

Opelz G, Terasaki PI (1974): Poor kidney-transplant survival in recipients with frozen-blood transfusions or no transfusions. *Lancet* 1974, 2: 696-698.

Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352: 340-341.

Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, et al. (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10962-10966.

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.

Pattison IH (1965): Scrapie in the welsh mountain breed of sheep and its experimental transmission to goats. *Vet Rec* 77: 1388-1390.

Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW (2004): Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364: 527-529.

Peden AH, Ritchie DL, Head MW, Ironside JW (2006): Detection and localization of PrP^{Sc} 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, Bleda MJ, Rábano A, Cruz M, Laursen H, Molbak K, Siden A (2006): Classification of surgical procedures for epidemiologic assessment of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease transmission by surgery. *Eur J Epidemiol* 21: 595-604.
- Perschel** WT, Langefeld TW, Federlin K (1995): Susceptibility to infections in diabetes-effects on metabolism. *Immun Infekt* 23: 196-200.
- Pocchiari** M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Guilivi A, Delasnerie-Laupretre N et al. (2004): Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 127: 2348-2359.
- Poser** S, **Zerr** I (2002): Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der menschlichen Prionerkrankungen. *Internist (Berl)* 43: 731-737.
- Poser** S, Zerr I, Schulz-Schaeffer J, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1997): Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Eine Sphinx der heutigen Neurobiologie. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 1099-1105.
- Poser** S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K (1999): How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 122: 2345-2351.
- Powell-Jackson** J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J (1985): Creutzfeldt-Jacob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985, 2: 244-246.
- Prusiner** SB (1982): Novel proteinaceous infectious particle causes scrapie. *Science* 216: 136-144.
- Prusiner** SB (2001): Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 344: 1516-1526.
- Prusiner** SB, Scott M, Foster D, Pan KM, Groth D, Mirenda C, Torchia M, Yang SL, Serban D, Carlson GA et al. (1990): Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 63: 673-686.
- Sanchez-Juan** P, Ward HJT, Silva R de, Knight RSG, Will RG (2004): Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Ophthalmol* 88: 446-449.
- Schröter** 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.
- Steinhoff** BJ, Räcker 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.
- 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 Psychiatrie* 66: 357-365.
- Tamgüney** G, Giles K, Glidden DV, Lessard P, Wille H, Tremblay P, Groth DF, Yehiely F, Korh C, Moore RC et al. (2008): Genes contributing to prion pathogenesis. *J Gen Virol* 89: 1777-1788.

Tintner R, Brown P, Hedley-Whyte ET, Rappaport EB, Piccardo CP, Gajdusek DC (1986): Neuropathologic verification of Creutzfeldt-Jakob disease in the exhumed American recipient of human pituitary growth hormone: epidemiologic and pathogenetic implications. *Neurology* 36: 932-936.

Tobler I, Gaus SE, Deboer T, Achermann P, Fischer M, Rüdlicke T, Moser M, Oesch B, McBride PA, Manson JC (1996): Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 380: 639-642.

Uchiyama K, Ishida C, Yago S, Kurumaya H, Kitamoto T (1994): An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with corneal transplantation. *Dementia* 8: 466-473.

Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J (2001): Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 358: 171-180.

Ward HJT, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, Poser S, Duijn CM van (2002): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: A case-control study using community controls. *Neurology* 59: 543-548.

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.

Ward HJT, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, Knight RSG, Smith PG, Will RG (2008): Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 63: 347-354.

Weissmann C, Enari M, Klöhn P-C, Rossi D, Flechsig E (2002): Transmission of prions. *J Infect Dis* 186: 157-165.

WHO (1998): Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec* 47: 361-365.

Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, Duijn CM van (1996): Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. *Neurology* 46: 1287-1291.

Will RG (2003): Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 66: 255-265.

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.

Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, Silva R de, D'Alessandro M, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I et al. (1998): Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. *Ann Neurol* 43: 763-767.

Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JDF, Hewitt P et al. (2006): Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 368: 2061-2067.

www.cjd.ed.ac.uk: The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, im Mai 2008.

www.cjd-goettingen.de: Prionforschungsgruppe Göttingen, im Mai 2008.

www.rki.de: Robert-Koch-Institut, im Mai 2008.

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

Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T (1998): Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 43: 32-40.

Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel J-P, Pedro-Cuesta J de, Knight RSG, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N et al. (2000a): Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55: 811-815.

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

Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ et al. (2000c): Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: Identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 48: 323-329.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt im Besonderen Frau Prof. Dr. med. Inga Zerr für die Möglichkeit, im „Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ zu promovieren, für das interessante Thema und die wissenschaftlichen Anregungen.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. Uta Heinemann für ihre engagierte Betreuung, wertvollen Ratschläge und die Ermutigung zur wissenschaftlichen Arbeit ganz herzlich danken.

Bei Frau Prof. Heike Bickeböller, Herrn Mag. Albert Rosenberger und allen weiteren Mitarbeitern aus der Abteilung Genetische Epidemiologie der Universität Göttingen möchte ich mich für ihre Anregungen und die gute Zusammenarbeit hinsichtlich statistischer Fragestellungen bedanken.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Prof. Joachim Riggert aus der Abteilung Transfusionsmedizin der Universität Göttingen meinen Dank für seinen fachlichen Rat aussprechen.

Außerdem danke ich allen Ärztinnen, Ärzten, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Prionenforschungsgruppe für ihre Hilfsbereitschaft und die freundliche Atmosphäre.

Lebenslauf

Am 25. Mai 1983 wurde ich als erstes Kind von Gudrun und Thomas Kittner in Sebnitz geboren. Am Johann-Gottfried-Herder Gymnasium in Pirna erlangte ich im Juni 2001 die Allgemeine Hochschulreife.

Von September 2001 bis Oktober 2002 arbeitete ich in San Diego/ USA als Au pair.

Seit dem Sommersemester 2003 studiere ich an der Georg-August-Universität Göttingen Humanmedizin, wo ich im Frühjahr 2005 das Physikum absolvierte.

Im Jahr 2006 begann ich die Dissertation im „Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien“ unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Zerr.

Während meines Praktischen Jahres war ich in der Augenklinik des Göttinger Universitätsklinikums sowie in den Abteilungen für Innere Medizin und Chirurgie des St. Ansgar Krankenhauses in Hötter tätig.