

Untersuchung eines möglichen Raum-Zeit-Clusters des Auftretens der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch das NRZ-TSE und den ÖGD

Einleitung

Prionerkrankungen sind durch neurodegenerative Prozesse gekennzeichnet, die durch aggregierendes und proteaseresistentes Prionprotein Scrapie (PrP^{Sc}) verursacht werden. Obwohl PrP^{Sc} als Protein in keine gewöhnliche Erregerkategorie passt, sind Prionerkrankungen unter bestimmten Bedingungen übertragbar, weshalb PrP^{Sc} als infektiöses Agens angesehen wird und Prionerkrankungen in Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern, Gegenstand von Surveillanceprogrammen sind. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) ist die mit Abstand häufigste humane Prionerkrankung. Sie wird in drei verschiedene Formen eingeteilt: sporadisch (sCJK, ca. 85–90 % der Fälle), familiär (fCJK, ca. 10–15 % der Fälle) sowie erworben (extrem selten).¹

Die erworbenen Formen lassen sich nochmals unterteilen. Die sogenannte „neue Variante“ der CJK (vCJK), welche als Zoonose mit dem Erreger der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) assoziiert ist, trat größtenteils bis in die 2000er-Jahre in Großbritannien auf. In Deutschland ist bisher kein Fall bekannt und der weltweit bisher letzte Fall wurde 2019 diagnostiziert.¹ Die iatrogene CJK (iCJK) wurde im Zusammenhang mit neurochirurgischen Maßnahmen/Instrumenten und Transplantationen (Cornea und Dura mater) sowie mit der Gabe humaner Wachstumshormone beobachtet.²

Für die sCJK sind hingegen abgesehen vom höheren Lebensalter und Homozygotie für Methionin am Codon 129 des Priongens *PRNP* (einfacher Polymorphismus, keine Mutation) keine sicheren Risikofaktoren bekannt. Der erwähnte Polymorphismus trägt auch zur Einteilung der sCJK in verschiedene Subtypen (auch „Stämme“) bei, welche über Kodierung für Methionin oder Valin (MM, MV, VV) und unterschiedliche Größen des proteaseresistenten Abschnitts des PrP^{Sc} (Typ 1 und 2) definiert werden.³

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurde ein mäßiger Anstieg der weltweiten sCJK-Inzidenz beobachtet, welche bei ca. 1 bis 2 pro 1 Million Einwohnern pro Jahr liegt.^{4–6} In Deutschland sind die durch das Nationale Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien (NRZ-TSE) erfassten Inzidenzzahlen über die letzten Jahre bei ca. 2 pro 1 Million Einwohner pro Jahr stabil⁷ und auf ähnlichem Niveau wie in anderen Ländern mit strukturierter Surveillance. Trotzdem wurden in der Vergangenheit auch Raum-Zeit-Cluster des Auftretens der sCJK beobachtet, welche in ihrer Bedeutung und statistischen Signifikanz nicht sicher geklärt werden konnten.^{8–10} Im Folgenden berichten wir von der Detektion und Untersuchung einer auffälligen Häufung gemeldeter sCJK-Fälle in drei Landkreisen des Großraums Stuttgart zu Beginn des Jahres 2025.

Methode

Klinische Befunde, Biomarker und diagnostische Kriterien

Die klinische Diagnose der CJK basiert auf klinischen Syndromkriterien, Biomarkerbefunden (Liquor cerebrospinalis [cerebrospinal fluid, CSF], Magnetresonanztomografie [MRT], Elektroenzephalografie [EEG]) und Differenzialdiagnostik zum Ausschluss konkurrierender Diagnosen (s. Abb. 1).¹¹ Diese internationalen Konsensuskriterien zeigen eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit und ermöglichen eine Surveillance mittels *ante mortem*-Informationen.¹² Insbesondere die CSF-Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) ist ein hoch akkurater, spezifischer Test.¹³ Das Prinzip der RT-QuIC beruht auf dem Nachweis der erhöhten Aggregationsneigung des PrP^{Sc} im Untersuchungsmaterial (z. B. im Liquor). Dabei wird die Fähigkeit von PrP^{Sc} genutzt, die Umwandlung von zellulärem Prionprotein (PrP^C; physiologische Form, dominiert von Alpha-Helices) in die fehl-

Diagnose der sporadischen CJK

Sicher:

Fortschreitendes neuropsychiatrisches Syndrom **UND** neuropathologischer oder immunozytochemischer oder biochemischer Nachweis von Prion protein Scrapie (PrP^{Sc}).

Wahrscheinlich:

- Fortschreitendes neuropsychiatrisches Syndrom **UND** positive Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) im Liquor (CSF) oder anderen biologischen Proben.
- *Ohne positive RT-QuIC:* I + 2 aus II (siehe Kasten) + typisches Elektroenzephalogramm (EEG) oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns oder positive CSF Proteine 14-3-3.

I	Rapid-progrediente kognitive Störung
II	A Myklonus
	B Visuelle oder zerebelläre Störung
	C Pyramidale oder extrapyramidale Zeichen
	D Akinetischer Mutismus

Immer obligat:

Ausschluss konkurrierender Ursachen in differenzialdiagnostischer Abklärung

Diagnose der iatrogenen CJK

Sicher:

Sichere CJK mit anerkanntem iatrogenen Risikofaktor (siehe Liste)

Wahrscheinlich:

Fortschreitendes zerebelläres Syndrom bei Empfängern von aus humanen Hypophysen hergestellten (Wachstums-) Hormonen oder wahrscheinliche CJK mit bekanntem iatrogenen Risikofaktor (siehe Liste)

Risikofaktoren für die Klassifikation einer iatrogenen CJK :

- Behandlung aus humanen Hypophysen hergestellten (Wachstums-) Hormonen oder nach Verwendung von Dura mater
- Corneatransplantationen, wobei der Corneaspender oder die Corneaspenderin als sichere oder wahrscheinliche Fälle einer Prionerkrankung klassifiziert wurden
- Gefährdung durch neurochirurgische Instrumente, die vorher an einem sicheren oder wahrscheinlichen Fall einer Prionerkrankung verwendet wurden

Abb. 1 | Diagnostische Kriterien der sporadischen und iatrogenen CJK. Ergänzend ist zu erwähnen, dass die typischen EEG-Befunde periodische lateralisierte oder generalisierte Sharp-Wave-Komplexe (PSWCs) aufweisen. Die typischen MRT-Befunde zeigen Diffusionsrestriktionen streng kortikal („ribboning“) und/oder in den Striata und Thalami (auch hier streng auf die Kerngebiete bezogen, ohne Beteiligung der umgebenden weißen Substanz).

gefaltete Form (Beta-Faltblatt-dominiert) zu induzieren. Die bei der Untersuchung durch Schütteln induzierte Aggregation wird mittels Farbstoff nachgewiesen. Auf diese Weise können auch geringe Mengen von PrP^{Sc} durch Amplifikation nachgewiesen werden.¹⁴

Die formale Diagnosesicherung durch neuropathologische Untersuchungen erfolgt in Deutschland in

einem Teil der Fälle in den Referenzzentren für Neuropathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und am Universitätsklinikum des Saarlandes (Standort Homburg/Saar) sowie hier im beschriebenen Obduktionsfall im Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Das NRZ-TSE in Göttingen führte CSF-Biomarkeruntersuchungen mittels 14-3-3 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) und RT-QuIC

durch. Die klinische Evaluation erfolgte mittels zugesandter ärztlicher Berichte und MRT-Bilddateien sowie durch telefonische Befragungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch das ärztliche Personal des NRZ-TSE.

Fallidentifikation und Fallcharakterisierung in Zusammenarbeit von NRZ und Ämtern

Die CJK ist eine bei Verdacht, Erkrankung und Tod namentlich meldepflichtige Erkrankung gemäß § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Das NRZ-TSE ist seit dem Jahr 2006 vom Robert-Koch Institut (RKI) mit der Surveillance und Prüfung von Verdachtsfällen beauftragt. Im Referenzlabor werden ein großer Teil aller CSF-14-3-3- und alle CSF-RT-QuIC-Untersuchungen in Deutschland durchgeführt. Durch die Einbindung in den diagnostischen Prozess werden die Verdachtsfälle oft zunächst im NRZ vorgestellt und bei Vorliegen ausreichender klinischer Informationen auch gemeldet. Die lokalen Gesundheitsämter übermitteln die Meldefälle weiter an die Landesbehörde und – nach Abschluss der NRZ-Einschätzung – an das RKI.

Die diagnostische Einordnung der beschriebenen Fälle erfolgte in Kooperation mit behandelnden Kliniken, dem NRZ-TSE und den lokalen Gesundheitsämtern der Landkreise. Im Zuge der aktuell berichteten Fallhäufung fand zudem ein regelmäßiger Austausch innerhalb einer Task Force statt, welche sich aus Personen des NRZ-TSE, der Landesbehörde Baden-Württemberg und des RKI zusammensetzt.

Ergebnisse

Charakterisierung der Fallhäufungen in Landkreisen des Großraums Stuttgart

Über die Monate Januar und Februar 2025 sind dem NRZ-TSE mehrere sCJK-Verdachtsfälle aus den Kreisen Esslingen, Reutlingen und Heilbronn bekannt geworden. Die Verdachtsfälle ergaben sich aus Liquoreinsendungen mit auffälligen 14-3-3-Resultaten sowie durch direkte Benachrichtigungen des NRZ durch Ärztinnen und Ärzte in den entsprechenden Krankenhäusern. Nachdem das Gesundheitsamt Esslingen das NRZ-TSE im Februar über

mehrere aktuelle Verdachtsfälle im Landkreis informierte und das NRZ-TSE parallel Fälle im Nachbarlandkreis Reutlingen und im nahe gelegenen Kreis Heilbronn begutachtete, informierte das NRZ-TSE das RKI über eine mögliche außergewöhnliche Fallhäufung. In der Folge fanden regelmäßige Meetings mit Beteiligung des NRZ-TSE, des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg und dem RKI zum Abgleich der Meldedaten und zur Risikoeinschätzung statt.

In den genannten Kreisen mit einer Gesamteinwohnerzahl von ca. 1,2 Millionen wurden im Zeitraum Dezember 2024 bis Februar 2025 insgesamt zehn (zunächst noch) Verdachtsfälle identifiziert (Esslingen $n=6$, Reutlingen $n=2$, Heilbronn $n=2$). Anamnestisch war der jeweilige Symptombeginn (klinischer Onset) bis zu einem Jahr zurückliegend (s. Abb. 2). In einem Fall wurde der erste NRZ-Kontakt nachträglich auf Oktober 2024 zurückgesetzt, da zu diesem Zeitpunkt erstmalig Liquor zur CJK-Diagnostik ins NRZ-TSE gesandt wurde. Bei noch negativem PrPSc-Test wurde die Symptomatik jedoch in diesem Fall einer anderen Verdachtsdiagnose zugeordnet und erst im Dezember 2024 erfolgte eine erneute Diagnostik mit erhärtetem CJK-Verdacht. Alle Verdachtsfälle wurden nach Abschluss der Liquoranalysen und der Differenzialdiagnostik durch die behandelnden Kliniken und das NRZ-TSE als klinisch „wahrscheinliche“ sCJK klassifiziert. Ein Fall wurde per neuropathologischer Diagnostik im Nachgang als „definitive CJK“ klassifiziert. Die klinischen Charakteristika der Fälle waren insgesamt typisch für die sCJD (vgl. Surveillancedaten der letzten fünf Jahre, s. Tab. 1). Das Alter war in der untersuchten Gruppe geringfügig jünger, Geschlechterverteilung, mediane Krankheitsdauer und Biomarkerbefunde nahezu identisch.

Im Rahmen der intensivierten Vigilanz für Verdachtsfälle in Baden-Württemberg seitens des NRZ-TSE und des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg wurde zu Beginn des Folgezeitraums ein weiterer Fall in einem der Landkreise beobachtet (klinischer Onset und Meldedatum 2025). Jener Verdachtsfall zeigte ebenfalls typische Charakteristika einer sCJK, die Daten sind in den Abbildungen und Tabellen nicht inkludiert, da er im Rahmen der

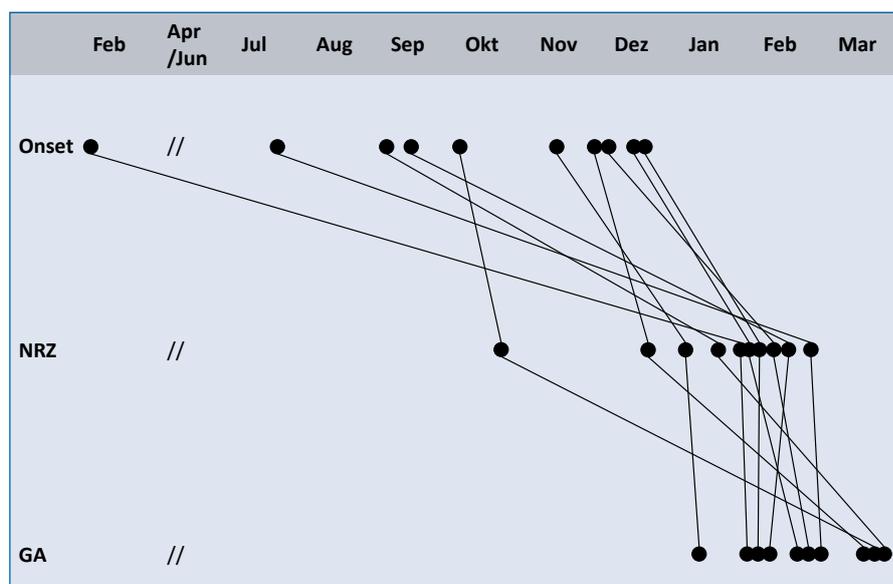


Abb. 2 | Klinischer Onset, erster Kontakt/erste CSF-Einsendung beim NRZ-TSE und die formale Meldung beim Gesundheitsamt durch die behandelnden Kliniken. Die Verbindungslinien dienen der Zuordnung eines jeweiligen Einzelfalls zu den verschiedenen Meldeachsen. NRZ = Nationales Referenzzentrum; GA = Gesundheitsamt

	Aktuelle lokale Fallhäufung	Bundesweit 2020 bis 2024*
Alter bei Onset [Median in Jahren (IQR)]	62 (56 – 69)	69 [63 – 76]
Geschlecht [weiblich/männlich]	n = 6/n = 4 (60%/40%)	n = 749/n = 757 (49,7%/50,3%)
Krankheitsdauer [Onset bis Tod, Median Monate (min/max)]	4 (1/13)	3 (1/74)
Autopsie: Ergebnis vorliegend	n = 1 (10%)	n = 251 (17%)
CSF-RT-QuIC (positiv/negativ)	n = 8/n = 2 (80%/20%)	n = 1.239/n = 154 (89%/11%)
MRT CJK-typisch	n = 10 (100%)	n = 834 (92%)
MRT-Typ [15]	MM1/MV1: n = 7 VV2/MV2K: n = 3	na
Codon 129 PRNP	MM: n = 3 (75%) MV: n = 1 (25%)	MM: n = 90 (52%) MV: n = 65 (38%) VV: n = 17 (10%)

Tab. 1 | Demografische und diagnostische Charakterisierung der sCJK-Verdachtsfälle, 2020–2025

* Die bundesweiten Daten sind hinsichtlich Geschlecht und Alter vollständig. Krankheitsdauer und diagnostische Resultate wurden nur anteilig erhoben, Magnetresonanztomografie-(MRT-)Befunde wurden nur verwendet, wenn die Bilddaten dem NRZ-TSE vorlagen.

RT-QuIC = Real-time Quaking-Induced Conversion zur Detektion von Prionprotein Scrapie (PrP^{Sc}); IQR = Interquartilsabstand; na = nicht vorliegend, da nicht sturkuriert erhoben; CSF = Cerebrospinal Fluid; M = Methionin; V = Valin

Nachbeobachtung und außerhalb des zuvor definierten Zeitraums der Fallhäufung (Onset 2024, Erfassung NRZ bis Februar 2025) auftrat. Danach traten bis zum 27. Juni 2025 keine weiteren bestätigten Verdachtsfälle in den betroffenen Landkreisen auf.

Einordnung im Kontext der CJK-Inzidenz auf Kreis- und Bundesebene

Zur ersten deskriptiven Einordnung der Fallhäufung wurden Surveillance- und Meldedaten des NRZ-TSE und Meldedaten gemäß IfSG hinzugezogen und die

Fallzahl/Inzidenz (NRZ)*	Landkreise (Großraum Stuttgart)	Deutschland (gesamt inkl. Landkreise)	
	Fallzahl	Fallzahl	Inzidenz
2016–2023	n=14	n=1.346	2,05 ± 0,17
2024	n=4	n=160	1,91
2025 (Januar bis April)	n=9	n=63	(2,26)**

Tab. 2 | Regionale und nationale Fallzahlen der sporadischen Creutzfeld-Jakob-Krankheit, 2016–2025

* Fälle werden dem Datum des ersten Kontakts mit dem NRZ-TSE zugeordnet. Die jährliche Inzidenz 2016 bis 2023 wird als Mittelwert (\pm Standardabweichung) gegeben.

** Hypothetischer Wert auf ein Jahr hochgerechnet unter Annahme eines gleichmäßigen Auftretens weiterer Fälle im Jahr 2025.

Landkreise = Kumulativ jene drei Landkreise, in denen die aktuelle Anomalie untersucht wurde.

Inzidenz = Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr

Fallzahlen auf lokaler und Bundesebene mit den Vorjahren verglichen. Hier zeigte sich bundesweit im Frühjahr 2025 eine geringfügig höhere Inzidenz im Vergleich zu den jährlichen Fällen 2016 bis 2023, wobei die Fallzahl 2024 geringfügig unter dem Median der Vorjahre lag. Die Fallzahl in den untersuchten Landkreisen lag im ersten Tertial 2025 hingegen vielfach über den zu erwartenden Werten, basierend auf den vorherigen Jahren (s. Tab. 2). Hier ist jedoch anzumerken, dass die Hochrechnungen 2025 auf einem retrospektiv festgelegten geografischen, bzw. zeitlichen Raum basieren und somit nur eingeschränkt aussagekräftig sind.

Individuelle epidemiologische Recherche

Im Rahmen des gemeinsamen Vorgehens des NRZ-TSE, des RKI, der Landesbehörde und der Gesund-

heitsämter wurden Angehörigeninterviews bei allen Verdachtsfällen durch das NRZ-TSE durchgeführt. Durch einen strukturierten Fragebogen wurden familiäre Risikofaktoren, und bekannte Risikofaktoren für die iCJK^{2,16} (s. Abb. 1, unterer Abschnitt) und vCJK abgefragt. Zudem wurden bei allen Fällen detaillierte Kranken- (inklusive aller chirurgischer oder anderer körperlich invasiver Maßnahmen im Lebenslauf), Berufs- und Wohnortanamnesen durchgeführt und nach ungewöhnlichen Hobbies und Tierhaltungen gefragt. Des Weiteren wurde die aktuelle Krankengeschichte auf Maßnahmen geprüft, die als potenzielles Hygienierisiko eingestuft werden können. Dies betrifft in erster Linie die Verwendung und Wiederverwendung invasiv bei symptomatischen Patientinnen und Patienten genutzte medizinischer Instrumente.¹⁷

Fall	PRNP-Mutation	Iatrogene Risikofaktoren	Hygienefall	Historie auffällig? ^{**}	Quelle
1	nein	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
2	nicht getestet, FA leer	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
3	nicht getestet, FA leer	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
4	nicht getestet, FA leer	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
5	nicht getestet, FA leer	nein	ja*	nein	Arztbrief + Interview
6	nein	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
7	nein	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
8	nicht getestet, FA leer	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
9	nein	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview
10	nicht getestet, FA leer	nein	nein	nein	Arztbrief + Interview

Tab. 3 | Ergebnisse der Interviews und Risikofaktorensuche für eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, März bis Mai 2025

* Chirurgisches Instrumentarium eines peripheren Eingriffs am symptomatischen Patienten wurde vor Wiederverwendung identifiziert und prionwirksam dekontaminiert.

** Historie auffällig: Gemeinsame berufliche Anstellung, gemeinsamer Krankenhausaufenthalt oder ambulante ärztliche Versorgung, Wohnort in Großbritannien (LifETIME, i.S. Patienten wohnhaft in UK im Laufe des gesamten Lebens).

FA = Familienanamnese

In dieser Recherche waren bei keinem der Fälle anerkannte Risikofaktoren für die sCJK auffällig (s. Tab. 3). Auch in der erweiterten Risikoabfrage wurden keine Gemeinsamkeiten hinsichtlich Krankenhausaufenthalte, Arbeitsplätze, Sozialaktivitäten oder Wohnorte festgestellt (abgesehen vom gleichen Landkreis bestanden keine direkten nachbarschaftlichen Verhältnisse). Ungewöhnliche Haustierhaltung fand nicht statt. Bezüglich der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie gaben die Angehörigen an, dass in neun von zehn Fällen seit 2020 eine bestätigte Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2-(SARS-CoV-2-)Infektion auftrat und dass in acht von zehn Fällen wenigstens eine einmalige COVID-19-Impfung durchgeführt wurde. Beides entspricht im Wesentlichen dem Status der normalen Population. Lediglich in einem Fall wurde in der symptomatischen Phase der sCJK eine periphere chirurgische Prozedur durchgeführt. Eine Wiederverwendung ggf. nicht sachgemäß dekontaminierter Instrumente konnte mit Hilfe der Information durch Gesundheitsamt und NRZ-TSE ausgeschlossen werden. Auch bei dem nachträglich aufgetretenen Fall fanden sich in der Anamnese keinerlei Hinweise auf Risikofaktoren für eine erworbene Prionerkrankung.

Diskussion

Die hier beschriebene räumlich-zeitliche Häufung des Auftretens der sCJK verdeutlicht exemplarisch die besonderen Anforderungen an die Interpretation der Meldedaten im Rahmen des Meldewesens und an die Surveillance von seltenen Erkrankungen. Das Auftreten von zehn Fällen innerhalb sehr kurzer Zeit (Dezember 2024 bis Februar 2025) konnte im Rahmen der Recherche teilweise relativiert werden, da die detaillierten Anamnesen offenlegten, dass sich der klinische Onset der jeweiligen Erkrankungen nahezu über das gesamte Jahr 2024 verteilte. Die Beobachtung der zeitlichen Häufung innerhalb der drei Monate bezieht sich auf die Zeitpunkte der diagnostischen Maßnahmen und Meldungen gemäß IfSG bzw. die Erfassung beim NRZ-TSE (s. Abb. 2). Nichtsdestotrotz muss auch dies in Anbetracht der bekannten allgemeinen sCJK-Inzidenz (s. Tab. 2) als auffällig bewertet werden. Bereits in früheren Berichten aus anderen Ländern wurde das Auftreten von Raum-Zeit-Clustern der sCJK ver-

mutet,^{8,9} jedoch ist die statistische Einordnung nicht trivial, denn die Erfassung von Fallhäufungen kann maßgeblich durch das nachträgliche Festlegen von Beobachtungszeiträumen und geografischen Räumen beeinflusst werden.¹⁰ Obwohl das Auftreten von zehn Fällen in nur einem Jahr auf begrenztem Raum im Kontext einer bundesweiten Inzidenz von ca. 2 pro 1 Million Einwohner pro Jahr bemerkenswert ist, sind ausführliche statistische Analysen unter Einbezug der gesamten Falldaten der nationalen Surveillance nötig und geplant, um die Wahrscheinlichkeit für eine Zufälligkeit zu definieren. Da es in der Literatur indirekte Hinweise für mögliche Umweltfaktoren gibt,¹⁸ sollen diese Analysen auch verschiedene Umweltfaktoren, wie z. B. (aber nicht ausschließlich) Feinstaubbelastung und natürliche Strahlenbelastung berücksichtigen. Die Surveillance nach Februar 2025 zeigte bis zum 27. Juni 2025 keine Fortsetzung der lokalen Fallhäufung und keine sicheren Hinweise auf eine bundesweit steigende Inzidenz. Eine abschließende Beurteilung ist jedoch erst nach einem größeren Beobachtungszeitraum möglich.

Die hier berichtete deskriptive Analyse der Fälle stützt sich auf die individuellen Daten, die im Zusammenspiel der behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des öffentlichen Gesundheitsdienstes und des NRZ-TSE erhoben wurden. Die reibungslose Kommunikation und Unterstützung durch das RKI waren entscheidend, um eine rasche Koordination der Recherche und eine kontinuierliche Risikobewertung vorzunehmen.

Ausführliche Interviews und Evaluierungen der Falldaten ergaben keine Hinweise auf das Vorliegen familiärer oder iatrogenen Risikofaktoren. Ferner zeigten sich insgesamt typische klinische Präsentationen und Biomarkerbefunde für die sCJK. In einem Fall wurde eine Obduktion durchgeführt, die ebenfalls das neuropathologische Bild einer typischen sCJK zeigte. Die klinischen, paraklinischen (insbesondere MRT) und (soweit bekannt) genetischen Merkmale der Fälle zeichnen ein heterogenes Bild (s. Tab. 1), wie es typisch für die bekannten Subtypen der sCJK^{1,19} ist. Dies spricht gemäß dem gegenwärtigen Stand der Forschung gegen eine Verbindung zwischen allen Fällen im Sinne eines ge-

meinsamen „Erregerstamms“.²⁰ Andererseits lässt sich eine Verbindung zwischen den Fällen trotz intensiver Suche nicht sicher ausschließen. Frühere Studien beschreiben mögliche Risiken durch allgmein-chirurgische Maßnahmen,²¹ Anstellung im Gesundheitswesen²² oder Arbeit in der Landwirtschaft.²³ Auch in Bezug darauf zeigten sich hier keine Auffälligkeiten. Die Latenz zwischen Exposition/Transmission und klinischem Onset der iCJK kann jedoch zwischen wenigen und bis nahezu 50 Jahren²⁴ betragen, was einerseits einen zeitlich nahen Onset gemeinsam exponierter Personen sehr unwahrscheinlich macht, aber andererseits auch die Identifikation eines ggf. vorhandenen gemeinsamen Risikofaktors extrem erschwert.

Zusammenfassend zeigten die durch das NRZ-TSE und die Behörden durchgeführten Untersuchun-

gen keine gemeinsamen Risikofaktoren bei den betroffenen Personen oder andere Anhaltspunkte für atypische Prionerkrankungen. In Anbetracht dessen gehen wir nach dem jetzigen Kenntnisstand von sporadischen Fällen der CJK aus. Die beobachtete Fallhäufung in den Landkreisen Esslingen, Reutlingen und Heilbronn stellt eine – soweit es nach heutigem Stand beurteilbar ist – räumlich und zeitlich begrenzte Anomalität dar. Eine fortgesetzt erhöhte Vigilanz in der Surveillance sowohl in der Region als auch bundesweit ist dennoch angezeigt. Die statistische Signifikanz im Sinne eines Raum-Zeit-Clusters sowie auch der mögliche Einfluss von bisher nicht untersuchten Umweltfaktoren sollen durch weitere epidemiologische Analysen geklärt werden.

Literatur

- 1 Zerr I., Ladogana A., Mead S., Hermann P., Forloni G., Appleby BS.: Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Feb 29;10(1):14. doi: 10.1038/s41572-024-00497-y.
- 2 Kobayashi A., Kitamoto T., Mizusawa H.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:207-218. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X.
- 3 Parchi P., de Boni L., Saverioni D., et al.: Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol*. 2012 Oct;124(4):517-29. doi: 10.1007/s00401-012-1002-8.
- 4 Uttley L., Carroll C., Wong R., Hilton D.A., Stevenson M.: Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- 5 Denouel A., Brandel J.P., Peckeu-Abboud L., et al.: Prospective 25-year surveillance of prion diseases in France, 1992 to 2016: a slow waning of epidemics and an increase in observed sporadic forms. *Euro Surveill*. 2023 Dec;28(50):2300101. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300101.
- 6 Hermann P., Laux M., Glatzel M., et al.: Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology*. 2018 Jul 24;91(4):e331-e338. doi: 10.1212/WNL.0000000000005860.
- 7 Hermann P., Böhnke J., Bunck T., et al. Effect of SARS-CoV-2 Incidence and Immunisation Rates on Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Incidence. *Neuroepidemiology*. 2024;58(1):64-69.
- 8 Moreno M.J., Escriche D., Romero J., et al.: Creutzfeldt-Jakob disease cluster in the health area of Meixoeiro Hospital. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan;127(1):38-45. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01678.x
- 9 Collins S., Boyd A., Fletcher A., et al.: Creutzfeldt-Jakob disease cluster in an Australian rural city. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):115-8. doi: 10.1002/ana.10224.
- 10 Klug G.M., Wand H., Boyd A., et al.: Enhanced geographically restricted surveillance simulates spora-

- dic Creutzfeldt-Jakob disease cluster. *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):493-501. doi: 10.1093/brain/awn303.
- 11 Hermann P., Appleby B., Brandel J.P., et al.: Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021;20:235-246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
- 12 Rhoads D.D., Wrona A., Foutz A., et al.: Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1017-e1026. doi: 10.1212/WNL.0000000000010086.
- 13 Hermann P., Schmitz M., Cramm M., et al.: Application of real-time quaking-induced conversion in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *J Neurol*. 2023;1-13. doi: 10.1007/s00415-022-11549-2.
- 14 Schmitz M., Cramm M., Llorens F., et al.: The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc*. 2016 Nov;11(11):2233-2242. doi: 10.1038/nprot.2016.120.
- 15 Bizzi A., Pascuzzo R., Blevins J., et al.: Subtype Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol*. 2021 Mar;89(3):560-572. doi: 10.1002/ana.25983.
- 16 Global Surveillance, diagnosis, and Therapy of Human Transmissible spongiform Encephalopathies: Report of WHO consultation, February 9-11, 1998, Geneva, Switzerland. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/65516>
- 17 Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsbl*. 55, 1244–1310 (2012). doi: 10.1007/s00103-012-1548-6
- 18 Denouel A., Brandel J.P., Seilhean D. et al.: The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: evidence from an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*; 2023. doi:10.1007/s10654-023-01004-5
- 19 Parchi P., Giese A., Capellari S., et al.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):224-33. doi: 10.1002/1531-8249(199908)46:2<224::AID-ANA12>3.0.CO;2-W.
- 20 Kobayashi A., Parchi P., Yamada M., Mohri S., Kitamoto T.: Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology*. 2016 Jun;36(3):305-10. doi: 10.1111/neup.12270.
- 21 Ward H.J., Everington D., Cousens S.N. et al.; Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2008; 63 347-354. doi: 10.1002/ana.21294.
- 22 Hermann P., Treig J., Unkel S., et al.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease among Physicians, Germany, 1993–2018. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26:1710-1719. doi: 10.3201/eid2608.191159.
- 23 Collins S., Law M.G., Fletcher A. et al.: Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet*. 1999; 353 693-697. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08138-0.
- 24 Ribeiro A.S., Wolf A.B., Leschek E.W., et al.: Cadaveric Human Growth Hormone-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease with Long Latency Period, United States. *Emerg Infect Dis*. 2025 Jun;31(6):1189-1192. doi: 10.3201/eid3106.241519.

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Dr. Peter Hermann | ^{a)} Stefan Goebel |
^{b)} Dr. Christiane Wagner-Wiening | ^{c)} Dr. Ruth Offergeld |
^{c)} Dr. Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer |
^{d)} Slava Alikevitch | ^{e)} Prof. Dr. Katharina Feil |
^{f)} Dr. Andreas Kohler | ^{g)} Dr. Jannis Maaß |
^{e)} PD Dr. Annerose Mengel | ^{h)} Prof. Dr. Matthias Reinhard | ^{c)} Katrin Rothe | ⁱ⁾ PD Dr. Michael Beekes |
^{b)} Stefan Brockmann | ^{a)} Prof. Dr. Inga Zerr
- ^{a)} Nationales Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen
^{b)} Ministerium für Soziales, Gesundheit und Integration Baden-Württemberg, Landesgesundheitsamt
^{c)} Robert Koch-Institut, Abt. für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet für HIV/AIDS und andere sexuell und durch Blut übertragbare Infektionen
^{d)} Klinik für Neurologie und Frührehabilitation, Kreiskliniken Reutlingen, Reutlingen
^{e)} Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Tübingen
^{f)} Klinik für Neurologie, Klinikum am Gesundbrunnen, SLK Kliniken, Heilbronn
^{g)} Klinik für Neurologie, Medius Klinik Kirchheim, Kirchheim unter Teck
^{h)} Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Klinikum Esslingen
ⁱ⁾ Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Fachgebiet Proteomik und Spektroskopie (ZBS 6)

Korrespondenz:

peter.hermann@med.uni-goettingen.de

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte in Bezug zu der vorliegenden Arbeit bestehen.

Vorgeschlagene Zitierweise

Hermann P, Goebel S, Wagner-Wiening C, Offergeld R, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Alikevitch S, Feil K, Kohler A, Maaß J, Mengel A, Reinhard M, Rothe K, Beekes M, Brockmann S, Zerr I: Untersuchung eines möglichen Raum-Zeit-Clusters des Auftretens der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch das NRZ für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien und den öffentlichen Gesundheitsdienst

Epid Bull 2025;37:4-12 | 10.25646/13334

Open access



[Creative Commons Namensnennung 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)