

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Zollern Alb Klinikum

Zentrum für Klinische Notfall- und Akutmedizin

**Häufigkeit eines positiven Nachweises von SARS-CoV-2  
bei Mitarbeitern des Krankenhauses – Ausgangswert und  
Änderung im Laufe der Epidemie/Pandemie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Sauter, Simon**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. O. Tschritter  
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Iftner

Tag der Disputation: 13.07.2023

*Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Coronaviren als Pandemieviren .....	1
1.2 Beginn der SARS-CoV-2 Pandemie.....	2
1.2.1 Situation in Deutschland .....	2
1.2.2 Situation im Zollernalbkreis.....	3
1.3 SARS-CoV-2.....	3
1.4 Infektiosität und Übertragungswege.....	5
1.4.1 Risikoeinschätzung des Robert Koch-Instituts für Kontaktpersonen. .....	7
1.5 COVID-19 .....	8
1.6 Beschäftigte im Gesundheitswesen als Risikogruppe.....	10
1.7 Möglichkeiten der Testung .....	11
1.7.1 PCR.....	11
1.7.2 Antikörper-Tests .....	12
1.8 Kinetik der Antikörperproduktion in der frühen Krankheitsphase .....	13
1.9 Zielsetzung der Arbeit .....	14
<b>2 Material und Methode .....</b>	<b>16</b>
2.1 Rekrutierung .....	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	16
2.2 Durchführung der Studie .....	17
2.3 Fragebogen.....	19
2.4 Nachweis der SARS-CoV-2-Antikörper.....	22
2.4.1 Kooperation mit dem ZakLab.....	22
2.4.2 ELISA allgemein .....	23
2.4.3 ELISA-Testkit von Virotech.....	24

2.4.3.1	Material .....	24
2.4.3.2	Durchführung des ELISA.....	25
2.4.3.2.1	Vorbereitung .....	26
2.4.3.2.2	Durchführung .....	26
2.4.3.2.3	Auswertung des ELISA.....	27
2.5	Statistische Auswertung.....	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1	Allgemeine Daten der Studienteilnehmer.....	30
3.1.1	Standort, Geschlecht und Alter der Teilnehmer .....	30
3.1.2	Berufsgruppen .....	31
3.1.3	Vorerkrankungen und Medikamente.....	34
3.2	Ergebnisse der Antikörperbestimmung .....	34
3.2.1	Ergebnisse des ersten Studienabschnitts.....	34
3.2.2	Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts.....	35
3.3	Prävalenz positiver Antikörperbefunde in der Studienpopulation .....	40
3.4	Symptome.....	44
3.5	Kontakte.....	47
3.6	PCR .....	49
3.7	Vergleich der Intensivstationen in Albstadt und Balingen.....	52
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1	Studiendesign und Verlauf der Pandemie 2020 .....	56
4.2	Seroprävalenz im nationalen Vergleich.....	57
4.3	Seroprävalenz im internationalen Vergleich.....	58
4.4	Berufsgruppen und Einsatzort.....	60
4.4.1	Vergleich der Berufsgruppen „ärztlicher Dienst“ und „Pflege“.....	60
4.4.2	Vergleich der patientennahen und patientenfernen Berufsgruppen.. .....	60

---

4.4.3	Vergleich der Intensivstationen in Albstadt und Balingen .....	61
4.5	Persönliche Risikofaktoren.....	64
4.6	Kontakte und Infektionsrisiko .....	65
4.7	Symptome.....	67
4.8	Diskrepanz zwischen PCR und Antikörperbefunden.....	69
4.9	Verlauf der Antikörper im dreimonatigen Beobachtungszeitraum .....	72
4.10	Fazit.....	74
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>112</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>113</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschnitt des Fragebogens zur Bestimmung des Einsatzortes .	20
Abbildung 2: Ausschnitt des Fragebogens zur Bestimmung der Kontaktart.....	21
Abbildung 3: Auswahl angegebener Berufsbezeichnungen zusammengefasst in Gruppen .....	33
Abbildung 4: Vorerkrankungen der Teilnehmer .....	34
Abbildung 5: Verteilung der Antikörperklassen von allen 140 positiven Teilnehmern .....	35
Abbildung 6: Entwicklung des Antikörpertestergebnisses zwischen der ersten und zweiten Testung, gruppiert nach den Ergebnissen der ersten Testung.....	38
Abbildung 7: Höhe der IgG-Spiegel der Gruppe 2 und 3 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung, mit Box-Diagramme und Mittelwertdiamant .....	39
Abbildung 8: Anteil positiver Antikörperbefunde in den Berufsgruppen.....	42
Abbildung 9: Symptome aller Teilnehmer innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Testung .....	45
Abbildung 10: Symptome der positiven Teilnehmer innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Testung .....	46
Abbildung 11: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde nach Anzahl der aufgetretenen Symptome .....	52
Abbildung 12: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde der Intensivstationen Albstadt und Balingen .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Standort, Geschlecht und Alter der Teilnehmer .....	30
Tabelle 2: Verteilung positiver Antikörperbefunde auf Geschlecht, Standort und Alter .....	40
Tabelle 3: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde nach Vorerkrankungen der Teilnehmer .....	43
Tabelle 4: Häufigkeit privater und beruflicher Kontakte zu erkrankten oder infizierten Personen und Anteil positiver Antikörperbefunde .....	48
Tabelle 5: Häufigkeit der Kontaktkategorien und Anteil positiver Antikörperbefunde .....	49
Tabelle 6: Häufigkeit eines positiven Antikörperbefundes bei Teilnehmern mit PCR.....	50
Tabelle 7: Kontaktkategorien der PCR-Subgruppe mit Antikörper- und PCR-Ergebnis .....	51
Tabelle 8: Vergleich der Kontaktarten der Teilnehmer der Intensivstationen ...	54



# 1 Einleitung

## 1.1 Coronaviren als Pandemieviren

Im November 2002 trat in China erstmals ein bis dahin unbekanntes Virus, das *severe acute respiratory syndrome coronavirus*, kurz SARS-CoV-1, auf. Im Laufe eines Jahres verbreitete sich das Virus in 29 Länder und infizierte ca. 8000 Personen, von denen 774 im Zuge der Infektion verstarben [1]. Fledermäuse gelten als die primäre Quelle des Virus, wahrscheinlich erfolgte die Übertragung auf den Menschen durch Kontakt zu Wildtieren [2]. Am 05. Juli 2003 erklärte die WHO, dass in Taiwan als letztem Gebiet die Infektionsketten gebrochen seien und es keine lokalen SARS-CoV-1-Ausbrüche mehr gebe; die Pandemie war erfolgreich eingedämmt [3].

Neun Jahre später tauchte mit MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) ein neues Coronavirus auf. Ähnlich wie SARS-CoV-1 kann MERS-CoV bei Menschen eine schwere Lungenentzündung verursachen, die letal enden kann [4]. Als Quelle von MERS-CoV gelten Dromedare, in deren Population MERS weit verbreitet ist [5]. Die WHO berichtet 2574 MERS-Infektionen seit 2012 [6], der Großteil der Infektionen betraf dabei Saudi-Arabien. Auch im Jahr 2021 traten noch vereinzelte Infektionen auf.

Mit SARS-CoV-1 und MERS gelang zwei Zoonosen aus der Gruppe der Coronaviren der Übertritt vom Tierreich auf den Menschen, die in der Lage waren, schwere Krankheiten auszulösen und sich schnell in der Bevölkerung zu verbreiten. Seit der SARS-CoV-1-Pandemie 2002/2003 wurde immer wieder vor neuen Pandemien mit Coronaviren gewarnt [7], das Robert Koch-Institut (RKI) führte bereits 2012 eine Risikoanalyse für den deutschen Bundestag durch, in der die Auswirkungen auf Deutschland bei einer Pandemie mit einem fiktiven SARS-ähnlichen Virus beschrieben wurden [8]. Das Center for Health Security der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore, USA, hielt noch im Oktober 2019 unter dem Namen „Event 201“ ein Planspiel ab, in dem eine weltweite Pandemie mit einem ebenfalls fiktiven zoonotischen SARS-ähnlichen Coronavirus simuliert wurde [9]. Ein ähnliches Szenario sollte einige Wochen später Realität werden.

## 1.2 Beginn der SARS-CoV-2 Pandemie

Im Dezember 2019 häuften sich in Wuhan in der chinesischen Provinz Hubei Fälle von Pneumonien unklaren Ursprungs, die World Health Organisation (WHO) berichtete davon erstmals am 5. Januar 2020 [10]. Bereits vier Tage später, am 9. Januar, teilte die WHO mit, dass es sich beim Auslöser der aufgetretenen Pneumonien um ein bis dahin unbekanntes Coronavirus handelt [11]. Dieses Virus breitete sich rasch innerhalb von China aus, wobei die meisten Infektionen weiterhin in der Provinz Hubei entdeckt wurden. Auch traten erste Infektionen außerhalb Chinas auf, die alle mit Reisen nach oder aus Wuhan in Zusammenhang gebracht werden konnten [12]. Am 30. Januar, als bereits 98 Fälle außerhalb Chinas in 18 Ländern bekannt waren, erklärte die WHO den Ausbruch von SARS-CoV-2 zu einem *public health emergency of international concern* (PHEIC) [13]. Weltweit stiegen im Februar 2020 die Fallzahlen an, und am 11. März stufte die WHO den Ausbruch als Pandemie ein [14].

### 1.2.1 Situation in Deutschland

In Deutschland wurde die erste Coronainfektion am 27. Januar nachgewiesen. Infiziert hatte sich die Person wenige Tage zuvor bei einem Meeting an einer aus Shanghai eingereisten Geschäftspartnerin. Im selben Cluster ereigneten sich noch drei weitere Infektionen [15]. Ausgelöst durch eine Karnevalsveranstaltung am 15. Februar 2020 ereignete sich in Gangelt im Kreis Heinsberg, Nordrhein-Westfalen, ein großer SARS-CoV-2-Ausbruch [16]. Am 01. März waren laut RKI 164 Infektionsfälle in Deutschland bekannt, die 7-Tage-Inzidenz lag bei 0,1 Fällen pro 100.000 Einwohner, jedoch nahm die Anzahl an Neuinfektionen rasant zu, die 7-Tage-Inzidenz erreichte ihren Höhepunkt am 03. April mit 44,6 Fällen pro 100.000 Einwohnern bei insgesamt 93.031 bestätigten Fällen. Im Laufe des April nahm die Inzidenz stetig ab und verblieb ab Mai 2020 unter 10, bis sie Ende August und im September erneut zunahm, um in der folgenden „zweiten Welle“ auf über 200 Fälle pro 100.000 Einwohner anzusteigen. Am 01. Mai 2020 meldete das RKI insgesamt 163.113 bekannte Infektionen, am 01. September

2020 nach konstanter Zunahme über vier Monate 245.824 Fälle, am 01. Oktober, zu Beginn der „zweiten Welle“, zeichnete sich schon eine stärkere Zunahme auf 296.702 Fälle ab [17].

### **1.2.2 Situation im Zollernalbkreis**

Das Zollernalb Klinikum mit seinen beiden Standorten Balingen und Albstadt liegt im Zollernalbkreis in Baden-Württemberg. Im Landkreis leben etwa 190.000 Menschen. Im Zollernalbkreis wurde die erste SARS-CoV-2-Infektion am 02.03.2020 bestätigt [17]. Mit 142,6 Fällen pro 100.000 Einwohner am 29.03. lag hier die höchste Inzidenz deutlich über der bis dahin höchsten Inzidenz für ganz Deutschland. Die Inzidenz sank im Zollernalbkreis auch langsamer als bundesweit. Laut den täglichen Situationsberichten des RKI lag der Zollernalbkreis am 20.04. bundesweit mit der Inzidenz auf Platz 10 (73 Fälle pro 100.000 Einwohner) [18] und blieb, bis auf drei Tage dazwischen, bis zum 09.05. unter den Top 10 der Landkreise mit der höchsten Inzidenz [19]. Erst am 16. Mai wurden weniger als 10 Fälle pro 100.000 Einwohner erreicht, zu diesem Zeitpunkt waren bereits insgesamt 1.173 Menschen des Kreises infiziert. Bis September stieg die Zahl der Infizierten ähnlich wie in ganz Deutschland langsam und konstant auf insgesamt 1.347 Fälle am 01.09. Die Inzidenz kletterte Ende August auf über 20 Fälle pro 100.000 Einwohner, sank im September kurzzeitig erneut unter fünf und stieg dann im Oktober im Zuge der „zweiten Welle“ wieder stark an, um im Dezember 2020 Werte über 200 zu erreichen [17].

## **1.3 SARS-CoV-2**

Bei SARS-CoV-2, kurz für *severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2*, handelt es sich um ein RNA-Virus aus der Unterfamilie der Orthocoronaviren. Innerhalb der Unterfamilie der Orthocoronaviren gibt es vier Gattungen: Alpha-, Beta-, Gamma- und Deltacoronaviren. Insgesamt sind zurzeit sieben

Coronaviren bekannt, die in der Lage sind, Menschen zu infizieren. Zu diesen sieben humanpathogenen Coronaviren zählen die bekannten Vertreter SARS-CoV-1, MERS-CoV und SARS-CoV-2, die zur Gattung der Betacoronaviren gehören [20], ebenso wie die Viren HCoV-OC43, HCoV-HKU1 (beide ebenfalls Teil der Gattung Betacoronaviren) sowie HCoV-229E und HCoV-NL63 aus der Gattung der Alphacoronaviren. Die vier Letztgenannten stellen dabei endemische Erkältungsviren dar, die einem saisonalen Auftreten mit einem Schwerpunkt in den Wintermonaten unterliegen und zusammen, je nach Quelle, zwischen 10-15% [21] oder 15-30% [22] der Erkältungskrankheiten auslösen. Zu den typischen Symptomen zählen Rhinitis, Pharyngitis, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen und Fieber [23], aber auch asymptomatische Krankheitsverläufe können vorkommen [24]; bei Kleinkindern, älteren Menschen oder Immunsupprimierten können außerdem schwere Krankheitsverläufe unter anderem mit Bronchiolitiden und Pneumonien auftreten [22].

Das Genom von SARS-CoV-2 besteht, wie bei allen Coronaviren, aus einzelsträngiger RNA (ssRNA). Die Länge des Genoms beträgt ca. 29.803 Nukleotide [25], außerdem befindet sich die RNA in positiver Polarität (5'→3'), also ist die Abfolge der Nukleotide der ssRNA von SARS-CoV-2 mit der später gebildeten mRNA identisch. Die RNA von SARS-CoV-2 enthält 11 Gene, von denen vier für Strukturproteine codieren [26]. Eines dieser Strukturproteine ist das Spike-Protein (S). Das Spike-Protein, ein Glykoprotein, besteht aus zwei Untereinheiten, der S1- und S2-Untereinheit. Die *receptor binding domain* (RBD) der S1-Untereinheit ist dabei für die Bindung zum *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) zuständig, welches sich in der Zellmembran der Wirtszelle befindet und SARS-CoV-2 als Rezeptor dient. Die S2-Untereinheit sorgt für die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran [27-29]. Weitere Bestandteile der Virusmembran sind das Hüllprotein (*envelope protein*) E und das Membran-Protein M. Das vierte Strukturprotein, das Nukleokapsid-Protein N, ist kein Teil der Virusmembran, sondern liegt im Inneren des Virions als Komplex mit dem Erbgut des Virus vor [26]. SARS-CoV-2 hat einen Durchmesser von etwa 80 bis 140 Nanometer [30]. Die in der Membran verankerten Spike-Proteine sind elektronenmikroskopisch

als bis zu 25 nm lange Fortsätze sichtbar, die aufgrund der Ähnlichkeit zur Sonnenkorona der Virusfamilie ihren Namen geben.

#### **1.4 Infektiosität und Übertragungswege**

Bei SARS-CoV-2 findet eine Übertragung von Mensch zu Mensch statt [31]. Obwohl zu Beginn der Pandemie noch unklar, stellte sich heraus, dass die Aufnahme virushaltiger Aerosole durch die Atemluft einen wichtigen Übertragungsweg der Infektion darstellt [32; 33]. Tröpfchen und Aerosole können durch Atmen, Sprechen, Singen, Husten oder Niesen entstehen. Größere Partikel >100 µm Durchmesser sinken dabei in einem Umkreis von ca. 0,5 bis 2 m um ihre Quelle zu Boden [34], jedoch können durch kräftiges Husten oder Niesen Gaswolken mit Partikeln unterschiedlichster Größe bis zu 6 bzw. 8 m weit geschleudert werden [35; 36]. Kleinere Partikel mit einem Durchmesser <100 µm fallen sehr langsam zu Boden. Dabei wird durch Verdunstung von Wasser die Masse der Partikel weiter verringert, und die so entstandenen Tröpfchenkerne oder Aerosole sinken nicht oder nur sehr langsam zu Boden und sind somit in der Lage, für längere Zeit in der Luft zu verbleiben und größere Distanzen zurückzulegen. SARS-CoV-2 ist dabei in der Lage, eine gewisse Zeit (ca. drei Stunden mit einer Halbwertszeit von einer Stunde [37]) in Aerosolen zu überleben und infektiös zu bleiben [38]. Dabei kommt es vor allem in geschlossenen Räumen mit schlechter Belüftung mit der Zeit zur Akkumulation von infektiösem Material in der Luft, was die Gefahr einer Infektion steigert. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass Infektionen im Freien eher selten auftreten [39].

Ein wichtiger Treiber der Pandemie sind sogenannte Superspreader-Events. Dabei steckt eine infizierte Person überdurchschnittlich viele andere Personen an. Für SARS-CoV-2 wurden schon zu Beginn der Pandemie solche Superspreader-Events berichtet, z.B. die Ansteckung von 53 Chorsängern einer Kirchengemeinde in Washington, USA im März 2020 [40] oder bei einer Faschingsveranstaltung im nordrhein-westfälischen Gangelt im Kreis Heinsberg am 15. Februar 2020 [16].

In Laborstudien wurde gezeigt, dass SARS-CoV-2 auf unterschiedlichen Oberflächen persistieren und eine gewisse Zeit lang infektiös bleiben kann. Dabei spielt sowohl das Material als auch die Beschaffenheit von Oberflächen eine wichtige Rolle. So überlebte SARS-CoV-2 länger auf glatten als auf rauen Oberflächen, und war bis zu 28 Tage bei 20°C auf Glas und Edelstahl nachweisbar, auf Baumwolle deutlich reduziert nur 14 Tage lang; eine Erhöhung der Temperatur auf 40°C reduzierte das Überleben auf unter 48 Stunden bei allen Oberflächen [41]. In einer anderen Studie wurden infektiöse Viren bis zu 72 Stunden auf Plastik nachgewiesen, und bis zu 48 Stunden auf Edelstahl [37]. Hier zeigen sich deutliche Unterschiede der Überlebenszeit von SARS-CoV-2 in der Literatur. Ob Ansteckungen über mit Virus kontaminierte Oberflächen einen relevanten Übertragungsweg darstellen, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Allerdings scheint dies im Vergleich zur Übertragung durch die Atemluft einen eher geringen Teil der Infektionen mit SARS-CoV-2 auszumachen [42].

Auch in Stuhlproben infizierter Personen wurde mittels PCR Virusmaterial festgestellt. Aufgrund der Expression von ACE2 in Zellen des Verdauungstraktes kann auch dort eine Infektion mit SARS-CoV-2 stattfinden. Es folgt eine Vermehrung der Viren in den infizierten Zellen und anschließend die Freisetzung in den Verdauungstrakt, was zum Nachweis des Virus im Stuhl führt [43]. Der Nachweis von Virusmaterial im Stuhl mittels PCR gelingt dabei häufig länger als der Nachweis aus dem Rachen der Patienten [44]. Es ist allerdings noch unklar, ob es sich dabei um infektiöse, vermehrungsfähige Viren handelt oder nur um Fragmente viraler RNA. So gelang es Wölfel et al. nicht, trotz hoher Konzentration von RNA in Stuhlproben infizierter Patienten, das Virus aus diesen Stuhlproben anzuzüchten [45].

Ein wichtiger Faktor für die starke Verbreitung von SARS-CoV-2 ist, dass Infektiosität bereits vor Auftreten der ersten Symptome besteht [46; 47]. He et al. beobachteten, dass infizierte Personen dabei bereits fünf bis sechs Tage vor Auftreten der ersten Symptome infektiös sein können, die höchste Infektiosität wird zwischen zwei Tagen vor und einem Tag nach Symptombeginn angenommen, die Rate an präsymptomatischen Infektionen wird mit 44% angegeben [48]. Ein ähnliches Bild ergaben Simulationen von Casey-Bryars et

al. auf Grundlage von 15 Veröffentlichungen. Dabei wurden präsymptomatische Infektionen für 46-69% der Fälle verantwortlich gemacht. Der Höhepunkt der Ansteckungen lag dabei 2,6 Tage vor bis 1,4 Tage nach Symptombeginn [49].

Auch Personen, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben, jedoch zu keinem Zeitpunkt Symptome entwickeln, können in der Lage sein, das Virus weiterzugeben. Welchen Anteil diese asymptomatischen Fälle an der Gesamtheit der infizierten Personen haben, ist noch nicht abschließend geklärt, mit vielen zum Teil stark voneinander abweichenden Angaben in der verfügbaren Literatur. Buitrago-Garcia et al. kommen nach Begutachtung von 7 Studien zu einem Anteil von 31% asymptomatischer Fälle [50], Oran et al. zu 40-45% (16 begutachtete Studien) [51], Syangtan et al. auf 48,2% (16 Studien) [52]. Nach Modellrechnungen von Johansson et al. gehen dabei insgesamt ca. 24% der Ansteckungen auf asymptomatisch Infizierte zurück [53].

#### **1.4.1 Risikoeinschätzung des Robert Koch-Instituts für Kontaktpersonen**

Zu Beginn der Pandemie in Deutschland entwickelte das Robert Koch-Institut (RKI) Falldefinitionen zu Identifizierung von Kontaktpersonen und zur Einschätzung des Infektionsrisikos. Dabei erfolgte eine Unterteilung in Kategorie 1 (höchstes Infektionsrisiko) und Kategorie 2 (infektionsrelevante Exposition). Kontakte mit höchstem Infektionsrisiko wurden definiert durch engen Kontakt unter 1,5 Metern über mehr als 15 Minuten ohne durchgehendes und korrektes Tragen eines Mund-Nasenschutzes (MNS) von Quellfall und Kontaktperson. Unter die infektionsrelevante Exposition fielen Kontakte unter 1,5 Metern Abstand aber mit einer Dauer von weniger als 15 Minuten, oder bei längerer Exposition mit durchgehendem und korrektem Tragen eines MNS sowohl des Quellfalls als auch der Kontaktperson [54]. Bei medizinischem Personal galt laut RKI, dass bei beruflichen Kontakten zu infizierten Patienten bei korrekter Anwendung von Schutzmasken die Voraussetzungen in eine Einteilung als Risikokontakt (sowohl Kategorie 1 oder 2) nicht erfüllt sind [55]. Bei der Frage, wann welche Masken indiziert sind, verweist das RKI auf eine Empfehlung der Bundesanstalt für

Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin [56]. Im Zuge des Auftretens neuer, noch infektiöserer Virusvarianten im Laufe der Pandemie änderte das RKI im Jahr 2021 die Falldefinitionen und fasste die bisherigen Kategorien 1 und 2 mit nun strengeren Vorgaben zur „engen Kontaktperson“ zusammen. Auch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin passte ihre Empfehlungen mit verschärften Vorgaben an die besser verfügbare Evidenz und die neuen Virusvarianten an.

## 1.5 COVID-19

COVID-19, kurz für *coronavirus disease 2019*, heißt die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöste Infektionskrankheit. Wie bereits unter *1.4 Infektiosität und Übertragungswege* beschrieben, bleibt ein nicht unerheblicher Anteil von 31-45% der Infizierten komplett ohne Symptome. Bei den restlichen Infizierten zeigt sich ein individuell sehr unterschiedlicher Verlauf von milden bis schweren Symptomen bis hin zum Tod der Patienten.

Die Inkubationszeit von COVID-19 beträgt laut einer Meta-Analyse von McAloon et al. im Mittel 5,8 Tage bei einem 95% Konfidenzintervall von 5,0 – 6,7 Tage [57]. Bei symptomatischen Fällen trat der Symptombeginn bei über 90% der Infizierten vor Tag 11 bis 14 nach Infektion auf [57-59].

Zu Beginn äußert sich COVID-19 in den meisten Fällen, ähnlich wie andere Erkältungskrankheiten, mit einer Infektion der oberen Atemwege, zu den häufigsten Symptomen zählen unter anderem Fieber und Husten [60]. Dies wird verursacht durch eine Infektion der ACE2-tragenden Zellen des Nasen-Rachenraums über die Inhalation infektiöser Partikel. Von dort aus kann sich die Infektion in die unteren Atemwege ausbreiten und eine Pneumonie auslösen [61]. Dyspnoe und Hypoxie können auftreten, wobei zu einem frühen Zeitpunkt eine „stille Hypoxämie“ ohne subjektive Atembeschwerden der Patienten bestehen kann [62]. Radiologisch finden sich auf der Lunge Milchglastrübungen bis hin zu Konsolidierungen, die eher peripher, bilateral und basal auftreten [63].



Histologisch kommt es zu diffusen Gewebeschäden in der Lunge, zur Ausbildung hyaliner Membranen in den Alveolen und zur Einwanderung von Leukozyten in das Lungengewebe, außerdem treten Endothelschäden und Mikrothromben auf [64]. Diese Schädigungen können in einem ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) münden; septischer Schock und Multiorganversagen können weitere tödliche Komplikationen darstellen [65]. SARS-CoV-2 kann neben der Lunge auch andere Organe schädigen. So sind Manifestationen der Nieren [66], des Herzens [67], der Leber [68], des Magen-Darm-Traktes [69] und der Gefäße [70] beschrieben, außerdem wirkt sich eine Infektion mit SARS-CoV-2 negativ auf das Gerinnungssystem aus [71].

Weitere häufig berichtete Symptome sind Geruchs- und Geschmacksstörungen. Moein et al. berichten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass bei 58% von 60 COVID-19-Patienten eine Anosmie vorliegt und es insgesamt bei 98% zu Einschränkungen der Riechfähigkeit kam. Jedoch bemerkten nur 29% der Patienten selbstständig eine Geruchsstörung bei sich [72]. Andere Studien, die auf die Befragung von Patienten zurückgreifen, kommen auf sehr unterschiedliche Anteile: von 33,9% [73] bis 65% [74] für Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen zu 68% Geruchs- und 71% Geschmacksstörungen [75]. Allen gemeinsam ist jedoch eine starke Assoziation dieser Symptomatik zu einer COVID-19-Erkrankung.

Es wurde beobachtet, dass Männer häufiger schwer an COVID-19 erkranken und eine schlechtere Prognose als Frauen haben [76], auch ein höheres Alter bei Infektion und Adipositas mit einem BMI >30 [77] gehen häufiger mit einem schweren Verlauf einher. Außerdem scheint es eine Korrelation zwischen der „viral load“, der Viruslast, also der Menge mittels PCR nachgewiesenen Virusmaterials mit der Schwere der Erkrankung zu geben [78]. Zheng et al. fanden, dass bei schwer erkrankten Patienten länger Virusmaterial in hoher Konzentration nachweisbar war (21 Tage, IQR 10-21) als bei milden Erkrankungen (14 Tage, IQR 10-21), außerdem blieb die Virenlast in der Gruppe der schweren Fälle über einen längeren Zeitraum hoch [79]. Ob es sich dabei um infektiöse Viren oder nur deren Bestandteile handelt, lässt sich jedoch mittels PCR nicht unterscheiden. Allerdings finden sich auch Studien, die zu

gegenteiligen Ergebnisse kommen, wie Argyropoulos et al., die eine höhere Virenlast bei milden Verläufen berichten und keine Korrelation zu Intensiveinweisung oder Mortalität feststellen können [80].

### **1.6 Beschäftigte im Gesundheitswesen als Risikogruppe**

Bereits in der SARS-CoV-1-Pandemie 2002/2003 zeigte sich, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen (englisch *health care worker*, kurz HCW), einem besonders hohen Erkrankungsrisiko im Vergleich zur normalen Bevölkerung unterliegen. Von den 8096 bestätigten SARS-CoV-1-Fälle entfielen 1706 (21,1%) auf HCW [1].

Durch ihre berufliche Tätigkeit sind HCW in besonderem Maße erkrankten Menschen ausgesetzt. Die Durchführung von pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen, bei denen Abstandsgebote nicht eingehalten werden können, gehen mit einem gesteigerten Infektionsrisiko einher [81]. Aufgrund ihrer Rolle in der Versorgung und Behandlung von Patienten ist es jedoch gerade in Zeiten einer Pandemie, in der mit einem besonders großen Patientenaufkommen zu rechnen ist, von außerordentlicher Wichtigkeit, dass HCW vor Infektionen geschützt sind, um krankheitsbedingte Arbeitsausfälle zu reduzieren und die Kapazitäten des Gesundheitssystems zu erhalten. Außerdem können durch infizierte HCW wiederum Patienten angesteckt werden. Zusätzlich zu den körperlichen Risiken einer Infektion sind HCW auch hohen psychischen Belastungen ausgesetzt. Neben dem erhöhten Arbeitsaufkommen stellen auch die Sorge einer Weiterverbreitung der Infektion auf Angehörige und Familienmitglieder eine Belastung dar, ebenso wie Todesfälle und schwere Erkrankungen bei Kollegen. Während der SARS-CoV-1-Pandemie waren bei HCW in Risikobereichen erhöhte Stresslevel nachweisbar, die noch ein Jahr später bestanden und mit erhöhten Scores für Depressionen, Angststörungen und posttraumatischer Belastungsstörung assoziiert waren [82].

Auch bei SARS-CoV-2 zeichnete sich früh ab, dass HCW erneut in besonderem Maße betroffen sein könnten [83]. Welcher Anteil aller SARS-CoV-2-Infektionen dabei auf HCW entfällt, wurde von Sahu et al. in einer Meta-Analyse von 11 Studien mit 10,1% angegeben [84], die zwischen den einzelnen Studien von 1,16% bis 29,94% reicht. Dies zeigt, dass HCW nach den bisherigen Daten auch in der SARS-CoV-2-Pandemie, ähnlich wie bei SARS-CoV-1 2002/2003, einen großen Teil der Infektionen ausmachen. Gómez-Ochoa et al. errechneten in ihrer Meta-Analyse von 46 Studien bis Juni 2020 eine Prävalenz von positiven SARS-CoV-2 PCR-Tests von ungefähr 11% bei HCW [85]. Obwohl in der Gruppe der HCW seltener schwere Verläufe und Todesfälle als in der Gesamtbevölkerung zu verzeichnen waren [84], zeigt dies, welchem Risiko und welcher Belastung die Beschäftigten im Gesundheitswesen ausgesetzt sind.

## 1.7 Möglichkeiten der Testung

### 1.7.1 PCR

Eine der wichtigsten Maßnahmen, um die Verbreitung von SARS-CoV-2 zu stoppen, ist eine zuverlässige Möglichkeit, die Infektion nachzuweisen. Dadurch können Infizierte erkannt, isoliert und Infektionsketten durchbrochen werden. Außerdem kann die Diagnose objektiv bestätigt werden. Als Goldstandard zur Diagnostik von SARS-CoV-2 hat sich weltweit der Nachweis mittels PCR (*polymerase chain reaction*) durchgesetzt.

Bereits im Januar wurde von Forschern der Charité ein Protokoll zum Nachweis von SARS-CoV-2 mittels PCR publiziert [86]. Dabei werden RNA-Sequenzen nachgewiesen, die im Genom von SARS-CoV-2 vorhanden sind, und zur besseren Verfügbarkeit von Positivkontrollen auch in SARS-CoV-1. Die RNA-Sequenzen finden sich jedoch nicht in endemischen Coronaviren und anderen Infektionserregern, um eine Unterscheidung zuzulassen. Dies führt zu einer Spezifität von 100% bei Corman et al. [86], mit wenigen schwachen falsch-positiven Ergebnissen, die nach erneuter Testung alle negativ ausfielen und auf falschen Umgang mit den verwendeten Chemikalien zurückgeführt wurde. Diese

hohe Spezifität ist jedoch notwendig, um bei der im Laufe der Pandemie durchgeführten Vielzahl an PCR-Tests nicht zu viele falsch-positive Ergebnisse zu erhalten.

Das Virusmaterial für die PCR wird dabei z.B. durch einen Abstrich aus dem Rachen, der Nase oder nach Bronchiallavage gewonnen. Dabei zeigen sich vor allem Sputum und Abstriche aus der Nase als zuverlässige Möglichkeiten zur Probengewinnung, bei schweren Verläufen, bei denen zum Teil über Abstriche kein Virus nachgewiesen werden kann, liefert dagegen die Bronchiallavage gute Ergebnisse [87]. Auch mit Blut- oder Stuhlproben kann eine PCR durchgeführt werden.

Die Sensitivität ist jedoch schwierig zu bestimmen. Die PCR-Methode ist stark Untersucherabhängig, z.B. kann ein falsch durchgeführter Abstrich auch bei infizierten Personen zu negativen Ergebnissen führen [88]. Auch der richtige Zeitpunkt spielt eine Rolle: Die Wahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Testergebnis nach einem Abstrich aus der Nase oder dem Rachen wurde von Kucirka et al. in einer Meta-Analyse berechnet. Erst drei Tage nach Symptombeginn war die Rate falsch-negativer Ergebnisse mit 20% am geringsten. Einen Tag vor Symptombeginn lag diese dagegen noch bei 67% [89]. Die Autoren raten deshalb dazu, bei klinischem Verdacht die Möglichkeit einer Infektion trotz negativem Test in Betracht zu ziehen.

### **1.7.2 Antikörper-Tests**

Bei SARS-CoV-1 war der Nachweis mittels PCR innerhalb der ersten zwei Wochen nach Krankheitsbeginn das diagnostische Mittel der Wahl. Mit abnehmender Wahrscheinlichkeit eines positiven PCR-Ergebnisses nach den ersten Krankheitswochen übernahm der Nachweis von SARS-CoV-1 Antikörpern die Rolle der zuverlässigsten Diagnostik, um eine Infektion zu einem späteren Zeitpunkt noch nachweisen zu können. Dabei erwies sich die ELISA-Methode (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) zur Bestimmung von SARS-CoV-1

Antikörpern als herausragend bezüglich Sensitivität, Spezifität und positiven und negativen Vorhersagewerten. Eine hohe Genauigkeit hatte auch die Bestimmung der virusneutralisierenden Aktivität im Serum, die jedoch im Vergleich zum ELISA aufwändig und teuer zu testen ist [90].

Für SARS-CoV-2 wurden zusätzlich zu PCR-Tests im Frühjahr 2020 auch Tests entwickelt, um SARS-CoV-2 Antikörper im Blut von Infizierten nachweisen zu können. Solche serologischen Tests können dabei als Zusatzdiagnostik die PCR bei symptomatischen Patienten ergänzen, sowie rückwirkend Aufschluss über eine möglicherweise stattgefundene Infektion geben [91]. Geeignete Antigene stellen dabei das Nukleokapsid-Protein (N-Protein), die *receptor-binding domain* RBD des Spike-Proteins (S-Protein), Teile des oder das Gesamte S-Protein sowie Lysate der kompletten Viren dar, wobei ELISAs zur Bestimmung von anti-N-, anti-RBD- und anti-S-Antikörper jeweils eine hohe Sensitivität und Spezifität erreichen können [92-94].

### **1.8 Kinetik der Antikörperproduktion in der frühen Krankheitsphase**

Bei Antikörpern oder Immunglobulinen handelt es sich um Proteine, die in der Lage sind, an ein bestimmtes Antigen zu binden. Sie werden von Plasmazellen sezerniert und sind Teil des humoralen und erworbenen Immunsystems. Antikörper treten beim Menschen in fünf verschiedenen Klassen auf: Immunglobulin A (kurz IgA), IgD, IgE, IgG und IgM. Bei den gängigen Antikörpertests gegen SARS-CoV-2 findet entweder ein Test von Gesamt-Antikörper gegen eines der Antigene Verwendung (ohne weitere Differenzierung der Klassen), ein Test auf entweder IgA, IgM oder IgG oder ein Test auf neutralisierende Antikörper (NABs). Neutralisierende Antikörper hemmen dabei die Vermehrung von SARS-CoV-2 in einem Plaque-Reduktion-Assay, werden aber primär nicht näher bezüglich ihrer Klasse oder ihres Antigens bestimmt. Anti-N-, anti-RBD- und anti-S-Antikörper zeigen jedoch eine gute Korrelation zur neutralisierenden Aktivität des Serums von Patienten [93; 95].

Erste Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind bei einigen wenigen Patienten bereits drei Tage nach Symptombeginn nachweisbar [96]. Zum Teil treten IgA- und IgM-Antikörper vor IgG-Antikörpern auf [97], zum Teil treten die drei Antikörperklassen simultan auf [45], und es wurde auch schon ein Auftreten von IgG vor IgM und IgA beobachtet [96]. Je nach Quelle tritt eine Serokonversion in der ersten Woche bei etwa der Hälfte der Patienten oder weniger ein [45; 98], innerhalb der zweiten Woche treten jedoch bei bis zu 100% der Patienten Antikörper auf [45; 99]. IgM und IgA erreichen die höchsten Level zwischen Woche 2 und 4 nach Symptombeginn und beginnen dann bereits abzufallen [99-101], während IgG noch bis zu sechs Wochen nach Symptombeginn ansteigen kann [101]. Anti-N- und anti-S-Antikörper folgen dabei einer ähnlichen Kinetik [95; 99]. Schwere Krankheitsverläufe sind häufig mit hohen Antikörperleveln assoziiert [95; 100; 102; 103].

Es werden jedoch auch Fälle berichtet, in denen eine Serokonversion verspätet oder gar nicht auftritt. Takeshita et al. berichten, dass in einer Gruppe von asymptomatisch Infizierten nur bei 12,5% SARS-CoV-2 Antikörper nachweisbar waren, bei Infizierten mit milden Symptomen jedoch bereits bei 76,5% [104]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Wellinghausen et al., die bei asymptomatisch Infizierten in 15,4% der Fälle SARS-CoV-2 IgG nachweisen konnten, in der Gruppe aller ambulanten COVID-19 Patienten waren diese bei 81,1% der Fälle zu finden [105]. Zu etwas höheren Raten an positiven Antikörpernachweisen kommen Cordova et al., die 57% der asymptomatisch Infizierten positiv auf IgG testen konnten [106].

## **1.9 Zielsetzung der Arbeit**

Als die Planung für diese Studie im März/April 2020 begann, waren bereits viele Corona-Patienten im Zollernalb Klinikum aufgenommen worden. Auch waren schon Fälle von infizierten Mitarbeitern bekannt. Ziel dieser Arbeit ist es, zu ermitteln, wie viele Mitarbeiter sich infiziert haben und Informationen darüber zu erhalten, welche Berufsgruppe und welcher Einsatzort innerhalb des Klinikums

einem besonderen Risiko ausgesetzt ist, sowie weitere Daten bezüglich der infizierten Mitarbeiter zu erhalten. Geplant war eine Quer- und Längsschnittstudie, in der die Teilnehmer initial auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 gescreent und drei Monate später erneut getestet werden. So sollten nach Bestimmung des Antikörperstatus zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie die Teilnehmer entdeckt werden, bei denen sich innerhalb des dreimonatigen Intervalls eine Infektion durch neu aufgetretene Antikörper zeigt. Mittels Fragebögen sollten zu beiden Zeitpunkten relevante Informationen der Teilnehmer erfragt werden, wie z.B. Einsatzort oder Berufsgruppe (siehe 2.3 *Fragebogen*). Da zum Zeitpunkt der Planung weder bekannt war, wie lange die rückblickend genannte „Erste Welle“ dauern und wie hoch die Patientenzahlen und die Belastung für das Gesundheitssystem ausfallen würde, sollte schnellstmöglich mit der Aufnahme von Teilnehmern in die Studie und dem Screening auf Antikörper begonnen werden. Eine positive Prüfung der Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät unter der Projektnummer 373/2020BO2.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Rekrutierung**

Um möglichst viele Mitarbeiter als Teilnehmer für die Studie zu gewinnen, wurde im Zollernalb Klinikum eine breit angelegte Informationskampagne gestartet. Über den hausinternen E-Mail-Verteiler wurden sämtliche E-Mail-Adressen des Klinikums mehrfach über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert. Außerdem wurde über die Pflegedirektionsleitung das Leitungspersonal der einzelnen Stationen informiert und gebeten, die Informationen zur Teilnahme an die Beschäftigten der jeweiligen Stationen weiterzugeben. Die größte Anzahl an Mitarbeitern wurde jedoch durch Gespräche innerhalb der Belegschaft auf die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie aufmerksam. Um an der Studie teilzunehmen, konnten die Mitarbeiter vorab über eine eigens hierfür eingerichtete E-Mail-Adresse einen Termin vereinbaren oder aber spontan vorbeikommen und ggf. verbunden mit etwas Wartezeit auch ohne Termin teilnehmen. Der Großteil der Mitarbeiter nahm diese Art der Teilnahme ohne Termin wahr, außerdem kamen die meisten innerhalb, zu Beginn oder am Ende ihrer Arbeitszeit.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine berufliche Anstellung am Zollernalb Klinikum. Es wurden jedoch auch Personen berücksichtigt, die zwar nicht direkt am Klinikum angestellt waren, jedoch ihre Tätigkeit ausschließlich oder größtenteils im Klinikum ausüben, wie z.B. das Reinigungspersonal. Des Weiteren wurde nur volljähriges sowie einwilligungsfähiges Personal rekrutiert. Außerdem wurden nur Personen zugelassen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie gesund waren und keine Anzeichen einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 oder andere Infektionen aufwiesen. Mitarbeiter, die sich bereits mit SARS-CoV-2 infiziert hatten, konnten nach Abklingen der Symptome und Aufhebung der behördlich angeordneten Quarantäne ebenfalls teilnehmen. Akut kranke Mitarbeiter, die an der Studie teilnehmen wollten, wurden abgewiesen und auf die vom Klinikum entworfenen,



von der Studie unabhängigen Verfahrenshinweise für erkrankte Mitarbeiter verwiesen.

## 2.2 Durchführung der Studie

Vor Aufnahme in die Studie wurden die interessierten Mitarbeiter persönlich über die Ziele der Studie sowie mögliche Risiken aufgeklärt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig erfolgt und jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden kann. Außerdem wurden die Mitarbeiter darüber informiert, welche Daten erhoben werden und welche Datenschutzbestimmungen gelten. Des Weiteren wurde erklärt, dass keine Daten an Dritte weitergegeben werden, vor allem nicht an die Pflegedirektion oder Personalabteilung. Die Mitarbeiter erhielten eine Kopie der Aufklärung und des Datenschutzmerkblatts für ihre persönlichen Unterlagen (siehe Anhang A) und erklärten sich nach erfolgter Aufklärung durch eine Unterschrift zur Teilnahme bereit. Die Teilnehmer wurden dann gebeten, einen Fragebogen auszufüllen (siehe 2.3 *Fragebogen*), um detaillierte Informationen für die Studie zu erhalten.

An die Aufklärung schloss sich eine Evaluation des Gesundheitszustandes der Teilnehmer an. Wie in 2.1.1 *Ein- und Ausschlusskriterien* beschrieben, sollten nur gesunde Mitarbeiter in die Studie aufgenommen werden, die zum Zeitpunkt der Teilnahme keine Symptome einer Infektion aufwiesen. Es wurde deshalb nachgefragt, ob sie sich gesund und zur Teilnahme bereit fühlen, außerdem wurde zur Objektivierung Temperatur, Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung gemessen. Daran schloss sich die Entnahme von 7,5 ml venösem Vollblut in eine Serum-Monovette an. Die Mitarbeiter wurden anonymisiert in die Studie aufgenommen. Dazu wurde jedem Mitarbeiter ein individueller Code aus Buchstaben und Zahlen zugewiesen. Die Blutproben, die den Teilnehmern abgenommen wurden, wurden nicht mit den Namen der Teilnehmer, sondern mit den anonymisierten Codes versehen. Somit war sichergestellt, dass nur das an der Studie beteiligte Personal die Ergebnisse der Antikörperanalyse den jeweiligen Teilnehmern zuordnen kann. Dieser Code wurde auch auf den

Fragebögen hinterlegt, um auch dort eine Anonymisierung zu ermöglichen. Zur Rückverfolgung der Ergebnisse wurde eine handschriftliche Liste mit den Namen der Teilnehmer und den zugehörigen Codes in einem Laborbuch erstellt. Die Aufnahme von Mitarbeitern in die Studie erfolgte über einen Zeitraum von ca. neun Wochen, beginnend am Mittwoch, 22.04.2020 bis zum Freitag, 19.06.2020.

Das Studiendesign sah eine zweite Blutentnahme ca. drei Monate nach der ersten Testung vor. Bei der Rekrutierung der Mitarbeiter wurden Kontaktdaten und E-Mail-Adressen der Teilnehmer notiert. Über diese Kontaktdaten wurden die Teilnehmer rechtzeitig über Terminbuchungsmöglichkeiten für den zweiten Studienabschnitt informiert. Da die Teilnehmer die Termine selbst buchen konnten, wurde der Abstand von drei Monaten zwischen den Blutentnahmen nicht immer exakt eingehalten und sowohl über- als auch unterschritten. Dies war der unerwartet hohen Teilnehmerzahl ebenso geschuldet wie der Tatsache, dass sie als Beschäftigte im Gesundheitswesen oft unregelmäßigen Arbeitszeiten und auch spontan wechselnden Diensten unterliegen. Bei diesem zweiten Termin erfolgte erneut eine Evaluation des aktuellen Gesundheitszustandes sowie eine venöse Blutentnahme von 7,5 ml in eine Serum-Monovette. Die Blutproben wurden wieder unter dem anonymisierten Code verarbeitet, der den Teilnehmern bei Aufnahme in die Studie zugeteilt worden war. Ebenso wurde den Teilnehmer erneut ein Fragebogen vorgelegt, um Informationen über den ca. dreimonatigen Zeitraum zwischen den zwei Blutentnahmen zu erfassen. Der Fragebogen glich dem der ersten Runde, allerdings wurden allgemeine Daten wie Geschlecht und Gewicht sowie die Vorerkrankungen und Medikation nicht erneut erhoben. Diese follow-up-Testungen lief über einen Zeitraum von acht Wochen, beginnend mit Dienstag, 04.08.2020, bis Donnerstag, 24.09.2020.

Sowohl in Balingen als auch in Albstadt wurden durch die Klinik Räumlichkeiten sowie Verbrauchsmaterial für die Blutentnahmen zur Verfügung gestellt. Da in den ersten Wochen der Studie pandemiebedingt einige Bereiche des Klinikums nicht voll arbeiteten und somit beim Personal einige Kapazitäten frei waren, wurden zwei Mitarbeiterinnen aus der Endoskopie in Balingen sowie eine

Mitarbeiterin vom Patientenmanagement Albstadt freigestellt, um abwechselnd bei der Durchführung der Studie Unterstützung zu leisten. Zu den Tätigkeiten dieser Mitarbeiterinnen im Rahmen der Studie zählten die Blutentnahme sowie die Erhebung der Vitalparameter bei den Probanden. Vor allem in den ersten Tagen war dies eine sehr große Hilfe, da der Andrang unter den Mitarbeitern groß war und somit eine schnellere Abwicklung möglich war. Nachdem die Zahl der Anmeldungen und die Anzahl an Mitarbeitern, die ohne Termin zur Teilnahme kamen, mit der Zeit abflachte, beendeten die drei Mitarbeiterinnen ihr Engagement in der Studie und kehrten in ihre ursprünglichen Arbeitsbereiche zurück.

Neben dem Autor dieser Arbeit übernahmen zwei Doktoranden der gleichen Arbeitsgruppe zu Beginn der Studie an einigen Tagen die Aufnahme der Probanden, außerdem nahmen 24 Mitarbeiter über einen Besuch beim Betriebsarzt an der Studie teil.

### **2.3 Fragebogen**

Um wichtige Daten über die Studienteilnehmer zu erlangen, wurde diesen bei der ersten Blutentnahme ein eigens für die Studie entworfener Fragebogen vorgelegt. Der Fragebogen ist in Anhang B einzusehen.

Im ersten Teil des Fragebogens wurde das Geschlecht, Alter, Gewicht sowie Körpergröße der Teilnehmer erfasst.

Im zweiten Teil wurden die Teilnehmer gebeten anzugeben, ob sie am Standort Balingen oder Albstadt aktiv sind, auf welcher Station sie arbeiten und welcher Berufsgruppe sie angehören. Um den Einsatzort noch besser eingrenzen zu können, wurde auf dem Fragebogen eine Reihe an Einsatzorten aufgelistet, und die Teilnehmer sollten durch Ankreuzen der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten „nie“, „wenige Tage“, „> eine Woche“ sowie „immer“ angeben, ob und wie lange sie in den letzten drei Monaten vor Aufnahme in die Studie an einem der Einsatzorte tätig waren (vgl. Abbildung 1). Die Auswahl an Einsatzorten umfasste: Intensivstation Albstadt, Intensivstation Balingen, Isolationsstation für

COVID-positive Fälle, Isolationsstation für COVID-Verdachtsfälle, Normalstation ohne COVID-19 Patienten, Decision Unit/ZNA, Ambulanzen (Radiologie, Funktionsdiagnostik etc.) sowie Bereiche ohne Patientenkontakt (Technik, Verwaltung, Labor etc.).

**d) Wurden Sie in den letzten 3 Monaten in einem der folgenden Bereiche eingesetzt?**

Intensivstation Albstadt	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Intensivstation Balingen	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Isolationsstation (für COVID-pos.)	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Isolationsstation (für V.a. COVID)	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Normalstation (für COVID-neg.)	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Decision Unit und/oder ZNA	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
Ambulanzen*	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer
ohne Patienten (Technik, Verw., Labor)	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> wenige Tage	<input type="checkbox"/> >1 Woche	<input type="checkbox"/> immer

\*auch Radiologie, Funktionsdiagnostik

Abbildung 1: Ausschnitt des Fragebogens zur Bestimmung des Einsatzortes

Im nächsten Abschnitt des Fragebogens wurden die Teilnehmer gefragt, ob bei ihnen schon ein PCR-Test auf Sars-CoV-2 erfolgte. Wurde dies mit Ja beantwortet, so sollte das Datum des letzten PCR-Tests angegeben werden, sowie ob mindestens ein Abstrich positiv ausgefallen war. Bei positivem Abstrich sollte auch das Datum des letzten positiven Tests angegeben werden. Darüber hinaus sollten die Teilnehmer mit positivem Abstrich noch angeben, welche Symptome in zeitlichem Zusammenhang zum positiven PCR-Test aufgetreten waren. Dazu wurde eine Liste mit erkältungs- und COVID-typischen Symptomen vorgelegt [107; 108], bei denen die Teilnehmer zutreffendes ankreuzen sollten. Zu den erfragten Symptomen zählen:

- Trockener Husten
- Schleimiger Husten
- Halsschmerzen
- Schwierigkeiten beim Atmen/Atemnot, Kurzatmigkeit
- Schmerzen beim Atmen
- Gliederschmerzen/Muskelschmerzen

- Kopfschmerzen
- Fieber
- Erschöpfung/Allgemeine Muskelschwäche
- Übelkeit/Erbrechen
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Geruchsstörungen
- Geschmacksstörungen

Im darauffolgenden Teil des Fragebogens wurden die Teilnehmer zu Kontakten zu COVID-19 Patienten befragt. Wurde ein Kontakt bestätigt, so sollten die Teilnehmer aus einer Liste mit verschiedenen Kontaktszenarien die zutreffenden auswählen. Diese orientieren sich an den vom RKI vorgeschlagenen Kontaktkategorien. Mehrfachnennungen waren möglich. Abbildung 2 zeigt die auszuwählenden Vorschläge aus dem Fragebogen.

- f) Hatten Sie Kontakt zu einem oder mehreren konkreten positiven Patienten oder einem Patienten, der sich im Verlauf als positiv herausgestellt hat?**
- Ja       Nein
- Wenn ja, war mindestens einer dieser Kontakte
- komplett ungeschützt: kein Mund-Nasenschutz, <2 m, >15 min (Pat. ohne Maske)
  - ungeschützt, aber <15 min (Patient ohne Maske)
  - nur Abstand >2 m, oder Patient immer mit Maske
  - nur mit Mund-Nasen-Schutz (auch Stoff, selbstgenäht, ...)
  - nur mit FFP1-Maske (normale Versorgung)
  - nur mit FFP1-Maske (bei spezifischen Maßnahmen an Atemwegen, wie Intubation, Bronchoskopie, Atemtherapie, NIV, Vernebler)
  - Nein (immer mind. FFP1, bzw. FFP2 bei spez. Maßnahmen)

Abbildung 2: Ausschnitt des Fragebogens zur Bestimmung der Kontaktart

Zusätzlich wurden die Teilnehmer gebeten, auch Kontakte zu bestätigten SARS-CoV-2 Fällen außerhalb der Arbeit im privaten Umfeld anzugeben. Außerdem sollten Symptome angegeben werden, die innerhalb von 14 Tagen nach einem Kontakt auftraten. Dazu wurden dieselben Symptome wie im Abschnitt zur PCR-Testung zum Ankreuzen angeboten.

Darüber hinaus wurden Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme der Teilnehmer abgefragt.

Im letzten Teil des Fragebogens wurden noch einmal unabhängig von PCR-Test oder Kontakten die Symptome der letzten drei Monate vor Teilnahme an der Studie erfasst. Dadurch sollten auch bei den Teilnehmern mögliche COVID-19 Symptome erfasst werden, die zuvor keinen oder einen negativen PCR-Test erhielten. Dazu wurde erneut die Liste mit den gleichen Symptomen wie im Abschnitt zur PCR-Testung zum Ankreuzen vorgelegt.

## **2.4 Nachweis der SARS-CoV-2-Antikörper**

### **2.4.1 Kooperation mit dem ZakLab**

Im Zuge der SARS-CoV-2 Pandemie, die sich im Frühjahr 2020 auch in Süddeutschland ausbreitete, mussten im Zollernalbkreis rasch Kapazitäten für die Durchführung großer Mengen an PCR-Tests bereitgestellt werden. Das Labor im Zollernalb Klinikum war dafür nicht ausgelegt. Ende März erhielt das veterinärmedizinische Labor ZakLab in Balingen-Endingen unter der Leitung von Frau Dr. Nicole Ettischer-Schmid eine Zulassung der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg zur Auswertung von PCR-Tests [109]. Dadurch konnten die PCR-Tests vor Ort im Zollernalbkreis bearbeitet werden, was eine schnelle Auswertung der Tests ermöglichte.

Die in dieser Studie vorgenommene Bestimmung der Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei Mitarbeitern des Zollernalb Klinikums erfolgte ebenfalls in Kooperation mit dem ZakLab. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie waren kommerziell erhältliche ELISA-Testkits auf dem Markt nur von zwei Herstellern erhältlich. Gemeinsam mit Frau Ettischer-Schmid entschieden wir uns für das Testkit der Firma Virotech Diagnostics GmbH, da bei diesem, im Gegensatz zum anderen verfügbaren Produkt, auf drei Antikörperklassen (IgA, IgM und IgG) getestet werden konnte. Die abgenommenen Blutproben wurden täglich dem ZakLab überstellt. Die Analyse der Proben erfolgte gemäß den Herstellerangaben durch Mitarbeiter des ZakLab.

### **2.4.2 ELISA allgemein**

Bei einem ELISA, kurz für *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, handelt es sich um ein Verfahren zum Nachweis verschiedener Antigene oder Antikörper mittels einer enzymatischen Farbreaktion [110].

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten ELISA-Testkit für SARS-CoV-2-IgG, -IgM und -IgA der Firma Virotech Diagnostics GmbH handelt es sich um einen indirekten ELISA, als Antigen dient das Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2, welches rekombinant hergestellt wird. Mit diesem Nukleokapsid-Protein wurden die Kavitäten der Mikrotiterplatten, in denen die enzymatische Farbreaktion stattfindet, beschichtet. Die Kavitäten werden dann mit der zu untersuchenden Substanz, im vorliegenden Fall mit Blutserum der Teilnehmer, befüllt. Befinden sich nun nach einer Infektion Antikörper gegen das Nukleokapsid-Protein im Serum eines Teilnehmers, so binden diese Antikörper nach Zugabe des Serums in die Kavitäten an das Antigen. Durch einen Waschvorgang wird sichergestellt, dass sich nur noch die an das Antigen gebundenen Antikörper in den Kavitäten befinden. Diese gebundenen Antikörper werden auch primäre Antikörper genannt. Um das Vorhandensein dieser primären Antikörper messbar zu machen, erfolgt nach dem Waschvorgang die Zugabe eines Enzym-gekoppelten Sekundärantikörpers, dem Konjugat. Diese, auch Detektionsantikörper genannten Enzym-gekoppelten Zweitantikörper sind in der Lage, an die Fc-Region der gebundenen Primärantikörper zu binden. Durch den Einsatz spezifischer Sekundärantikörper, die nur an eine bestimmte Antikörperklasse binden, können somit IgG-, IgM- oder IgA-Antikörper unabhängig voneinander nachgewiesen werden. Nach Zugabe der sekundären Antikörper erfolgt ein weiterer Waschvorgang, um nicht-gebundene sekundäre Antikörper aus den Kavitäten zu entfernen. Es folgt die Zugabe eines Farbstoffsubstrats, welches dann durch das am Sekundärantikörper gekoppelte Reporterenzym umgesetzt wird. Dadurch erhöht sich die Konzentration eines Farbstoffs, welche dann mittels Photometer gemessen werden kann. Als Reporterenzym wurde im verwendeten Testkit die Meerrettichperoxidase (HRP) verwendet, als Farbsubstrat diente 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB). Die Umsetzung des

Farbsubstrats wird durch Zugabe einer Säure nach einer vorgegebenen Zeitspanne gestoppt [111].

### 2.4.3 ELISA-Testkit von Virotech

#### 2.4.3.1 Material

<b>Kitinhalt VIROTECH SARS-CoV-2</b>
Mikrotiterplatte (MTP) 1x96 mit Antigen beschichtete, abbrechbare Kavitäten, lyophilisiert
negative Kontrolle / neg. Ctrl, Humanserum mit Proteinstabilisatoren und Konservierungsmittel, gebrauchsfertig
Calibrator Kontrolle / Calibrator Ctrl, Humanserum mit Proteinstabilisatoren und Konservierungsmittel, gebrauchsfertig
positive Kontrolle / pos. Ctrl, Humanserum mit Proteinstabilisatoren und Konservierungsmittel, gebrauchsfertig
PBS-Verdünnungspuffer (blau), mit Konservierungsmittel und Tween 20, gebrauchsfertig / pH 7,2
PBS-Waschlösung, 20x konzentriert, mit Konservierungsmittel und Tween 20 / pH 7,2
Konjugat (anti-human), mit Proteinstabilisatoren und Konservierungsmittel, gebrauchsfertig
TMB-Substrat (3,3',5,5' Tetramethylbenzidin), gebrauchsfertig / pH 5-5,1
Citrat Stopplösung, enthält ein Säuregemisch, gebrauchsfertig / pH <1,2 (20°C)
RF-SorboTech - Anti-human IgG (Schaf), <0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel
ELISA Kurzanleitung, Gefahrenhinweise ELISA, Abarbeitungsschema Qualitätskontroll-Zertifikat mit Angaben des Zielwerts
CD: Gebrauchsanweisung in Deutsch und Fremdsprachen, Sicherheitsdatenblatt



Gerät	Hersteller
Brutschrank 37° New Brunswick™ Galaxy® 170 S	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
ErgoOne® Multi-Channel Pipettes 8x	STARLAB International, Hamburg, Deutschland
HydroFlex™ microplate washer	Tecan, Männedorf, Schweiz
SpectraMax® 340	Molecular Devices, San Jose, CA, USA
Soft Max® – Pro v5.1	Molecular Devices, San Jose, CA, USA
Zentrifuge Thermo Scientific™ SL 40	Thermo Fisher Scientific, Lagenselbold, Deutschland
1-Kanal-Pipette Research® plus 10, 100 und 1000 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Verbrauchsmaterial	Hersteller
Adhesive PCR Foil Seal	Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Deep well plates 1,2 ml	Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Einweg-Pipettenspitzen 10, 100 und 1250 µl	Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Reaktionsgefäß 1,5 ml	Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Schutzhandschuhe Micro-Touch®	Ansell, Yarra City, Australien

#### 2.4.3.2 Durchführung des ELISA

Die im Folgenden beschriebenen Arbeitsschritte zur Durchführung des ELISA entsprechen den Herstellerangaben und sind der von Virotech zur Verfügung gestellten Gebrauchsanweisung entnommen.

#### *2.4.3.2.1 Vorbereitung*

Das im Kit enthaltene PBS-Waschlösungskonzentrat mit 0,05% Tween 20 wurde mit destilliertem Wasser auf eine Verdünnung von 1:20 gebracht. Dazu wurden die 50 ml PBS-Waschlösungskonzentrat mit 0,05% Tween 20 mit 950 ml destilliertem Wasser auf einen Liter aufgefüllt. Um die Blutseren der Teilnehmer verwenden zu können, mussten diese verdünnt werden. Zur Bestimmung der IgG- und IgA-Antikörper wurden 10 µl des Teilnehmerserum mit 10 ml PBS-Verdünnungspuffer mit 0,05% Tween 20 gemischt (Verdünnung 1:101). Dieses Serum-Verdünnungspuffer-Gemisch wurde als Teilnehmerprobe im weiteren Verlauf der Analyse verwendet. Da hohe IgG-Titer sowie Rheumafaktoren den Nachweis von IgM-Antikörpern behindern, war im Vergleich zur Bestimmung von IgG- und IgA-Antikörpern bei der Bestimmung der IgM-Antikörper ein zusätzlicher Schritt notwendig. Dazu mussten die Teilnehmerseren mit RF-SorboTech zur Vorabsorption gemischt werden, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Bei RF-SorboTech handelte es sich um einen Anti-human-IgG-Antikörper vom Schaf. Das im Kit enthaltene RF-SorboTech wurde mit PBS-Verdünnungspuffer 1:10 verdünnt. Das Teilnehmerserum wurde dann bei einer Verdünnung von 1:101 mit diesem RF-SorboTech-Verdünnungspuffer-Ansatz gemischt und anschließend für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde diese Probe als Teilnehmerprobe analog zum Serum-Verdünnungspuffer-Gemisch für die Bestimmung der IgG- und IgA-Antikörper im weiteren Verlauf der Analyse verwendet.

#### *2.4.3.2.2 Durchführung*

Im Virotech ELISA-Testkit für die Bestimmung von IgG-, IgM- und IgA-Antikörper kommen mit rekombinantem Nukleokapsid-Protein beschichtete Mikrotiterplatten zur Anwendung. Zwei Kavitäten der Mikrotiterplatte wurden mit je 100 µl des Verdünnungspuffers befüllt, um später bei der Messung der Optischen Dichte (OD) den Leerwert zu erhalten. Außerdem wurden zwei weitere Kavitäten mit je 100 µl der negativen Kontrolle, zwei Kavitäten mit je 100 µl der positiven Kontrolle und zwei Kavitäten mit je 100 µl der Calibrator Kontrolle befüllt. Von bereits vorbereiteten Verdünnungen der Blutseren der Teilnehmer wurden pro

Teilnehmer je 100 µl in zwei Kavitäten gefüllt. Anschließend erfolgte nach Abdeckung der Mikrotiterplatte eine Inkubation bei 37°C für 30 Minuten. Nach Ablauf der 30 Minuten wurde die Inkubation durch Auswaschen der Kavitäten beendet. Dazu wurden die Kavitäten vier Mal mit 350-400 µl der verdünnten PBS-Waschlösung gefüllt und wieder entleert. Um nach der letzten Entleerung die verdünnte PBS-Waschlösung restlos aus den Kavitäten zu entfernen, wurden die Mikrotiterplatten auf eine Zellstoffunterlage ausgeklopft. Es folgte die Zugabe von je 100 µl Konjugats in alle Kavitäten, welche abgedeckt bei 37°C für 30 Minuten inkubiert wurden. Die Inkubation wurde mit erneutem viermaligem Auswaschen der Kavitäten mit verdünnter PBS-Waschlösung beendet. Danach wurden je 100 µl des TMB-Substrats in alle Kavitäten gegeben, und wiederum für 30 Minuten abgedeckt bei 37°C inkubiert. Dabei war die Mikrotiterplatte dunkel zu stellen. Nach Ablauf der 30 Minuten wurde durch Zugabe von je 50 µl Citrat-Stopplösung in alle Kavitäten die enzymatische Umwandlung des Farbstoffes gestoppt. Um eine vollständige Durchmischung zu erhalten, wurde die Mikrotiterplatte angetippt, bis sich eine einheitlich gelbe Farbe einstellte. Anschließend wurde mit einem Photometer bei 450/620nm die Extinktion bestimmt, wobei die Extinktion des Leerwerts von der Extinktion der restlichen Kavitäten abgezogen wurde.

#### *2.4.3.2.3 Auswertung des ELISA*

Da ein Doppelansatz durchgeführt wurde und dafür Leerwert, Positiv- und Negativkontrolle, die Calibrator Kontrolle sowie die Proben der Teilnehmer jeweils in zwei Kavitäten gefüllt wurden, erhält man für jede Probe auch zwei Werte für die Optische Dichte, aus welchen dann der Mittelwert berechnet und weiterverwendet wird. Jedem Testkit lag ein Qualitätskontroll-Zertifikat bei, welches Vorgaben für die Optische Dichte von Leerwert, positiver, negativer und Calibrator Kontrolle enthält. Diese Vorgaben mussten eingehalten werden, ansonsten musste der Test wiederholt werden. Zur Auswertung des ELISA musste die Optische Dichte in Virotech Einheiten (VE) umgerechnet werden. Dafür wurde zuerst die Optische Dichte des Leerwerts von den Werten der Optischen Dichte der restlichen Messungen abgezogen. Anschließend wurde der Cut-off-Wert bestimmt. Dieser berechnete sich aus der Multiplikation der

Optischen Dichte der Calibrator Kontrolle mit dem Korrekturfaktor (Formel 1). Der Korrekturfaktor ist abhängig von der jeweiligen Charge des Testkits und im Qualitätskontroll-Zertifikat hinterlegt.

Formel 1: Berechnung des Cut-off-Wertes

$$\text{Cut-off-Wert} = \text{OD Calibrator Kontrolle} \times \text{Korrekturfaktor}$$

Die Virotech Einheit (VE) der positiven Kontrolle berechnete sich dann aus dem Quotienten der Optischen Dichte der positiven Kontrolle und dem Cut-off-Wert mal Zehn (Formel 2).

Formel 2: Berechnung der positiven Kontrolle in VE

$$VE (\text{positive Kontrolle}) = \frac{OD (\text{positive Kontrolle})}{\text{Cut-off-Wert}} \times 10$$

Der Bereich, in dem der VE-Wert der positiven Kontrolle liegen muss, befindet sich im Qualitätskontroll-Zertifikat des Testkits. Lag der ermittelte Wert außerhalb des Bereichs, musste der Test wiederholt werden. Analog zur Berechnung des VE-Werts der positiven Kontrolle erfolgte die Berechnung der VE-Werte der Proben der Teilnehmer (Formel 3).

Formel 3: Berechnung der VE der Teilnehmerseren

$$VE (\text{Teilnehmerserum}) = \frac{OD (\text{positive Kontrolle})}{\text{Cut-off-Wert}} \times 10$$

Bei einem VE-Wert größer 11 galt der Test als positiv, bei Werten zwischen 9 und 11 als grenzwertig, und bei VE-Werten kleiner 9 als negativ.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in einer mit Microsoft Access erstellten Datenbank gespeichert. Die statische Auswertung erfolgte durch das Statistikprogramm JMP 15 der Firma SAS Institute. Eine statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Johann Jacoby vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie. Nominale Daten wurden mit Anzahl und Prozent angegeben, stetige

Daten als Zahl, Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum. Zur Überprüfung von statistischer Signifikanz wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt und bei mehrfacher Testung mittels Bonferroni-Methode korrigiert. Nominale Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde zur Überprüfung gepaarter Stichproben verwendet. Zur Analyse von Beziehungen verschiedener Daten wurde eine nominal logistische Regression durchgeführt. Alle verwendeten Grafiken wurden selbst erstellt, unter Zuhilfenahme der Programme Microsoft Excel, Microsoft Power Point sowie JMP 15.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten der Studienteilnehmer

##### 3.1.1 Standort, Geschlecht und Alter der Teilnehmer

Im Zeitraum vom 22.04. – 19.06.2020 konnten 835 Mitarbeiter des Zollernalb Klinikums als Teilnehmer für die Studie gewonnen werden.

Am Standort Balingen nahmen 465 Mitarbeiter teil (55,7% aller Teilnehmer), in Albstadt waren es 304 (36,4%) (vgl. Tabelle 1). Mit 79,9% (n=667) nahmen erwartungsgemäß mehr Frauen an der Studie teil als Männer (20,1%, n=168). Die Altersklasse der 50-59-Jährigen macht mit 284 (34%) Teilnehmern die größte Gruppe aus, in der Altersklasse 60-68 Jahre befinden sich mit 80 Mitarbeiter (9,6%) am wenigsten Teilnehmer. Die älteste Person, die erfasst wurde, war 68 Jahre alt. Der Median der Altersverteilung lag bei 46 Jahren, mit einem unteren Quartil von 32 Jahren und einem oberen Quartil von 55 Jahren.

Tabelle 1: Standort, Geschlecht und Alter der Teilnehmer

	Alle Teilnehmer n=835
<b>Standort</b>	
Albstadt	304 (36,4%)
Balingen	465 (55,7%)
Standortübergreifend	66 (7,9%)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	168 (20,1%)
Weiblich	667 (79,9%)
<b>Alter</b>	
	46 (32-55)
18-29	162 (19,4%)
30-39	136 (16,3%)
40-49	173 (20,7%)
50-59	284 (34%)
60-68	80 (9,6%)

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) sowie Median (Q1-Q3) dargestellt

### **3.1.2 Berufsgruppen**

Mit Hilfe des Fragebogens wurden die Berufe der Teilnehmer erfragt. Die Erhebung ergab insgesamt 88 verschiedene Berufsbezeichnungen. Eine Auflistung aller angegebenen Berufsbezeichnungen findet sich in Anhang C. Zur einfacheren Darstellung und Verarbeitung der Daten wurden die Berufe in Berufsgruppen zusammengefasst. Dabei wurde auf eine Vergleichbarkeit der Tätigkeiten innerhalb der Gruppen geachtet. In Abbildung 3 sind die Gruppen sowie eine Auswahl der darunter zusammengefassten Berufsbezeichnungen abgebildet.

Die größte Berufsgruppe macht mit 379 Teilnehmern (45,5%) die Gruppe der Pflege aus. Darunter fallen die klassischen Pflegeberufe wie Gesundheits- und Krankenpflege (GuK) und Gesundheits- und Kinderkrankenpflege sowie Medizinische Fachangestellte, Pflegehilfen/Stationshilfen, Stationssekretärinnen, FSJler sowie Arztassistentinnen, die auf den Stationen sowie der Notaufnahme die Pflege übernehmen und somit engen Kontakt zu den Patientinnen und Patienten haben. Engen Kontakt zu Patienten haben auch die Teilnehmer, die in die Gruppe der Funktionsdienste (13,3%, n=111) fallen. Diese zeichnen sich durch patientennahe Tätigkeiten aus, die jedoch außerhalb der Stationsarbeit stattfindet. Darunter fallen unter anderem die Beschäftigten der Bereiche Endoskopie, Sono- und Echographie und Herzkatheterlabor, die sich größtenteils aus Gesundheits- und Krankenpflegerinnen und medizinischen Fachangestellten zusammensetzen. Auch die Beschäftigten der radiologischen Abteilungen und das OP-Personal finden sich in dieser Gruppe, ebenso wie Hebammen und die Beschäftigten der Ergo-, Physio- und Logopädie. Mit 17,8% (n=148) der Teilnehmer umfasst die Gruppe „Ärztlicher Dienst“ alle Ärzte sowie Personal mit vergleichbarer Tätigkeit wie Physician Assistant, Famulanten und PJler. In der Gruppe „Verwaltung“ (10,4%, n=87) wurden diejenigen Arbeitsbereiche zusammengefasst, die während ihrer Arbeit keinen Patientenkontakt haben und deren Arbeitsplätze räumlich von den Stationen und Patientenbereichen getrennt sind. Darunter fallen unter anderem die Geschäftsführung, die Personal- und Finanzabteilungen, Controlling und Qualitätsmanagement, Schreibdienst und Archiv, Einkauf und Logistik, aber auch

die Angestellten der Apotheke. In einem komplexen Arbeitsumfeld wie einem Krankenhaus sind des Weiteren viele Menschen angestellt, deren Arbeit nicht zu den bisherigen Kategorien Ärztlicher Dienst, Pflege, Funktionsdienste oder Verwaltung passt. Unter „Sonstiges“ (13%, n=108) finden sich Berufe wie Laborpersonal, Klinikseelsorge oder Psychoonkologie, die zwar gelegentlich Patientenkontakt haben, jedoch nicht in dem Umfang und der Intensität, wie dies in den Pflegeberufen oder bei den Mitarbeitern in der Gruppe „Funktionsdienste“ passiert. Außerdem wurden Berufe dazugezählt, die zwar keinen direkten Patientenkontakt aufweisen, aber aufgrund ihrer Tätigkeit auch regelmäßig auf Stationen unterwegs sind, wie Reinigungskräfte, Technik und IT oder Sterilisationsassistenten.



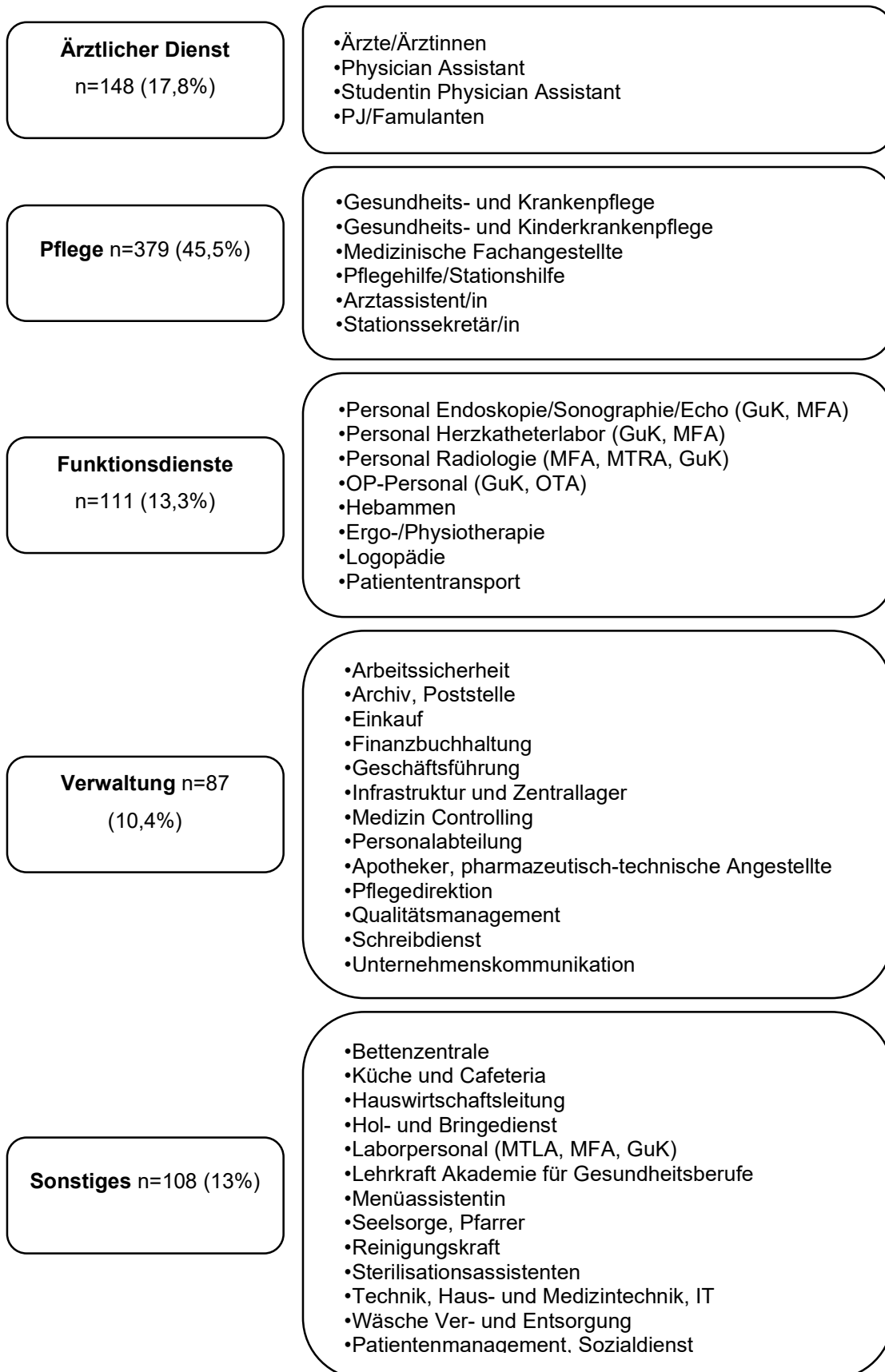


Abbildung 3: Auswahl angegebener Berufsbezeichnungen zusammengefasst in Gruppen

### 3.1.3 Vorerkrankungen und Medikamente

Mittels Fragebogen wurden bestehende Krankheiten der Teilnehmer abgefragt. Mit einer Häufigkeit von 18,2% (n=152) litten die Teilnehmer am häufigsten an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (vgl. Abbildung 4), unter denen die arterielle Hypertonie mit 13,9% (n=116) am verbreitetsten war. Erkrankungen der Lunge mit 9,8% (n=82), darunter insbesondere Asthma bronchiale mit 6,2% (n=52) sowie Hypothyreose (10,5%, n=88) waren weiterhin verbreitete Krankheiten. 308 Teilnehmer (36,8%) gaben an, aktuell zu Rauchen oder schon einmal geraucht zu haben, mit 8 angegebenen pack years im Median (IQR 3-18). 43,3% (n=362) der Teilnehmer gaben an, aktuell eine Dauermedikation einzunehmen.

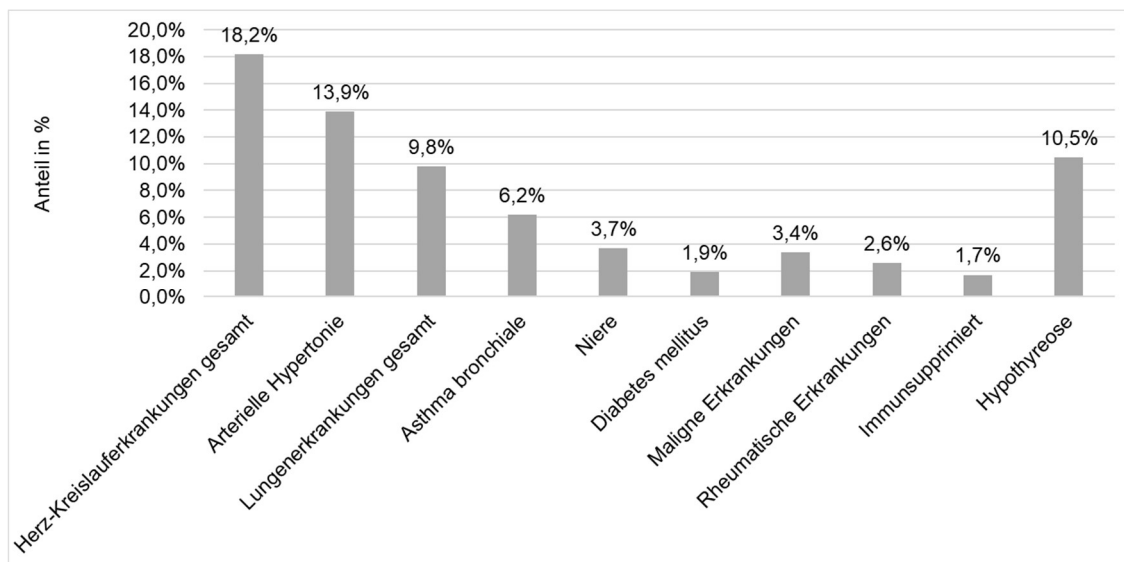


Abbildung 4: Vorerkrankungen der Teilnehmer

## 3.2 Ergebnisse der Antikörperbestimmung

### 3.2.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnitts

Mit dem Virotech SARS-CoV-2 ELISA wurde das Vorliegen von anti-N-IgG, -IgM und -IgA Antikörper gegen SARS-CoV-2 untersucht. In der Studienpopulation war nach der ersten Blutentnahme bei 140 Teilnehmern (16,8% [14,4-19,4] 95% KI) ein positiver Antikörperbefund nachzuweisen. Dabei galt ein Teilnehmer als

positiv, sobald einer der drei Antikörper IgG, IgM oder IgA einen positiven Befund lieferte. Für alle verwendeten Auswertungen gilt, wenn nicht anders angegeben, dass grenzwertige Befunde als negativ gewertet wurden. Insgesamt fanden sich bei 110 Teilnehmern positive IgG-Antikörper (13,2% [11,1-15,6] 95% KI), entweder isoliert oder in Kombination mit IgM und/oder IgA, was 78,6% der positiv getesteten Teilnehmern entspricht (vgl. Abbildung 5). Positive IgG-Antikörper ohne IgM und IgA traten bei 65 der positiven Teilnehmer (46,4%) auf und waren somit der häufigste Befund, gefolgt von IgG in Kombination mit IgM (23,6%, n=33).

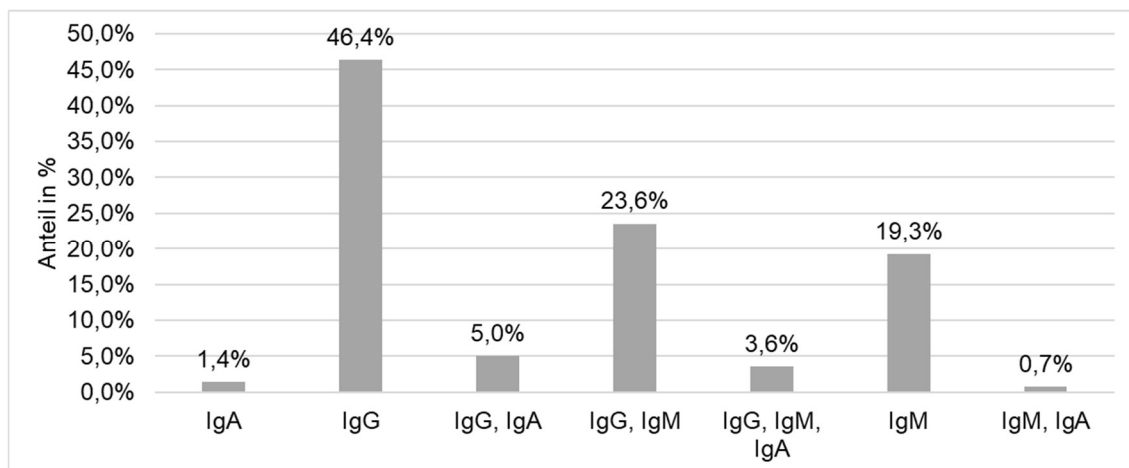


Abbildung 5: Verteilung der Antikörperklassen von allen 140 positiven Teilnehmern

### 3.2.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts

Dem Studiendesign folgend wurden die Teilnehmer nach ca. 3 Monaten zu einer erneuten Bestimmung des Antikörperstatus gebeten. Von 835 Teilnehmern der ersten Runde kamen 678 zur zweiten Blutentnahme. Der Abstand der Blutentnahmen lag im Median bei 99 Tagen (IQR 92-111). Zu den 140 Teilnehmern mit positivem Antikörperbefund der ersten Runde (siehe 3.2.1 *Ergebnisse des ersten Studienabschnitts*) kamen innerhalb der drei Monate lediglich fünf neue positive Befunde dazu, zwei Teilnehmer mit positiven IgG-

Antikörpern, zwei Teilnehmer mit positiven IgM-Antikörpern sowie ein Teilnehmer mit positiven IgA-Antikörpern.

Von den 140 positiven Teilnehmern der ersten Runde kamen 123 zur zweiten Blutentnahme, weshalb für 17 in der ersten Runde positive Teilnehmer keine follow-up-Daten vorliegen. Diese 17 Teilnehmer wurden von den folgenden Auswertungen ausgeschlossen. Insgesamt waren von den 123 Teilnehmern der ersten Runde mit positivem Antikörperbefund nach ca. drei Monaten noch 75 (61%) positiv. Von den 123 Teilnehmern waren bei 96 in der ersten Runde positive IgG-Antikörper zu finden, sowohl isoliert als auch in Kombination mit IgM und/oder IgA. Diese IgG-Antikörper blieben auch bei der zweiten Blutentnahme nach ca. drei Monaten bei 64 (66,7%) Teilnehmern positiv. Der Median der IgG-Spiegel der Teilnehmer, bei denen in der ersten Runde positive IgG-Antikörper nachweisbar waren (n=96), lag bei 24,1 VE (IQR 17,5 – 30,3). Nach ca. drei Monaten war der Median derselben Teilnehmer auf 15,7 VE (IQR 9,2 – 24,5) abgesunken. Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergibt sich ein  $p < 0,0001$ , die Teilnehmer hatten also bei der zweiten Blutentnahme signifikant geringere IgG-Spiegel. Teilt man diese Gruppe noch weiter auf in Teilnehmer, die bei der zweiten Blutentnahme nach wie vor positiv auf IgG getestet wurden (n=64) und in diejenigen, die ihre IgG-Antikörper verloren haben (n=32), so zeigt sich in der Gruppe mit erhaltenen IgG initial ein höherer Median der IgG-Spiegel (27,6 VE, IQR 22,7 – 32,3) im Vergleich zu den IgG-Verlierern (17,9 VE, IQR 15,8 - 22). In beiden Gruppen fallen die IgG-Spiegel jedoch signifikant in der zweiten Blutentnahme ab: bei erhaltenem IgG auf 21,4 VE (IQR 15,6 – 28,6,  $p=0,0015$ ), bei IgG Verlust auf 8,2 VE (IQR 6,3 – 9,2,  $p < 0,0001$ ).

Waren bei der ersten Blutentnahme nur IgG-Antikörper nachweisbar (n=55), so blieben diese bei 61,8% (n=34) erhalten, wohingegen bei den restlichen 38,2% (n=21) keine Antikörper mehr nachweisbar waren.

Bei den Teilnehmern mit positiven IgG-Antikörpern in Kombination mit positiven IgM (n=31) waren bei 58,1% (n=18) bei der zweiten Blutentnahme weiterhin positive IgG-Antikörper messbar, jedoch keine IgM-Antikörper mehr. Dabei blieben 9,7% (n=3) positiv sowohl für IgG- als auch IgM-Antikörper, wohingegen 29% (n=9) bei der zweiten Blutentnahme negativ für alle Antikörper waren und

somit die bei der ersten Blutentnahme positiven IgG- und IgM-Antikörper innerhalb der drei Monate zwischen den Blutentnahmen verloren haben.

Von den Teilnehmern, die bei der ersten Blutentnahme nur IgM-Antikörper und ggf. auch IgA positiv waren (n=25; 20,3%), verloren 15 (62,5%) innerhalb der drei Monate zwischen den zwei Blutentnahmen ihre Antikörper, bei 6 (25%) blieben die IgM-Antikörper erhalten, ohne dass sich IgG-Antikörper gebildet hatten, und bei 4 (12,5%) waren IgG-Antikörper nachweisbar und IgM negativ. In Abbildung 6 ist die Entwicklung der Antikörperbefunde über den ca. dreimonatigen Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Blutentnahme schematisch dargestellt.

Die Vielzahl an verschiedenen Kombinationen bei der ersten Testung und deren Verläufe lässt sich zur besseren Übersicht in drei Gruppen zusammenfassen: Eine erste Gruppe, bei denen zu Beginn nur Antikörper vom Typ IgM und/oder IgA nachzuweisen waren, eine zweite Gruppe mit einer Kombination aus IgG mit IgM und/oder IgA, sowie eine dritte Gruppe, bei der initial nur IgG-Antikörper auftraten. In der erstgenannten Gruppe (nur IgM/IgA) entwickelten sich im dreimonatigen Untersuchungszeitraum bei nur 19% nachweisbare IgG-Antikörper. In der zweiten Gruppe IgG+IgM/IgA waren bei der zweiten Testung noch 75% positiv auf IgG; in der dritten Gruppe, bei denen initial nur IgG nachweisbar war, waren es noch 61,8%. Vergleicht man die mittels ELISA ermittelten VE-Werte der IgG-Spiegel der zweiten und dritten Gruppe, so fällt ein Trend zu höheren VE-Werten in der zweiten Gruppe auf, der jedoch nicht signifikant ist (Gruppe 2 Median 25,5 VE, IQR 18,3 – 32,1, Gruppe 3 22,2 VE, IQR 16,2 – 28,1; p=0,0696). In der zweiten Untersuchung waren die VE-Werte für IgG der zweiten Gruppe (Median 20,1 VE, IQR 10 – 31,6) höher als in der dritten Gruppe (Median initial 22,2 VE, IQR 16,2 – 28,1; p=0,0031; vgl. Abbildung 7).

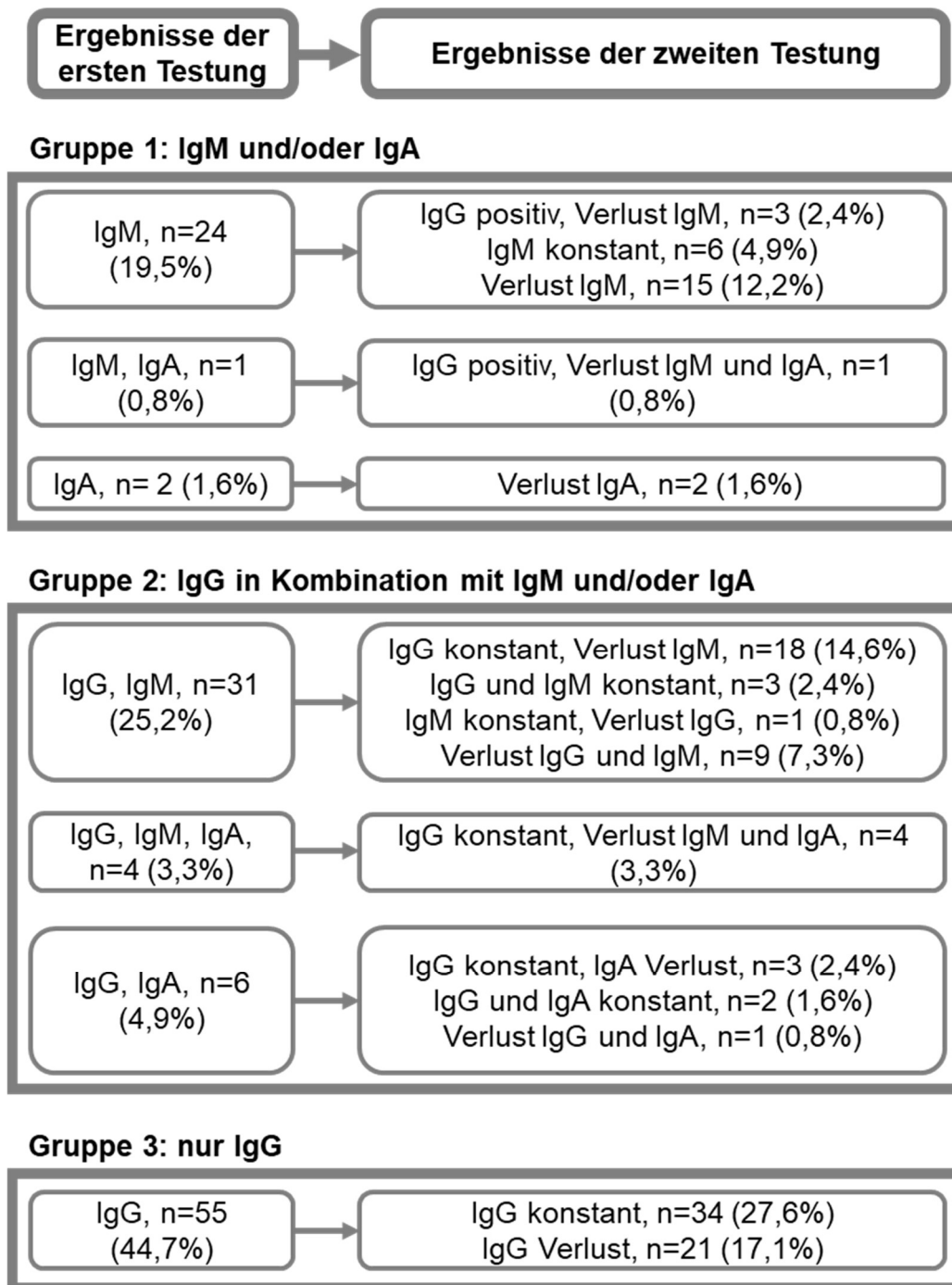


Abbildung 6: Entwicklung des Antikörpertestergebnisses zwischen der ersten und zweiten Testung, gruppiert nach den Ergebnissen der ersten Testung

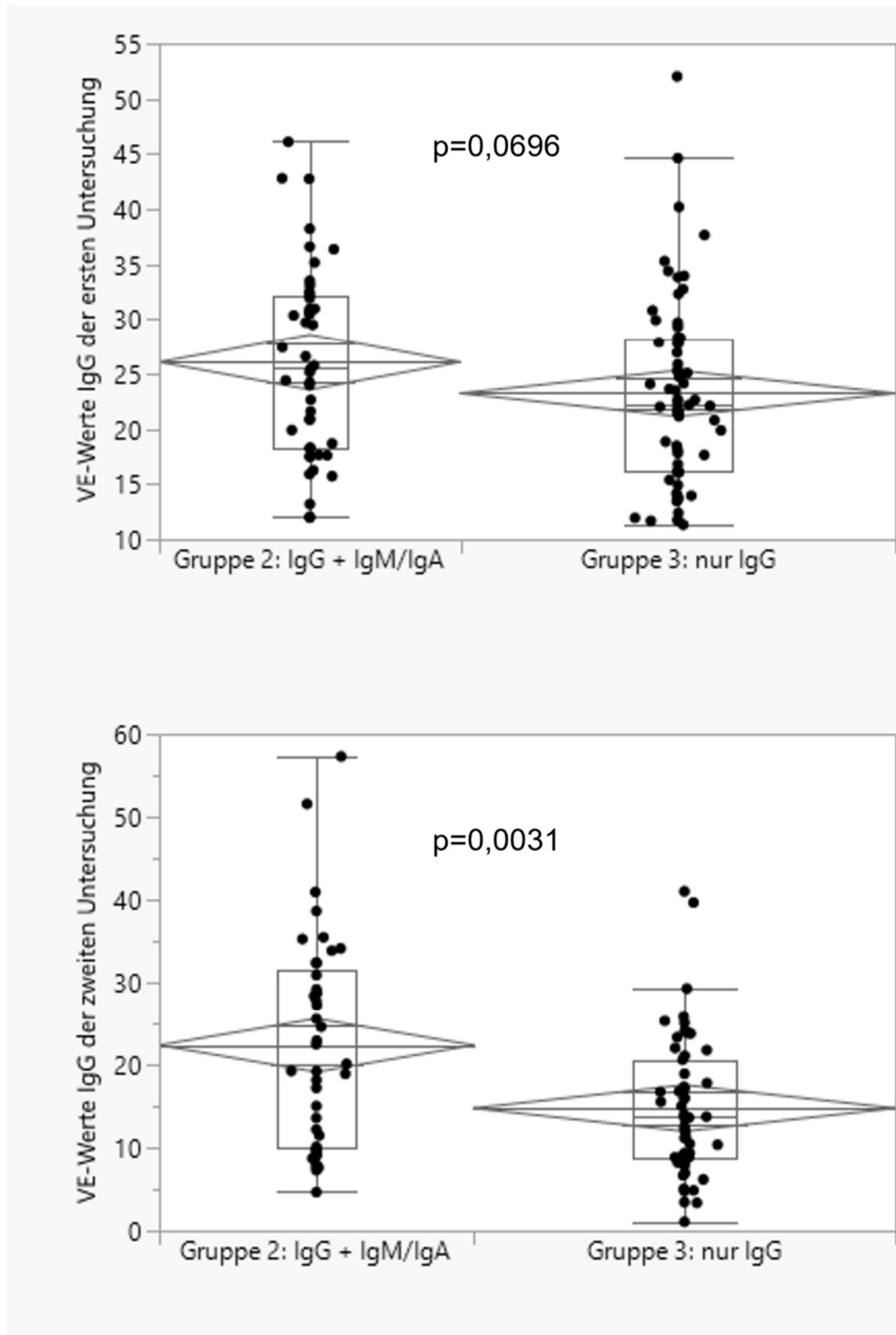


Abbildung 7: Höhe der IgG-Spiegel der Gruppe 2 und 3 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung, mit Box-Diagramme und Mittelwertdiamant

### 3.3 Prävalenz positiver Antikörperbefunde in der Studienpopulation

Im folgenden Abschnitt soll betrachtet werden, wie die positiven Antikörperbefunde bezüglich der Angaben der Teilnehmer auf den Fragebögen innerhalb der Studienpopulation verteilt sind. Beim Vergleich der Standorte zeigten sich positive Ergebnisse in Albstadt mit 21,7% signifikant häufiger als am Standort Balingen (14,4%,  $p=0,0089$ ). Obwohl bei männlichen Studienteilnehmern mit 20,8% häufiger positive Befunde zu finden waren als bei Frauen (15,7%), zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Seropositivrate zwischen den Geschlechtern ( $p=0,1144$ ), ebenso wenig zwischen den Altersgruppen ( $p=0,3107$ ), wobei innerhalb der Altersgruppe 60-68 mit 9,9% die geringste Rate an positiven Befunden vorlag (vgl. Tabelle 2). Eine logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen von SARS-CoV-2 Antikörpern bei den Studienteilnehmern mit den unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Standort“ und „Alter in Gruppen“ zeigt, dass das Modell als Ganzes signifikant ist ( $p=0,02$ ) und von den drei unabhängigen Variablen nur beim Standort ein signifikanter Unterschied besteht ( $p=0,0086$ ), wobei das Geschlecht und das Alter in Gruppen weiterhin keinen signifikanten Zusammenhang zum Antikörperergebnis zeigen.

Tabelle 2: Verteilung positiver Antikörperbefunde auf Geschlecht, Standort und Alter

	Gesamt	Antikörper-Testergebnis		p-Wert
		Seropositiv	Seronegativ	
<b>Alle Teilnehmer</b>	835	140 (16,8%)	695 (83,2%)	
<b>Geschlecht</b>				0,1144
Männlich	168 (20,1%)	35 (20,8%)	133 (79,2%)	
Weiblich	667 (79,9%)	105 (15,7%)	562 (84,3%)	
<b>Standort</b>				<b>0,0113</b>
AL	304 (36,4%)	66 (21,7%)	238 (78,3%)	
BL	465 (55,7%)	67 (14,4%)	398 (85,6%)	
Standortübergreifend	66 (7,9%)	7 (10,6%)	59 (89,4%)	



	Antikörper-Testergebnis			p-Wert
	Gesamt	Seropositiv	Seronegativ	
<b>Alter</b>				0,3107
18-29	162 (19,4%)	24 (14,7%)	139 (85,3%)	
30-39	136 (16,3%)	28 (20,7%)	107 (79,3%)	
40-49	173 (20,7%)	27 (16%)	142 (84%)	
50-59	284 (34%)	53 (18,5%)	234 (81,5%)	
60-68	80 (9,6%)	8 (9,9%)	73 (90,1%)	

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

Innerhalb der Berufsgruppen finden sich im ärztlichen Dienst (ÄD) mit 25,7% am meisten positive Befunde (vgl. Abbildung 8), gefolgt von den Pflegeberufen mit 19,5%. Geringer fällt der Anteil bei den Beschäftigten der Funktionsdienste aus (11,7%), am wenigsten positive Befunde finden sich in den unter „Sonstiges“ zusammengefassten Berufe (8,3%) sowie in der Verwaltung (5,7%). Dabei zeigt sich bei einer statistischen Analyse der fünf Berufsgruppen mit dem Antikörperergebnis mittels Chi<sup>2</sup>-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Berufsgruppen ( $p < 0,0001$ ). Um diesen Unterschied genauer herauszuarbeiten, wurden acht weitere Analysen zwischen den einzelnen Berufsgruppen durchgeführt. Um dabei keiner Kumulierung von Alphafehlern durch mehrfaches Testen derselben Stichprobe zu unterliegen, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt und ein neues Signifikanzniveau  $p = \frac{0,05}{8} = 0,00625$  definiert. Dabei zeigte sich, dass zwischen Pflegepersonal und ärztlichem Dienst kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde besteht ( $p = 0,1260$ ), ebenso zwischen Pflegepersonal und Funktionsdiensten ( $p = 0,0491$ ), allerdings waren Teilnehmer des ärztlichen Dienstes signifikant häufiger positiv als Teilnehmer der Funktionsdienste ( $p = 0,0042$ ). Ärztlicher Dienst sowie Pflegepersonal waren jeweils signifikant häufiger positiv als die Teilnehmer aus der Verwaltung ( $p < 0,0001$  und  $p = 0,0006$ ), keine Signifikanz bestand zwischen den Teilnehmern der Funktionsdienste und der Verwaltung ( $p = 0,1388$ ). Fasst man die Berufsgruppen „ärztlicher Dienst“, „Pflege“ und „Funktionsdienste“ zu einer großen Gruppe „patientennahe Tätigkeit“ zusammen, so finden sich in

dieser Gruppe signifikant häufiger positive Antikörperbefunde als in der Gruppe „Verwaltung“, die sich ausschließlich aus Berufen ohne Patientenkontakt zusammensetzt (19,6% vs. 5,8%;  $p=0,0004$ ). Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von  $RR=3,4$  ([1,4-8,1] 95% KI); dies bedeutet, dass das Risiko der Teilnehmer aus patientennahen Berufsgruppen, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, etwa dreieinhalb Mal so hoch ist wie bei Teilnehmern aus patientenfernen Berufen. Eine logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen von SARS-CoV-2 Antikörpern bei den Studienteilnehmern mit den unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Standort“, „Alter in Gruppen“ und „Berufsgruppen“ zeigt, dass das Modell als Ganzes signifikant ist ( $p<0,0001$ ) und von den vier unabhängigen Variablen innerhalb der Berufsgruppen ein deutlich signifikanter Unterschied besteht ( $p<0,0001$ ), und ebenso beim Standort weiterhin eine Signifikanz vorliegt ( $p=0,0308$ ). Das Geschlecht und das Alter in Gruppen zeigt nach wie vor keinen signifikanten Zusammenhang zum Antikörperergebnis.

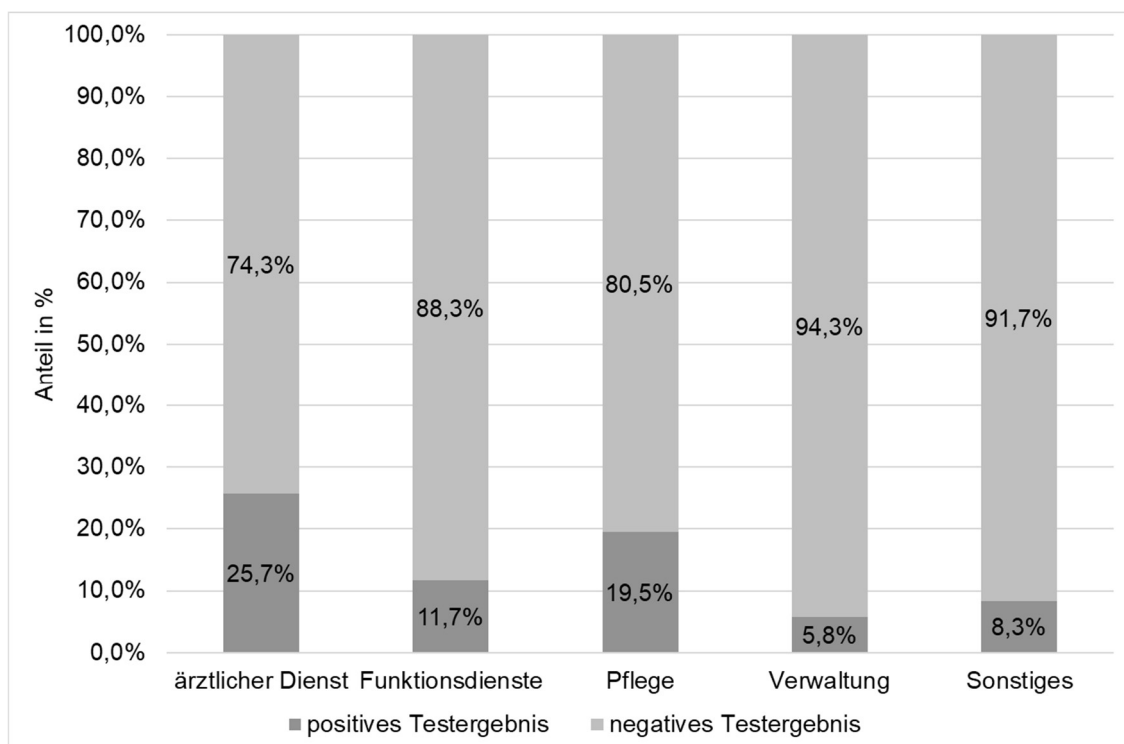


Abbildung 8: Anteil positiver Antikörperbefunde in den Berufsgruppen

Mit Hilfe des Fragebogens wurden die Vorerkrankungen der Teilnehmer erfasst. Keine der Vorerkrankungen steht mit einem signifikant häufigeren positiven Antikörperbefund in Verbindung, ebenso wenig wie die Einnahme einer Dauermedikation (vgl. Tabelle 3). Unter den Teilnehmern, die angaben, aktuell zu rauchen oder früher einmal geraucht zu haben, trat ein positiver Befund signifikant seltener auf als in der Gruppe der Nichtraucher ( $p=0,0049$ ).

Tabelle 3: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde nach Vorerkrankungen der Teilnehmer

	Gesamt n=835	Seropositiv	p-Wert
<b>Herz-Kreislaufsystem</b>			
Erkrankungen gesamt	152 (18,2%)	25 (16,4%)	0,9073
Arterielle Hypertonie	116 (13,9%)	19 (16,4%)	0,9043
<b>Lunge</b>			
Erkrankungen gesamt	82 (9,8%)	10 (12,2%)	0,2433
Asthma bronchiale	52 (6,2%)	4 (7,7%)	0,0705
<b>Rauchen</b>			
Raucher gesamt	308 (36,9%)	37 (12%)	<b>0,0049</b>
pack years	8 (3-18)		
<b>Niere</b>	31 (3,7%)	5 (16,1%)	0,9229
<b>Diabetes mellitus</b>	16 (1,9%)	4 (25%)	0,3734
<b>Maligne Erkrankungen</b>	28 (3,4%)	4 (14,3%)	0,7208
<b>Rheumatische Erkrankungen</b>	22 (2,6%)	6 (27,3%)	0,1813
<b>Immunsupprimiert</b>	14 (1,7%)	2 (14,3%)	0,8021
<b>Hypothyreose</b>	88 (10,5%)	12 (13,6%)	0,4060
<b>Dauermedikation</b>	362 (43,3%)	63 (17,4%)	0,6665

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) sowie Median (Q1-Q3) dargestellt

Eine logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen von SARS-CoV-2 Antikörpern bei den Studienteilnehmern mit den unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Standort“, „Alter in Gruppen“, „Berufsgruppe“ sowie allen abgefragten Erkrankungen und „Raucher“ zeigt, dass das Modell als Ganzes signifikant ist ( $p < 0,0001$ ) und die Variablen „Berufsgruppe“ ( $p < 0,0001$ ) und „Raucher“ ( $p = 0,0017$ ) weiterhin signifikant sind. Das Geschlecht und das Alter in Gruppen zeigen nach wie vor keinen signifikanten Zusammenhang zum Antikörperergebnis. Das relative Risiko für Raucher, eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu erleiden, ist dabei um den Faktor 0,6 kleiner als für Nichtraucher ( $RR = 0,61 [0,43-0,87]$  95% KI).

### 3.4 Symptome

Die Teilnehmer wurden gebeten, auf dem Fragebogen anzugeben, welche Symptome sie in den letzten drei Monaten vor der Blutentnahme bei sich selbst beobachtet hatten. Zur Auswahl stand eine Liste mit 14 typischen COVID-19- und Erkältungssymptomen, die von den Teilnehmern durch Ankreuzen angegeben werden konnten (siehe 2.3 Fragebogen).

Als häufigstes Symptom wurde dabei von 56,7% der Teilnehmer Kopfschmerzen angegeben (vgl. Abbildung 9), gefolgt von Halsschmerzen (48,2%) und Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche (41,2%). Geruchs- und Geschmacksstörungen wurden von 13,7% und 15,8% der Teilnehmer genannt. Bauchschmerzen (11,7%), Übelkeit/Erbrechen (10,7%) und Schmerzen beim Atmen (9,8%) traten von allen abgefragten Symptomen am seltensten auf. Die Anzahl an aufgetretenen Symptomen in den letzten drei Monaten vor der Blutentnahme lag bei Betrachtung aller Teilnehmer im Median bei 3 Symptomen (IQR 1-6).

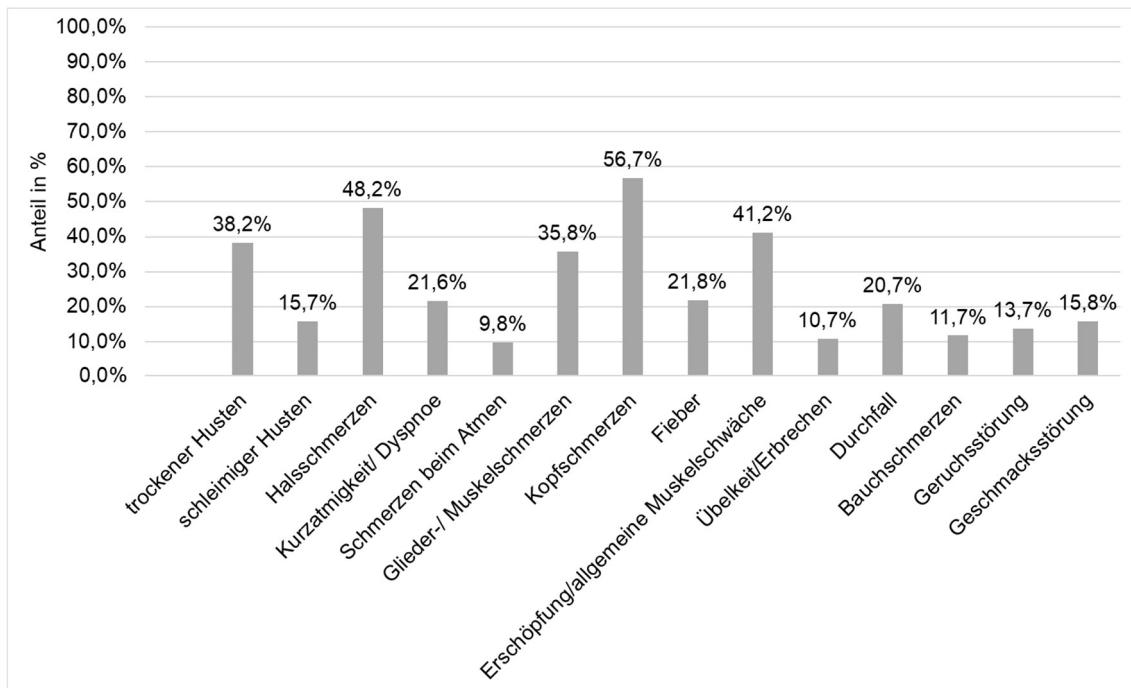


Abbildung 9: Symptome aller Teilnehmer innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Testung

Von besonderer Bedeutung sind dabei die Angaben von den Teilnehmern mit einem positiven Antikörpertestergebnis. Von diesen 140 Teilnehmern (siehe *3.2.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnitts*) wurden als Symptome innerhalb der letzten drei Monate vor der Antikörperbestimmung am häufigsten Kopfschmerzen (77%) sowie Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche (74,1%) angegeben (vgl. Abbildung 10). Weitere häufig angegebene Symptome waren Halsschmerzen und Glieder-/Muskelschmerzen (je 60%), trockener Husten (55%), Geschmacks- (55%) und Geruchsstörungen (53%) sowie Fieber (45%) und Kurzatmigkeit/Dyspnoe (38%). Seltenerere Symptome waren Durchfall (30%), Übelkeit/Erbrechen (21%) Schmerzen beim Atmen (17%), Bauchschmerzen (17%) und schleimiger Husten (16%).

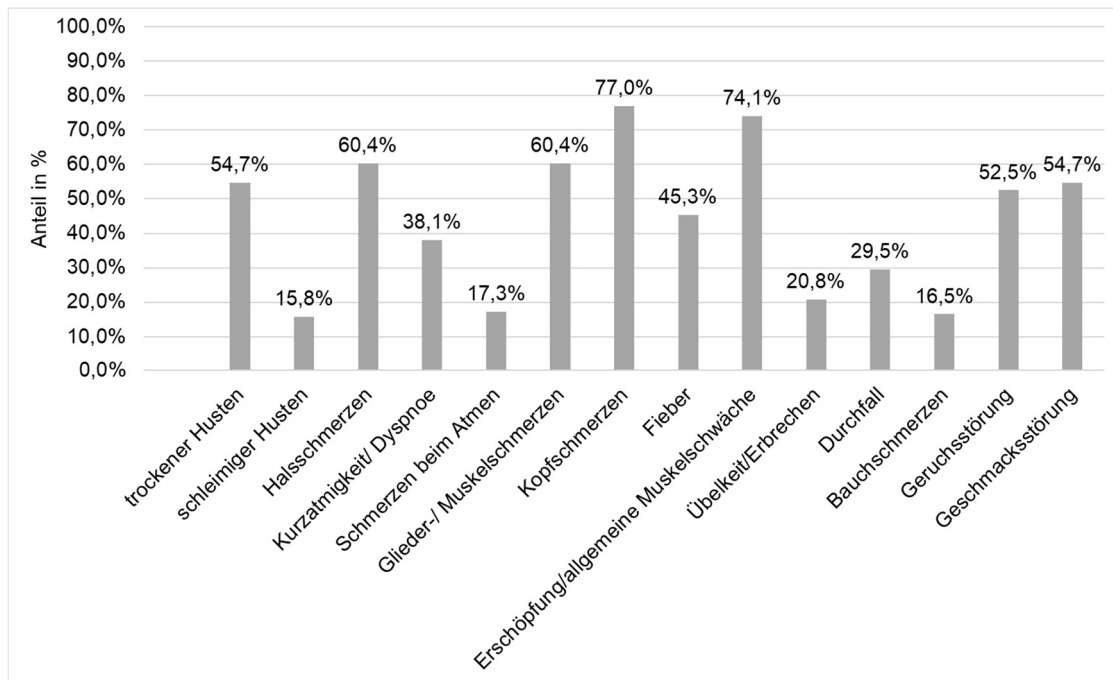


Abbildung 10: Symptome der positiven Teilnehmer innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Testung

Alle 14 abgefragten Symptome wurden auf Signifikanz bezüglich der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde untersucht. Dabei wurde erneut eine Bonferroni-Korrektur angewandt und der p-Wert auf  $p = \frac{0,05}{14} = 0,0036$  gesenkt, um eine Kumulierung von Alphafehlern zu verhindern. Außer schleimigem Husten ( $p=0,9533$ ), Bauchschmerzen ( $p=0,0506$ ) sowie Durchfall ( $p=0,0052$ ) traten alle restlichen 11 Symptome signifikant häufiger bei Teilnehmern mit positivem Antikörperbefund auf. Eine logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen von SARS-CoV-2 Antikörper bei den Studienteilnehmern mit den einzelnen Symptomen als unabhängigen Variablen zeigt bei einem insgesamt signifikanten Modell ( $p<0,0001$ ), dass von allen Symptomen die drei Symptome „Geruchsstörung“ ( $p<0,0001$ ), „Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche“ ( $p=0,0022$ ) sowie „Geschmacksstörung“ ( $p=0,0032$ ) als einzige Signifikant sind. Bei Teilnehmern, bei denen mindestens eines dieser drei Symptome auftrat ( $n=371$ ), lag bei 69% ein positives Testergebnis vor, trat keines dieser Symptome auf ( $n=459$ ), waren nur 5,2% positiv auf Antikörper ( $p<0,0001$ ). Fünf Teilnehmer (3,6%) mit positivem Antikörperbefund gaben überhaupt keine

Symptome in den letzten drei Monaten vor der Blutentnahme an, 29 (20,9%) gaben drei oder weniger Symptome an. Betrachtet man die Summe der angegebenen Symptome, so lag diese bei den positiven Teilnehmern im Median bei 6 Symptomen (IQR 4-9), bei den Teilnehmern mit negativem Antikörperbefund bei 2 (IQR 1-5).

### 3.5 Kontakte

Die Teilnehmer wurden gebeten, auf den Fragebögen anzugeben, ob sie am Arbeitsplatz Kontakt mit an COVID-19 erkrankten Patienten oder infizierten Kollegen hatten, oder ob sie im privaten Umfeld mit an COVID-19 erkrankten bzw. infizierten Personen oder Angehörigen in Kontakt kamen. Insgesamt gaben 21,6% der Teilnehmer an, weder privat noch beruflich Kontakt zu an COVID-19 erkrankten oder infizierten Personen gehabt zu haben (vgl. Tabelle 4). Die meisten Kontakte ereigneten sich mit 69,6% im beruflichen Umfeld, rein private Kontakte machten mit 2,2% nur einen geringen Anteil aus. 7% der Teilnehmer gaben sowohl private als auch berufliche Kontakte an.

Unter den 581 Teilnehmern mit beruflichem Kontakt traten mit einer Rate von 19,8% (n=115) am häufigsten positive Antikörperbefunde auf (vgl. Tabelle 4). Bei Kontakt im privaten Umfeld zeigte sich eine Häufigkeit positiver Befunde von 11,1%, gab es sowohl privaten als auch beruflichen Kontakt waren 14,8% der Teilnehmer positiv getestet. Insgesamt zeigte sich mittels Chi<sup>2</sup>-Test ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kontaktarten bezüglich der Häufigkeit positiver Testergebnisse (p=0,0028), außerdem war bei weiterer Betrachtung festzustellen, dass es zwischen Teilnehmern mit beruflichem Kontakt sowohl mit als auch ohne privaten Kontakt signifikant häufiger zu positiven Antikörperbefunden kam im Vergleich zu Teilnehmern ohne Kontakt zu erkrankten oder infizierten Personen (p=0,0004). Zwischen den Teilnehmern ohne Kontakt und denen mit ausschließlich privatem Kontakt war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar (p=0,6485).

Tabelle 4: Häufigkeit privater und beruflicher Kontakte zu erkrankten oder infizierten Personen und Anteil positiver Antikörperbefunde

	Gesamt n=835	Antikörper-Testergebnis		p-Wert
		Seropositiv	Seronegativ	
				<b>0,0028</b>
<b>Kein Kontakt</b>	175 (21%)	14 (8%)	161 (92%)	
<b>Nur beruflicher Kontakt</b>	581 (69,6%)	115 (19,8%)	466 (80,2%)	
<b>Nur privater Kontakt</b>	18 (2,2%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	
<b>Privater und beruflicher Kontakt</b>	61 (7,3%)	9 (14,8%)	52 (85,2%)	

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

Bestand im beruflichen Kontext ein Kontakt zu einem infizierten oder an COVID-19 erkrankten Patienten oder Mitarbeiter, sollten die Teilnehmer die Art des Kontaktes durch Ankreuzen vorgegebener Auswahlmöglichkeiten auf dem Fragebogen genauer benennen. Anhand derer erfolgte dann eine Einteilung der Teilnehmer in die vom RKI vorgegebenen Kontaktkategorien 1 (höchstes Infektionsrisiko) und 2 (infektionsrelevante Exposition) sowie bei stets vollständig getragener persönlicher Schutzausrüstung in die Kategorie „kein Risikokontakt“. Die Kontakte im privaten Umfeld wurden nicht berücksichtigt, da für sie keine Daten erhoben wurden. 18,7% der Teilnehmer hatten mindestens einen Kontakt der RKI-Kategorie 1, 44,8% mindestens einen Kontakt der RKI-Kategorie 2, jedoch keinen der RKI-Kategorie 1 (vgl. Tabelle 5). 13,5% der Teilnehmer hatten zwar Kontakt zu infizierten oder an COVID-19 erkrankten Personen, Patienten oder Mitarbeitern, jedoch immer in adäquater Schutzkleidung und sind somit in die Gruppe „kein Risikokontakt“ einzustufen.

Von den Teilnehmern mit einem Kontakt der RKI-Kategorie 1 hatten 23,1% einen positiven Antikörpertest, bei Teilnehmern mit Kontakten der RKI-Kategorie 2 waren es 18,7% (vgl. Tabelle 5). In der Kategorie „kein Risikokontakt“ gab es in 15,9% der Fälle nachweisbare Antikörper, innerhalb der Gruppe ohne Kontakt zu Erkrankten oder Infizierten in 8%. Zwischen der RKI-Kategorie 1 und 2 war dabei kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde zu beobachten ( $p=0,2527$ ), auch nicht zwischen den RKI-Kategorien und der



Gruppe „kein Risikokontakt“ ( $p=0,3110$ ). Die Teilnehmer der RKI-Kategorien sind jeweils signifikant häufiger positiv als die Teilnehmer ohne Kontakt ( $p=0,0001$  für RKI-Kategorie 1;  $p=0,0012$  für RKI-Kategorie 2), allerdings bestand zwischen den Teilnehmern aus der Gruppe „kein Risikokontakt“ und denen ohne Kontakt nach Korrektur des Signifikanzniveaus auf  $p = \frac{0,05}{6} = 0,0083$  kein signifikanter Unterschied mehr ( $p=0,0366$ ).

Tabelle 5: Häufigkeit der Kontaktkategorien und Anteil positiver Antikörperbefunde

	Gesamt n=835	Antikörper-Testergebnis		p-Wert
		Seropositiv	Seronegativ	
<b>RKI-Kategorie 1</b>	156 (18,7%)	36 (23,1%)	120 (76,2%)	<b>0,0017</b>
<b>RKI-Kategorie 2</b>	374 (44,8%)	70 (18,7%)	304 (81,3%)	
<b>Kein Risikokontakt</b>	113 (13,5%)	18 (15,9%)	95 (84,1%)	
<b>Kein Kontakt</b>	175 (21%)	14 (8%)	161 (92%)	

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

### 3.6 PCR

Unabhängig von der Teilnahme an der Studie hatten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Zollernalb Klinikums die Möglichkeit, sich bei Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion, z.B. nach ungeschütztem Kontakt zu COVID-19 Patienten oder bei Auftreten COVID-19-typischer Symptome, mittels PCR auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion testen zu lassen. Ob bei den Teilnehmern der Studie in der Vergangenheit ein PCR-Test durchgeführt wurde, wurde mit Hilfe des Fragebogens erfasst. Dies traf bei 348 Teilnehmern (41,7%) zu. Dabei hatten 23,3% ( $n=81$ ) der mittels PCR auf SARS-CoV-2 getesteten Teilnehmer einen positiven Testbefund. Von den 81 Teilnehmern mit positivem PCR-Test waren bei 44 (54,3%) Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut nachzuweisen (vgl. Tabelle 6). Bei den Teilnehmern, die zwar einen oder mehrere PCR-Tests erhalten hatten, jedoch nie mit positivem Testergebnis, waren bei 20,6% Antikörper nachweisbar. Antikörper waren somit signifikant

häufiger in der Gruppe mit positivem PCR-Ergebnis nachweisbar ( $p < 0,0001$ ). Im Median lagen 26 Tage zwischen dem letzten PCR-Test und der Blutentnahme zur Studie (IQR 18-39 Tage). Bei Teilnehmern mit positivem PCR-Test und positivem Antikörperbefund lagen im Median 32 Tage (IQR 22-40), bei Teilnehmern mit positiver PCR und negativem Antikörperbefund im Median 30 Tage (IQR 25-38,5) zwischen dem letzten positiven Abstrich und der Blutentnahme.

Tabelle 6: Häufigkeit eines positiven Antikörperbefundes bei Teilnehmern mit PCR

	Antikörper-Testergebnis		p-Wert <0,0001
	Seropositiv	Seronegativ	
<b>PCR-positiv</b>	44 (54,3%)	37 (45,7%)	
<b>PCR-negativ</b>	55 (20,6%)	212 (79,4%)	

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

Analog zu Kapitel 3.5 *Kontakte* wurde die Subgruppe der Teilnehmer, die einen PCR-Test erhalten hatten, auf ihre Kontakte zu COVID-19 Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich keine Signifikanz in der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde zwischen den Kontaktkategorien RKI-Kategorie 1, RKI-Kategorie 2, „kein Risikokontakt“ und „kein Kontakt“ ( $p=0,8987$ , vgl. Tabelle 7). Dies steht im Gegensatz zur Gesamtpopulation, bei der die Teilnehmer der Kategorie „kein Kontakt“ signifikant seltener ein positives Antikörpertestergebnis hatten. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse der PCR-Tests in Verbindung mit den Kontaktkategorien zeigten sich keine signifikanten Häufungen zwischen den einzelnen Kategorien ( $p=0,6083$ , vgl. Tabelle 7).

Die Teilnehmer mit positivem PCR-Test wurden gebeten, die Symptome anzugeben, die in zeitlichem Zusammenhang mit der PCR-Testung aufgetreten sind und somit als Symptome der COVID-19-Erkrankung gelten können. Im Median wurden dabei 6 Symptome angegeben (IQR 3-8), ähnlich der Angabe aller seropositiven Teilnehmer (6, IQR4-9; siehe Kapitel 3.4 *Symptome*). Zu den

häufigsten genannten Symptomen zählen Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche (73%), Kopfschmerzen (67%), Glieder-/Muskelschmerzen (62%), trockener Husten (53%), sowie Geschmacksstörungen und Halsschmerzen (je 50%).

Tabelle 7: Kontaktkategorien der PCR-Subgruppe mit Antikörper- und PCR-Ergebnis

	Antikörper-Testergebnis		p-Wert	PCR-Testergebnis		p-Wert
	Seropositiv	Seronegativ		PCR-positiv	PCR-negativ	
			0,8987			0,6083
<b>RKI-Kategorie 1</b>	30 (27,3%)	80 (72,7%)		24 (21,8%)	86 (78,2%)	
<b>RKI-Kategorie 2</b>	47 (28,1%)	120 (71,9%)		43 (25,7%)	124 (74,3%)	
<b>Kein Risiko-kontakt</b>	12 (33,3%)	24 (66,7%)		6 (16,7%)	30 (83,3%)	
<b>Kein Kontakt</b>	9 (31%)	20 (69%)		8 (27,6%)	21 (72,4%)	

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

Innerhalb der Subgruppe der Teilnehmer mit mindestens einem PCR-Test traten die Symptome Glieder-/Muskelschmerzen ( $p=0,0011$ ), Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche ( $p<0,0001$ ), sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen (je  $p<0,0001$ ) signifikant häufiger bei denjenigen mit positivem PCR-Test auf. Eine logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen von positiven PCR-Tests bei den Studienteilnehmern, bei denen mindestens ein PCR-Test durchgeführt wurde, mit den einzelnen Symptomen als unabhängige Variablen zeigt bei einem insgesamt signifikanten Modell ( $p<0,0001$ ), dass von allen Symptomen die zwei Symptome „Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche“ ( $p=0,0195$ ) sowie „Halsschmerzen“ ( $p=0,0275$ ) als einzige Signifikant sind. Werden die Symptome in derselben Subgruppe mittels logistischer Regression bezüglich eines positiven SARS-CoV-2-Antikörpertestergebnis untersucht, zeigen die Symptome

„Geruchsstörung“ ( $p=0,0013$ ) und „Geschmacksstörung“ ( $p=0,0023$ ) einen signifikanten Zusammenhang.

Auf dem Fragebogen wurden bei den Teilnehmern mit positiver PCR die Symptome erfasst, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem PCR Test aufgetreten sind. Diese Teilnehmer wurden daraufhin anhand der Anzahl an aufgetretenen Symptomen in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Dabei zeigte sich, dass mit zunehmender Anzahl an Symptomen der Anteil an positiven Antikörperbefunden ebenfalls zunimmt, von keinem einzigen positiven Antikörpertest bei den Teilnehmern mit zwei oder weniger Symptomen bis zu einem Anteil von über 80% positiver Testergebnisse in der Gruppe mit neun bis zwölf Symptomen (vgl. Abbildung 11).

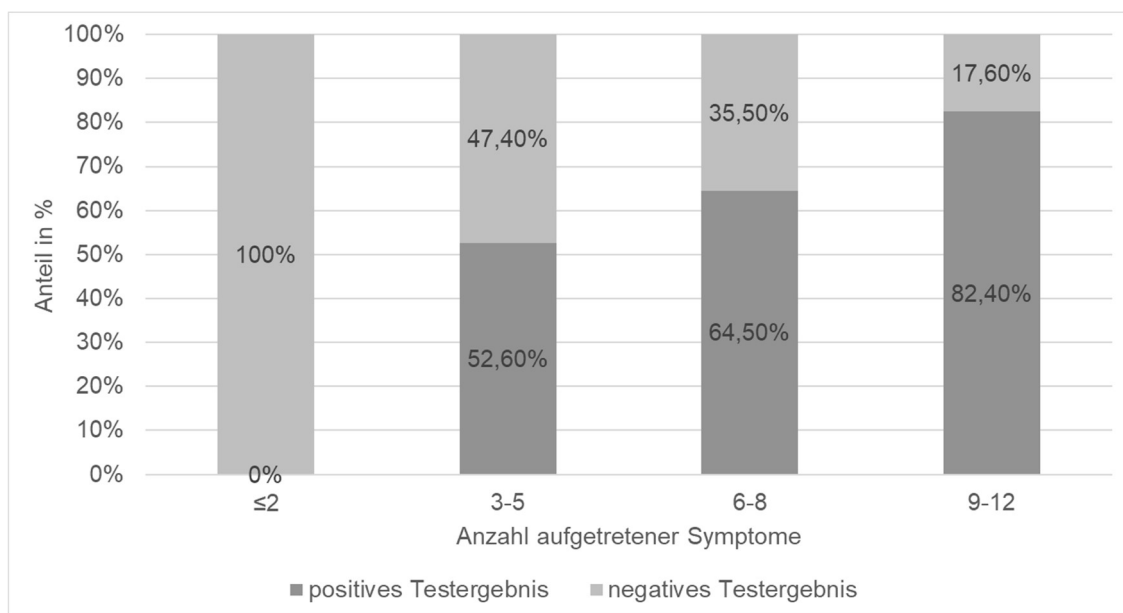


Abbildung 11: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde nach Anzahl der aufgetretenen Symptome

### 3.7 Vergleich der Intensivstationen in Albstadt und Balingen

Die Teilnehmer wurden gebeten, auf dem Fragebogen anzugeben, in welchen Bereichen sie tätig sind. Dabei fiel auf, dass bei den 41 Teilnehmern, die angaben, immer auf der Intensivstation in Albstadt tätig zu sein, die Rate an

positiven Antikörperbefunden mit 50% im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern (15%) deutlich und signifikant ( $p < 0,0001$ ) erhöht war (vgl. Abbildung 12). Auf der Intensivstation in Balingen lagen im Vergleich dazu bei 52 Teilnehmern, die angaben, immer auf der Intensivstation in Balingen gearbeitet zu haben, mit 21,2% nicht signifikant mehr positive Antikörperbefunde vor als bei den restlichen Teilnehmern mit 16,5% ( $p = 0,3866$ ). Teilnehmer der Intensivstation Albstadt hatten damit signifikant häufiger nachweisbare SARS-CoV-2 Antikörper als Teilnehmer der Intensivstation Balingen ( $p = 0,0033$ ), außerdem war das relative Risiko für eine Infektion somit 2,4-fach höher im Vergleich zu den Kollegen aus Balingen ( $RR = 2,4 [1,3-4,3]$  95% KI).

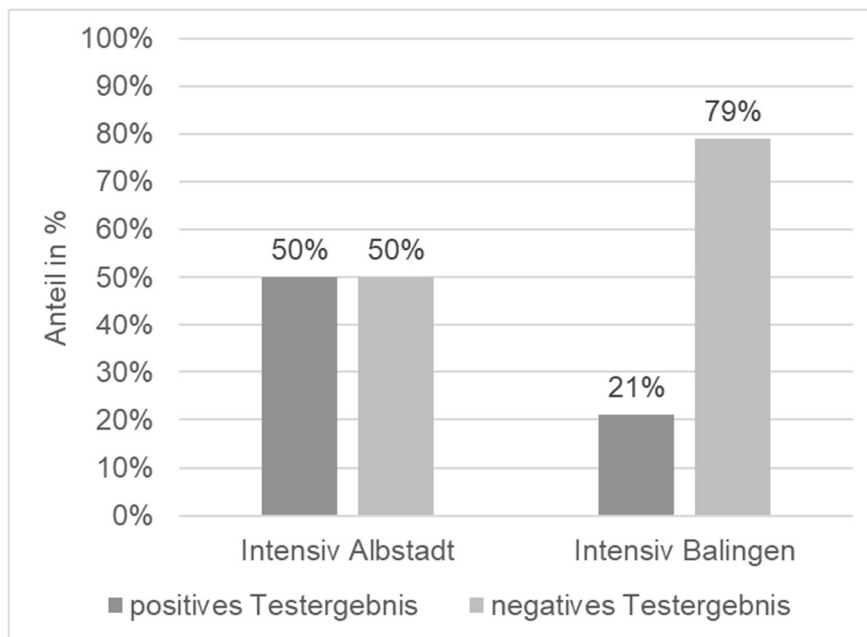


Abbildung 12: Häufigkeit positiver Antikörperbefunde der Intensivstationen Albstadt und Balingen

Im Folgenden sollen weitere Unterschiede der beiden Intensivstationen herausgearbeitet werden. Auf Tabelle 8 ist zu sehen, dass bei den Teilnehmern der Intensivstation in Albstadt mehr Kontakte der RKI-Kategorie 1 (24%) und 2 (71%) zu verzeichnen waren und nur wenige Teilnehmer mit Kontakt unter adäquatem Schutz (2,4%,  $n=1$ ); bei den Teilnehmern der Intensiv Balingen hingegen überwogen die Kontakte der Kategorie „kein Risikokontakt“ (41%,

n=21) und RKI-Kategorie 2 (39,2%, n=20). Kein Kontakt zu COVID-19 Patienten oder infizierten Mitarbeitern war auf beiden Stationen selten. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Kontaktkategorien und der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde (Intensiv Albstadt: p=0,2917; Intensiv Balingen: p=0,6023).

Tabelle 8: Vergleich der Kontaktarten der Teilnehmer der Intensivstationen

	Intensiv Albstadt n=42	Intensiv Balingen n=52
<b>RKI-Kategorie 1</b>	10 (23,8%)	8 (15,7%)
davon seropositiv	7 (70%)	3 (37,5%)
davon seronegativ	3 (30%)	5 (62,5%)
<b>RKI-Kategorie 2</b>	30 (71,4%)	20 (39,2%)
davon seropositiv	14 (46,7%)	4 (20%)
davon seronegativ	16 (53,3%)	16 (80%)
<b>Kein Risikokontakt</b>	1 (2,4%)	21 (41,2%)
davon seropositiv	0 (0%)	4 (19,1%)
davon seronegativ	1 (100%)	17 (80,9%)
<b>Kein Kontakt</b>	1 (2,4%)	2 (3,9%)
davon seropositiv	0 (0%)	0 (0%)
davon seronegativ	1 (100%)	2 (100%)

Daten sind als Zahl n und Prozent (%) dargestellt

Die höhere Rate an positiven Antikörperbefunden bei den Teilnehmern der Intensivstation Albstadt spiegelt sich auch in den von den Teilnehmern berichteten PCR-Tests wider. Von ihnen erhielten 28 (66,7%) einen oder mehrere Abstriche, die bei 16 (57%) mindestens einmal positiv ausfielen. Bei den Teilnehmern der Intensivstation Balingen erhielten mit 46,2% (n=24) weniger Mitarbeiter einen PCR-Test, diese fielen mit 11,5% (n=6) auch seltener positiv aus. Bei 75% der Teilnehmer der Intensivstation Albstadt mit positiver PCR waren SARS-CoV-2 Antikörper nachzuweisen. Dies sind deutlich mehr als in der

gesamten Studienpopulation, wo nur bei 54,3% der Teilnehmer mit positiver PCR Antikörper zu finden waren (siehe 3.6 *PCR*), jedoch nicht statistisch signifikant. Ähnlich verhält es sich bei den Teilnehmern der Intensivstation Balingen. Dort waren bei denjenigen mit positiver PCR (n=6) bei 4 Teilnehmern (66,7%) Antikörper zu finden (ebenfalls nicht statistisch signifikant).

## 4 Diskussion

### 4.1 Studiendesign und Verlauf der Pandemie 2020

Ziel der Studie war es ursprünglich, zu Beginn bei allen Teilnehmern den Antikörperstatus zu bestimmen und dann nach einem Intervall von drei Monaten durch eine erneute Testung alle Neuinfektionen in diesem Zeitraum zu erfassen. Allerdings konnte aufgrund der Planung und notwendigen organisatorischen Vorbereitungen der Start erst am 22.04.2020 erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Inzidenz im Zollernalbkreis ihr Maximum schon überschritten und nahm von Tag zu Tag ab. Als die Aufnahme der Mitarbeiter in die Studie und damit die Blutentnahmen zur ersten Antikörperbestimmung der Teilnehmer am 19.06.2020 beendet wurden, lag die Inzidenz bei etwa einem Fall pro 100.000 Einwohner. Auch im dreimonatigen Intervall zwischen erster und zweiter Testung blieb die Inzidenz niedrig, und während der follow-up-Untersuchung im Zeitraum 04.08. – 24.09.2020 stieg die Inzidenz kurzzeitig auf über 20 Fälle pro 100.000 Einwohner, um dann zum Ende des Testzeitraums wieder unter 10 zu fallen [17]. Somit fiel die Studie in den Zeitraum vom Ende der „ersten Welle“ bis wenige Wochen vor Beginn der „zweiten Welle“. In diesem Zeitraum fanden bei den Teilnehmern, auch aufgrund des geringen allgemeinen Infektionsgeschehens, nur wenige Neuinfektionen statt. Nur bei fünf Teilnehmern wurden bei der zweiten Untersuchung neu aufgetretene Antikörper entdeckt. Vier davon hatten sehr früh im ersten Testzeitraum teilgenommen (innerhalb der ersten zwei Wochen), sodass bei diesen Teilnehmern eine Infektion im Frühjahr im Zuge der „ersten Welle“ noch denkbar wäre. Wann sich die Infektionen ereigneten, die zur Bildung dieser Antikörper führten, kann jedoch nicht genau festgestellt werden. Diese geringe Anzahl an neu dazugekommenen positiven Antikörperbefunden bei den Teilnehmern reichte nicht aus, um, wie ursprünglich als Ziel festgelegt, die Änderung zwischen der ersten Untersuchung und der Zweiten nach dreimonatigem Abstand zu untersuchen. Die erste Untersuchung glich somit rückblickend einer Querschnittserhebung am Ende der ersten Infektionswelle im Frühjahr 2020. Von besonderer Bedeutung für die Auswertung sind deshalb die Angaben der Teilnehmer, die diese bei der ersten Untersuchung gemacht hatten. Diese Angaben umfassten einen dreimonatigen Zeitraum vor der



Studienteilnahme. Da, wie zuvor beschrieben, fast alle positiven Tests bereits in der ersten Untersuchung aufgetreten sind, lässt sich daraus schließen, dass sich die relevanten Infektionen vor Beginn der Studie ereigneten und die diesbezüglichen Daten somit auf dem Fragebogen zur ersten Untersuchung erfasst wurden. Aber auch aus den Daten der zweiten Untersuchungen konnten im Sinne einer Längsschnitterhebung mit dreimonatigem Intervall Informationen über die Stabilität und Dynamik der Antikörper gewonnen werden.

#### **4.2 Seroprävalenz im nationalen Vergleich**

Wie bereits beschrieben, gliederte sich die Studie in eine Eingangsuntersuchung sowie eine follow-up-Untersuchung nach ca. drei Monaten. Von den 835 Teilnehmern, denen im Rahmen der Eingangsuntersuchung Blut zur Testung auf SARS-CoV-2 Antikörper abgenommen wurde, hatten 140 (16,8%) ein positives Testergebnis. Mit dem verwendeten Kit wurde auf die Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA getestet. Fiel der Test auf eine oder mehrere Klassen positiv aus, wurde die entsprechende Person als positiv für Antikörper gegen SARS-CoV-2 angesehen. Wurden hingegen nur Befunde mit positiven IgG-Antikörpern betrachtet, waren 110 (13,2%) Teilnehmer positiv.

Eine ähnliche Studie wurde von Korth et al. am Universitätsklinikum Essen durchgeführt. Dabei wurden 317 Angestellte des Krankenhauses rekrutiert, analog zur vorliegenden Studie sowohl aus Bereichen mit Kontakt zu COVID-19 Patienten, Kontakt zu Patienten ohne COVID-19 als auch ohne Patientenkontakt. Korth et al. fanden SARS-CoV-2-IgG bei 1,6% der Teilnehmer [112], ein deutlich geringerer Anteil an positiven Fällen als in der vorliegenden Studie. Finkenzeller et al. untersuchten ebenfalls die Seroprävalenz von SARS-CoV-2-IgM-/IgG-Antikörper bei Beschäftigten der Kliniken Nordoberpfalz AG im Juli 2020. Dabei fanden sie bei 277 von 1838 Teilnehmern (15,1%) positive Antikörper [113].

Der deutliche Unterschied zwischen 15,1% seropositive Teilnehmer bei Finkenzeller et al. sowie 16,8% der vorliegenden Studie zu 1,6% bei Korth et al.

kann damit zusammenhängen, dass das Infektionsgeschehen im Landkreis Tirschenreuth, in dem die Studie von Finkenzeller et al. durchgeführt wurde, besonders groß war. Im Landkreis Tirschenreuth lag die Gesamtzahl der Infizierten pro 100.000 Einwohner Anfang Juli 2020 bei etwa 1.590 Infizierten (1,6% der Bevölkerung) [114], in der kreisfreien Stadt Essen, dem Ort der Studie von Korth et al., waren es im gleichen Zeitraum hingegen nur etwa 170 Infizierte pro 100.000 Einwohner (0,17% der Bevölkerung) [115]. Das Infektionsgeschehen im Zollernalbkreis lag mit einer Gesamtzahl von 645 Infizierten pro 100.000 Einwohner (0,65%) etwa in der Mitte [116]. Somit kann die geringe Rate an Antikörperbefunden in der Studie von Korth et al. Ausdruck des insgesamt geringen Infektionsgeschehens in dieser Region sein. Zu berücksichtigen wäre allerdings noch, dass vor allem zu Beginn der Pandemie die Testkapazitäten und Testkonzepte von Region zu Region sehr unterschiedlich waren, was zu hohen und regional unterschiedlichen Dunkelziffern an Infizierten geführt haben könnte. Außerdem wurden die Antikörpertests bei Korth et al. von März bis 21. April 2020 durchgeführt, zu einer Zeit, in der in Deutschland noch eine hohe Inzidenz herrschte [17] und sich im Zuge der „ersten Welle“ noch weitere Ansteckungen nach dem 21. April beim Personal ereignet haben könnten, die dann jedoch nicht erfasst wurden, da messbare Antikörper verzögert zur Infektion auftreten [45], sodass Personal, welches sich kurz vor der Testung infiziert haben könnte, ebenfalls mit einem Antikörpertest nicht erfasst wurde. Aber auch ein gutes Hygienekonzept der Universitätsklinik Essen sowie konsequentere Umsetzung der Hygieneregeln und bessere Verfügbarkeit von Schutzausrüstung (v.a. FFP2-/FFP3-Masken) können evtl. eine niedrige Rate an Antikörperbefunden bei Korth et al. erklären [112].

### **4.3 Seroprävalenz im internationalen Vergleich**

Auch in anderen Ländern fanden Seroprävalenzstudien bei medizinischem Personal in der ersten Hälfte des Jahres 2020 statt, mit zum Teil stark voneinander abweichenden Ergebnissen. In einer spanischen Studie wurde im

April 2020 eine Seroprävalenz von 9,3% bei 578 HCW eines Krankenhauses in Barcelona ermittelt [117], in Dänemark ergab eine Studie bei 4,04% von ca. 30.000 getesteten HCW einen positiven Antikörperbefund, der allerdings mittels point-of-care-Tests durchgeführt wurde [118]. Forscher aus Großbritannien berichteten ebenfalls 9,3% Seroprävalenz von SARS-CoV-2 Antikörper bei 6.861 HCW der Region North Bristol, die von Januar bis Juni 2020 eingesetzt waren [119], in einem belgischen Krankenhaus waren 14,6% von 1.499 teilnehmenden HCW seropositiv (Zeitraum Mai bis Juni 2020) [120], aus Norwegen wurden in April und Mai 2020 bei 5,3% von 607 HCW SARS-CoV-2 Antikörper berichtet [121]. Eine deutlich höhere Rate an Infektionen bei HCW berichteten Grant et al. aus London, die von Mai bis Juni 2020 bei 31,64% der 2.004 teilnehmenden HCW SARS-CoV-2 Antikörper nachweisen konnten, nahezu doppelt so viel wie zu diesem Zeitpunkt bei der Londoner Bevölkerung nachzuweisen war [122]. Von 8.285 HCW aus mehreren Krankenhäusern in Italien wurden von Februar bis Mai 2020 bei 4,6% SARS-CoV-2 Antikörper festgestellt [123]. Außerhalb Europas wurde unter anderem aus New York, USA, zwischen April und Juni eine Seroprävalenz von 13,7% in 40.329 HCW berichtet [124], ebenfalls aus den USA bei HCW aus Michigan wurden nur 1,88% von 1.385 berichtet, ein Wert, der niedriger als in der Bevölkerung lag [125]; in einem Krankenhaus in Nanjing, China, lag die Seroprävalenz bei 17,14% von 105 HCW, die jedoch alle Kontakt zu COVID-19 Patienten hatten [126]. In einem indischen Krankenhaus wurden im August 2020 bei 23,65% von 1.710 HCW SARS-CoV-2 Antikörper festgestellt [127], in einem japanischen Krankenhaus, welches im Februar 2020 Patienten des Kreuzfahrtschiffs *Diamond Princess* aufnahm, wurden zwischen Juni und Juli 2020 bei nur 0,74% von 806 HCW, von denen 136 direkten Kontakt zu COVID-19 Patienten hatten, Antikörper festgestellt [128]. Insgesamt ist die Rate von 16,8% seropositiver HCW, die im Rahmen dieser Studie ermittelt wurde, für die erste Hälfte des Jahres 2020 eher als hoch einzustufen, jedoch ist sie durchaus mit anderen Berichten, auch aus Deutschland [113], in Einklang zu bringen.

#### **4.4 Berufsgruppen und Einsatzort**

##### **4.4.1 Vergleich der Berufsgruppen „ärztlicher Dienst“ und „Pflege“**

In dem für diese Doktorarbeit untersuchten Kollektiv waren Beschäftigte des ärztlichen Dienstes am häufigsten mit SARS-CoV-2 infiziert (25,7%), gefolgt von den Beschäftigten in der Pflege (19,5%), die sich jedoch nicht signifikant voneinander unterschieden. Somit kann für die Ärzteschaft wie für die Pflege von einem ähnlichen Infektionsrisiko ausgegangen werden. Ein Blick auf die vorhandene Literatur zeigt diesbezüglich kein einheitliches Bild. Zum Teil sind Pflegekräfte am häufigsten betroffen [118; 120; 123; 124], zum Teil die Ärzteschaft in den Kliniken [117; 126], jedoch berichten diese Studien kein erhöhtes Risiko für eine der zwei Berufsgruppen gegenüber der anderen. Bei Finkenzeller et al. sind jedoch die Pflegekräfte signifikant häufiger betroffen als das ärztliche Personal [113].

##### **4.4.2 Vergleich der patientennahen und patientenfernen Berufsgruppen**

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde keine Kontrollgruppe außerhalb des Zollernalb Klinikums rekrutiert, jedoch nahm eine große Zahl an Verwaltungsangestellten teil, die in ihrer Tätigkeit keinen Kontakt zu Patienten haben und somit als Kontrollgruppe zu den patientennahen Berufen herangezogen werden können. Dabei zeigte sich, dass bei patientennahen Tätigkeiten (bestehend aus Pflege, ärztlichem Dienst und Funktionsdiensten) mit 19,6% signifikant häufiger Antikörper zu finden waren als bei den patientenfernen Verwaltungsberufen (5,8%) und die klinisch tätigen Berufsgruppen somit einem fast 3,5-fach höheren Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 ausgesetzt sind (RR=3,4). Daraus lässt sich ableiten, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen mit Patientenkontakt aufgrund ihrer Tätigkeit besonders von Infektionen mit SARS-CoV-2 betroffen sind. Die hohe Seroprävalenz in den Verwaltungsberufe könnte auch als Hinweis gesehen werden, dass im Zollernalbkreis in der ersten Welle eine große Dunkelziffer an Infektionen bestand, die über die 0,65% [116] an bestätigt infizierten Einwohner hinaus geht. Mit einer richtigen Kontrollgruppe

arbeiteten Finkenzeller et al., die dabei nicht nur Mitarbeiter der Klinik in ihre Studie aufnahmen, sondern auch 986 Beschäftigte eines lokalen Unternehmens untersuchten, welches nicht im medizinischen Bereich tätig ist und als Kontrollgruppe zu den Beschäftigten im Gesundheitswesen dienen sollte. In dieser Kontrollgruppe waren nur bei 3,7% der Teilnehmer Antikörper zu finden (im Gegensatz zu 15,1% bei den untersuchten HCW;  $p < 0,0001$ ) [113].

#### **4.4.3 Vergleich der Intensivstationen in Albstadt und Balingen**

Wie bereits beschrieben ist das Zollernalb Klinikum aufgeteilt auf zwei Standorte, Albstadt und Balingen, die beide über eine Intensivstation verfügen. Mit Aufkommen der ersten COVID-19 Patienten im Zuge der SARS-CoV-2 Pandemie wurde entschieden, dass infizierte Patienten nach Möglichkeit in Balingen untergebracht werden sollten. Dazu wurden internistische Stationen in Balingen geräumt und als Infektions- und Verdachtsstationen für COVID-19 Patienten genutzt; schwere Krankheitsverläufe sollten primär auf der Intensivstation in Balingen behandelt werden. Ziel war es, den Schwerpunkt der Versorgung infizierter Patienten in Balingen zu setzen und infizierte Patienten aus dem Standort Albstadt herauszuhalten, was jedoch nicht immer gelang, da sich z.B. Patienten, die nicht aufgrund einer COVID-19 Erkrankung eingewiesen wurden, im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes als positiv erwiesen. Bei der Auswertung der Teilnehmerangaben bezüglich des Einsatzortes fiel auf, dass sich deutlich mehr Mitarbeiter der Intensivstation in Albstadt im Vergleich zu ihren Kollegen der Intensivstation Balingen mit SARS-CoV-2 infiziert hatten. Mit 50% zu 21,2% waren diese nicht nur mehr als doppelt so oft betroffen, das relative Risiko war auch etwa 2,4-fach erhöht. Auf die große Zahl an positiven Teilnehmern der Intensivstation Albstadt geht auch zurück, dass bei der Gesamtheit der Teilnehmer diejenigen vom Standort Albstadt signifikant häufiger positiv waren als die Teilnehmer aus Balingen. Werden die Teilnehmer der Intensivstation Albstadt aus der Analyse entfernt, so zeigt sich kein Unterschied zwischen den Standorten. Dies überrascht zunächst, da die Hauptlast an

infizierten Patienten die Intensivstation in Balingen zu tragen hatte und dort mehr Infektionen beim Personal erwartet worden wären. Verschiedene Gründe kommen für den gefundenen Unterschied in Frage: die Festlegung von Balingen als Coronastandort könnte beim Personal in Albstadt ein falsches Gefühl von Sicherheit ausgelöst haben und somit durch einen nachlässigeren Umgang mit persönlicher Schutzausrüstung und Kontakt zu Patienten zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei den Beschäftigten geführt haben. Ebenso kann es von Seiten des Managements zu einer Priorisierung der vermeintlich stärker betroffenen Bereiche in Balingen mit der vor allem zu Beginn der Pandemie knappen persönlichen Schutzausrüstung gekommen sein. Auch kann der Fokus von Schulungen der Belegschaft hinsichtlich korrektem Verhalten und Hygiene zu Beginn ebenfalls auf den Bereichen mit einem erwarteten hohen Patientenaufkommen gelegen haben. Die Infektionen können sich dabei von Patienten auf das Personal oder auch innerhalb der Belegschaft ereignet haben. Auch eine Mischung beider Infektionswege ist denkbar. Da ein erheblicher Teil der Infektionen ohne oder nur mit milden Symptomen einhergeht, kann nicht ausgeschlossen werden, dass infiziertes Personal weiterhin zur Arbeit erschienen ist und somit eine potenzielle Infektionsquelle für Kollegen und Patienten darstellte. Dies trifft jedoch prinzipiell auf alle Bereiche zu und erklärt nicht die hohe Prävalenz bei den Teilnehmern der Intensivstation Albstadt. Wie sich dort die Infektionen genau ereigneten, wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht untersucht. Durch die relativ kleine Stichprobe an Teilnehmern und das Studiendesign kann man jedoch nicht zwangsläufig schließen, dass auf der Intensivstation in Albstadt dauerhaft das Risiko für eine Infektion erhöht war. Auch ein einmaliger Ausbruch im Sinne eines Superspreading Events könnte die große Zahl an Infizierten mit sich bringen. Um den genauen Infektionsweg nachvollziehen zu können und dadurch Handlungsanweisungen für die Zukunft generieren zu können, ist eine ausführlichere Untersuchung der Infektionen und Infektionswege notwendig.

Auch bezüglich der Frage, ob bei HCW auf COVID-Stationen oder in Bereichen, in denen COVID-19 Patienten behandelt werden, häufiger SARS-CoV-2

Antikörper gefunden werden und diese HCW somit einem höheren Risiko für eine Infektion ausgesetzt sind, findet sich in der Literatur keine eindeutige Antwort.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie in dieser Arbeit kommt die Studie von Korth et al. Dabei zeigte sich ebenfalls, dass bei HCW auf nicht-COVID-Stationen eine höhere Seroprävalenz zu finden war als bei HCW, die in täglichem Kontakt mit COVID-19 Patienten standen [112]. Die Autoren betonen dabei die Wichtigkeit der Einhaltung von Hygieneregeln, insbesondere auch bei Patientenkontakt auf nicht-COVID-Stationen.

Dann gab es auch einige Studien, die keinen Unterschied in der Häufigkeit eines positiven Antikörpertest bei HCW auf COVID- und nicht-COVID-Stationen feststellen konnten. Moscola et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen Seroprävalenz und der Arbeit auf COVID-Stationen [124], ebenso wie Garcia-Basteiro et al. [117], Jones et al. [119], Fletcher et al. [125] sowie Hunter et al. [129].

Mehrere Studien fanden heraus, dass bei HCW auf COVID-19 Stationen mehr positive Antikörperbefunde zu finden waren als bei Beschäftigten, die nicht auf designierten COVID-Stationen arbeiten. Blairon et al. fanden bei HCW von COVID-Stationen (inklusive Intensivstation) eine signifikant höhere Seroprävalenz als bei nicht-COVID-Stationen (13,5% vs. 12,6%;  $p=0,0007$ ) [120], ebenso wie Iversen et al. (7,19% vs. 4,35%;  $p<0,001$ ) [118]. Grant et al. berichteten ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Seroprävalenz bei Beschäftigten von COVID-Stationen (42% vs. 30,5%;  $p<0,001$ ), jedoch auch, dass die niedrigste Seroprävalenz auf der Intensivstation zu finden war (25%), auf der aber auch COVID-19 Patienten behandelt wurden [122]. Bei Finkenzeller et al. waren die COVID-Stationen mit 26,2% am stärksten betroffen, gefolgt von den Beschäftigten der vier Intensivstationen, die COVID-19 Patienten behandelten und starke Unterschiede aufwiesen (9,6 – 36,9%), die Beschäftigten auf nicht-COVID-Stationen waren mit 14,4% deutlich seltener positiv [113].

#### 4.5 Persönliche Risikofaktoren

Weder beim Geschlecht noch beim Alter der Teilnehmer gab es einen signifikanten Zusammenhang zum Antikörperergebnis. Das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion scheint für beide Geschlechter und in allen Altersklassen gleich zu sein. Einzige Auffälligkeit war, dass die Rate an seropositiven Teilnehmern in der Gruppe der ältesten Teilnehmern (60-68 Jahre) mit 9,9% am geringsten war, wenn auch nicht statistisch signifikant. Da recht schnell klar war, dass vor allem alte Menschen von schweren Krankheitsverläufen betroffen sind, könnte dies bei den älteren Mitarbeitern aus Angst vor einem schweren Verlauf zu besonderer Vorsicht geführt haben. Dass vermehrt jüngere HCW betroffen sind, wurde auch in anderen Studien beobachtet, sowohl eine signifikante Abnahme der Seroprävalenz mit zunehmendem Alter [119], als eine höhere Seroprävalenz bei unter 30-jährigen [118; 130], allerdings gaben andere wiederum keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Teilnehmer und der Seroprävalenz an [121; 125; 126]. Auch beim Geschlecht gab es gegensätzliche Berichte in der Literatur, so waren sowohl Männer [118] als auch Frauen [128] häufiger betroffen, deutlich öfter wurden jedoch keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen HCW gefunden [113; 117; 119; 121; 123-126].

Vorerkrankungen der Teilnehmer stellten bei der Untersuchung für diese Doktorarbeit keinen Risikofaktor für eine Infektion dar. Interessanterweise hatten Raucher gegenüber Nichtrauchern ein um 40% vermindertes relatives Risiko einer Infektion und waren signifikant seltener betroffen. In einer Meta-Analyse von Patanavanich et al. stellt Rauchen einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf dar (Odds ratio 1,91) [131], bei Simons et al. haben Raucher sowie ehemalige Raucher ein erhöhtes Risiko (RR=1,25 und RR=1,52) für schwere Verläufe gegenüber Nichtrauchern [132] und Alqahtani et al. fanden bei Rauchern ein 1,45-mal höheres Risiko für einen schweren Verlauf im Vergleich zu Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern [133]. Die Frage, ob Raucher sich nun aber seltener infizieren als Nichtraucher, wie die Daten dieser Doktorarbeit nahelegen, lässt sich nicht so leicht beantworten. Von den drei zitierten Meta-Analysen wird diese Frage nur von Simons et al. beantwortet, die bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern ein reduziertes Risiko für eine Infektion angeben



(RR=0,74) [132]. Diese These unterstützen auch Moein et al., die in ihrer Fall-Kontroll-Studie 60 bestätigte COVID-19 Patienten und 60 Kontrollpersonen auf olfaktorische Dysfunktion untersuchten. Dabei stellten sie fest, dass in der Patientengruppe signifikant weniger aktuelle und ehemalige Raucher waren als in der Kontrollgruppe (3,3% vs. 18,3%;  $p=0,016$ ) [72]. Allerdings fanden Iversen et al. und Stubblefield et al. in Seroprävalenzstudien bei HCW keinen Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus der Teilnehmer und der Rate an positiven Antikörpertests [118; 134]. Eine Erklärung für das auch in dieser Studie gefundene geringere Risiko einer Infektion könnte sein, dass Rauchern bewusst war, dass sie zur Risikogruppe für schwere Verläufe zählen und sich dann sowohl beruflich als auch privat vorsichtiger verhielten. Außerdem verbringen Raucher ihre Pausen häufig draußen an der frischen Luft, um eben zu Rauchen. Da sich draußen weniger Infektionen ereignen, könnte dies die Raucher vor Ansteckung bewahrt haben, im Gegensatz zu ihren Kollegen, die die Pausen möglicherweise in Pausenräumen verbrachten, in denen das Infektionsrisiko erhöht ist [39]. Da beim Essen und Trinken auch die Maske entfernt werden muss, besteht insbesondere in den Pausenräumen die Möglichkeit einer hohen Freisetzung von infektiösen Tröpfchen und Aerosolen mit nachfolgend ungeschützter Exposition.

#### **4.6 Kontakte und Infektionsrisiko**

Die meisten Kontakte zu infizierten Personen erfolgten für die Teilnehmer während ihrer beruflichen Tätigkeit im Krankenhaus, private Kontakte waren deutlich seltener. Außerdem traten bei Teilnehmern mit beruflichem Kontakt bei ca. 20% am häufigsten messbare Antikörper auf, signifikant häufiger als bei den Teilnehmern, die zu keinem Zeitpunkt wissentlich Kontakt zu infizierten Personen hatten. Dies spricht dafür, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen durch ihre Tätigkeit in besonderem Maße infizierten Personen ausgesetzt waren sowie einem höheren Risiko für eine Infektion unterliegen. Private Kontakte scheinen bei den Beschäftigten des Zollernalb Klinikums bezüglich des Infektionsrisikos den beruflichen Kontakten gegenüber eine eher untergeordnete Rolle gespielt zu

haben; jedoch gibt es auch Berichte, die ein höheres Risiko bei privaten Kontakten im eigenen Haushalt angeben [135; 136].

Bei weiterer Differenzierung der Kontakte entsprechend den Vorgaben des Robert Koch-Instituts zeigte sich, dass etwa ein Fünftel der Teilnehmer mindestens einen ungeschützten Kontakt der Kategorie 1 mit höchstem Infektionsrisiko zu an COVID-19 erkrankten oder infizierten Personen gehabt hatte. Die ersten unerwarteten Infektionen zu Beginn der Pandemie, Patienten die sich erst später als infiziert herausstellten, mangelnde Schutzkleidung, fehlendes Gefahrenbewusstsein bei den Beschäftigten sowie Kontakt zu infizierten Kollegen sind mögliche Erklärungen für diese große Anzahl an ungeschützten Kontakten. Für die Zukunft sollten Verfahren und Prozesse erstellt werden, die verhindern, dass das Personal für die weitere Dauer der Pandemie, aber auch gegen andere bekannte wie unbekannte Infektionskrankheiten ungeschützt einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt ist. Mit knapp 14% gab nur ein geringer Anteil der Teilnehmer an, stets mit adäquater Schutzkleidung in Kontakt mit infizierten Personen getreten zu sein, die Mehrheit der Teilnehmer hatte mindestens einen Kontakt der RKI-Kategorie 2, was einer infektionsrelevanten Exposition entspricht. Erstaunlicherweise zeigten sich bei der Häufigkeit positiver Antikörperbefunde zwischen den RKI-Kategorien untereinander, aber auch zwischen den RKI-Kategorien und den Teilnehmern mit adäquatem Schutz keine signifikanten Unterschiede. Damit ist fraglich, ob ein seltener Kontakt ohne Schutz als größeres Infektionsrisiko angesehen werden sollte als häufiger Kontakt unter vermeintlich sicheren Bedingungen. Klar zeigt sich jedoch, dass Teilnehmer mit Kontakten der RKI-Kategorien gegenüber Teilnehmern ohne Kontakt signifikant häufiger infiziert wurden.

Wie bei allen bisher diskutierten Themen finden sich auch hier unterschiedliche, zum Teil gegensätzliche Einschätzungen in der Literatur. Ähnlich zu den Ergebnissen dieser Doktorarbeit beschreiben Rudberg et al. in einer schwedischen Seroprävalenzstudie ein erhöhtes Risiko für eine Infektion bei HCW mit Kontakt zu COVID-19 Patienten [137], Grant et al. fanden ein erhöhtes Infektionsrisiko für klinisch Beschäftigte eines Londoner Krankenhauses, die in längerem direkten Patientenkontakt stehen [122]. Eine weitere

Seroprävalenzstudie von verschiedenen Krankenhäusern innerhalb der USA zeigte, dass bei HCW, die bei Patientenkontakt stets mindestens einen chirurgischen Mund-Nasenschutz trugen, eine geringere Seroprävalenz vorlag im Vergleich zu denjenigen, die dies nicht taten [138]. Ein selbstberichteter Mangel an persönlicher Schutzausrüstung war dabei mit einer höheren Seroprävalenz vergesellschaftet. Dies zeigt eindrücklich, dass der vor allem zu Beginn der Pandemie herrschende Mangel an Schutzkleidung und -ausrüstung ein erhebliches Infektionsrisiko für die Beschäftigten im Gesundheitswesen darstellte. Allerdings wird in mehreren Seroprävalenzstudien kein Zusammenhang zwischen dem Kontakt zu COVID-19 Patienten und einem höheren Infektionsrisiko festgestellt [117; 135; 136].

#### **4.7 Symptome**

Die Teilnehmer mit positivem Antikörperbefund gaben für den dreimonatigen Zeitraum vor der ersten Blutentnahme mit 6 Symptomen im Median deutlich mehr Symptome an als ihre negativen Kollegen, die im Median auf 2 Symptome kamen. Obwohl aufgrund der Fragestellung die Symptome nicht genau der COVID-19 Erkrankung zugeordnet werden können, sondern nicht näher spezifiziert allgemein innerhalb der drei Monate auftraten, zeigt dies, dass die seropositiven Teilnehmer insgesamt eine größere Symptomlast aufwiesen. Außerdem kann dies als Hinweis dienen, dass in der Zeit der ersten Welle SARS-CoV-2 das dominierende Virus für grippeähnliche Atemwegsinfektionen darstellte.

Von den antikörperpositiven Teilnehmern wurden als häufigstes Symptom Kopfschmerzen genannt, gefolgt von Erschöpfung/allgemeiner Muskelschwäche. Ebenfalls bei mehr als der Hälfte der infizierten Teilnehmer traten Glieder-/Muskelschmerzen, Halsschmerzen, trockener Husten sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen auf. In einer der ersten klinischen Beschreibungen von COVID-19 Patienten aus Wuhan trat Fieber mit 98% am häufigsten auf, ebenso Husten mit 76% sowie Gliederschmerzen und Müdigkeit

mit 44%. Kopfschmerzen waren eher selten mit 8% [107]. In einer Meta-Analyse aus 10 Studien mit 1995 Fällen ergab als häufigstes Symptom ebenfalls Fieber (88,5%), sowie Gliederschmerzen und Müdigkeit (35,8%); Kopfschmerzen werden auch hier mit 12,1% eher selten angegeben [139]. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den seropositiven Teilnehmern dieser Studie. Fieber wurde dabei nur von etwas weniger als der Hälfte angegeben. Dies könnte daran liegen, dass die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer des Zollernalb Klinikums trotz z.T. vieler Symptome nur milde Verläufe durchlitt und nicht hospitalisiert werden musste. Somit unterscheiden sie sich erheblich von den Studienpopulationen der zitierten Studien, die nur aus hospitalisierten Patienten bestanden. Die niedrige Rate an Teilnehmern mit Fieber kann also durchaus durch die milden Krankheitsverläufe erklärt werden und zeigt, dass sich eine COVID-19 Erkrankung unterschiedlich präsentieren kann. Außerdem wurden Kopfschmerzen bei den seropositiven Teilnehmern als häufigstes Symptom genannt, obwohl Kopfschmerzen bei hospitalisierten Patienten eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Durch die Art der Fragestellung, die alle Symptome innerhalb eines dreimonatigen Zeitraumes erfasst, und da Kopfschmerzen eine häufig auftretende Erkrankung ist, kann es sein, dass für die Teilnehmer dieser Studie die Häufigkeit von Kopfschmerzen als Symptom einer COVID-19 Erkrankung überschätzt wurde.

Der Anteil an asymptomatisch infizierten Teilnehmern lässt sich nicht mit Gewissheit bestimmen. Insgesamt gaben 3,6% der antikörperpositiven Teilnehmer an, im dreimonatigen Zeitraum vor der Blutentnahme keinerlei Symptome verspürt zu haben, etwa ein Fünftel gab drei oder weniger an. Da die Frage nach den Symptomen den gesamten dreimonatigen Zeitraum umfasst und nicht speziell die Symptome während einer COVID-19 Erkrankung, kann es sein, dass die Anzahl an asymptomatischen Fällen unterschätzt wird, da Symptome wie Kopfschmerzen, Husten oder Halsschmerzen generell häufig auftreten und nicht unbedingt im Rahmen der Infektion mit SARS-CoV-2 aufgetreten sein müssen. Andererseits könnte es aber auch sein, dass ein Teil der Probanden sich aufgrund des zeitlichen Abstandes nicht mehr an aufgetretene Symptome

erinnert, was ebenso gut zu einer Überschätzung von asymptomatischen Verläufen führen könnte.

#### **4.8 Diskrepanz zwischen PCR und Antikörperbefunden**

Mittels Fragebogen wurden die Teilnehmer gebeten anzugeben, ob sie bereits einen PCR-Test auf SARS-CoV-2 erhalten hatten und wie dieser Test ausfiel. Insgesamt erhielt mit 42% (n=348) der Teilnehmer knapp die Hälfte mindestens einmal einen PCR-Test. Der überwiegende Teil dieser 42% wurde dabei stets negativ getestet (n=267). Bei diesen Personen wurden jedoch im Rahmen dieser Doktorarbeit bei jedem Fünften (n=55) SARS-CoV-2 Antikörper und somit eine Infektion nachgewiesen, trotz negativen PCR-Testergebnissen. Wie bereits beschrieben (siehe 1.7.1 PCR) ist die PCR-Methode nicht immer zuverlässig beim Nachweis einer Infektion, und die Sensitivität ist schwer zu bestimmen. Schlecht durchgeführte Abstriche können bei Infizierten ebenso zu negativen Testergebnissen führen wie ein korrekter Test zum falschen Zeitpunkt im Laufe der Erkrankung [88; 89]. Aber auch ein zeitlicher Versatz zwischen Test und Infektion ist denkbar, da vor allem in den ersten Wochen der Pandemie Mitarbeiter des Zollernalb Klinikums, die ungeschützten Kontakt zu infizierten Patienten oder Kollegen hatten, zum Teil ohne Krankheitszeichen getestet wurden. Eine Infektion könnte sich aber zu einem späteren Zeitpunkt ereignet haben, wobei dann dabei, z.B. aufgrund einer asymptomatischen Infektion, nicht zwangsläufig ein erneuter Abstrich erfolgt sein muss. Damit lassen sich die Teilnehmer mit positivem Antikörperbefund und negativer PCR erklären, allerdings ist ein Rückschluss auf die Sensitivität des PCR-Tests nicht möglich. Dies unterstreicht noch einmal, dass es zu diesem Zeitpunkt eine hohe Dunkelziffer an Infektionen gab, die auch oder insbesondere die Beschäftigten des Gesundheitswesens betraf.

Ein unerwartetes Ergebnis zeigte sich bei den Teilnehmern mit positiver PCR: Von diesen 81 war nur bei etwas mehr als der Hälfte (n=44) der Test auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 positiv, anders gesagt gelang nach einem

Virusnachweis mittels PCR bei etwa 46% (n=37) kein Nachweis von Antikörpern. Im Median lagen 30,5 Tage (IQR 24-39) zwischen dem letzten positiven PCR-Test und der Blutentnahme, ohne große Unterschiede zwischen denen mit und denjenigen ohne Antikörpernachweis. Da SARS-CoV-2 Antikörper zuverlässig nach zwei Wochen festgestellt werden können [45; 99], ist es somit eher unwahrscheinlich, dass die Blutentnahmen zu früh stattfanden, also in ein Zeitfenster fielen, in dem die Teilnehmer noch keine Antikörper gebildet hatten. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen PCR-Testergebnis und Antikörperbefunden wäre eine mangelhafte Sensitivität seitens des für diese Doktorarbeit ausgewählten ELISA der Firma Virotech. Laut Hersteller liefert das ELISA-Kit für die Bestimmung von IgG eine Sensitivität von 100% 12 Tage nach Symptombeginn. Für IgM und IgA wird jeweils eine Sensitivität von 77,8% erzielt. Die Spezifität wird jeweils mit 100% angegeben. Die Sensitivität und Spezifität wurde aber auch von unabhängigen Forschern für verschiedene kommerziell erhältliche Antikörpertests bestimmt. Kohmer et al. analysierten sechs verschiedene solcher kommerziellen Tests, darunter auch den IgG-ELISA von Virotech und verglichen diese mit einem von ihnen entwickelten Nachweis zur Virusneutralisation. Der Test von Virotech erreichte in diesem Setting eine Sensitivität von 66,7%, was deutlich von den Herstellerangaben abweicht [140]. Die Spezifität blieb mit 100% unverändert hoch. Schnurra et al. stellten eine weitere unabhängige Untersuchung von sieben verschiedenen kommerziellen Tests an. Dabei wurde für den IgG-ELISA von Virotech eine Sensitivität von 65,8% ermittelt [141], die der von Kohmer et al. sehr ähnlich ist und ebenfalls deutlich von den Herstellerangaben abweicht. Die Sensitivität des Virotech Tests für alle drei Antikörperklassen untersuchten Wolf et al. zusammen mit einem anderen kommerziellen Antikörper Testkit. Neben einer Kontrollgruppe untersuchten die Forscher sowohl hospitalisierte als auch ambulante Patienten getrennt voneinander auf das Vorliegen von Antikörpern. Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen diesen zwei Gruppen, die Sensitivität von IgG lag in der hospitalisierten Gruppe bei 96%, in der ambulanten Gruppe bei 86,2% [142]. Größere Unterschiede zeigten sich bei IgM (68% hospitalisiert und 24,6% ambulant) und IgA (64% hospitalisiert und 6,2% ambulant). Nimmt man nun auf

Grundlage dieser Ergebnisse an, dass die Sensitivität des ELISA-Testkits von Virotech deutlich geringer als vom Hersteller angegeben ausfällt, so überrascht es nicht, dass bei den Teilnehmern dieser Doktorarbeit mit positiver PCR nur bei 54% auch Antikörper zu finden waren. Es liegt nahe, dass deutlich mehr Teilnehmer mit positiver PCR Antikörper gebildet haben, diese jedoch aufgrund der geringeren Sensitivität nicht vom verwendeten Antikörpertest detektiert wurden. Somit lässt sich leider keine zuverlässige Aussage darüber treffen, wie viele mittels PCR nachweislich Infizierte keine Antikörper bilden.

Hinzu kommt, dass die für diese Doktorarbeit untersuchten Beschäftigten eher milde Krankheitsverläufe aufwiesen und nur in seltenen Fällen hospitalisiert werden mussten. Wie bei Wolf et al. beschrieben, fällt die Sensitivität bei ambulanten Patienten noch geringer aus als bei hospitalisierten Patienten [142], was zusätzlich den geringen Anteil von positiven Antikörperbefunden bei den Teilnehmern mit positiver PCR beeinflussen kann. Die Teilnehmer mit positiver PCR wurden auf dem Fragebogen gebeten, die Symptome zu nennen, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem PCR Test aufgetreten waren. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Anzahl der aufgetretenen Symptome der Anteil an positiven Antikörperbefunden zunimmt. Obwohl die Anzahl an Symptomen kein Indikator für die Schwere der Erkrankung darstellt, zeigt sich hier doch ein Trend, welcher in Zusammenschau mit den Ergebnissen von Wolf et al. bestätigt, dass die Sensitivität des verwendeten Antikörpertests nicht unabhängig ist und vom Krankheitsverlauf der Getesteten abhängt. Auch andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität von Antikörpertests vor allem bei milden Infektionen geringer ausfällt als angegeben. Sie plädieren dafür, bei der Entwicklung solcher Tests milde Infektionen von Anfang an zu berücksichtigen und ggf. die Positivschwelle zu senken, was jedoch nicht auf Kosten der Spezifität passieren darf [143].

Doch es gibt auch Berichte davon, dass es vor allem bei asymptomatisch Infizierten nicht zu Serokonversion kommt. Takeuchi et al. fanden nur bei 12,5% asymptomatischer COVID-19-Fälle Antikörper, bei Patienten mit milden Symptomen waren es dagegen schon 76,5% [104]. Allerdings war die Stichprobe relativ klein (16 in der asymptomatischen Gruppe, 17 in der Gruppe mit milden

Symptomen). In einer Publikation aus Deutschland fanden Wellinghausen et al. bei 15,4% von 26 asymptomatischen Fällen Antikörper gegen SARS-CoV-2, bei ambulanten Patienten waren es 81,1% von 111 Patienten. Sie schließen daraus, dass die Antikörperantwort bei ambulanten Patienten und asymptomatisch Infizierten geringer ausfällt als bei hospitalisierten Patienten [105]. Ob die Teilnehmer dieser Doktorarbeit mit keinen oder wenigen Symptomen nun keine Antikörper gebildet haben oder diese vom verwendeten Test nicht erfasst wurden, lässt sich leider nicht feststellen und bedarf einer weiteren Untersuchung der betroffenen Personen.

#### **4.9 Verlauf der Antikörper im dreimonatigen Beobachtungszeitraum**

Bei endemischen Coronaviren wurde beobachtet, dass Antikörper nach der Infektion im Laufe der Zeit abnehmen und zum Teil bereits nach wenigen Monaten stark zurückgehen, außerdem treten Reinfektionen bereits nach 12 Monaten auf [144]. Bei SARS-CoV-1 blieben IgG-Antikörper bis zu drei Jahre nachweisbar, jedoch mit stetig fallenden Leveln [145-147].

Über die Dauer der Stabilität der Antikörper gegen SARS-CoV-2 lässt sich aktuell noch keine genaue Aussage treffen. In der Literatur finden sich Hinweise auf über mehrere Monate nachweisbare Antikörper gegen SARS-CoV-2. IgG Antikörper bleiben dabei je nach Quelle mindestens für drei [148], vier [149], oder sechs Monate [150-152] nachweisbar, auch bei asymptomatisch Infizierten [151]. In drei Studien zeigte sich, dass die Antikörperlevel nach einem Peak wenige Wochen nach der Infektion stetig abnehmen [150-152], bei Seow et al. verblieben die Antikörperlevel auch 90 Tage nach der Infektion auf hohem Niveau [148]. Außerdem ist ein schwerer Verlauf assoziiert mit hohen Leveln an Antikörpern [148; 149; 152].

Von den 140 Teilnehmern, bei denen beim ersten Test Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachweisbar waren, erfolgte bei 123 eine follow-up Untersuchung. Dieses follow-up erfolgte für die meisten Teilnehmer nach etwas mehr als drei Monaten.



Bei der Betrachtung der Antikörperverläufe zeigte sich ein eher uneinheitliches Bild. Etwa ein Drittel der Teilnehmer mit initial positivem IgG verloren diese Antikörper wieder und waren bei der follow-up Untersuchung IgG negativ. Bei den restlichen zwei Dritteln sanken die IgG-Spiegel signifikant im Untersuchungszeitraum ab. Wie unter 3.2.2 *Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts* beschrieben, wurden die Teilnehmer anhand der Kombination der nachgewiesenen Antikörper bei der ersten Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt: eine erste Gruppe mit IgM und/oder IgA ohne IgG, eine zweite Gruppe mit positiven IgG in Kombination mit IgM und/oder IgA sowie einer dritten Gruppe, bei der nur IgG-Antikörper positiv waren. Die zweite Gruppe erreichte bei beiden Untersuchungen höhere VE-Werte der IgG-Antikörper als die dritte Gruppe. Beiden Gruppen war gemein, dass die VE-Werte im ca. dreimonatigen Beobachtungszeitraum deutlich zurück gingen, jedoch war der Rückgang in der zweiten Gruppe geringer ausgeprägt. Möglicherweise war bei den Teilnehmern der dritten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Testung das Maximum der IgG-Spiegel bereits überschritten und die VE-Werte am Abfallen, ein Fehlen von IgM- und/oder IgA-Antikörper könnte auf eine schon länger zurückliegende Infektion hindeuten. Bei den Teilnehmern der zweiten Gruppe spricht das Vorliegen von IgM- und/oder IgA-Antikörpern dafür, dass die erste Untersuchung in kürzerem Abstand zur Infektion und somit eher im Bereich des Maximums der IgG-Spiegel erfolgte, an welches sich dann ebenfalls ein Abfallen der VE-Werte zur zweiten Untersuchung hin anschloss.

Diese Daten legen einen starken Rückgang von SARS-CoV-2 Antikörper nahe, der bei Genesenen bereits nach wenigen Wochen dazu führen kann, dass die Antikörpertests negativ ausfallen. Da bei anderen humanpathogenen Coronaviren die Antikörper mit der Zeit zurückgehen, ist dies auch bei SARS-CoV-2 denkbar. Auch ein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung kann bestehen. Van Elslande et al. berichteten, dass bei Patienten mit mildem Verlauf nach 180 bis 240 Tage nur noch ca. 40% positiv auf IgG Antikörper getestet werden, im Vergleich zu über 70% der Patienten mit schwerem Verlauf [153]. In Hinblick auf diese Ergebnisse scheint es durchaus möglich, dass die Antikörperlevel bei den Mitarbeitern des Zollernalb Klinikums mit der Zeit

abnehmen. Das für diese Doktorarbeit untersuchte Kollektiv wies ebenfalls größtenteils einen milden Verlauf auf. Dies könnte ein Grund für den schnellen Rückgang der Antikörperlevel, zum Teil unter die Nachweisgrenze, sein.

Bei der Fragestellung nach Stabilität und Verlauf der Antikörper kann die verwendete Nachweismethode ebenfalls eine Rolle spielen. So richten sich die Testkits zum Teil nach unterschiedlichen Strukturen des Virus (Spike-Protein, Nukleokapsid-Protein, Lysate kompletter Viren). Welche Bedeutung diesen Unterschieden der einzelnen Testkits beigemessen werden kann, lässt sich aktuell nicht abschließend klären. Favrese et al. kamen nach einem Vergleich verschiedener Antikörper Testkits zu dem Schluss, dass Studien bezüglich der Abnahme von Antikörpern auch hinsichtlich des verwendeten Kits zu bewerten sind, da je nach Test unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden [154].

Wie zu erwarten erfolgte bei einigen Teilnehmern mit positivem IgM innerhalb der drei Monate die Serokonversion zu IgG, jedoch nur bei vier von 24 Teilnehmern (12,5%), mit 16 von 24 verlor der Großteil (62,5%) die IgM-Antikörper, ohne dass nachweisbare IgG gebildet wurden. Dass die IgM-Antikörper mit der Zeit verschwinden war zu erwarten und lässt sich auch bei anderen Autoren finden [150-152]. Dass es dann jedoch bei einigen Teilnehmern nicht zu Bildung von IgG kam lässt sich durch die verfügbare Literatur so nicht belegen. Möglich wäre, dass IgG Antikörper gebildet, diese jedoch nicht vom verwendeten Testkit von Virotech detektiert wurden. Auch konstante IgM ohne Serokonversion zu IgG wurden bei sechs Teilnehmern (25%) beobachtet. Hier könnte eine erneute Exposition mit SARS-CoV-2 vor der follow-up Untersuchung zu einem persistieren oder einer Neubildung von IgM geführt haben.

#### **4.10 Fazit**

Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich, dass die Beschäftigten des Zollernalb Klinikums, die in direktem Patientenkontakt standen, einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt waren, sowohl im Vergleich zu ihren Kollegen aus

patientenfernen Bereichen als auch zur Allgemeinbevölkerung im Zollernalbkreis. Dieser Befund unterstreicht, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen besonders stark von der Pandemie betroffen sind. Nicht nur das deutlich gestiegene Arbeitspensum, sondern insbesondere auch das gesteigerte Risiko einer Infektion sowie gesundheitlicher Schäden stellen eine Belastung für diese Berufsgruppen dar, die in anderen Bereichen der Gesellschaft so nicht besteht. Es ist deshalb von außerordentlicher Wichtigkeit, dass durch ausreichend zur Verfügung stehende Schutzausrüstung sowie gute Hygienekonzepte seitens der Kliniken diese Personengruppe bestmöglich vor Ansteckung geschützt wird, um Schaden von den Mitarbeitern abzuhalten sowie die Kapazitäten des Gesundheitswesens aufrecht erhalten zu können.

Weder PCR-Tests noch Antikörpertests waren in der Lage, alle Infektionen aufzuspüren. Studien, die nur mit der Bestimmung von Antikörpern arbeiten, können ebenso wie bei ausschließlicher Verwendung von PCR-Tests, nur einen Teil der tatsächlichen Infektionen nachweisen. Eine bessere Sensitivität lässt sich mit einer Kombination beider Testarten unter Berücksichtigung der jeweils optimalen Zeitpunkte erreichen. Dadurch, dass Antikörpertests jedoch Infektionen nachweisen können, die mittels PCR-Test unentdeckt geblieben wären, sind Antikörperstudien dennoch wertvoll und je nach Fragestellung eine sinnvolle Ergänzung.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass Antikörper gegen SARS-CoV-2 schon frühzeitig zurückgehen und zum Teil bereits nach drei Monaten nicht mehr nachweisbar sind. Dass eine Immunität möglicherweise nur zeitlich begrenzt besteht, zeigt sich auch daran, dass bei Genesenen Reinfektionen möglich sind [155]. Inwieweit fallende Antikörperspiegel Folgen für die Immunität gegen SARS-CoV-2 oder einen möglichen Krankheitsverlauf bei Reinfektion haben, lässt sich aktuell noch nicht sicher sagen.

## 5 Zusammenfassung

Im Zollernalb Klinikum, einem kommunalen Krankenhaus im Zollernalbkreis, Baden-Württemberg, aufgeteilt auf die Standorte Balingen und Albstadt, wurde mittels eines kommerziell erhältlichen SARS-CoV-2 ELISA-Testkits der Antikörperstatus der Mitarbeiter erhoben. Die Untersuchungen zum ersten Studienabschnitt fanden im Zeitraum zwischen dem 22. April bis 19. Juni 2020 statt, der zweite Studienabschnitt erstreckte sich vom 04. August bis 24. September 2020. Ziel war es, herauszufinden, wie viele Mitarbeiter sich im Beobachtungszeitraum ansteckten und welche Berufsgruppen und Einsatzorte besonders betroffen waren.

Von den 835 Teilnehmern dieser Studie wurden im ersten Studienabschnitt 140 (16,8%) positiv auf das Vorliegen von SARS-CoV-2 Antikörpern getestet, was für den untersuchten Zeitraum als eher hoch einzustufen ist. Ärzte sowie Pflegekräfte waren am häufigsten betroffen, und patientennahe Berufsgruppen zeigten signifikant häufiger SARS-CoV-2 Antikörper als Teilnehmer aus Verwaltungsberufen, die in ihrer beruflichen Tätigkeit keinen Patientenkontakt aufwiesen und als Kontrollgruppe dienten.

Außerdem zeigte sich, dass Kontakte von Teilnehmern zu infizierten Personen hauptsächlich durch die berufliche Tätigkeit im Krankenhaus zustande kamen; private Kontakte wurden nur selten berichtet. Daraus lässt sich schließen, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich öfter infizierten Personen ausgesetzt sind und einem höheren Risiko einer Infektion unterliegen.

Die Teilnehmer wurden anhand ihrer Angaben in die vom RKI vorgegebenen Kontaktkategorien zum Infektionsrisiko eingeteilt. Interessanterweise zeigte sich dabei kein Unterschied zwischen der RKI-Kategorie 1 (höchstes Infektionsrisiko), der RKI-Kategorie 2 (infektionsrelevante Exposition) sowie den Teilnehmern, die stets adäquate Schutzkleidung trugen.

Auffallend war, dass sich besonders viele Teilnehmer der Intensivstation Albstadt infiziert hatten, obwohl COVID-19 Patienten primär in Balingen versorgt wurden.

In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter, Geschlecht sowie Vorerkrankungen der Teilnehmer mit deren Antikörpertestergebnis. Allerdings waren Raucher signifikant seltener betroffen mit einem verminderten relativen Risiko für eine Infektion (RR= 0,6).

Bei den Teilnehmern, die vor Aufnahme in die Studie bereits einen positiven PCR-Test erhalten hatten, konnte nur bei etwas mehr als der Hälfte (54,3%) Antikörper festgestellt werden. Eine geringe Sensitivität des verwendeten ELISA-Testkits (wie in anderen Publikationen beobachtet) in Kombination mit zum Großteil eher milden Krankheitsverläufen der Teilnehmer könnte diese Diskrepanz zwischen PCR- und Antikörperergebnis erklären. Jedoch auch eine fehlende Serokonversion, ebenfalls aufgrund der milden Krankheitsverläufe, kommt in Betracht.

Im zweiten Studienabschnitt kamen lediglich fünf neue Antikörperbefunde dazu. Bemerkenswerterweise verloren jedoch etwa ein Drittel der Teilnehmer ihre positiven IgG-Antikörper im dreimonatigen Untersuchungszeitraum. In der vorhandenen Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu Dauer und Verlauf der Antikörperantwort, sowohl Verlauf der Erkrankung als auch die verwendeten Tests spielen dabei eine Rolle. Beim untersuchten Kollektiv waren zum größten Teil milde Krankheitsverläufe zu beobachten, was eine mögliche Erklärung für die in dieser Studie gefundene hohe Verlustrate von Antikörpern darstellt.

## 6 Anhang

### Anhang A: Informationen der Teilnehmer

#### **Aufklärungsbogen zur Teilnahme an der Studie „Häufigkeit eines positiven Nachweises von SARS-CoV-2 bei Mitarbeitern des Krankenhauses – Ausgangswert und Änderung im Laufe der Epidemie/Pandemie“**

##### 1. Einleitung

Die Pandemie mit dem neuen Coronavirus (SARS-CoV-2) belastet die Gesundheitssysteme international und in Deutschland. Das durch dieses Virus verursachte Krankheitsbild COVID-19 verläuft sehr variabel. Zurzeit herrscht eine große Unsicherheit darüber, welche Risiken beim medizinisch tätigen Personal bestehen, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Die Infektiosität setzt bereits vor der Entwicklung von typischen Symptomen ein. Dadurch kann medizinisch tätiges Personal unwissentlich in Kontakt mit infektiösen Patienten geraten. Zudem gibt es auch Anzeichen dafür, dass ein Teil der Infektionen ohne Symptome (oder mit sehr geringen Symptomen) verläuft und dadurch unerkannt bleibt. Schutzausrüstung steht in solchen Krisenzeiten jedoch nur begrenzt zur Verfügung und muss risikoadaptiert eingesetzt werden. In Krankenhäusern wird deshalb ein abgestuftes System an Schutzmaßnahmen angewendet, das bei der Versorgung von COVID-verdächtigen oder sicher erkrankten Patienten weitreichendere Schutzmaßnahmen vorsieht als bei primär unverdächtigen Patienten. Es ist aber unklar, ob das zu einer höheren Sicherheit der Mitarbeiter in der Krankenversorgung führt.

##### 2. Ziele der Studie

Im Rahmen der Studie soll ermittelt werden, wie häufig Mitarbeiter bereits mit SARS-CoV-2 infiziert sind, wie dies im Verlauf der Krise zunimmt und ob es wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit von Mitarbeiterinfektionen zwischen Arbeitsbereichen mit hohem Kontaktisiko (aber auch hohen Schutzmaßnahmen) und Arbeitsbereichen ohne ein solch hohes Risiko (aber auch geringeren Schutzmaßnahmen) gibt. Dabei sollen der Einsatzbereich der Mitarbeiter, Risikofaktoren sowie die Anzahl und Kategorie von stattgehabten Kontakten mit Corona-positiven Patienten einbezogen werden.

##### 3. Dauer und Ablauf

Die Dauer der Studie ist auf **3 Monate** ausgelegt. Zu Beginn der Studie erfolgt eine **Eingangsuntersuchung** (siehe Punkt 4. Untersuchung). Für die Untersuchung wird eine Dauer von **ca. 30 min** angesetzt. 3 Monate später erfolgt die **Abschlussuntersuchung**, dabei sind ebenfalls mit **ca. 30 min** Zeitaufwand zu rechnen. Zusätzlich zu den Untersuchungen sind die Teilnehmer aufgefordert, zuhause in regelmäßigen Abständen ihren Gesundheitszustand **selbstständig zu Überwachen und zu dokumentieren**.

##### 4. Untersuchungen

Im Rahmen der Studie werden die Teilnehmer zwei Mal untersucht. Diese Untersuchungen beinhalten:

- Eine **venöse Blutentnahme**, um den Antikörperstatus der Teilnehmer gegen Covid-19 zu bestimmen.
- Eine **körperliche Untersuchung**. Dabei werden mit einem Stethoskop die Lunge sowie das Herz abgehört. Zusätzlich wird der Bauch durch Abtasten und Abhören untersucht. Die körperliche Untersuchung wird nur bei Verdacht auf eine aktiv ablaufende Infektion durchgeführt.
- Ein **ausführliches Gespräch**, in dem mit den Teilnehmern über ihren **Einsatzbereich**, die **Anzahl und Art ihrer Kontakte** zu Corona-positiven Patienten und Verdachtsfälle, **Vorerkrankungen und Risikofaktoren** sowie den **Gesundheitszustand** der letzten Wochen befragt werden.

## 5. Risiken

An den Teilnehmern der Studie werden Untersuchungen durchgeführt, die **nicht zwingend notwendig sind und nur im Rahmen der Studie durchgeführt werden**. Somit sind die Teilnehmer **zusätzlichen Risiken** ausgesetzt. Dazu gehören:

- **Blutentnahme**: Im Rahmen der Blutentnahme kann es an der Einstichstelle zu **Infektionen** kommen, die den Einsatz von Antibiotika notwendig machen. Umliegende Gewebe wie Nerven und Muskeln können durch den Einstich **verletzt** werden. Außerdem kann es an der Einstichstelle zu **Blutungen** sowie zur Bildung eines u.U. **schmerzhaften Blutergusses** kommen, vor allem dann, wenn die Teilnehmer blutverdünnende Medikamente einnehmen. Außerdem kann es zu einer **Synkope** kommen, einer kurzen kreislaufbedingten **Bewusstlosigkeit**, bei der es durch die Bewusstlosigkeit zu **sturzbedingten Verletzungen** kommen kann.

## 6. Mitteilung und Konsequenz der Ergebnisse

Die Teilnehmer werden nach der Blutentnahme über ihren Antikörperstatus gegen Covid-19 **informiert**. Alle Teilnehmer haben ein **Recht auf Nichtwissen**, d.h. Teilnehmende können entscheiden, ob sie damit einverstanden sind, dass ihnen die Befunde mitgeteilt werden oder dies ablehnen.

Bei COVID-19 handelt es sich um eine **meldepflichtige Erkrankung**. Wenn im Rahmen eines positiven Nachweises von Antikörpern **Symptome auftreten**, müssen die Teilnehmer im Rahmen der **Meldepflicht Kontakt zum Gesundheitsamt bzw. ihrem Hausarzt** aufnehmen. Wir empfehlen außerdem die Durchführung eines Abstriches, um eine akute Infektion auszuschließen und ggf. in Verbindung mit dem Gesundheitsamt Quarantänemaßnahmen bis zum Abklingen der Symptome bzw. negativem Abstrichergebnis zu ergreifen.

**Der reine Nachweis von Antikörpern ohne Symptome begründet jedoch keine Meldepflicht.** Auch bei einem Nachweis von Antikörpern kann **kein Schutz** vor einer erneuten Infektion mit SARS-CoV-2 **garantiert werden**.

**Informationen zu Hygieneregeln und Infektionen bei Mitarbeitern** finden Sie auch im **Intranet** des Krankenhauses, in dem **roten Ordner „Coronavirus Covid-19“**

## 7. Information zum Umgang mit in einer Studie erhobenen Daten

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Namen, Geburtstag, Adresse, Vorbefunde, studienbezogene Befunde zum Antikörperstatus) im Rahmen eines standardisierten Fragebogens erhoben und verarbeitet.

Die Dokumentation der Daten und deren Archivierung erfolgt pseudonymisiert in einer geschützten elektronischen Datenbank, zu der nur befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschließlich auf das Berufs- und Datengeheimnis verpflichteter Doktorandinnen und Doktoranden Zutritt haben. Zur Überprüfung der korrekten Übertragung der Behandlungsdaten aus der Krankenakte in die verschlüsselte Studiendatenbank dürfen bevollmächtigte Personen (sogenannte Monitore) Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten nehmen, die mit der Studie im Zusammenhang stehen. Alle beteiligten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten können auch für künftige Forschungsvorhaben der Klinik bzw. des Instituts genutzt und weiterverarbeitet werden.

Die Verarbeitung und Nutzung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf Erhebungsbögen und elektronischen Datenträgern im Regelfall für die Dauer von 10 Jahren, soweit der Zweck der Studie, z. B. bei Einbringung in eine Datenbank und bei Langzeitstudien keine längere Speicherdauer erfordert.

Die im Verlauf dieser Studie gewonnenen Informationen können für wissenschaftliche Zwecke auch an Kooperationspartner im Geltungsbereich der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung und an Kooperationspartner außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes, d.h. in Länder mit geringerem Datenschutzniveau (dies gilt auch für die USA) übermittelt werden. Soweit die Daten in Länder mit geringerem Datenschutzniveau übermittelt werden, wird der Verantwortliche alle erforderlichen Maßnahmen treffen, um das Datenschutzniveau zu gewährleisten. Sollte dies nicht möglich sein, werden die Daten lediglich dann übermittelt, wenn der Teilnehmer/die Teilnehmerin in die vorgeschlagene Datenübermittlung ausdrücklich einwilligt, nachdem er/sie über die für ihn/sie bestehenden möglichen Risiken einer derartigen Datenübermittlung unterrichtet wurde.

Die Forschungsergebnisse aus der Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse wird die Identität nicht bekannt. Die Prüfärzte vor Ort können jedoch mit Hilfe einer Patientenliste bei Rückfragen die Daten zu den Personen zurückführen.

Die Teilnehmer können jederzeit Auskunft über ihre gespeicherten Daten anfordern sowie die Überlassung einer kostenlosen Kopie verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann. Diese Rechte sind nach § 13 des Landesdatenschutzgesetzes bzw. § 27 des Bundesdatenschutzgesetzes insoweit beschränkt, als diese Rechte voraussichtlich die Verwirklichung der jeweiligen Forschungszwecke unmöglich machen oder ernsthaft beeinträchtigen und die Beschränkung für die Erfüllung der jeweiligen Forschungszwecke notwendig ist. Das Recht auf Auskunft besteht darüber hinaus nicht, wenn die Daten für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erforderlich sind und die Auskunftserteilung einen unverhältnismäßigen Aufwand erfordern würde.

Der Studienleiter PD Dr. med. Otto Tschritter ist für die Datenverarbeitung und die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen verantwortlich.

Bei Beschwerden können die Teilnehmer sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen oder den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Baden-Württemberg wenden.

Für die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe der Daten ist die ausdrückliche Zustimmung der Teilnehmer durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Datenschutz erforderlich.



Rechtsgrundlage für die Verarbeitung der Daten sind Art. 6, 7, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung in Verbindung mit §§ 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in der ab 25. Mai 2018 geltenden Fassung.

Kontaktinformationen:

Datenschutzbeauftragter des Zollernalb-Klinikums  
Herr Siegmarr Ruff  
E-Mail: siegmarr.ruff@zollernalb-klinikum.de

Datenschutzkoordinatoren des Zollernalb-Klinikums:  
Frau Maier-Bantle (Albstadt)  
Telefon: 07431991804  
E-Mail: andrea.maier-bantle@zollernalb-klinikum.de

Frau Schmid (Balingen)  
Telefon: 0743390922022  
E-Mail: karin.schmid@zollernalb-klinikum.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg  
Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart  
Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

#### 8. Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist **freiwillig** und jeder Teilnehmende hat **das Recht, jederzeit und ohne Angaben von Gründen die Zustimmung zur Teilnahme zu widerrufen und aus der Studie auszusteigen**, ohne dass den Teilnehmenden dadurch Nachteile entstehen.

#### 9. Ansprechpartner für Teilnehmer

Bei weiteren Fragen oder Gesprächsbedarf können die Studienteilnehmer jederzeit Kontakt zu den Verantwortlichen aufnehmen.

Studienleiter:  
PD Dr. med. Otto Tschritter  
Tel.: 07433/9092-2223  
Tübinger Str. 30  
72336 Balingen  
otto.tschritter@zollernalb-klinikum.de

Doktorand:  
Simon Sauter  
Tel.: 0152/34788023  
Pfarrer-Münch-Str. 21  
72351 Geislingen  
simon.sauter@posteo.de

## Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie

### „Häufigkeit eines positiven Nachweises von SARS-CoV-2 bei Mitarbeitern des Krankenhauses – Ausgangswert und Änderung im Laufe der Epidemie/Pandemie“

Studienleiter:  
PD Dr. med. Otto Tschritter  
Tel.: 07433/9092-2223  
Tübinger Str. 30  
72336 Balingen  
otto.tschritter@zollernalb-klinikum.de

Doktorand:  
Simon Sauter  
Tel.: 07433/9092-3349  
Pfarrer-Münch-Str. 21  
72351 Geislingen  
coronama@zollernalb-  
klinikum.de

Die Einwilligung zur Studienteilnahme ist nur wirksam, wenn sie von einem Einwilligungsfähigen persönlich unterschrieben wird und wenn sie jederzeit formlos widerrufen werden kann. Die Zustimmung ist rechtlich nur relevant, wenn der Studienteilnehmer ausreichend aufgeklärt wurde.

(bitte ankreuzen)

- Ich erkläre mich hiermit einverstanden, an der oben genannten Studie teilzunehmen.
- Ich wurde ausführlich über den Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie insbesondere deren Ziele sowie die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Studienteilnahme aufgeklärt.
- Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen ohne Nachteile mündlich oder schriftlich widerrufen kann.
- Mir ist bewusst, dass ich mich bei Fragen oder Problemen jederzeit an den Studienverantwortlichen unter den oben angegebenen Kontaktdaten wenden kann.
- Des Weiteren habe ich eine Kopie des Aufklärungstextes und der Einwilligungserklärung erhalten.

#### Studienteilnehmer:

Name, Datum: \_\_\_\_\_ (in Blockbuchstaben)

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**Aufgeklärt durch:**

Name, Datum: \_\_\_\_\_ (in Blockbuchstaben)

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Bitte Rückseite beachten!

**Einwilligungserklärung zum Umgang mit den in einer Studie erhobenen Daten:**

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.

Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in den von mir ausgefüllten Fragebogen nehmen dürfen.

Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.

Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.

Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.

Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der Information zum Datenschutz beschriebenen Form zu.

**Kontaktinformationen:**

Datenschutzbeauftragter des Zollernalb-Klinikums

Herr Siegmund Ruff

E-Mail: siegmund.ruff@zollernalb-klinikum.de

**Datenschutzkoordinatoren des Zollernalb-Klinikums:**

Frau Maier-Bantle (Albstadt)

Telefon: 07431991804

E-Mail: andrea.maier-bantle@zollernalb-klinikum.de

Frau Schmid (Balingen)

Telefon: 0743390922022

E-Mail: karin.schmid@zollernalb-klinikum.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg  
Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart  
Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

**Studienteilnehmer:**

Name, Datum: \_\_\_\_\_ (in Blockbuchstaben)

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**Aufgeklärt durch:**

Name, Datum: \_\_\_\_\_ (in Blockbuchstaben)

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## Anhang B: Fragebogen

Labornummer: \_\_\_\_\_

### Anamnesebogen zur Teilnahme an der Studie

„Häufigkeit eines positiven Nachweises von SARS-CoV-2 bei Mitarbeitern des Krankenhauses – Ausgangswert und Änderung im Laufe der Epidemie/Pandemie“

Vielen Dank, dass Sie sich zur Teilnahme an unserer Studie bereit erklärt haben. Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit, lesen Sie die Fragen gründlich durch und Antworten Sie wahrheitsgemäß.

#### 1. Allgemeine Fragen zur Person (zutreffendes bitte Ankreuzen)

- Geschlecht:      w      m
- Alter:           \_\_\_\_\_ Jahre
- Gewicht:        \_\_\_\_\_ kg
- Körpergröße:   \_\_\_\_\_ cm

#### 2. Fragen zur Tätigkeit und bisherigen Kontakt(en) mit COVID-19-Erkrankten

a) In welchem Krankenhaus arbeiten Sie?  
 Balingen      Albstadt

b) Auf welcher Station bzw. Abteilung arbeiten Sie?

\_\_\_\_\_

c) In welcher Berufsgruppe arbeiten Sie?

\_\_\_\_\_

d) Wurden Sie in den letzten 3 Monaten in einem der folgenden Bereiche eingesetzt?

- |  |                              |                                      |                                   |                                |
|--|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Intensivstation Albstadt               | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Intensivstation Balingen               | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Isolationsstation (für COVID-pos.)     | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Isolationsstation (für V.a. COVID)     | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Normalstation (für COVID-neg.)         | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Decision Unit und/oder ZNA             | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| Ambulanzen*                            | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |
| ohne Patienten (Technik, Verw., Labor) | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> wenige Tage | <input type="checkbox"/> >1 Woche | <input type="checkbox"/> immer |

\*auch Radiologie, Funktionsdiagnostik

e) Wurde bei Ihnen bereits ein Abstrich auf das Corona-Virus durchgeführt?

Ja  Nein

Wenn Ja, an welchem Datum war der letzte Abstrich? \_\_\_\_\_

• War mindestens einer der Abstriche positiv?

Ja, mindestens ein Abstrich war positiv

Datum letzter pos. Abstrich: \_\_\_\_\_

Nein, alle Abstriche waren negativ

**Falls Sie einen positiven Abstrich hatten:** Sind in zeitlichem Zusammenhang damit eines oder mehrere der folgenden Symptome aufgetreten? Entsprechendes bitte ankreuzen

Grippeähnliche Symptome:

- |   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| • trockener Husten                                  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • schleimiger Husten                                | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Halsschmerzen                                     | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Schwierigkeiten beim Atmen/Atemnot, Kurzatmigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Schmerzen beim Atmen                              | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Gliederschmerzen/Muskelschmerzen                  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Kopfschmerzen                                     | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Fieber  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche             | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Sonstige Symptome:

- |                       |                             |                               |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| • Übelkeit/Erbrechen  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Durchfall           | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Bauchschmerzen      | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Geruchsstörungen    | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Geschmacksstörungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

f) Hatten Sie Kontakt zu einem oder mehreren konkreten positiven Patienten oder einem Patienten, der sich im Verlauf als positiv herausgestellt hat?

Ja  Nein

Wenn ja, war mindestens einer dieser Kontakte

- komplett ungeschützt: kein Mund-Nasenschutz, <2 m, >15 min (Pat. ohne Maske)
- ungeschützt, aber <15 min (Patient ohne Maske)
- nur Abstand >2 m, oder Patient immer mit Maske
- nur mit Mund-Nasen-Schutz (auch Stoff, selbstgenäht, ...)
- nur mit FFP1-Maske (normale Versorgung)
- nur mit FFP1-Maske (bei spezifischen Maßnahmen an Atemwegen, wie Intubation, Bronchoskopie, Atemtherapie, NIV, Vernebler)
- Nein (immer mind. FFP1, bzw. FFP2 bei spez. Maßnahmen)

- g) Hatten Sie außerhalb des Krankenhauses Kontakt zu einem positiv bestätigten Corona-Fall?  
 Ja       Nein

- h) Falls Sie einen oder mehrere Kontakte hatten (im Krankenhaus oder privat, siehe Unterpunkte f) und g) ): Kam es innerhalb von 14 Tagen danach zu einer Erkrankung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome? Entsprechendes bitte ankreuzen

Grippeähnliche Symptome:

- |   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| • trockener Husten                                  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • schleimiger Husten                                | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Halsschmerzen                                     | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Schwierigkeiten beim Atmen/Atemnot, Kurzatmigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Schmerzen beim Atmen                              | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Gliederschmerzen/Muskelschmerzen                  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Kopfschmerzen                                     | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Fieber  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche             | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Sonstige Symptome:

- |                       |                             |                               |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| • Übelkeit/Erbrechen  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Durchfall           | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Bauchschmerzen      | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Geruchsstörungen    | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| • Geschmacksstörungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

### 3. Fragen zu bestehenden Vorerkrankungen

Leiden Sie an einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen? (Bitte zutreffendes Ankreuzen bzw. Eintragen)

- Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wie Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt oder Schlaganfälle in der Vergangenheit?

\_\_\_\_\_

- Erkrankungen der Lunge, wie COPD oder Asthma?

\_\_\_\_\_

- Rauchen Sie oder haben Sie schon geraucht?     Ja       Nein  
 Wenn Ja, seit wie vielen Jahren? \_\_\_\_\_ Jahren  
 Wie viele Zigaretten am Tag? \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag

- Erkrankungen der Nieren?

\_\_\_\_\_

- Diabetes mellitus?     Ja       Nein  
 Wenn Ja, bestehen diabetischen Folgeschäden?     Ja       Nein

Wenn Ja, welche?

---

- Maligne (bösartige) Erkrankungen/ Krebserkrankungen? (Auch Lymphome oder Leukämien?)

---

- Rheumatische Erkrankungen?

---

- Sind Sie Immunsupprimiert?

---

- Leiden Sie unter sonstigen Erkrankungen?

---

#### 4. Medikamente

- Nehmen Sie eine Dauermedikation ein

---

---

---

---

---

- Verordnete Dauermedikamente, die Sie zurzeit nicht nehmen

---

---

---

---

- Nehmen Sie weitere Medikamente vorübergehend oder nur bei Bedarf ein

---



---

---

---

### 5. Symptome

- Fühlen Sie sich aktuell krank oder sind Sie krankgeschrieben?  Ja  Nein
- Waren Sie in den letzten 4 Wochen krank?  Ja  Nein
  - Wenn ja: waren grippeartige Symptome (s.u.) dabei  Ja  Nein
  - Hatten Sie diese noch innerhalb der letzten 48 Stunden  Ja  Nein

**Sind bei Ihnen in den letzten 3 Monaten eines oder mehrere der folgenden Symptome aufgetreten? Entsprechendes bitte ankreuzen**

Grippeähnliche Symptome:

- trockener Husten  Ja  Nein
- schleimiger Husten  Ja  Nein
- Halsschmerzen  Ja  Nein
- Schwierigkeiten beim Atmen/Atemnot, Kurzatmigkeit  Ja  Nein
- Schmerzen beim Atmen  Ja  Nein
- Gliederschmerzen/Muskelschmerzen  Ja  Nein
- Kopfschmerzen  Ja  Nein
- Fieber  Ja  Nein
- Erschöpfung/allgemeine Muskelschwäche  Ja  Nein

Sonstige Symptome:

- Übelkeit/Erbrechen  Ja  Nein
- Durchfall  Ja  Nein
- Bauchschmerzen  Ja  Nein
- Geruchsstörungen  Ja  Nein
- Geschmacksstörungen  Ja  Nein

**Anhang C: Berufsbezeichnungen**

<b>Berufsbezeichnung</b>	<b>Anzahl der Nennungen</b>	<b>Anteil in %</b>
Ambulante Abrechnung	1	0,12
Anmeldung	2	0,24
Apotheker	3	0,36
Arbeitssicherheit	2	0,24
Archiv, Poststelle	5	0,6
Arzt/Ärztin	139	16,68
Arztassistent/in	9	1,08
Aufnahme- und Belegmanagement	1	0,12
Betriebliches Gesundheitsmanagement, Sportwissenschaftlerin	1	0,12
Betriebsrat	1	0,12
Bettenzentrale	3	0,36
Cafeteria	4	0,48
Diabetesberatung	1	0,12
Diätassistentin	1	0,12
Duale Studentin Gesundheitsmanagement	1	0,12
Einkauf	5	0,6
Elektroniker	1	0,12
Entlassmanagement	2	0,24
Ergotherapie	6	0,72
Fachinformatik Auszubildender	1	0,12
Famulant	3	0,36
Finanzbuchhaltung	4	0,48
FSJ	1	0,12
Geschäftsführung	3	0,36
Gesundheits- und Krankenpfleger/in	334	40,08
GuK, Kinderkrankenschwester	5	0,6
GuK, Schüler/Schülerin	22	2,64
Haus- und Medizintechnik	1	0,12
Hausmeister	1	0,12
Hauswirtschaftsleitung	1	0,12
Hebamme	14	1,68
Hol- und Bringedienst	4	0,48
Hygiene, Medizin Controlling	1	0,12
Hygienefachkraft	2	0,24
Information	7	0,84

Infrastruktur	2	0,24
Installateur	1	0,12
IT	4	0,48
Küchenhilfe	1	0,12
Laborleitung	1	0,12
Lehrkraft Akademie für Gesundheitsberufe	8	0,96
Leitstelle Radiologie	1	0,12
Logopädie	3	0,36
Medizin Controlling	10	1,2
Medizintechnik	1	0,12
Menüassistentin, Orgacard	4	0,48
MFA	39	4,68
MFA, Schülerin	1	0,12
MTA	2	0,24
MTLA	23	2,76
MTRA	16	1,92
OTA	1	0,12
OTA, Schülerin	1	0,12
Patientenbüro	2	0,24
Patientenmanagement	5	0,6
Patiententransport	3	0,36
Personalabteilung	9	1,08
Pfarrerin	2	0,24
Pflegedirektion	4	0,48
Pflegedirektion, Bereichsleitung Pflege	1	0,12
Pflegedirektionsleitung	2	0,24
Pflegehilfe/Stationshilfe	10	1,2
Physician Assistant	1	0,12
Physician Assistant, Studentin	1	0,12
Physiotherapie	12	1,44
PJ	4	0,48
Psychoonkologie, Psychosoziale Beratung	1	0,12
PTA	1	0,12
Qualitätsmanagement	3	0,36
Referendariat Geschäftsführung	1	0,12
Reinigungskraft	13	1,56
Sanitär Installateur	1	0,12
Schreibdienst	5	0,6
Seelsorgerin	1	0,12

Sekretariat	11	1,32
Sekretariat und Anmeldung	1	0,12
Sozialdienst	3	0,36
Stationäre Abrechnung	1	0,12
Stationssekretärin	3	0,36
Sterilisationsassistent/in	3	0,36
Studentin Verwaltung	3	0,36
Studienkoordination	1	0,12
Technik	4	0,48
Unternehmenskommunikation	3	0,36
Verwaltung ZAINS	1	0,12
Wäsche Ver- und Entsorgung	1	0,12
Zentrallager	5	0,6

## 7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. (24.07.2015). *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003*. Retrieved 30.07.2021 from <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
2. Lau, S. K., Woo, P. C., Li, K. S., Huang, Y., Tsoi, H. W., Wong, B. H., Wong, S. S., Leung, S. Y., Chan, K. H., & Yuen, K. Y. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(39), 14040-14045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
3. World Health Organization. (05.07.2003). *SARS outbreak contained worldwide*. Retrieved 11.08.2021 from <https://www.who.int/news/item/05-07-2003-sars-outbreak-contained-worldwide>
4. Al-Dorzi, H. M., Alsolamy, S., & Arabi, Y. M. (2016). Critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Crit Care*, *20*, 65. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1234-4>
5. Reusken, C. B., Haagmans, B. L., Müller, M. A., Gutierrez, C., Godeke, G. J., Meyer, B., Muth, D., Raj, V. S., Smits-De Vries, L., Corman, V. M., Drexler, J. F., Smits, S. L., El Tahir, Y. E., De Sousa, R., van Beek, J., Nowotny, N., van Maanen, K., Hidalgo-Hermoso, E., Bosch, B. J., Rottier, P., Osterhaus, A., Gortázar-Schmidt, C., Drosten, C., & Koopmans, M. P. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*, *13*(10), 859-866. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70164-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70164-6)
6. World Health Organization. (06.2021). *MERS Situation Update June 2021*. Retrieved 11.08.2021 from <https://applications.emro.who.int/docs/WHOEMCSR435E-eng.pdf>
7. Reperant, L. A., & Osterhaus, A. (2017). AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? *Vaccine*, *35*(35 Pt A), 4470-4474. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.082>
8. Bundesregierung. (03.01.2013). *Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012*. Retrieved 11.08.2021 from <https://dserver.bundestag.de/btd/17/120/1712051.pdf>
9. Center for Health Security. (18.10.2019). *The Event 201 scenario*. Retrieved 11.08.2021 from <https://www.centerforhealthsecurity.org/event201/scenario.html>
10. World Health Organization. (05.01.2020). *Pneumonia of unknown cause – China*. Retrieved 12.08.2021 from <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
11. World Health Organization. (09.01.2020). *WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China*. Retrieved 12.08.2021 from <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>

12. World Health Organization. (12.08.2021). *SITUATION REPORT - 3*. Retrieved 12.08.2021 from [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8)
13. World Health Organization. (30.01.2020). *WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. Retrieved 12.08.2021 from [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
14. World Health Organization. (11.03.2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51*. Retrieved 12.08.2021 from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
15. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drost, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 382(10), 970-971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
16. Streeck, H., Schulte, B., Kümmerer, B. M., Richter, E., Höller, T., Fuhrmann, C., Bartok, E., Dolscheid-Pommerich, R., Berger, M., Wessendorf, L., Eschbach-Bludau, M., Kellings, A., Schwaiger, A., Coenen, M., Hoffmann, P., Stoffel-Wagner, B., Nöthen, M. M., Eis-Hübinger, A. M., Exner, M., Schmithausen, R. M., Schmid, M., & Hartmann, G. (2020). Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany. *Nat Commun*, 11(1), 5829. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19509-y>
17. Robert Koch-Institut. (16.08.2021). *Robert Koch-Institut: COVID-19-Dashboard*. Retrieved 16.08.2021 from <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>
18. Robert Koch-Institut. (20.04.2020). *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 20.04.2020*. Retrieved 07.12.2021 from [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situation\\_sberichte/2020-04-20-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situation_sberichte/2020-04-20-de.pdf?__blob=publicationFile)
19. Robert Koch-Institut. (09.05.2020). *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 09.05.2020*. Retrieved 07.12.2021 from [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situation\\_sberichte/2020-05-09-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situation_sberichte/2020-05-09-de.pdf?__blob=publicationFile)
20. Chan, J. F., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
21. Wat, D. (2004). The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med*, 15(2), 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.01.006>

22. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
23. Corman, V. M., Lienau, J., & Witzenthat, M. (2019). [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)*, 60(11), 1136-1145. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5> (Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen.)
24. Shaman, J., Morita, H., Birger, R., Boyle, M., Comito, D., Lane, B., Ligon, C., Smith, H., Desalle, R., & Planet, P. (2018). Asymptomatic Summertime Shedding of Respiratory Viruses. *J Infect Dis*, 217(7), 1074-1077. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix685>
25. Kadkol, S. S., Bland, J., Kapatral, V., Schmitt, D.P., Vaisvil, B., Taylor, R. (16.07.2020). *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate SARS-CoV-2/human/USA/IL-19196840/2021, complete genome*. NCBI GenBank. Retrieved 21.07.2020 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MZ571532.1>
26. Yoshimoto, F. K. (2020). The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J*, 39(3), 198-216. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
27. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215-220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
28. Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807), 221-224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
29. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292 e286. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
30. Laue, M., Kauter, A., Hoffmann, T., Möller, L., Michel, J., & Nitsche, A. (2021). Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Sci Rep*, 11(1), 3515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82852-7>
31. Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C., Poon, R. W., Tsoi, H. W., Lo, S. K., Chan, K. H., Poon, V. K., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C., Chen, H., Hui, C. K., & Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395(10223), 514-523. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)
32. Greenhalgh, T., Jimenez, J. L., Prather, K. A., Tufekci, Z., Fisman, D., & Schooley, R. (2021). Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet*, 397(10285), 1603-1605. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00869-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00869-2)

33. Morawska, L., & Cao, J. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*, 139, 105730. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
34. Das, S. K., Alam, J. E., Plumari, S., & Greco, V. (2020). Transmission of airborne virus through sneezed and coughed droplets. *Phys Fluids (1994)*, 32(9), 097102. <https://doi.org/10.1063/5.0022859>
35. Bourouiba, L. (2020). Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *Jama*, 323(18), 1837-1838. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
36. Dbouk, T., & Drikakis, D. (2020). On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids (1994)*, 32(5), 053310. <https://doi.org/10.1063/5.0011960>
37. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
38. Lednicky, J. A., Lauzardo, M., Fan, Z. H., Jutla, A., Tilly, T. B., Gangwar, M., Usmani, M., Shankar, S. N., Mohamed, K., Eiguren-Fernandez, A., Stephenson, C. J., Alam, M. M., Elbadry, M. A., Loeb, J. C., Subramaniam, K., Waltzek, T. B., Cherabuddi, K., Morris, J. G., Jr., & Wu, C. Y. (2020). Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*, 100, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>
39. Bulfone, T. C., Malekinejad, M., Rutherford, G. W., & Razani, N. (2021). Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis*, 223(4), 550-561. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa742>
40. Hamner, L., Dubbel, P., Capron, I., Ross, A., Jordan, A., Lee, J., Lynn, J., Ball, A., Narwal, S., Russell, S., Patrick, D., & Leibrand, H. (2020). High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(19), 606-610. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
41. Riddell, S., Goldie, S., Hill, A., Eagles, D., & Drew, T. W. (2020). The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Viol J*, 17(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>
42. Lewis, D. (2021). COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning? *Nature*, 590(7844), 26-28. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00251-4>
43. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831-1833.e1833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
44. Ling, Y., Xu, S. B., Lin, Y. X., Tian, D., Zhu, Z. Q., Dai, F. H., Wu, F., Song, Z. G., Huang, W., Chen, J., Hu, B. J., Wang, S., Mao, E. Q., Zhu, L., Zhang, W. H., & Lu, H. Z. (2020). Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med*



- J (Engl)*, 133(9), 1039-1043.  
<https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000774>
45. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
  46. Tong, Z. D., Tang, A., Li, K. F., Li, P., Wang, H. L., Yi, J. P., Zhang, Y. L., & Yan, J. B. (2020). Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*, 26(5), 1052-1054. <https://doi.org/10.3201/eid2605.200198>
  47. Yu, P., Zhu, J., Zhang, Z., & Han, Y. (2020). A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis*, 221(11), 1757-1761. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>
  48. He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., Cowling, B. J., Li, F., & Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26(5), 672-675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
  49. Casey-Bryars, M., Griffin, J., McAloon, C., Byrne, A., Madden, J., Mc Evoy, D., Collins, Á., Hunt, K., Barber, A., Butler, F., Lane, E. A., O'Brien, K., Wall, P., Walsh, K., & More, S. J. (2021). Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open*, 11(6), e041240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041240>
  50. Buitrago-Garcia, D., Egli-Gany, D., Counotte, M. J., Hossmann, S., Imeri, H., Ipekci, A. M., Salanti, G., & Low, N. (2020). Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 17(9), e1003346. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>
  51. Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med*, 173(5), 362-367. <https://doi.org/10.7326/m20-3012>
  52. Syangtan, G., Bista, S., Dawadi, P., Rayamajhee, B., Shrestha, L. B., Tuladhar, R., & Joshi, D. R. (2020). Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*, 8, 587374. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.587374>
  53. Johansson, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., Prasad, P. V., Steele, M., Brooks, J. T., Slayton, R. B., Biggerstaff, M., & Butler, J. C. (2021). SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*, 4(1), e2035057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>
  54. Robert Koch-Institut. (11.08.2021). *Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen*. Retrieved 17.08.2021 from [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Kontaktp](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktp)

- erson/Management.html;jsessionid=894A4AEE45827AD6411E08CBDD  
D31C7B.internet052?nn=13490888#doc13516162bodyText9
55. Robert Koch-Institut. (09.07.2021). *Organisatorische und personelle Maßnahmen für Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie Alten- und Pflegeeinrichtungen während der COVID-19-Pandemie*. Retrieved 17.08.2021 from [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Getrennte\\_Patientenversorg\\_stationaer.html;jsessionid=09F7FD598B4C7741726A9039440397E5.internet122?nn=13490888#doc14068888bodyText8](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Getrennte_Patientenversorg_stationaer.html;jsessionid=09F7FD598B4C7741726A9039440397E5.internet122?nn=13490888#doc14068888bodyText8)
56. Arbeitsmedizin, B. f. A. u. (27.04.2020). *Empfehlungen der BAuA zum Einsatz von Schutzmasken im Zusammenhang mit SARS-CoV-2*. Retrieved 17.08.2021 from [http://web.archive.org/web/20200519141049/https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Coronavirus/pdf/Schutzmasken.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=13](http://web.archive.org/web/20200519141049/https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Coronavirus/pdf/Schutzmasken.pdf?__blob=publicationFile&v=13)
57. McAloon, C., Collins, Á., Hunt, K., Barber, A., Byrne, A. W., Butler, F., Casey, M., Griffin, J., Lane, E., McEvoy, D., Wall, P., Green, M., O'Grady, L., & More, S. J. (2020). Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*, 10(8), e039652. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039652>
58. Qin, J., You, C., Lin, Q., Hu, T., Yu, S., & Zhou, X. H. (2020). Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*, 6(33), eabc1202. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202>
59. Yang, L., Dai, J., Zhao, J., Wang, Y., Deng, P., & Wang, J. (2020). Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect*, 148, e117. <https://doi.org/10.1017/s0950268820001338>
60. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., Wang, J. L., Liang, Z. J., Peng, Y. X., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y. H., Peng, P., Wang, J. M., Liu, J. Y., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z. J., Qiu, S. Q., Luo, J., Ye, C. J., Zhu, S. Y., & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
61. Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbanjo, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., 2nd, Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F., Mead, B. E., Guo, Z., Wang, J. P., Gras, D., Plaisant, M., Ansari, M., Angelidis, I., Adler, H., Sucre, J. M. S., Taylor, C. J., Lin, B., Waghay, A., Mitsialis, V., Dwyer, D. F., Buchheit, K. M., Boyce, J. A., Barrett, N. A., Laidlaw, T. M., Carroll, S. L., Colonna, L., Tkachev, V., Peterson, C. W., Yu, A., Zheng, H. B., Gideon, H. P., Winchell, C. G., Lin, P. L., Bingle, C. D., Snapper, S. B., Kropski, J. A., Theis, F. J., Schiller, H. B., Zaragosi, L. E., Barbry, P., Leslie, A., Kiem, H. P., Flynn, J. L., Fortune, S. M., Berger, B., Finberg, R. W., Kean, L. S., Garber, M., Schmidt, A. G., Lingwood, D., Shalek, A.

- K., & Ordovas-Montanes, J. (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*, *181*(5), 1016-1035.e1019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
62. Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*, *202*(3), 356-360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
63. Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., Lui, M. M., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W., Chung, T. W., Lee, E. Y. P., Wan, E. Y. F., Hung, I. F. N., Lam, T. P. W., Kuo, M. D., & Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, *296*(2), E72-e78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
64. Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., Sheikhzadeh-Eggers, S., Stang, A., Schmiedel, S., Bokemeyer, C., Addo, M. M., Aepfelbacher, M., Püschel, K., & Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, *173*(4), 268-277. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
65. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, *395*(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
66. Han, X., & Ye, Q. (2021). Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol*, *93*(3), 1387-1395. <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
67. Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*, *253*, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
68. Jothimani, D., Venugopal, R., Abedin, M. F., Kaliamoorthy, I., & Rela, M. (2020). COVID-19 and the liver. *J Hepatol*, *73*(5), 1231-1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>
69. Galanopoulos, M., Gkeros, F., Doukatas, A., Karianakis, G., Pontas, C., Tsoukalas, N., Viazis, N., Liatsos, C., & Mantzaris, G. J. (2020). COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*, *26*(31), 4579-4588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579>
70. Iba, T., Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*, *69*(12), 1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
71. Mackman, N., Antoniak, S., Wolberg, A. S., Kasthuri, R., & Key, N. S. (2020). Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected

- With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40(9), 2033-2044. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314514>
72. Moein, S. T., Hashemian, S. M., Mansourafshar, B., Khorram-Tousi, A., Tabarsi, P., & Doty, R. L. (2020). Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(8), 944-950. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
73. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*, 71(15), 889-890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
74. Menni, C., Valdes, A. M., Freidin, M. B., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Ganesh, S., Varsavsky, T., Cardoso, M. J., El-Sayed Moustafa, J. S., Visconti, A., Hysi, P., Bowyer, R. C. E., Mangino, M., Falchi, M., Wolf, J., Ourselin, S., Chan, A. T., Steves, C. J., & Spector, T. D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*, 26(7), 1037-1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
75. Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., & DeConde, A. S. (2020). Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(7), 806-813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
76. Ortolan, A., Lorenzin, M., Felicetti, M., Doria, A., & Ramonda, R. (2020). Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 99, 496-504. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.076>
77. Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., Alsukait, R. F., Alluhidan, M., Alazemi, N., & Shekar, M. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*, 21(11), e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
78. Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., Peiris, M., Poon, L. L. M., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 20(6), 656-657. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30232-2)
79. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R., Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y., Zhang, J., Yao, H., Xu, K., Lu, X., Wei, G., Zhou, J., Fang, Q., Cai, H., Qiu, Y., Sheng, J., Chen, Y., & Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*, 369, m1443. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
80. Argyropoulos, K. V., Serrano, A., Hu, J., Black, M., Feng, X., Shen, G., Call, M., Kim, M. J., Lytle, A., Belovarac, B., Vougiouklakis, T., Lin, L. H., Moran, U., Heguy, A., Troxel, A., Snuderl, M., Osman, I., Cotzia, P., & Jour, G. (2020). Association of Initial Viral Load in Severe Acute

- Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. *Am J Pathol*, 190(9), 1881-1887. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.07.001>
81. Chan, V. W., Ng, H. H., Rahman, L., Tang, A., Tang, K. P., Mok, A., Liu, J. H. P., Ho, K. S. C., Chan, S. M., Wong, S., Teoh, A. Y., Chan, A., Wong, M., Yuan, Y., & Teoh, J. Y. (2021). Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1 and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During Aerosol-Generating Procedures in Critical Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*, 49(7), 1159-1168. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004965>
82. McAlonan, G. M., Lee, A. M., Cheung, V., Cheung, C., Tsang, K. W., Sham, P. C., Chua, S. E., & Wong, J. G. (2007). Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry*, 52(4), 241-247. <https://doi.org/10.1177/070674370705200406>
83. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
84. Sahu, A. K., Amrithanand, V. T., Mathew, R., Aggarwal, P., Nayer, J., & Bhoi, S. (2020). COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 38(9), 1727-1731. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.113>
85. Gómez-Ochoa, S. A., Franco, O. H., Rojas, L. Z., Raguindin, P. F., Roa-Díaz, Z. M., Wyssmann, B. M., Guevara, S. L. R., Echeverría, L. E., Glisic, M., & Muka, T. (2021). COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*, 190(1), 161-175. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa191>
86. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M., Peiris, M., Goossens, H., Reusken, C., Koopmans, M. P., & Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.3.2000045>
87. Yang, Y., Yang, M., Yuan, J., Wang, F., Wang, Z., Li, J., Zhang, M., Xing, L., Wei, J., Peng, L., Wong, G., Zheng, H., Wu, W., Shen, C., Liao, M., Feng, K., Li, J., Yang, Q., Zhao, J., Liu, L., & Liu, Y. (2020). Laboratory Diagnosis and Monitoring the Viral Shedding of SARS-CoV-2 Infection. *Innovation (N Y)*, 1(3), 100061. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100061>
88. Li, Y., Yao, L., Li, J., Chen, L., Song, Y., Cai, Z., & Yang, C. (2020). Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*, 92(7), 903-908. <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>

89. Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D., & Lessler, J. (2020). Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*, 173(4), 262-267. <https://doi.org/10.7326/m20-1495>
90. Wu, H. S., Chiu, S. C., Tseng, T. C., Lin, S. F., Lin, J. H., Hsu, Y. H., Wang, M. C., Lin, T. L., Yang, W. Z., Ferng, T. L., Huang, K. H., Hsu, L. C., Lee, L. L., Yang, J. Y., Chen, H. Y., Su, S. P., Yang, S. Y., Lin, S. Y., Lin, T. H., & Su, I. S. (2004). Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection, Taiwan. *Emerg Infect Dis*, 10(2), 304-310. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030731>
91. Özçürümez, M. K., Ambrosch, A., Frey, O., Haselmann, V., Holdenrieder, S., Kiehntopf, M., Neumaier, M., Walter, M., Wenzel, F., Wölfel, R., & Renz, H. (2020). SARS-CoV-2 antibody testing-questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol*, 146(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.020>
92. Algaissi, A., Alfaleh, M. A., Hala, S., Abujamel, T. S., Alamri, S. S., Almahboub, S. A., Alluhaybi, K. A., Hobani, H. I., Alsulaiman, R. M., AlHarbi, R. H., ElAssouli, M. A., Alhabbab, R. Y., AlSaieedi, A. A., Abdulaal, W. H., Al-Somali, A. A., Alofi, F. S., Khogeer, A. A., Alkayyal, A. A., Mahmoud, A. B., Almontashiri, N. A. M., Pain, A., & Hashem, A. M. (2020). SARS-CoV-2 S1 and N-based serological assays reveal rapid seroconversion and induction of specific antibody response in COVID-19 patients. *Sci Rep*, 10(1), 16561. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73491-5>
93. Brigger, D., Horn, M. P., Pennington, L. F., Powell, A. E., Siegrist, D., Weber, B., Engler, O., Piezzi, V., Damonti, L., Iseli, P., Hauser, C., Froehlich, T. K., Villiger, P. M., Bachmann, M. F., Leib, S. L., Bittel, P., Fiedler, M., Largiadèr, C. R., Marschall, J., Stalder, H., Kim, P. S., Jardetzky, T. S., Eggel, A., & Nagler, M. (2021). Accuracy of serological testing for SARS-CoV-2 antibodies: First results of a large mixed-method evaluation study. *Allergy*, 76(3), 853-865. <https://doi.org/10.1111/all.14608>
94. Okba, N. M. A., Müller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., Lamers, M. M., Sikkema, R. S., de Bruin, E., Chandler, F. D., Yazdanpanah, Y., Le Hingrat, Q., Descamps, D., Houhou-Fidouh, N., Reusken, C., Bosch, B. J., Drosten, C., Koopmans, M. P. G., & Haagmans, B. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1478-1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
95. Grzelak, L., Temmam, S., Planchais, C., Demeret, C., Tondeur, L., Huon, C., Guivel-Benhassine, F., Staropoli, I., Chazal, M., Dufloo, J., Planas, D., Buchrieser, J., Rajah, M. M., Robinot, R., Porrot, F., Albert, M., Chen, K. Y., Crescenzo-Chaigne, B., Donati, F., Anna, F., Souque, P., Gransagne, M., Bellalou, J., Nowakowski, M., Backovic, M., Bouadma, L., Le Fevre, L., Le Hingrat, Q., Descamps, D., Pourbaix, A., Laouénan, C., Ghosn, J., Yazdanpanah, Y., Besombes, C., Jolly, N., Pellerin-

- Fernandes, S., Cheny, O., Ungeheuer, M. N., Mellon, G., Morel, P., Rolland, S., Rey, F. A., Behillil, S., Enouf, V., Lemaitre, A., Créach, M. A., Petres, S., Escriou, N., Charneau, P., Fontanet, A., Hoen, B., Bruel, T., Eloit, M., Mouquet, H., Schwartz, O., & van der Werf, S. (2020). A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med*, *12*(559). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc3103>
96. Hsueh, P. R., Huang, L. M., Chen, P. J., Kao, C. L., & Yang, P. C. (2004). Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect*, *10*(12), 1062-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x>
97. Kowitdamrong, E., Puthanakit, T., Jantarabenjakul, W., Prompetchara, E., Suchartlikitwong, P., Pucharoen, O., & Hirankarn, N. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with differing severities of coronavirus disease 2019. *PLoS One*, *15*(10), e0240502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240502>
98. Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Wang, X., Yuan, J., Li, T., Li, J., Qian, S., Hong, C., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., He, Q., Li, Z., He, B., Zhang, T., Fu, Y., Ge, S., Liu, L., Zhang, J., Xia, N., & Zhang, Z. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, *71*(16), 2027-2034. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
99. Sun, B., Feng, Y., Mo, X., Zheng, P., Wang, Q., Li, P., Peng, P., Liu, X., Chen, Z., Huang, H., Zhang, F., Luo, W., Niu, X., Hu, P., Wang, L., Peng, H., Huang, Z., Feng, L., Li, F., Zhang, F., Li, F., Zhong, N., & Chen, L. (2020). Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, *9*(1), 940-948. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1762515>
100. Huang, Z., Chen, H., Xue, M., Huang, H., Zheng, P., Luo, W., Liang, X., Sun, B., & Zhong, N. (2020). Characteristics and roles of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in patients with different severities of coronavirus 19. *Clin Exp Immunol*, *202*(2), 210-219. <https://doi.org/10.1111/cei.13500>
101. Xiao, A. T., Gao, C., & Zhang, S. (2020). Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect*, *81*(1), 147-178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
102. Chirathaworn, C., Sripramote, M., Chalongsiriyalert, P., Jirajariyavej, S., Kiatpanabhikul, P., Saiyarin, J., Soudon, C., Thienfaidee, O., Palakawong Na Ayuthaya, T., Brukesawan, C., Chaiwanichsiri, D., Intharasongkroh, D., Wanlapakorn, N., Chansaenroj, J., Puenpa, J., Yorsaeng, R., Thitithanyanont, A., Kitphati, R., Mungaomklang, A., Nagavajara, P., & Poovorawan, Y. (2020). SARS-CoV-2 RNA shedding in recovered COVID-19 cases and the presence of antibodies against SARS-CoV-2 in recovered COVID-19 cases and close contacts, Thailand, April-June 2020. *PLoS One*, *15*(10), e0236905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236905>

103. Wang, P., Liu, L., Nair, M. S., Yin, M. T., Luo, Y., Wang, Q., Yuan, T., Mori, K., Solis, A. G., Yamashita, M., Garg, A., Purpura, L. J., Laracy, J. C., Yu, J., Joshua-Tor, L., Sodroski, J., Huang, Y., & Ho, D. D. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease. *Emerg Microbes Infect*, *9*(1), 2091-2093. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1823890>
104. Takeshita, M., Nishina, N., Moriyama, S., Takahashi, Y., Uwamino, Y., Nagata, M., Aoki, W., Masaki, K., Ishii, M., Saya, H., Kondo, Y., Kaneko, Y., Suzuki, K., Fukunaga, K., & Takeuchi, T. (2021). Incomplete humoral response including neutralizing antibodies in asymptomatic to mild COVID-19 patients in Japan. *Virology*, *555*, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.12.020>
105. Wellinghausen, N., Plonné, D., Voss, M., Ivanova, R., Frodl, R., & Deininger, S. (2020). SARS-CoV-2-IgG response is different in COVID-19 outpatients and asymptomatic contact persons. *J Clin Virol*, *130*, 104542. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104542>
106. Cordova, E., Bacelar, B., Nieto, F., Garibaldi, F., Aguirre, V., Machuca, M., Badia, M., & Rodriguez, C. (2021). SARS-CoV-2 IgG response in symptomatic and asymptomatic COVID-19-infected healthcare workers. *Occup Med (Lond)*. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab061>
107. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, *395*(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
108. Radonovich, L. J., Jr., Simberkoff, M. S., Bessesen, M. T., Brown, A. C., Cummings, D. A. T., Gaydos, C. A., Los, J. G., Krosche, A. E., Gibert, C. L., Gorse, G. J., Nyquist, A. C., Reich, N. G., Rodriguez-Barradas, M. C., Price, C. S., & Perl, T. M. (2019). N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *322*(9), 824-833. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11645>
109. Landratsamt Zollernalbkreis. (07.04.2020). *CORONA-NEWSLETTER*. Retrieved 17.08.2021 from [https://www.zollernalbkreis.de/site/LRA-ZAK-2017/get/documents\\_E-1856228234/lra\\_zak/LRA-ZAK-2018-Objekte/Amt/Gesundheitskonferenz/Newsletter/1.Corona%20Newsletter.pdf](https://www.zollernalbkreis.de/site/LRA-ZAK-2017/get/documents_E-1856228234/lra_zak/LRA-ZAK-2018-Objekte/Amt/Gesundheitskonferenz/Newsletter/1.Corona%20Newsletter.pdf)
110. Lequin, R. M. (2005). Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem*, *51*(12), 2415-2418. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051532>
111. Gan, S. D., & Patel, K. R. (2013). Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol*, *133*(9), e12. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.287>
112. Korth, J., Wilde, B., Dolff, S., Anastasiou, O. E., Krawczyk, A., Jahn, M., Cordes, S., Ross, B., Esser, S., Lindemann, M., Kribben, A., Dittmer, U., Witzke, O., & Herrmann, A. (2020). SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to



- COVID-19 patients. *J Clin Virol*, 128, 104437.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104437>
113. Finkenzeller, T., Faltlhauser, A., Dietl, K. H., Paetzel, C., Szczypien, N., Klawonn, F., Bodmann, K. F., & von Meyer, A. (2020). [SARS-CoV-2 antibodies in ICU and clinic staff : From Germany's region with the highest infection rate]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 115(Suppl 3), 139-145. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00761-5> (SARS-CoV-2-Antikörper bei Intensiv- und Klinikpersonal : Aus der am höchsten durchsuchten Region Deutschlands.)
114. Corona-in-Zahlen.de. (2021). *Corona-Zahlen für Landkreis Tirschenreuth*. Retrieved 12.12.2021 from <https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/lk%20tirschenreuth/>
115. Corona-in-Zahlen.de. (2021). *Corona-Zahlen für Kreisfreie Stadt Essen*. Retrieved 12.12.2021 from <https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/sk%20essen/>
116. Corona-in-Zahlen.de. (2021). *Corona-Zahlen für Landkreis Zollernalbkreis*. Retrieved 12.12.2021 from <https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/lk%20zollernalbkreis/>
117. Garcia-Basteiro, A. L., Moncunill, G., Tortajada, M., Vidal, M., Guinovart, C., Jiménez, A., Santano, R., Sanz, S., Méndez, S., Llupià, A., Aguilar, R., Alonso, S., Barrios, D., Carolis, C., Cisteró, P., Chóliz, E., Cruz, A., Fochs, S., Jairoce, C., Hecht, J., Lamoglia, M., Martínez, M. J., Mitchell, R. A., Ortega, N., Pey, N., Puyol, L., Ribes, M., Rosell, N., Sotomayor, P., Torres, S., Williams, S., Barroso, S., Vilella, A., Muñoz, J., Trilla, A., Varela, P., Mayor, A., & Dobaño, C. (2020). Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun*, 11(1), 3500.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17318-x>
118. Iversen, K., Bundgaard, H., Hasselbalch, R. B., Kristensen, J. H., Nielsen, P. B., Pries-Heje, M., Knudsen, A. D., Christensen, C. E., Fogh, K., Norsk, J. B., Andersen, O., Fischer, T. K., Jensen, C. A. J., Larsen, M., Torp-Pedersen, C., Rungby, J., Ditlev, S. B., Hageman, I., Møgelvang, R., Hother, C. E., Gybel-Brask, M., Sørensen, E., Harritshøj, L., Folke, F., Sten, C., Benfield, T., Nielsen, S. D., & Ullum, H. (2020). Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20(12), 1401-1408.  
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30589-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30589-2)
119. Jones, C. R., Hamilton, F. W., Thompson, A., Morris, T. T., & Moran, E. (2021). SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in healthcare workers and other staff at North Bristol NHS Trust: A sociodemographic analysis. *J Infect*, 82(3), e24-e27. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.036>
120. Blairon, L., Mokrane, S., Wilmet, A., Dessilly, G., Kabamba-Mukadi, B., Beukinga, I., & Tré-Hardy, M. (2021). Large-scale, molecular and serological SARS-CoV-2 screening of healthcare workers in a 4-site public hospital in Belgium after COVID-19 outbreak. *J Infect*, 82(1), 159-198. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.033>
121. Trieu, M. C., Bansal, A., Madsen, A., Zhou, F., Sævik, M., Vahokoski, J., Brokstad, K. A., Krammer, F., Tøndel, C., Mohn, K. G. I., Blomberg, B.,

- Langeland, N., & Cox, R. J. (2021). SARS-CoV-2-Specific Neutralizing Antibody Responses in Norwegian Health Care Workers After the First Wave of COVID-19 Pandemic: A Prospective Cohort Study. *J Infect Dis*, 223(4), 589-599. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa737>
122. Grant, J. J., Wilmore, S. M. S., McCann, N. S., Donnelly, O., Lai, R. W. L., Kinsella, M. J., Rochford, H. L., Patel, T., Kelsey, M. C., & Andrews, J. A. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers at a London NHS Trust. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 42(2), 212-214. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.402>
123. Plebani, M., Padoan, A., Fedeli, U., Schievano, E., Vecchiato, E., Lippi, G., Lo Cascio, G., Porru, S., & Palù, G. (2020). SARS-CoV-2 serosurvey in health care workers of the Veneto Region. *Clin Chem Lab Med*, 58(12), 2107-2111. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1236>
124. Moscola, J., Sembajwe, G., Jarrett, M., Farber, B., Chang, T., McGinn, T., & Davidson, K. W. (2020). Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area. *Jama*, 324(9), 893-895. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765>
125. Fletcher, J. J., Feucht, E. C., Hahn, P. Y., McGoff, T. N., Dehart, D. J., Mortada, M. E. E., & Grifka, R. G. (2021). Seroprevalence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) antibodies by risk of exposure in a community health system. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1-3. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1438>
126. Chen, Y., Tong, X., Wang, J., Huang, W., Yin, S., Huang, R., Yang, H., Chen, Y., Huang, A., Liu, Y., Chen, Y., Yuan, L., Yan, X., Shen, H., & Wu, C. (2020). High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect*, 81(3), 420-426. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.067>
127. Prakash, O., Solanki, B., Sheth, J., Makwana, G., Kadam, M., Vyas, S., Shukla, A., Pethani, J., & Tiwari, H. (2021). SARS-CoV2 IgG antibody: Seroprevalence among health care workers. *Clin Epidemiol Glob Health*, 11, 100766. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100766>
128. Hibino, M., Iwabuchi, S., & Munakata, H. (2021). SARS-CoV-2 IgG seroprevalence among medical staff in a general hospital that treated patients with COVID-19 in Japan: retrospective evaluation of nosocomial infection control. *J Hosp Infect*, 107, 103-104. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.001>
129. Hunter, B. R., Dbeibo, L., Weaver, C. S., Beeler, C., Saysana, M., Zimmerman, M. K., & Weaver, L. (2020). Seroprevalence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) antibodies among healthcare workers with differing levels of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 41(12), 1441-1442. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.390>
130. Houlihan, C. F., Vora, N., Byrne, T., Lewer, D., Kelly, G., Heaney, J., Gandhi, S., Spyer, M. J., Beale, R., Cherepanov, P., Moore, D., Gilson, R., Gamblin, S., Kassiotis, G., McCoy, L. E., Swanton, C., Hayward, A., & Nastouli, E. (2020). Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet*, 396(10246), e6-e7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31484-7)

131. Patanavanich, R., & Glantz, S. A. (2020). Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 22(9), 1653-1656. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>
132. Simons, D., Shahab, L., Brown, J., & Perski, O. (2021). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*, 116(6), 1319-1368. <https://doi.org/10.1111/add.15276>
133. Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahmadi, M., Alqahtani, A. S., Quaderi, S., Mandal, S., & Hurst, J. R. (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 15(5), e0233147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
134. Stubblefield, W. B., Talbot, H. K., Feldstein, L. R., Tenforde, M. W., Ur Rasheed, M. A., Mills, L., Lester, S. N., Freeman, B., Thornburg, N. J., Jones, I. D., Ward, M. J., Lindsell, C. J., Baughman, A., Halasa, N., Grijalva, C. G., Rice, T. W., Patel, M. M., & Self, W. H. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Healthcare Personnel During the First Month of Caring for Patients With COVID-19-Nashville, Tennessee. *Clin Infect Dis*, 72(9), 1645-1648. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa936>
135. Paderno, A., Fior, M., Berretti, G., Schreiber, A., Grammatica, A., Mattavelli, D., & Deganello, A. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers: Cross-sectional Analysis of an Otolaryngology Unit. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 163(4), 671-672. <https://doi.org/10.1177/0194599820932162>
136. Steensels, D., Oris, E., Coninx, L., Nuyens, D., Delforge, M. L., Vermeersch, P., & Heylen, L. (2020). Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *Jama*, 324(2), 195-197. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160>
137. Rudberg, A. S., Havervall, S., Månberg, A., Jernbom Falk, A., Aguilera, K., Ng, H., Gabrielsson, L., Salomonsson, A. C., Hanke, L., Murrell, B., McInerney, G., Olofsson, J., Andersson, E., Hellström, C., Bayati, S., Bergström, S., Pin, E., Sjöberg, R., Tegel, H., Hedhammar, M., Phillipson, M., Nilsson, P., Hober, S., & Thålin, C. (2020). SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun*, 11(1), 5064. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18848-0>
138. Self, W. H., Tenforde, M. W., Stubblefield, W. B., Feldstein, L. R., Steingrub, J. S., Shapiro, N. I., Ginde, A. A., Prekker, M. E., Brown, S. M., Peltan, I. D., Gong, M. N., Aboodi, M. S., Khan, A., Exline, M. C., Files, D. C., Gibbs, K. W., Lindsell, C. J., Rice, T. W., Jones, I. D., Halasa, N., Talbot, H. K., Grijalva, C. G., Casey, J. D., Hager, D. N., Qadir, N., Henning, D. J., Coughlin, M. M., Schiffer, J., Semenova, V., Li, H., Thornburg, N. J., & Patel, M. M. (2020). Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 13 Academic Medical Centers, April-June 2020. *MMWR Morb*

- Mortal Wkly Rep*, 69(35), 1221-1226.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935e2>
139. Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., Zhang, H. Y., Sun, W., & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*, 92(6), 577-583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
140. Kohmer, N., Westhaus, S., Rühl, C., Ciesek, S., & Rabenau, H. F. (2020). Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *J Clin Virol*, 129, 104480. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104480>
141. Schnurra, C., Reiners, N., Biemann, R., Kaiser, T., Trawinski, H., & Jassoy, C. (2020). Comparison of the diagnostic sensitivity of SARS-CoV-2 nucleoprotein and glycoprotein-based antibody tests. *J Clin Virol*, 129, 104544. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104544>
142. Wolf, J., Kaiser, T., Pehnke, S., Nickel, O., Lübbert, C., Kalbitz, S., Arnold, B., Ermisch, J., Berger, L., Schroth, S., Isermann, B., Borte, S., & Biemann, R. (2020). Differences of SARS-CoV-2 serological test performance between hospitalized and outpatient COVID-19 cases. *Clin Chim Acta*, 511, 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.035>
143. Eyre, D. W., Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., Marsden, B. D., Cox, S., James, T., Cornall, R. J., Stuart, D. I., Screatton, G., Ebner, D., Crook, D. W., Conlon, C. P., Jeffery, K., Walker, T. M., & Peto, T. E. A. (2021). Stringent thresholds in SARS-CoV-2 IgG assays lead to under-detection of mild infections. *BMC Infect Dis*, 21(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05878-2>
144. Edridge, A. W. D., Kaczorowska, J., Hoste, A. C. R., Bakker, M., Klein, M., Loens, K., Jebbink, M. F., Matser, A., Kinsella, C. M., Rueda, P., Ieven, M., Goossens, H., Prins, M., Sastre, P., Deijns, M., & van der Hoek, L. (2020). Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*, 26(11), 1691-1693. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>
145. Liu, L., Xie, J., Sun, J., Han, Y., Zhang, C., Fan, H., Liu, Z., Qiu, Z., He, Y., & Li, T. (2011). Longitudinal profiles of immunoglobulin G antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus components and neutralizing activities in recovered patients. *Scand J Infect Dis*, 43(6-7), 515-521. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.560184>
146. Liu, W., Fontanet, A., Zhang, P. H., Zhan, L., Xin, Z. T., Baril, L., Tang, F., Lv, H., & Cao, W. C. (2006). Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*, 193(6), 792-795. <https://doi.org/10.1086/500469>
147. Mo, H., Zeng, G., Ren, X., Li, H., Ke, C., Tan, Y., Cai, C., Lai, K., Chen, R., Chan-Yeung, M., & Zhong, N. (2006). Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*, 11(1), 49-53. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>
148. Seow, J., Graham, C., Merrick, B., Acors, S., Pickering, S., Steel, K. J. A., Hemmings, O., O'Byrne, A., Kouphou, N., Galao, R. P., Betancor, G., Wilson, H. D., Signell, A. W., Winstone, H., Kerridge, C., Huettner, I.,

- Jimenez-Guardeno, J. M., Lista, M. J., Temperton, N., Snell, L. B., Bisnauthsing, K., Moore, A., Green, A., Martinez, L., Stokes, B., Honey, J., Izquierdo-Barras, A., Arbane, G., Patel, A., Tan, M. K. I., O'Connell, L., O'Hara, G., MacMahon, E., Douthwaite, S., Nebbia, G., Batra, R., Martinez-Nunez, R., Shankar-Hari, M., Edgeworth, J. D., Neil, S. J. D., Malim, M. H., & Doores, K. J. (2020). Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*, *5*(12), 1598-1607. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
149. Feng, X., Yin, J., Zhang, J., Hu, Y., Ouyang, Y., Qiao, S., Zhao, H., Zhang, T., Li, X., Zhang, L., Zhang, J., Jin, R., Feng, Y., & Su, B. (2021). Longitudinal Profiling of Antibody Response in Patients With COVID-19 in a Tertiary Care Hospital in Beijing, China. *Front Immunol*, *12*, 614436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614436>
150. Maine, G. N., Lao, K. M., Krishnan, S. M., Afolayan-Oloye, O., Fatemi, S., Kumar, S., VanHorn, L., Hurand, A., Sykes, E., & Sun, Q. (2020). Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. *J Clin Virol*, *133*, 104663. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104663>
151. He, Z., Ren, L., Yang, J., Guo, L., Feng, L., Ma, C., Wang, X., Leng, Z., Tong, X., Zhou, W., Wang, G., Zhang, T., Guo, Y., Wu, C., Wang, Q., Liu, M., Wang, C., Jia, M., Hu, X., Wang, Y., Zhang, X., Hu, R., Zhong, J., Yang, J., Dai, J., Chen, L., Zhou, X., Wang, J., Yang, W., & Wang, C. (2021). Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *Lancet*, *397*(10279), 1075-1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5)
152. Zhang, X., Lu, S., Li, H., Wang, Y., Lu, Z., Liu, Z., Lai, Q., Ji, Y., Huang, X., Li, Y., Sun, J., Wu, Y., Xu, X., & Hou, J. (2020). Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virology*, *35*(6), 820-829. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00329-9>
153. Van Elslande, J., Oyaert, M., Ailliet, S., Van Ranst, M., Lorent, N., Vande Weygaerde, Y., André, E., Lagrou, K., Vandendriessche, S., & Vermeersch, P. (2021). Longitudinal follow-up of IgG anti-nucleocapsid antibodies in SARS-CoV-2 infected patients up to eight months after infection. *J Clin Virol*, *136*, 104765. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104765>
154. Favresse, J., Eucher, C., Elsen, M., Gillot, C., Van Eeckhoudt, S., Dogné, J. M., & Douxfils, J. (2021). Persistence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Depends on the Analytical Kit: A Report for Up to 10 Months after Infection. *Microorganisms*, *9*(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030556>
155. Tillett, R. L., Sevinsky, J. R., Hartley, P. D., Kerwin, H., Crawford, N., Gorzalski, A., Laverdure, C., Verma, S. C., Rossetto, C. C., Jackson, D., Farrell, M. J., Van Hooser, S., & Pandori, M. (2021). Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis*, *21*(1), 52-58. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30764-7)



## **8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Zentralen Notaufnahme des Zollernalb Klinikums Balingen unter der Betreuung von PD Dr. med. Otto Tschritter durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Otto Tschritter, Chefarzt der Zentralen Notaufnahme des Zollernalb Klinikums.

Die Erhebung der Daten wurde nach anfänglicher Unterstützung von Julia Sauter und Alexander Wohlgenannt sowie des Betriebsarztes Dr. Horst Dreizler von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Johann Jacoby des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden. Alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, sind kenntlich gemacht worden. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

.....

Ort, Datum, Unterschrift



## 10 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Otto Tschritter bedanken, auf dessen Idee diese Arbeit zurückgeht und der es mir ermöglichte, unter seiner Anleitung dieses Projekt durchzuführen. Dabei konnte ich bei Fragen und Problemen stets auf seine Unterstützung zählen.

Bedanken möchte ich mich auch beim Zollernalb Klinikum, welches die Kosten dieser Studie übernommen hat und dessen Mitarbeiter stets freundlich und hilfsbereit waren.

Meiner Mitdotorandin Julia Sauter sowie Alexander Wohlgenannt möchte ich meinen Dank aussprechen, da mich beide zu Beginn der Studie tatkräftig unterstützt haben.

Auch möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Reimer Riessen bedanken, der sich freundlicherweise bereiterklärt hat, als Bindeglied zur Medizinischen Fakultät zu fungieren.

Meiner Freundin Monika möchte ich herzlich danken, da sie stets ein offenes Ohr für meine Sorgen und Nöte hatte, mich immer unterstützt hat und mit gutem Rat zur Seite stand. Danke auch meinem Bruder Manuel und seiner Frau Miriam. Ich freue mich sehr über unsere wöchentlichen Telefongespräche, auch wenn im stressigen Alltag nicht immer Zeit dafür bleibt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern Willi und Petra Sauter. Ohne sie wäre diese Arbeit und so viel mehr niemals möglich gewesen. Mit ihrer grenzenlosen Unterstützung in allen Lebenslagen waren sie schon so oft für mich da. Dafür danke ich ihnen aus vollem Herzen und widme euch, liebe Eltern, diese Arbeit.