

Aus dem Institut für Labormedizin,
Mikrobiologie und Hygiene
der Christophorus-Kliniken Coesfeld
Chefarzt: Prof. Dr. med. Lutz Freiherr von Müller

**Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei
medizinischem und nicht-medizinischem
Krankenhauspersonal**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Thomas Lütke-Twenhöven

Geboren am 16.12.1978 in Herten

2023

Tag der Promotion: 12.07.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Freiherr von Müller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Abstract:

Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei medizinischem und nicht-medizinischem Krankenhauspersonal

Einleitung: In der vorliegenden Studie wurde die SARS-CoV-2 Seroprävalenz und damit mögliche Untererfassung bei Mitarbeiter/-innen eines Klinikums mit drei Standorten analysiert. In diesem Kollektiv wurde die Assoziation zu möglichen Risikofaktoren untersucht.

Methoden: 2179 Mitarbeiter aus medizinisch und nicht-medizinisch tätigem Krankenhauspersonal wurden im ersten Jahr der Pandemie (Mai bis Juli 2020) in die retrospektive, anonymisierte Analyse eingeschlossen. Die Mitarbeiter wurden mit einem standardisierten, quantitativen Test für SARS-CoV-2 anti-Nukleokapsid IgG (anti-N) (Elecsys, Roche) in Kombination mit einem anonymisierten, standardisierten Fragebogen untersucht. Eine serologische Titer-Verlaufskontrolle nach Ablauf von sechs Monaten wurde angeboten.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine anti-N Seroprävalenz von 2,1 % (n=47). Häufige Symptome waren neben Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen vor allem Fieber, Geruchs- und Geschmackstörungen. Der Anteil positiver männlichen Mitarbeiter (3,57 %) war fast doppelt so hoch wie unter den weiblichen Teilnehmern (1,88 %) (p=0,04). Die Seroprävalenz war in der <30-jährigen Altersgruppe (3,51 %) signifikant höher als in der von 40-49-Jährigen (0,91%) (p=0,04). Bei der Unterteilung in Berufsgruppen hatte das Pflegepersonal den höchsten prozentualen Anteil der Antikörper-Positiven (3,5 %). Im Vergleich mit der Gruppe des Servicepersonals ohne Patientenkontakt, mit dem niedrigsten prozentualen Anteil (1,4 %) zeigte sich ein höchst signifikanter Unterschied (p=0,0001). Bei 16 seropositiven Mitarbeitern (34 %) wurde in ihrer Vorgeschichte kein Erreger nachgewiesen; dies entspricht einer Dunkelziffer von 0,73 % im Gesamtkollektiv. Von den initial 47 seropositiv getesteten Mitarbeitern nahmen 30 Personen (63,8%) an der serologischen Verlaufskontrolle teil. Nach sechs Monaten sanken die anti-N IgG Titer im Mittelwert von $62,5 \pm 40,8$ auf $43,4 \pm 50$ (Index). Bei drei Mitarbeitern kam es zu einem deutlichen Titer-Anstieg, möglicherweise als Ausdruck eines erneuten Kontakts („Stille Feiung“).

Schlussfolgerung: Serologische Antikörpertests zur Einschätzung des SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens sind gerade zu Beginn einer Pandemie mit einem neuen Erreger ein gutes Instrument zur Abschätzung der Durchseuchung. Insbesondere werden auch asymptomatische und nicht ausreichend diagnostizierte Infektionen erkannt. Die Seroprävalenz war nach der ersten Corona-Welle im Mai/Juni 2020 noch niedrig. Das

Infektionsrisiko gemessen an der Seroprävalenz war bei Krankenhauspersonal mit Einwohnerquerschnittstudien vergleichbar. Dies scheint ein klarer Hinweis auf funktionierende Präventionsmaßnahmen im Krankenhaus in Form von viruziden Desinfektionsmitteln, Quarantänemaßnahmen, Einhaltung sogenannter AHA-Regeln, Maskenpflicht, Kontaktreduzierung und ausreichenden Testverfahren im privaten und im klinischen Alltag zu sein.

Abstract:

Seroprevalence of SARS-CoV-2-Antibodies among medical and non-medical healthcare workers

Introduction: The study at hand analyzed the SARS-CoV-2 seroprevalence, and thus a possible underreporting amongst employees of a clinic with three different locations. A potential association with possible risk factors was examined.

Methods: 2179 medical and non-medical hospital employees were included in the retrospective, anonymous analysis during the first year of the pandemic (May to July 2020). The employees were examined with a standardized, quantitative test for SARS-CoV-2 anti-nucleocapsid IgG (anti-N) (Elecsys, Roche); in combination with anonymous, standardized questionnaires. A serological-titer follow-up was offered to everybody after six months.

Results: An anti-N seroprevalence of 2.1% (n=47) was found in the overall population. In addition to fatigue and headaches, common symptoms were primarily fever and disturbances of smell and taste. The proportion of positive male employees (3.57%) was almost double that found amongst female participants (1.88%) (p=0.04). Seroprevalence was significantly higher in the <30 age-group (3.51%) than in those from 40-49 years (0.91%) (p=0.04). When broken down into occupational groups, the nursing staff registered the highest percentage of positive results for the presence of antibodies (3.5%). When this is compared to the group of service personnel without patient contact and with the lowest percentage of antibodies (1.4%), there was a highly significant difference (p=0.0001). In 16 seropositive employees (34%) no pathogen was recorded in their history; this corresponds to an unreported figure of 0.73% with regard to the overall population. Of the 47 employees who initially tested seropositive, 30 (63.8%) took part in the serological follow-up. After six months the mean anti-N IgG titers fell from 62.5 ± 40.8 to 43.4 ± 50 (index). A clear increase in the titer occurred for three employees, possibly due to a subsequent contact ("occult immunization").

Conclusion: Serological antibody tests used to assess the SARS-CoV-2 occurrence of infection are a good tool for estimating its spread, especially at the beginning of a pandemic

with a new pathogen. In particular, asymptomatic and insufficiently diagnosed infections are also detected. The seroprevalence was still low after the first corona wave in May/June 2020. The risk of infection measured by seroprevalence amongst hospital employees was comparable to studies of a cross-section of the general population. This seems to be a clear indication of functioning, preventive measures in the hospital; in the form of virucidal disinfectants, quarantine measures, compliance with the so-called AHA rules, compulsory masks, reduced contact and sufficient testing procedures in everyday private and clinical life.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 Zur aktuellen COVID-19-Pandemie.....	5
1.1.1 Epidemiologische Aspekte.....	5
1.1.2 SARS-CoV-2-Virus.....	7
1.2 SARS-CoV-2-Virus Infektionen.....	9
1.2.1 Verlauf (Infektion, Inkubationszeit, Infektiosität).....	9
1.2.2 Symptome.....	10
1.2.3 Epidemiologische Charakterisierung.....	11
1.3 Teststrategien.....	12
1.3.1 PCR-Tests.....	12
1.3.2 Ct-Wert.....	13
1.3.3 Antikörpertests.....	14
1.4 Zur Relevanz der Dunkelziffer.....	15
1.5 Fragestellung.....	16
2 METHODEN.....	18
2.1 Art, Ort und Zeitraum der Studie.....	18
2.2 Stichprobe / Probandenkollektiv.....	18
2.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	18
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.3 Ablauf der Studie.....	19
2.4 Datenerhebung.....	20
2.4.1 Befragung.....	20
2.4.2 Serologischer Antikörpernachweis.....	21
2.4.3 Analyseparameter.....	22
2.5 Statistik.....	23
3 ERGEBNISSE.....	24
3.1 Deskriptive Charakterisierung der Stichprobe.....	24

3.1.1	Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer.....	24
3.1.2	Berufe, Fachbereiche und Disziplinen	24
3.2	Prävalenz	26
3.2.1	Geschlechterspezifische Sars-Cov-2-Prävalenz.....	27
3.2.2	Altersspezifische Sars-Cov-2-Prävalenz.....	28
3.2.3	Persönliche Einschätzung einer stattgehabten Infektion.....	30
3.2.4	Sars-Cov-2-Seroprävalenz in Berufsgruppen	32
3.3	Dunkelziffer	33
3.3.1	Dunkelziffer und Geschlecht.....	35
3.3.2	Dunkelziffer und Lebensalter	35
3.3.3	Dunkelziffer und Berufsgruppe	36
3.4	Symptomatische Erkrankungsverläufe	37
3.4.1	Symptomatische Erkrankungsverläufe und Geschlecht.....	39
3.4.2	Symptomatische Erkrankungsverläufe und Lebensalter	40
3.4.3	Symptomatische Erkrankungsverläufe und Berufsgruppen	42
3.5	Naso-pharyngeal-Abstriche mittels PCR	43
3.5.1	PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Geschlecht	44
3.5.2	PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Alter.....	45
3.5.3	PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Schwere der Symptomatik.....	45
3.6	Krankheitssymptome.....	46
3.7	Antikörpertiter.....	49
3.7.1	Antikörpertiter und Infektion.....	50
3.7.2	Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf	51
4	DISKUSSION	54
4.1	Methodendiskussion.....	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse	56
4.2.1	Prävalenz serologischer Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus.....	56
4.2.2	Dunkelziffer	60
4.2.3	Krankheitssymptome bei seropositiven Studienteilnehmern	63
4.2.4	Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf	64

5	SCHLUSSFOLGERUNG	67
6	LITERATURNACHWEISE	68
7	DANKSAGUNG	74
8	LEBENS LAUF.....	75
9	ANHANG.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
AK	Antikörper
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECLIA	Electro-Chemi-Lumineszenz Immuno-Assay
ELISA	Enzyme-Linked Immunsorbent-Assay
HCoV-229E	Human Coronavirus 229E
HCoV-HKU1	Human Coronavirus HKU1
HCoV-NL63	Human Coronavirus NL63
HCoV-OC43	Human Coronavirus OC43
IG	Immunglobulin
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
PCR	Polymerase chain reaction
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonucleic acid
RT-qPCR	Real-Time-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Chain reaction
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TMPRSS-2	Transmembrane Protease Serine Subtype 2
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG

1.1 Zur aktuellen COVID-19-Pandemie

1.1.1 Epidemiologische Aspekte

Im Dezember 2019 wurden in der Stadt Wuhan, China, erstmals Fälle eines neuartigen Coronavirus beschrieben. Diese SARS-CoV-2-Infektionen (severe acute respiratory syndrom coronavirus 2) und die damit verbundene Erkrankung COVID-19 [19] breiteten sich anschließend aufgrund der hohen Infektiosität des Virus und der weltweiten Mobilität der Menschen rasch global aus. Am 11. März 2020 erklärte die WHO COVID-19 zur Pandemie[67][68].

Ein erster lokalisierter Ausbruch im Januar 2020 in Bayern konnte noch durch strenge Quarantäne- und Isoliermaßnahmen kontrolliert werden. Sehr bald kam es jedoch zu Ausbrüchen in anderen Europäischen Ländern, besonders in Italien. Infolge wurden seit März 2020 sehr diffus auch Erkrankungsfälle mit COVID-19 in Deutschland bestätigt. In Nordrhein-Westfalen und auch im Kreis Coesfeld stieg die Inzidenz im April 2020 deutlich an[13][69][70].

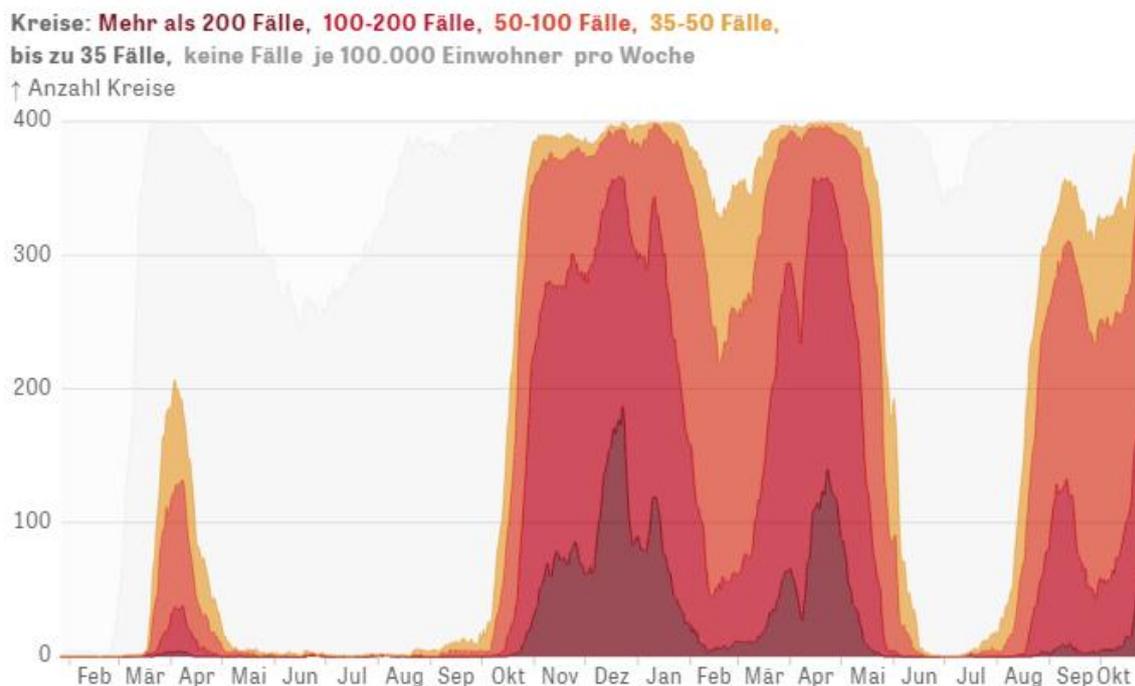


Abb. 1: Corona-Karte für Deutschland: Aktuelle Zahlen / ZEIT ONLINE 2021

1. April 2020

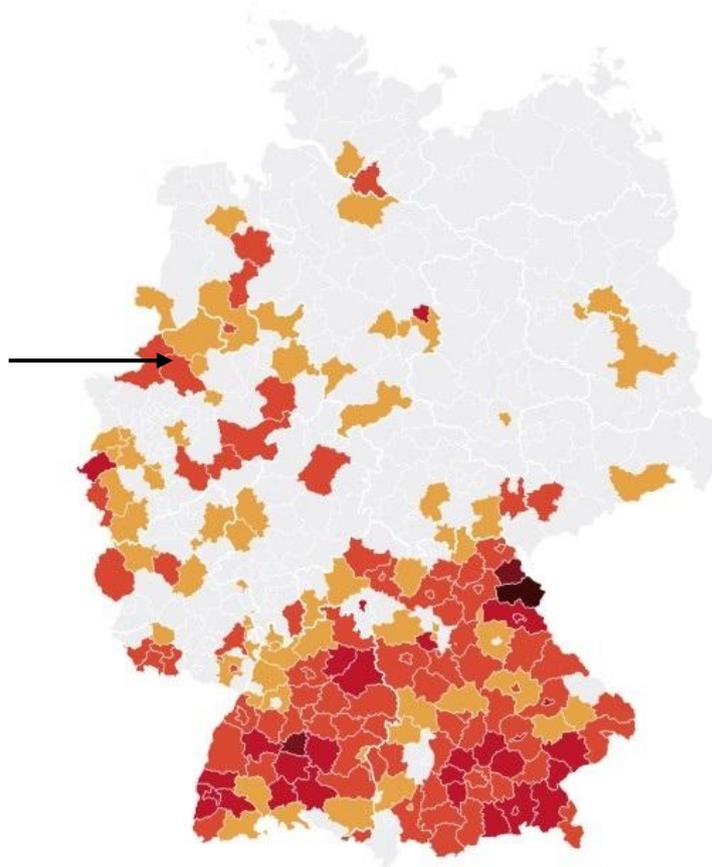


Abb. 2: Der schwarze Pfeil weist auf den Kreis Coesfeld. Die Farbe beschreibt eine Inzidenz von 100 bis 200 Fälle pro Woche[71].

In Abb. 2 ist die rasante Verbreitung des Virus in Nordrhein-Westfalen und Kreis Coesfeld dargestellt.

Seitdem ereignete sich ein wellenartiger Verlauf der Infektionszahlen in Deutschland mit einer deutlichen Abflachung der Inzidenzen im Sommer 2020 bis Ende August und einer zweiten Welle ab September 2020 mit einem rapiden Anstieg der Neuinfektionen und Inzidenzzahlen von über 30.000 Neuinfektionen pro Tag im Dezember 2020. Nach Einleitung entsprechender „Lockdown“-Beschränkungen sanken die Zahlen sukzessive im Dezember 2020 und Januar 2021 auf 7-Tage-Inzidenzen unter 10.000. Seit März 2021 kam es trotz Teillockdown-Beschränkungen zu einer dritten Infektionswelle mit stark steigenden Neuinfektionen, sodass im April 2021 bundesweit wieder eine Inzidenz von über 160 Neuinfektionen gemeldet wurde[72].

Aktuell (31.03.2021) sind weltweit 128.540.982 Fälle von COVID-19 Infektionen bestätigt. In Europa gibt es zum heutigen Stichtag 45.112.584 und in Deutschland 2.833.173

nachgewiesene Infektionen[73]. Die 7-Tage-Inzidenz lag am 02.04.2021 bei 134,0[73]. Die weltweite Inzidenz pro 100.000 Menschen betrug am 31.03.2021 650.765 Neuinfektionen[73].

Seit Beginn der Viruspandemie zeigt sich eine progrediente Anzahl an Nukleotidmutationen des Genoms, die an verschiedenen Leserastern des Genoms auftreten und anhand der Genomsequenz entsprechend in Claden kategorisiert werden. Die am meisten genutzte Einteilung erfolgt nach Pangolin (<https://cov-lineages.org/>). Inwieweit bestimmte Mutationen Einfluss auf die Viruseigenschaften bezüglich der Virulenz, Übertragbarkeit oder auch Immunogenität haben, ist derzeit Gegenstand der Forschung und wird den weiteren Verlauf der Pandemie prägen[14]. Die verschiedenen Wellen der COVID-19 Pandemie sind charakterisiert durch das Auftreten von neuen pandemischen Stämmen.

Nachdem erstmals die Arbeitsgruppe um Christian Drosten im März 2020 eine Fallstudie zur Transmission der 2019-nCoV-Infektion durch einen asymptomatischen Kontakt im New England Journal publizierte[11], haben sich insbesondere die zahlreichen nicht detektierten Infektionen in Form asymptomatischer Erkrankungen und sehr milder Krankheitsverläufe als eine zentrale Herausforderung für die Eindämmung bzw. Verhinderung der fortschreitenden Infektionsketten herauskristallisiert. Bis heute ist die tatsächliche Prävalenz der Erkrankung unbekannt (Dunkelziffer).

1.1.2 SARS-CoV-2-Virus

Das SARS-CoV-2-Virus gehört zur Gattung der Coronaviridae. Es gibt vier Gattungen der Unterfamilie der Orthocoronaviridae. Eine Untergattung dieser Viren ist das Betacoronavirus, das die Fähigkeit zur homologen Rekombination besitzt und damit durch Genmutationen die Artenvielfalt und das Wirkspektrum erweitern kann. Diese Art der Viren findet weite Verbreitung unter Säugetieren und Vögeln. Aktuell gibt es sieben bekannte humanpathogene Erreger dieser Coronavirusvariante, wobei die für den Menschen bedrohlichen Varianten aus der Untergruppe der Alpha- und Beta-Coronaviren stammen. Zu den humanpathogenen Alpha-Coronaviren gehören HCoV-229E und HCoV-NL63; zu den humanpathogenen Beta-Coronaviren gehören HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2. Vier dieser oben genannten Coronaviren (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 und HCoV-OC34) zirkulieren aktuell weltweit endemisch[85][66].

Coronaviren sind Membran behüllte, einzelsträngige RNA-Viren, die Virionen mit einem Durchmesser von 80-140 nm bilden. Sie verfügen über das größte bekannte RNA-Genom aller RNA-Viren mit positiver Polarität und einer Basenlänge von etwa 30 Kilobasen[38]. Dieses Genom kodiert nicht-strukturelle Proteine für die RNA-Replikation und die strukturellen Proteine S, E, M und N. Diese Strukturproteine S (Spike), E (Envelope) und M (Membrane) umhüllen das Nukleokapsid, indem sie in die Membranhülle eingelagert sind. Das

Nukleokapsid setzt sich aus dem Virusgenom und dem Strukturprotein N (Nukleokapsid) zusammen[2].

An der Oberfläche bilden Coronaviren charakteristischerweise Spikeproteine mit einer Größe von 20-25 nm aus. Diese in der Elektronenmikroskopie sichtbaren „Zacken“ verleihen Coronaviren ihre kronenartige Erscheinung, die namensgebend war. Das membranständige Spikeprotein ist für den Eintritt in die Wirtszelle essenziell. Dieses Protein besteht aus zwei Untereinheiten. Zum einen die S1-Untereinheit, die durch die Receptor Binding Domain für das Andocken an die Wirtszelle verantwortlich ist und zum anderen die S2-Untereinheit, die die Fusion der Virushülle mit der Wirtszellmembran vermittelt. Dieses Spike-Protein induziert die Bildung von neutralisierenden, protektiven Antikörpern im Wirtsorganismus[36][20][51].

Die humanpathogenen Virusuntergruppen SARS-CoV-2, SARS-CoV und HCoV-NL63 nutzen ein transmembranöses Enzym namens ACE-2 als Rezeptor zum Andocken an die Wirtszelle. Unter anderem spielt zusätzlich die zelluläre Protease TMPRSS2 eine Rolle beim Zelleintritt von Virionen in die Wirtszelle[41].

Das Enzym ACE-2 und die transmembrane Serinprotease kommen in hohem Maße im Schleimhautepithel des Nase-Rachen-Raumes des Menschen zur Expression. Offenbar ist hierdurch die hocheffiziente Virusreplikation und Ausscheidung im oberen Respirationstrakt zu erklären[64].

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie beim Menschen entwickelten sich durch Genommutationen weitere Virusvariationen. Die zahlreichen Virusvarianten werden nach klinischen (schwere der Erkrankung, Prävention durch Impfung) und epidemiologischen Aspekten (sporadisch vs. pandemisch) in zwei Gruppen eingeteilt: a) besorgniserregende Varianten (variants of concern, VOC) und b) unter Beobachtung stehende Varianten (variants of interest, VOI). Die besorgniserregenden Varianten stammten bisher aus der B-Linie (Beta-Coronaviren). Seit dem 31. Mai 2021 stellte die WHO eine neue Nomenklatur zur Bezeichnung der Virusvarianten vor, nach der diese mit Buchstaben des griechischen Alphabets bezeichnet werden. Zu den als VOC eingestuften SARS-CoV-2-Varianten gehören B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.1.28.1 alias P1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta). Diese vier Virusvarianten waren zum 31.05.2021 weltweit verbreitet und auch in Deutschland nachgewiesen[74][13].

1.2 SARS-CoV-2-Virus Infektionen

1.2.1 Verlauf (Infektion, Inkubationszeit, Infektiosität)

Bei der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus handelt es sich hauptsächlich um die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel. Diese können in verschiedenen Größenordnungen, von Tröpfchen bis hin zu Aerosolen, vorkommen. Größere Tröpfchen können Oberflächen kontaminieren und Aerosole ganze Räume. Bei einem Aufenthalt in einem schlecht belüfteten Raum können virushaltige Partikel über die Aerosole auch über größere Distanz übertragen werden. Infektiöse Menschen stoßen diese virushaltige Partikel beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen aus[67][62][18].

Die Zeit von der Erstinfektion bis zur Ausbildung von Krankheitssymptomen (Inkubationszeit), als auch die Zeit bis zur eigenen Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) ist variabel. Die Inkubationszeit gibt das Robert-Koch-Institut im Median mit 5 bis 6 Tagen an, vgl. Abbildung 3. Die Abbildung zeigt, dass die Infektiosität bereits weit vor dem Beginn von entsprechenden Symptomen bestehen kann. In diesem Zeitraum kann eine infizierte Person Überträger des Virus sein, ohne selbst Symptome einer Erkrankung oder Kenntnis einer Infektion zu haben. Die symptomatische Erkrankung kann den Zeitraum der Infektiosität jedoch auch überragen. Die Nachweisbarkeit der Virusinfektion mittels PCR-Abstrich beginnt angelehnt an die Infektiosität und kann weit darüber hinaus bestehen bleiben. Die serologische Nachweisbarkeit der stattgehabten Infektion in Form von Antikörpern verschiedener Immunglobulin Klassen beginnt nach der Serokonversion, etwa in der zweiten Woche der Infektion (diagnostisches Fenster). In einzelnen Fällen wurden Inkubationszeit von 10-14 Tagen beschreiben[62][65][18].

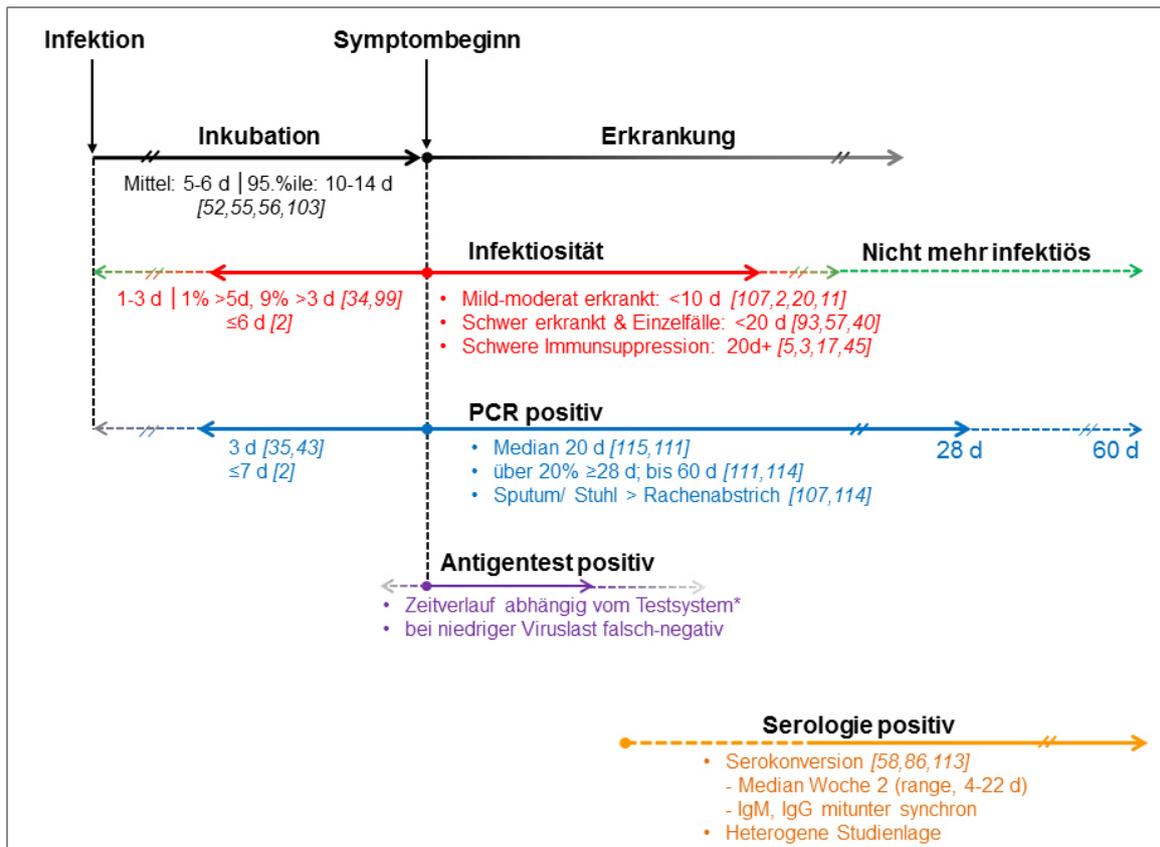


Abbildung 3: Zeitliche Dimensionen von Infektion, Inkubation, Symptombeginn und Nachweisbarkeit, (https://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/InfAZ/neuartiges_Coronavirus/Grafik_Erregernachweis.png?__blob=poster&v=21)

1.2.2 Symptome

Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus führt in den meisten Fällen zur symptomatischen Erkrankung mit COVID-19. Allerdings zeigen Studien – wie oben bereits erwähnt – auch Infektionsgeschehen ohne das Auftreten von Symptomen[12], die u.a. für die nach wie vor unbekannte und epidemiologisch bedeutsame Dunkelziffer verantwortlich sind, vgl. Kapitel 1.4. Umfangreiche Auswertungen von zahlreichen Kohortenstudien zu SARS-CoV-2-Infektionen zeigen, dass die Rate an asymptomatischen Infektionsgeschehen sehr stark variieren kann. Es werden Inzidenzen der asymptomatischen Verläufe von 10 % bis zu 45 % beschrieben. Allerdings müssen hierbei bedeutende Einflussfaktoren wie z. B. Testzeitpunkt, Testgüte, Testdurchführung und zahlreiche beeinflussende Eigenschaften der jeweils untersuchten Kohorte berücksichtigt werden[45][42].

Beschrieben werden sowohl milde Krankheitsverläufe als auch schwere bis hin zu letalen Verläufen. Im Wesentlichen werden Symptome wie Fieber, Husten, Schnupfen, Kopf- und Halsschmerzen, Abgeschlagenheit, sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen angegeben[34][62]. Auch das Robert-Koch-Institut meldet die häufigsten Symptome im

deutschen Meldesystem in Form von Husten, Fieber, Schnupfen, Muskelschwäche und Geruchs- und Geschmacksstörungen[67].

Die Erkrankung kann insbesondere bei älteren Patienten und Menschen mit Komorbiditäten zu sehr schweren Verläufen mit der Entwicklung eines ARDS führen[4]. Durch ein hyperinflammatorisches Infektionsgeschehen kann es zur überschießenden Immunreaktion bis hin zum Multiorganversagen kommen[19].

1.2.3 Epidemiologische Charakterisierung

1.2.3.1 Infection fatality rate (IFR)

Die Infection fatality rate (IFR) beschreibt die Anzahl aller Todesfälle unter allen Infizierten, wobei hier auch alle asymptomatisch verlaufenden Infektionen miteingeschlossen werden[75]. Karadag analysierte im September 2020 die Infection fatality rate für 36 europäische Länder und errechnete eine Rate von 6,3 % zusammenfassend über alle untersuchten Länder hinweg. Deutschland wies eine Rate von 3 % auf[32]. Das Robert-Koch-Institut gibt an, dass insgesamt 2,6 % aller Personen, bei denen ein positiver Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vorlag, im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Erkrankungen verstorben sind[67].

1.2.3.2 Basisreproduktionszahl (R-Wert)

Die Reproduktionszahl beschreibt, wie viele Menschen eine einzelne infektiöse Person durchschnittlich ansteckt. Falls diese Basisreproduktionszahl den Wert 1 übersteigt, breitet sich eine Infektion aus. Diese Übertragbarkeit ist jedoch von vielen Faktoren abhängig wie z. B. der Anzahl der Kontakte zu anderen Personen pro Zeiteinheit und Infektiosität der Person selbst. Für das SARS-CoV-2-Virus hat das RKI einen Median der Basisreproduktionszahl von 2,8 bis 3,8 ermittelt[76].

1.2.3.3 Inzidenz

Die Inzidenz ist eine epidemiologische Maßzahl, die die Neuerkrankungsrate innerhalb eines bestimmten Zeitraumes bezogen auf eine bestimmte Krankheit in einer bestimmten Population beschreibt. In der Regel wird hier die Anzahl an Neuerkrankungen pro 100.000 Untersuchten in einem bestimmten Zeitraum angegeben. Eine Voraussetzung dafür ist, dass alle eingeschlossenen Untersuchten theoretisch an dieser bestimmten Krankheit erkranken können und nicht bereits vorher krank waren[77].

In Bezug auf die SARS-CoV-2-Infektion wird zumeist von der 7-Tage-Inzidenz gesprochen. Hier wird üblicherweise angegeben, wie viele Neuinfektionen innerhalb von 7 Tagen in einer Gruppe von 100.000 Personen nachgewiesen werden konnten.

Eine aktuelle Definition der Inzidenz beschreibt das Robert-Koch-Institut: „Die Inzidenz beschreibt Mengen von Zugängen (Inzidenzfälle) in einen Bestand von Kranken/Betroffenen (Prävalenz). Damit ist sie wesentlich für die Betrachtung und Bewertung von Risiken in einer Bevölkerung. Zur Beschreibung der Inzidenz gibt es eine Reihe von epidemiologischen Maßzahlen, die Inzidenzmaße.“ Dort sind auch spezifische Inzidenzmaße etc. definiert[67].

1.2.3.4 Prävalenz

Die Prävalenz ist eine weitere epidemiologische Maßzahl, die die Häufigkeit eines bestimmten Merkmals/Krankheit in einer bestimmten Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt oder Zeitraum beschreibt. Bei der Angabe eines bestimmten Zeitpunktes (Stichtag) ist von der Punktprävalenz die Rede, bei der Angabe eines bestimmten Zeitraumes von der Periodenprävalenz. In der Regel wird bei der Prävalenz das Auftreten der Fälle pro 100.000 Personen angegeben oder die Gruppe wird genauer definiert. Im Gegensatz zur Inzidenz ist hier das Auftreten oder Bestehen eines bestimmten Merkmals beschrieben. Die Inzidenz beschreibt nur neu aufgetretene Fälle[67][78].

Das Robert-Koch-Institut beschreibt die aktuelle Definition der Prävalenz wie folgt:

„[Prävalenz] beschreibt Mengen von (i.a.) Personen in einem definierten Zustand. z.B. des Krankseins/Betroffenseins. Sie ist neben der Inzidenz ein Hauptaspekt der Beschreibung und Analyse der Verbreitung von Krankheiten/Gesundheitsproblemen. Die Prävalenz kann sich innerhalb eines bestimmten Zeitraums vergrößern, dann spricht man von Epidemie, konstant sein, dann spricht man von Gleichgewicht oder sich verringern, dann spricht man von Regression. Man kann in der Regel von der Häufigkeit des Krankseins nicht auf die Häufigkeit des Krankwerdens (Inzidenz) schließen. Für die Prävalenz gibt es spezielle epidemiologische Maßzahlen, die Prävalenzmaße“[67].

1.3 Teststrategien

1.3.1 PCR-Tests

Die Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase chain reaction, PCR) ist ein Amplifikationsverfahren für einen spezifischen Genomnachweis z.B. einer Virus-DNA. Bei RNA-Viren wie z.B. Coronaviren muss das Genom erst über eine reverse Transkriptase

Reaktion in DNA überschrieben werden. Erst dann kann die Amplifikation (PCR) beginnen (reverse transkriptase PCR, RT-PCR). Häufig sind in einer Probe nur sehr winzige Mengen oder Fragmente des spezifischen Genoms enthalten (DNA/RNA). Um diese winzigen Mengen zu vervielfältigen und diese schließlich nachweisbar zu machen, wurde die Methode der PCR entwickelt.

Um eine DNA-Amplifikation mittels einer DNA-Polymerase in Gang zu bringen, müssen zuvor spezifische Nukleotid-Sequenzen der Virus-DNA bekannt sein. Spezifische Primer (Oligonukleotide) können dann als Startpunkte eingesetzt werden, um die DNA-Polymerase zu starten. Das sind kurze DNA-Fragmente mit einer Länge von 20-30 Nukleotiden. Des Weiteren müssen Nukleotide in ihrer Desoxyform hinzugegeben werden. Werden nun diese Primer, die spezifisch z. B. an einer bestimmten Teilsequenz eines Virusgenoms binden eingesetzt, so funktioniert die Amplifikation nur dann, wenn auch Virusgenom in der primären Probe vorhanden waren. Da es sich bei SARS-CoV-2 um ein RNA-Virus handelt, muss die RNA zunächst in DNA umgeschrieben werden. Diese Umschreibung geschieht durch das Enzym Reverse-Transkriptase. Im Anschluss synthetisiert eine DNA-Polymerase den komplementären Strang zum gewünschten Abschnitt in der Probe. Durch mehrmalige Wiederholung erhält man eine hohe Vervielfältigungsrate der Kopien. In der Regel wird zum Sichtbarmachen der amplifizierten DNA eine Gelelektrophorese eingesetzt[23].

Aufgrund der Schnelligkeit und Genauigkeit wird aktuell bei der Diagnostik einer SARS-CoV-Infektion weltweit das Verfahren der Real-time-PCR (RT-qPCR) eingesetzt. Durch Fluoreszenzmessungen während des PCR-Verfahrens in Echtzeit können hier durch ein proportional steigendes Verhältnis von Fluoreszenz und Menge an amplifizierter DNA-Quantifizierungen erhoben und damit ein Nachweis erbracht werden. Diese Verfahren gelten als hochsensibel und spezifisch, mit hoher Sensitivität und Spezifität sowie vergleichsweise wenig falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen[59][21].

1.3.2 Ct-Wert

Zur Quantifizierung der Viruslast in einer Probe wird im Rahmen der Realtime-PCR häufig der Ct-Wert (Treshhold Cycle) angegeben. Dieser Wert beschreibt den Schwellenzyklus an Amplifikationen in der qPCR, bis es zu einer exponentiellen Vervielfachung der eingesetzten DNA oder RNA kommt. Bei einem niedrigen Ct-Wert werden wenige Zyklen der PCR benötigt, um eine exponentielle Amplifikation zu erreichen, das heißt es spricht für eine hohe Viruslast in der Probe. Bei einer verzögerten Amplifikation mit hohem Treshold Cycle ist von einer niedrigen RNA-Konzentration auszugehen. Dieser Wert trägt bei der Interpretation der SARS-CoV-2-Infektion zu einer genaueren Abschätzung der Virus-Genommenge im untersuchten Material bei[37]. Diese korreliert zu Beginn des Infektionsgeschehens mit der Anzahl

infektiöser Viren. Der Einfachheit halber wird der Ct-Wert zur Abschätzung der Infektiosität genutzt, obwohl ein Genomnachweis per se den Infektionsprozess nicht abbilden kann.

Da das Enzym ACE-2 im Nase-Rachen-Raum und in der Lunge stark exprimiert ist und offenbar als primärer Andockpunkt für das Coronavirus dient, ist auch hier die größte Viruslast bei hoher Virusreplikation zu erwarten[41]. Für einen möglichst sicheren Nachweis für die SARS-CoV-2-Infektion via PCR ist folglich der Abstrich des Schleimhautepithels an verschiedenen Stellen des oberen Respirationstrakt optimal (kombinierter Nase-Rachenabstrich)[64]. Für Reihenuntersuchungen (z.B. Schulen, Kindertagesstätten) werden aktuell auch Speichelproben mittels PCR untersucht (Lolli-Test)

1.3.3 Antikörpertests

Zunächst war der Virusnachweis mittels Naso-pharyngeal-Abstrichs und folgender PCR das Mittel der Wahl, wobei jedoch initial hauptsächlich Menschen mit entsprechenden Symptomen und Infektionsverdacht einer Diagnostik zugeführt wurden. Aufgrund der unbekanntem Anzahl von Fällen mit asymptomatischen oder milden Verläufen der Infektion (siehe Kapitel 1.2.2) gibt es eine ebenso unbekanntem Zahl an unentdeckten Infektionen (Dunkelziffer, siehe Kapitel 1.4), die niemals diagnostiziert worden sind.

Um eine bessere Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz zu ermöglichen, kommen neben PCR-Tests auch Antikörpertests zum Einsatz, die mittels eines Antikörpernachweises im Blutserum, bisher symptomlos durchgemachte Infektionen detektieren. Da das Infektionsgeschehen in Deutschland lokal und regional unterschiedlich ausgeprägt war, veranlassten vor allem viele Institute und Kommunen in sog. *Hotspot*-Regionen Antikörpertests durchzuführen[13].

Antikörper (Immunglobuline) sind Teil der humoralen (löslichen) spezifischen Immunabwehr des Menschen. Strukturell bestehen die Antikörper aus zwei jeweils identischen leichten und zwei schweren Ketten. Diese L- und H-Ketten sind wie ein Y miteinander verbunden und besitzen schließlich zwei End-Regionen mit unterschiedlicher Funktion. Die sog. N-terminale Region (Antigen-bindendes Fragment) kann spezifische Antigene erkennen und binden.

Die C-terminale Region kann an das Komplementsystem und Phagozyten (unspezifische Immunabwehr) binden und Antigen-Antikörper-Komplexe präsentieren. Eine Ausnahme unter den Immunglobulinen stellen die IgM-Antikörper dar, die sich aus fünf Immunglobulin-Grundstrukturen bilden und weiterhin durch sog. J-Ketten verbunden sind.

Eine Antikörpereinteilung erfolgt nach den schweren Kettenanteilen. Die Immunglobuline weisen aufgrund der hohen Variabilität der Rekombination der Gensegmente eine sehr hohe Antikörperspezifität auf. Durch Rekombination und somatischer Mutationen können aus einer

aktivierten B-Zelle eine Vielzahl an Tochterzellen mit bis zu 10^2 unterschiedlichen Antikörpern erstellt werden.

Die B-Lymphozyten sind zelluläre Abwehrfaktoren des Menschen, die Antikörper synthetisieren und sezernieren. Wenn ein Antigen an einem B-Lymphozyt bindet, wird dieser stimuliert und differenziert zu einer Plasmazelle. Diese sezerniert dann antigenspezifische Immunglobuline. Plasmazellen erreichen eine sehr hohe Antikörperproduktivität und können bis zu 1000 Antikörper pro Sekunde produzieren.

Nach Primärinfektion und Stimulation werden zunächst die pentameren IgM-Immunglobuline gebildet. Im Verlauf findet dann ein sog. Switch der Antikörperklassen statt.

Bei einem serologisch-diagnostischen Testverfahren wird ein indirektes Verfahren angewandt, um den Erregernachweis zu erbringen. Voraussetzung dafür ist, dass eine gewisse Zeit nach der Primärinfektion vergangen ist. IgM und IgG werden nach etwa sieben Tage nach der Primärinfektion gebildet. Die IgM-Antikörper bleiben etwa 4 bis 12 Wochen nach Erkrankungsbeginn detektierbar. Die IgG-Antikörper bleiben jedoch mindestens viele Jahre nach der Infektion nachweisbar. Die IgA-Antikörper werden ähnlich wie die IgM-Antikörper in der Frühphase der Immunantwort detektierbar und spielen hauptsächlich in Schleimhaut-assoziierten Infektionen eine Rolle.

Durch eine Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper kann nun im Blutserum eines Menschen eine mögliche Infektion nachgewiesen werden. In diesem Fall werden IgG-Antikörper gegen das Nukleokapsid (Antigen) des SARS-CoV-2-Erregers detektiert[16].

1.4 Zur Relevanz der Dunkelziffer

Die SARS-CoV-2-Infektion zeigt eine sehr dynamische Verbreitung durch ein hohes Ansteckungspotential von infizierten Individuen. Die Pandemie hat erheblichen Einfluss auf die Weltwirtschaft und erfordert epidemiologisch tiefgreifende nicht pharmakologische Maßnahmen zur Kontaktvermeidung und Mund-Nase-Schutz etc. mit Einschränkungen der Grundrechte der Menschen. Eine möglichst genaue Einschätzung des Infektionsgeschehens ist daher von essenzieller Bedeutung für politische Entscheidungen und das Verhalten der Menschen in Hinsicht auf die Bedeutung von Schutzmaßnahmen, Teststrategien und Herdenimmunität[61][48][47].

Neben der Kenntnis der bisher durch die PCR erfassten Infektionsfälle ist es für die Epidemiologie der von SARS-CoV-2 wichtig, auch diejenigen Personen zu erfassen, die möglicherweise eine SARS-CoV-2-Infektion bereits symptomlos und unbemerkt durchgemacht haben und damit unbemerkt andere Menschen in ihrem Umfeld anstecken

konnten. Zur Gesamteinschätzung sind die Zahlen der diagnostizierten, aber auch insbesondere der nicht diagnostizierten Fälle wichtig, um die tatsächlichen Zahlen nicht zu unterschätzen und dieses bisher unentdeckte Dunkelfeld zu beziffern[27]. Eine genauere Betrachtung der Dunkelziffer kann insgesamt eine bessere Beurteilung der Situation und der damit zusammenhängenden Anpassung von Schutzmaßnahmen und Teststrategien liefern[47][49].

Offenkundig geht von den asymptomatischen Infizierten ein hohes Ansteckungspotenzial aus, sodass bei einer besseren Kenntnis der Dunkelziffer möglicherweise eine zielgruppengerechtere Testung und Aufklärung ermöglicht wird[7][5].

Regionale Tests z. B. in Hotspot-Regionen sind nicht ohne Weiteres mit anderen Standorten vergleichbar, da jeweils unterschiedliche Faktoren Einfluss nehmen wie z. B. die Merkmale und Charakteristika der betroffenen Region und deren Population selbst, als auch Saisonalitätseffekte wie z. B. Sommer oder Winter, was erhebliche Einflüsse auf das Infektionsgeschehen haben kann. Auch die Art und Güte der Tests ist dabei zu berücksichtigen[5].

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Studie möchte einen Beitrag leisten, eine Untererfassung an Infektionen zu Beginn der Pandemie im Kreis Coesfeld exemplarisch, für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Christophorus Kliniken zu analysieren, und weitere neue Datensätze zur Prävalenz von serologisch nachweisbaren SARS-Cov-2-Antikörpern bereitzustellen.

Dazu soll anhand einer vergleichsweise großen Stichprobe mit hohem Infektionsrisiko, bei medizinischem und nicht-medizinischem Krankenhauspersonal, untersucht werden, ob bzw. inwiefern die mittels PCR-Test identifizierte Infektionen die tatsächliche Verbreitung des Virus in der Bevölkerung Deutschlands widerspiegeln.

Darüber hinaus soll die Studie zusätzliche Daten zur Seroprävalenz, zur Dunkelziffer und dem Anteil an symptomatischen Erkrankungsverläufen bereitstellen anhand des serologischen Nachweises von anti-Nukleokapsid Antikörper (anti-N).

Im Detail sollen die folgenden Fragestellungen untersucht werden.

Seroprävalenz in verschiedenen Risikogruppen

1. Wie viele Beschäftigte sind serologisch a anti-N, d.h. wie hoch ist der Anteil der Beschäftigten mit stattgefundenener SARS-CoV-2-Infektion am Gesamtkollektiv?
2. Gibt es Unterschiede in der Seroprävalenz in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter?
3. Gibt es Unterschiede in der Seroprävalenz zwischen Berufsgruppen des Krankenhauses?
4. Gibt es Unterschiede in der Seroprävalenz in Abhängigkeit von Arbeitsbereichen mit geringen vs. intensiven Patientenkontakten?

Dunkelziffer

2. Wie viele der Beschäftigten mit serologisch nachweisbaren SARS-CoV-2-Antikörpern hatten zuvor einen positiven PCR-Test?
 - 2.1 Gibt es systematische Unterschiede der Dunkelziffer in Abhängigkeit vom Geschlecht?
 - 2.2 Gibt es systematische Unterschiede der Dunkelziffer in Abhängigkeit vom Alter??
 - 2.3 Gibt es systematische Unterschiede der Dunkelziffer zwischen den Berufsgruppen mit mehr oder weniger Patientenkontakt bzw. Kontaktfrequenz?

Symptome:

3. Wie viele der Beschäftigten mit serologisch nachweisbaren SARS-CoV-2-Antikörpern hatten zuvor Symptome?
 - 3.1 Gibt es systematische Unterschiede der Symptomlast in Abhängigkeit vom Geschlecht?
 - 3.2 Gibt es systematische Unterschiede der Symptomlast in Abhängigkeit vom Alter?
 - 3.3 Gibt es systematische Unterschiede der Symptomlast zwischen den Berufsgruppen mit mehr oder weniger Patientenkontakt bzw. Kontaktfrequenz?
4. Wie lässt sich der zeitliche Verlauf serologischer Antikörpertiter charakterisieren?

2 METHODEN

2.1 Art, Ort und Zeitraum der Studie

Die Studie wurde als prospektive Datenerhebung im Rahmen eines regionalen Krisenstabes konzipiert und wurde im Zeitraum vom 15.05.2020 bis 31.07.2020 in den Christophorus-Kliniken in der Stadt Coesfeld in Nordrhein-Westfalen durchgeführt. Nachdem zuvor der Landkreis Coesfeld durch ein hohes Aufkommen von regionalen Infektionen in einem fleischverarbeitenden Betrieb bundesweit in die Schlagzeilen geraten war[79], beteiligte sich der ansässige Klinikverbund der Christophorus-Kliniken in Kooperation mit dem Gesundheitsamt des Kreises Coesfeld im Rahmen dieser regionalen Epidemie an Antikörpertests[80]. Dies veranlasste die Christophorus Kliniken, allen Klinikmitarbeiter die freiwillige Antikörperbestimmung anzubieten.

Die Christophorus-Kliniken sind ein Zusammenschluss von drei lokalen Krankenhäusern. Der Klinikverbund beschäftigt über 1700 Mitarbeiter/-innen an drei Standorten. Zur Trägergesellschaft der Christophorus-Klinken gehören weiterhin eine Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, drei Altenheime, eine Schule für Gesundheitsberufe sowie ein ambulanter Pflegedienst, so dass letztlich über 2500 Mitarbeiter/-innen im Unternehmen beschäftigt sind.

Insgesamt werden in 13 Fachabteilungen und 10 spezialisierten Zentren die Fachbereiche Chirurgie, Innere Medizin, Frauenklinik, Kinder- und Jugendklinik, Radiologie, Kardiologie, Neurologie, Anästhesie, Psychiatrie und Geriatrie angeboten[81].

Die Corona-Pandemie hatte und hat weiterhin einen großen Einfluss auf die funktionellen Abläufe im Klinikalltag, insbesondere in Form von Infektionsprophylaxe und Präventionsmaßnahmen.

Dies ist eine retrospektive, anonymisierte Erhebung der in der Routinediagnostik erhobenen Daten. Epidemiologischen Metadaten konnten freiwillig bereitgestellt werden (Fragebogen). Von allen Teilnehmern wurde die Einwilligung zur Datennutzung schriftlich eingeholt.

2.2 Stichprobe / Probandenkollektiv

2.2.1 Rekrutierung der Probanden

Allen Mitarbeitern (n=2.500) der Trägergesellschaft der Christophorus-Kliniken wurde die Möglichkeit gegeben, einen serologischen Test ihres Blutes auf Antikörper gegen das SARS-CoV-2 durchführen zu lassen. Der Aufruf erfolgte über das klinikbezogene Intranet. Die Mitarbeiter mussten dafür die Blutentnahme selbständig organisieren, die abgenommenen

Proben konnten im Labor abgegeben werden. In dieser Einladung zur freiwilligen serologischen Untersuchung befand sich der in Kapitel 2.4.1 dargestellte Fragebogen sowie eine vorformulierte und vom Probanden zu unterzeichnende Einwilligungserklärung zur Blutuntersuchung und Auswertung der Daten. Der serologische Bluttest als auch das Ausfüllen des Fragebogens war freiwillig. Es konnte beides zusammen oder auch einzeln abgelehnt werden.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden sämtliche klinisch oder nicht-klinisch tätigen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen jeglichen Alters. Darunter waren sowohl Mitarbeiter ohne Patientenkontakt in Abteilungen wie z. B. Technik und Verwaltung als auch solche mit Patientenkontakt wie Ärzte, Pflegepersonal und administrativ tätige Mitarbeiter. Des Weiteren auch zu diesem Zeitraum im Klinikverbund tätige Studierende, Famulanten oder Praktikanten.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden sämtliche Teilnehmer, die nicht mit der Nutzung und Auswertung ihrer persönlichen Daten einverstanden waren. Zudem wurden diejenigen ausgeschlossen, bei denen der Fragebogen aufgrund fehlender oder fehlerhafter Zahlenkodierung nicht eindeutig einer Blutprobe zugeordnet werden konnte.

Nach Abschluss der Befragung und serologischen Untersuchungen verblieb von den angeschriebenen 2.500 Beschäftigten insgesamt ein Kollektiv von 2.179 Teilnehmern, die den Einschlusskriterien entsprachen und deren Datensätze in die nachfolgenden Analysen einbezogen werden konnten. Für diese Anzahl der Studienteilnehmer lag ein vollständiger Fragebogen und ein Antikörpertiter-Nachweis vor.

2.3 Ablauf der Studie

Die Studie bestand aus einer Befragung mit Hilfe des in Kapitel 2.4.1 näher dargestellten Fragebogens und einer serologischen Untersuchung auf serologisch nachweisbare SARS-CoV-2-Antikörper.

Der Zeitpunkt der Befragung mittels Fragebogen war von den Beschäftigten frei wählbar, jedoch sollte der komplette Fragebogen anonymisiert beantwortet und zusammen mit der Blutprobe und der schriftlichen Einverständniserklärung in der Klinik für Mikrobiologie und Labormedizin abgegeben werden.

Der Fragebogen musste zusammen mit der Blutprobe persönlich abgegeben werden. Um eine Zuordnung des Fragebogens zu dem serologischen Ergebnis zu sichern, wurden entsprechende Zahlenkodierungen verwandt.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Befragung

Sämtliche Probanden erhielten den folgenden einseitigen anonymisierten, standardisierten Fragebogen, vgl. Abb. 2.

Beruf: <input type="checkbox"/> Arzt, <input type="checkbox"/> Pflege, <input type="checkbox"/> Service (mit Patientenkontakt), <input type="checkbox"/> Service (ohne Patientenkontakt)			
Disziplin: <input type="checkbox"/> Innere, <input type="checkbox"/> Chirurgie, <input type="checkbox"/> Gynäkologie, <input type="checkbox"/> Kinder, <input type="checkbox"/> Anästhesie, <input type="checkbox"/> Neurologie, <input type="checkbox"/> Psychiatrie, <input type="checkbox"/> Altenpflege, <input type="checkbox"/> Radiologie, <input type="checkbox"/> Labor, <input type="checkbox"/> Reinigungsdienst, <input type="checkbox"/> Technik, <input type="checkbox"/> Verwaltung			
Geschlecht: <input type="checkbox"/> m / <input type="checkbox"/> w		Alter (Jahre): <input type="checkbox"/> <30, <input type="checkbox"/> 30-39, <input type="checkbox"/> 40-49, <input type="checkbox"/> 50-59, <input type="checkbox"/> 60-69, <input type="checkbox"/> ≥70	
Arbeitsstunden pro Wochen in der Patientenversorgung: <input type="checkbox"/> <10h; <input type="checkbox"/> <20h; <input type="checkbox"/> <30h, <input type="checkbox"/> Vollzeit			
Wie ist Ihre persönliche Einschätzung vor dem Test: Werden wir bei Ihnen SARS-CoV-2 Antikörper nachweisen? <input type="checkbox"/> nein; <input type="checkbox"/> eher nicht; <input type="checkbox"/> wahrscheinlich ja; <input type="checkbox"/> ja; <input type="checkbox"/> weiß nicht			
Datum: _____	ja	Nein	Weiß nicht
Ich habe mich in diesem Jahr immer gesund gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich war schon wegen eines grippalen Infekts krankgeschrieben*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe mich krank gefühlt, habe aber weitergearbeitet*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich war in einem COVID-19 Risikogebiet (seit November 2019)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> China, <input type="checkbox"/> Spanien, <input type="checkbox"/> Oberitalien, <input type="checkbox"/> Skigebiete, <input type="checkbox"/> andere			
Wann (Monat)? _____ Wo (Land)? _____			
Ich hatte beruflich Kontakt zu Patienten mit nachgewiesenem COVID-19	<input type="checkbox"/> viel	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> wenig
ungeschützt (ohne Mundschutz) ohne Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ungeschützt (ohne Mundschutz) mit Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
geschützt (mit Mundschutz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte beruflich Kontakt zu Kollegen mit nachgewiesenem COVID-19	<input type="checkbox"/> viel	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> wenig
ungeschützt (ohne Mundschutz) ohne Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ungeschützt (ohne Mundschutz) mit Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
geschützt (mit Mundschutz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte privat Kontakt zu nachgewiesenem COVID-19	<input type="checkbox"/> viel	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> wenig
ungeschützt (ohne Mundschutz) ohne Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ungeschützt (ohne Mundschutz) mit Abstand (2m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
geschützt (mit Mundschutz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich wurde schon mit Abstrich (PCR) auf SARS-CoV-2 getestet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abstrich Ergebnis: <input type="checkbox"/> positiv*, <input type="checkbox"/> negativ / Datum: _____			
Klinische Symptome (<input type="checkbox"/> Infektion ohne bekannte Ursache / <input type="checkbox"/> nachgewiesene COVID-19 Erkrankung)*			
Beginn der Symptome _____ (Datum)			
Schwere: <input type="checkbox"/> leicht, <input type="checkbox"/> mittel, <input type="checkbox"/> schwer (bettlägerig), <input type="checkbox"/> sehr schwer (Krankenhaus); <input type="checkbox"/> keine			
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschmacksstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Riechstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:			
Vermutlich habe ich mich angesteckt bei (Mehrfachnennung möglich):	<input type="checkbox"/> Privat	<input type="checkbox"/> Patient	<input type="checkbox"/> Mitarbeiter
Wie viel Tage haben Sie sich richtig krank gefühlt?	_____ (Tage)		
Nach wie viel Tagen konnten Sie wieder zur Arbeit kommen?	_____ (Tage)		
Sind von der Infektion irgendwelche Einschränkungen geblieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bemerkungen (Freitext)			

Abbildung 1: Fragebogen der Mitarbeiterbefragung

In Kapitel 2.4.3 sind die Analyseparameter aufgeführt, die aus dem Fragebogen erhoben wurden.

Umgang mit nicht vollständig ausgefüllten Fragebögen: Zum Teil wurden einzelne Fragen in Bezug auf die Berufsdisziplin, Geschlecht, Alter oder wöchentlicher Arbeitszeit nicht oder nicht eindeutig beantwortet und es gab dennoch einen verwertbaren und zuordbaren Restfragebogen, sodass die Befragung trotz einzelner unbeantworteter Fragen in der Auswertung verblieb. Diese wurden in der Datenauswertung als „keine Angabe“ gewertet.

Bei den weiteren Fragen, die mit „Ja“, „Nein“ oder „weiß nicht“, sowie die nachfolgenden Fragen, die mit „viel“, „wenig“ oder „nicht“ zu beantworten waren, wurden fehlende Angaben als „nein“ und „nicht“ gewertet.

Der Fragebogen diente zur Unterscheidung spezifischer Personenmerkmale (siehe 2.4.3) im in Bezug zu der jeweiligen beruflichen Tätigkeit, möglicher Infektionsquellen und persönlicher Einschätzung stattgehabter Symptome.

2.4.2 Serologischer Antikörpernachweis

In der besonderen Situation der Pandemie konnte der hohe Stellenwert der serologischen Antikörpertestung, die in der Regel eine individuell eingesetzte Methode ist, in diesem Fall auch den hohen Nutzen in der Epidemiologie zeigen. Den Studienteilnehmern wurde etwa 4,7 ml venöses Blut in einer Lithium-Heparin-Gel-Monovette von der Fa. Sarstedt® entnommen. Die Blutabnahme erfolgte durch frei wählbares medizinisches Personal im Rahmen der klinischen Tätigkeit. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme waren die Probanden nicht nüchtern. Im Anschluss wurde die Blutprobe innerhalb einer Stunde analysiert.

Der serologische Test wurde mittels Elecsys Anti SARS-CoV-2 Test der Fa. Roche® durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen immunologischen In-vitro-Test für den

qualitativen Nachweis von Antikörpern (einschließlich IgG) gegen das SARS-CoV-2 im Humanserum und -plasma.

Nach Herstellerangaben beträgt die Spezifität des Tests 99,8 % und die Sensitivität 99,5 % [60][82].

Der Test verwendet ein rekombinantes Protein, das das Nukleocapsid (N)-Antigen in einem Doppel-Antigen-Sandwich-Assay-Format darstellt, das den Nachweis von Antikörpern mit hoher Affinität gegen SARS-CoV-2 begünstigt. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 erkennt Antikörpertiter, die nachweislich in Neutralisationstests positiv mit neutralisierenden Antikörpern korrelieren.

Alle IgG-Antikörperwerte mit dem Index $> 1,0$ wurden als positiv gewertet. Alle IgG-Antikörperwerte mit dem Index $< 1,0$ galten als negativ. Die Probanden wurden postalisch über ihr persönliches Ergebnis informiert.

2.4.3 Analyseparameter

Als Analyseparameter für die anschließenden Analysen wurden neben dem Ergebnis des serologischen Antikörpernachweis die folgenden Angaben aus dem Fragebogen extrahiert:

- Kategorisiertes Alter in Dekaden ab >30 Jahre
- Geschlecht
- Berufsgruppe, mit und ohne Patientenkontakt
- Fachbereich bzw. Klinik
- Wochenarbeitszeit
- Stattgehabter Aufenthalt in einem Coronarisikogebiet mit Datum
- Bereits erfolgter SARS-CoV-2 Abstrich/Ergebnis mit Datum
- Subjektive Einschätzung vor der Testung, ob Antikörper vorliegen
- Krankheitszeitraum und Datum der Erkrankung
- Krankheitssymptome
- Fortbestehende Symptome
- Vermutliche Infektionsquelle

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde mit SPSS Software Version 20.0 durchgeführt (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Die statistische Analyse der Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test (2 x 2 Kontingenztabelle), der eine von vier Kategorien auf Grundlage von zwei Faktoren mit jeweils zwei Möglichkeiten unterteilt.

Der t-Test wurde angewandt um Mittelwertvergleiche kontinuierlicher Merkmale zweier unabhängige Gruppen zu untersuchen.

Dazu wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um p-Werte für die Stichproben zu berechnen. Zusätzlich wurden zweiseitige p-Wert Tails in die Berechnungen einbezogen.

Als statistisch signifikant wurde ein Wert $p < 0.05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Charakterisierung der Stichprobe

3.1.1 Alter und Geschlecht der Beschäftigten

Der Hauptanteil der insgesamt 2.179 eingeschlossenen und befragten Beschäftigten war mit 1.813 (83,2 %) Frauen weiblich. Lediglich 364 (16,7 %) der Teilnehmer waren männlich. 2 Teilnehmer (0,1 %) hatten keine Angabe zur Geschlechterzugehörigkeit gemacht.

Das kategorisierte Alter der Beschäftigten wurde nach Dekaden differenziert. Die jüngste Altersklasse umfasste die unter 30-Jährigen, die älteste die über 70-Jährigen. In Abbildung 4 ist die Altersverteilung der Mitarbeiter am Gesamtkollektiv dargestellt.

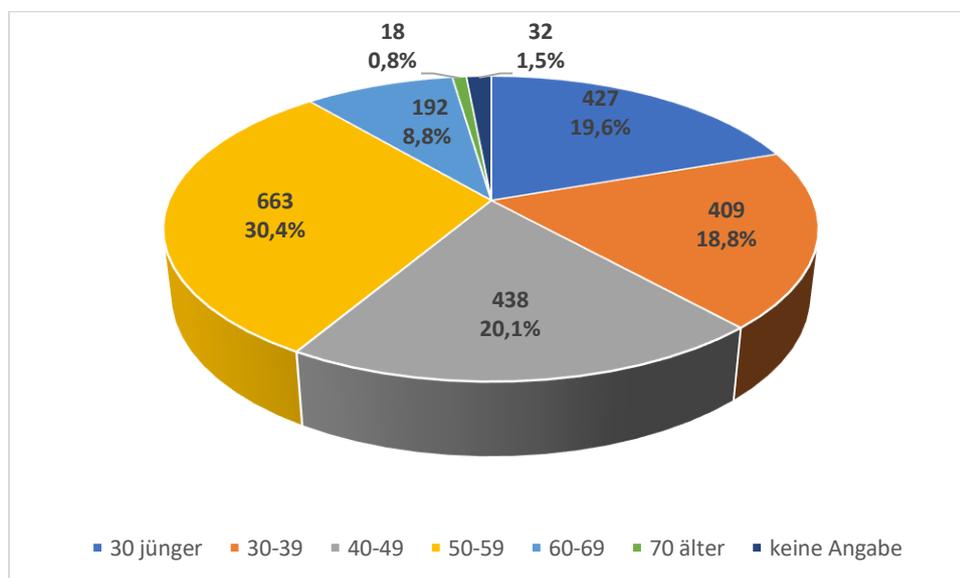


Abbildung 4: Alter der eingeschlossenen Teilnehmer (Altersgruppen in Jahren) (n= 2.179)

Den größten Anteil hat die Dekade der 50- bis 59-Jährigen mit 30,4 % des Kollektivs. Die Dekaden der unter 50-Jährigen hatten jeweils einen Anteil von annähernd 20 % des Gesamtkollektivs. Klinikmitarbeiter im Alter von 60 bis 69 waren mit 8,8 % vertreten; die über 70-jährigen hatten einen sehr geringen Anteil von lediglich 0,8 %. 32 Teilnehmer (1,5 %) hatten keine Angabe zu ihrem Alter gemacht.

3.1.2 Berufe, Fachbereiche und Disziplinen

Die Berufe und Fachbereiche der Beschäftigten waren wie folgt verteilt: 1.082 der insgesamt 2.179 Probanden waren Mitarbeiter aus dem „Pflege“-Bereich. Damit waren alle Gesundheits- und Krankenpfleger, Personen mit nicht-ärztlicher Tätigkeit in Funktionsbereichen wie z. B. Ambulanz/Notaufnahme, OP, Endoskopie, Intensivstationen usw. sowie Auszubildende und Praktikanten in dieser Berufsbezeichnung gemeint. In dieser Gruppe befanden sich mit einem Anteil von 49,7 % am Gesamtkollektiv, fast die Hälfte aller Teilnehmer.

260 (11,9 %) Beschäftigte gehörten zum ärztlichen Personal. Hier sind Studierende im Praktischen Jahr und Famulanten miteingeschlossen.

Von den insgesamt 763 Mitarbeitern des Servicepersonals hatten 446 (20,5 %) routinemäßigen Patientenkontakt und 317 (14,6 %) arbeiten ohne regelmäßigen Patientenkontakt. Dieser Bereich umfasst die unten aufgeführten Disziplinen.

75 (3,4 %) der befragten Mitarbeiter hatten keine konkrete Angabe zum Beruf gemacht.

Die oben genannten Berufsbezeichnungen wurden im Fragebogen in die folgenden Disziplinen weiter differenziert (Tab. 1).

Tab. 1: Unterteilung der einzelnen Fachbereiche und Berufsgruppen

Disziplin	Anzahl der Mitarbeiter (n)	%
Innere	366	16,8%
Chirurgie	188	8,6%
Gynäkologie	121	5,6%
Kinder	217	10,0%
Anästhesie	50	2,3%
Neurologie	82	3,8%
Psychiatrie	139	6,4%
Altenpflege	181	8,3%
Labor	20	0,9%
Reinigungsdienst	49	2,2%
Technik	31	1,4%
Verwaltung	133	6,1%
Sonstige	527	24,2%
keine Angabe	75	3,4%
Summe	2.179	100%

Wie Tabelle 1 und Abbildung 5 zeigt, arbeiteten die meisten Teilnehmer in den Fachbereichen Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie, während die wenigsten Mitarbeiter dem Labor, dem Reinigungsdienst und der technischen Abteilung zugehörten.

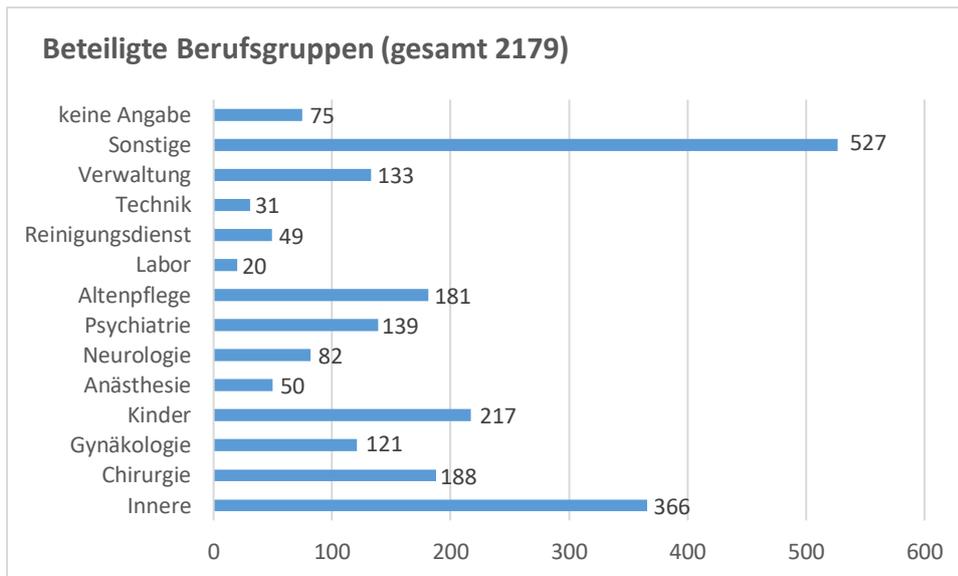


Abbildung 5: Beteiligte Fachbereiche und Berufsgruppen im Gesamtkollektiv

3.2 SARS-CoV-2 Seroprävalenz (anti-N)

In unserem Gesamtkollektiv von 2.179 Probanden wiesen insgesamt 47 Personen serologisch nachweisbare Antikörper gegen das Nukleokapsid von SARS-CoV-2 auf (anti-N). Das heißt, dass diese 47 Personen eine SARS-CoV-2-Infektion bis zum Zeitpunkt der Untersuchung (April bis Juli 2022) eine serologisch nachweisbare Immunantwort gegen den Erreger ausgebildet hatten. Die Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion betrug zum damaligen Zeitpunkt in diesem Gesamtkollektiv 2,1 %.

Bei 97,9 % der Teilnehmer (n=2.132) waren keine Antikörper im Blut nachweisbar, sodass davon auszugehen ist, dass diese Menschen bis Juni 2022 keinen Infektion durchgemacht haben. Abhängig vom Infektionszeitpunkt und der Sensitivität sowie Spezifität des Testverfahrens selbst, ist die Detektionswahrscheinlichkeit einzustufen. Theoretisch nicht auszuschließen ist zwar, dass die Antikörper nach der stattgefundenen Infektion unter eine Nachweisschwelle fielen, aber dies ist Anbetracht des im Jahre 2020 erstmaligen Auftretens der weltweiten Pandemie und damit der Wahrscheinlichkeit in diesem relativ kurzen Zeitraum schon früh eine Infektion durchgemacht zu haben eher unwahrscheinlich.

3.2.1 Geschlechterspezifische Sars-CoV-2-Prävalenz

Abbildung 6 zeigt den Anteil antikörperpositiver und -negativer Beschäftigter, aufgeteilt nach Männern und Frauen sowie die prozentualen Anteile am Gesamtkollektiv.

Die 2 (0,09 %) geschlechterspezifisch nicht zuordbaren Teilnehmer waren Antikörper-negativ. In der schriftlichen Befragung der beiden Mitarbeiter nannten diese in der nachfolgenden Detailvorstellung der weiteren Untersuchungsergebnisse keine Krankheitssymptome oder relevante Besonderheiten, sodass diese im Folgenden nicht mehr explizit hervorgehoben werden.

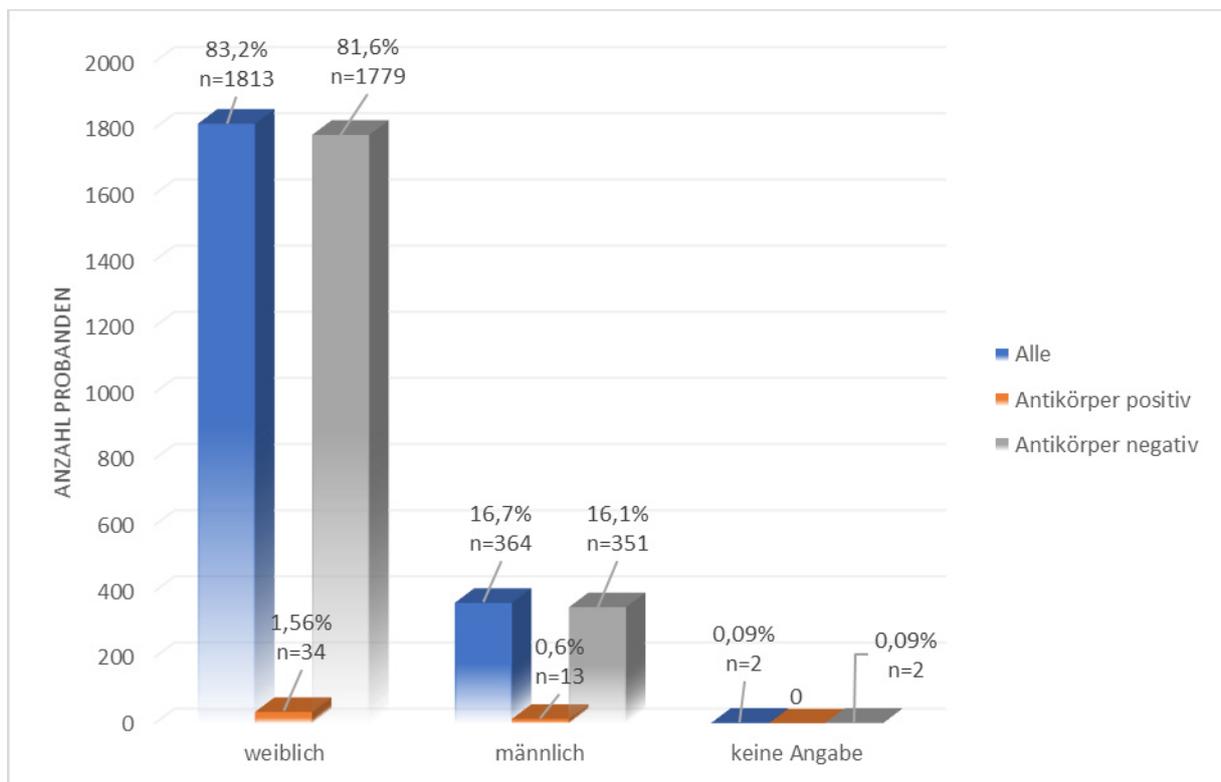


Abb. 6: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs und Aufteilung in antikörperpositive/-negative Teilnehmer

In Abb. 6 ist die Verteilung von Männern und Frauen unter den antikörperpositiven Probanden dargestellt.

Die geschlechterspezifische Seroprävalenz (anti-N) einer mittels Antikörper nachweisbaren SARS-CoV-2-Infektion ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Geschlechterspezifische Prävalenz

	Alle	Ak pos		geschlechts- spezifische Prävalenz	p-value*
	n	n	%	%	
Summe	2179	47	2,16%		
Geschlecht					
weiblich	1813	34	1,56%	1,88 %	0,0487
männlich	364	13	0,60%	3,57 %	
keine Angabe	2	0	0%	0	

* Exakter Fisher Test

Bei 34 (1,88 %) der insgesamt 1.813 Frauen unserer Stichprobe konnten Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus im Blutserum nachgewiesen werden. Die SARS-CoV-2-Prävalenz betrug somit bei den weiblichen Stichprobenteilnehmerinnen 1,88 %.

Bei 13 der insgesamt 364 Männer unserer Stichprobe konnten Antikörper im Blutserum nachgewiesen werden. Die SARS-CoV-2-Prävalenz betrug somit bei den männlichen Stichprobenteilnehmern 3,57 %.

Der Anteil der antikörperpositiven Personen unter den Männern war zum damaligen Zeitpunkt mit 3,57 % fast doppelt so hoch wie der Anteil der positiven Personen unter den Frauen. Der Unterschied war statistisch signifikant.

3.2.2 Altersspezifische SARS-Cov-2-Prävalenz

In Bezug auf das Lebensalter wurden die Beschäftigten nach Dekaden in sechs Gruppen aufgeteilt. Hier zeigten sich im Gesamtkollektiv deutliche Unterschiede in den Gruppengrößen.

Abbildung 7 zeigt die Anzahl der antikörperpositiven und -negativen Beschäftigten in den jeweiligen Altersgruppen.

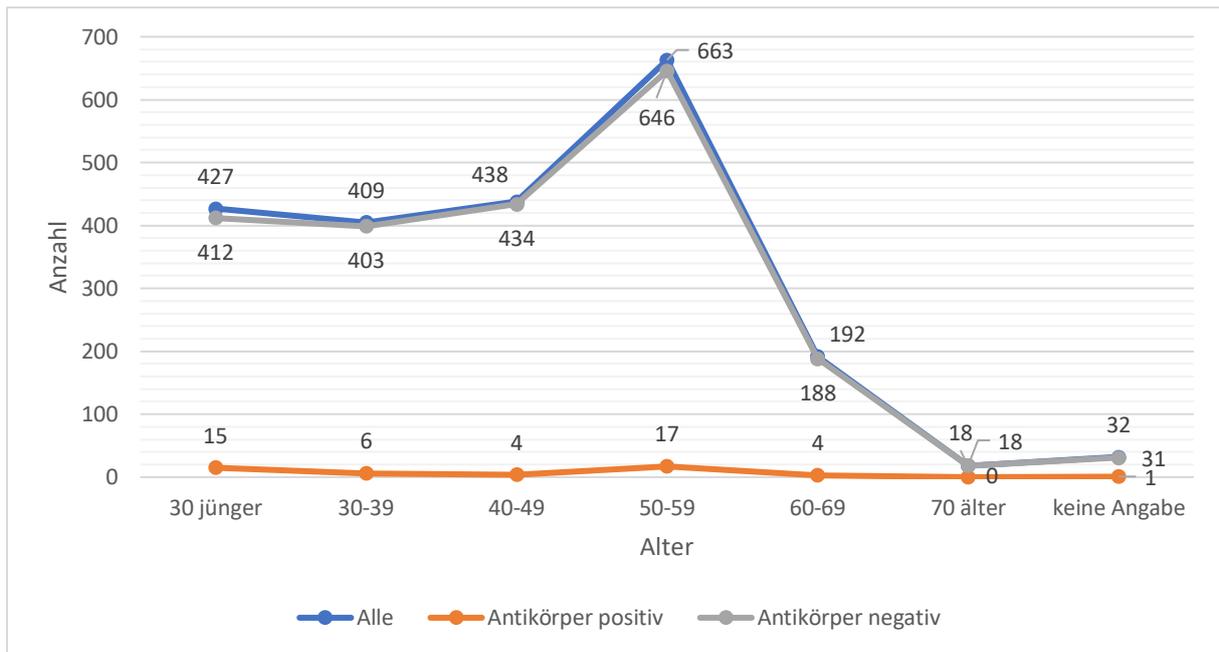


Abb. 7: Anzahl der antikörperpositiven und -negativen Beschäftigten aufgeteilt in Altersgruppen nach Dekaden

Tabelle 3 zeigt den Anteil der antikörperpositiven und -negativen Studienteilnehmer am Gesamtkollektiv sowie die altersspezifische Prävalenz.

Tab. 3: Anzahl der positiven und negativen Antikörpernachweise, aufgefächert nach Altersgruppen

Alter	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/ Altersgruppe	p-value*
30 jünger	427	19,60%	15	3,51%	0,04
30-39	409	18,77%	6	1,47%	0,3482
40-49	438	20,10%	4	0,91%	0,0433
50-59	663	30,43%	17	2,56%	0,4232
60-69	192	8,81%	4	2,08%	1
70 älter	18	0,83%	0	0%	1
keine Angabe	32	1,47%	1	3,13%	0,5048

* Exakter Fisher Test

Die höchste Prävalenz an serologischen SARS-CoV-2-Antikörpern hatte mit 0,78 % die Altersgruppe der unter 50-59-jährigen. Gemessen am Gesamtkollektiv war das mit 30,43 % auch die größte Altersgruppe.

Danach folgte die Altersgruppe der unter 30-jährigen mit einer Prävalenz von 0,69 %; diese war mit 19,6 % des Gesamtkollektivs die drittgrößte Gruppe. Es folgte die Altersgruppe der 30-39-jährigen mit einer Prävalenz von 0,28 % und einem Anteil am Gesamtkollektiv von 18,77 %. In der Gruppe der 40-49-jährigen und der 60-69-jährigen Teilnehmern waren jeweils vier positive Teilnehmer detektiert. Das erbrachte in beiden Gruppen einen Anteil von jeweils 0,18 % von den positiv getesteten Teilnehmern.

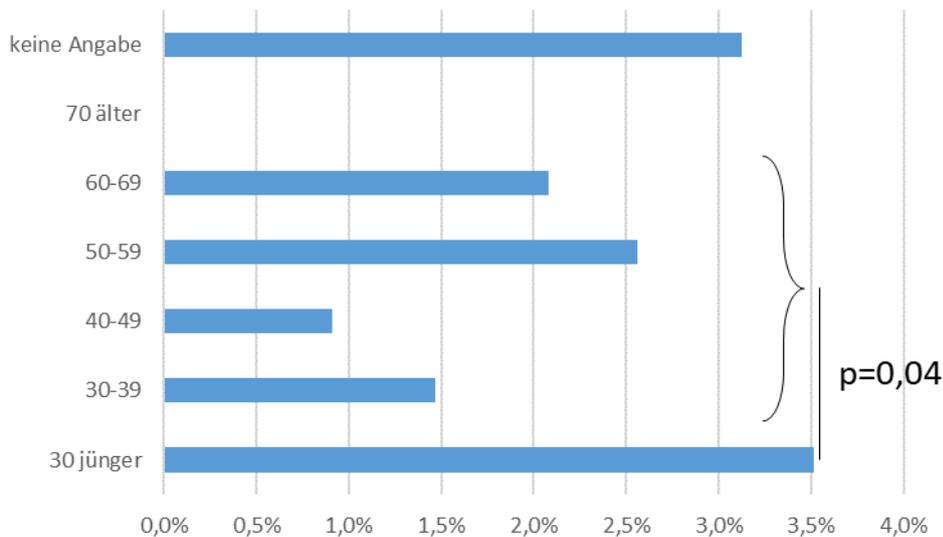


Abb. 8: Prävalenz der Antikörper-positiven Studienteilnehmer aufgeteilt in Altersgruppen

Abb. 8 zeigt, dass die meisten seropositiven Mitarbeiter in der Gruppe der unter 30-Jährigen und der Gruppe der 50-59-jährigen Personen vorkamen. Insgesamt umfassten diese beiden Altersgruppen zusammen 68,1 % des Gesamtkollektivs. Der hohe Anteil der seropositiven Teilnehmer in dieser Altersgruppe ist darauf zurückzuführen, dass diese Gruppe auch die größte Anzahl an Personen beinhaltet. Auch hier konnte eine statistische Signifikanz der Gruppe der unter 30-jährigen gegenüber den anderen Altersgruppen berechnet werden.

In der Altersgruppe der über 70-jährigen lag kein einziger positiver Fall vor, allerdings waren auch lediglich 18 Personen (0,83 %) in dieser Altersgruppe präsent.

Ein Beschäftigter, der keine Angabe zum Alter abgegeben hat und somit nicht zuzuordnen war, wies einen positiven Antikörperstatus auf.

3.2.3 Persönliche Einschätzung einer stattgehabten Infektion in den Serogruppen

Die Probanden wurden gebeten eine persönliche Einschätzung bezüglich einer möglicherweise stattgehabten Infektion abzugeben. Hierbei wurde zunächst nicht unterschieden, ob jemand bereits in einer positiven Testung erfasst wurde oder nicht. Im Detail ging es hier um die Nachweisbarkeit von serologischen Antikörpern, aber die Frage zielte auf die grundsätzliche persönliche Einschätzung einer erlebten SARS-CoV-2-Virus-Infektion. Eine entsprechende stattgehabte Symptomatik wird subjektiv gewiss eine große Rolle bei der Antwort gespielt haben.

Tab. 4: Persönliche Einschätzung der SARS-CoV-2 Infektanamnese in Abhängigkeit zur Seroprävalenz (anti-N)

Einschätzung	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value*
	n	%	n	%	n	
Summe	2179	100%	47	2,16%	2132	0,6242
ja	42	1,93%	14	0,64%	28	0,0001
wahrscheinlich	146	6,70%	10	0,46%	136	0,0008
eher nicht	893	40,98%	8	0,37%	885	0,0005
nein	420	19,27%	2	0,09%	418	0,0046
keine Angabe	66	3,03%	1	0,05%	65	1
weiß nicht	612	28,09%	12	0,55%	600	0,8697

* Exakter Fisher Test

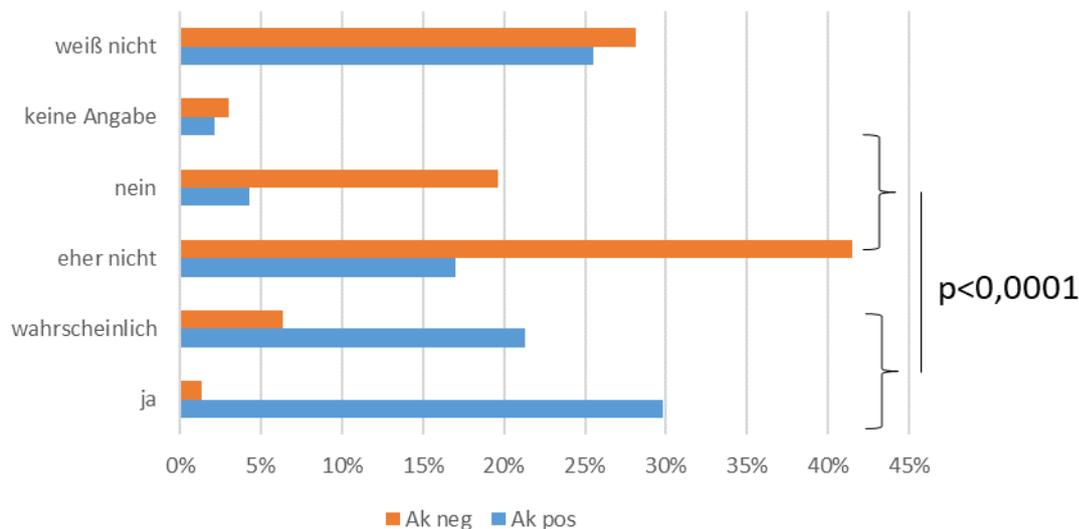


Abb. 9: Subjektive Einschätzung einer möglicherweise stattgehabten COVID-19-Infektion in Abhängigkeit zur Seroprävalenz

Die Mehrheit aller Befragten beantwortete die Frage mit „eher nicht“ (40,98 %) oder mit „nein“ (19,27 %). In der Auswertung waren auch nur lediglich acht (0,37 %) Personen aus der Gruppe der Einschätzung „eher nicht“ und zwei (0,09 %) Personen aus der Gruppe „nein“ serologisch positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet worden. Die Einschätzung mit der Antwort „ja“ (1,93 %) und „wahrscheinlich“ (6,7 %) hatten insgesamt einen geringen Anteil am Gesamtkollektiv. Die nach Testung tatsächlich serologisch positiven Teilnehmer lagen mit ihrer Einschätzung lediglich mit „ja“ (33,33 %) und mit „wahrscheinlich“ (6,85 %) korrekt. Abbildung 9 zeigt die prozentuale Verteilung der Einschätzung bezüglich einer stattgehabten COVID-19

Infektion. Die unterschiedliche Einschätzung zeigte einen höchstsignifikanten Unterschied (siehe Abb. 9).

3.2.4 SARS-Cov-2-Seroprävalenz in Berufsgruppen

Sämtliche befragten Mitarbeiter wurden nach ihrer Berufszugehörigkeit in die in Tab. 5 aufgeführten Gruppen eingeteilt. Die Berufsgruppen der Ärzte und des Pflegepersonals schlossen Patientenkontakt mit ein.

Tab. 5: Anzahl der positiven und negativen Antikörpernachweise sowie Sars-Cov-2-Prävalenz, aufgefächert nach Berufsgruppen

	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value*	Berufsgruppe n-spezifische Sars-Cov-2-Prävalenz
	n	%	n	%	n		
Summe	2179	100%	47	2,16%	2132	0,6242	
Beruf							2,1%
Pflege	1082	49,66%	23	1,06%	1059	1	3,5 %
Arzt	260	11,93%	9	0,41%	251	0,1663	2,2 %
Service (mit PK)	446	20,47%	10	0,46%	436	0,4167	1,3 %
Service (ohne PK)	317	14,55%	4	0,18%	313	0,4167	1,4 %
keine Angabe	74	3,40%	1	0,05%	73	1	2,1%

PK: Patientenkontakt, * Exakter Fisher Test

Die Berufsgruppe des Pflegepersonals hatte die höchste Prävalenz von 1,06 %. Mit einem Anteil von 49,66 % am Gesamtkollektiv war das auch die größte Gruppe der Befragten. Danach folgte die Gruppe des Servicepersonals (mit Patientenkontakt) mit einer Prävalenz von 0,46 %. Mit 20,47 % vom Gesamtkollektiv war das auch die zweitgrößte Gruppe.

In der Gruppe der Ärzte zeigte sich eine Prävalenz von 0,41 %. Anteilig am Gesamtkollektiv stellt die Gruppe des ärztlich-tätigen Personals jedoch nur einen Anteil von 11,93 % dar. Bei dem Servicepersonal (ohne Patientenkontakt) lag die Inzidenz bei 0,18 %. Diese Berufsgruppe stellte mit 14,55 % die drittgrößte Gruppe im Kollektiv dar.

Stellt man die die Gruppe des Pflegepersonals (höchster prozentualer Anteil der Antikörper-Positiven) mit der Gruppe des Servicepersonals ohne Patientenkontakt (niedrigster prozentualer Anteil) gegenüber, so zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p=0,0001$) (siehe Tabelle 5).

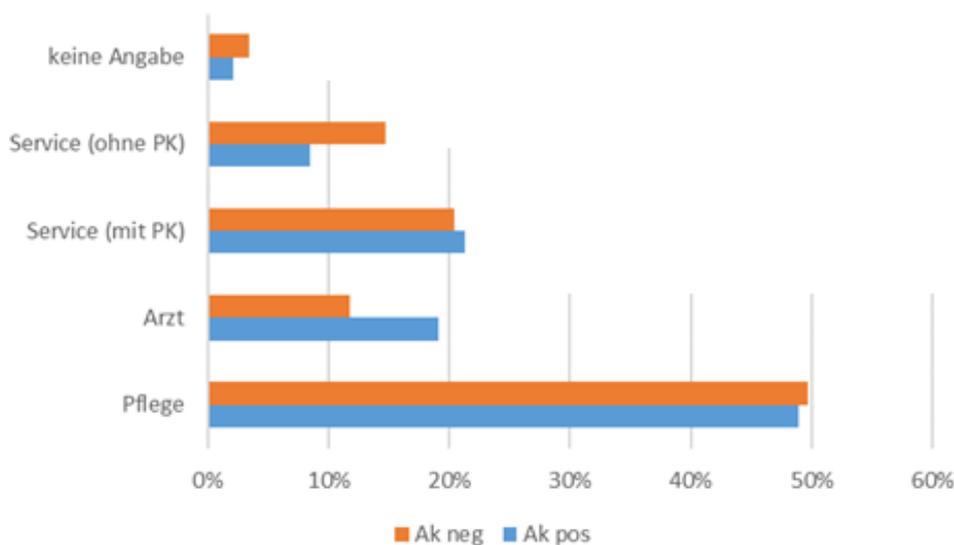


Abb. 10: Graphische Darstellung der verschiedenen Berufsgruppen und deren Prävalenz in dieser Studie

3.3 Dunkelziffer

Entsprechend unserer Fragestellung 2 wurde untersucht, wie viele der Beschäftigten mit serologisch nachweisbaren SARS-CoV-2-Antikörpern zuvor einer PCR-Testung unterzogen wurden bzw. deren SARS-CoV-2-Infektion aufgrund eines positiven PCR-Tests bekannt war.

Tab. 6: Unterteilung der Antikörper-positiven Beschäftigten in Gruppen „mit“ und „ohne“ erfolgten nasopharyngeal-Abstrich und PCR-Testung, n=47

PCR-Testung erfolgt		keine PCR-Testung erfolgt
AK positiv + PCR positiv	AK positiv + PCR negativ	AK positiv + kein PCR erfolgt
21 (44,68 %)	11 (23,4 %)	15 (31,91 %)

Von den 47 Beschäftigten mit einem seropositiven Antikörperstatus hatten sich 32 Personen im Vorfeld einer PCR-Testung unterzogen. Von den 32 Abstrich-getesteten Beschäftigten fiel lediglich bei 21 Personen die PCR-Testung auf SARS-CoV-2 zum Zeitpunkt des Abstriches positiv aus. Bei 11 (23,4 %) Personen war die PCR-Testung negativ. Bei 15 (31,91 %) Teilnehmern war zuvor keine PCR-Testung durchgeführt worden.

Die Probanden mit positivem Antikörperstatus und PCR-Test wurden weiterhin im Hinblick auf das Vorliegen von Krankheitssymptomen in der Vorgeschichte differenziert, vgl. Tabelle 7.

Tab. 7: Symptomatische und asymptomatische Infektionen bei SARS-CoV-2 seropositiven Studienteilnehmern. (+3) (Dunkelziffer 0,73 %)

Alle AK positiv					
AK positiv, PCR positiv n = 21		AK positiv, PCR negativ n= 11		AK positiv, kein PCR n=15	
symptomatisch	asymptomatisch	symptomatisch	asymptomatisch	symptomatisch	asymptomatisch
20 (95,2%)	1 (4,8 %)	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	2 (13,4 %)	13 (86,7 %)

Insgesamt hatten 17 von 47 seropositiven Beschäftigten (36%) anamnestisch keine Zeichen einer SARS-CoV-2 Infektion. Von den 21 Teilnehmern, bei denen ein positiver PCR-Abstrich vorlag, hatten 20 in den vergangenen Monaten auch Symptome einer Infektion gezeigt; lediglich ein einziger Teilnehmer gab einen asymptomatischen Verlauf an. Ein Grund für die PCR-Untersuchung ließ sich nicht eruieren. Von den 11 Antikörper-positiven Beschäftigten war die PCR-Testung in der Vorgeschichte negativ. 8 Teilnehmer gaben einen symptomatischen Verlauf an.

Gründe für eine falsch negative PCR sind denkbar, aufgrund der hohen Sensitivität sind falsch negative PCR-Untersuchungen nach Abnahme durch geschultes Personal für die Routinediagnostik ohne besondere Relevanz:

- Patientenverwechslung oder unsachgemäße Durchführung der Probeentnahme
- Der Testzeitpunkt lag in einem Zeitraum mit zu geringer Viruslast (Frühinfektion)

Bei 3 Personen traten keine Symptome einer Infektion im erfragten Zeitraum auf. Hier lässt sich auf der Basis unseres Studiendesigns nicht nachvollziehen, ob eventuell vor oder nach der PCR-Testung Symptome oder gar eine SARS-CoV-Infektion vorlag. Möglicherweise wurde auch die Abstrichentnahme nicht korrekt durchgeführt. Auch eine Testung aufgrund eines Kontaktes zu einer infizierten Person, ohne dass bei dem Beschäftigten selbst Krankheitssymptome vorlagen, wurde von diesen 3 Personen nicht angegeben. Diese drei Teilnehmer müssen also ebenfalls in der Gruppe der „Dunkelziffer“ geführt werden, da nachweislich eine unentdeckte und asymptomatische Infektion vorlag, ohne dass diese detektiert werden konnte.

Von den 15 Teilnehmern, bei denen keine PCR-Diagnostik durchgeführt wurde, gaben 2 Teilnehmer Symptome einer Infektion im erfragten Zeitraum an, die möglicherweise durch eine entsprechende PCR-Testung hätten detektiert werden können.

Bei 13 (28,7 %) der insgesamt 47 seropositiven Beschäftigten wurden Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blutserum nachgewiesen, ohne dass diese Personen vorher durch ein positives PCR-Ergebnis detektiert worden waren und ohne, dass Symptome einer Infektion

auftraten. Diese 13 Teilnehmer erfüllten damit unsere Definition der Dunkelziffer, da hier nachweislich eine Infektion vorlag, ohne, dass diese detektiert wurde, also offiziell gemeldet werden konnte und offenbar auch ohne die Kenntnisnahme der infizierten Personen selbst in Form einer symptomatischen Erkrankung. Dazu kommen die 3 Studienteilnehmer, bei denen zwar eine PCR-Testung trotz asymptomatischen Verlaufs erfolgt war, diese aber negativ ausfiel. Es lag bei diesen 3 Personen also eine asymptomatische, nicht detektierte Infektion vor. Die Dunkelziffer in den ersten 7 Monaten der Pandemie entspricht bei 16 nicht detektierten Fällen mit einem positiven Antikörperstatus gegen SARS-CoV-2 ($n = 47$) $16/31 = 51,2\%$ der PCR-Positiven oder $0,73\%$ des Gesamtkollektivs.

3.3.1 Geschlechtsabhängig Dunkelziffer

Unter den 16 zuvor nicht als infiziert detektierten Studienteilnehmern befanden sich 10 Frauen. In den vorliegenden Daten bestand der Anteil der Studienteilnehmer, die die Definition der Dunkelziffer erfüllen, zu $62,5\%$ aus weiblichen Studienteilnehmern. Lediglich 6 ($37,5\%$) der antikörperpositiv getesteten Teilnehmer ohne vorherigen PCR-Nachweis sind männlich. Tabelle 8 zeigt die Anzahl der weiblichen und männlichen Teilnehmer in Bezug zu serologischen Antikörpern und stattgehabter PCR-Testung. Um die Dunkelziffer zu beschreiben, sind in diesem Fall nur asymptomatische Infektionsverläufe von Interesse.

Tab. 8: Geschlechterverteilung unter Differenzierung der relevanten Testverfahren

Geschlecht	PCR pos Alle n= 31	PCR pos + AK pos n=21	PCR neg + AK pos asymptomatisch n=3	keine PCR + AK pos asymptomatisch n= 13	Dunkelziffer n=16
weiblich	22 (p-value*=0,1619)	14 (p-value*=0,6770)	1	9	10 (29,41 %)
männlich	9	7	2	4	6 (46,15 %)

* Exakter Fisher Test

Die Dunkelziffer der weiblichen Studienteilnehmer, d. h. der Anteil Frauen unter den AK-positiven Stichprobenteilnehmern, für die vorher keine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wurde, betrug $29,41\%$.

Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer war im Gesamtkollektiv deutlich größer als der Anteil der Männer und damit war auch deren Anteil unter den antikörperpositiven Personen größer. In absoluten Zahlen spiegelt sich diese Verteilung auch in dem Ergebnis der Dunkelziffer wider, aber in der prozentualen Betrachtung in den beiden geschlechterspezifischen Gruppen war der Anteil der männlichen Studienteilnehmer mit $46,15\%$ unter den seropositiven Männern deutlich stärker vertreten.

3.3.2 Dunkelziffer und Lebensalter

Acht Teilnehmer in der Gruppe der Dunkelziffer waren im Alter unter 30 Jahre. Damit lag in dieser Altersgruppe die höchste Dunkelziffer von $53,33\%$ vor. Zwei Mitarbeiter in der

Dunkelziffergruppe gaben ein Lebensalter von 30-39 Jahren an und bildeten damit die zweitgrößte Gruppe in Bezug zur Dunkelziffer. Vier Studienteilnehmer waren im Alter von 50-59 Jahren und erfüllten die Definition der Dunkelziffer von 23,53 % in dieser Altersgruppe. Zwei Beschäftigte befanden sich im Lebensalter 60-69 Jahren. Demnach bleiben hier im Wesentlichen die unter 30-jährigen, die 30-39-jährigen und die 50-59-jährigen Studienteilnehmer im Zusammenhang mit der Dunkelziffer zu benennen vgl. Tab. 9.

Tab.9: Aufteilung der antikörperpositiven und PCR-getesteten in Altersgruppen

Alter	Ak pos n=47	Ak neg n=2.132	p-value*	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	p-value*	PCR neg Ak pos n=3	Dunkelziffer
<30	15	412	0,04	8	6	0,0005	1	53,33 %
30-39	6	403	0,3482	8	4	0,0002	1	33,33 %
40-49	4	434	0,0433	5	3	0,0191	0	0%
50-59	17	646	0,4232	7	5	0,0072	0	23,53 %
60-69	4	188	1	2	2	0,1283	1	50 %
>70	0	18	1	0	0	1	0	0%
kA	1	31	0,5048	1	1	0,1338	0	0%

kA: keine Angabe, * Exakter Fisher Test

3.3.3 Dunkelziffer und Berufsgruppe

Die Studienteilnehmer, die unter die Definition der Dunkelziffer fielen, waren in unterschiedlichen Berufsgruppen tätig (Tabelle 10).

Tab. 10: Aufteilung der antikörperpositiven und PCR-getesteten in Berufsgruppen

Beruf	Ak pos n=47	Ak neg n=2.132	p-value*	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	PCR neg Ak pos n=3	p-value*	Dunkel- ziffer
Pflege	23	1.059	1	12	10	2	0,0009	43,48 %
Arzt	9	251	0,1663	10	8	0	0,0001	11,11 %
Service (mit PK)	10	436	0,4167	7	2	1	0,0007	30 %
Service (ohne PK)	4	313	0,4167	2	1	0	0,1379	50 %
kA	1	73	1	0	0	0	1	0%

PK: Patientenkontakt, kA: keine Angabe, * Exakter Fisher Test

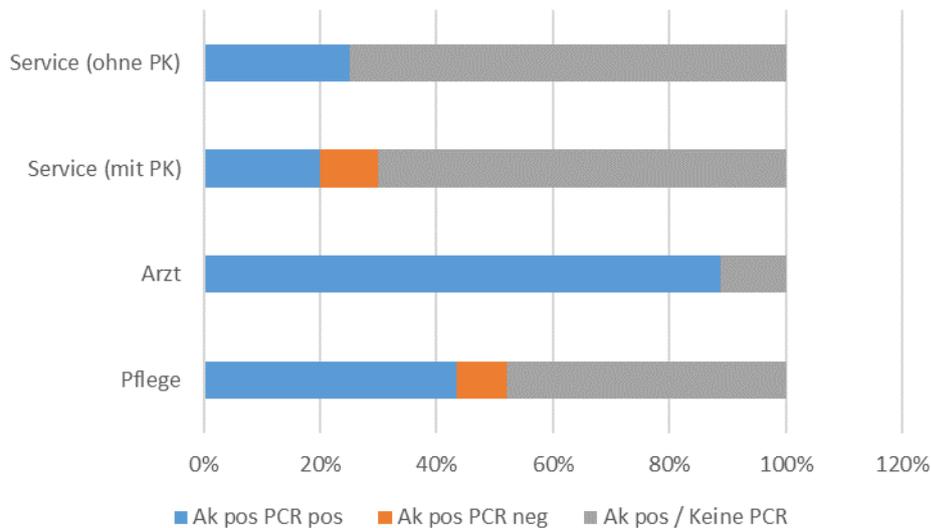


Abb. 11: Graphische Darstellung der verschiedenen Berufsgruppen und deren Prävalenz in Bezug zur PCR-Testung

Der Hauptanteil der Studienteilnehmer, die die Definition der Dunkelziffer erfüllten, gehörten zur Gruppe „Service ohne Patientenkontakt“ (siehe Tabelle 10). Zu dieser Untergruppe hatten sich zwei Teilnehmer selektiert. Das ergibt eine Dunkelziffer des Personals aus dieser Berufsgruppe von 50 % unter den seropositiven Studienteilnehmern. Der zweitgrößte prozentuale Anteil war mit 43,48 % aus der Berufsgruppe der „Pflege“. Danach folgte die Berufsgruppe der Servicekräfte mit Patientenkontakt mit 30 % in dieser Gruppe. Die Berufsgruppe des ärztlichen Personals war mit 11,11 % anteilig die viertgrößte Gruppe unter den antikörperpositiven.

In Abbildung 11 sieht man, dass bei der Mehrheit der Probanden mit einem positiven serologischen Antikörpertest, keine PCR-Testung erfahren haben. Außer bei der Gruppe des ärztlichen Personals zeigt sich eine stattgehabte PCR-Testung von über 85 %.

3.4 Symptomatische Erkrankungsverläufe

Alle Studienteilnehmer wurden nach stattgehabten Symptomen einer möglichen Infektion befragt. Ob tatsächlich eine nachweisliche Infektion vorlag, spielte für die Beantwortung der Frage zunächst keine Rolle, vgl. Tabelle 11.

Tab. 11: Verteilung der symptomatischen und asymptomatischen Infektionsverläufe in Bezug zur Testmethode

	Alle n=2.179	Ak pos n=47	Ak neg n=2.132	p-value*	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	PCR pos Ak neg n=10	p-value*	Prävalenz
Krankheits-symptome	668	33	635	0,0001	28	20	10	0,0333	4,94 %
keine Krankheits-symptome	1.511	14	1.497	0,0001	3	1	0	0,0333	0,93 %

* Exakter Fisher Test

Tabelle 11 zeigt, dass 668 Beschäftigte eine symptomatische Erkrankung im Befragungszeitraum erlebt haben. Das waren 30,6 % des Gesamtkollektivs. Der Rest des Kollektivs (69,34 %) gab keine stattgehabten Symptome einer Erkrankung an.

Von den 47 seropositiven Teilnehmern gaben 33 an, COVID-19-spezifische Symptome verspürt zu haben. Unter den antikörperpositiven Teilnehmern war das mit 70,21 % der überwiegende Anteil. Die Prävalenz der antikörperpositiven unter den symptomatischen Verläufen betrug lediglich 4,94 %. 14 (29,79 %) der antikörperpositiven Teilnehmer erlebten trotz der nachweislich durchgemachten Infektion keine Symptome. Die Prävalenz der seropositiven Studienteilnehmer, die keine Symptome der Infektion angaben, unter allen symptomlosen Studienteilnehmern betrug 0,93 %. Somit ist hier wieder der Begriff der Dunkelziffer zu nennen, den 16 Studienteilnehmer erfüllt hatten. Ein Teilnehmer erfüllte nicht die Definition der Dunkelziffer, da trotz Symptomlosigkeit ein positiver Nachweis via PCR-Abstrich durchgeführt wurde und die Person somit detektiert werden konnte.

Von den 33 symptomatischen Infektionen waren bei 20 Teilnehmern bereits eine SARS-CoV-2-Infektion via PCR-Testung nachgewiesen. Somit gab es 13 Personen, die eine symptomatische Infektionen erlebt haben, ohne einen erbrachten Nachweis einer Infektion. Bei 8 diesen 13 Teilnehmern wurde sogar ein PCR-Abstrich durchgeführt, verblieb aber negativ. Bei den verbliebenen 5 dieser 13 Personen wurde keine Testung durchgeführt.

Es bleibt festzuhalten, dass bei 95,2 % derjenigen, bei denen eine Infektion via PCR-Testung nachgewiesen werden konnte, auch Symptome auftraten. Das Auftreten von Symptomen wird überhaupt der Grund zur Veranlassung einer Testung gewesen sein.

3.4.1 Symptomatische Erkrankungsverläufe und Geschlecht

Die Stichprobenteilnehmer mit symptomatischen und asymptomatischen Krankheitsverläufen wurden in Tabelle 12 geschlechterspezifisch unterteilt.

Tab. 12: Stichprobenteilnehmer mit symptomatischen und asymptomatischen Erkrankungen, aufgegliedert nach Geschlecht n=2.179

	Ak pos	Ak neg	Symptome Alle	Keine Symptome Alle	Symptome Ak pos	Keine Symptome AK pos
Geschlecht	47	2.132	668 (30,66 %)	1.511 (69,34 %)	33	14
weiblich	34	1.779	563	1.250	25 (73,53 %)	9 (26,47 %)
männlich	13	351	105	259	8 (61,54 %)	5 (38,46 %)
kA	0	2	0	2	0	0

kA: keine Angabe, * Exakter Fisher Test

Ein Viertel (25,84 %) aller Frauen, nämlich 563 Studienteilnehmerinnen gab eine symptomatische Erkrankung im abgefragten Zeitraum an. Bei 34 dieser Frauen war eine SARS-CoV-2-Infektion durch serologische Antikörper nachweisbar.

Von den insgesamt 34 Frauen mit durch Antikörper nachweisbaren SARS-CoV-2-Infektionen hatten 25 (73,53 %) Frauen eine durchlebte symptomatische Erkrankung. Neun (26,47 %) Frauen, die einen seropositiven Antikörperstatus aufwiesen, hatten die Infektion ohne Erkrankungssymptome überstanden.

Insgesamt gab es 105 (28,85 %) männliche Studienteilnehmer, die eine symptomatische Erkrankung durchlebt hatten. Seropositiv waren 13 (12,38 %) männliche Teilnehmer. Davon erlebten acht (61,54 %) Männer einen symptomatischen Krankheitsverlauf und fünf (38,46 %) Männer blieben trotz der durchgemachten Infektion asymptomatisch.

Die Beschwerden wurden in verschiedenen Ausprägungsgrade abgefragt.

Zehn (40 %) Teilnehmerinnen beschrieben leichte Symptome, bei den männlichen Teilnehmern waren es 2 (25 %).

11 (44 %) Frauen und drei (37,5 %) Männer gaben mittelstarke Symptome an. Drei Frauen (12 %) und drei (37,5 %) männliche Teilnehmer beschrieben starke Symptome in Verbindung mit der Infektion erlebt zu haben.

Bei einer weiblichen Person (4 %) kam es zu einem sehr schweren Verlauf und Symptomlast mit der Notwendigkeit einer stationären Therapie, vgl. Tabelle 13.

Tab. 13: Ausprägung der Symptomatik geschlechterspezifisch

Symptome	AK positiv weiblich n=25	AK positiv männlich n=8	Alle AK positiv n=33
leicht	10 (40 %)	2 (25 %)	12 (36,36 %)
mittel	11 (44 %)	3 (37,5 %)	14 (42,42 %)
schwer	3 (12 %)	3 (37,5 %)	6 (18,18 %)
sehr schwer	1 (4 %)	0	1 (3,03 %)

Insgesamt gab es unter den weiblichen seropositiven Studienteilnehmern anteilig mehr leichte und mittelschwere Symptome als bei den Männern, der Unterschied war aber nicht signifikant. Bei den schweren Symptomen zeigte sich ein dreimal höherer Anteil an männlichen Studienteilnehmern.

3.4.2 Symptomatische Erkrankungsverläufe in dem Lebensalter

Untersucht wurde, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Symptomatik einer Infektion und dem Lebensalter gibt (Tabelle 14).

Tab. 14: Aufteilung der symptomatischen Infektionen in Altersgruppen

Alter	Alle n=2.179	Symptome n=668	keine Symptome n=1.511	AK positiv, Symptome n=33	AK positiv, keine Symptome n=14
<30	427	137	290	8 (24,24 %)	7(50%)
30-39	409	146	263	5 (15,15 %)	1(7,14%)
40-49	438	134	304	3 (9,09 %)	1(7,14%)
50-59	663	186	477	13 (39,39 %)	4(28,57%)
60-69	192	53	139	3 (9,09 %)	1(7,14%)
>70	18	2	16	0	0
kA	32	10	22	1 (3,03 %)	0

kA: keine Angabe

Von den 668 Studienteilnehmern mit symptomatischem Verlauf waren 33 Personen antikörperpositiv. Die prozentuale Mehrheit der seropositiven mit symptomatischem Verlauf war mit 39,4 % in der Altersgruppe von 50-59 Jahren.

Danach folgte die Gruppe der unter 30-jährigen mit acht (24,2 %) symptomatisch erkrankten Teilnehmern. In der drittstärksten Gruppe sind die Teilnehmer im Alter von 30-39 Jahren mit 5 (15,2 %) Personen vertreten.

Schließlich folgten mit jeweils drei Studienteilnehmern (9,1 %) noch die Gruppe der 40-49-Jährigen und der 60-69-Jährigen.

In Tabelle 15 sind die seropositiven Teilnehmer in Altersgruppen in Bezug zu der Schwere der Symptomatik dargestellt.

Tab. 15: Schwere der Symptomatik in der Altersgruppe (Seropositive Beschäftigte) nach

Alter	Symptome Ak positiv n=33			
	leicht n=12	mittel n=14	schwer n=6	sehr schwer n=1
30 jünger	2	5	1	0
30-39	2	3	0	0
40-49	2	0	1	0
50-59	6	4	3	0
60-69	0	1	1	1
70 älter	0	0	0	0
keine Angabe	0	1	0	0

6 (18,2 %) Teilnehmer mit einem leichten Beschwerdebild befand sich in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen. In den ersten drei Dekaden waren jeweils zwei (6,1 %) Teilnehmer mit leichter Symptomatik.

In Bezug auf einen mittelschweren Symptomkomplex war die Mehrzahl mit fünf Teilnehmern (15,2 %) unter 30 Jahre alt. Drei Personen (9,1 %) befanden sich im Alter von 30-39 Jahren und vier Teilnehmer (12,1 %) in der Gruppe der 50-59-Jährigen. In der Dekade der 40-Jährigen gab es keine hier keinen Teilnehmer. Eine Person befand sich im Alter von 60-69 Jahren und eine Person mit einem mittleren Beschwerdebild hatte keine Angabe zum Lebensalter gemacht.

Es gab sechs Teilnehmer (18,2 %), die einen schweren symptomatischen Verlauf der Infektion beschrieben und drei Studienteilnehmer (9,1 %) in der Altersgruppe der 50-59-jährigen. Weiterhin gab es jeweils eine Person (3 %) in der Altersgruppe der unter 30-jährigen, 40-49-Jährigen und 60-69-Jährigen mit schweren Symptomen der Infektion.

Eine Teilnehmerin (3 %) mit sehr schwerem Verlauf und der Notwendigkeit einer stationären Klinikbehandlung befand sich im Alter von 60 bis 69 Jahren.

3.4.3 Symptomatische Erkrankungsverläufe in den Berufsgruppen

In Tabelle 16 sind die vertretenen Berufsdisziplinen nach der Schwere der aufgetretenen symptomatischen Verläufe einer Infektion aufgegliedert.

Tab. 16: Antikörperpositive Studienteilnehmer nach Berufsdisziplin und Schwere der Symptomatik

Disziplin	Symptome Ak positiv n=33			
	leicht n=12	mittel n=14	schwer n=6	sehr schwer n=1
Innere	3	3	2	0
Chirurgie	1	3	0	0
Gynäkologie	0	0	0	0
Kinder	0	0	0	0
Anästhesie	0	0	0	0
Neurologie	1	2	1	0
Psychiatrie	0	0	0	0
Altenpflege	1	1	1	1
Labor	0	0	0	0
Reinigungsdienst	0	0	0	0
Technik	1	0	0	0
Verwaltung	2	2	0	0
Sonstige	3	3	1	0
keine Angabe	0	0	1	0

Unter den 12 Teilnehmern, die leichte Symptome der Infektion beschrieben hatten, zeigte sich eine Vielfalt der Berufsuntergruppen. Lediglich ein Mitarbeiter aus der technischen Abteilung hatte während des Befragungszeitraumes keinen Patientenkontakt angegeben. Alle weiteren stehen in ihrer beruflichen Tätigkeit mit Patienten in Kontakt, und zwar zwei Mitarbeiter aus der Verwaltung, drei pflegerisch tätige Mitarbeiter im Bereich der Inneren Medizin, drei Mitarbeiter aus der Rubrik „sonstige“ mit Patientenkontakt, eine Person aus der Altenpflege, eine Person aus der neurologischen Krankenpflege und ein Mitarbeiter aus dem chirurgischen Pflegebereich.

In der Gruppe der Mitarbeiter mit der Angabe einer mittelmäßigen Symptomlast gab es wiederum nur eine Person aus dem Bereich Verwaltung, die keinen Patientenkontakt in dem erfragten Zeitraum hatte. Drei Personen waren aus der internistischen Pflege, drei Mitarbeiter aus der chirurgischen Pflege, zwei Personen aus der Altenpflege und zwei Mitarbeiter aus

dem Pflegebereich der Neurologie. Eine weitere Person aus dem Bereich der Verwaltung mit Patientenkontakt gab mittelschwere Symptome der Infektion an.

Sechs Mitarbeiter litten unter schweren Krankheitssymptomen im Rahmen der Covid-19-Erkrankung. Zwei Personen aus der Pflege Innere Medizin, eine Person aus dem Bereich der Altenpflege, ein Mitarbeiter aus der Pflege Neurologie sowie ein Mitarbeiter aus der Untergruppe „sonstige“. Eine weitere Person hatte keine Angaben zum Berufsfeld und Kontakt zu Patienten gemacht.

Der einzige Mitarbeiter mit einer sehr schweren Ausprägung der Symptome und einem stationären Aufenthalt in einem Krankenhaus war im Bereich der Altenpflege tätig.

Da 90,9 % der Mitarbeiter mit einer symptomatischen Infektion auch in Kontakt zu Patienten standen, lediglich zwei Mitarbeiter keinen Patientenkontakt hatten und eine Person keine Angaben machte, lässt sich keine solide Aussage bezüglich eines Unterschiedes zu einem stattgehabten Patientenkontakt in Bezug auf die Ausprägung der Symptomlast machen.

3.5 Anamnese für Anlass bezogene PCR-Untersuchungen

Im Rahmen der Teststrategien der Länder und des Bundes wurden bei einigen Studienteilnehmern Anlass bezogen, im Vorfeld naso-pharyngeal-Abstriche mittels PCR auf SARS-CoV-2 getestet. Gründe für eine Testung waren entsprechende Krankheitssymptome, Tätigkeit in sensiblen Arbeitsbereichen oder Status als Kontaktperson einer nachweislich infizierten Person. Tabelle 17 zeigt die Studienteilnehmer, bei denen ein PCR-Test im Studienzeitraum durchgeführt wurde.

Tab. 17: Anzahl der Studienteilnehmer in Bezug zu einer PCR-Testung

SARS-CoV-2 Abstrich	Alle n=2.179	Ak pos n=47	Ak neg n=2.132	p-value*	Prävalenz PCR	Prävalenz AK
positiv	31	21	10	0,0001	5,21%	0,96%
negativ	564	11	553	0,8663	0	0,50%
nicht getestet	1584	15	1569	0,0001	0	0,69%

* Exakter Fisher Test

Insgesamt wurden SARS-CoV-2-Abstriche von 595 (27,31 %) Teilnehmern ausgewertet. Davon wurden 31 (5,21 %) Mitarbeiter positiv getestet, 564 (25,88 %) hatten ein negatives Ergebnis. Dies entspricht eine Positivrate für PCR-Untersuchungen vor Juli 2020 von 5,21% bei Anlass bezogenen Tests von Beschäftigten der Christophorus Kliniken.

Bei 21 (0,96 %) Personen, bei denen zuvor mittels eines Abstriches eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wurde, konnte auch eine entsprechende Immunantwort in Form von serologischen Antikörpern identifiziert werden. Bei 10 (0,46 %) Teilnehmern mit positivem

Abstrich konnten also keine serologischen Antikörper festgestellt werden, obwohl nachweislich eine Infektion vorgelegen hatte (Abb. 12).

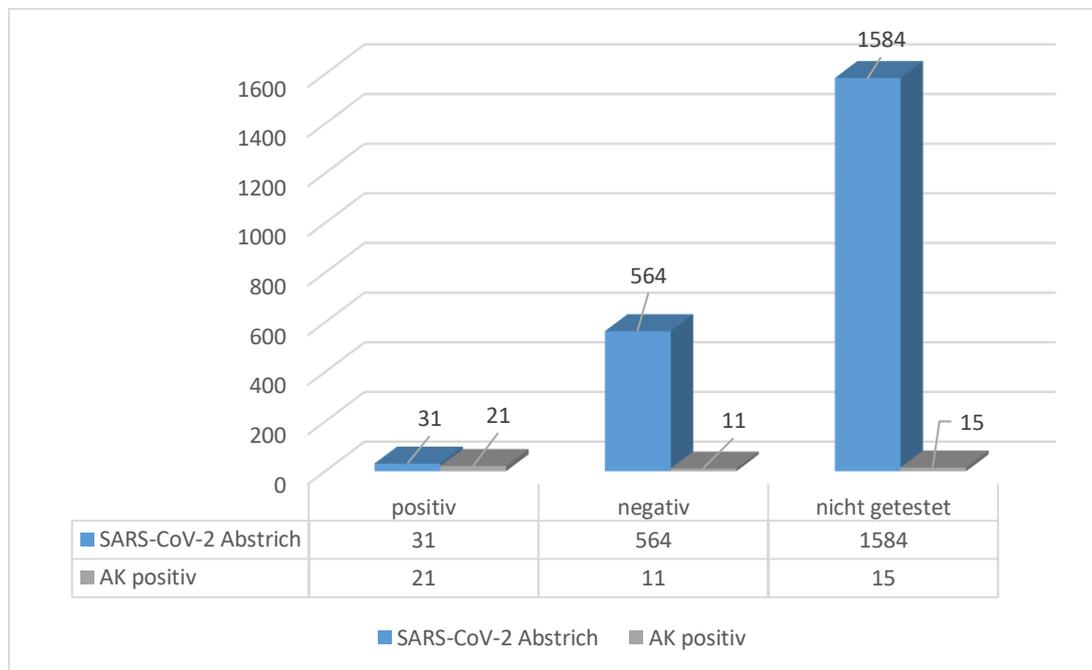


Abb.12: PCR-Test-Ergebnisse im Vergleich mit Antikörper-Test-Ergebnissen

3.5.1 PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Geschlecht

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der Testung auf eine SARS-CoV-2-Infektion mittels serologischer Antikörper und PCR in Bezug zum Geschlecht.

Tab. 18: Geschlechterspezifische Anzahl der Studienteilnehmer in Bezug zu einer PCR-Testung

Geschlecht	Ak pos n=47	Ak neg n=2.132	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	PCR pos Ak neg n=10	p-value*	Prävalenz AK pos	Prävalenz PCR pos
weiblich	34	1779	22	14	8	1	1,56%	1,01%
männlich	13	351	9	7	2	1	0,60%	0,41%
keine Angabe	0	2	0	0	0	1	0	0

* Exakter Fisher Test

In den Ergebnissen spiegelt sich auch im Bezug zum Geschlecht der größere Frauenanteil am Gesamtkollektiv wider. Wie in der Tabelle 15 dargestellt, waren der Frauenanteil auch in der Gruppe der positiven PCR-Testung mit 22 Teilnehmerinnen (1,01 %) höher als der der Männer mit 9 Teilnehmern (0,41 %). Die Prävalenz der serologischen Antikörper und auch die Prävalenz der positiven PCR-Ergebnisse waren bei den weiblichen Teilnehmern in beiden Gruppen mehr als doppelt so hoch wie die der männlichen.

Von den 22 Frauen mit einem positivem PCR-Abstrich bildeten nur 14 auch einen serologisch nachweisbaren Antikörperstatus aus. Bei 8 Frauen waren trotz der positiven Testung keine Antikörper im Blutserum nachweisbar.

Bei den 9 PCR-positiven Männern bildeten 7 auch einen Antikörperstatus auf. Bei 2 Männern blieb die Antikörper-Testung trotz positivem PCR-Test negativ.

3.5.2 PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Alter

Im Vergleich der PCR- und Antikörper-Testergebnisse nach Alter zeigte sich auch hier die bereits in Kapitel 3.3.2 beschriebene Verteilung in die Gruppen mit der höchsten Prävalenz in den Altersgruppen unter 30 Jahren, 30-39-jährige und 50-59-jährige, vgl. Tab.19.

Tab. 19: Altersspezifische Anzahl der Studienteilnehmer in Bezug zu einer PCR-Testung

Alter	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	PCR pos Ak neg n=10	p-value*
30 jünger	8	6	2	1
30-39	8	4	4	0,3809
40-49	5	3	2	0,5968
50-59	7	5	2	1
60-69	2	2	0	1
70 älter	0	0	0	1
keine Angabe	1	1	0	1

* Exakter Fisher Test

3.5.3 PCR- und Antikörper-Testergebnisse und Schwere der Symptomatik

Im Gesamtkollektiv gab es 31 (1,42 %) Personen, bei denen eine PCR-Testung ein positives Ergebnis erbracht hat. 28 (1,28 %) dieser PCR-positiven Teilnehmer gaben an, eine entsprechende Symptomatik einer Infektion verspürt zu haben.

Tab. 20: Schwere der Symptomatik in Bezug zur PCR- Antikörper- Testung

Symptome	PCR pos alle n=31	PCR pos Ak pos n=21	PCR pos Ak neg n=10
keine	3	1	2
leicht	11	5	6
mittel	11	10	1
schwer	5	4	1
sehr schwer	1	1	0

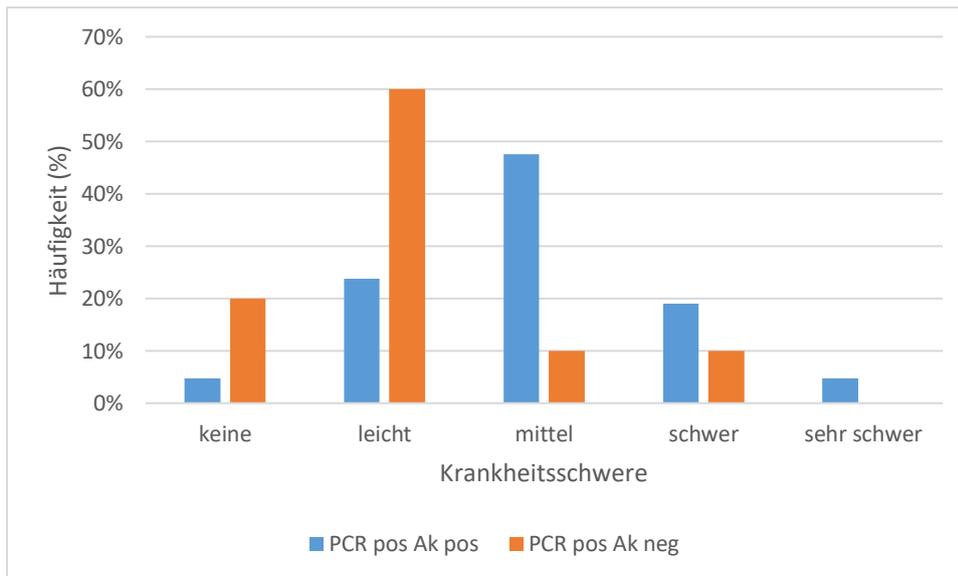


Abb. 13: Subjektive Krankheitsschwere der Beschäftigten in Bezug zur PCR-Testung

Drei Teilnehmer (0,14 %), die positiv auf SARS-CoV-2 mittels PCR-Abstrich getestet wurden, gaben keinerlei Symptome einer Infektion an. 11 (0,5 %) Teilnehmer gaben leichte Verläufe der Infektion an. Mittelmäßig stattgehabte Krankheitsverläufe beschreiben ebenfalls 11 (0,5 %) Teilnehmer. 5 Teilnehmer (0,23 %) berichteten über schwere symptomatische Verläufe und eine Person (0,05 %) gab einen sehr schweren Verlauf mit einer stationären Therapie an.

Von den 10 Teilnehmern, die trotz des positiven PCR-Ergebnisses keine serologischen Antikörper ausbildeten, verspürten 2 Teilnehmer keine Symptome. In dieser Gruppe gab die Mehrheit mit 6 Personen (0,28 %) an, eine leichte Symptomatik verspürt zu haben. Darüber hinaus gab es noch jeweils einen Teilnehmer mit einer mittelschweren und einer schweren Symptomatik der Infektion, vgl. Tab. 17.

3.6 Krankheitssymptome

Anhand des Fragebogens hatten die 668 symptomatischen Studienteilnehmer (30,66 %) die Möglichkeit, den Symptomkomplex genauer zu spezifizieren. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich. In Abb. 13 sind die auswählbaren Angaben zu den Symptomen aufgeführt.

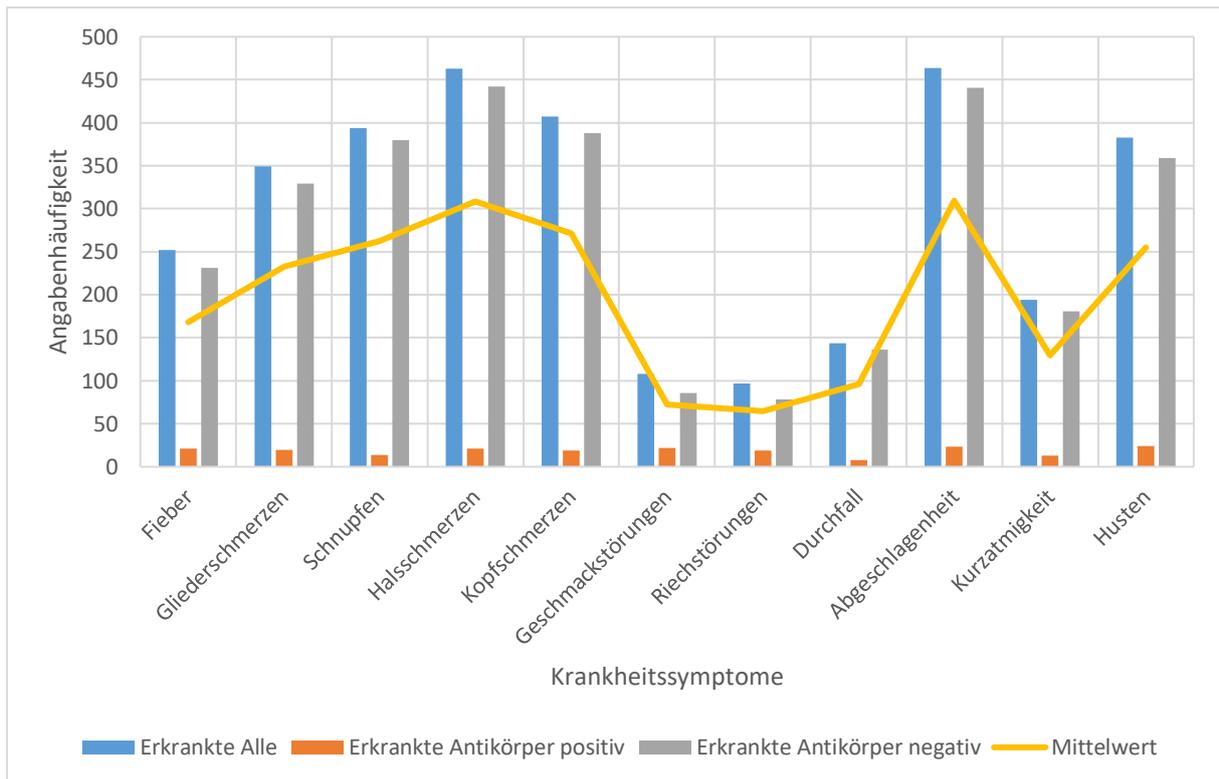


Abb. 14: Vorkommen der auswählbaren Krankheitssymptome unter den Erkrankten

Abb. 14 zeigt, dass es keinen wesentlichen Unterschied in den Angaben der Krankheitssymptome zwischen den antikörperpositiven und den antikörpernegativen Erkrankten gibt.

Die insgesamt am häufigsten genannten Symptome waren in absteigender Reihenfolge Abgeschlagenheit, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Schnupfen und Husten (Tab. 18).

Bei den antikörperpositiven Probanden war der Schwerpunkt etwas anders verteilt. Hier standen Husten, Abgeschlagenheit, Fieber und Geschmacksstörungen im Vordergrund.

Vor allem die Geruchs- und Geschmacksstörungen spielten in unserem Gesamtkollektiv eher eine untergeordnete Rolle. Bei den antikörperpositiven Erkrankten waren diese Symptome allerdings die häufigsten Nennungen.

Auch bei den Erkrankten mit nachgewiesener COVID-19-Infektion, aber ohne nachweisbare Immunantwort wurden Geruchs- und Geschmacksstörungen in mehr als der Hälfte der Fälle angegeben.

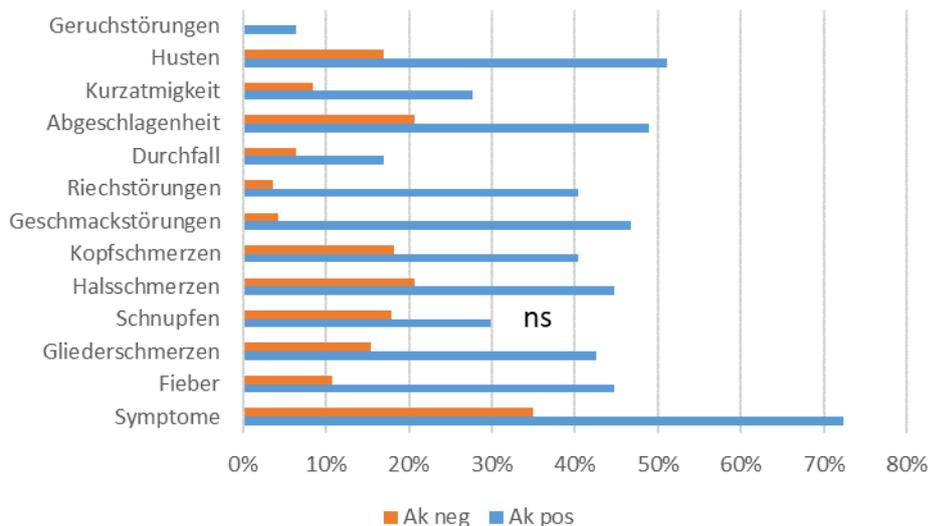


Abb. 15: Angabe der subjektiv empfundenen Krankheitssymptome aller Beschäftigten

Tab. 21: Häufigkeit von Symptomen

Krankheitssymptome	Alle	Antikörper positiv	%	Antikörper negativ	%	Nennungen Absolut	p-value*
Fieber	252	21		231		504	0,0001
Gliederschmerzen	349	20		329		698	0,0001
Schnupfen	394	14		380		788	0,0524
Halsschmerzen	463	21		442		926	0,0004
Kopfschmerzen	407	19		388		814	0,0004
Geschmacksstörungen	108	22		86		216	0,0001
Geruchsstörungen	97	19		78		194	0,0001
Durchfall	144	8		136		288	0,0104
Abgeschlagenheit	464	23		441		928	0,0001
Kurzatmigkeit	194	13		181		388	0,0001
Husten	383	24		359		766	0,0001

* Exakter Fisher Test

Festhalten lässt sich, dass neben den häufigsten Erkrankungssymptomen wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Halsschmerzen, insbesondere bei den COVID-19-Erkrankten in diesem Kollektiv Fieber, Geruchs- und Geschmacksstörungen häufig auftreten.

Nach Kuration der Infektion gaben fünf Erkrankte an, weiterhin an Geruchs- und Geschmacksstörungen zu leiden. Darunter befanden sich drei Teilnehmer, die sowohl einen positiven Nase-/Rachenabstrich, als auch einen positiven Antikörpertest aufwiesen. Bei einer Person lag ein positiver Nase-/Rachenabstrich vor, jedoch konnten keine Antikörper im Blutserum nachgewiesen werden. Bei einer weiteren Person waren sowohl der Abstrich als auch die Antikörper negativ. Das heißt, bei 4 (8,5 %) der nachweislich COVID-19-Erkrankten lagen für einen längeren Zeitraum Geruchs- und Geschmacksstörungen vor. Von den 47 seropositiv getesteten Studienteilnehmer gaben 14 (29,8 %) keine stattgehabten Symptome an.

Bei der Frage, bei wem sich die Erkrankten am ehesten infiziert haben, gaben 13 (27,7 %) an, sich am ehesten im privaten Umfeld mit SARS-CoV-2 infiziert zu haben. Eine Minderheit von vier (8,5 %) seropositiven Studienteilnehmern nannten ihre Mitarbeiter als primären Infektfokus. Dass eine Übertragung des Virus von einem Patienten auf den Mitarbeiter stattgefunden hat, glaubte 10 (21,3 %) der positiv getesteten Mitarbeiter. In der Gruppe derer, die keine Angabe zu dieser Fragestellung gemacht hat, befanden sich 20 (42,6 %) seropositive Mitarbeiter (Abb. 15).

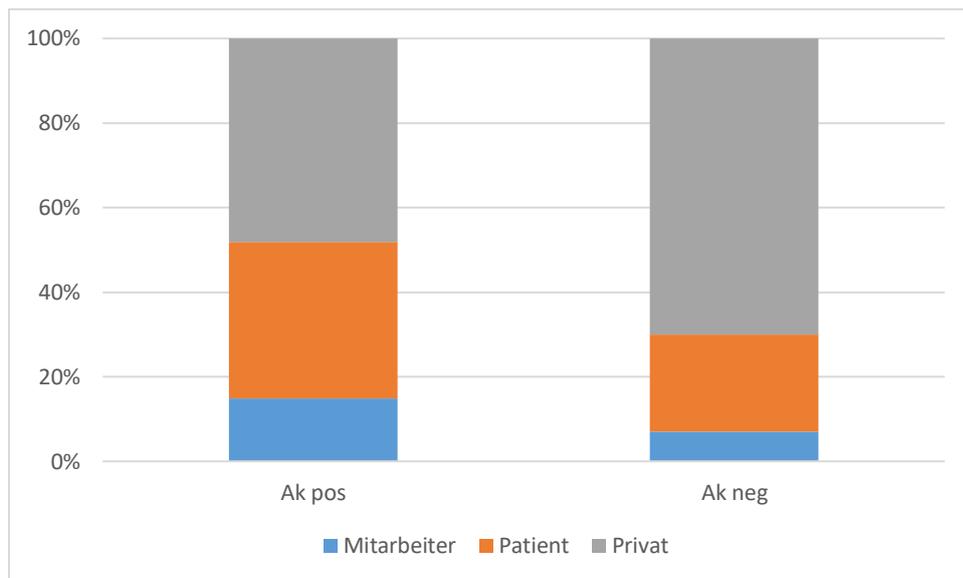


Abb. 16: Vermutete Infektionsquelle aller Erkrankten

3.7 Antikörpertiter

Bei der Bestimmung der serologischen IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 zeigten sich sehr unterschiedlich hohe Werte. In Abb. 17 sind die Werte des Antikörpertiters der 47 seropositiven Studienteilnehmer dargestellt. Es lässt sich hier kein Trend herauslesen. Die Werte waren vollkommen unterschiedlich.

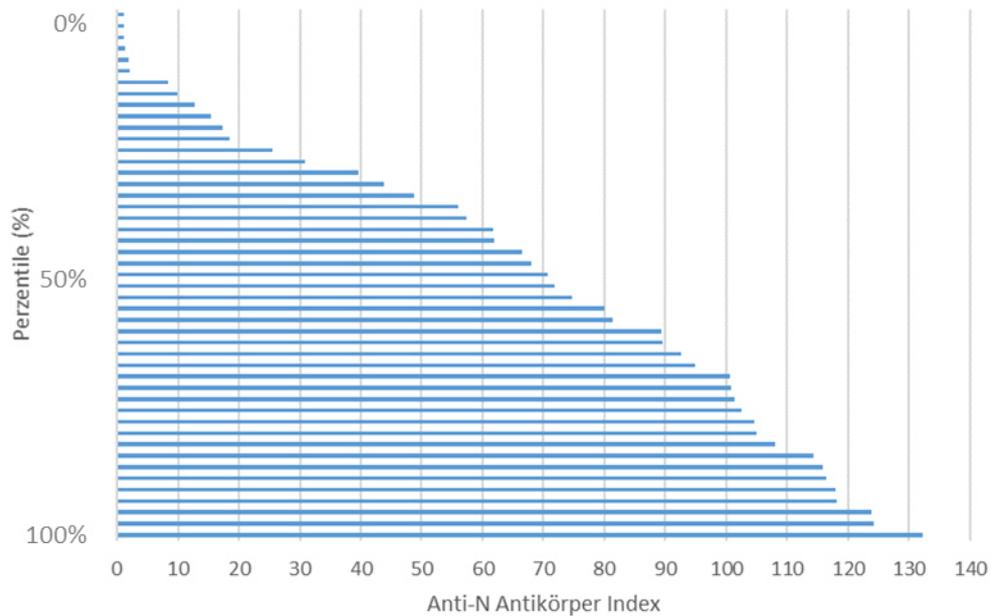


Abb. 17: Antikörperindizes der n=47 positiv getesteten Probanden. Median (Index) 70,6; 10. Perzentile 1,9; 90. Perzentile 117,8.

Zum Teil konnten sehr hohe Antikörpertiter gemessen werden. Andererseits auch sehr niedrige Werte, die die Kriterien gerade noch erfüllen. Der Maximalwert wurde mit 132,3 (Index) und der Minimalwert mit 1,05 (Index) gemessen. Der Mittelwert beträgt 65,6 (Index).

3.7.1 Antikörpertiter und Infektion

Des Weiteren wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Antikörpertiters (Index) und dem Zurückliegen der Infektion herzustellen. Dazu musste eine stattgehabte Infektion durch einen positiven Nase-/Rachenabstrich bestätigt sein und der Beschäftigte selbst, musste ein Datum der positiven PCR-Testung angegeben haben. Bei 12 Teilnehmern war beides der Fall. Bei den restlichen 35 seropositiven Mitarbeitern war der zurückliegende Zeitraum zur Infektion nicht mehr nachvollziehbar.

In Abb. 18 ist der zeitliche Verlauf des Antikörpertiters in der kleinen Gruppe von 12 Teilnehmern dargestellt. Die geringen Werte lassen hier keine Ableitung eines Trends zu. Es zeigen sich auch nach Ablauf von mehr als 75 Tagen nach der nachgewiesenen Infektion mittels PCR-Testung zum Teil hohe Antikörpertiter. Andererseits gibt es hier auch nach Ablauf von 64 Tagen einen vergleichsweise geringen Wert von 30,9 (Rohwert/Index).

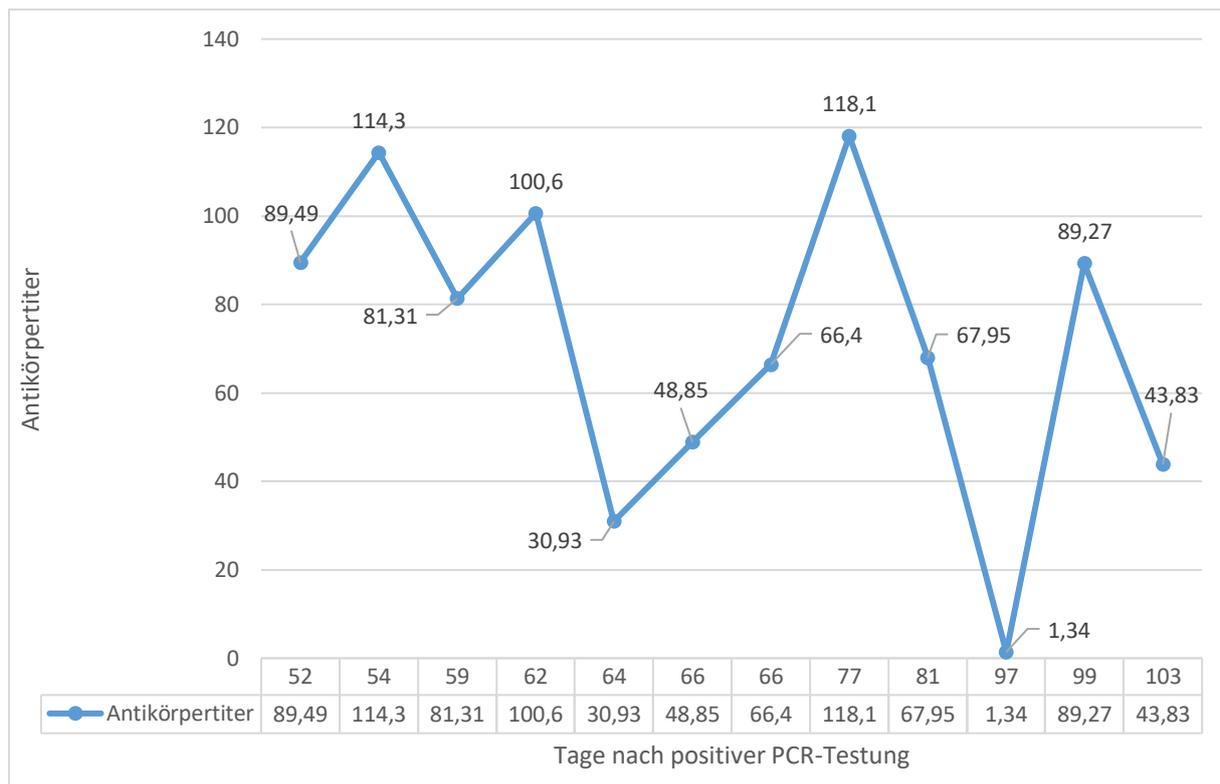


Abb. 18: Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf zwischen positiver PCR-Testung und positivem serologischen Antikörpertestergebnis

3.7.2 Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf

Nach Ablauf von mindestens 6 Monaten wurden alle zuvor Antikörper positiv getesteten Studienteilnehmer erneut persönlich eingeladen, einen serologischen Test des Antikörpertiters durchführen zu lassen, um einen Trend im zeitlichen Verlauf zu detektieren. Hier wurde das gleiche Testverfahren wie unter 2.4.2 angewandt. Ein Fragebogen wurde zu dieser sekundärer Verlaufskontrolle nicht erhoben.

Von den initial 47 seropositiv getesteten Studienteilnehmern nahmen schließlich 30 Personen (63,8%) an der serologischen Verlaufskontrolle teil. Die restlichen Personen waren nicht zu einem erneuten Test bereit oder waren zum zweiten Testzeitpunkt nicht mehr im Unternehmen tätig.

In Abb. 19 ist die unterschiedliche Indexhöhe bei der primären und sekundären Testung der serologischen Antikörper dargestellt. Es zeigten sich sehr unterschiedliche Indexgrößen unter den verschiedenen Studienteilnehmern insgesamt. Zu erkennen war aber in der Regel eine allgemeine Abnahme des Antikörpertiters nach Ablauf der 6 Monate. Die grün dargestellten Balken zeigen die vier Studienteilnehmer, bei denen die Werte nach Ablauf der Zeit gestiegen waren.

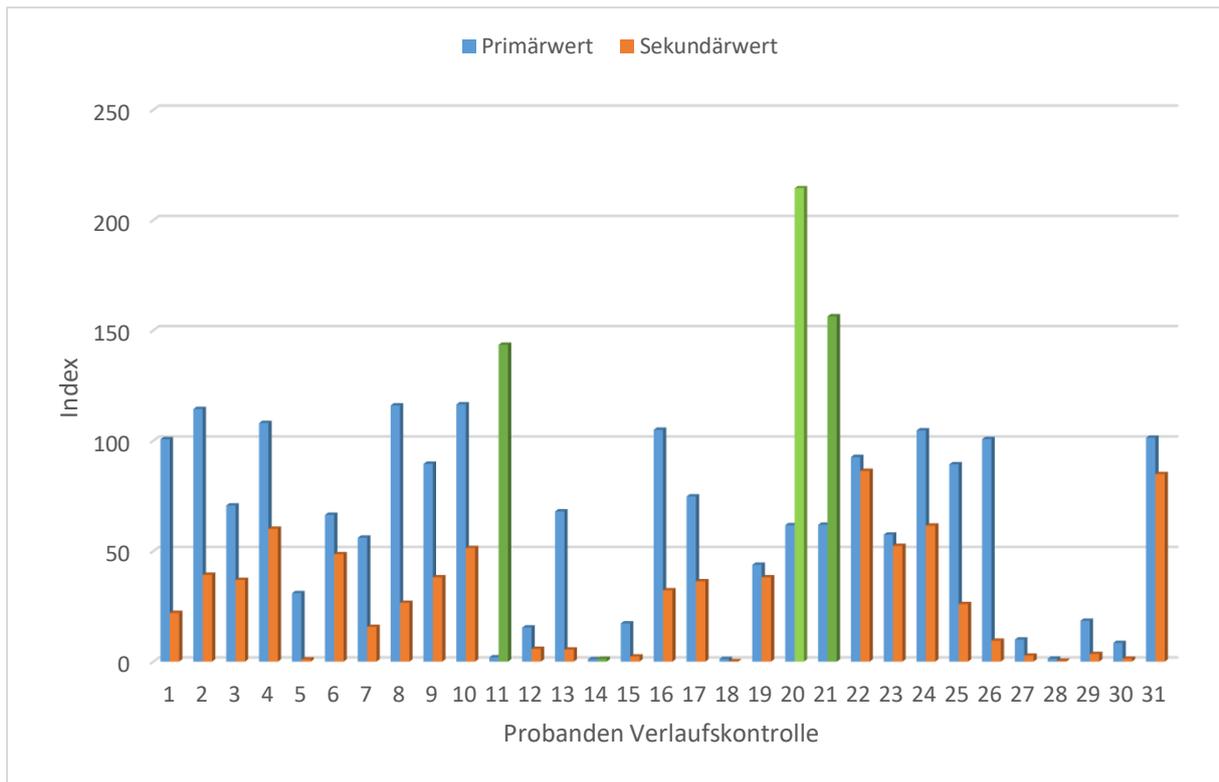


Abb. 19: IgG-Antikörper Index im zeitlichen Verlauf

In Tab. 19 sind die Werte der ersten und der zweiten serologischen Antikörpermessung dargestellt. Bei 26 Teilnehmern war der Antikörpertiter im Verlauf der sechs Monate gesunken, und zwar zumeist deutlich.

Lediglich vier Teilnehmer wiesen einen steigenden Titer im Vergleich zum Vorbefund auf. Bei drei dieser Teilnehmer waren die Antikörper im Verlauf von sechs Monaten mindestens um 150 % gestiegen, in einem Fall gab es eine Steigerung um 7.369 %. Der vierte Teilnehmer wies eine Steigerung seines serologischen Antikörpertiters von etwa 15 % auf.

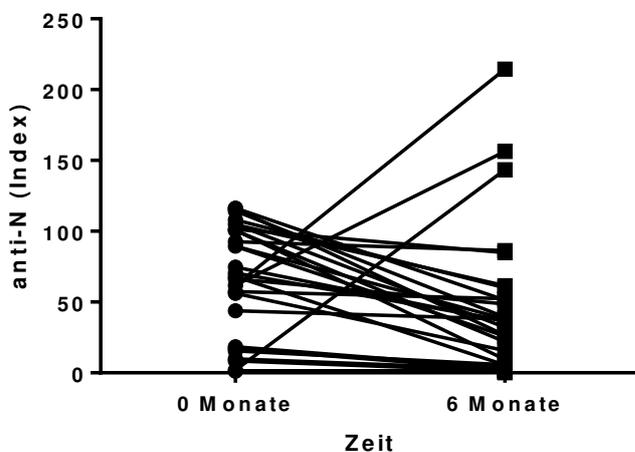


Abb. 20: Antikörpertiter nach Ablauf von 6 Monaten

Tab. 22: Werte des SARS-CoV-2 Antikörpertiters bei der Primärtestung und nach Ablauf von mindestens 6 Monaten

Lfd. Nr. Proband	Primärer Wert	Sekundärer Wert	Ergebnis	%
12	100,6	22,0	-78,6	-78,13
130	114,3	39,24	-75,06	-65,67
131	70,61	36,93	-33,68	-47,7
228	108,0	60,1	-47,9	-44,35
266	66,4	48,55	-17,85	-26,88
293	56,06	15,69	-40,37	-70,01
332	115,9	26,56	-89,34	-77,08
336	89,49	38,11	-51,38	-57,41
340	116,4	51,39	-65,01	-55,85
342	1,92	143,4	+141,48	+7368,75
351	15,43	5,73	-9,7	-62,86
425	67,95	5,42	-62,53	-92,02
951	1,07	1,23	+0,16	+14,95
1084	17,28	2,29	-14,99	-86,75
1158	104,9	32,25	-72,65	-69,26
1179	74,72	36,32	-38,4	-51,39
1276	1,18	0,12	-1,06	-89,83
1323	43,83	38,11	-5,72	-13,05
1365	61,72	214,4	+152,68	+247,38
1478	61,91	156,3	+94,39	+152,46
1501	92,55	86,28	-6,27	-6,77
1528	57,43	52,35	-5,08	-8,85
1580	104,6	61,52	-43,08	-41,19
1593	89,27	26,0	-63,27	-70,87
1600	100,7	9,44	-91,26	-90,63
1610	9,97	2,69	-7,28	-73,02
1640	1,34	0,32	-1,02	-76,12
1764	18,47	3,42	-15,05	-81,48
1878	8,41	1,27	-7,14	-84,9
1959	101,3	84,84	-16,46	-16,25

Es zeigt sich ein eindeutiger Trend zum Abfall des serologischen IgG-Antikörpertiters gegen SARS-CoV-2 Infektion nach Ablauf von sechs Monaten bei genesenen Teilnehmern. Lediglich die vier Ausreißer zeigten eine Zunahme der Werte. In drei Fällen zeigte sich sogar eine überaus deutliche Steigerung von über 150 %.

4 DISKUSSION

4.1 Methodendiskussion

Im Anfangsstadium der Pandemie gab es lediglich beschränkte Informationen zu dem regionalen Infektionsgeschehen in Deutschland. Durch Medienberichte und lokale Hotspotberichte gelangte die SARS-CoV-2-Infektion immer mehr in das Bewusstsein der Menschen und der zuständigen Behörden. Die vorliegende Studie sollte Informationen zur voraussichtlichen Pandemieentwicklung liefern, aus denen sich Empfehlungen für das Verhalten der Menschen und erforderliche Schutzmaßnahmen ableiten lassen. Des Weiteren diente die Studie zur Beurteilung der spezifischen Situation im hochsensiblen Bereich Krankenhaus und der Risiken für Mitarbeiter mit potenziellem Kontakt zu infizierten Personen im täglichen Arbeitsablauf.

Der Zeitpunkt der Testung auf serologische Antikörper gegen SARS-CoV-2 von Anfang Mai bis Ende Juli 2020 befand sich in der ersten Welle der Pandemie in Deutschland[83]. Zu diesem Zeitpunkt der Testung galt es als unwahrscheinlich, Monate zuvor eine Infektion mit diesem Corona-Virus erlebt zu haben. Einen Zusammenhang von serologischen Antikörpern und dem stattgehabten Aufenthalt in einem sog. Corona-Risikogebiet konnte bei dem Teilnehmerkollektiv in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Da in dieser Studie drei verschiedene Standorte mit einem großen Flächeneinzugsgebiet der Patienten, großflächig tätigen ambulanten Pflegedienstleistern und vielen berufspendelnden Mitarbeitern zusammengefasst wurden, konnten Menschen aus dem Münsterland bis an das Ruhrgebiet und an die niederländische Grenzregion untersucht und befragt werden. Dadurch sollten breitflächige Informationen insbesondere für den Bereich Krankenhaus bezüglich der Corona-Pandemie gewonnen werden. Eine intensive Berichterstattung der Medien und das progrediente Auftreten von Infektionsfällen im nahen privaten Umfeld oder als Klinikmitarbeiter am Arbeitsplatz sensibilisierte die Menschen offenbar für das Infektionsgeschehen, sodass schließlich ein sehr hoher Anteil mit 87,2 % der 2500 zur Testung eingeladenen Mitarbeiter an der Befragung und der serologischen Testung teilnahmen. Insgesamt lag eine noch höhere Teilnahme vor, jedoch konnten bis zu etwa 100 Testungen und Fragebögen nicht gewertet werden, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden oder eine Zuordnung der Fragebögen zu den entsprechenden Blutproben nicht sichergestellt werden konnte. Auch in ähnlichen Seroprävalenzstudien unter Krankenhausmitarbeitern in Dänemark (98,3 %), Schweden (87,2 %) und Belgien (74 %) im Zeitraum von April bis Juni 2020 zeigte sich eine hohe Bereitschaft zur serologischen Testung und Befragung[26][39][55].

Durch die Verbindung vieler unterschiedlicher klinischer Funktionsbereiche mit der Diagnostik und Therapie der SARS-CoV-2-Virus-Infektion und damit unvermeidlichem Kontakt der

Klinikmitarbeiter zu infizierten Patienten war es wichtig, möglichst aktuelle Informationen für den lokalen Krisenstab zu erheben, um das Verhalten der Mitarbeiter am Arbeitsplatz und die Anweisung, Schulung und Durchführung von Schutzmaßnahmen zu steuern. Rückblickend wäre eine genauere Differenzierung der tätigen Mitarbeiter insbesondere in Funktionsbereichen wie Notfallaufnahme, Intensivmedizin und Pneumologie interessant gewesen, um diejenigen Mitarbeiter mit möglicherweise täglichem Kontakt zu infizierten Patienten genauer zu erkennen und Rückschlüsse auf die Präventions- und Schutzmaßnahmen treffen zu können.

Einige Informationen, die aus dem Fragebogen abgeleitet werden konnten, waren letztlich nicht aussagekräftig, nur schwer vergleichbar oder beurteilbar, da diese deutlich von der individuellen, subjektiven Einschätzung abhängig waren. Die Fragestellung darf in diesen Fällen nur konkrete Antwortmöglichkeiten, anstatt eines Freitextes bieten, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Fehlende Antworten wurden konsequent mit „nein“, oder „nicht“ ergänzt, um eine Stetigkeit zu erhalten. Zudem wurden einige Angaben wie z. B. Geschlecht, Lebensalter, oder wöchentliche Arbeitszeit nicht gemacht, was aber keine Auswirkung auf die Ergebnisse der 47 seropositiven Studienteilnehmern hatte.

Die serologische Testung der Blutproben war ein laborchemisch schnelles Verfahren und die praktische Blutabnahme stellte im täglichen Klinikbetrieb einen überschaubaren Aufwand dar. Die Blutentnahme erforderte keine besondere Anreise, sondern erfolgte am täglichen Arbeitsplatz. Da die Blutabnahmen jeweils selbstorganisatorisch in den Klinikabteilungen erfolgten, brauchte kein zusätzliches Personal für die Entnahme abgestellt werden. Für das Fachpersonal im Labor entstand ein erheblicher Mehraufwand, zusätzlich zu den üblichen klinischen Labortätigkeiten und dem steigenden Mehraufwand aufgrund der Coronapandemie durch die steigende Anzahl an PCR-Diagnostik.

Ein deutlicher Vorteil der serologischen Testungen im Vergleich mit Nasopharyngeal-Abstrichen ist, dass die Ergebnisse nahezu keine Untersucherabhängigkeit aufweisen.

Wie auch in anderen internationalen Sero-Prävalenzstudien handelt es sich bei dem in dieser Studie angewandten Elecsys Anti SARS-CoV-2-Test der Fa. *Roche*® ebenfalls um einen sehr häufig verwendeten und zuverlässigen immunologischen In-vitro-Test für den qualitativen Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 im Humanserum und -plasma mit einer Spezifität des Tests von 99,8 % und die Sensitivität 99,5%^[60]^[82].

Bezüglich der Methoden in dieser Arbeit könnten einige abgefragte Analyseparameter des Fragebogens konkreter differenziert und andere gestrichen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz serologischer Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus

Durch den Nachweis serologischer Antikörper in Form von IgG-Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Virus kann eine stattgehabte Infektion nach Ablauf der Serokonversion nachgewiesen werden[31] und Aufschluss über das Infektionsgeschehen in einer getesteten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt liefern. Hier können häufig auch bisher unentdeckte und zumeist symptomlos abgelaufene Infektionen detektiert werden. Die Prävalenz allein sagt zunächst nichts über die Schwere der Erkrankung des Einzelnen aus. Es wird lediglich der Kontakt eines Individuums mit dem Virus und der Bildung einer Immunantwort serologisch messbar. Auch über die Güte des Schutzes oder eine mögliche Immunität bei einem erneuten Viruskontakt des antikörpertragenden Menschen ist aktuell noch nicht zu beantworten und somit Gegenstand weiterer Forschung. Eine stattgehabte Virusinfektion ist aber nicht immer zwangsläufig auch mit der Bildung messbarer serologischer Antikörper assoziiert[31]. Auch in dieser Arbeit zeigten sich symptomatische Erkrankungsfälle, die auch mittels einer PCR-Testung nachgewiesen wurden und es trotzdem nicht zu messbaren Antikörpern im Blutserum kam. Möglicherweise spielt hier auch ein zeitlicher Abstand zur Infektion eine Rolle, vgl. 4.2.5.

In der vorliegenden Studie mit medizinischem und nicht-medizinischem Krankenhauspersonal wiesen lediglich 2,16 % der Teilnehmer des Gesamtkollektivs von 2.179 Mitarbeitern im Testzeitraum einen positiven Antikörperstatus gegen SARS-CoV-2 auf. Zumal es sich bei diesem Kollektiv um Klinikmitarbeitern handelt, die mutmaßlich häufigen beruflichen Kontakt zu infizierten Patienten gehabt hatten. Zum Zeitraum der Testung galt der Landkreis Coesfeld nicht als Hotspot-Region. Diese Prävalenz ist im Vergleich mit anderen Studienergebnissen als relativ niedrig anzusehen. Am Universitätsklinikum Essen wurde im Frühjahr 2020 eine monozentrische Seroprävalenz-Studie mit einem relativ kleinen Teilnehmerkollektiv des Klinikpersonals mit 316 Teilnehmern durchgeführt. Hier zeigte sich eine noch niedrigere Prävalenz von 1,6 %[28]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine Studie des Krankenhauspersonals eines regionalen Krankenhauses in Kalifornien im Frühling 2020. Unter den 2.924 getesteten Mitarbeitern zeigte sich eine Prävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern von 1,06 %[9][10].

Eine vergleichbare belgische Studie mit klinischem und nicht-klinischem Krankenhauspersonal im April 2020 ergab für das Gesamtkollektiv von 3.056 Teilnehmern dagegen eine deutlich höhere Prävalenz von 6,4 % serologischer IgG-Antikörper im Blutserum[55]. Studien aus Skandinavien zeigten ebenfalls höhere Prävalenzen, wie z. B. in Dänemark, wo im April 2020 eine Studie zu serologischen Antikörpern bei Klinikmitarbeitern mit einer sehr großen Stichprobengruppe von 28.792 Teilnehmern durchgeführt wurde. Die Antikörperprävalenz war hier mit 4,04 % fast doppelt so hoch wie in dieser vorliegenden

Arbeit[26]. Eine Arbeit aus Schweden bzgl. serologischen Antikörpern bei Mitarbeitern einer Universitätsklinik im Testzeitraum von Mai bis Juni 2020 ergab unter 8.679 Teilnehmern eine Prävalenz von 6,6 %[39].

Auch in Hochinzidenzgebieten wie Italien wurden ähnliche Antikörper-Studien unter Klinikmitarbeitern durchgeführt. Eine im April 2020 in Mailand durchgeführte Studie zeigte eine serologisch messbare Antikörper-Prävalenz von 7,4 % an einer Universitätsklinik unter 202 Teilnehmern[53]. Eine multizentrische italienische Studie aus der Lombardei im Frühjahr 2020 mit einem sehr großen Gesamtkollektiv von 82.961 medizinischem und nicht-medizinischem Klinikpersonal ergab erwartungsgemäß eine sehr hohe Prävalenz von 12,2 % und somit fast sechsmal höher, als in dieser vorliegenden Studie[46].

Bei medizinischem Personal in Krankenhäusern wäre eine hohe Prävalenz von serologischen Antikörpern erwartbar, da sich in den Kliniken, insbesondere schwer-erkrankte SARS-CoV-2-Infizierte in stationärer Therapie sammeln. Somit ist hier möglicherweise eine erhöhte potenzielle Ansteckungsgefahr von infizierten Patienten auf das medizinische Personal als auch unter dem Klinikpersonal selbst gegeben. Die oben genannten Studien aus Nicht-Hochinzidenz-Gebieten zeigen jedoch, dass die Prävalenz und damit in Zusammenhang stehende Infektionen mit dem Virus unter dem Klinikpersonal relativ gering war. Möglicherweise lässt sich die auf funktionierende Hygienekonzepte und Schutzmaßnahmen zurückführen.

Eine weitere sehr groß angelegte Sero-Prävalenzstudie bzgl. SARS-CoV-2-Antikörpern bei Klinikpersonal wurde von April bis Juni 2020 im Großraum New York erhoben. Das Gesamtkollektiv erfasste 40.329 Teilnehmer, von denen schließlich 5.523 positive Fälle identifiziert werden konnten. Das entspricht einer Prävalenz von 13,7 %[44]. New York entwickelte sich von März bis August 2020 zu einem Hochinzidenzgebiet. In Blutproben aus kommerziellen klinischen Laboratorien wurde im März eine Seroprävalenz im Raum New York von 6,9 % festgestellt, die sich im August 2020 auf einen Höchststand von 25 % mehr als verdreifachte[54]. Eine Querschnittsstudie von Juli bis September 2020 aus allen 50 Bundesstaaten der USA mit über 165.000 Teilnehmern ergab fast ausnahmslos eine Prävalenz von unter 10 % und in vielen Bundesstaaten eine Prävalenz von unter 1 %[6]. Demnach zeigten sich immer wieder lokal hohe Infektionsgeschehen, insbesondere in internationalen Großstädten wie z. B. New York.

Die Testung auf serologische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus scheint somit ein gutes Instrument zu sein, um das tatsächliche Infektionsgeschehen zu bewerten. Insbesondere bei asymptomatischen Verläufen kann durch die Testung zumeist eine stattgehabte Virusinfektion nachgewiesen werden. Neben der PCR-Testung eines Nasopharyngeal-Abstriches, die meist nur in relativ enger zeitlicher Verbindung zur Infektion positive Ergebnisse liefern kann[35],

stellt die serologische Antikörperbestimmung für die Detektion auch lange nach der Infektion eine sinnvolle Analyseoption dar.

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit bestand zu 83,2 % aus weiblichen und nur zu 16,7 % aus männlichen Mitarbeitern. Der Anteil der Frauen in der Stichprobe war fast fünfmal so hoch wie der der Männer, sodass auch ein höherer Anteil an Frauen an antikörperpositiven Teilnehmern zu erwarten war. Männer waren also deutlich unterrepräsentiert, jedoch zeigte sich unter Betrachtung der seropositiven Teilnehmer ein höherer Anteil der Männer. Der Anteil der antikörperpositiven Teilnehmer unter den Männern betrug 3,57 % und der Anteil der Frauen 1,88 %. Damit bestätigen unsere Daten die Ergebnisse aus anderen Sero-Prävalenzstudien von Klinikmitarbeitern, in denen sich ebenfalls häufiger ein höherer Anteil an männlichen seropositiven Teilnehmern zeigte. So war auch in der dänischen Studie von Iversen et al.[26] der Anteil der Männer mit 5,45 % deutlich höher als der Anteil der Frauen mit 3,66 %. Auch war der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv mit 66 % insgesamt höher [26]. In der schwedischen Studie von Lidström et al. (2020)[39] gab es 77 % weibliche Teilnehmer in der Gesamtstichprobe. Der Anteil der Männer unter den antikörperpositiven betrug 8,12 % und war ebenfalls höher als der Anteil der seropositiven Frauen mit 6,2 %. Einen sehr deutlichen Unterschied in der Geschlechterverteilung zeigte die italienische Studie mit einem Anteil der weiblichen Mitarbeiter von 65,4 % des Gesamtkollektivs. Der Anteil der Männer unter den antikörperpositiven Personen war mit 11,43 % mehr als doppelt so groß wie der Anteil der Frauen mit 5,3 % [53]. Bei der Testung von Klinikmitarbeitern zeigt sich in den genannten Studien ausnahmslos ein deutlich höherer Anteil an weiblichem Personal. Die Stichprobengröße der Frauen war somit immer höher, jedoch zeigte sich in der Mehrheit der Studien, dass der Anteil an seropositiven Studienteilnehmern zumeist aus männlichen Teilnehmern besteht. In den amerikanischen Studien aus dem Großraum New York und aus Kalifornien gab es dagegen keine signifikanten Unterschiede unter den Geschlechtern in Hinblick auf den Antikörperstatus [44][9].

Zur Frage, ob es in bestimmten Altersgruppen möglicherweise höhere Raten an Infektionen gibt, zeigte sich in dieser Studie ein höheres Vorkommen an seropositiven Teilnehmern in der Gruppe der unter 30-jährigen mit einem Anteil von 3,51 % in dieser Gruppe. Der zweithöchste Anteil an antikörperpositiven Teilnehmern war mit 2,56 % die Gruppe der 50- bis 59-Jährigen. In diesen beiden Altersgruppen verteilte sich allerdings auch die Mehrheit des Gesamtkollektivs. Im Vergleich mit anderen internationalen Studien lässt sich kein Trend in der Altersverteilung feststellen. In einer sehr großen Studie mit über 16.000 Teilnehmern aus Michigan und Detroit in den USA zeigte sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung unter den Altersgruppen um 7 %, lediglich die Gruppe der über 65-jährigen wies eine niedrigere Fallzahl von 3,5 % in dieser Gruppe auf [1].

Eine spanische Studie zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung [63]. Eine Studie aus Boston, USA zeigte ein leichtes Mehrvorkommen in der Altersgruppe der 50-59-jährigen mit 6,8 % und der unter 30-jährigen mit 7,16 %, ähnlich zu der vorliegenden Arbeit[33]. In der Arbeit aus dem Großraum New York zeigt sich eher ein Mehrvorkommen der seropositiven Fälle mit etwa 15 % in der Gruppe der unter 30-jährigen[44]. In einer Arbeit aus Los Angeles zeigte sich eine sehr deutliche Mehrheit in einer Altersgruppe von 35- bis 54-Jährigen. Allerdings sind hier zwei Dekaden zusammengefasst und die Größe der Studienteilnehmer ist mit 863 Teilnehmern relativ gering[7][52]. Im Vergleich einer Studie aus Wuhan, China zeigte diese ein deutliches Mehrvorkommen von seropositiven Teilnehmern mit 9,2 % im Alter von über 60 Jahren mit seropositivem Antikörperstatus. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass hier der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs deutlich höher lag als in den anderen vergleichbaren Studien[29]. Die festgestellte Altersverteilung der seropositiven Teilnehmer in der vorliegenden Studie lässt sich im Vergleich mit anderen ähnlichen Arbeiten nicht als auffällig beschreiben. Die vorliegenden Daten anderer Studien zeigen keinen signifikanten Trend zu einer Altersgruppe.

Unter Auswertung der Sero-Prävalenz in den Berufsgruppen zeigte sich in dieser Studie ein deutlich höheres Aufkommen an Antikörperpositiven in den Berufsgruppen mit Patientenkontakt. Die Berufsgruppe mit dem höchsten Anteil an seropositiven Teilnehmern war hier die Gruppe der Ärzte mit 3,46 %. Danach folgte das Servicepersonal mit Patientenkontakt mit 2,24 % und danach das Pflegepersonal mit 2,13 %. In einer polnischen Studie aus Warschau war die größte Berufsgruppe mit seropositiven Teilnehmern die des Servicepersonals mit Patientenkontakt. Danach folgte die Gruppe der Ärzte mit 1,9 % und danach die Gruppe des Pflegepersonals mit lediglich 0,6 %[4]. Eine Studie aus Mallorca wies einen Anteil des Pflegepersonals mit 3,4 % und der Ärzte mit 2,6 % auf[48]. Amerikanische Sero-Prävalenzstudien erbrachten einen höheren Anteil der seropositiven Teilnehmer in der Gruppe des Servicepersonals mit Patientenkontakt mit 8,6 %. Danach folgte das Pflegepersonal mit 7,0 % und danach die Ärzteschaft mit einem Anteil von 3,4 %[33]. In der großen Studie aus dem Großraum New York in den USA war die Gruppe des Pflegepersonals führend mit 13,1 %. Als zweitgrößte Gruppe folgte das Servicepersonal mit Patientenkontakt mit 11,7 %. Danach folgte die Gruppe der ärztlich-tätigen Teilnehmern mit 8,7 %[44]. Die schwedische Studie zeigte eine deutliche Verteilung der seropositiven Teilnehmer in diesen drei Berufsgruppen. Das Servicepersonal mit Patientenkontakt wies einen Anteil von 25 % allein aus dieser Gruppe auf. Danach folgte das Pflegepersonal mit 21,9 % und im Anschluss die Ärzte mit 19,1 %[3]. Zusammenfassend zeigten sich die höchsten Prävalenzen an antikörperpositiven Mitarbeitern hauptsächlich in diesen drei Berufsgruppen. Offenbar ist der Kontakt zum Patienten ein maßgeblicher Faktor für die Infektionskette, da in den anderen Berufsgruppen mit weniger oder keinem Patientenkontakt die Prävalenzen deutlich niedriger

waren. Ein klarer Trend für eine Berufsgruppe war im Vergleich verschiedener Studien nicht festzustellen. Die Anteile schwankten im Wesentlichen in den Berufsgruppen der Ärzte des Pflegepersonals und des Servicepersonals mit Patientenkontakt.

Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist, dass nicht konkret zwischen der Tätigkeit mit nachweislich infizierten Patienten, wie z. B. in der Intensivmedizin, und anderen differenziert wurde. In diesen Disziplinen ist möglicherweise eine höhere Prävalenz zu erwarten, da das Risiko einer Infektion deutlich größer ist als in Arbeitsbereichen ohne infizierte Patienten.

4.2.2 Dunkelziffer

Die Dunkelziffer, Dunkelfeld oder auch als Untererfassungsfaktor bezeichnet, beschreibt in Bezug zur Corona-Pandemie ein häufig nicht exakt definiertes Maß an unerkannten Infektionsfällen. In einer Querschnittsstudie zur Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern von deutschen Rettungsdienstmitarbeitern in Düsseldorf wird z. B. eine Dunkelziffer von 1,7 % angegeben. Hier wird die Dunkelziffer als Quotient aus festgestellter Prävalenz zu einem bestimmten Zeitraum und kumulativer 7-Tage-Inzidenz beschrieben[5]. Eine detaillierte Unterscheidung zwischen Seroprävalenz, Prävalenz von positiven PCR-Testungen oder positiven Ergebnissen trotz asymptomatischer Verläufe wird nicht getroffen.

In einer Studie mit Krankenhausmitarbeitern aus Kalifornien, USA, werden bei der Seroprävalenz von Antikörpern durchaus asymptomatische Fälle und zuvor stattgehabte negative oder positive PCR-Testungen berücksichtigt, die einen wichtigen Einfluss auf die gemeldeten Fälle haben können. Hier wird eine ähnlich niedrige Dunkelziffer von 0,85 % wie in der vorliegenden Studie (0,73 %) angegeben[9].

In der vorliegenden Arbeit wird die Dunkelziffer als eine exakte Größe zu einem bestimmten Zeitraum in einer bestimmten Population beschrieben. Ein Bezug zur offiziell gemeldeten regionalen Inzidenz oder Prävalenz kann dabei nicht hergestellt werden, da in dieser Arbeit nur eine bestimmte Gruppe zu einem bestimmten Zeitraum getestet wurde und das Gesamtkollektiv kein repräsentativer Vergleich zur Bevölkerung darstellt. Außerdem wird genau unterschieden, ob in dem Befragungszeitraum Krankheitssymptome auftraten oder nicht. Des Weiteren wird unterschieden, ob bereits eine Identifikation von Infizierten mittels PCR-Diagnostik erfolgt ist oder nicht. Diese Daten werden dann in Bezug zum Ergebnis der Seroprävalenz gesetzt. Ein Faktor, der das Ergebnis verfälschen kann, ist, dass nicht alle zuvor mittels positiver PCR-Testung detektierten Fälle auch serologisch nachweisbare Antikörper aufwiesen. Für die Berechnung oder Abschätzung der Dunkelziffer spielt diese Gegebenheit jedoch keine Rolle, da die positiven PCR-Testungen behördlich als offiziell infiziert gemeldet wurden.

Im Frühjahr 2020 kam es in der Gemeinde Gangelt im Landkreis Heinsberg im Bundesland Nordrhein-Westfalen zu einem sogenannten *Super spreading-Event*, bei dem sich 15,5 % der Menschen aus einer repräsentativen Stichprobe in einem regionalen Rahmen mit SARS-CoV-2 infiziert hatten. Diese Anzahl an Infizierten war damit tatsächlich 5-fach höher als die offiziell gemeldete Anzahl an Fällen, die zu diesem Zeitpunkt mit 3,1 % angegeben war. Des Weiteren konnte hier eine sehr hohe Dunkelziffer identifiziert werden, denn 22,2 % der Studienteilnehmer hatten nachweislich eine serologisch dokumentierbare Infektion mit SARS-CoV-2 durchlaufen, ohne wahrnehmbare Krankheitssymptome verspürt zu haben[57].

Das Robert-Koch-Institut führte bevölkerungsbasierte Studien in repräsentativen Zufallsstichproben aus dem Einwohnermelderegister von Erwachsenen zur serologischen Antikörperprävalenz gegen SARS-CoV-2 in Hotspot-Regionen im Juni und Juli 2020 durch, zum einen in der Gemeinde Kupferzell im Landkreis Hohenlohekreis im Bundesland Baden-Württemberg und zum anderen in der Gemeinde Bad Feilnbach im Landkreis Rosenheim im Bundesland Bayern. In Kupferzell gab es 2203 freiwillig teilnehmende Erwachsene, die im Zeitraum von 20.05.2020 bis zum 09.06.2020 befragt und untersucht wurden. Zum Studienzeitpunkt wiesen 12 % der Studienteilnehmer einen positiven Antikörperstatus gegen SARS-CoV-2 auf. 24 % aller dieser antikörperpositiven Personen hatten eine asymptomatische Infektion durchlaufen. Damit war hier der Anteil der tatsächlich Infizierten im Vergleich zu den offiziell gemeldeten Fällen 6-fach höher[22][13][84][83].

In Bad Feilnbach wurden im Zeitraum vom 23.06.2020 bis zum 04.07.2020 2152 Teilnehmer befragt und untersucht. 6 % der Studienteilnehmer wiesen einen positiven Antikörperstatus auf. Auch hier waren die tatsächlichen Infektionszahlen 2,6-fach höher als die gemeldeten Fälle. Hier hatten 14,5 % der Teilnehmer mit positiven Antikörpertest eine unbemerkt durchgemachte Infektion[22][84].

Im Jahresverlauf wurden durch das Robert-Koch-Institut noch weitere bevölkerungsbasierte Studien in repräsentativen Zufallsstichproben aus dem Einwohnermelderegister von Erwachsenen zur serologischen Antikörperprävalenz gegen SARS-CoV-2 in Deutschland durchgeführt. In der Stadt Straubing im Bundesland Bayern wurden vom 08. bis 26.09.2020 2161 freiwillige Teilnehmer befragt und getestet. Insgesamt konnte bei 1,7 % der Teilnehmer ein positiver Antikörperstatus erhoben werden. Davon gaben 33 % der Teilnehmer an, keine Symptome oder Krankheitserscheinungen verspürt zu haben. Durch die Studie konnten hier 1,6-mal mehr Infektionen detektiert werden als offiziell bekannt waren[22][13][5].

Auch in Berlin-Mitte im Bundesland Berlin wurde eine Antikörpertestung mit Befragung bei 2287 Teilnehmern vom 17.11.2020 bis zum 05.12.2020 durchgeführt. Hier wiesen 4,4 % der Teilnehmer einen positiven Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 auf. Davon gaben 20 % der

nachweislich infizierten Teilnehmer an, keine Symptome verspürt zu haben. Die Zahl der hier detektierten Infektionen lag 2,2-mal höher als die offiziell gemeldeten Fälle[22][84][13].

In diesen Studien zeigt sich, dass bisher stets eine hohe Zahl an nicht erfassten Infektionen nachgewiesen werden konnte, was den hohen Stellenwert einer genaueren Abschätzung des tatsächlichen Infektionsgeschehens unter Einbeziehung der möglichen Dunkelziffer erforderlich macht.

In dieser Arbeit werden in die Berechnung der Dunkelziffer alle asymptomatischen Personen mit positivem Antikörpernachweis, also diejenigen, die die Infektion unbemerkt durchgemacht haben und in diesem Zeitraum potentiell infektiös waren, eingeschlossen. Alle diejenigen, die zwar asymptomatisch waren, jedoch trotzdem durch eine PCR erfasst wurden gehören nicht in die Gruppe der Dunkelziffer, da diese offiziell im Rahmen des PCR-Ergebnisses als infiziert erfasst wurden. Weiterhin wurden auch die Personen eingeschlossen, die zwar einer PCR-Testung zugeführt wurden, dabei jedoch ein negatives Ergebnis erhielten. Es könnte möglicherweise ein falsch-negatives Ergebnis vorgelegen haben, oder der Testzeitpunkt lag zeitlich vor der Infektion oder lange nach einer stattgehabten Infektion.

Die tatsächliche Dunkelziffer kann aus den vorliegenden Daten der oben aufgeführten Studien nicht exakt berechnet werden, da die Anzahl an PCR- und Bluttests unterschiedlich ist. Außerdem stimmten nicht alle Teilnehmer, bei denen Abstriche entnommen wurden, auch der Blutentnahme zu. Des Weiteren wird nicht differenziert, wer von den AK-positiven Teilnehmern zuvor auch einen positiven PCR-Test aufwies.

Die verfügbaren Studien vermitteln zwar, dass es durchaus eine Dunkelziffer gibt, jedoch ist diese aus den veröffentlichten Daten nicht exakt zu berechnen, sodass die Definition der Dunkelziffer in diesen Studien von der genauen Bezeichnung in der vorliegenden Arbeit abweicht.

Aus der Gutenberg-SOEP-Studie, einer seroepidemiologischen Arbeit zur bundesweiten Verbreitung von SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland, geht hervor, dass Männer häufiger unwissentlich infiziert waren als Frauen, d. h., dass Männer häufiger asymptomatische Infektionsverläufe durchgemacht hätten als Frauen[22]. Dieses Ergebnis ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie gut zu vereinbaren. Die asymptomatischen und nicht zuvor erkannten Fälle waren mit 46,2 % männlichen Teilnehmern deutlich höher als die der weiblichen Studienteilnehmer mit 29,4 %. Die SOEP-Studie zeigt weiterhin, dass vor allem ältere Menschen > 65 Jahre häufiger unwissentlich infiziert sind[22]. In der vorliegenden Studie liegt der Hauptanteil der unwissentlich infizierten Studienteilnehmer in den Altersgruppen unter 40 Jahre. Allerdings sind in der vorliegenden Studie auch nur berufstätige Personen befragt worden und die Gruppe der Menschen über 65 Jahre waren deutlich unterrepräsentiert.

4.2.3 Krankheitssymptome bei seropositiven Studienteilnehmern

Von den 47 seropositiven Studienteilnehmern in unserer Stichprobe gaben 70,2 % im Fragebogen an, entsprechende Symptome einer Infektion verspürt zu haben. Die am häufigsten genannten Symptome waren in absteigender Wertung Husten (51,1 % Nennungen), Abgeschlagenheit (48,9 %), Geschmacks- und Geruchsverlust (46,8 %), Fieber (44,7 %) und Halsschmerzen (44,7 %). Das Robert-Koch-Institut veröffentlichte in einem Steckbrief zu SARS-CoV-2, vier wesentliche Hauptsymptome in Verbindung mit der Covid-19-Erkrankung. In absteigender Wertung wurde Husten, Fieber, Schnupfen und Geschmacks- und Geruchsverlust angegeben[67]. In der schwedischen Seroprävalenz-Studie mit Krankenhauspersonal hatten 91 % der antikörperpositiven Studienteilnehmer entsprechende Symptome, und zwar Kopfschmerzen (66 %), Abgeschlagenheit (65 %), Fieber (57 %) und Geschmacks- und Geruchsverlust (53 %)[3]. In der Studie mit Krankenhauspersonal aus Boston, USA, gab es ebenfalls 92,6 % symptomatischer Krankheitsverläufe bei den seropositiven Studienteilnehmern, die häufigsten waren hier Halsschmerzen (74 %), Kurzatmigkeit (58 %), Kopfschmerzen (58 %) und Husten (37 %)[33]. Eine belgische Studie zur Seroprävalenz von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Krankenhauspersonal zeigte, dass 84,8 % der seropositiven Studienteilnehmer im Rahmen der Infektion Symptome verspürt hatten. Die vier wesentlichen Symptome waren hier Geschmacks- und Geruchsverlust (35,2 %), Fieber (16,9 %), Kurzatmigkeit (13 %) und Abgeschlagenheit (12,4 %)[55]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass auch im Vergleich mit vielen weiteren Studien im Wesentlichen vier oder fünf Hauptsymptome als typisch Covid-19-assoziiert betrachtet werden können.

Ein signifikanter Unterschied des Geschlechts in Bezug zum Symptomkomplex ließ sich weder in der vorliegenden Studie noch nach Datenrecherche aus anderen Studien ableiten. In dieser Studie zeigte sich ein Trend, dass Männer häufiger schwere Verläufe der Infektion durchlebt haben. Bei den Männern gab es einen prozentualen Anteil von 37,5 %, die einen schweren Krankheitsverlauf beschrieben, bei den Frauen waren es nur 12 %. Auch im Steckbrief des Robert-Koch-Instituts zu Covid-19 zeigten sich häufiger schwere Krankheitsverläufe bei den männlichen Studienteilnehmern[76]. In der amerikanischen Studie werden lediglich 13 % an schweren Infektionsverläufen beschrieben[33]. Zumeist wird nicht zwischen Geschlecht und Alter unterschieden, sodass bei der Betrachtung der Schwere der Symptomatik oder des Krankheitsverlaufes hier keine aussagekräftigen Vergleiche gemacht werden können. Außerdem sind diese Angaben subjektive Einschätzungen der Studienteilnehmer selbst, ohne dass feste Maße oder Standardgrößen beurteilt werden konnten.

4.2.4 Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf

Die Bestimmung der serologischen IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 erfolgte in der vorliegenden Studie in der ersten Welle der Corona-Virus-Pandemie in Deutschland. Zu diesem frühen Zeitpunkt war noch völlig unklar, inwieweit ein bereits genesener Mensch sich evtl. erneut mit dem SARS-CoV-2-Virus infizieren kann. Ein wichtiger protektiver Faktor ist dabei die zelluläre und humorale Immunabwehr des Individuums, insbesondere bei der Primärinfektion und in Hinblick auf den Erkrankungsverlauf[8]. Eine Messgröße einer humoralen Immunantwort stellen die IgG-Antikörper dar, welche in dieser Studie zur Beurteilung einer durchgemachten Infektion herangezogen wurden.

Als Goldstandard zur Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion galt der Nasopharyngealabstrich und anschließende RT-qPCR-Test[50][8]. Im Rahmen der vorliegenden Seroprävalenzstudie wurden die Studienteilnehmer auch nach zuvor erfolgter PCR-Diagnostik befragt. Ein positives PCR-Ergebnis nach Nasopharyngealabstrich galt als Nachweis der Infektion. Von den 47 seropositiven Studienteilnehmern in dieser Studie wurde bei 31 Personen im Vorfeld eine PCR-Testung durchgeführt. Bei lediglich 65,6 % dieser 31 Personen konnte aber auch eine humorale Immunantwort in Form von IgG-Antikörpern im Blutserum nachgewiesen werden. Bei 34,4 % der PCR-positiven Studienteilnehmern waren also keine serologischen Antikörper im Rahmen dieser Studie nachweisbar. Offenbar ist eine mittels PCR-Diagnostik nachgewiesene SARS-Cov-2-Infektion nicht zwangsläufig auch mit der Nachweisbarkeit oder Bildung von serologischen Antikörpern assoziiert. In einer Studie aus Spanien hatten ebenfalls nur 65,8 % der zuvor PCR-positiven Studienteilnehmer auch einen serologisch nachweisbaren Antikörpertiter gebildet[63]. In der amerikanischen Studie aus Boston war der Anteil deutlich höher; 75,3 % der zuvor mittels PCR positiv getesteten Studienteilnehmer waren auch seropositiv. In einer isländischen Seroprävalenzstudie waren sogar bei 90 % der zuvor positiv mittels PCR-getesteten Studienteilnehmern auch IgG-Antikörper im Blutserum nachweisbar[17]. Dennoch war in keiner der gesichteten Seroprävalenzstudien die Anzahl der antikörperpositiven Studienteilnehmer gleich oder annähernd gleich der Anzahl an zuvor mittels Nasopharyngealabstrich und anschließender PCR-Diagnostik ermittelten positiven Fälle. In der isländischen Studie entwickelten 4,2 % der zuvor mittels PCR-Diagnostik gesicherten Infektionsfälle auch 3 Monate nach der Infektion keine serologisch messbaren Antikörper[17].

In den Fällen, in denen die Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie und auch in den anderen oben genannten Seroprävalenzstudien trotz positiver PCR-Testung im weiteren Verlauf keine messbaren serologischen Antikörper gegen SARS-CoV-2 ausbildeten, bleibt spekulativ, ob möglicherweise bei der PCR-Diagnostik ein falsch-positives Ergebnis vorlag oder die serologischen Antikörpertiter bereits im zeitlichen Verlauf schon unter die Nachweisgrenze

gefallen waren oder gar keine Antikörper gebildet wurden. Des Weiteren könnte auch die Güte der serologischen Tests ein Faktor für die beschriebenen Ergebnisse sein.

In dieser und auch in anderen Studien wurde nicht nur der Zeitraum zwischen PCR-Diagnostik und serologischer Diagnostik betrachtet, sondern auch die Entwicklung der serologischen Antikörper im zeitlichen Verlauf durch eine zweite Blutuntersuchung. In der isländischen Studie wurden die Antikörpertiter sogar zwei weitere Male untersucht. Nach Ablauf von zwei Monaten stiegen die serologischen Antikörpertiter insgesamt an und blieben nach Ablauf von vier Monaten auf einem stabilen Niveau[17]. In der vorliegenden Studie konnte diese Entwicklung nicht gezeigt werden. Bei 86,7 % der wiederholt getesteten Studienteilnehmer zeigte sich ein deutlicher Abfall der Titerhöhe nach Ablauf von 6 Monaten. Es gab lediglich diese vier Teilnehmer, bei denen ein Anstieg der Titerhöhe zu verzeichnen war. Andere Studien weisen ebenfalls auf eine generelle Abnahme der Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf hin. In einer amerikanischen Seroprävalenzstudie aus Nashville zeigte sich nach Ablauf von 60 Tagen nach der Primärdiagnose mindestens eine Halbierung der Titerhöhe bei 42,1 % der seropositiven Studienteilnehmer. 57,9 % fielen sogar unter die Nachweisgrenze[1][58]. Auch eine polnische Studie zeigte einen Abfall der Titerhöhe bei allen seropositiven Studienteilnehmern nach Ablauf von drei Monaten[4]. Eine retrospektive Analyse der Seroprävalenz von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 aus Wuhan, China, zeigte ebenfalls generelle Abfälle der Titerhöhe proportional zur vergangenen Zeit. Bei 7,6 % der Studienteilnehmer fielen die Antikörpertiter nach Ablauf von drei Monaten unter die Nachweisgrenze[40][20][30][15]. Weitere Studien zum zeitlichen Verlauf von Antikörpertitern und Antikörperzerfall zeigten ebenfalls sinkende Titer, zum Teil mit Abfall unter die Nachweisgrenze und somit Serokonversion[43][24]. In einer Studie, in der der Zerfall von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 untersucht wurde, wurde eine mittlere Halbwertszeit von IgG von 36 Tagen angegeben[25].

Die Serokonversion in IgG beginnt etwa 7-10 Tage nach Symptombeginn und erreicht nach etwa 49 Tagen einen Höhepunkt. Nach diesem Peak sinken die Titer in der Regel ab, da die antikörperproduzierenden Plasmazellen eher kurzlebig sind. Ein frühzeitiger Titerabfall sei aber weniger von Belang als ein stabiles Niveau an Antikörpertitern und somit das Vorliegen langlebiger Plasmazellen, die diese erzeugen. Neutralisierende Antikörper, die eine virale Rezeptorbindungsdomäne auf dem Spike-Protein erkennen und eine ACE-II-Rezeptorbindung veranlassen und dadurch eine virale Membranfusion verhindern, seien der Weg zur Immunität. Die humorale Immunantwort sei letztlich für die Clearance zytopathischer Viren und damit für die Prävention einer Reinfektion wichtig[17][56][54].

Diese Verlaufskontrolle war zum einen interessant, um den zeitlichen Verlauf zu erforschen, und zum anderen für den Studienteilnehmer selbst in Bezug auf die Inanspruchnahme einer Impfung trotz einer stattgehabten Infektion. Sollte hier ein ausreichend hoher Titer festgestellt

werden, kann möglicherweise auf eine Impfung verzichtet werden. Bei niedrigen oder nicht mehr nachweisbaren Werten kann dann dennoch eine Impfung empfohlen werden.

Wie sich die Antikörpertiter bei Genesenen im Vergleich zu geimpften Menschen verhalten werden, sollte in weiteren Prävalenzstudien erforscht werden.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Serologische Antikörpertests zur Einschätzung des SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens sind ein gutes Instrument und bieten einen deutlichen Zugewinn bei der Diagnostik unerkannt abgelaufener Infektionen. Die Seroprävalenz war in unseren Daten – ebenso wie in den meisten einschlägigen Arbeiten – insgesamt niedrig. Das Krankenhauspersonal war im Vergleich mit Einwohnerquerschnittsstudien nicht häufiger betroffen. Dies scheint ein klarer Hinweis auf funktionierende Präventionsmaßnahmen in Form von viruziden Desinfektionsmitteln, Quarantänemaßnahmen, Einhaltung sog. AHA-Regeln, Maskenpflicht, Kontaktreduzierung und ausreichenden Testverfahren im privaten und im klinischen Alltag zu sein.

Infektionsdiagnostik mittels Nasopharyngealabstrich und anschließender PCR-Testung kann stark untersucherabhängig sein und z.B. falsch negative Ergebnisse liefern. Die Beschreibung der Dunkelziffer ist insgesamt nicht einheitlich definiert und liefert deshalb häufig nicht vergleichbare Ergebnisse.

Die Erforschung des Symptomkomplexes der Covid-19-Erkrankung zeigt international nahezu einheitliche Beschreibungen.

Die Bestimmung serologischer Antikörper gegen SARS-CoV-2 stellt neben der PCR-Diagnostik eine relativ zuverlässige Analysemethode dar, ist aber für die Früherkennung einer Infektion und Beurteilung der Infektiosität eines Individuums unbrauchbar. Seroprävalenzstudien lassen derzeit noch keine verlässliche Aussage bezüglich einer möglichen Immunität oder Dauer einer quantitativen Schutzwelle gegen eine Infektion zu. Es sollten weitere Seroprävalenzstudien durchgeführt werden, um die Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf, zum einen nach überstandener Infektion und zum anderen nach erfolgter Impfung zu beurteilen. Weitere Seroprävalenztestungen können Hinweise auf die Notwendigkeit von Boosterungen nach Genesung und nach Immunisierung geben.

6 LITERATURNACHWEISE

1. Akinbami LJ, Vuong N, Petersen LR, Sami S, Patel A, Lukacs SL, Mackey L, Grohskopf LA, Shehu A, Atas J (2020) SARS-CoV-2 Seroprevalence among Healthcare, First Response, and Public Safety Personnel, Detroit Metropolitan Area, Michigan, USA, May–June 2020. *Emerg Infect Dis* 26:2863
2. AR F, S P (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282:1–23
3. AS R, S H, A M, A JF, K A, H N, L G, AC S, L H, B M, G M, J O, E A, C H, S B, S B, E P, R S, H T, M H, M P, P N, S H, C T (2020) SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun* 11:
4. B K, K J, J B, E S, M M, K D-F (2021) Prevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 among healthcare workers in a tertiary pediatric hospital in Poland. *PLoS One* 16:
5. Backhaus Nico Dragano I, Boege F, Göbels K, Hermsen D, Lübke N, Timm Studienverantwortliche J, Buzo K, Conte A, Fischer I, Humbert T, Lottritz A, Müller L, Özgüc D, Karschnia M, Kessler P, Schulze-Bosse K, Stiegler H, Vogelsberg E-M, Wadenpol J, von der Lieth D, Hussmann T, Schülpen T, Uhr B, Backhaus I, Dragano N, Göbels Landeshauptstadt Düsseldorf Gesundheitsamt K, Timm J Autorinnen und Autoren des Berichts Team Feuerwehr (Studienablauf, Durchführungsverantwortung und-organisation der Feuerwehr, Zuständigkeit Diagnosezentrum Mitsubishi-Electric-Halle).
6. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, Patel S V., Iachan R, Lim T, Lee A, Moyse D, Havers FP, Harding L, Fry AM, Hall AJ, Martin K, Biel M, Deng Y, Meyer WA, Mathur M, Kyle T, Gundlapalli A V., Thornburg NJ, Petersen LR, Edens C (2021) Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020. *JAMA Intern Med* 181:450–460
7. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, Lai C, Weissberg Z, Saavedra-Walker R, Tedrow J, Tversky D, Bogan A, Kupiec T, Eichner D, Gupta R, Ioannidis J, Bhattacharya J (2020) COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *Int J Epidemiol*
8. Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Dragon AC, Gussarow D, Vogel A, Krettek U, Gödecke N, Yilmaz M, Kraft ARM, Hoepfer MM, Pink I, Schmidt JJ, Li Y, Welte T, Maecker-Kolhoff B, Martens J, Berger MM, Lobenwein C, Stankov M V., Cornberg M, David S, Behrens GMN, Witzke O, Blasczyk R, Eiz-Vesper B (2021) COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity* 54:340
9. Brant-Zawadzki M, Fridman D, Robinson PA, Zahn M, Chau C, German R, Breit M, Bock JR, Hara J (2020) SARS-CoV-2 antibody prevalence in health care workers: Preliminary report of a single center study. *PLoS One* 15:
10. Brant-Zawadzki M, Fridman D, Robinson PA, Zahn M, Chau C, German R, Breit M, Burke E, Bock JR, Hara J (2021) Prevalence and Longevity of SARS-CoV-2 Antibodies Among Health Care Workers. *Open forum Infect Dis* 8:ofab015
11. C R, M S, P S, G B, G F, C W, T Z, V T, C J, W G, M S, C D, P V, K Z, S Z, R W, M H (2020) Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 382:970–971
12. Carfi A, Bernabei R, Landi F (2020) Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc* 324:603–605
13. Des Bundes G Seroepidemiologische Studie zur Verbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung an besonders betroffenen Orten in Deutschland-Studienprotokoll von

CORONA-MONITORING lokal.

14. E A, EK B, T C, EB H, AB K, S M-S, A M, RA N, Á O, D P (2020) Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill* 25:
15. Ebinger JE, Botwin GJ, Albert CM, Alotaibi M, Arditi M, Berg AH, Binek A, Botting P, Fert-Bober J, Figueiredo JC, Grein JD, Hasan W, Henglin M, Hussain SK, Jain M, Joung S, Karin M, Kim EH, Li D, Liu Y, Luong E, McGovern DPB, Merchant A, Merin N, Miles PB, Minissian M, Nguyen TT, Raedschelders K, Rashid MA, Riera CE, Riggs R V, Sharma S, Sternbach S, Sun N, Tourtellotte WG, Eyk JE Van, Sobhani K, Braun JG, Cheng S (2021) Original research: Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in healthcare workers: a cross-sectional study. *BMJ Open* 11:e043584
16. Groß U (2009) *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
17. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, Arnthorsson AO, Helgason D, Bjarnadottir K, Ingvarsson RF, Thorsteinsdottir B, Kristjansdottir S, Birgisdottir K, Kristinsdottir AM, Sigurdsson MI, Arnadottir GA, Ivarsdottir E V., Andresdottir M, Jonsson F, Agustsdottir AB, Berglund J, Eiriksdottir B, Fridriksdottir R, Gardarsdottir EE, Gottfredsson M, Gretarsdottir OS, Gudmundsdottir S, Gudmundsson KR, Gunnarsdottir TR, Gylfason A, Helgason A, Jensson BO, Jonasdottir A, Jonsson H, Kristjansson T, Kristinsson KG, Magnusdottir DN, Magnusson OT, Olafsdottir LB, Rognavaldsson S, le Roux L, Sigmundsdottir G, Sigurdsson A, Sveinbjornsson G, Sveinsdottir KE, Sveinsdottir M, Thorarensen EA, Thorbjornsson B, Thordardottir M, Saemundsdottir J, Kristjansson SH, Josefsdottir KS, Masson G, Georgsson G, Kristjansson M, Moller A, Palsson R, Gudnason T, Thorsteinsdottir U, Jonsdottir I, Sulem P, Stefansson K (2020) Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*
18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan K Sen, Wang DY, Yan Y (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil Med Res* 7:11
19. Gustine JN, Jones D (2021) Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 191:4–17
20. H L, NC W, M Y, S B, JL T, TG C, J van S, X Z, CD L, PJM B, MJ van G, RW S, AB W, IA W (2020) Cross-Neutralization of a SARS-CoV-2 Antibody to a Functionally Conserved Site Is Mediated by Avidity. *Immunity* 53:1272-1280.e5
21. Hawkins SFC, Guest PC (2017) *Multiplex analyses using real-time quantitative PCR*. Humana Press Inc. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896761/>
22. Hoebel J, Grabka MM, Schröder C, Haller S, Neuhauser H, Wachtler B, Schaade L, Liebig S, Hövener C, Zinn S (2021) Socioeconomic position and SARS-CoV-2 infections: seroepidemiological findings from a German nationwide dynamic cohort. *medRxiv* 2021.06.21.21259001
23. Horn F (2009) *Biochemie des Menschen, 4. Auflage*. Das Lehrbu edition. Gerorg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
24. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, Ferbas KG, Tobin NH, Aldrovandi GM, Yang OO (2020) Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* 383:1085–1087
25. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, Ferbas KG, Tobin NH, Aldrovandi GM, Yang OO (2020) Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* 383:1085–1087
26. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, Knudsen AD, Christensen CE, Fogh K, Norsk JB, Andersen O, Fischer TK, Jensen CAJ,

- Larsen M, Torp-Pedersen C, Rungby J, Ditlev SB, Hageman I, Møgelvang R, Hother CE, Gybel-Brask M, Sørensen E, Harrithøj L, Folke F, Sten C, Benfield T, Nielsen SD, Ullum H (2020) Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 20:1401–1408
27. J G (2020) The paramount importance of serological surveys of SARS-CoV-2 infection and immunity. *Eur J Epidemiol* 35:331–333
 28. J K, B W, S D, OE A, A K, M J, S C, B R, S E, M L, A K, U D, O W, A H (2020) SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol* 128:
 29. Jiang X-L, Wang G-L, Zhao X-N, Yan F-H, Yao L, Kou Z-Q, Ji S-X, Zhang X-L, Li C-B, Duan L-J, Li Y, Zhang Y-W, Duan Q, Wang T-C, Li E-T, Wei X, Wang Q-Y, Wang X-F, Sun W-Y, Gao Y-W, Kang D-M, Zhang J-Y, Ma M-J (2021) Lasting antibody and T cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients three months after infection. *Nat Commun* 12:
 30. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, Yu J, Shan S, Zhou B, Song S, Tang X, Yu J, Lan J, Yuan J, Wang H, Zhao J, Zhang S, Wang Y, Shi X, Liu L, Zhao J, Wang X, Zhang Z, Zhang L (2020) Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 584:115–119
 31. K O, L O, Y S-A, T W, L S-R, G P, Y S, I P, Y C, Y K, V I, R L, V G, M T O, E S, E S, L K-B, R B, S R, R Y, A B-C, R D, Y R, E M, Z L, L S F, Y L (2020) Multi-center nationwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative subpopulation. *EClinicalMedicine* 29:
 32. Karadag E (2020) Increase in COVID-19 cases and case-fatality and case-recovery rates in Europe: A cross-temporal meta-analysis. *J Med Virol* 92:1511–1517
 33. Kataria Y, Cole M, Duffy E, Cena K de la, Schechter-Perkins EM, Bouton TC, Werler MM, Pierre C, Ragan EJ, Weber SE, Jacobson KR, Andry C (2021) Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies and risk factors in health care workers at an academic medical center in Boston, Massachusetts. *Sci Rep* 11:9694
 34. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, Kim SH (2020) Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 26:948.e1-948.e3
 35. Kucirka LM, Lauer SA, 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* 173:262–267
 36. L E, C S, J C, I M A, J M T, I S, J G, J M S, B P (1995) Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 380:197–211
 37. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, Gautret P, Raoult D (2020) Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39:1059–1061
 38. 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 Reports* 2021 111 11:1–11
 39. Lidström AK, Sund F, Albinsson B, Lindbäck J, Westman G (2020) Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden. *Ups J Med Sci* 1–6
 40. Liu J, Guo J, Xu Q, Cai G, Chen D, Shen Y (2020) Detection of IgG antibody during the follow-up in patients with COVID-19 infection. *Crit Care* 24:
 41. M H, H K-W, S S, N K, T H, S E, T S S, G H, N H W, A N, M A M, C D, S P (2020) SARS-

- CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271-280.e8
42. Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, Low N, Cevik M (2021) Towards an accurate and systematic characterisation of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 21:e163
 43. Moncunill G, Mayor A, Santano R, Jiménez A, Vidal M, Tortajada M, 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 MJ, Moreno J, Mitchell RA, Ortega N, Pey N, Puyol L, Ribes M, Rosell N, Figueroa-Romero A, Sotomayor P, Torres S, Williams S, Barroso S, Vilella A, Trilla A, Varela P, Dobaño C, Garcia-Basteiro AL (2021) SARS-CoV-2 Seroprevalence and Antibody Kinetics Among Health Care Workers in a Spanish Hospital After 3 Months of Follow-up. *J Infect Dis* 223:62
 44. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, Davidson KW (2020) Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc* 324:893–895
 45. Oran DP, Topol EJ (2020) Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 173:362–367
 46. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Guzzetta G, Trentini F, Marziano V, Toso C, Piatti A, Piccarreta R, Melegaro A, Andreassi A, Gramegna M, Ajelli M, Merler S (2021) Seroprevalence of and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers During the Early COVID-19 Pandemic in Italy. *JAMA Netw Open* 4:e2115699
 47. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Sanmartín JL, Fernández-García A, Cruz I, Fernández de Larrea N, Molina M, Rodríguez-Cabrera F, Martín M, Merino-Amador P, León Paniagua J, Muñoz-Montalvo JF, Blanco F, Yotti R, Gutiérrez Fernández R, Mezcuca Navarro S, Muñoz-Montalvo JF, Salinero Hernández M, Sanmartín JL, Cuenca-Estrella M, León Paniagua J, Fernández-Navarro P, Avellón A, Fedele G, Oteo Iglesias J, Pérez Olmeda MT, Fernandez Martinez ME, Rodríguez-Cabrera FD, Hernán MA, Padrones Fernández S, Rumbao Aguirre JM, Navarro Marí JM, Palop Borrás B, Pérez Jiménez AB, Rodríguez-Iglesias M, Calvo Gascón AM, Lou Alcaine ML, Donate Suárez I, Suárez Álvarez O, Rodríguez Pérez M, Cases Sanchís M, Villafáfila Gomila CJ, Carbo Saladrigas L, Hurtado Fernández A, Oliver A, Castro Feliciano E, González Quintana MN, Barrasa Fernández JM, Hernández Betancor MA, Hernández Febles M, Martín Martín L, López López LM, Ugarte Miota T, De Benito Población I, Celada Pérez MS, Vallés Fernández MN, Maté Enríquez T, Villa Arranz M, Domínguez-Gil González M, Fernández-Natal I, Megías Lobón G, Muñoz Bellido JL, Ciruela P, Mas i Casals A, Doladé Botías M, Marcos Maeso MA, Pérez del Campo D, Félix de Castro A, Limón Ramírez R, Elías Retamosa MF, Rubio González M, Blanco Lobeiras MS, Fuentes Losada A, Aguilera A, Bou G, Caro Y, Marauri N, Soria Blanco LM, del Cura González I, Hernández Pascual M, Alonso Fernández R, Cabrera Castro N, Tomás Lizcano A, Ramírez Almagro C, Segovia Hernández M, Ascunce Elizaga N, Ederra Sanz M, Ezpeleta Baquedano C, Bustinduy Bascaran A, Iglesias Tamayo S, Elorduy Otazua L, Benarroch Benarroch R, Lopera Flores J, Vázquez de la Villa A (2020) Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 396:535–544
 48. Rodriguez A, Arrizabalaga-Asenjo M, Fernandez-Baca V, Lainez MP, Nakeeb Z Al, Garcia JD, Payeras A (2021) Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibody among healthcare workers in a university hospital in Mallorca, Spain, during the first wave of the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis* 105:482
 49. S S, A W, G P, AS A, SA L, H B, D DR, D P, S S, K M, S Y, I AV, O K, S H, KM P-B, D T, D P, L G, F C, I E, N V, B M, A F, L K, I G (2020) Seroprevalence of anti-SARS-CoV-

- 2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* (London, England) 396:313–319
50. Schmidt J (2021) PCR-Nachweis von SARS-CoV-2: Wie zuverlässig sind Alternativen zum Nasopharynxabstrich? *Hno-Nachrichten* 51:15
 51. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R (2020) COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 24:91–98
 52. Sood N, Simon P, Ebner P, Eichner D, Reynolds J, Bendavid E, Bhattacharya J (2020) Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA - J Am Med Assoc* 323:2425–2427
 53. Sotgiu G, Barassi A, Miozzo M, Saderi L, Piana A, Orfeo N, Colosio C, Felisati G, Davì M, Gerli AG, Centanni S (2020) SARS-CoV-2 specific serological pattern in healthcare workers of an Italian COVID-19 forefront hospital. *BMC Pulm Med* 20:
 54. Spellberg B, Nielsen TB, Casadevall A (2021) Antibodies, Immunity, and COVID-19. *JAMA Intern Med* 181:460–462
 55. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge ML, Vermeersch P, Heylen L (2020) Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA - J Am Med Assoc* 324:195–197
 56. Stephens DS, McElrath MJ (2020) COVID-19 and the Path to Immunity. *Jama* 30322:19–21
 57. Streeck H, Schulte B, Kümmerer BM, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, Bartok E, Dolscheid R, Berger M, Wessendorf L, Eschbach-Bludau M, Kellings A, Schwaiger A, Coenen M, Hoffmann P, Stoffel-Wagner B, Nöthen MM, Eis-Hübinger AM, Exner M, Schmithausen RM, Schmid M, Hartmann G (2020) Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *medRxiv* 2020.05.04.20090076
 58. Stubblefield WB, Talbot HK, Feldstein LR, Tenforde MW, Rasheed MAU, Mills L, Lester SN, Freeman B, Thornburg NJ, Jones ID, Ward MJ, Lindsell CJ, Baughman A, Halasa N, Grijalva CG, Rice TW, Patel MM, Self WH (2020) 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* 9–10
 59. Sule WF, Oluwayelu DO (2020) Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J* 35:121
 60. Systeminformation D Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Elecsys Anti-SARS-CoV-2.
 61. Tanne JH (2020) Covid-19: US cases are greatly underestimated, seroprevalence studies suggest. *BMJ* 370:m2988
 62. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D (2020) Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 96:753–758
 63. Varona JF, Madurga R, Peñalver F, Abarca E, Almirall C, Cruz M, Ramos E, Vázquez JMC (2021) Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in over 6000 healthcare workers in Spain. *Int J Epidemiol* 50:400–409
 64. W S, N H, C B, M B, R Q, M L, C T-L, H M, D R, F S, KB W, M Y, JL B (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26:681–687
 65. Weiss SR, Navas-Martin S (2005) Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69:635–664
 66. YA M (2020) Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 42:3–11

67. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=D7F09FED6C295F3621F79271A27822E9.internet101?nn=13490888#doc13776792bodyText8
68. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-8. URL: <https://www.who.int/news-room/detail/28-01-2020-who-china-leaders->
69. RKI - Infektionskrankheiten A-Z - SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=C419815EE629A55F720E65559D273AB3.internet072?nn=2386228
70. Situation Report-71 HIGHLIGHTS. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general->
71. Corona-Karte für Deutschland: Aktuelle Zahlen | ZEIT ONLINE. URL: <https://www.zeit.de/wissen/corona-karte-deutschland-aktuelle-zahlen-landkreise>
72. Statistiken und Zahlen zur Corona-Pandemie 2019-2021 | Statista. URL: <https://de.statista.com/themen/6018/corona/>
73. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>
74. Tracking SARS-CoV-2 variants. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
75. Mortality Analyses - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
76. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText7
77. RKI - GBE-Glossar - I. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html;jsessionid=DA0ED6A88BAF03187327E82A6EEF4EA2.internet081?cms_lv2=3686288#acc2412960
78. RKI - GBE-Glossar - I. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html?cms_lv2=3686288
79. COVID-19 Dashboard Kreis Coesfeld (Desktop). URL: <https://kvc.maps.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/8068760a36e4405dbbd727eae7ffd12d>
80. Corona-Tests bei Westfleisch in Coesfeld: Erste Reihe jetzt abgeschlossen. URL: <https://www.ruhrnachrichten.de/nordkirchen/corona-tests-bei-westfleisch-in-coesfeld-erste-reihe-jetzt-abgeschlossen-1521289.html>
81. Die Christophorus-Kliniken sind 2006 als ein Zusammenschluss lokaler Krankenhäuser entstanden. URL: <https://www.christophorus-kliniken.de/ueber-uns/wir-ueber-uns-2/>
82. Elecsys Anti-SARS-CoV-2-S. URL: <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/tests-parameter/elecsys-anti-sars-cov-2-s/>
83. RKI - CORONA-MONITORING lokal - Corona-Monitoring lokal. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/cml-studie/Factsheet_Kupferzell.html

84. RKI - CORONA-MONITORING lokal - Corona-Monitoring lokal. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/cml-studie/Factsheet_Bad_Feilnbach.html
85. (2020) The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5:536–544

7 DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Lutz Freiherr von Müller für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Weiterhin danke ich Ihm für die stets gute Betreuung bei der Arbeit sowie für die Geduld bei der Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. rer. nat. Meike Holz und Herrn Stefan Volmer für die Hilfe bei der Erstellung und technischen Auswertung der Fragebögen.

Außerdem vielen Dank an alle freiwilligen Teilnehmern der vorliegenden Studie.

7. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

8 ANHANG

8.1 Übersichtstabelle

	Alle	Anteil	Ak pos	Anteil AK	Ak neg	p-value	PCR pos	PCR neg	p-value	Prävalenz/Gruppe
	n	%	n	%	n		n	n		%
Summe	2179	100%	47	2,16%	2132	0,6242	31	564	0,0001	
Beruf										
Pflege	1082	49,66%	23	1,06%	1059	1	12	312	0,0009	2,13%
Arzt	260	11,93%	9	0,41%	251	0,1663	10	80	0,0001	3,46%
Service (mit PK)	446	20,47%	10	0,46%	436	0,4167	7	105	0,0007	2,24%
Service (ohne PK)	317	14,55%	4	0,18%	313	0,4167	2	44	0,1379	1,26%
keine Angabe	74	3,40%	1	0,05%	73	1	0	23	1	1,35%
Disziplin										
Innere	366	16,80%	16	0,73%	350	0,0045	9	137	0,0001	4,37%
Chirurgie	188	8,63%	4	0,18%	184	1	5	41	0,0004	2,13%
Gynäkologie	121	5,55%	0	0%	121	0,0001	0	8	1	0%
Kinder	217	9,96%	0	0%	217	0,0001	0	12	1	0%
Anästhesie	50	2,29%	0	0%	50	0,6250	0	9	1	0%
Neurologie	82	3,76%	3	0,14%	79	0,259	3	18	0,0029	3,66%
Psychiatrie	139	6,83%	0	0%	139	0,0707	0	30	1	0%
Altenpflege	181	8,31%	6	0,28%	175	0,2775	5	122	0,0001	3,31%
Labor	20	0,92%	0	0%	20	1	0	5	1	0
Reinigungsdienst	49	2,25%	1	0,05%	48	1	0	11	1	2,04%
Technik	31	1,42%	1	0,05%	30	0,4937	1	16	0,2169	3,23%
Verwaltung	133	6,10%	4	0,18%	129	0,5288	2	17	0,0288	3,01%
Sonstige	527	24,19%	11	0,50%	516	1	0	115	0,4065	2,09%
keine Angabe	75	3,44%	1	0,05%	74	1	6	23	0,0001	1,33%

	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value	PCR pos alle	PCR neg alle	p-value	Prävalenz/Gruppe
	n	%	n	%	n		n	n		%
Geschlecht										
weiblich	1813	83,20%	34	1,56%	1779	0,0497	22	457	0,0001	1,88%
männlich	364	16,70%	13	0,60%	351	0,0029	9	105	0,0001	3,57%
keine Angabe	2	0,09%	0	0%	2	1	0	2	1	0%
Alter										
30 jünger	427	19,60%	15	0,69%	412	0,04	8	130	0,0005	3,51%
30-39	409	18,77%	6	0,28	403	0,3482	8	117	0,0002	1,47%
40-49	438	20,10%	4	0,18%	434	0,0433	5	107	0,0191	0,91%
50-59	663	30,43%	17	0,78%	646	0,4232	7	159	0,0072	2,56%
60-69	192	8,81%	4	0,18%	188	1	2	42	0,1283	2,08%
70 älter	18	0,83%	0	0%	18	1	0	0	1	0%
keine Angabe	32	1,47%	1	0,05%	31	0,5048	1	9	0,1338	3,13%
Arbeitsstunden										
10 weniger	244	11,20%	3	0,14%	241	0,4789	2	44	0,1379	1,23%
20 weniger	442	20,28%	12	0,55%	430	0,3608	6	124	0,0086	2,71%
30 weniger	417	19,14%	8	0,37%	409	0,8519	7	104	0,0007	1,92%
Vollzeit	838	38,46%	22	1,01%	816	0,2884	13	233	0,0001	2,63%
keine Angabe	238	10,92%	2	0,09%	236	0,1612	3	59	0,056	0,84%

	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value	PCR pos alle	PCR neg alle	p-value	Prävalenz/Gruppe
	n	%	n	%	n		n	n		%
Einschätzung										
ja	42	1,93%	14	0,64%	28	0,0001	21	8	0,0001	33,33%
wahrscheinlich	146	6,70%	10	0,46%	136	0,0008	8	40	0,0001	6,85%
eher nicht	893	40,98%	8	0,37%	885	0,0005	0	223	0,0674	0,90%
nein	420	19,27%	2	0,09%	418	0,0046	1	88	1	0,48%
keine Angabe	66	3,03%	1	0,05%	65	1	0	23	1	1,52%
weiß nicht	612	28,09%	12	0,55%	600	0,8697	1	182	0,5111	1,96%
Gesund										
ja	1038	47,64%	12	0,55%	1026	0,0028	6	194	0,0584	1,16%
nein	1017	46,67%	30	1,38%	987	0,0182	22	337	0,0001	2,95%
weiß nicht	124	5,69%	5	0,23%	119	0,1871	3	33	0,0136	4,03%
Krank										
ja	512	23,50%	21	0,96%	491	0,0014	16	194	0,0001	4,10%
nein	1620	74,35%	20	0,92%	1600	0,0001	11	360	0,0129	1,23%
weiß nicht	11	0,50%	0	0%	11	1	0	2	1	0%
keine Angabe	36	1,65%	6	0,28%	30	0,0001	4	8	0,0001	16,67%
Krank gefühlt										
ja	389	17,85%	10	0,46%	379	0,5625	9	125	0,0001	2,57%
nein	1711	78,52%	31	1,42%	1680	0,0463	18	415	0,0001	1,81%
weiß nicht	65	2,98%	5	0,23%	60	0,0118	3	19	0,0033	7,69%
keine Angabe	14	0,64%	1	0,05%	13	0,2638	1	5	0,0825	

	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value	PCR pos alle	PCR neg alle	p-value	Prävalenz/Gruppe
	n	%	n	%	n		n	n		%
Risikogebiet										
ja	155	7,11%	3	0,14%	152	1	4	37	0,0024	1,94%
keine Angabe	17	0,78%	4	0,18%	13	0,0004	3	5	0,0001	23,53%
nein	1999	91,74%	40	1,84%	1959	0,1041	24	522	0,0001	2%
weiß nicht	8	0,37%	0	0%	8	1	0	0	1	0%
SARS-CoV-2 Abstrich										
positiv	31	1,42%	21	0,96%	10	0,0001	31	0	0,0001	67,74%
negativ	564	25,88%	11	0,50%	553	0,8663	0	564	0,0001	1,95%
nicht getestet	1584	72,69%	15	0,69%	1569	0,0001	0	0	1	0,95%
Erkrankt										
Krankheitssymptome	668	30,66%	33	1,51%	635	0,0001	28	231	0,0001	4,94%
keine	1511	69,34%	14	0,64%	1497	0,0001	3	333	0,6139	0,93%
Krankheitstage			7,8		6,3					
Einschränkungen ja	34	1,56%	8	0,37%	26	0,0001	9	11	0,0001	23,53%
Einschränkungen	657	30,15%	33	1,51%	624	0,0001	22	553	0,0001	5,02%
keine Angabe	1488	68,29%	6	0,28%	1482	0,0001	0	0	1	0,40%

	Alle	Anteil Alle	Ak pos	Anteil AK pos/Alle	Ak neg	p-value	PCR pos alle	PCR neg alle	p-value	Prävalenz/Gruppe
	n	%	n	%	n		n	n		%
Symptome	668	30,66%	33	1,51%	635	0,0001	31	231	0,0001	4,94%
Fieber	252	11,56%	21	0,96%	231	0,0001	18	89	0,0001	8,33%
Gliederschmerzen	349	16,02%	20	0,92%	329	0,0001	18	126	0,0001	5,73%
Schnupfen	394	18,08%	14	0,64%	380	0,0524	10	127	0,0001	3,55%
Halsschmerzen	463	21,25%	21	0,96%	442	0,0004	18	157	0,0001	4,54%
Kopfschmerzen	407	18,68%	19	0,87%	388	0,0004	19	134	0,0001	4,67%
Geschmackstörungen	108	4,96%	22	1,01%	86	0,0001	18	33	0,0001	20,37%
Riechstörungen	97	4,45%	19	0,87%	78	0,0001	16	25	0,0001	19,59%
Durchfall	144	6,61%	8	0,37%	136	0,0104	7	54	0,0001	5,56%
Abgeschlagenheit	464	21,29%	23	1,06%	441	0,0001	21	151	0,0001	4,96%
Kurzatmigkeit	194	8,90%	13	0,60%	181	0,0001	12	63	0,0001	6,70%
Husten	383	17,58%	24	1,10%	359	0,0001	19	132	0,0001	6,27%
Fortbestehende	4	0,18%	2	0,09%	2	0,0027	4	0	0,0001	50%
Vermutlich										
Mitarbeiter	29	1,33%	4	0,18%	25	0,003	4	12	0,0001	13,79%
Patient	91	4,18%	10	0,46%	81	0,0001	16	39	0,0001	10,99%
Privat	260	11,93%	13	0,60%	247	0,0024	3	70	0,083	5%
keine Angabe	1799	82,56%	20	0,92%	1779	0,0001	8	110	0,0002	1,11%

		AK pos PCR pos	AK pos PCR neg	p-value	AK neg PCR pos	AK pos keine PCR	AK neg PCR neg	AK neg keine PCR
		n	n		n	n	n	n
Summe	2179	21	11	1	10	15	553	1569
Beruf								
Pflege	1082	10	5	1	2	8	307	750
Arzt	260	8	0	0,0292	2	1	80	169
Service (mit	446	2	5	0,0318	5	3	100	331
Service (ohne	317	1	0	1	1	3	44	268
keine Angabe	74	0	1	0,3438	0	0	22	51
Disziplin								
Innere	366	7	2	0,4414	2	7	135	213
Chirurgie	188	4	0	0,272	1	0	41	142
Gynäkologie	121	0	0	1	0	0	8	113
Kinder	217	0	0	1	0	0	12	205
Anästhesie	50	0	0	1	0	0	9	41
Neurologie	82	2	1	1	1	0	17	61
Psychiatrie	139	0	0	1	0	0	30	109
Altenpflege	181	3	2	1	2	1	120	53
Labor	20	0	0	1	0	0	5	15
Reinigungsdienst	49	0	0	1	0	1	11	37
Technik	31	0	0	1	1	1	16	13
Verwaltung	133	2	1	1	0	1	16	113
Sonstige	3	4	0,1967	3	4	111	402	3
keine Angabe	0	1	0,3438	0	0	22	52	0

		AK pos PCR pos	AK pos PCR neg	p-value	AK neg PCR pos	AK pos keine PCR	AK neg PCR neg	AK neg keine PCR
		n	n		n	n	n	n
Geschlecht								
weiblich	1813	14	8	1	8	12	449	1322
männlich	364	7	3	1	2	3	102	247
keine Angabe	2	0	0	1	0	0	2	0
Alter								
30 jünger	427	6	2	0,6808	2	7	128	282
30-39	409	4	2	1	4	0	115	284
40-49	438	3	0	0,5343	2	1	107	325
50-59	663	5	5	0,2515	2	7	154	490
60-69	192	2	2	0,5932	0	0	40	148
70 älter	18	0	0	1	0	0	0	18
keine Angabe	32	1	0	1	0	0	9	22
Arbeitsstunden								
10 weniger	244	2	0	0,5343	3	1	44	197
20 weniger	442	3	6	0,035	2	3	118	309
30 weniger	417	5	1	0,6367	0	2	103	304
Vollzeit	838	10	4	0,712	3	8	229	584
keine Angabe	238	1	0	1	2	1	59	175

		AK pos PCR pos	AK pos PCR neg	p-value	AK neg PCR pos	AK pos keine PCR	AK neg PCR neg	AK neg keine PCR
		n	n		n	n	n	n
Einschätzung								
ja	42	2	0	0,5343	3	1	44	197
wahrscheinlich	146	3	6	0,035	2	3	118	309
eher nicht	893	5	1	0,6367	0	2	103	304
nein	420	10	4	0,712	3	8	229	584
keine Angabe	66	1	0	1	2	1	59	175
weiß nicht	612							
Gesund		14	0	0,0004	7	0	8	13
ja	1038	5	2	1	3	3	38	95
nein	1017	0	4	0,0092	0	4	219	666
weiß nicht	124	1	0	1	0	1	88	330
Krank		0	1	0,3438	0	0	22	43
ja	512	1	4	0,0367	0	7	178	422
nein	1620							
weiß nicht	11	1	4	0,0367	5	7	190	831
keine Angabe	36	17	6	0,2134	5	7	331	651
Krank gefühlt		3	1	1	0	1	32	87
ja	389							
nein	1711	12	4	0,4578	4	5	190	297
weiß nicht	65	5	6	0,1228	6	9	354	1240

		AK pos PCR pos	AK pos PCR neg	p-value	AK neg PCR pos	AK pos keine PCR	AK neg PCR neg	AK neg keine PCR
		n	n		n	n	n	n
Risikogebiet								
ja	155	3	0	0,5343	1	0	37	114
keine Angabe	17	3	1	1	0	0	4	9
nein	1999	15	10	0,3741	9	15	512	1438
weiß nicht	8	0	0	1	0	0	0	8
SARS-CoV-2 Abstrich								
positiv	31	21	0	0,0001	10	0	0	0
negativ	564	0	11	0,0001	0	0	553	0
nicht getestet	1584	0	0	1	0	15	0	1569
Erkrankt								
Krankheitssymptome	668	21	8	0,0333	10	5	222	405
keine	1511	0	3	0,0333	0	10	331	1164
Krankheitstage								
Einschränkungen ja	34	7	1	0,0237	2	0	10	14
Einschränkungen nein	657	14	10	0,2093	8	15	543	389
keine Angabe	1488	0	0	1	0	0	0	1166

		AK pos PCR pos	AK pos PCR neg	p-value	AK neg PCR pos	AK pos keine PCR	AK neg PCR neg	AK neg keine PCR
		n	n		n	n	n	n
Symptome	668	21	8	0,0333	10	5	331	405
Fieber	252	16	2	0,0028	2	3	87	142
Gliederschmerzen	349	14	5	0,2826	4	1	121	204
Schnupfen	394	7	5	0,7026	3	2	122	255
Halsschmerzen	463	12	6	1	6	3	151	285
Kopfschmerzen	407	13	5	0,4651	6	1	129	253
Geschmackstörungen	108	15	4	0,0721	8	3	29	54
Riechstörungen	97	13	3	0,1351	3	3	22	53
Durchfall	144	5	3	1	2	0	51	83
Abgeschlagenheit	464	14	6	0,7026	7	3	145	289
Kurzatmigkeit	194	9	4	1	3	0	59	119
Husten	383	15	6	0,4424	8	3	126	229
Fortbestehende Geruchstörungen	4	3	0	0,5343	1	0	0	1
Vermutlich angesteckt bei								
Mitarbeiter	29	3	0	0,5343	1	1	12	12
Patient	91	9	1	0,1058	7	0	39	35
Privat	260	7	4	1	1	2	66	180
keine Angabe	1799	2	6	0,0099	1	12	436	1342