

Q-Fieber als Berufsrisiko – eine Seroprävalenzstudie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Karola Michaela Künzer

geboren am 25. Juli 1972 in Dresden

Gutachter

1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. Tanja Groten, Jena
2. Prof. Dr. med. habil. Mathias W. Pletz, Jena
3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. Dimitrios Frangoulidis, München

Tag der öffentlichen Verteidigung: 4. Dezember 2017

in Gedenken
meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Eigene Abkürzungen	VII
Physikalische und mathematische Einheiten.....	VIII
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung	3
2.1 Erkrankung beim Menschen.....	3
2.1.1 Chronisches Q-Fieber	3
2.1.2 Komplikationen in der Schwangerschaft	4
2.1.3 Therapie	5
2.1.4 Meldepflicht	6
2.2 Die Entdeckung des Erregers	6
2.3 Taxonomie von <i>Coxiella burnetii</i>	7
2.4 Biologie des Erregers	8
2.5 Diagnostik	10
2.6 Epidemiologie.....	12
3 Fragestellungen.....	16
3.1 Haben Personen mit berufsbedingt intensivem Tierkontakt ein erhöhtes Risiko einer <i>Coxiella burnetii</i> -Infektion?	16
3.2 Gibt es berufsbedingt ein erhöhtes Risiko einer <i>Coxiella burnetii</i> -Infektion für in der Geburtshilfe Tätige?	16
3.3 Wie unterscheiden sich die Seroprävalenzen zwischen den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen?	16
3.4 Ändert sich die Seroprävalenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Berufsjahre?	17
3.5 Besteht bei der Berufsgruppe der Schäfer ein unterschiedlich hohes Infektionsrisiko in Bezug auf verschiedene Thüringer Regionen?	17

4	Methodik	18
4.1	Stichprobenbeschreibung – Probanden- und Kontrollgruppen	18
4.2	Untersuchungsmaterialien, Studiendesign und Datenerhebung	19
4.3	Erhebungsinstrumente und Analyse der eingesetzten Tests	22
4.3.1	Standardisiertes Interview	22
4.3.2	Serologische Testverfahren.....	22
4.4	Merkmale der Kontrollgruppe	27
4.5	Auswertungsverfahren für die vorliegende Dissertation	27
5	Ergebnisse	28
5.1	Berufsassoziertes Risiko bei Personen mit intensivem Tierkontakt im Vergleich zur Kontrollgruppe	28
5.2	Seroprävalenz bei in der Geburtshilfe Tätigen	29
5.3	Wie unterscheiden sich die Seroprävalenzen in den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen voneinander?	30
5.4	Abhängigkeit der Seroprävalenz von der Anzahl der Berufsjahre bei Schäfern und Tierärzten.....	32
5.5	Abhängigkeit des Infektionsrisikos bei Schäfern von der Tätigkeit in den verschiedenen Regionen Thüringens.....	33
6	Diskussion	34
6.1	Stellenwert eines geeigneten Testverfahrens	34
6.2	Verlässlichkeit des verwendeten Panbio-ELISA.....	35
6.3	Erhöhtes Risiko für Personen mit berufsbedingt intensivem Tierkontakt für eine Infektion mit <i>Coxiella burnetii</i>	37
6.3.1	Seroprävalenz bei Schäfern	37
6.3.2	Seroprävalenz bei Tierärzten	38
6.3.3	Seroprävalenz bei Rinderhaltern	40
6.3.4	Seroprävalenz bei Behördenmitarbeitern	41
6.3.5	Konsequenzen aus der berufsbedingt erhöhten Infektionsgefahr ..	42

6.4	Erhöhtes Risiko für Geburtshelfer?	44
6.4.1	Auflagen in der Geburtshilfe	46
6.5	Vergleich der Seroprävalenzen zwischen den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen.....	47
6.6	Infektionsrisiko abhängig von der Anzahl der Berufsjahre bei Schäfern und Tierärzten	47
6.7	Unterscheidet sich das Berufsrisiko für Schäfer in den vier Thüringer Regionen?.....	49
6.8	Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie	49
7	Schlussfolgerungen	51
8	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	53
9	Anhang	64
9.1	Tabellenverzeichnis.....	64
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	64
9.3	Einverständniserklärungen.....	65
9.4	Fragebögen.....	68
9.5	Übersichtstabellen der Probandengruppen	70
9.5.1	Schäfer	70
9.5.2	Tierärzte	72
9.5.3	Rinderhalter	74
9.5.4	Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden	75
9.5.5	In der Geburtshilfe Tätige	75
	Ehrenwörtliche Erklärung	78
	Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

Eigene Abkürzungen

AK	Antikörper
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
AVMA	American Veterinary Medical Association
BEP® III	Behring ELISA Prozessor III
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie
CMR-Impfstoff	Chloroform-Methanol-Rest-Impfstoff
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
GTPase	Guanosintriphosphatase
HRP	horseradish peroxidase=Meerrettichperoxidase
IBM SPSS Statistics	Statistical Package for Social Sciences der Firma International Business Machines Corporation
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
iIFT/IFA	indirekter Immunfluoreszenztest
KBR	Komplement-Bindungs-Reaktion
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektions- prävention des Robert Koch-Institutes
m	männlich
MA	Mitarbeiter
Max	maximal
Min	Minimal
MW	Mittelwert

Panbio-ELISA	Q-Fieber IgG-ELISA der Firma Standard Diagnostics
PBS	Phosphat-NaCl-Puffer
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PG	Probandengruppe
Ph 1	Phase 1, entspricht dem vollständigen Lipopolysaccharid
Ph 2	Phase 2, entspricht dem verkürzten Lipopolysaccharid
pH-Wert	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
TMB	Tetramethylbenzidin
TSN	Deutsches Tierseuchennachrichtensystem
T-Zelle	T (Thymus)-Lymphozyt
UKJ	Universitätsklinikum Jena
Virion/ Serion-ELISA	Q-Fieber IgG 1-ELISA der Firma Virion/Serion
w	weiblich
♀	weiblich

Physikalische und mathematische Einheiten

nm	Nanometer, 10^{-9} Meter, Wellenlänge
μm	Mikrometer, 10^{-6} Meter
μl	Mikroliter, 10^{-6} Liter
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
%	Prozent
x	Multiplikationszeichen

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die weltweit größte Seroprävalenzstudie für Q-Fieber bei ausgesuchten Berufsgruppen und Blutspendern dar. Im Vorfeld wurde speziell für diese Fragestellung das hier angewandte Testverfahren evaluiert.

Bei den Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt wurde eine deutlich erhöhte Seroprävalenz von 70% nachgewiesen. Die hierdurch gezeigte hohe Rate an zurückliegenden Infektionen belegt, dass die Bedeutung von *Coxiella burnetii* unterschätzt wird. Das Risiko für bestimmte Berufsgruppen, an Q-Fieber zu erkranken, ist demnach deutlich höher einzustufen als bisher angenommen. Dieses signifikant erhöhte Berufsrisiko gilt besonders für Schäfer, Rinderhalter und Tierärzte. Für Schäfer und Tierärzte zeigen die Daten, dass die Infektion bei einem Großteil bereits in den ersten fünf Jahren der Berufstätigkeit erfolgt. Ein hohes Berufsrisiko konnte im Rahmen dieser Studie erstmalig auch für Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden nachgewiesen werden.

Obwohl Schafe als Infektionsquelle in drei Viertel aller humanen Q-Fieber-Ausbrüche in Deutschland nachgewiesen wurden und Rindern als Infektionsquelle eher eine untergeordnete Bedeutung zukommt, konnten wir für beide Berufsgruppen, Schäfer wie Rinderhalter, identisch hohe Seroprävalenzen nachweisen. Dieses Ergebnis widerspricht der Hypothese unterschiedlicher Virulenzen von schaf- und rinderassoziierten *Coxiella burnetii*-Stämmen für den Menschen. Vielmehr unterstützt es die Vermutung, dass die unterschiedlichen Haltungsformen von Rind und Schaf das unterschiedlich hohe Risikopotential für größere Ausbrüche in der Allgemeinbevölkerung bedingen.

Aufgrund des nachgewiesenen hohen Berufsrisikos für Personen der betroffenen hochgefährdeten Berufsgruppen ist es wichtig und sinnvoll, verbindliche diagnostische Richtlinien zu erstellen, um vor allem die Gefahren eines chronischen Verlaufes mit hoher Mortalität so weit wie möglich zu reduzieren. Dies gilt insbesondere für Personen, bei denen als sekundäre Risikofaktoren geltende zusätzliche Vorerkrankungen bestehen. Auch der Entwicklung neuer sicherer und wirksamer Impfstoffe kommt deshalb eine entscheidende Bedeutung zu. Die Daten für die Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden zeigen, dass auch Berufsgruppen, die nur sporadisch oder indirekt mit diesen Tierbeständen in Kontakt kommen, berücksichtigt werden sollten.

Im Gegensatz dazu zeigte sich keine erhöhte Seroprävalenz bei Personen, die in der Geburtshilfe tätig sind. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer älteren bulgarischen Studie aus dem Jahr 1977. Möglicherweise erklärt sich die hohe Seroprävalenz in dieser frühen Studie durch den häufigen Tierkontakt einer überwiegend landwirtschaftlich geprägten Gesellschaft im Bulgarien der 70er Jahre. Unsere Ergebnisse geben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für in der Geburtshilfe Tätige, sich mit dem Q-Fieber-Erreger zu infizieren. Daher sollten auch die aktuellen Hygienevorschriften in den ärztlichen Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes und der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) bei Verdacht auf Q-Fieber-infizierte Schwangere miteinander harmonisiert und an die aktuelle Datenlage angepasst werden.

2 Einleitung

2.1 Erkrankung beim Menschen

Das Q-Fieber ist eine weltweit bis auf Neuseeland auftretende Zoonose (Raoult et al. 2005), die in jüngster Zeit durch große Ausbrüche Bedeutung erlangt hat.

Bei gesunden Personen verläuft der überwiegende Teil der Infektionen (bei circa 60% aller Infizierten) asymptomatisch. Bei 40% der Infizierten kommt es zu einem akuten Krankheitsverlauf (Maurin und Raoult 1999). Dieser beginnt beim Menschen nach einer Inkubationszeit von 7 bis 30 Tagen (Marrie et al. 1988). Die Inkubationszeit ist dabei abhängig von der Inokulationsdosis, eine starke Exposition verkürzt die Inkubationszeit (Benenson und Tigertt 1956, Brooke et al. 2013). Das akute Q-Fieber verläuft in der Mehrzahl der Fälle grippeähnlich als fieberhafte Erkrankung mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit. Insbesondere werden starke retroorbitale Kopfschmerzen beschrieben (Dyer 1938). Pneumonie und granulomatöse Hepatitis können als mögliche akute Komplikationen auftreten (Raoult et al. 2005). Die Mehrzahl der akut Erkrankten leidet unter einem Erschöpfungssyndrom von 6 bis 12 Monaten, in bis zu 20% manifestiert sich ein Chronique Fatigue-Syndrom (Morroy et al. 2016).

2.1.1 Chronisches Q-Fieber

Vorerkrankungen und die „Intaktheit“ der (T-) Zell-vermittelten Immunität der Infizierten sind entscheidend für die Schwere akuter Infektionen und die Entwicklung einer chronischen Verlaufsform (Raoult und Marrie 1995). Besonders gefährdet für eine Chronifizierung scheinen Patienten mit Kardiovaskulopathien oder Operationen an Herzklappen und Gefäßen, Patienten mit nichthämatologischen Malignomen, Patienten höheren Alters, mit renaler Insuffizienz sowie Immunsupprimierte zu sein (Fenollar et al. 2006, Kampschreur et al. 2012).

Bei 1% bis 5% aller Infizierten, sowohl asymptomatischer als auch symptomatischer Ausprägung, entwickelt sich ein chronisches Q-Fieber (Maurin und Raoult 1999, Parker et al. 2006, Tissot-Dupont und Raoult 2008). Ein chronischer Verlauf manifestiert sich zumeist als Endokarditis oder Vaskulitis mit hoher Mortalität (Fenollar et al. 2001, Tissot-Dupont und Raoult 2008, Broos et al. 2015). Eine Besonderheit bei pädiatrischen Patienten ist die Manifestation einer rekurrenden multifokalen

Osteomyelitis als chronischer Verlaufsform (Maltezou und Raoult 2002, Francis et al. 2016).

2.1.2 Komplikationen in der Schwangerschaft

Über den Verlauf von Infektionen mit *Coxiella burnetii* in der Schwangerschaft finden sich in der Literatur diskrepante Ergebnisse. Das Bakterium *Coxiella burnetii* weist einen starken Tropismus zu Trophoblasten auf (Ben Amara et al. 2010). Über die Infektion der Placenta erklärt man sich das maternofetale Risiko. Die Gefahr eines fatalen Schwangerschaftsverlaufes scheint umso größer, je früher eine Schwangere sich infiziert. So werden im ersten Trimenon Placentitis mit nachfolgendem Abort, intrauteriner Fruchttod und im weiteren Schwangerschaftsverlauf gehäufte Frühgeburten beschrieben (Raoult et al. 2002, Million et al. 2014). Es wurde keine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen bei nach Q Fieber Infektion geborenen Kindern beobachtet, (Friedland et al. 1994, Kaplan et al. 1995, Million et al. 2014). Zusätzlich wurde für die betroffenen Schwangeren ein erhöhtes Risiko für einen chronischen Verlauf beschrieben (Raoult et al. 2002, Carcopino et al. 2009). Die Behandlung mit einer Langzeit-Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Therapie scheint das Risiko einer Placenta-Infektion, intrauterinem Fruchttod und eines chronischen Verlaufes bei der Mutter zu reduzieren (Carcopino et al. 2009). In einer großen niederländischen Studie ergab sich dagegen kein sicherer Hinweis auf eine besondere Gefährdung für Schwangere (de Lange et al. 2015), auch bei den im Rahmen der deutschen Ausbrüche in Soest und Jena mit *Coxiella burnetii* infizierten Schwangeren konnte keine Assoziation zwischen einer Coxiellen-Infektion und Schwangerschaftskomplikationen beobachtet werden (Boden et al. 2012).

Indirekte Nachweise von Infektionen beim Feten wurden bisher nur sporadisch durch IgM-Nachweise im Nabelschnurblut publiziert (Fiset et al. 1975, Kaplan et al. 1995).

Frauen mit akuter Q-Fieber-Infektion wird vom Stillen abgeraten, unabhängig, ob sie prophylaktisch behandelt wurden oder nicht, da *C. burnetii* in die Muttermilch übertreten kann und Trimethoprim-Sulfamethoxazol als bakteriostatisch wirksames Antibiotikum möglicherweise die Ausscheidung von Bakterien in die Muttermilch nicht vollständig verhindern kann (RKI 2012).

Aufgrund der nachgewiesenen Kumulation von Coxiellen in Geburtsprodukten (Syrucsek et al. 1958, Raoult et al. 1990) stellt die Behandlung und Betreuung Schwangerer mit *Coxiella burnetii*-Infektion auch im Hinblick auf das Risiko einer

Übertragung auf das geburtshilflich betreuende Personal eine relevante Frage dar. Diese wurde bisher nur in einer bulgarischen Studie aus dem Jahre 1977 untersucht. Dabei fand sich ein erhöhtes Risiko für diese Berufsgruppe (Ganchev et al. 1977). Weiterhin existiert eine eindrückliche Fallbeschreibung aus Südfrankreich. Diese schildert die Q-Fieber-Erkrankung eines Geburtshelfers, welcher sich perinatal infizierte und eine schwere Pneumonie entwickelte. Es erfolgte eine erfolgreiche Behandlung mit Doxycyclin (Stein und Raoult 1998).

2.1.3 Therapie

Das akute Q-Fieber wird über 2 bis 3 Wochen mit Doxycyclin behandelt, eine Kombination mit Clarithromycin oder einem Fluorchinolon der Gruppe 3 oder 4 ist möglich (RKI 2012). Die antimikrobielle Behandlung mit Doxycyclin vermindert das Risiko einer Hospitalisation (Dijkstra et al. 2011).

Für Personen, die aufgrund bestimmter Vorerkrankungen ein hohes Risiko für einen chronischen Verlauf aufweisen, gelten besondere Therapieempfehlungen im Sinne einer langfristig vorbeugenden Therapie. So erhalten Patienten mit Herzklappenprothesen oder Herzvitien eine Kombinationstherapie aus Doxycyclin und Hydroxychloroquin für die Dauer von 12 Monaten (Raoult et al. 2002, RKI 2012). Die adäquate antibiotische Behandlung kann den chronischen Verlauf mit Entwicklung einer Endokarditis verhindern (Million et al. 2013, Million und Raoult 2015). Eine Langzeitbehandlung mit Doxycyclin über 24 Wochen bei einem Chronique Fatigue-Syndrom scheint im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Effekt zu haben, wogegen Kognitive Verhaltenstherapie über 24 Wochen die Symptome eines Chronique Fatigue-Syndroms effektiv verbessert (Keijmel et al. 2017).

Schwangeren wird eine Kombinationstherapie aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol für die Dauer der Schwangerschaft empfohlen, wobei eine Substitution mit Folsäure zur Reduktion von Nebenwirkungen gegeben werden sollte. Doxycyclin ist bei Schwangeren ab der 16. SSW kontraindiziert, da es zu irreversiblen Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekten und reversibler Hemmung des Knochenwachstums führen kann. Darüber hinaus findet sich in der Literatur ein Einzelfallbericht über eine Therapie mit Azithromycin in der Schwangerschaft (Cerar et al. 2009).

Nach Beendigung der Schwangerschaft sollten die Frauen auf eine chronische Infektion getestet werden. Bei Vorliegen einer chronischen Infektion wird die

anschließende Behandlung mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin wie bei Patienten mit Herzklappenanomalien, für die Dauer eines Jahres, empfohlen (Raoult et al. 2002).

2.1.4 Meldepflicht

Der direkte (Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion) oder indirekte (Antikörperbestimmung) Nachweis von *Coxiella burnetii* als Hinweis auf eine akute Infektion ist nach § 7 Absatz 1 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in Deutschland namentlich meldepflichtig. Die Meldungen müssen dem Gesundheitsamt spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis vorliegen (RKI 2012).

2.2 Die Entdeckung des Erregers

Die Erstbeschreibung der akuten Erkrankung beim Menschen erfolgte 1937 durch den Australier Edward Holbrook Derrick. Neun Arbeiter eines Schlachthofes in Brisbane, Queensland, Australien, erkrankten 1935 an einem rätselhaften fieberhaften Infekt mit Kopfschmerzen, Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Gliederschmerzen. Derrick bezeichnete die Erkrankung als Q-Fieber, wobei Q für query (= unerklärlich, rätselhaft) stand, da die Patienten sowohl negative Blutkulturen für die damals bekannten Erreger als auch fehlende Antikörper gegen zahlreiche endemische Krankheitserreger wie Influenza, Typhus, Paratyphus, Rückfallfieber, Leptospirose sowie auch einige andere Tierkrankheiten und Zoonosen aufwiesen (Derrick 1937). Durch Übertragung des Blutes infizierter Patienten auf Meerschweinchen zeigten diese Q-Fieber-Symptome. Der Erreger konnte zunächst über mehrere Meerschweinchen-Generationen übertragen, jedoch nicht kultiviert oder sichtbar gemacht werden. Frank Macfarlane Burnet im Walter and Eliza Hall-Institute in Melbourne gelang es, mit infizierter Meerschweinchenleber-Emulsion Mäuse zu infizieren und den rätselhaften Erreger in deren Milzgewebe sichtbar zu machen. Mikroskopisch zeigten sich unter Haematoxylin-Eosin-Färbung zellkerngroße ovale intracelluläre Einschlusskörper mit feiner granulierter Struktur. Sie glichen cytoplasmatischen Mikrokolonien ähnlich dem „Psittacosis virus“ (heute als *Chlamydia psittaci* bekannt, zu damaliger Zeit den Rickettsien zugeordnet). Weitere Färbungen nach Giménez zeigten Unterschiede zu dem vermuteten Erreger. Die Organismen erschienen blau, jedoch deutlich blasser gefärbt als die Rickettsien, in einigen Abstrichen färbten sie sich rosarot. (Burnet und Freeman 1983).

Zeitgleich zu den australischen Forschungen im Jahr 1935 wurde in Hamilton, Montana, USA, bei Feldforschungen über das Rocky-Mountain-Fleckfieber (Rocky

Mountain spotted fever) ein unbekannter Erreger aus Zecken am Nine Mile Creek isoliert, welcher sowohl bakterielle als auch virale Eigenschaften aufzuweisen schien (Davis und Cox 1938).

Rolla Eugene Dyer, Direktor des National Institute of Health (NIH) in Washington, ein anerkannter Wissenschaftler auf dem Gebiet der Rickettsienforschung, wurde 1938 von Frank Macfarlane Burnet aus Australien kontaktiert. Dieser sandte ihm mit dem Q-Fieber-Erreger infizierte Mäusemilzen, die Dyer über mehrere Meerschweinchen passagierte. Sechs Wochen später führte er gemeinsam mit Herald R. Cox im Public Health Service Labor in Hamilton über mehrere Tage intensive Laborarbeiten mit Meerschweinchen, Gewebekulturen und Hühnereiern durch, welche mit dem neu entdeckten Erreger des Nine Mile Creek infiziert waren. 10 Tage nach seiner Rückkehr nach Washington erkrankte „Person X“ (so in Dyers Publikation benannt) mit den von Edward Holbrook Derrick in Australien beschriebenen Symptomen (retrobulbären Schmerzen, gefolgt von Abgeschlagenheit, Fieber und Nachtschweiß) einer Q-Fieber-Infektion. Da der Kontakt zu den mit Q-Fieber infizierten Meerschweinchen seines eigenen Labors 6 Wochen bis zu dem Erkrankungsbeginn betrug, lag die Vermutung nahe, „X“ habe sich mit dem Nine-Mile-Erreger in Hamilton infiziert. Dyer konnte sowohl die Immunität der Meerschweinchen, welche die Infektion mit dem Erreger aus dem Nine Mile Creek, als auch der Meerschweinchen, die die Infektion mit dem australischen Q-Fieber-Erreger überstanden hatten, gegen den Erreger von „X“ nachweisen. Er vermutete daraufhin die Übereinstimmung zwischen dem „Nine Mile“- und dem Q-Fieber-Erreger (Dyer 1938).

Ein chronischer Verlauf wurde erstmals 1959 in einem britischen Fallbericht beschrieben. Ein Patient erkrankte nach einem 6 monatigen symptomfreien Intervall nach Q-Fieber-Pneumonie an einer Endokarditis mit tödlichem Ausgang. Das Bakterium „*Rickettsia burnetii*“ (damalige Bezeichnung des Q-Fieber-Erregers) konnte serologisch mittels Komplement-Bindungs-Test und histologisch in dem Aortenklappengewebe des Patienten nachgewiesen werden (Andrews und Marmion 1959).

2.3 Taxonomie von *Coxiella burnetii*

Da der Erreger sich ähnlich aber nicht exakt wie Rickettsien verhielt, wurde er zunächst der Ordnung der *Rickettsiales* zugewiesen. Die australische Forschergruppe bezeichnete ihn als *Rickettsia burnetii* (nach Frank Macfarlane Burnet) und die US-

amerikanische Forschergruppe als *Rickettsia diaphorica* (in Anlehnung an die Filtrierfähigkeit des Erregers). Zu Ehren der beiden Forschergruppen wurde der Name später nach Herald Cox und Frank Macfarlane Burnet mit einer neuen Gattung „*Coxiella*“ und der Spezies „*burnetii*“ benannt (Philip 1948).

Neuere molekularbiologische Verfahren, speziell die Anwendung der 16S rRNA-Sequenzierung von *C. burnetii*, zeigten eine engere Verwandtschaft mit der Ordnung der Legionellen als mit der Ordnung der Rickettsien. Darauf erfolgte eine Reklassifizierung zum Stamm der *Proteobacteria*, in die Klasse der *Gammaproteobacteria*, Ordnung *Legionellales*, Familie der *Coxiellaceae* (Weisburg et al. 1989).

2.4 Biologie des Erregers

Coxiella burnetii ist ein gramnegatives Stäbchen von pleomorpher coccoider Gestalt mit einer Länge von 0,4-1,0 µm und einer Breite von 0,2-0,4 µm. Es galt zunächst als obligat intrazellulärer Erreger, der sich in natürlicher Umgebung in zirka 12-20 Stunden in seiner Anzahl verdoppelt (Zamboni et al. 2001). Das Genom des Bakteriums besteht aus 2.0 bis 2.2 Millionen Basenpaaren (Beare et al. 2009).

Es existieren zwei Formen des Erregers, welche sich in ihrer Größe und Infektiosität unterscheiden und einen komplexen biphasischen Entwicklungszyklus durchlaufen (McCaul und Williams 1981).

Nach Eindringen in den Wirtsorganismus wird der Erreger als sogenannte Small Cell Variante (SCV) von Makrophagen phagozytiert und es kommt zur Verschmelzung mit Lysosomen (Abb.1). Im entstandenen Phagolysosom überlebt *Coxiella burnetii* im sauren Milieu und senkt den pH-Wert aktiv durch verschiedene GTPasen und lysosomale Enzyme bis pH 4.5. Aus der Small Cell-Variante entwickelt sich dort eine große, metabolisch aktive und teilungsfähige Zellvariante, die als Large Cell Variant bezeichnet wird (LCV). Nach mehreren Teilungsphasen bildet sich erneut die SC-Variante, vor allem bei eingeschränktem Nahrungsangebot (Minnick und Raghavan 2012, Boarbi et al. 2016).

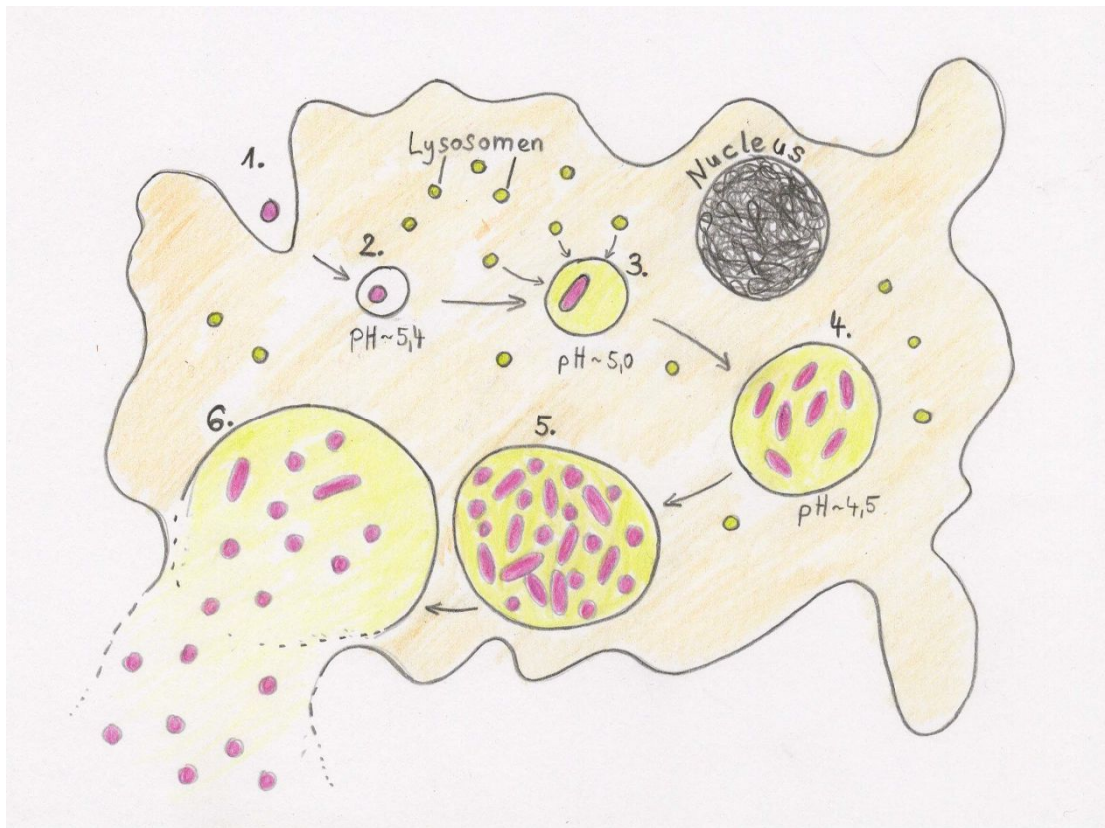


Abb. 1: Schema des intrazellulären Entwicklungszyklus von *Coxiella burnetii*. 1. Aufnahme einer Small Cell Variant (SCV) in eine Wirtszelle (Makrophage). 2. Bildung einer Vacuole. 3. Bildung eines Phagolysosoms durch Verschmelzung mit Lysosomen, Senkung des pH Wertes, Entwicklung der SCV in eine Large Cell Variant (LCV). 4. Vermehrung der LCV, aktive pH Wert-Senkung durch *Coxiella burnetii*. 5. Erneut Bildung der SCV nach mehreren Teilungsphasen, 6. Zell-Lyse mit Freigabe der SCV. Zeichnung in Anlehnung an (Minnick und Raghavan 2012).

Diese Small Cell Variante ist hochinfektiös. Man schätzt, dass die minimale Infektionsdosis bei weniger als 10 Partikeln liegt (Noah et al. 2002, Tamrakar et al. 2011, Brooke et al. 2013). Aufgrund ihrer außerordentlichen Widerstandskraft können diese sporenartigen Partikel jahrelang im Staub überleben und infektiös bleiben. Der Hauptinfektionsweg bei Menschen verläuft aerogen durch Verdriftung erregerrhaltigen Staubes (Tissot-Dupont et al. 2004) oder Tröpfcheninfektion. Eine Infektion durch den Verzehr erregerrhaltiger Rohmilch oder Rohmilchprodukte wurde nicht bewiesen und wird als wenig wahrscheinlich eingeschätzt (EFSA 2010, Gale et al. 2015).

Eine weitere Besonderheit von *Coxiella burnetii* ist das sich verändernde Lipopolysaccharid-Muster. Das Bakterium bildet zunächst ein vollständiges

Lipopolysaccharid (LPS) aus. Diese Form wird als Phase 1 bezeichnet. Nach einigen Entwicklungszyklen synthetisieren die Erreger ein verkürztes Lipopolysaccharid und weisen eine geringere Virulenz auf. Diese Form wird als Phase 2 bezeichnet (Stoker und Fiset 1956, Hackstadt 1990). In der Frühphase einer Erkrankung werden zunächst Antikörper gegen die Phase 2 des Erregers gebildet. Bei chronischem Q-Fieber hingegen werden vermehrt Antikörper gegen die Phase 1 gebildet. Diesen natürlichen Verlauf macht man sich in der serologischen Diagnostik zunutze. So weist man zur Diagnostik frischer Infektionen IgM- und IgG-Antikörper gegen die Phase 2 des Erregers nach. Ein deutlich erhöhter Antikörpertiter (Verdünnung 1:1024, laut „Dutch Consensus Guideline on Chronic Q Fever Diagnostics“, (Kampschreur et al. 2015) gegen die virulente Form Phase 1 gilt als ein Charakteristikum der chronischen Verlaufsform.

2009 gelang es anhand biochemischer und metabolischer Analysen, die replikative Nische des Erregers – das Phagolysosom- nachzubauen. Die dadurch ermöglichte zellfreie Anzucht des bis dato obligat intrazellulären Bakteriums ermöglicht seitdem die Durchführung aufwendiger genetischer und biochemischer Untersuchungen des Erregers (Omsland et al. 2011).

Aufgrund der geringen Infektionsdosis und aerogenen Übertragung gelten Coxiellen als geeignet für die biologische Kriegsführung. *Coxiella burnetii* ist aufgeführt in der Liste des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC Liste) der humanpathogenen Erreger in der Kategorie B (mittleres Gefahrenpotential) (Atlas 2003, Friesecke et al. 2007). Bei der Operation Desert Storm im ersten Irakkrieg 1990/91 kam es zu 17 Fällen mit Pneumonien, von denen sich letztendlich eine als Q-Fieber-Infektion herausstellte (vermutlich zoonotischen Ursprungs) (Rotz et al. 2002, Oyston und Davies 2011)

2.5 Diagnostik

Der Nachweis einer Q-Fieber-Infektion ist derzeit mit indirekten Antikörper-basierten Nachweisverfahren mehrerer kommerzieller Anbieter (z.B.: Institut Virion-Serion GmbH, Würzburg Deutschland, und Standard Diagnostics, INC., Korea) möglich. Durch die Einführung automatisierbarer Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) wurde die flächendeckende Untersuchung im Routinelabor möglich. Es können auf diese Weise verschiedene Immunglobuline gegen die beiden Phasen 1 und 2 qualitativ und teilweise auch quantitativ nachgewiesen werden.

Als Goldstandard gilt jedoch nach wie vor der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT). Die Durchführung und Beurteilung dieser Methode ist allerdings aufwendig (hohe „Hands-on“ time), benötigt Erfahrung in der Auswertung und zeigt eine relativ hohe Variabilität je nach Untersucher. Daher ist dieser Test Speziallabors vorbehalten.

Für den direkten Erregernachweis wird vor allem die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) eingesetzt. Diese ist in den ersten Erkrankungstagen der frühen Infektion dem Antikörpernachweis überlegen und kann zusätzlich bei Verdacht auf chronische Infektionen zwischen einer abgelaufenen und persistierenden Infektion differenzieren (Boden et al. 2010). Des Weiteren ist die PCR zur Therapiekontrolle nach der Behandlung chronischer Q-Fieber Infektionen hilfreich.

Jüngere Studien propagieren die Messung der T-Zell-Antwort vor allem bei chronischen *Coxiella burnetii*-Infektionen mittels Interferon Releasing Assays. Allerdings steht die endgültige Bewertung dieser Methode noch aus (Frangoulidis und Fischer 2015).

Alle genannten Assays wurden entwickelt, um akute Erkrankungen nachzuweisen. Eine im Vorfeld der vorliegenden Arbeit 2009 durchgeführte Seroprävalenzstudie bei Schäfern erbrachte bei Verwendung des Virion/Serion-ELISA eine für die Infektiosität und Verbreitung des Erregers in Thüringer Schafbeständen sehr niedrige und somit unplausible Durchseuchung der Schäfer mit Q-Fieber. In einer früheren Dissertation der Arbeitsgruppe wurde für den Panbio ELISA der Firma Standard Diagnostics eine deutlich bessere Sensitivität bei vergleichbarer sehr guter Spezifität für die Detektion zurückliegender *C. burnetii*-Infektionen im Gegensatz zum ELISA der Firma Virion/Serion gefunden (Frosinski et al. 2016). Die anschließend durchgeführte Evaluation beider ELISA für zurückliegende Infektionen bei potentiell Mehrfachexponierten wurde bereits in einer Habilitation publiziert (Boden 2017). Daraufhin wurde die Fragestellung des Berufs-bedingten Risikos in der vorliegenden Dissertation wieder aufgenommen und weiter untersucht.

2.6 Epidemiologie

Durch die Etablierung der diagnostischen Verfahren konnten zunehmend Erkenntnisse über Verbreitung und Übertragungswege des rätselhaften zoonotischen Erregers *Coxiella burnetii* gewonnen werden. Aus der Vielzahl von Wirten ergeben sich komplexe epidemiologische Muster, die nicht immer einfach zu deuten sind. Es wurde dazu folgendes zweistufiges Übertragungsmodell entwickelt (Abb. 2).

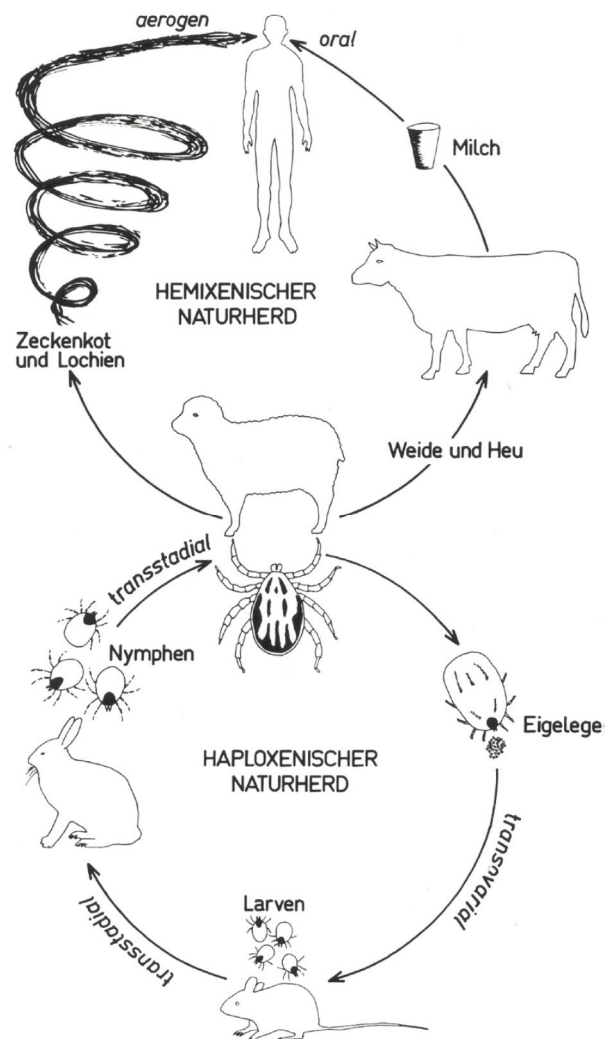


Abb. 2: Übertragungsmodell für *Coxiella burnetii* (Rehacek et al. 1977)

Coxiella burnetii wurde bereits bei einer Vielzahl von Säugetieren, darunter auch heimischen Wildtieren, Vögeln und Insekten bis hin zu Reptilien nachgewiesen. Auch in mehr als 40 Zeckenarten gelang der Nachweis. Die Bedeutung der Zecken als Vektor wird aktuell kontrovers diskutiert.

Bei den meisten humanen Infektionen gilt der Kontakt mit frei gehaltenen Haustieren (vor allem Schafen, Ziegen aber auch Rindern) als Infektionsquelle. Die aerogene Übertragung gilt aufgrund der außerordentlich niedrigen Infektionsdosis von weniger als 10 Erregern (Tigertt et al. 1961, Noah et al. 2002) als Hauptübertragungsweg. Ausscheidungen von Urin, Fäkalien, Milch und Geburtsprodukten der Nutztiere enthalten hohe Konzentrationen an Coxiellen, die in getrocknetem Zustand in ihrer sporenähnlichen Variante leicht vom Wind verweht werden können (Maurin und Raoult 1999, Tissot-Dupont et al. 2004, Jensen et al. 2007, Welsh et al. 1958). Auf diese Weise gelangen die Erreger aerogen zum Menschen. Bei diesem Übertragungsweg ist eine humane Infektion auch ohne Tierkontakt möglich (Wallensten et al. 2010, Boden et al. 2014).

Auch der im Schaffell befindliche Zeckenkot, der ebenfalls eine hohe Erregermenge aufweist, kann für die aerogene Übertragung auf den Menschen ursächlich sein (Kimmig 2010). Dem oralen Übertragungsweg durch Milch und Milchprodukte dürfte insgesamt keine entscheidende Bedeutung zukommen (Rodolakis 2009, Gale et al. 2015), nicht zuletzt wegen des überwiegenden Konsums pasteurisierter Milch in Deutschland.

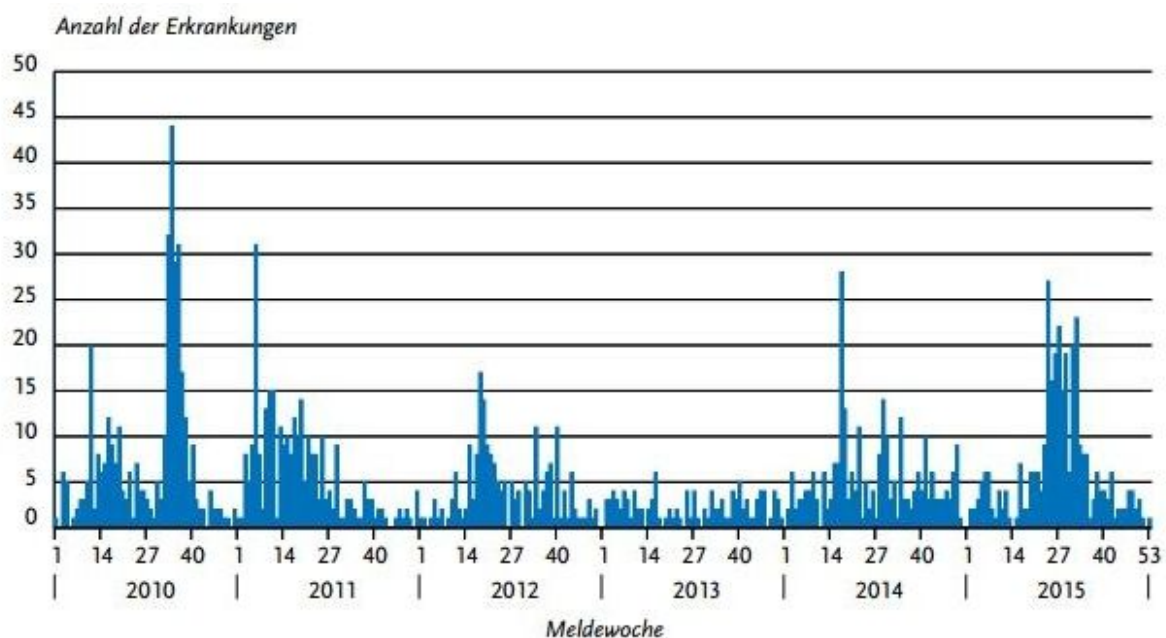


Abb. 3: Übermittelte Q-Fieber-Erkrankungen nach Meldewoche, Deutschland, 2010 bis 2015 (aus: Robert-Koch-Institut, 2016, Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015)

Zur Durchseuchung von Schafherden in Deutschland sind wenige Daten bekannt. Die bislang gefundenen Seroprävalenzraten schwanken zwischen 1% bis 53% (Lange und Klaus 1992, Sting et al. 2004, Hilbert et al. 2012, Runge et al. 2012). Trotz klinisch meistens inapparent verlaufender Infektionen kommen bei infizierten Schafen und Ziegen vermehrt Aborte vor. Bei Kühen wurden Infertilität und ein niedriges Geburtsgewicht der Kälber beschrieben (Maurin und Raoult 1999).

Verlässliche Daten zur Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung und auch von besonders gefährdeten Berufsgruppen liegen in Deutschland bisher nicht vor. Diese wären jedoch wünschenswert, um die Relevanz des Q-Fiebers für die Bevölkerung und vor allem als Berufserkrankung abschätzen zu können. Die serologische Untersuchung auf Coxiellen gehört nicht zur Routinediagnostik, obwohl aktuelle Daten des CAPNETZ (Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie) darauf hinweisen, dass *Coxiella burnetii* mit einer Inzidenz von mindestens 3.5% an atypischen Pneumonien in der deutschen Bevölkerung beteiligt ist, was wiederum auch Studienergebnissen aus Israel und Japan entspricht (Lieberman et al. 1995, Takahashi et al. 2004, Schack et al. 2014). Deutschlandweit wurden in den letzten 10 Jahren von 2007 bis 2016 insgesamt 3137 Q-Fieber-Erkrankungsfälle gemeldet, entsprechend einer jährlichen Inzidenz von 0.11 bis 0.61 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohnern (RKI 2017). Die an das Robert Koch-Institut in Deutschland gemeldeten Daten bilden die akuten und chronischen Q-Fieberfälle ab, bei denen eine Coxiellen-Infektion in Betracht gezogen wird. Die tatsächliche Inzidenz liegt vermutlich deutlich höher. Bisher vorliegende Daten zum Geschlechterverhältnis zeigen ein Überwiegen der männlichen Patienten, das Robert Koch-Institut präsentiert ein Verhältnis von 0.5 männlichen Erkrankten/100.000 Einwohnern zu 0.3 weiblichen Erkrankten/ 100.000 Einwohnern (RKI 2016). Französische Daten finden eine 2.45-fach erhöhte Seroprävalenz bei männlichen Erkrankten (Raoult et al. 2005). Bei dem größten deutschen Ausbruch 2005 in Jena betrug das Geschlechterverhältnis 1:0.9 mit leichtem Überwiegen der männlichen Patienten (Boden et al. 2014).

Weltweit sind alle größeren humanen Q-Fieberausbrüche mit Geburten von Schafen und Ziegen assoziiert. In Deutschland werden drei Viertel aller Q-Fieber-Ausbrüche bei Menschen ursächlich mit Geburten von Schafen in Verbindung gebracht. Die bisher größte bekannte Q-Fieber-Epidemie ereignete sich von 2007 bis 2010 in den Niederlanden mit mehr als 4000 gemeldeten Erkrankungen (Delsing et al. 2010, van

der Hoek et al. 2010). Der Ausbruch stand in zeitlichem Zusammenhang mit einer Welle von Aborten bei Milchziegenfarmen im Süden der Niederlande (Schimmer et al. 2010, Ladbury et al. 2015). Aufgrund des bekannten Trophoblasten-Tropismus der Coxiellen wurde ein ursächlicher Zusammenhang vermutet. Mittels PCR konnten bei den betroffenen Ziegenherden Coxiellen in vaginalen Abstrichen, Placentagewebe und in Fötalgewebe nachgewiesen werden. (Roest et al. 2011, de Bruin et al. 2012). In Deutschland kam es 2003 im nordrhein-westfälischen Soest zu einer Q-Fieber-Epidemie mit 299 gemeldeten Fällen. Ein auf dem Bauernmarkt ausgestelltes trächtiges Mutterschaf gebar am frühen Morgen des Markttages Zwillingsslämmer. Im Nachhinein konnte bei diesem und zwei weiteren der fünf ausgestellten Mutterschafe eine *Coxiella burnetii*-Infektion nachgewiesen werden und wurde damit als Auslöser des Ausbruches identifiziert (Porten et al. 2006). Der bislang größte deutsche Q-Fiebersausbruch ereignete sich im Juni 2005 in Jena. In einem Wohngebiet unweit einer Schafweide kam es zu 331 Krankheitsfällen (Gilsdorf 2006, Gilsdorf et al. 2008).

Die Übertragung von *Coxiella burnetii* von Mensch zu Mensch ist bisher nicht abschließend untersucht. Der bei Schafen beschriebene Plazentatropismus von *Coxiella burnetii* ist auch beim Menschen anzunehmen. Der Erreger konnte in den Geburtsprodukten unkompliziert verlaufender Schwangerschaften sowie in Abortgewebe nachgewiesen werden (Syruczek et al. 1958, Raoult et al. 1990). Es existieren vereinzelte Fallberichte zur Infektion von Geburtshelfern während der Entbindung infizierter Frauen (Raoult und Stein 1994).

Aufgrund der erwähnten epidemiologischen Daten ist es Ziel der vorliegenden Arbeit das Risiko von Personen mit potentiell erhöhtem Risiko für eine *Coxiella burnetii* Infektion, wie Schäfer, Tierärzte, Rinderhalter und Geburtshelfer zu untersuchen.

3 Fragestellungen

3.1 Haben Personen mit berufsbedingt intensivem Tierkontakt ein erhöhtes Risiko einer *Coxiella burnetii*-Infektion?

Hypothese 1: Es wird aufgrund:

- der hohen Durchseuchung der Wiederkäuerbestände mit Q-Fieber
- der geringen Infektionsdosis des Erregers sowie
- seiner hohen Umweltresistenz

eine deutlich erhöhte Seroprävalenz bei den Berufsgruppen mit häufigem Tierkontakt im Vergleich zur Kontrollgruppe vermutet.

3.2 Gibt es berufsbedingt ein erhöhtes Risiko einer *Coxiella burnetii*-Infektion für in der Geburtshilfe Tätige?

Hypothese 2: Aufgrund:

- des starken Trophoblasten-Tropismus
- verbunden mit hohen Bakterienkonzentrationen in Geburtsprodukten
- und des Fallberichtes einer perinatalen Infektion eines Geburtshelfers

wird von einer erhöhten Seroprävalenz dieser Berufsgruppe für *C. burnetii* im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgegangen.

3.3 Wie unterscheiden sich die Seroprävalenzen zwischen den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen?

Hypothese 3: Die meisten und größten Q-Fiebersausbrüche in Deutschland sind Schaf-assoziiert. Entsprechend ihrer Exposition wird vermutet, dass die Seroprävalenz bei den Schäfern am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von den Tierärzten und Rinderzüchtern.

3.4 Ändert sich die Seroprävalenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Berufsjahre?

Hypothese 4: Es wird vermutet, dass die Seroprävalenzen mit zunehmender Anzahl der Berufsjahre steigen, da mit der Zahl der Berufsjahre auch das kumulative Risiko für einen Kontakt mit dem Erreger zunimmt.

3.5 Besteht bei der Berufsgruppe der Schäfer ein unterschiedlich hohes Infektionsrisiko in Bezug auf verschiedene Thüringer Regionen?

Hypothese 5: Aufgrund lokal gehäufte humaner Q-Fieber-Fälle wird ein unterschiedliches berufsbedingtes Risiko angenommen.

4 Methodik

4.1 Stichprobenbeschreibung – Probanden- und Kontrollgruppen

Die Gesamtstichprobe der vorliegenden Arbeit umfasst 250 Probanden und 92 Kontrollpersonen. Die Probanden wurden aus fünf verschiedenen Berufsgruppen rekrutiert. Diese sind detailliert in Tab.1 dargestellt.

Die Stichprobe der **Schäfer** setzte sich aus 8 weiblichen und 69 männlichen Probanden zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug 45.1 Jahre.

Die Stichprobe der **Rinderhalter** bestand aus 4 weiblichen und 10 männlichen Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 51.6 Jahren.

Ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis lag in der Stichprobe der **Tierärzte** mit 35 weiblichen und 39 männlichen Probanden vor, das durchschnittliche Alter betrug 44.5 Jahre.

Die Stichprobe der **Behörde** setzte sich aus 10 behördlich tätigen Tierärzten und 7 nichtärztlichen Mitarbeitern einer veterinärmedizinischen Behörde zusammen. Die Stichprobe der Behördenmitarbeiter bestand aus 13 weiblichen und 4 männlichen Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 46.1 Jahren.

Die Stichprobe der **Geburtshelfer** setzte sich aus Hebammen, Krankenschwestern und Ärzten zusammen und bestand aus 67 weiblichen und einem männlichen Probanden. Das durchschnittliche Alter betrug 44 Jahre.

Die **Kontrollgruppe**, bestehend aus Blutspendern, wies eine Geschlechterverteilung von 22 weiblichen und 70 männlichen Personen auf; bei einem durchschnittlichen Alter von 34.9 Jahren.

Tabelle 1: Allgemeine Merkmale der Stichproben

Stichprobe	Gruppe	n	♀ (%)	Alter in Jahren				
				Min	Max	MW	SD	Median
Schäfer	PG1	77	8 (10%)	19	70	45.1	12.5	47
Rinderhalter	PG1	14	4 (30%)	32	65	51.6	8.4	52
Tierärzte	PG1	74	35 (47%)	24	75	44.9	14.2	44.5
Behörde	PG1	17	13 (77%)	26	56	46.1	7.8	46
Geburtshelfer	PG2	68	67 (99%)	24	64	44.0	10.1	46
Blutspender	KG	92	22 (24%)	18	67	34.9	11.5	32

PG1: Probandengruppe der Berufsgruppen mit häufigem beruflichem Tierkontakt; PG2: Probandengruppe der Geburtshelfer; KG: Kontrollgruppe (Blutspender)

Für die Untersuchungen lagen positive Voten der Ethikkommission des Universitätsklinikum Jena vor (2525-04/09, 4615-11/15). Für alle Studienteilnehmer und Blutspender liegen Einverständniserklärungen vor. Alle Probanden wurden ausführlich über Hintergrund und Ziel der Studie aufgeklärt (Anhang 9.3).

Die vorliegende Untersuchung fand im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zweizeitig geförderten Projektes „Q-Fieber-Netzwerk“ statt. Projektleiter waren Professor Dr. med. Eberhard Straube und Dr. med. Katharina Boden (01 KI 0735, 01 KI 1001C).

4.2 Untersuchungsmaterialien, Studiendesign und Datenerhebung

Das Studiendesign entspricht einer Querschnittstudie. Als Einschlusskriterien galten für die Probandengruppe 1 (PG1) der berufliche Umgang mit Rindern und Schafen und für die Probandengruppe 2 (PG2) die Tätigkeit in der Geburtshilfe. Ausschlusskriterien waren ein Lebensalter unter 18 Jahren sowie ein bekannter Q-Fieber-Ausbruch im Arbeitsumfeld innerhalb der letzten sechs Monate.

Im Rahmen einer Pilotstudie erfolgte von November 2009 bis November 2010 die Untersuchung von Personen mit beruflichem Schaf- oder Rinderkontakt. Die

Datenerhebung und Materialgewinnung fand im Rahmen regionaler Weiterbildungen des „Landesverbandes Thüringer Schafzüchter“ in Moßbach (Ostthüringen), Walschleben (Mittelthüringen), Walldorf (Südthüringen) und Ebeleben (Nordthüringen), bei der Beprobung eines Betriebes im Wartburgkreis (Nordthüringen) und beim Schlachtfest in der Schafzucht „Schäferei Jägerberg“, Jena, statt. Die verschiedenen Regionen wurden nach den vorhandenen Handelsbeziehungen zwischen den einzelnen Schafzüchtern bzw. Schafzuchtbetrieben aufgeteilt (Abb.4).

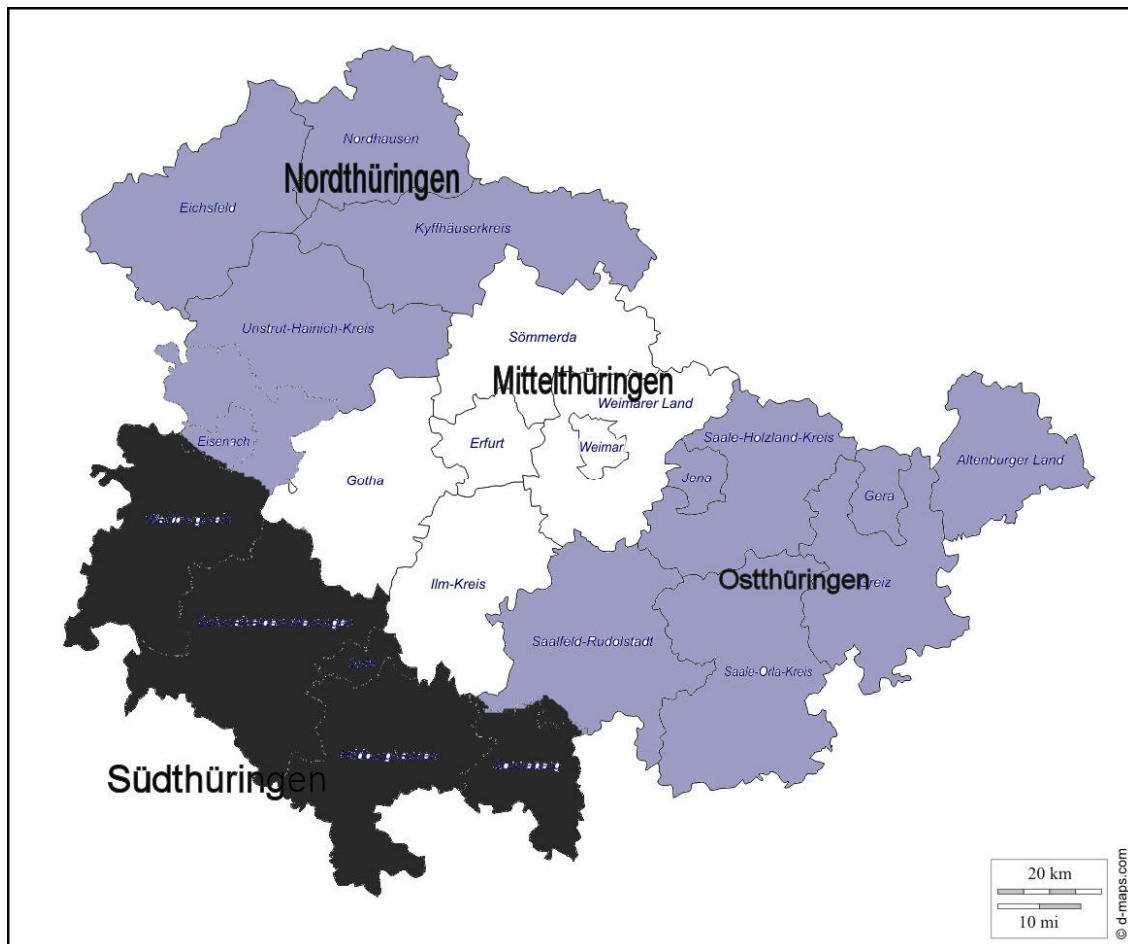


Abb. 4: Einteilung Thüringens in verschiedene geografische Regionen (Persönliche Mitteilung: Dr. med. vet. Udo Moog, Schaf- und Ziegengesundheitsdienst Thüringen, 2015)

Die Akquirierung von in der Rinderhaltung tätigen Personen sowie ersten Tierärzten und Behördenmitarbeitern wurde im Rahmen der 14. Tagung von Tierärzten und Tierhaltern im November 2010 in Erfurt vorgenommen.

Der weitere Studieneinschluss von Tierärzten und Behördenmitarbeitern erfolgte am 21.05.2016 in Jena während einer Weiterbildung der Landestierärztekammer Thüringen, sowie bei einer Weiterbildungsveranstaltung der Firma MSD Tiergesundheit am 25.05.2016 in Erfurt (Tab. 2).

Alle an der Studie teilnehmenden Veterinärmediziner hatten beruflich mit Schafen oder Kühen Kontakt, dabei wurde die Anzahl der Berufsjahre, entsprechend der Anzahl der Tierkontaktjahre, im Interview erhoben.

Die Datenerhebung und Materialgewinnung der in der Jenaer Abteilung für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Tätigen fand im ersten Halbjahr 2016 statt. Parallel wurden Hebammen des Geburtshauses Jena in die Studie eingeschlossen. Weitere Hebammen konnten im Rahmen der Landestagung des Hebammenlandesverbandes Thüringen am 10.03.2016 in Erfurt in die Studie aufgenommen werden (Tab. 2).

Tab. 2: Datenerhebung und Materialgewinnung

Schäfer	04.11.2009 Weiterbildung Walschleben (Mittel-Thür.)	12.11.2009 Weiterbildung Walldorf (Süd-Thür.)	17.11.2009 Weiterbildung Ebeleben (Nord-Thür.)	25.11.2009 Weiterbildung Moßbach (Ost-Thür.)
Rinderhalter	25.11.2010 Tagung Tierärzte und Tierhalter			
Tierärzte	25.11.2010 Tagung Tierärzte und Tierhalter	21.05.2016 Weiterbildung Jena	25.05.2016 Weiterbildung Erfurt	
Behörde	25.11.2010 Tagung Tierärzte und Tierhalter	21.05.2016 Weiterbildung Jena	25.05.2016 Weiterbildung Erfurt	
Geburtshelfer	02-06/2016 Geburtshilfe/ UKJ	10.02.2016 Geburtshaus Jena	10.03.2016 Hebammen- Landestagung Erfurt	

Zur Durchführung der Studie wurde bei jedem Probanden eine Blutentnahme durch Venenpunktion vorgenommen. Zur Serumgewinnung verwendeten wir Serum-Monovetten und Serum-Gel-Monovetten der Firma Sarstedt und zentrifugierten diese jeweils innerhalb von 24 Stunden in der Multifuge 3SR+/ Fa. Heraeus bei 2500g über zehn Minuten. Anschließend wurden die Überstände (Serum) von den zellulären Bestandteilen abpipettiert und bei -40°C bis zur Durchführung der Antikörperbestimmung asserviert (Tab. 3).

Tab. 3: Zeitlicher Studienablauf

Zeitpunkt	
1	Blutabnahme (Serummonovette) und Interview
2	Zentrifugieren der Probe (innerhalb 24 h), gegebenenfalls Kühlstellung (4°C)
3	Asservieren der Seren bei -40°C (innerhalb 2 d nach Zentrifugation)
4	Durchführen der serologischen Tests

4.3 Erhebungsinstrumente und Analyse der eingesetzten Tests

4.3.1 Standardisiertes Interview

Im Rahmen der Probengewinnung wurde mit jedem Probanden ein standardisiertes Interview geführt, bei dem Daten zu Alter, Geschlecht, Beruf, Arbeitsort, Tierkontakt und Berufserfahrung erhoben wurden. Bei den Geburtshelfern wurden in einem erweiterten Fragebogen über die allgemeinen Angaben und Fragen bezüglich des Tierkontaktes und der Anzahl der Berufsjahre hinausgehende berufsspezifische Fragen, beispielsweise nach der Anzahl der begleiteten Geburten, gestellt (Anhang, Kap. 9.4).

4.3.2 Serologische Testverfahren

Stufendiagnostik

Alle Seren wurden zunächst mit dem IgG ELISA der Firma Standard Diagnostics auf *C. burnetii* -Ph 2-spezifische IgG-Antikörper untersucht. Diese Antikörper gelten als Markerantikörper einer zurückliegenden Infektion. Bei grenzwertigem Befund wurde die weitere Abklärung mittels dem als Goldstandard geltenden iIFT der Firma Focus mit einem Titer von 1:64 durchgeführt. Bei den Probanden mit einer serologisch

gesicherten zurückliegenden Infektion wurde zum Ausschluss einer Chronifizierung eine Bestimmung von *C. burnetii* -Ph 1-spezifischen IgG-Antikörpern durchgeführt. Dazu wurde der einzige in Deutschland dafür zur Verfügung stehende ELISA der Firma Virion/Serion angewandt. Bei Positivität dieses Tests führten wir den iIFT der Firma Focus mit dem für chronische Verläufe als Grenzwert ermittelten Titer von 1:1024 (Kampschreur et al. 2015) durch. Das durchgeführte Prozedere ist im Flussdiagramm (Abb. 5) dargestellt.

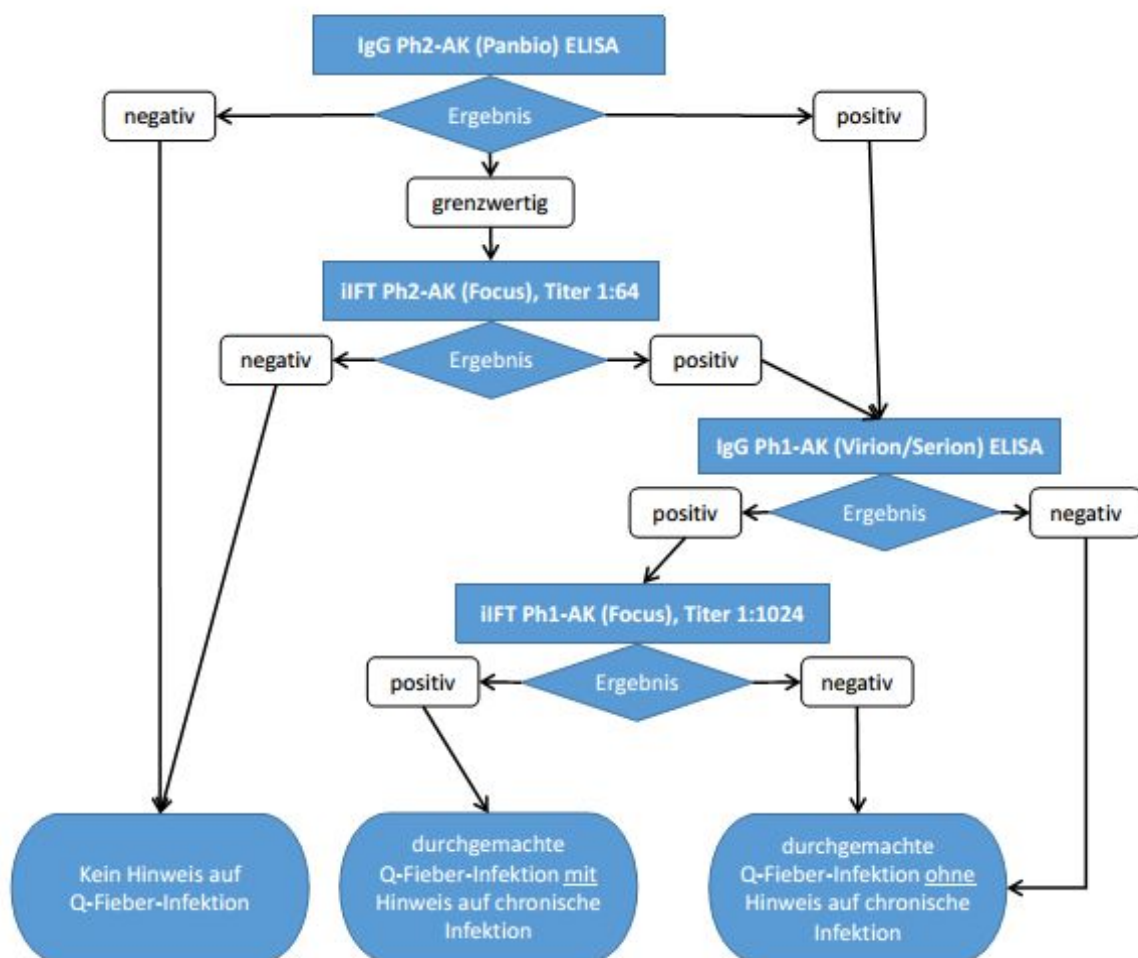


Abb. 5: *Coxiella burnetii* – serologische Stufendiagnostik

IgG Ph2-AK: *C. burnetii* -Phase 2-spezifische IgG-Antikörper; IgG Ph1-AK: *C. burnetii* -Ph 1-spezifische IgG-Antikörper

***Coxiella burnetii* (Q-Fieber) IgG ELISA der Firma Standard Diagnostics**

Zum Erhalt eines qualitativen Nachweises von IgG-Phase 2-spezifischen Antikörpern gegen *Coxiella burnetii* verwendeten wir bei allen Probanden den „Panbio *Coxiella burnetii* (Q-Fieber) IgG ELISA, LOT 263006.

Dazu wurden nach Auftauen der Serumproben auf Raumtemperatur (20 bis 25°C) jeweils 10µl der Serumproben sowie einer Negativkontroll-Lösung, einer Positivkontroll-Lösung und der Kalibrator-Lösung in dreifacher Ausführung jeweils 1000µl Probenverdünner (trisgepufferte Kochsalzlösung, pH 7.2 bis 7.6, 0.1% Proclin™ als Konservierungsmittel, Zusatzstoffe) dazugegeben und gründlich mittels Monomixer (Vortex) vermengt. Jeweils 100µl der verdünnten Proben wurden in die mit *C. burnetii*- Ph2-Antigen-beschichteten Kavitäten der Assayplatte pipettiert. Die abgedeckte Assayplatte wurde bei 37°C 30 Minuten lang inkubiert und im Anschluss sechsmal mit verdünntem Waschpuffer (phosphatgepufferte Kochsalzlösung, pH 7.2 bis pH 7.6, und Tween 20 mit 0.1% Proclin™ als Konservierungsmittel) gewaschen. Danach wurden jeweils 100µl des mit HRP (horseradish peroxidase=Meerrettichperoxidase) konjugierten Anti-Human-IgG in jede Kavität pipettiert. Die abgedeckte Assayplatte wurde erneut bei 37°C 30 Minuten lang inkubiert und anschließend sechsmal gewaschen. Danach erfolgte die Zugabe von 100µl TMB-Chromogen (Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid in Zitronensäurezitat-Pufferlösung) in jede Kavität. Nach zehn Minuten Inkubation bei Raumtemperatur (20 bis 25°C) wurden jeweils 100µl Stopplösung dazugegeben. Die Messung der optischen Dichte der einzelnen Kavitäten bei einer Wellenlänge von 450 nm und mit einem Referenzfilter von 600 bis 650 nm erfolgte im Anschluss innerhalb von 30 Minuten durch das Sunrise Mikrotiterplatten-Photometer des Herstellers TECAN®. Die Berechnung der PanBio-Ergebnisse erfolgte unter Berücksichtigung der drei mitgeführten chargenspezifischen Kalibratoren.

***Coxiella burnetii* (Q-Fieber) IgG 1 ELISA classic der Firma Virion/Serion**

Zum sicheren Ausschluss beziehungsweise zur Abklärung einer möglichen chronischen Infektion wurden die im Panbio IgG Phase 2-ELISA positiv getesteten Serumproben mit dem *Coxiella burnetii* Phase 1 IgG -ELISA der Firma Virion/Serion qualitativ untersucht, um zunächst die Anwesenheit von Phase 1-Antikörpern zu sichern oder auszuschließen. Der Nachweis von erhöhten IgG Antikörpern gegen das Phase 1-Antigen kann ein Hinweis auf einen chronischen Verlauf sein und muss weiter

abgeklärt werden; insbesondere ist es notwendig, die IgG Phase 1-Antikörper zu quantifizieren (Abb. 5).

Zum Testbeginn wurden je 10µl Patientenserum mit 1000µl Pufferlösung verdünnt. Die Kontrolllösungen und die verdünnten Probandenserum wurden zu je 100µl in die Kavitäten der Teststreifen pipettiert. Die weitere Testdurchführung erfolgte automatisiert mit dem BEP® III (Behring ELISA Prozessor III).

Q Fieber IFA IgG der Firma Focus Diagnostics

Als Antigen wird bei dem Q-Fieber IFA IgG von Focus Diagnostics der *C. burnetii* - Nine Mile-Stamm eingesetzt. Jeder Objektträger enthält acht Reaktionsfelder mit jeweils zwei einzelnen Antigenfeldern: Antigen der *C. burnetii* Phase 1 und Antigen der *C. burnetii* Phase 2 (Abb. 6).

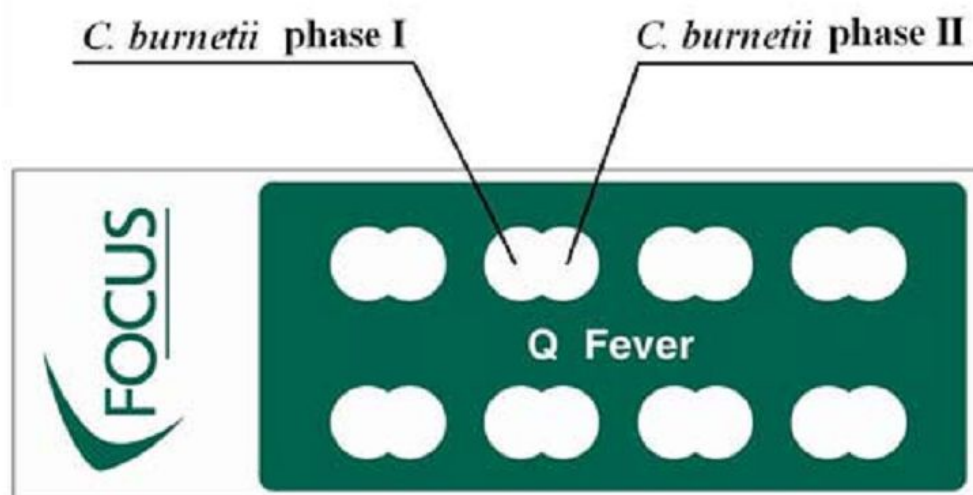


Abb. 6: Objektträger mit 8 Reaktionsfeldern (IFA IgG, Firma Focus Diagnostics)

Serumproben mit grenzwertigen Phase 2-Antikörper-Ergebnissen (Panbio ELISA) wurden mit diesem als Goldstandard geltenden Test quantitativ auf *Coxiella burnetii* - Ph 2-spezifische IgG-Antikörper untersucht. Es wurde dabei ein Cut off-Titer von 1:64 verwendet.

Positive Serumproben aus dem IgG Phase 1-ELISA-Test wurden ebenfalls mit diesem indirekten Immunfluoreszenztest untersucht. Hierbei galt es jedoch, die Antikörper gegen *Coxiella burnetii*- Phase 1-Antigene zu quantifizieren. Dafür wurden Verdünnungsreihen bis 1:1024 eingesetzt (Abb. 5). Dieser Titer entspricht dem laut

der „Dutch Consensus Guideline on Chronic Q Fever Diagnostics“ dem Cut off-Wert kommerzieller Tests für ein chronisches Q Fieber (Kampschreur et al. 2015).

Somit wurden die Patientenserum 1:64 beziehungsweise 1:1024 mit Phosphat-NaCl-Puffer (PBS) verdünnt. Es wurden jeweils 25µl der Positivkontrolle und der Negativkontrolle unverdünnt auf die vorgesehenen Reaktionsfelder gegeben. Von den verdünnten Seren wurden ebenfalls je 25µl auf die einzelnen Reaktionsfelder pipettiert. Danach wurden die Objektträger in einer feuchten Kammer für 30 Minuten bei +35°C bis +37 °C inkubiert und im Anschluss zehn Minuten lang mit PBS gespült. Im zweiten Schritt wurde jedes Antigen-Reaktionsfeld mit 25µl fluoreszein-markierten Antikörpern gegen humanes IgG inkubiert und die Objektträger nochmals in einer feuchten Kammer für 30 Minuten bei +35°C bis +37 °C inkubiert. Nachdem die Objektträger mit destilliertem Wasser gespült, getrocknet, mit einigen Tropfen Eindeckmedium versehen und mit einem Deckglas (24 x 50mm) eingedeckt waren, wurden sie bei 400-facher Vergrößerung im Fluoreszenzmikroskop untersucht. Bei einer positiven Reaktion erscheinen hierbei die Coxiellen im Zytoplasma hell und apfelgrün leuchtend (Abb. 7). Semi-quantitative Endtiter der positiven Proben wurden in einer seriellen Verdünnungsreihe bestimmt.

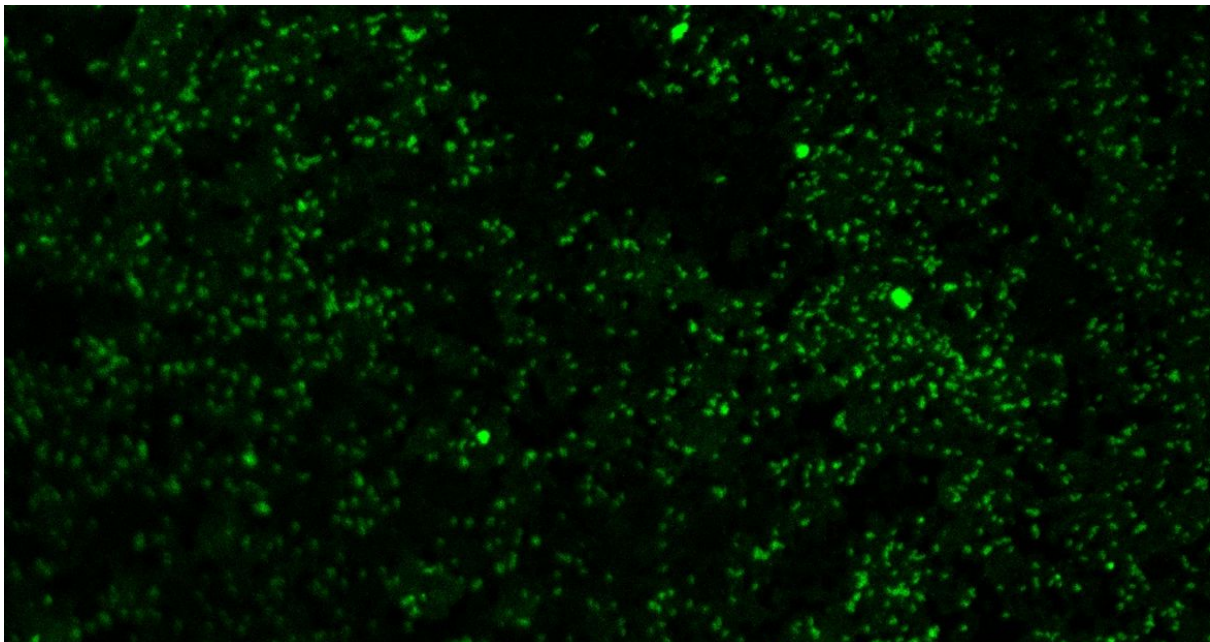


Abb. 7: Positive Reaktion im indirekten Immunfluoreszenztest: Mit FITC-konjugierten sekundären Antikörpern markierte Coxiellen (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. K. Boden)

4.4 Merkmale der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe der Blutspender (n=92) fanden sich bei 2 Personen (2.2%) positive Ergebnisse, bei 88 Personen (95.7%) negative und bei 2 Personen (2.2%) grenzwertige Ergebnisse. Bei den grenzwertig getesteten Probanden wurde der indirekte Immunfluoreszenztest gegen Phase 2 –Antikörper durchgeführt und zeigte in beiden Fällen ein negatives Ergebnis. Somit ergibt sich für diese Gruppe eine Seroprävalenz von 2.2%.

4.5 Auswertungsverfahren für die vorliegende Dissertation

Die Datenverarbeitung und statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences, Version 23) und Microsoft Excel 2013.

Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Prozentwerte präsentiert, kontinuierliche Variablen als Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich der Häufigkeiten unabhängiger Stichproben wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant, ein p-Wert <0.001 als höchstsignifikant angesehen. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen angewandt, da die vorliegende Studie primär eine deskriptive Statistik der Q-Fieber-Seroprävalenzen in den einzelnen Berufsgruppen darstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Berufsassoziertes Risiko bei Personen mit intensivem Tierkontakt im Vergleich zur Kontrollgruppe

Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Seroprävalenz bei den 182 Berufstätigen, welche mit Tierherden arbeiten, bei denen das Q-Fieber bekanntermaßen verbreitet ist, wie Wiederkäuern, insbesondere Schafen und Rindern (Abb. 8). Die Probandengruppe der tierexponierten Berufsgruppen (PG1) umfasst die Berufsgruppen der Schäfer, Tierärzte, Rinderhalter und Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden.

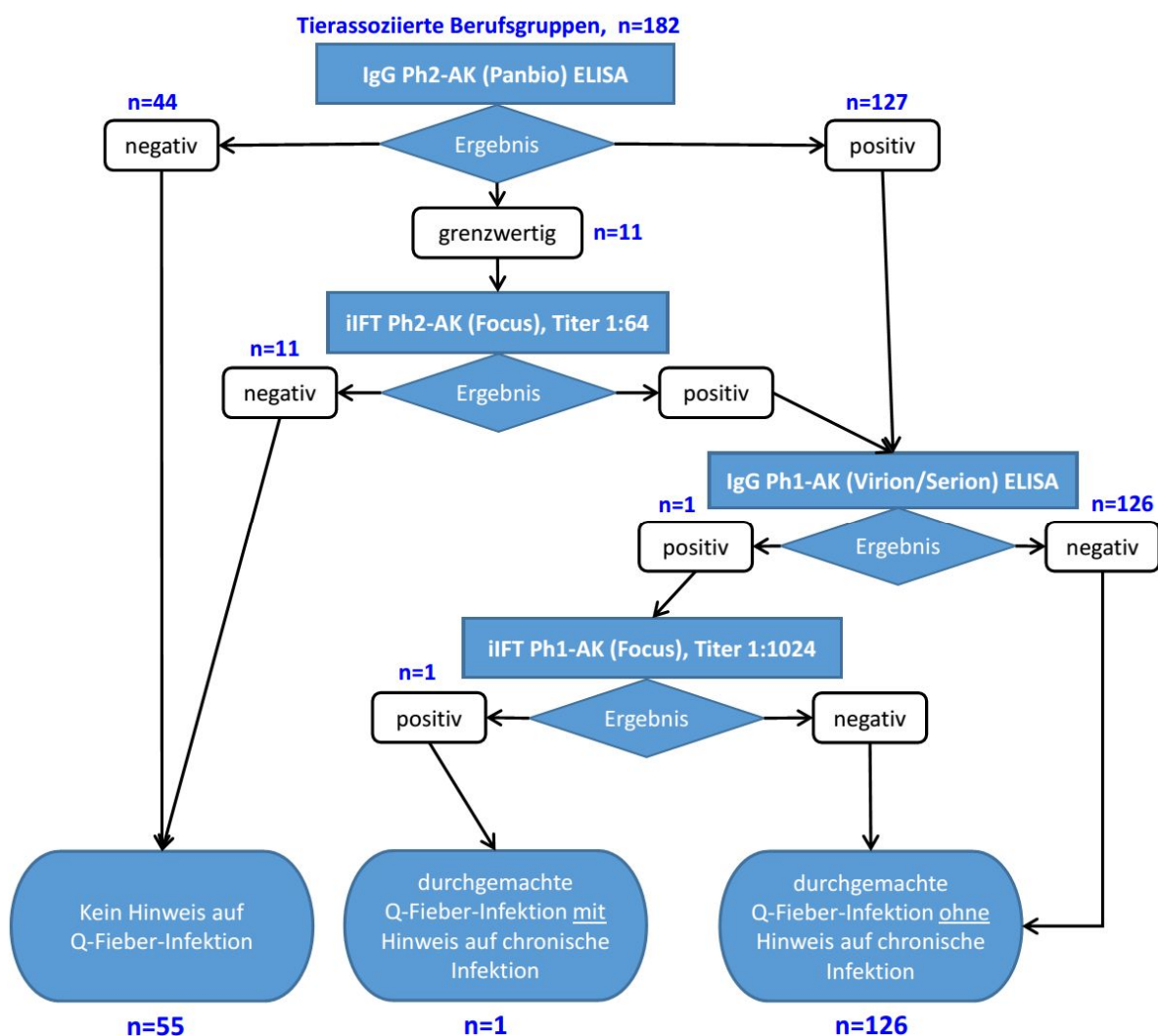


Abb. 8: Ergebnis der Stufendiagnostik von Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt

IgG Ph2-AK: *C. burnetii* -Phase 2-spezifische IgG-Antikörper; IgG Ph1-AK: *C. burnetii* -Ph 1-spezifische IgG-Antikörper

Der ELISA wies bei 127 Probanden (69.8%) ein positives, bei 44 Probanden (24.2%) ein negatives und bei 11 Probanden (6.0%) ein grenzwertiges Ergebnis für *C. burnetii* - Ph 2-spezifische IgG-Antikörper nach. Bei den grenzwertig getesteten Probanden wurde der indirekte Immunfluoreszenztest gegen Phase 2 -Antikörper durchgeführt und zeigte in allen 11 Fällen ein negatives Ergebnis (Tab. 4). Das entspricht somit einer Seroprävalenz von 69.8% bei den tierexponierten Berufsgruppen.

Bei einem der 127 Probanden mit positiven IgG Phase 2-Antikörpern wurden zudem deutlich erhöhte Phase-1 Antikörper im Immunfluoreszenztest nachgewiesen.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich eine hohe Signifikanz ($p < 0.001$) im Vergleich der Gruppe aller untersuchten tierexponierten Berufe (PG1) gegenüber der Kontrollgruppe (KG). Auch im jeweiligen Vergleich der einzelnen Berufsgruppen mit der Kontrollgruppe ergaben sich jeweils hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0.001$).

Tab. 4: Seroprävalenz tierexponierter Berufsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe

Gruppe		n	Ergebnis Panbio ELISA + iIFT		p
			positiv	negativ	
Tierexponierte Berufsgruppen	PG1	182	127 (69.8%)	55 (30.2%)	<0.001
Kontrollgruppe	KG	92	2 (2.2%)	90 (97.8%)	

p im Vergleich zur Kontrollgruppe (Blutspender)

5.2 Seroprävalenz bei in der Geburtshilfe Tätigen

Von den 68 Probanden aus dem Arbeitsfeld der Geburtshilfe (Tab. 1) waren ein Großteil erfahrene Hebammen, 51 von ihnen mit einer Berufserfahrung von 5 bis 45 Jahren und einer durchgeführten Anzahl von mehr als 100 bis zu 2000 Geburten. Acht der 68 Geburtshelfer (11.8%) lebten und arbeiteten in den Jahren 2005/ 2006 im Umfeld des Jenaer Q-Fiebersausbruches.

Bei keinem der Probanden in der Berufsgruppe der Geburtshelfer ($n=68$) wurden *C. burnetii* -Ph 2-spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen. Das entspricht einer

Seroprävalenz von 0% (Abb. 9). Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.221$) lag nicht vor.

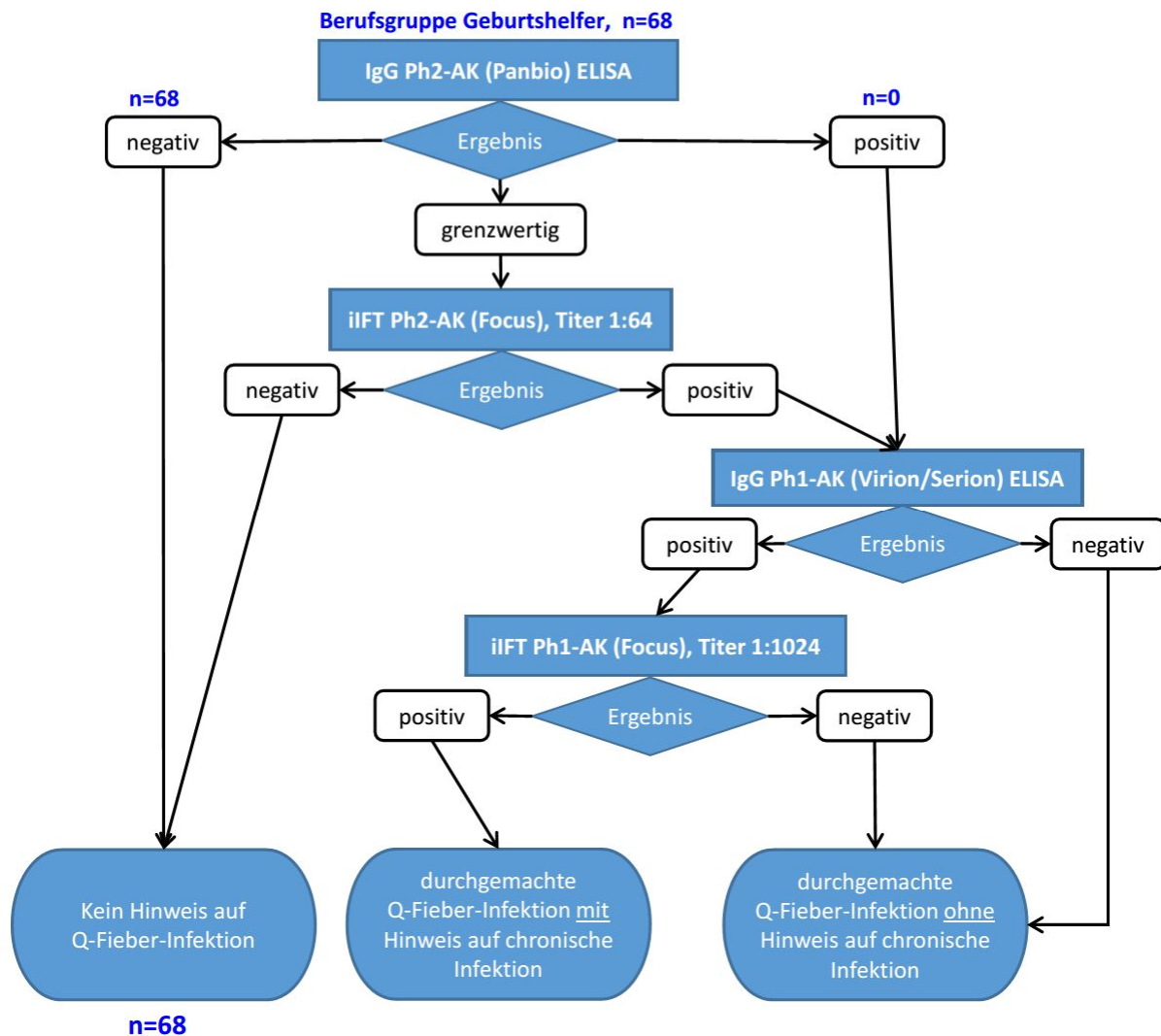


Abb. 9: Ergebnis der Stufendiagnostik der Geburtshelfer

IgG Ph2-AK: *C. burnetii* -Phase 2-spezifische IgG-Antikörper; IgG Ph1-AK: *C. burnetii* -Ph 1-spezifische IgG-Antikörper

5.3 Wie unterscheiden sich die Seroprävalenzen in den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen voneinander?

Seroprävalenz Schäfer: Von den 77 untersuchten Schäfern hatten 59 Probanden (76.6%) ein positives, 17 Probanden (22.1%) ein negatives und ein Proband (1.3%) ein grenzwertiges serologisches Ergebnis in der Untersuchung mit dem ELISA. Die

Durchführung des indirekten Immunfluoreszenztests (iIFT Ph2) bei dem Probanden mit grenzwertigem ELISA-Ergebnis gegen *C. burnetii* -Phase 2-spezifische IgG-Antikörper ergab ein negatives Ergebnis. Die Seroprävalenz beträgt somit 76.6%.

Seroprävalenz praktizierende Tierärzte: Von 74 Tierärzten zeigten 52 Probanden (70.3%) ein positives, 16 Probanden (21.6%) ein negatives und 6 Probanden (8.1%) ein grenzwertiges Ergebnis. Die daraufhin durchgeführte Untersuchung mit dem iIFT-Ph2 ergab bei diesen 6 als grenzwertig getesteten Probanden ein negatives Ergebnis. Dies entspricht einer Seroprävalenz von 70.3%.

Seroprävalenz Rinderhalter: Bei den 14 Rinderhaltern ergab sich bei 9 Probanden (64.3%) ein positives, bei 3 Probanden (21.4%) ein negatives und bei 2 Probanden (14.3%) ein grenzwertiges Ergebnis. Der iIFT-Ph2 ergab bei den Probanden mit grenzwertigem Befund ebenfalls negative Ergebnisse. Die Seroprävalenz der Rinderhalter beträgt somit 64.3%.

Seroprävalenz Behördenmitarbeiter: Von 17 Behördenmitarbeitern zeigten 7 (41.18%) ein positives, 8 (47.06%) ein negatives und 2 (11.76%) ein grenzwertiges Ergebnis. Die Untersuchung des Serums mit grenzwertigem Ergebnis ergab im iIFT-Ph2 ein negatives Ergebnis. Die Behördenmitarbeiter weisen somit eine Seroprävalenz von 41.18% auf.

Tab. 5: Vergleich der Seroprävalenzen der tierexponierten Berufsgruppen

Berufsgruppe	n	Ergebnis Panbio ELISA + iIFT	
		positiv	negativ
Schäfer	77	59 (76.6%)	18 (23.4%)
Tierärzte	74	52 (70.3%)	22 (29.7%)
Rinderhalter	14	9 (64.3%)	5 (35.7%)
Behörden-MA	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)



Der vorliegenden Untersuchung zufolge ergibt sich für die Berufsgruppe der Schäfer mit 76.6% die höchste *Coxiella burnetii*- Seroprävalenz, gefolgt von den Tierärzten

(69.3%), den Rinderhaltern (64.3%) und den Behördenmitarbeitern (41.2%) (Tab. 5). Schäfer, praktizierende Tierärzte und Rinderhalter haben untereinander eine vergleichbare Seroprävalenz, die sich nicht signifikant unterscheidet ($p=0.52$). Vergleichen wir jedoch die Seroprävalenz der Behördenmitarbeiter mit der Gesamt-Seroprävalenz der weiteren untersuchten Berufsgruppen mit häufigem Tierkontakt, das heißt der Schäfer, praktizierenden Tierärzte und Rinderhalter, ergibt sich für die Behördenmitarbeiter ein signifikant geringeres Risiko ($p=0.007$) für eine Infektion mit *Coxiella burnetii*. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Behördenmitarbeiter jedoch ebenfalls ein hochsignifikant erhöhtes Risiko auf ($p<0.001$).

5.4 Abhängigkeit der Seroprävalenz von der Anzahl der Berufsjahre bei Schäfern und Tierärzten

In den ersten 5 Jahren mit Schafkontakt ($n=11$) infizieren sich bereits 45.5% der Schäfer mit *Coxiella burnetii*. Bei den Schäfern mit mehr als 5 Jahren Schafkontakt ($n=66$) ergibt sich ein Infektionsrisiko von 81.8%. Im Vergleich ist dieser Risikounterschied signifikant ($p=0.008$), wobei es nach 10 Jahren Schafkontakt keine Zunahme der Seroprävalenz mehr zu geben scheint ($p=0.13$, Tab. 6).

Tab. 6: Infektionsrisiko der Schafhalter in Abhängigkeit der Schafkontaktjahre



Schafkontaktjahre	n		positiv (%)	negativ (%)	p
Schafkontakt \leq 5 Jahre	11		5 (45.5%)	6 (54.5%)	0.008
Schafkontakt $>$ 5 Jahre	66		54 (81.8%)	12 (18.2%)	
Schafkontakt \leq 10 Jahre	16		10 (62.5%)	6 (37.5%)	0.13
Schafkontakt $>$ 10 Jahre	61		49 (80.3%)	12 (19.7%)	

In der Berufsgruppe der Tierärzte zeigt sich in den ersten 5 Berufsjahren ($n=17$) bereits eine Seroprävalenzrate von 76.5%, in den folgenden Berufsjahren ist keine weitere Seroprävalenz-Zunahme zu verzeichnen. Bei mehr als 5 Berufsjahren ($n=56$) ergibt sich ein Infektionsrisiko von 67.9%. Es zeigt sich keine Signifikanz bezüglich der

Infektionsrate von der Dauer der Berufsausübung ($p=0.5$ bei ≤ 5 versus > 5 Berufsjahre beziehungsweise $p=0.9$ bei ≤ 10 versus > 10 Berufsjahre) (Tab. 7).

Bei den Tierärzten lagen nur bei 73 von 74 Probanden Daten zu den Berufsjahren vor.

Tab. 7: Infektionsrisiko der Tierärzte in Abhängigkeit der Berufsjahre

Berufsjahre	n		positiv (%)	negativ (%)	p
Berufsjahre ≤ 5 Jahre	17		13 (76.5%)	4 (23.5%)	0.5
Berufsjahre > 5 Jahre	56		38 (67.9%)	18 (32.1%)	
Berufsjahre ≤ 10 Jahre	29		20 (69.0%)	9 (31.0%)	0.9
Berufsjahre > 10 Jahre	44		31 (70.5%)	13 (29.5%)	

5.5 Abhängigkeit des Infektionsrisikos bei Schäfern von der Tätigkeit in den verschiedenen Regionen Thüringens

Ein unterschiedliches Infektionsrisiko für Schäfer in den verschiedenen Thüringer Handels-Regionen konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden (Tab. 8). Die Seroprävalenzen in den einzelnen Thüringer Regionen zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p=0.7$).

Tab. 8: Seroprävalenzen für Schäfer in verschiedenen Thüringer Regionen

Landkreise	n	positiv	Negativ
Nordthüringen	18	15 (83.3%)	3 (16.7%)
Mittelthüringen	14	10 (71.4%)	4 (28.6%)
Ostthüringen	18	12 (66.7%)	6 (33.3%)
Südwestthüringen	22	18 (81.8%)	4 (5.2%)
überregional	5	4 (80.0%)	1 (20.0%)
Gesamt	77	59 (76.6%)	18 (23.4%)

$p= 0.7$

6 Diskussion

6.1 Stellenwert eines geeigneten Testverfahrens

In der vorliegenden Studie wurden erstmalig berufsbedingte Risiken für eine *Coxiella burnetii*-Infektion verschiedener Berufsgruppen anhand eines für diese Fragestellung validierten Assays in Deutschland untersucht. Dabei wurden sehr hohe Seroprävalenzen für die stark tierexponierten Berufsgruppen gefunden, wogegen die Berufsgruppe der Geburtshelfer eine unauffällige, im Vergleich zur Normalbevölkerung eher niedrige, Seroprävalenz aufwies. Besonders für die Seroprävalenzen der tierexponierten Berufe findet man in der Literatur starke Schwankungen, bei den Schäfern beispielsweise von 29% (Macellaro et al. 1993, Dolce et al. 2003) bis 59% (de Lange et al. 2014), bei den Tierärzten schwanken die Studienergebnisse noch deutlicher von 10% (Nowotny et al. 1997) bis 75% (Thibon et al. 1996). Die in der Literatur präsenten Studien wurden in einem großen Zeitraum von 1982 bis 2016 veröffentlicht und erfolgten zudem mit sehr unterschiedlichen Testverfahren. Aufgrund der enormen Spannweite der bisher publizierten Ergebnisse wurden von unserer Arbeitsgruppe bereits im Vorfeld verschiedene Testverfahren für Fragestellungen der Durchseuchung validiert (Frosinski et al. 2016).

Für Seroprävalenzstudien wurden bisher folgende Tests eingesetzt:

- KBR (Martin et al. 1982, Nowotny et al. 1997)
- inhouse IFTs (Thomas et al. 1995, Thibon et al. 1996, Abe et al. 2001, Dolce et al. 2003, de Lange et al. 2014)
- kommerzielle IFTs (Van den Brom et al. 2013, Meadows et al. 2016)
- verschiedene kommerzielle ELISAs (Esmaili et al. 2014, Fenga et al. 2015)
- Kombinationen unterschiedlicher Testverfahren wie KBR und IFT (Marrie und Fraser 1985) oder ELISA und IFT (Whitney et al. 2009, Bernard et al. 2012).

Bei der Entwicklung all dieser diagnostischen Verfahren steht die Zielsetzung, eine manifeste Erkrankung zu detektieren, im Vordergrund. So sind die Testverfahren der Q-Fieber-Serologie für das Erfassen akuter und chronischer Q-Fieber-Infektionen evaluiert worden (Waag et al. 1995). Die Bestimmung von Antikörpern als Zeichen einer zurückliegenden Infektion, wie in Seroprävalenzstudien notwendig, wurde dabei nicht berücksichtigt.

Aktuell gilt der indirekte Immunfluoreszenztest als Goldstandard für die Diagnostik des Q-Fiebers. Durchführung und Beurteilung dieser Methode sind jedoch zeit- und personalaufwendig, das Verfahren benötigt zudem Erfahrung in der Auswertung und zeigt eine relativ hohe Variabilität je nach Untersucher. Die in der Literatur vorliegenden Studien, welche allein mit einem iIFT durchgeführt wurden, zeigen sehr differente Seroprävalenzen bei denselben Berufsgruppen. So ergaben sich allein bei Untersuchungen von Tierärzten Seroprävalenzraten von 13.5% (Abe et al. 2001) über 65% (Van den Brom et al. 2013) bis 75% (Thibon et al. 1996), wobei auch unterschiedliche Grenzwert-Titer angewandt wurden. Untersuchungen von Schäfern fanden Seroprävalenzraten von 28% (Dolce et al. 2003) über 42% (Meadows et al. 2016) bis zu 59% (de Lange et al. 2014). Aufgrund dieser Datenlage erscheint es von Bedeutung, die Gültigkeit des iIFT als Goldstandard generell neu zu evaluieren.

6.2 Verlässlichkeit des verwendeten Panbio-ELISA

Der Q-Fiebersausbruch 2005 in Jena mit 331 Erkrankten ermöglichte unserer Arbeitsgruppe in einer früheren Studie die Evaluation dreier kommerzieller ELISAs für die Fragestellung einer zurückliegenden Infektion. So wurden Einwohner mit gesicherter *C. burnetii*- Infektion während des Ausbruches sechs Jahre nach dem Ausbruch auf eine zurückliegende Infektion anhand der *C. burnetii* -Ph 2-spezifischen IgG-Antikörper untersucht. Dabei zeigten sich unter Verwendung der vom jeweiligen Hersteller vorgegebenen Cut offs erhebliche Diskrepanzen zwischen den drei kommerziellen ELISAs. Zusammenfassend ergab die Auswertung für den Virion/Serion-ELISA eine Sensitivität von 41.7% bei einer Spezifität von 98%, für den *Coxiella burnetii* (Q fever)-Phase 2-IgG- ELISA (IBL-diagnostics, Hamburg, Deutschland) eine Sensitivität von 51.2% bei einer Spezifität von 100% und für den Panbio-ELISA eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 94.1%. (Frosinski et al. 2016). Aufgrund der exzellenten Testcharakteristika des Panbio-ELISA in den erwähnten vorhergehenden Untersuchungen wurde in der vorliegenden Studie dieser Assay angewandt.

In der genannten Studie wurde ferner eine ROC-Kurve mit Youden-Analyse zur Bestimmung des optimalen Grenzwertes durchgeführt. Diese ergab eine Verbesserung der Sensitivität des Virion/Serion-ELISA von 41.7% auf 96.4% bei Reduktion des Grenzwertes von mehr als 30 U/ml auf 10 U/ml (Frosinski et al. 2016).

Dieses Ergebnis ließ vermuten, dass zwar ein passendes Antigen für die Antikörperbestimmung verwendet wurde, jedoch niedrige Antikörperspiegel nicht ausreichend erfasst würden. Es ergab sich die Frage, ob der Virion/Serion-ELISA bei der Untersuchung von Mehrfachexponierten mit potentieller Antikörperboosterung durch die wiederholte Antigenexposition bessere Testergebnisse ergeben würde. Dieser Fragestellung wurde in einer Pilotstudie anhand der auch dieser Arbeit zugrunde liegenden Seren von Schafhaltern nachgegangen (Boden 2017). Dafür wurden erneut die zwei kommerziell erhältlichen ELISA-Assays der Firmen Virion/Serion und Standard Diagnostics evaluiert. 18 (26.9%) der 67 (100%) Serumproben stimmten in ihrem positiven Ergebnis und 17 (25.4%) der 77 (100%) Seren stimmten in ihrem negativen Ergebnis zwischen beiden Tests überein (Tab. 9). Mittels Mc Nemar Test, bei dem die grenzwertigen Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden, wurde ein hochsignifikantes Ergebnis berechnet ($p < 0.001$).

Tab. 9: Vergleich der Seroprävalenzen von Panbio- und Virion/ Serion-ELISA

		Ergebnis Panbio-ELISA		
		positiv	negativ	gesamt
Virion/ Serion- ELISA	positiv	18 (26.9%)	0 (0%)	18 (26.9%)
	negativ	32 (47.7 %)	17 (25.4%)	49 (73.1%)
gesamt		50 (74.6%)	17 (25.4%)	67 (100%)

Mc Nemar: $p < 0.001$

Die Ergebnisse zeigen erneut die deutlich höhere Sensitivität des Panbio-ELISA im Vergleich zum Virion/Serion-ELISA auch in der Gruppe der potentiell Mehrfachexponierten. Somit verfügt der Panbio ELISA für die Fragestellung der vorliegenden Studie über hervorragende Testcharakteristika.

6.3 Erhöhtes Risiko für Personen mit berufsbedingt intensivem Tierkontakt für eine Infektion mit *Coxiella burnetii*

In der vorliegenden Studie wurden bei Personen mit berufsbedingt intensivem Tierkontakt deutlich erhöhte Seroprävalenzen von 41.2% (Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden) bis 76.6% (Schäfer) vorgefunden. Diese Studienergebnisse bestätigen die Hypothese über ein erhöhtes Infektionsrisiko für *Coxiella burnetii* bei Berufsgruppen mit intensivem Kontakt zu Tieren, bei welchen eine Durchseuchung mit Coxiellen in erhöhtem Maße vorliegt. Die erhobenen Daten bekräftigen vorbestehende Ergebnisse von Studien aus anderen Regionen und Ländern. Die Prävalenzen waren vergleichbar, jedoch abhängig von den angewandten Testverfahren. So zeigen sich in Studien, die mittels Panbio-IgG-ELISA durchgeführt wurden, ähnlich hohe Seroprävalenzraten von 78% bei Tierärzten wie in der vorliegenden Untersuchung (Fenga et al. 2015). In Studien unter Anwendung des Virion/Serion-IgG-ELISA fanden sich niedrigere Seroprävalenzen von 38% bei Schlachthofarbeitern (Esmaeili et al. 2014). Die alleinige Durchführung eines indirekten inhouse-Immunfluoreszenztests ergab mit 28% und 27% eine ebenso nur mäßig erhöhte Seroprävalenzrate bei kanadischen Schäfern und englischen Farmern (Thomas et al. 1995, Dolce et al. 2003).

Die in früheren Studien deutlich geringeren Seroprävalenzraten können durch die Verwendung der unterschiedlichen Testverfahren erklärt werden.

6.3.1 Seroprävalenz bei Schäfern

Über die Seroprävalenz bei Schäfern liegen bisher weltweit nur wenige Studien vor. 1993 veröffentlichten Macellaro und Kollegen die Ergebnisse einer Untersuchung an 147 Schäfern und 132 Tierärzten aus Südschweden. Es wurde dazu ein inhouse-ELISA und ein Westernblot angewandt. Die Seroprävalenz betrug bei den Schäfern 28.5%, signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollgruppen aus Krankenhauspersonal derselben Region (7.1%) und Wehrpflichtigen aus Nordschweden (5.6%) (Macellaro et al. 1993). Dolce und Kollegen wiesen 2003 mittels eines inhouse IFT mit einem Cut off-Titer von $\geq 1:32$ eine Seroprävalenz von 28.4% bei 81 Schäfern aus der Saint-Lawrence River Region in der canadischen Provinz Quebec nach. In der nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe aus Patienten einer Klinik für Geschlechtskrankheiten und Krankenhauspersonal betrug die Seroprävalenz 1.2%. Von den parallel dazu untersuchten Schafen derselben Region wurden 41% der 334

Schafe seropositiv getestet (Dolce et al. 2003). Eine 2014 veröffentlichte Studie aus den Niederlanden untersuchte 27 Schafhalter von großen Milchschaaf-Farmen und 271 Schafhalter von großen Fleischschaf-Farmen. Die Untersuchung erfolgte mittels eines inhouse IFT mit einem Cut off-Titer von $\geq 1:32$. Dabei zeigte sich bei den Milchschaaf-Farmern eine Seroprävalenz von 66.7%, darunter 80% seropositive Schäfer und 50% seropositive Familienmitglieder oder Angestellte. Bei den Fleischschaf-Farmern ergab sich eine Seroprävalenz von 51.3%, darunter 58.8% seropositive Schäfer und 36.3% seropositive Familienangehörige (de Lange et al. 2014). Eine weitere aktuelle canadische Studie wandte den kommerziellen IFT der Firma Focus an. Bei 167 Schaf- und Ziegenhaltern aus der Provinz Ontario konnte für Schäfer von Milchschaaffarmen eine Seroprävalenz von 60% und für die Schäfer der Fleischschaffarmen eine Seroprävalenz von 74.4% nachgewiesen werden (Meadows et al. 2016). Dieser kommerzielle IFT der Firma Focus wurde auch in unserer Studie zur Abklärung grenzwertiger Befunde und zur Abklärung eines chronischen Q-Fiebers verwendet. Da es sich um einen CE-gelabelten Test mit entsprechender Standardisierung der als Goldstandard geltenden Immunfluoreszenz handelt, ist diese Studie die am ehesten mit unserem Studiendesign vergleichbare Untersuchung. Die gefundenen Seroprävalenzen von 60% für Schafhalter von Milchbetrieben und von 74.4% von Fleischbetrieben stimmen gut mit der von uns gefundenen Prävalenz von 76.6% überein.

6.3.2 Seroprävalenz bei Tierärzten

Zur Seroprävalenz von Tierärzten existieren nur wenig mehr Daten in der Literatur. Die frühesten Daten stammen aus einer Veröffentlichung von 1982 aus Illinois, USA. Aus Daten des bundesstaatlichen Gesundheitsamtes wurden mittels KBR Serumproben von insgesamt 386 Veterinärmedizinern über einen Verlauf von 6 Jahren untersucht. Es wurde dabei eine durchschnittliche Seroprävalenz von 6.7% bei den Tierärzten ermittelt (Martin et al. 1982). 1985 untersuchte die Arbeitsgruppe um Thomas J. Marrie die Seren von 65 Tierärzten aus Neuschottland, Canada, mittels KBR und einem inhouse IFT. Die Ergebnisse unterschieden sich deutlich. So ergab sich bei der Untersuchung mit KBR eine Seroprävalenz von 17%, wogegen die Untersuchung mit dem IFT eine Seroprävalenz von 49% betrug (Marrie und Fraser 1985). Eine schwedische Studie fand 1993 bei 132 Tierärzten in Südschweden unter Verwendung eines inhouse-ELISA eine Seroprävalenz von 12.9% (Macellaro et al. 1993). In einer

französischen Studie aus 1996 wurden neben einer größeren Anzahl von Ziegenhaltern auch 12 Tierärzte mittels eines inhouse IFT untersucht. Dabei kam es, abhängig von den Grenztitern, zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei einem Cut off Titer von $\geq 1:40$ ergab sich eine Seroprävalenz von 75%, unter dem Cut off Titer von $\geq 1:320$ betrug die Seroprävalenz 25%. Ähnliche Ergebnisse ergab die Untersuchung der Ziegenhalter (Thibon et al. 1996). Nowotny und Kollegen untersuchten 1997 in Österreich 137 Tierärzte mittels KBR und fanden eine Seroprävalenz von 9.5% (Nowotny et al. 1997). Eine japanische Studie aus dem Jahr 2001 fand unter Verwendung eines inhouse IFT bei 267 Tierärzten eine Seroprävalenz von 13.5%, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Blutspender von 3.6% (Abe et al. 2001). Eine große US-amerikanische Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte im Rahmen des 143. AVMA-Jahreskongresses die Q-Fieber-Seroprävalenz bei über 500 Tierärzten. In der Studie wurde der ELISA der Firma Panbio mit einem inhouse-IFT kombiniert. Alle positiven und die grenzwertigen ELISA-Ergebnisse wurden mit dem IFT unter Verwendung eines Cut off-Titers von $\geq 1:16$ untersucht, was zu dem Gesamtergebnis einer Seroprävalenz von 22% führte. Höhere Seroprävalenzen von 60-80% wurden bei Tierärzten mit mobilem Serviceangebot, auf Farmen lebenden Tierärzten, insbesondere mit Kontakt zu Wiederkäuern, und bei einem Alter von ≥ 46 Jahren gefunden (Whitney et al. 2009). Eine erste große Studie an deutschen Tierärzten wurde 2012 veröffentlicht. Im Rahmen eines bayrischen Tierärztekongresses konnten über 400 süddeutsche Tierärzte in die Studie eingeschlossen werden. Die Untersuchung erfolgte unter Verwendung des Virion/Serion-ELISA und ergab eine im Gesamtergebnis eine Seroprävalenz von 38%. Tierärzte mit beruflichem Kontakt zu Kühen, Schafen und Ziegen zeigten eine höhere Seroprävalenz von 60%, wenn zudem Kontakt zu Geburten bestand, um 70% (Bernard et al. 2012). Aus den Niederlanden stammt eine Studie aus 2013, die bei 189 Tierärzten mittels kommerziellem IFT der Firma Focus mit einem Cut off-Titer von $\geq 1:32$ eine Seroprävalenz von 65% ermittelte, gesondert Tierärzte betrachtend, die Viehherden betreuen, ergab sich eine Seroprävalenz von 69% (Van den Brom et al. 2013). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte in Süditalien neben Schlachthof-Mitarbeitern und Rinderhaltern auch 38 Tierärzte unter Verwendung des sensitiven Panbio-ELISA. Die Seroprävalenz der Tierärzte betrug 78%, wobei sich kein Unterschied zwischen ländlicher und städtischer Arbeitsumgebung zeigte (Fenga et al. 2015). Die Zusammenstellung der Literatur zeigt erneut deutlich, wie stark abhängig

die Seroprävalenzen von dem verwendeten Assay sind. Erneut sind die mit dem kommerziellen iIFT der Firma Focus erhobenen Daten von 65% gut vereinbar mit der von uns gefundenen Seroprävalenz von 70.3%. Die einzige verfügbare Studie, die den in unserer Studie verwendeten Panbio-ELISA als einzigen Assay einsetzte, ergab mit einer Seroprävalenz von 78% für Tierärzte in Sizilien ein ähnlich hohes Risiko wie für die Thüringer Veterinärmediziner.

6.3.3 Seroprävalenz bei Rinderhaltern

Seroprävalenzdaten über Rinderhalter sind sehr rar in der Literatur. Eine Studie aus Großbritannien von 1995 untersuchte 404 Farmer, darunter mehr als 250 Rinderhalter, mit einem inhouse IFT und fand bei einem Cut off-Titer von $\geq 1:32$ eine Seroprävalenz von 27.3%, wobei Farmer von Milchbetrieben und mit Kontakt zu Geburten und Geburtsprodukten von Rindern eine höhere Seroprävalenz aufwiesen (Thomas et al. 1995). In einer aktuellen süditalienischen Studie aus dem Jahr 2015, bei der 44 Rinderhalter mit dem Panbio-ELISA untersucht wurden, betrug die Seroprävalenz 54% (Fenga et al. 2015).

Obwohl die meisten Q-Fiebersausbrüche in Deutschland Schaf-assoziiert sind, registrierte das Deutsche Tierseuchennachrichtensystem (TSN) des Friedrich Löffler-Institutes in den letzten 12 Jahren in der Mehrzahl, 80%, Rinder als Q-Fieberfälle. Die Seroprävalenz liegt jedoch saisonal bedingt zwischen 4% und 24% und bei den Kühen scheinen die Antikörper im Verlauf wieder abzufallen (Hilbert et al. 2014). Molekulargenetische Untersuchungen haben ergeben, dass unterschiedliche Genotypen, in Cluster A bis D zusammengefasst, einerseits verschiedenen Regionen, andererseits jedoch auch einzelnen Tiergruppen zugeordnet werden können. Die Arbeitsgruppe um Frangoulidis fand in einer deutschlandweiten Studie bei Rindern fast ausschließlich Genotypen des C-Clusters, bei Schafen und Ziegen Genotypen des A-Clusters, dabei bei Schafen vermehrt die Untergruppe A2 und bei Ziegen die Untergruppe A1. Regional betrachtet fand sich in Baden-Württemberg überwiegend die Untergruppe A1 und in Thüringen fast ausschließlich die Untergruppe A2 (Frangoulidis et al. 2014). Eine französische Arbeitsgruppe erhob eigene Daten und fasste sie mit den Ergebnissen von Untersuchungen aus umliegenden Staaten zusammen. Auch mitteleuropaweit fanden sich die Genotypen des C-Clusters fast ausschließlich bei Kühen, Genotypen des A-Clusters vor allem bei Schafen, jedoch auch bei Ziegen und Genotypen des B-Clusters vermehrt bei Ziegen, jedoch auch bei Schafen (Joulie et al.

2017). Auch weitere Studien konnten bestimmte Gen-Cluster verschiedenen Tierarten zuordnen, so eine portugiesische Arbeit, welche die Genotypen in Cluster I bis IV einteilte (Cumbassa et al. 2015).

Aufgrund der Dominanz einzelner Tierspezies wie Schaf und Ziege (Gilsdorf et al. 2008, Schimmer et al. 2008) als Infektionsquelle humaner Ausbrüche wird eine unterschiedliche Assoziation der einzelnen Genotypen für den Menschen diskutiert. Die in unserer Studie auch für Rinderhalter hohe Seroprävalenz spricht gegen eine unterschiedliche Infektiosität für den Menschen. Vielmehr ist vermutlich die unterschiedliche Haltung der Tiere dafür verantwortlich. Rinder werden vermehrt in Stallungen oder auf Hochwiesen gehalten, die Geburten finden vorrangig im Stall statt. Schafe und Ziegen werden gehäuft auf Weiden gehalten, Ablammungen finden vermehrt auf der Weide statt. Die dort verbleibenden Geburtsprodukte können bekanntermaßen hohe Erregerlasten beinhalten. Insbesondere Herden, die zur wohnortnahen Landschaftspflege eingesetzt werden, bergen ein erhöhtes Risiko für humane Infektionen.

6.3.4 Seroprävalenz bei Behördenmitarbeitern

Hervorzuheben ist das Ergebnis der Seroprävalenzrate von Mitarbeitern veterinärmedizinischer Behörden in der vorliegenden Untersuchung, welche weltweit erstmals erhoben wurde. Es zeigte sich eine im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls deutlich erhöhte Seroprävalenzrate von 41%. Da über diese Berufsgruppe bislang keine Daten erhoben wurden, ist ein Vergleich mit anderen Gegenden oder Ländern nicht möglich. Ausgehend von der Reliabilität unserer Studiendaten ist jedoch bei dieser Berufsgruppe ebenfalls von einem erhöhten Berufsrisiko für Q-Fieber-Infektionen und damit bei Personen mit vorbestehenden immunologischen oder kardiovaskulären Risiken auch mit einer erhöhten Rate an chronischen Verläufen auszugehen.

Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden haben berufsbedingt im Rahmen von Überwachungsmaßnahmen wiederholten Kontakt zu Nutztieren und damit eine erhöhte Exposition gegenüber *Coxiella burnetii*. 10 der 17 im Rahmen dieser Studie untersuchten Behördenmitarbeiter hatten als Tierärzte während ihrer Ausbildung und ersten Berufsjahre vermutlich intensiveren Kontakt zu verschiedenen Tierspezies. Die mit 41.2% doch hohe Seroprävalenz dieser Berufsgruppe kann zudem durch die hohe Tenazität und Infektiosität des Erregers mit beschriebenen Übertragungen auch über

unbelebtes Material wie Papier und Kleidungsstücke bedingt sein (persönliche Mitteilung Dr. med. K. Boden). In einem Bericht aus dem Jahr 1987 aus Großbritannien werden im Rahmen eines Q-Fiebersausbruches 18 Postbeamte beschrieben, die sich höchstwahrscheinlich an ihrem Arbeitsplatz, einem Postverteilzentrum, mit *Coxiella burnetii* infiziert haben. Weder die Ausbruchsquelle noch die konkrete Infektionsquelle für die Postangestellten konnte identifiziert werden (Winner et al. 1987).

Weitere Studien mit hohem Stichprobenumfang wären sinnvoll, um die in der vorliegenden Studie erhobenen Ergebnisse zu bestätigen.

6.3.5 Konsequenzen aus der berufsbedingt erhöhten Infektionsgefahr

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen das Risiko einer Infektion für Berufsgruppen mit engem Kontakt zu den als *Coxiella burnetii*-Reservoir geltenden Nutztieren. Die Seroprävalenzen zeigen zudem ein noch deutlich höher einzustufendes Risiko auf als bisher angenommen wurde. Insbesondere kommt der Gefahr eines chronischen Verlaufes der Erkrankung, welcher mit hoher Mortalität einhergeht, eine große Bedeutung zu. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten Möglichkeiten, wie die betroffenen Personen der gefährdeten Berufe vor einer Infektion mit *Coxiella burnetii* geschützt werden können, eruiert werden.

Im veterinärmedizinischen Bereich ist für Ziegen und Schafe der französische Impfstoff Coxevac® der Firma CEVA erhältlich. Durch die Impfung der Tiere wird die Menge an ausgeschiedenen Erregern erheblich gesenkt (Arricau-Bouvery et al. 2005, Hogerwerf et al. 2011, O'Neill et al. 2014). O'Neill und Kollegen schließen in einer Metaanalyse aus den bisherigen Studienergebnissen auf eine pathogenreduzierende Wirkung bei Ziegen und Rindern, jedoch eine fehlende Wirkung bei Schafen (O'Neill et al. 2014). Dieser Impfstoff ist deshalb in Deutschland seit 2010, jedoch nur für Ziegen und Rinder, zugelassen (PEI 2005).

Im humanmedizinischen Bereich existiert der australische Impfstoff Q VAX® der Firma CSL Limited für beruflich exponierte Personen. Q VAX ist ein formalin-inaktivierter zellulärer Phase 1-Impfstoff. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren belegt (Ackland et al. 1994). Aufgrund von häufigen lokalen Nebenwirkungen, insbesondere gravierenden Hautreaktionen bei bereits für Coxiellen immunen Personen, ist ein intradermaler Hauttest zur Prüfung vorbestehender Immunität vor Durchführung der Impfung notwendig (Produktinformation Q VAX® Q

Fever Vaccine). Der Impfstoff ist aus diesem Grund in Deutschland nicht zugelassen (Ruiz und Wolfe 2014).

Aufgrund der hohen Mortalität chronischer Verläufe sollte die Etablierung eines Screenings, welches in den betroffenen Berufsgruppen Individuen mit stattgehabter *Coxiella burnetii*-Infektion erkennt, erwogen werden. Die Erfassung der akuten *C. burnetii*-Infektionen und deren konsequente antibiotische Therapie wäre wünschenswert, ist aber aufgrund der hohen Rate asymptomatischer Infektionen nicht realistisch. Im Falle einer stattgehabten *Coxiella burnetii*-Infektion sollte eine konsequente serologische Nachverfolgung zur frühzeitigen Entdeckung einer Chronifizierung erfolgen. Bei *Coxiella burnetii*-naiven Personen wäre eine Impfung sinnvoll. Der derzeit einzig existente humane Impfstoff ist jedoch, wie bereits im vorherigen Absatz beschrieben, nur unter Spezialauflagen in Australien erhältlich. Wünschenswert wäre die Entwicklung eines neuen sicheren und wirksamen Impfstoffes. Mehrere Arbeitsgruppen arbeiten intensiv an der Entwicklung neuer Wirkstoffe. Rekombinante Peptid- und Proteinimpfstoffe zeigen immunogene Wirkung bei Meerschweinchen und Mäusen (Williams et al. 1990, Zhang et al. 1994, Zhang und Samuel 2003). Eine Studie zur Wirksamkeit eines Chloroform-Methanol-präparierten (CMR)-Impfstoffes bei Menschen führte in den notwendigen höheren Dosierungen ebenfalls zu deutlichen lokalen Nebenwirkungen. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer weiteren humanen Studie mit einer niedrig dosierten primären Impfung und folgender Boosterung immunologische Erfolge bei geringeren Nebenwirkungen zeigen (Fries et al. 1993, Waag et al. 1997, Waag et al. 2008). Die Identifikation protektiver Schlüsselantigene scheint wesentlich, um eine neue Generation von DNA-Impfstoffen zu entwickeln (Zhang und Samuel 2004).

Wielders und Kollegen empfehlen nach einer Metaanalyse der aktuellen Studien bei Q-Fieber-Erkrankten die Durchführung einer serologischen Verlaufskontrolle binnen eines Jahres, um chronische Verläufe aufzuspüren (Wielders et al. 2013). Eine andere niederländische Arbeitsgruppe empfiehlt darüber hinaus lebenslange Nachuntersuchungen bei Risikogruppen (Wegdam-Blans et al. 2013). Allerdings wurden in einer aktuellen Studie hohe Kosten von 40.000 £ pro detektiertem chronischem Fall bei Patienten mit Herzklappenersatz berechnet (Seddon et al. 2016).

Aktuelle infektionsvorbeugende Empfehlungen des Robert Koch-Institutes stützen sich auf folgende präventive Maßnahmen (RKI 2002, RKI 2012):

- Desinfektion von Schafen bei Zeckenbefall mittels einer geeigneten Anlage
- Scheren in geschlossenen Räumen unter Atemschutz
- Hygienestandardmaßnahmen
- Verbrennen der gescherten Wolle
- Stallpflicht für hochtragende Tiere
- Ablammen oder Kalben im möglichst geschlossenen Stall
- umgehende hygienische Beseitigung von Nachgeburten und Aborten
- fachgerechte Desinfektion der Stallungen

Demgegenüber erscheint diesen sehr aufwendigen Maßnahmen eine durchgängige Vakzination der als Hauptüberträger bekannten Nutztiere deutlich weniger aufwendig und vermutlich auch sicherer.

6.4 Erhöhtes Risiko für Geburtshelfer?

Entgegen der Annahme einer ebenfalls erhöhten Seroprävalenz für Q-Fieber bei Geburtshelfern konnte in unserer Studie keine erhöhte Seroprävalenz gefunden werden. Alle 68 in der Geburtshilfe tätigen Probanden wiesen eine negative Serologie auf. Aufgrund der nachgewiesenen hervorragenden Testcharakteristika des verwendeten Panbio-ELISA (Frosinski et al. 2016) können wir von einer hohen Verlässlichkeit unserer Studienergebnisse ausgehen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sich unter den getesteten Hebammen auch diejenigen Hebammen befanden, die eine im Zusammenhang mit dem Jenaer Ausbruch infizierte Schwangere entbunden haben.

Die primäre Hypothese zum erhöhten Risiko der Geburtshelfer gründete sich zum einen auf den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahre 1977 in Bulgarien, bei der eine deutlich erhöhte Seroprävalenzrate für Q-Fieber bei Geburtshelfern im Vergleich zur Normalbevölkerung (Blutspender) nachgewiesen wurde (Ganchev et al. 1977). Dazu findet sich in der Literatur eine Einzelfallbeschreibung über eine Q Fieber Infektion einer Mitarbeiterin einer geburtshilflichen Abteilung nach Kontakt mit einer Q Fieber-infizierten Schwangeren.(Raoult und Stein 1994). Ein weiterer Case Report berichtet über die Coxiellen-Infektion eines Geburtshelfers in Zusammenhang mit der Entbindung einer Q-Fieber-erkrankten Schwangeren (Stein und Raoult 1998).

Bislang gibt es keine rezente Bestätigung dieser Ergebnisse. Vor diesem Hintergrund sollte daher in der vorliegenden Studie die Q-Fieber-Seroprävalenz bei Geburtshelfern

im Vergleich zur Normalbevölkerung in Thüringen mit seiner überdurchschnittlichen Schafdichte untersucht werden.

Der starke Tropismus des Bakteriums *Coxiella burnetii* zu Trophoblasten ist hinreichend belegt (Ben Amara et al. 2010). Coxiellen wurden in hohen Konzentrationen in Geburtsprodukten von inapparent infizierten oder erkrankten Säugetieren nachgewiesen (Jensen et al. 2007). Auch in humanen Geburtsprodukten, die im Rahmen von unauffälligen Geburten sowie auch nach *Coxiella burnetii*-assoziierten Aborten untersucht wurden, konnten hohe Keimzahlen nachgewiesen werden (Syruczek et al. 1958, Raoult et al. 1990).

Ganchev und Kollegen untersuchten mittels Komplementbindungsreaktion und Immunfluoreszenztest 174 Geburtshelfer und 198 Kommunalarbeiter, darunter Müllmänner, Straßenreiniger und Müllfahrer, aus nordbulgarischen Städten. Dabei ergaben sich deutlich erhöhte Seroprävalenzraten von 37% bei den Geburtshelfern und 46% bei den Kommunalarbeitern. Bei den als Kontrollgruppe untersuchten Blutspendern fand sich eine Seroprävalenz von 8% (Ganchev et al. 1977). Fraglich ist die Vergleichbarkeit der angewandten Diagnostik, wobei in weiteren Seroprävalenzstudien bei den in dieser Studie angewandten Testverfahren eher niedrigere Seroprävalenzraten resultierten. Eine weitere Erklärung für die großen Ergebnisdifferenzen kann in den unterschiedlichen geographischen und soziokulturellen Merkmalen bestehen. Bulgarien gilt als traditionelles Agrarland, sodass auch in der untersuchten Region die Nutztierhaltung, insbesondere die Schafzucht, bei weiten Teilen der Bevölkerung ein Bestandteil des alltäglichen Lebens war. Die allgemeinen hygienischen Bedingungen galten in den Siebzigerjahren als mangelhaft (Anonymous 1974), was jedoch nicht zwingend auf hygienische Voraussetzungen in Krankenhäusern schließen lässt. Auch in der Kontrollgruppe der zitierten Untersuchung liegt die Seroprävalenzrate, verglichen mit der vorliegenden Arbeit, fast vierfach höher. Das spricht für die regionalen Unterschiede, am ehesten für die deutlich wärmeren klimatischen Bedingungen, für die eine positive Abhängigkeit eines erhöhten Infektionsrisikos bekannt ist (Lyytikäinen et al. 1997, Karagiannis et al. 2009). Dies erklärt jedoch nicht die darüber hinaus deutlich höhere Seroprävalenz der Geburtshelfer in Bulgarien.

Eine mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Studie gezeigten negativen Seroprävalenzen bei den Thüringer Geburtshelfern kann in der als am häufigsten

angenommenen Übertragungsweise, der aerogenen Infektion, liegen. Die bei Q-Fieber-Epidemien verursachende, vom Wind verdriftete, sporenähnliche Zellform, entsteht vermutlich in geburtshilflichen Abteilungen oder Praxen nicht. Diese hochkontagiöse Small Cell-Variante wird gebildet, wenn infektiöses Material vertrocknend ausliegt. Unter den bestehenden hygienischen Standardbedingungen erfolgt eine Reinigung und Desinfektion zugehöriger Räume, Flächen und Geräte bevor die SCV sich ausbilden kann. Die Large Cell-Variante reagiert demgegenüber empfindlich auf Desinfektionsmittel, sie wird durch 2%iges Formaldehyd abgetötet, durch 1% Phenol und 5% Wasserstoffperoxyd inaktiviert. Gegenstände sind durch 70% Ethanol nach einer Einwirkungszeit von 30 Minuten desinfiziert (Blümel et al. 2005). So ist die hohe Umweltresistenz der SCV, auch gegenüber Desinfektionsmitteln, in diesem Fall vermutlich zu vernachlässigen. Damit lässt sich ein geringes Risiko für eine aerogene Übertragung und damit die fehlende erhöhte Infektionsgefahr bei Geburtshelfern erklären.

Zusammengefasst ergibt sich aus unseren Daten kein erhöhtes Berufsrisiko für die Geburtshelfer, sich mit Q Fieber zu infizieren.

6.4.1 Auflagen in der Geburtshilfe

Aufgrund der in Geburtsprodukten von Säugetieren nachgewiesenen hohen Keimzahl von bis zu 10^9 Coxiellen pro Gramm Placenta (Babudieri 1958, Marrie 1990) und der hohen Infektiosität der Coxiellen wurden für den Umgang mit Q-Fieber-erkrankten und Q-Fieber-infizierten Schwangeren strenge Auflagen erstellt.

Die aktuellen Empfehlungen des Robert-Kochs-Institutes propagieren besondere, über die Standardhygienemaßnahmen hinausreichende spezielle Schutzmaßnahmen, z.B. Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz, gesonderte Behandlung der Wäsche, und hygienische Maßnahmen nach der Entbindung, um eine Infektionsgefahr während der Geburt und des Wochenbettes für das geburtshilfliche Personal zu vermeiden (Friesecke et al. 2007, RKI 2012).

Demgegenüber beinhalten die Empfehlungen zur Infektionsprävention der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) bei an Pneumonie oder Endokarditis Q-Fieber-erkrankten Patienten hygienische Standardmaßnahmen anzuwenden, wobei Schwangere nicht gesondert erwähnt werden (Wendt et al. 2015).

In Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, aus denen sich für das geburtshilfliche Personal kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *Coxiella burnetii* ergibt, erscheinen die empfohlenen Maßnahmen zum Umgang mit schwangeren Infizierten überholt. Ein Überdenken und Vereinheitlichen der empfohlenen Maßnahmen wäre wünschenswert.

6.5 Vergleich der Seroprävalenzen zwischen den verschiedenen tierexponierten Berufsgruppen

In der vorliegenden Untersuchung konnten aktuelle repräsentative Daten zur Seroprävalenz mehrerer bekanntermaßen stark tierexponierter Berufsgruppen in Deutschland erhoben werden. Die Seroprävalenzraten liegen mit 64% bei den Rinderhaltern, 70% bei den Tierärzten und 77% bei den Schäfern deutlich höher als in vorhergehenden Studien (Thomas et al. 1995, Whitney et al. 2009, Bernard et al. 2012, Meadows et al. 2016). Zwischen den Seroprävalenzraten dieser stark tierexponierten Berufsgruppen (Schäfer, Tierärzte, Rinderhalter) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden, die weniger häufigen Tierkontakt haben und vermutlich dementsprechend eine etwas niedrigere Seroprävalenzrate von 41% aufweisen, indessen ein gegenüber der Normalbevölkerung hochsignifikant gesteigertes ($p < 0.001$), jedoch gegenüber den stark tierexponierten Berufsgruppen ein signifikant geringeres Infektionsrisiko ($p = 0.007$) aufweisen.

Bei diesen hohen Seroprävalenzraten stellt sich die Frage, ob auch andere tierexponierte Berufsgruppen, wie Tierpfleger, Jäger oder Zoomitarbeiter einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind. Dabei sollten, wie die vorliegenden Daten über Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden zeigen, auch indirekt mit Tieren arbeitende Berufsgruppen mitberücksichtigt werden.

6.6 Infektionsrisiko abhängig von der Anzahl der Berufsjahre bei Schäfern und Tierärzten

Bereits in den ersten 5 Jahren mit intensivem Schafkontakt infiziert sich fast die Hälfte der Schafhalter (45.5%) in Thüringen mit *Coxiella burnetii*. In den Folgejahren steigt die Infektionsrate auf 76%, wobei nach 10 Berufsjahren keine weitere Zunahme der Seroprävalenz zu verzeichnen ist. Das spricht für die sehr hohe Infektiosität des

Pathogens bei mäßiger Durchseuchung der Schafherden. Eine aktuelle veterinärmedizinische Studie konnte eine Seroprävalenzrate von 28% bei den Thüringer Schafherden nachweisen (Hilbert et al. 2012). Der enge und häufige Tierkontakt bei den exponierten Berufsgruppen scheint ebenfalls ein wesentlicher Faktor für die bereits in den anfänglichen Berufsjahren hohe Seroprävalenzrate zu sein.



Abb. 10: Luftkeimmessung bei typischer Stallarbeit mit nachgewiesener Verwirbelung lebensfähiger Coxiellen (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. K. Boden)

Eine mögliche Erklärung für die frühzeitige Serokonversion der Schäfer in den ersten Berufsjahren könnte mit typischen Tätigkeiten der jungen Auszubildenden in den ersten Lehrjahren in Zusammenhang stehen. Diese kommen sicher häufig und intensiv, beispielsweise bei der Reinigung des Stalles, mit den Aerosolen des Stallmists in Berührung, welcher als wesentliche Infektionsquelle für *Coxiella burnetii* gilt (Abb. 10) (de Bruin et al. 2012).

Die Durchseuchung von Tierärzten scheint noch rascher zu erfolgen. Die Seroprävalenz zeigt sich bereits in den ersten 5 Berufsjahren mit über 70% stark erhöht und scheint danach nicht mehr anzusteigen. Die Arbeitsgruppe um Whitney erschloss in ihrer großen Studie an 500 amerikanischen Tierärzten einen

Zusammenhang zwischen ansteigender Seroprävalenz mit steigendem Alter und sich daraus ergebender häufigerer Exposition der Tierärzte (Whitney et al. 2009).

Eine ältere Studie, Farmarbeiter mit häufigem und sporadischem Tierkontakt einschließend, zeigte eine Expositionsabhängigkeit anhand dreifach erhöhter Seroprävalenz für Vollzeit-Farmer im Vergleich zu Teilzeit-Farmern ebenfalls (Thomas et al. 1995).

Eine Ursache für die rasche Serokonversion der Tierärzte könnte darin liegen, dass diese bei ihren Konsultationen mehrheitlich auf ein ausgesuchtes Klientel erkrankter Tiere treffen, sowie bei Fehlgeburten und Geburtskomplikationen zur Untersuchung der ursächlichen Umstände herangezogen werden. Zudem sind die tierärztlichen Kontakte breiter gestreut, da ein Tierarzt Kontakt zu den Tieren verschiedener Tierhalter und verschiedener Tierarten und –rassen unterhält. Daraus lässt sich ein insgesamt großes, gegebenenfalls über das der Schäfer hinausgehendes Risiko, bereits in den ersten Berufsjahren häufiger auf infizierte Tiere zu treffen, ableiten.

Auch diese Ergebnisse einer bereits in frühen Berufsjahren sehr hohen Seroprävalenz und damit eines hohen frühen Berufsrisikos, sich mit *Coxiella burnetii* zu infizieren lassen die Notwendigkeit, Angehörige der risikobehafteten Berufsgruppen in den Fokus zukünftiger Screeningverfahren und Impfprogramme zu stellen, dringlich erscheinen.

6.7 Unterscheidet sich das Berufsrisiko für Schäfer in den vier Thüringer Regionen?

Die Seroprävalenz der Schäfer in den vier Thüringer Regionen zeigt leichte Differenzen von 66.7% bis 83.2%, ein signifikant unterschiedliches Infektionsrisiko konnte dabei in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden ($p=0.7$).

Die Haltung und der lokale Handel scheinen sich nicht signifikant auf die Seroprävalenz der Thüringer Schafhalter auszuwirken.

Das Ergebnis spricht auch gegen einen lokalen Infektionsfokus bei Wildtieren, Zecken oder anderen Überträgern im Thüringer Raum.

6.8 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wurde weltweit erstmals eine repräsentative Gruppe von Schäfern, Tierärzten und Rinderhaltern auf *Coxiella burnetii*-Antikörper untersucht.

Zusätzlich wurden neuere Daten zu Geburtshelfern erhoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in anderen geographischen Regionen andere Prävalenzen ermittelt werden. Allerdings zeigen die aktuellen Studien aus anderen Regionen vergleichbare Prävalenzen.

Für Rinderhalter und Behördenmitarbeiter konnten die Ergebnisse nur an einer kleinen Stichprobe erhoben werden.

Nicht erhoben wurden in dieser Studie Gender Aspekte und der soziale und familiäre Hintergrund, der möglicherweise auch einen Einfluss auf die Seroprävalenz haben könnte.

7 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen die sehr hohen Q-Fieber-Seroprävalenzen bei einigen Berufsgruppen mit engem Tierkontakt, welche deutlich über das bisher bekannte Ausmaß hinausgehen. Insbesondere ist hier auch die Berufsgruppe der Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden zu beachten, die erstmals im Fokus einer Seroprävalenzstudie stand und ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für Q-Fieber-Infektionen trägt.

Daraus leitet sich eine erhöhte Gefahr für chronische Verläufe bei Personen dieser betroffenen Berufsgruppen ab. Auch wenn die Rate an chronischen Verläufen nach derzeitigem Wissensstand bei 1-5% aller Infizierten liegt, kommt diesem Risiko aufgrund der hohen Mortalität eine wichtige Bedeutung zu. Dabei ist bedeutsam, dass auch inapparent Infizierte von chronischen Verläufen betroffen sein können.

Über bisher bereits empfohlene Schutzmaßnahmen für die Haltung der Tiere hinaus könnten durchgängige veterinärmedizinische Impfungen das Infektionsrisiko mindern. Da jedoch der derzeit erhältliche Impfstoff in Deutschland für Schafe nicht zugelassen ist, kann diese Maßnahme derzeit nur einem Teil der Berufsgruppen von Nutzen sein.

Q VAX, ein inaktivierter Ganzzellen-Impfstoff, derzeit einziger existenter humaner Impfstoff, ist nur unter Spezialauflagen in Australien zugelassen. Eine breite Anwendung als Impfprophylaxe für die betroffenen Berufsgruppen in Deutschland scheint derzeit aufgrund der deutlichen Nebenwirkungen nicht durchsetzbar. Vor dem Hintergrund der aktuellen Daten der vorliegenden Untersuchung wäre die Entwicklung eines neuen sicheren und wirksamen Impfstoffes es unbedingt wünschenswert. Die Entwicklung einer neuen Wirkstoffgeneration ist bereits intensiver Forschungsgegenstand mehrerer Arbeitsgruppen.

Es wäre wünschenswert, für Personen mit entsprechender Berufsanamnese verbindliche diagnostische Richtlinien zu erstellen, um die Gefahren einer *Coxiella burnetii*-Infektion und damit eines chronischen Verlaufes so weit wie möglich zu reduzieren. Dabei sollte bei der Kosten-Nutzen-Relation das Hauptmerk auf der frühzeitigen Erkennung und Behandlung chronischer Q-Fieberfälle liegen, um deren Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Die gleich hohen Seroprävalenzen der Tierärzte, Schäfer und Rinderhalter sprechen auch für eine ähnliche Infektiosität der verschiedenen tierassoziierten *Coxiella burnetii*-Stämme für den Menschen. Unterschiedliche Haltungsbedingungen wie vorwiegende Stall- oder Weidehaltung scheinen somit eher ausschlaggebend für die deutlich höhere Bedeutung von Schafen und Ziegen als Quelle humaner Ausbrüche zu sein.

Eine Erhöhung der Seroprävalenz für Q-Fieber in der Berufsgruppe der Geburtshelfer konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Eine erhöhte Infektionsgefahr durch *Coxiella burnetii* besteht somit für diese Berufsgruppe nicht. Aufgrund dessen wäre eine Überarbeitung der aktuellen strengen Hygienevorschriften und Empfehlungen für die Behandlung Q-Fieber-infizierter Schwangerer wünschenswert.

Weitere Seroprävalenzstudien zur Untersuchung des Q-Fieber-Risikos bei veterinärmedizinischen Behördenmitarbeitern sowie weiteren tierexponierten Berufsgruppen erscheinen notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse im Rahmen größerer Probandengruppen zu bestätigen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Testgüte der angewandten Assays in Bezug auf die Fragestellung gelegt werden.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, Fukuda H, Ito Y, Kume H, Komiya T, Ishihara K, Hirai K. 2001. A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. *Eur J Epidemiol*, 17(11): 1029-1032.
- Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. 1994. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *Med J Aust*, 160(11): 704-708.
- Andrews PS, Marmion BP. 1959. Chronic Q fever. 2. Morbid anatomical and bacteriological findings in a patient with endocarditis. *Br Med J*, 2(5158): 983-988.
- Anonymous. 1974. Nichts für Nasen. *Spiegel*, 39: 139-141.
- Arricau-Bouvery N, Souriau A, Bodier C, Dufour P, Rousset E, Rodolakis A. 2005. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*, 23(35): 4392-4402.
- Atlas RM. 2003. Bioterrorism and biodefence research: changing the focus of microbiology. *Nat Rev Microbiol*, 1(1): 70-74.
- Babudieri B. 1958. Studies on the microscopic slide-agglutination test for Q fever. *Bull World Health Organ*, 19(6): 981-994.
- Beare PA, Howe D, Cockrell DC, Omsland A, Hansen B, Heinzen RA. 2009. Characterization of a *Coxiella burnetii* *ftsZ* mutant generated by Himar1 transposon mutagenesis. *J Bacteriol*, 191(5): 1369-1381.
- Ben Amara A, Ghigo E, Le Priol Y, Lepolard C, Salcedo SP, Lemichez E, Bretelle F, Capo C, Mege JL. 2010. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, replicates within trophoblasts and induces a unique transcriptional response. *PLoS One*, 5(12): e15315.
- Benenson AS, Tigertt WD. 1956. Studies on Q fever in man. *Trans Assoc Am Physicians*, 69: 98-104.
- Bernard H, Brockmann SO, Kleinkauf N, Klinc C, Wagner-Wiening C, Stark K, Jansen A. 2012. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in veterinarians associated with cattle obstetrics, Bavaria, 2009. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 12(7): 552-557.
- Blümel J, Burger R, Gerlich W, Gürtler L, Heiden M, Hitzler W, Jansen B, Klamm H, Lefèvre H, Löwer J, Ludwig WD, Montag-Lessing T, Offergeld R, Paessens A, Pauli G, Seitz R, Schlenkrich U, Schottstedt V, Willkommen H, Baljer G (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Arbeitskreis Blut). 2005. *Coxiella burnetii* - Erreger des Q-(query) Fiebers, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. Berlin, Springer Medizin Verlag. 48(7): 814-821.

- Boarbi S, Fretin D, Mori M. 2016. *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Can J Microbiol*, 62(2): 102-122.
- Boden K. 2017. Beiträge zur Diagnostik, Epidemiologie, Biologie und Klinik des Q-Fiebers. Habilitation (eingereicht), Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Boden K, Brasche S, Straube E, Bischof W. 2014. Specific risk factors for contracting Q fever: lessons from the outbreak Jena. *Int J Hyg Environ Health*, 217(1): 110-115.
- Boden K, Brueckmann A, Wagner-Wiening C, Hermann B, Henning K, Junghanss T, Seidel T, Baier M, Straube E, Theegarten D. 2012. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infect Dis*, 12: 359.
- Boden K, Wagner-Wiening C, Seidel T, Baier M, Bischof W, Straube E, Kimmig P. 2010. Diagnosis of acute Q fever with emphasis on enzyme-linked immunosorbent assay and nested polymerase chain reaction regarding the time of serum collection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 68(2): 110-116.
- Brooke RJ, Kretzschmar ME, Mutters NT, Teunis PF. 2013. Human dose response relation for airborne exposure to *Coxiella burnetii*. *BMC Infect Dis*, 13: 488.
- Broos PP, Hagens JC, Kampschreur LM, Wever PC, Bleeker-Rovers CP, Koning OH, Teijink JA, Wegdam-Blans MC. 2015. Vascular complications and surgical interventions after world's largest Q fever outbreak. *J Vasc Surg*, 62(5): 1273-1280.
- Burnet FM, Freeman M. 1983. Experimental Studies on the Virus of "Q" Fever. *Rev Infect Dis*, 5(4): 800-808.
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. 2009. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci*, 1166: 79-89.
- Cerar D, Karner P, Avsic-Zupanc T, Strle F. 2009. Azithromycin for acute Q fever in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr*, 121(13-14): 469-472.
- Cumbassa A, Barahona MJ, Cunha MV, Azorin B, Fonseca C, Rosalino LM, Tilburg J, Hagen F, Santos AS, Botelho A. 2015. *Coxiella burnetii* DNA detected in domestic ruminants and wildlife from Portugal. *Vet Microbiol*, 180(1-2): 136-141.
- Davis GE, Cox HR. 1938. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersonii*, reactions with animals and filtration experiments. *Public Health Report*, 53: 2259-2276.
- de Bruin A, van der Plaats RQ, de Heer L, Paauw R, Schimmer B, Vellema P, van Rotterdam BJ, van Duynhoven YT. 2012. Detection of *Coxiella burnetii* DNA on small-ruminant farms during a Q fever outbreak in the Netherlands. *Appl Environ Microbiol*, 78(6): 1652-1657.

- de Lange MM, Hukkelhoven CW, Munster JM, Schneeberger PM, van der Hoek W. 2015. Nationwide registry-based ecological analysis of Q fever incidence and pregnancy outcome during an outbreak in the Netherlands. *BMJ Open*, 5(4): e006821.
- de Lange MM, Schimmer B, Vellema P, Hautvast JL, Schneeberger PM, Van Duijnhoven YT. 2014. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk factors in sheep farmers and farm residents in The Netherlands. *Epidemiol Infect*, 142(6): 1231-1244.
- Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. 2010. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med*, 68(12): 382-387.
- Derrick EH. 1937. "Q" fever, a new fever entity; clinical features, diagnosis, and laboratory investigation. *Medical Journal of Australia*, 2: 281-299.
- Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, Van der Sande MA, Morroy G, Schneeberger PM, Schimmer B, Notermans DW, Van der Hoek W. 2011. Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect*, 139(9): 1332-1341.
- Dolce P, Belanger MJ, Tumanowicz K, Gauthier CP, Jutras P, Masse R, Montpetit C, Bernatchez H, McColl D, Artsob H. 2003. *Coxiella burnetii* seroprevalence of shepherds and their flocks in the lower Saint-Lawrence River region of Quebec, Canada. *Can J Infect Dis*, 14(2): 97-102.
- Dyer RE. 1938. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. IV. Human infection. *Public Health Report*, 53: 2277-2282.
- EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)). 2010. Scientific Opinion on Q fever, *EFSA Journal* 8(5): 1-114.
- Esmaeili S, Pourhossein B, Gouya MM, Amiri FB, Mostafavi E. 2014. Seroepidemiological survey of Q fever and brucellosis in Kurdistan Province, western Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 14(1): 41-45.
- Fenga C, Gangemi S, De Luca A, Calimeri S, Lo Giudice D, Pugliese M, Licitra F, Alibrandi A, Costa C. 2015. Seroprevalence and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* among exposed workers in Sicily, Southern Italy. *Int J Occup Med Environ Health*, 28(5): 901-907.
- Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messina T, Raoult D. 2001. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*, 33(3): 312-316.
- Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. 2006. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. *Clin Infect Dis*, 42(6): 818-821.
- Fiset P, Wisseman CL, Batawi YE. 1975. Immunologic evidence of human fetal infection with *Coxiella burnetii*. *Am J Epidemiol*, 101(1): 65-69.

- Francis JR, Robson J, Wong D, Walsh M, Astori I, Gill D, Nourse C. 2016. Chronic Recurrent Multifocal Q Fever Osteomyelitis in Children: An Emerging Clinical Challenge. *Pediatr Infect Dis J*, 35(9): 972-976.
- Frangoulidis D, Fischer SF. 2015. [Q fever]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140(16): 1206-1208.
- Frangoulidis D, Walter MC, Antwerpen M, Zimmermann P, Janowetz B, Alex M, Bottcher J, Henning K, Hilbert A, Ganter M, Runge M, Munsterkotter M, Splettstoesser WD, Hanczaruk M. 2014. Molecular analysis of *Coxiella burnetii* in Germany reveals evolution of unique clonal clusters. *Int J Med Microbiol*, 304(7): 868-876.
- Friedland JS, Jeffrey I, Griffin GE, Booker M, Courtenay-Evans R. 1994. Q fever and intrauterine death. *Lancet*, 343(8892): 288.
- Fries LF, Waag DM, Williams JC. 1993. Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform-methanol residue vaccine for Q fever. *Infect Immun*, 61(4): 1251-1258.
- Friesecke I, Biederbick W, Boecken G, Gottschalk R, Koch HU, Peters G, Peters S, Sasse J, Stich A (Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Robert Koch Institut). 2007. Biologische Gefahren II, Entscheidungshilfen zu medizinisch angemessenen Vorgehensweisen in einer B-Gefahrenlage, Sonderpublikation.
- Frosinski J, Hermann B, Maier K, Boden K. 2016. Enzyme-linked immunosorbent assays in seroprevalence studies of Q fever: the need for cut-off adaptation and the consequences for prevalence data. *Epidemiol Infect*, 144(6): 1148-1152.
- Gale P, Kelly L, Mearns R, Duggan J, Snary EL. 2015. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. *J Appl Microbiol*, 118(5): 1083-1095.
- Ganchev N, Serbezov V, Alexandrov E. 1977. Incidence of Q fever in two inadequately investigated occupational groups. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 21(4): 405-411.
- Gilsdorf A. 2006. Großer Q-Fieber-Ausbruch in Jena, Juni 2005. *Epidemiol. Bull*, 45: 391-396.
- Gilsdorf A, Kroh C, Grimm S, Jensen E, Wagner-Wiening C, Alpers K. 2008. Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiol Infect*, 136(8): 1084-1087.
- Hackstadt T. 1990. The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*. *Ann N Y Acad Sci*, 590: 27-32.

- Hilbert A, Blaha I, Frohlich A, Hensler E, Reith P, Henning K, Conraths FJ, Miller T. 2014. [Aspects seroepidemiological studies on Q fever in unvaccinated dairy cattle herds]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 127(3-4): 149-157.
- Hilbert A, Schmoock G, Lenzko H, Moog U, Diller R, Frohlich A, Hoffmann L, Horner S, Elschner M, Tomaso H, Henning K, Neubauer H, Sprague LD. 2012. Prevalence of *Coxiella burnetii* in clinically healthy German sheep flocks. *BMC Res Notes*, 5: 152.
- Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HI, Bouma A, Vellema P, Pieterse M, Dercksen D, Nielen M. 2011. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 17(3): 379-386.
- Jensen T, Montgomery DL, Jaeger PT, Lindhardt T, Agerholm JS, Bille-Hansen V, M. B. 2007. Application of fluorescent in situ hybridisation for demonstration of *Coxiella burnetii* in placentas from ruminant abortions. *APMIS*, 115(4): 347-353.
- Joulie A, Sidi-Boumedine K, Bailly X, Gasqui P, Barry S, Jaffrelo L, Poncet C, Abrial D, Yang E, Animal diagnostic laboratories c, Leblond A, Rousset E, Jourdain E. 2017. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* in French livestock reveals the existence of three main genotype clusters and suggests species-specific associations as well as regional stability. *Infect Genet Evol*, 48: 142-149.
- Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AI, Lestrade PJ, Renders NH, Elsman P, Wever PC. 2012. Prevalence of chronic Q fever in patients with a history of cardiac valve surgery in an area where *Coxiella burnetii* is epidemic. *Clin Vaccine Immunol*, 19(8): 1165-1169.
- Kampschreur LM, Wegdam-Blans MC, Wever PC, Renders NH, Delsing CE, Sprong T, van Kasteren ME, Bijlmer H, Notermans D, Oosterheert JJ, Stals FS, Nabuurs-Franssen MH, Bleeker-Rovers CP, Dutch QFCG. 2015. Chronic Q Fever Diagnosis- Consensus Guideline versus Expert Opinion. *Emerg Infect Dis*, 21(7): 1183-1188.
- Kaplan B, Rabinerson D, Benari S, Neri A, Merlob P. 1995. An isolated case of Q-fever during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74(10): 848-849.
- Karagiannis I, Schimmer B, Van Lier A, Timen A, Schneeberger P, Van Rotterdam B, De Bruin A, Wijkmans C, Rietveld A, Van Duynhoven Y. 2009. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. *Epidemiol Infect*, 137(9): 1283-1294.
- Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, van der Meer JW, Donders RT, Leclercq M, Kampschreur LM, van den Berg M, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Knoop H, Bleeker-Rovers CP. 2017. Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*, 64(8): 998-1005.
- Kimmig P. 2010. Q-Fieber - Eine Infektion mit komplexer Epidemiologie. In: H Aspöck (Hrsg.). Krank durch Arthropoden. *Denisia*. 30: 593-604.

- Ladbury GA, Van Leuken JP, Swart A, Vellema P, Schimmer B, Ter Schegget R, Van der Hoek W. 2015. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis*, 15: 372.
- Lange S, Klaus G. 1992. [Seroepidemiological studies on the detection of Q fever in sheep in middle Thuringia]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 105(10): 333-335.
- Lieberman D, Lieberman D, Boldur I, Manor E, Hoffman S, Schlaeffer F, Porath A. 1995. Q-fever pneumonia in the Negev region of Israel: a review of 20 patients hospitalised over a period of one year. *J Infect*, 30(2): 135-140.
- Lyytikäinen O, Ziese T, Schwartlander B, Matzdorff P, Kuhnhen C, Burger C, Krug W, Petersen LR. 1997. Outbreak of Q fever in Lohra-Rollshausen, Germany, spring 1996. *Euro Surveill*, 2(2): 9-11.
- Macellaro A, Akesson A, Norlander L. 1993. A survey of Q-fever in Sweden. *Eur J Epidemiol*, 9(2): 213-216.
- Maltezou HC, Raoult D. 2002. Q fever in children. *Lancet Infect Dis*, 2(11): 686-691.
- Marrie TJ. 1990. Q fever - a review. *Can Vet J*, 31(8): 555-563.
- Marrie TJ, Durant H, Williams JC, Mintz E, Waag DM. 1988. Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *J Infect Dis*, 158(1): 101-108.
- Marrie TJ, Fraser J. 1985. Prevalence of Antibodies to *Coxiella burnetii* Among Veterinarians and Slaughterhouse Workers in Nova Scotia. *Can Vet J*, 26(6): 181-184.
- Martin RJ, Schnurrenberger PR, Ferris DH, Hanger PN, Morrissey RA. 1982. Decreasing prevalence of Q fever in Illinois. *Public Health Rep*, 97(2): 170-174.
- Maurin M, Raoult D. 1999. Q fever. *Clin Microbiol Rev*, 12(4): 518-553.
- McCaul TF, Williams JC. 1981. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol*, 147(3): 1063-1076.
- Meadows S, Jones-Bitton A, McEwen SA, Jansen J, Patel SN, Filejski C, Menzies P. 2016. *Coxiella burnetii* (Q Fever) Seropositivity and Associated Risk Factors in Sheep and Goat Farm Workers in Ontario, Canada. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 16(10): 643-649.
- Million M, Raoult D. 2015. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect*, 71 Suppl 1: S2-9.

- Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, Raoult D. 2014. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q Fever. *Clin Infect Dis*, 59(2): 256-260.
- Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. 2013. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis*, 57(6): 836-844.
- Minnick MF, Raghavan R. 2012. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. *Adv Exp Med Biol*, 984: 231-248.
- Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, Bleeker-Rovers CP. 2016. Fatigue following Acute Q-Fever: A Systematic Literature Review. *PLoS One*, 11(5): e0155884.
- Noah DL, Huebner KD, Darling RG, Waeckerle JF. 2002. The history and threat of biological warfare and terrorism. *Emerg Med Clin North Am*, 20(2): 255-271.
- Nowotny N, Deutz A, Fuchs K, Schuller W, Hinterdorfer F, Auer H, Aspöck H. 1997. Prevalence of swine influenza and other viral, bacterial, and parasitic zoonoses in veterinarians. *J Infect Dis*, 176(5): 1414-1415.
- O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. 2014. A systematic review and meta-analysis of phase I inactivated vaccines to reduce shedding of *Coxiella burnetii* from sheep and goats from routes of public health importance. *Zoonoses Public Health*, 61(8): 519-533.
- Omsland A, Beare PA, Hill J, Cockrell DC, Howe D, Hansen B, Samuel JE, Heinzen RA. 2011. Isolation from animal tissue and genetic transformation of *Coxiella burnetii* are facilitated by an improved axenic growth medium. *Appl Environ Microbiol*, 77(11): 3720-3725.
- Oyston PC, Davies C. 2011. Q fever: the neglected biothreat agent. *J Med Microbiol*, 60(Pt 1): 9-21.
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. 2006. Q fever. *The Lancet*, 367(9511): 679-688.
- PEI (Paul Ehrlich-Institut, Bundesministerium für Gesundheit, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel). 2005. Impfstoffe für Tiere, www.pei.de (aktualisiert: 24.05.2017, Zugriff: 28.05.2017).
- Philip CB. 1948. Comments on the name of the Q fever organism. *Public Health Report*, 63(2): 58.
- Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M, van Treeck U, Kimmig P, Brockmann SO, Wagner-Wiening C, Hellenbrand W, Buchholz U. 2006. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis*, 6: 147.
- Raoult D, Fenollar F, Stein A. 2002. Q Fever During Pregnancy: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Arch Intern Med*, 162(6): 701-704.

- Raoult D, Marrie T. 1995. Q fever. *Clin Infect Dis*, 20(3): 489-496.
- Raoult D, Marrie T, Mege J. 2005. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*, 5(4): 219-226.
- Raoult D, Stein A. 1994. Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. *N Engl J Med*, 330(5): 371.
- Raoult D, Vestris G, Enea M. 1990. Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in HEL cells. *J Clin Microbiol*, 28(11): 2482-2484.
- Rehacek J, Liebisch A, Urvolgyi J, Kovacova E. 1977. Rickettsiae of the spotted fever isolated from *Dermacentor marginatus* ticks in South Germany. *Zentralbl Bakteriolog Orig A*, 239(2): 275-281.
- RKI (Robert Koch-Institut). 2002. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Q-Fieber, *Epidemiologisches Bulletin*. Berlin, Paul Fieck KG. 37: 313-320.
- RKI (Robert Koch-Institut). 2012. Q-Fieber: RKI-Ratgeber für Ärzte, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Q-Fieber.html (aktualisiert: 01.05.2012, Zugriff: 20.02.2017).
- RKI (Robert-Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie). 2016. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015 (Datenstand: 1. März 2016). Berlin, AV mbH. 1-234.
- RKI (Robert Koch-Institut). 2017. Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG), <https://survstat.rki.de> (aktualisiert: 16.02.2017, Zugriff:
- Rodolakis A. 2009. Q Fever in dairy animals. *Ann N Y Acad Sci*, 1166: 90-93.
- Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, van den Brom R, Dercksen D, Wouda W, Spierenburg MA, van der Spek AN, Buijs R, de Boer AG, Willemsen PT, van Zijderveld FG. 2011. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 17(4): 668-675.
- Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. 2002. Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis*, 8(2): 225-230.
- Ruiz S, Wolfe DN. 2014. Vaccination against Q fever for biodefense and public health indications. *Front Microbiol*, 5: 726.

- Runge M, Binder A, Schotte U, Ganter M. 2012. Investigations concerning the prevalence of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia abortus* in sheep in correlation with management systems and abortion rate in Lower Saxony in 2004. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 125(3-4): 138-143.
- Schack M, Sachse S, Rodel J, Frangoulidis D, Pletz MW, Rohde GU, Straube E, Boden K. 2014. *Coxiella burnetii* (Q fever) as a cause of community-acquired pneumonia during the warm season in Germany. *Epidemiol Infect*, 142(9): 1905-1910.
- Schimmer B, Morroy G, Dijkstra F, Schneeberger PM, Weers-Pothoff G, Timen A, Wijkmans C, van der Hoek W. 2008. Large ongoing Q fever outbreak in the south of The Netherlands, 2008. *Euro Surveill*, 13(7-9): 1-3.
- Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Zuchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, Veenstra T, Vellema P, van der Hoek W. 2010. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis*, 10: 69.
- Seddon O, Ashrafi R, Duggan J, Rees R, Tan C, Williams J, Carson G, Healy B. 2016. Seroprevalence of Q Fever in Patients Undergoing Heart Valve Replacement Surgery. *J Heart Valve Dis*, 25(3): 375-379.
- Stein A, Raoult D. 1998. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. *Clin Infect Dis*, 27(3): 592-596.
- Sting R, Breitling N, Oehme R, Kimmig P. 2004. [The occurrence of *Coxiella burnetii* in sheep and ticks of the genus *Dermacentor* in Baden-Wuerttemberg]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 111(10): 390-394.
- Stoker MG, Fiset P. 1956. Phase variation of the Nine Mile and other strains of *Rickettsia burneti*. *Can J Microbiol*, 2(3): 310-321.
- Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. 1958. Isolation of *Coxiella burneti* from human placentas. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 2(1): 29-35.
- Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, Shiraishi H, Fukushi H, Hirai K, Nukiwa T, Watanabe A. 2004. Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 48(4): 247-252.
- Tamrakar SB, Haluska A, Haas CN, Bartrand TA. 2011. Dose-response model of *Coxiella burnetii* (Q fever). *Risk Anal*, 31(1): 120-128.
- Thibon M, Villiers V, Souque P, Dautry-Varsat A, Duquesnel R, Ojcius D. 1996. High incidence of *Coxiella burnetii* markers in a rural population in France. *Eur J Epidemiol*, 12(5): 509-513.
- Thomas DR, Treweek L, Salmon RL, Kench SM, Coleman GC, Meadows D, Morgan-Capner P, Caul EO. 1995. The risk of acquiring Q fever on farms: a seroepidemiological study. *Occup Environ Med*, 52: 644-647.

- Tigertt WD, Benenson AS, Gochenour WS. 1961. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev*, 25: 285-293.
- Tissot-Dupont H, Amadei M-A, Nezri M, Raoult D. 2004. Wind in november, Q fever in december. *Emerg Infect Dis*, 10(7): 1264-1269.
- Tissot-Dupont H, Raoult D. 2008. Q fever. *Infect Dis Clin North Am*, 22(3): 505-514.
- Van den Brom R, Schimmer B, Schneeberger PM, Swart WA, van der Hoek W, Vellema P. 2013. Seroepidemiological survey for *Coxiella burnetii* antibodies and associated risk factors in Dutch livestock veterinarians. *PLoS One*, 8(1): e54021.
- van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, ter Schegget R, Hackert V, van Duynhoven Y. 2010. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill*, 15(12): 1-4.
- Waag D, Chulay J, Marrie T, England M, Williams J. 1995. Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 14(5): 421-427.
- Waag DM, England MJ, Bolt CR, Williams JC. 2008. Low-dose priming before vaccination with the phase I chloroform-methanol residue vaccine against Q fever enhances humoral and cellular immune responses to *Coxiella burnetii*. *Clin Vaccine Immunol*, 15(10): 1505-1512.
- Waag DM, England MJ, Pitt ML. 1997. Comparative efficacy of a *Coxiella burnetii* chloroform:methanol residue (CMR) vaccine and a licensed cellular vaccine (Q-Vax) in rodents challenged by aerosol. *Vaccine*, 15(16): 1779-1783.
- Wallensten A, Moore P, Webster H, Johnson C, van der Burgt G, Pritchard G, Ellis-Iversen J, Oliver I. 2010. Q fever outbreak in Cheltenham, United Kingdom, in 2007 and the use of dispersion modelling to investigate the possibility of airborne spread. *Euro Surveill*, 15(12): 19521.
- Wegdam-Blans MC, Stokmans RA, Tjhie JH, Korbeeck JM, Koopmans MP, Evers SM, van der Voort PH, Teijink JA. 2013. Targeted screening as a tool for the early detection of chronic Q fever patients after a large outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32(3): 353-359.
- Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE, Dasch GA, Mallavia LP, Baca O, Mandelco L, Sechrest JE, Weiss E, Woese CR. 1989. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J. Bacteriol*, 171(8): 4202-4206.
- Welsh HH, Lenette EH, Abinanti F.R., JF. N. 1958. Air-borne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols. *Ann N Y Acad Sci*, 70(3): :528-540.

- Wendt C, Exner M, Grünewald T, Just HM, Ruf B, Simon A, Triphaus A, Mielke M (RobertKoch-Institut, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)). 2015. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. Berlin Heidelberg, Springer Verlag. 58: 1151-1170.
- Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, Berkelman RL. 2009. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clin Infect Dis*, 48(5): 550-557.
- Wielders CC, Morroy G, Wever PC, Coutinho RA, Schneeberger PM, van der Hoek W. 2013. Strategies for early detection of chronic Q-fever: a systematic review. *Eur J Clin Invest*, 43(6): 616-639.
- Williams JC, Hoover TA, Waag DM, Banerjee-Bhatnagar N, Bolt. C R, Scott GH. 1990. Antigenic structure of *Coxiella burnetii*. A comparison of lipopolysaccharide and protein antigens as vaccines against Q fever. *Ann N Y Acad Sci*, 590: 370-380.
- Winner SJ, Eglin RP, Moore VI, Mayon-White RT. 1987. An outbreak of Q fever affecting postal workers in Oxfordshire. *J Infect*, 14(3): 255-261.
- Zamboni DS, Mortara RA, Rabinovitch M. 2001. Infection of Vero cells with *Coxiella burnetii* phase II: relative intracellular bacterial load and distribution estimated by confocal laser scanning microscopy and morphometry. *J Microbiol Methods*, 43(3): 223-232.
- Zhang G, Samuel JE. 2004. Vaccines against *Coxiella* infection. *Expert Rev Vaccines*, 3(5): 577-584.
- Zhang GQ, Samuel JE. 2003. Identification and cloning potentially protective antigens of *Coxiella burnetii* using sera from mice experimentally infected with Nine Mile phase I. *Ann N Y Acad Sci*, 990: 510-520.
- Zhang YX, Zhi N, Yu SR, Li QJ, Yu GQ, Zhang X. 1994. Protective immunity induced by 67 K outer membrane protein of phase I *Coxiella burnetii* in mice and guinea pigs. *Acta Virol*, 38(6): 327-332.

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Allgemeine Merkmale der Stichproben	26
Tabelle 2	Datenerhebung und Materialgewinnung	28
Tabelle 3	Zeitlicher Studienablauf	29
Tabelle 4	Seroprävalenz tierexponierter Berufsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe	36
Tabelle 5	Vergleich der Seroprävalenzen der tierexponierten Berufsgruppen	38
Tabelle 6	Infektionsrisiko der Schafhalter in Abhängigkeit der Schafkontaktjahre	39
Tabelle 7	Infektionsrisiko der Tierärzte in Abhängigkeit der Berufsjahre	40
Tabelle 8	Seroprävalenzen für Schäfer in verschiedenen Thüringer Regionen	40
Tabelle 9	Vergleich der Seroprävalenzen von Panbio- und Virion/Serion-ELISA	43

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Coxiella burnetii</i> Schemazeichnung	16
Abbildung 2	Übertragungsmodell für <i>Coxiella burnetii</i>	28
Abbildung 3	Übermittelte Q-Fieber-Erkrankungen nach Meldewoche, Deutschland, 2010 bis 2015	29
Abbildung 4	Einteilung Thüringens in verschiedene geografische Regionen	36
Abbildung 5	<i>Coxiella burnetii</i> – serologische Stufendiagnostik	38
Abbildung 6	Objektträger mit 8 Reaktionsfeldern	39
Abbildung 7	Positive Reaktion im indirekten Immunfluoreszenztest: Mit FITC-konjugierten sekundären Antikörpern markierte Coxiellen	40
Abbildung 8	Ergebnis der Stufendiagnostik von Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt	40
Abbildung 9	Ergebnis der Stufendiagnostik der Geburtshelfer	43
Abbildung 10	Luftkeimmessung bei typischer Stallarbeit mit nachgewiesener Verwirbelung lebensfähiger Coxiellen	55

9.3 Einverständniserklärungen

Aufklärungsbogen für Personen aus Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt



Universitätsklinikum Jena

Medizinische Universitäts-Laboratorien
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsdiagnostik

Direktor:
Priv.-Doz. Dr. med. habil
Dr. rer. nat. M. Kiehntopf

Erlanger Allee 101
D-07747 Jena

Sekretariat Institutsdirektor:
Telefon: +49 (3641) 9 325001
Telefax: +49 (3641) 9 325002

Oberarzt-Sekretariat:
Telefon: +49 (3641) 9 325011
Telefax: +49 (3641) 9 325012

Leitstelle/Befundauskunft:
Telefon: +49 (3641) 9 325050

zentrallabor@med.uni-jena.de

<http://www.ikcl.uniklinikum-jena.de/IKCL.html>

Jena, 21. Mai 2017 mk/

Serologische Untersuchung von Berufsgruppen mit erhöhtem Risiko einer *Coxiella burnetii* – Infektion (Q-Fieber) in Thüringen

Sehr geehrte Tierärzte bzw. -halter,

In letzter Zeit war das Q-Fieber aufgrund verschiedener Ausbrüche (Jena 2005 mit über 300 Personen, Niederlande 2007 – 2009 mit über 3 000 Personen) wieder häufiger im Gespräch. Im Thüringer Raum weiß man um diese Zoonose schon seit Jahrzehnten. Um die aktuelle Verbreitung dieser Infektion festzustellen, untersuchen wir (Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena) beruflich exponierte Berufsgruppen, wie Tierärzte und Tierhalter auf Antikörper gegen diesen Erreger.

Klinisch äußert sich das Q-Fieber als fieberhafter Infekt, der sich allerdings auch zu einer Lungenentzündung entwickeln kann. In seltenen Fällen kommt es zur Ausprägung einer chronischen Form mit Herzklappenentzündung oder Leberschädigung. Weitere Komplikationen wie Aborte und Frühgeburten treten bei Schwangeren mit einer akuten oder durchgemachten Infektion auf.

Der Vorteil für Sie besteht in der für Sie kostenlosen Testung einer Q-Fieber-Infektion. Eine Behandlung im Erkrankungsfall wird von den Krankenkassen übernommen. Gleichzeitig können anhand der Blutuntersuchung auch Personen mit einer chronischen Infektion festgestellt werden. Für diese Personen besteht die Möglichkeit, in der Infektiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Jena sich weiter untersuchen und wenn notwendig behandeln zu lassen. Der Befund mit Beurteilung würde Ihnen, sofern Sie dies wünschen, per Post zugesandt werden.

Durch verwendetes Einwegbesteck besteht keinerlei Infektionsgefahr durch die Blutentnahme. Gelegentlich kann sich an der Eintrittsstelle ein harmloser Bluterguss bilden.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Sie sichert Ihnen eine kostenlose Q-Fieberuntersuchung. Anschließend werden die Daten ausschließlich für Forschungszwecke verwandt und dafür unter einer Schlüsselnummer anonymisiert. Patientendaten werden von uns grundsätzlich nicht weitergegeben, es sei denn, Sie wünschen eine Information an Ihren Hausarzt.

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00

Internet: www.uniklinikum-jena.de
Gerichtsstand Jena

USt-IdNr. DE 150545777

Bankverbindung: Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Verwaltungsratsvorsitzender: Staatssekretär Markus Hoppe
Kaufmännischer Vorstand und Sprecherin des
Klinikumsvorstandes: Dr. Brunhilde Seidel-Kwem
Medizinischer Vorstand: Dr. Jens Maschmann
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf

Aufklärungsbogen für in der Geburtshilfe Tätige
**Universitätsklinikum
Jena**

 Medizinische Universitäts-Laboratorien
 Institut für Klinische Chemie und
 Laboratoriumsdiagnostik

Universitätsklinikum Jena · IKCL · Postfach · 07740 Jena

Vorname:

Nachname:

Geburtsdatum:

Probennummer:

 Direktor:
 Priv.-Doz. Dr. med. habil
 Dr. rer. nat. M. Kiehntopf

 Erlanger Allee 101
 D-07747 Jena

 Sekretariat Institutsdirektor:
 Telefon: +49 (3641) 9 325001
 Telefax: +49 (3641) 9 325002

 Oberarzt-Sekretariat:
 Telefon: +49 (3641) 9 325011
 Telefax: +49 (3641) 9 325012

 Leitstelle/Befundauskunft:
 Telefon: +49 (3641) 9 325050

zentrallabor@med.uni-jena.de

<http://www.ikcl.uniklinikum-jena.de/IKCL.html>

Jena, 21. Mai 2017 mk/

Einwilligungserklärung

Untersuchung von in der Geburtshilfe Tätigen auf eine durchgemachte Q-Fieberinfektion

Sehr geehrte Damen und Herren,

Vielleicht können Sie sich an den großen Q-Fiebersausbruch von Jena-Winzerla im Sommer 2005 erinnern. Damals kam es innerhalb von 7 Wochen zu 331 gemeldeten Q-Fieberfällen in Winzerla. Da *Coxiella burnetii*, das verursachende Bakterium, massenhaft in Geburtsprodukten ausgeschieden wird, hatte man damals die Geburt von 30 Lämmern als Infektionsquelle angenommen. Bei bis zu 60% Thüringer Schäfern konnte man in einer anschließenden Untersuchung eine Infektion mit Coxiellen nachweisen.

Auch bei Geburtshelfern werden Q-Fieberinfektionen bis hin zu Pneumonien nach Entbindung von Schwangeren mit einer häufig asymptomatischen Q-Fieberinfektion beschrieben. Es gibt weltweit bisher nur eine Publikation die dieses Risiko für Berufstätige in der Geburtshilfe systematisch untersucht hat und eine deutlich erhöhte Infektionsrate bei Geburtshelfern in Bulgarien (37% versus 8% bei Blutspendern) nachgewiesen hat.

Wir bitten Sie hiermit, um die Teilnahme an unserer Studie zur Untersuchung von bisher unerkannten Q-Fieberinfektionen bei Geburtshelfern, in der wir Ihr Blut auf Antikörper gegen *Coxiella burnetii* untersuchen möchten.

Der Befund mit Beurteilung würde Ihnen, sofern Sie dies wünschen, per geschlossener Hauspost, telefonisch oder postalisch zugehen.

Der Vorteil für Sie besteht in der für Sie kostenlosen Testung einer QFieber-Infektion.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Anschließend werden die Daten ausschließlich für Forschungszwecke verwandt und dafür unter einer Schlüsselnummer anonymisiert. Patientendaten werden von uns grundsätzlich nicht weitergegeben, es sei denn, Sie wünschen eine Information an Ihren Hausarzt.

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00

 Internet: www.uniklinikum-jena.de
 Gerichtsstand Jena

USt.-IdNr. DE 150545777

Bankverbindung: Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221

 Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts
 als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Verwaltungsratsvorsitzender: Staatssekretär Markus Hoppe
 Kaufmännischer Vorstand und Sprecherin des
 Klinikumsvorstandes: Dr. Brunhilde Seidel-Kwem
 Medizinischer Vorstand: Dr. Jens Maschmann
 Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf

Einverständniserklärung

Vorname:

Nachname:

Geburtsdatum:

Probennummer:

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Insbesondere stimme ich einer ambulanten Blutentnahme zu.

Mir ist bewusst, dass ich die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile wieder entziehen kann.

Ich wünsche keine Befundübermittlung

Befundübermittlung telefonisch Tel. Nr.: _____

Befundübermittlung postalisch Adresse: _____

Vor- und Zuname in Blockschrift
(Studienteilnehmer)

Datum

Unterschrift

Vor- und Zuname in Blockschrift
(Studie Durchführender)

Datum

Unterschrift

S. 2/2

9.4 Fragebögen

Fragebogen für Personen aus Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt



Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsdiagnostik

Universitätsklinikum Jena · IKCL · Postfach · 07740 Jena

Erlanger Allee 101
07747 Jena

Telefon 03641 9 325001
Telefax 03641 9 325002
E-Mail: ikcl-chs@med.uni-jena.de

Fragebogen zur

Serologischen Untersuchung von Berufsgruppen mit erhöhtem Risiko einer *Coxiella burnetii* – Infektion (Q-Fieber) in Thüringen

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: Jahre

Landkreis (PLZ):

Tätigkeit:

Tierarzt	<input type="checkbox"/>
Rinderhalter	<input type="checkbox"/>
Schafhalter	<input type="checkbox"/>
Ziegenhalter	<input type="checkbox"/>
Mitarbeiter einer Behörde	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>

Umgang mit welchen Tiergruppen:

.....
.....

Seit wie vielen Jahren sind Sie in diesem Beruf tätig?

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00
Internet: www.uniklinikum-jena.de
Gerichtsstand Jena
USt-IdNr. DE 150545777
Bankverbindung: Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30
Konto 221 IBAN: DE97 8305 3030 0000 0002 21
BIC: HELADEF1JEN

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des Öffentlichen Rechts
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Verwaltungsratsvorsitzender: Staatssekretär Markus Hoppe
Kaufmännischer Vorstand und Sprecherin des
Klinikumsvorstandes: Dr. Brunhilde Seidel-Kwem
Medizinischer Vorstand: PD Dr. Jens Maschmann
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf



Fragebogen für in der Geburtshilfe Tätige

Universitätsklinikum Jena - Klinikumsvorstand - Postfach - 07740 Jena

Probennummer:

Fragebogen

Untersuchung von in der Geburtshilfe Tätigen auf ein Risiko für Q-Fieber

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: __ Jahre

Berufsjahre in der Geburtshilfe: __ Jahre

Wieviele Geburten haben Sie bisher betreut?

 < 100 <500 < 1000 >1000

Wo waren Sie während des QF-Ausbruches 2005 und 2006 in der Geburtshilfe tätig?

 Jena Apolda Weimar Anderer Ort

Welcher Berufsgruppe gehören Sie an:

 Hebamme Krankenschwester Ärztl. Mitarb.

Postleitzahl des Arbeitsortes _ _ _ _ _

Arbeiten Sie: stationär ambulant

Waren Sie im Sommer 2005 im Ausbruchgebiet wohnhaft?

 ja neinUmgang mit Tieren: Viehhaltung Haustiere keines von beiden

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

9.5 Übersichtstabellen der Probandengruppen

9.5.1 Schäfer

Proband N°	Alter	Geschlecht	Schafkontakt In Jahren	Landkreis	Panbio ELISA	Panbio IFT	+
S1	50	m	34	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S2	45	m	29	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S3	55	m	40	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S4	60	w	20	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S5	61	m	45	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S6	44	m	44	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S7	27	m	20	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S8	23	m	1	Mittelthüringen	negativ	negativ	
S9	30	m	30	Mittelthüringen	negativ	negativ	
S10	31	m	25	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S12	52	m	10	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S13	46	m	27	Mittelthüringen	negativ	negativ	
S14	49	m	22	Mittelthüringen	positiv	positiv	
S15	46	w	46	Mittelthüringen	negativ	negativ	
S16	57	m	25	Südwestthüringen	negativ	negativ	
S18	59	m	59	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S19	60	m	60	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S20	44	m	44	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S21	51	m	35	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S22	52	m	40	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S23	42	m	32	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S24	52	m	42	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S25	25	m	7	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S26	43	m	20	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S27	47	m	32	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S28	34	w	12	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S29	41	m	22	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S31	41	m	23	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S32	22	w	5	Südwestthüringen	negativ	negativ	
S33	44	w	4	Südwestthüringen	negativ	negativ	
S34	55	m	55	Südwestthüringen	positiv	positiv	
S35	36	m	20	Südwestthüringen	negativ	negativ	

S36	54	m	45	Südwestthüringen	positiv	positiv
S37	56	m	39	Südwestthüringen	positiv	positiv
S38	22	m	6	Südwestthüringen	positiv	positiv
S39	58	m	20	Südwestthüringen	positiv	positiv
S40	62	m	62	Nordthüringen	positiv	positiv
S41	50	w	24	Nordthüringen	positiv	positiv
S42	59	m	45	Nordthüringen	positiv	positiv
S43	59	m	43	Nordthüringen	positiv	positiv
S44	45	m	30	Nordthüringen	grenzwertig	negativ
S45	54	m	39	Nordthüringen	negativ	negativ
S46	52	m	35	Nordthüringen	positiv	positiv
S47	37	m	21	Nordthüringen	positiv	positiv
S48	58	m	43	Nordthüringen	positiv	positiv
S49	55	m	39	Nordthüringen	positiv	positiv
S50	33	m	30	Nordthüringen	positiv	positiv
S51	54	m	44	Nordthüringen	positiv	positiv
S52	59	m	45	Nordthüringen	negativ	negativ
S53	38	m	35	Nordthüringen	positiv	positiv
S54	54	m	24	Nordthüringen	positiv	positiv
S55	55	m	28	Nordthüringen	positiv	positiv
S56	53	m	38	Nordthüringen	positiv	positiv
S57	29	m	29	Nordthüringen	positiv	positiv
S58	64	m	49	Ostthüringen	positiv	positiv
S59	48	m	29	Ostthüringen	negativ	negativ
S60	40	m	20	Ostthüringen	positiv	positiv
S61	70	m	40	Ostthüringen	negativ	negativ
S62	49	m	33	Ostthüringen	negativ	negativ
S63	19	m	3	Ostthüringen	positiv	positiv
S64	41	m	10	Ostthüringen	positiv	positiv
S65	57	m	30	überregional	positiv	positiv
S66	43	m	30	Ostthüringen	positiv	positiv
S67	49	m	10	Ostthüringen	positiv	positiv
S68	30	m	1	Ostthüringen	negativ	negativ
S69	19	w	3	Ostthüringen	positiv	positiv
S70	37	m	3	Ostthüringen	positiv	positiv
S71	27	m	27	Ostthüringen	positiv	positiv
S72	47	m	30	überregional	positiv	positiv
S73	41	m	21	überregional	positiv	positiv
S74	24	m	1	Ostthüringen	negativ	negativ

S75	47	m	47	überregional	positiv	positiv
S76	24	m	5	Ostthüringen	positiv	positiv
S77	58	m	43	Ostthüringen	positiv	positiv
S78	35	m	4	Ostthüringen	positiv	positiv
S79	25	m	0	überregional	negativ	negativ
S80	57	W	35	Ostthüringen	negativ	negativ

9.5.2 Tierärzte

Proband N°	Alter	Geschlecht	Berufsjahre	Tierkontakt	Panbio ELISA	Panbio + IFT
V1	54	m	27	Rinder	negativ	negativ
V2	26	m	2	Schafe, Rinder	negativ	negativ
V3	26	w	2	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V4	32	w	1	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V5	35	w	7	Schafe, Rinder	negativ	negativ
V6	26	w	1	Schafe, Rinder	negativ	negativ
V7	34	w	4	Rinder	positiv	positiv
V8	40	w	15	Rinder	positiv	positiv
V9	36	w	12	Schafe, Rinder	negativ	negativ
V10	46	m	20	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V11	26	w	1	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V12	28	w	4	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V13	28	w	3	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V14	34	m	9	Schafe, Rinder	positiv	positiv
V15	46	m	17	Rinder	positiv	positiv
V16	28	m	2	Schafe, Rinder	grenzwertig	negativ
V17	30	w	5	Rinder	positiv	positiv
V18	54	m	28	Rinder	positiv	positiv
V19	58	w	40	Schafe, Rinder	negativ	negativ
V20	32	m	1	Rinder	positiv	positiv
V21	50	m	22	Schafe, Rinder	negativ	negativ
E1	58	w	35	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E2	32	m	5	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E3	63	m	36	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E4	41	w	23	Rinder	grenzwertig	negativ
E6	32	m	6	Schafe, Rinder	negativ	negativ
E7	66	m	46	Schafe, Rinder	grenzwertig	negativ

E8	55	m	28	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E9	45	m	19	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E10	51	m	30	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E11	35	w	7	Schafe, Rinder	negativ	negativ
E12	65	m	40	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E13	30	w	6	Schafe, Rinder	grenzwertig	negativ
E14	41	m	14	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E15	34	w	10	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E16	59	m	35	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E17	44	w	19	Schafe, Rinder	negativ	negativ
E18	48	w	21	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E19	37	m	6	Rinder	negativ	negativ
E20	35	m	9	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E21	63	w	40	Rinder	negativ	negativ
E22	58	m	32	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E23	75	m	50	Rinder	negativ	negativ
E24	53	w	30	Rinder	negativ	negativ
E25	26	w	2	Rinder	negativ	negativ
E26	53	m	28	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E29	58	m	32	Rinder	positiv	positiv
E30	30	w	6	Rinder	positiv	positiv
E31	26	w	1,5	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E32	25	w	0,1	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E33	27	w	2	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E34	32	w	8	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E36	33	w	9	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E37	44	w	18	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E38	37	w	12	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E39	74	m	k.A.	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E40	24	m	0,1	Schafe, Rinder	positiv	positiv
E41	46	w	19	Schafe, Rinder	positiv	positiv
T4	48	w	10	Rinder	positiv	positiv
T5	50	m	50	Schafe, Rinder	positiv	positiv
R6	38	w	22	Schafe, Rinder	positiv	positiv
T7	69	m	45	Rinder	positiv	positiv
T10	53	w	30	Schafe, Rinder	positiv	positiv
T13	61	m	35	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv

T14	63	m	38	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
T25	62	m	35	Schafe, Rinder	positiv	positiv
T28	60	m	33	Schafe, Rinder	grenzwertig	negativ
T29	56	m	30	Schafe, Rinder	grenzwertig	negativ
T30	56	m	30	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
T31	56	m	20	Rinder	positiv	positiv
T33	36	w	11	Schafe, Rinder	negativ	negativ
T34	66	m	43	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
T35	67	m	44	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
T36	55	m	30	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv

9.5.3 Rinderhalter

Proband N°	Alter	Geschlecht	Berufsjahre	Tierkontakt	Panbio ELISA	Panbio + IFT
T3	54	m	54	Rinder, Schafe	grenzwertig	negativ
R8	49	w	33	Rinder	negativ	negativ
R9	51	m	38	Rinder	positiv	positiv
R19	55	m	40	Rinder, Schafe	positiv	positiv
R21	48	w	28	Rinder	positiv	positiv
R22	59	m	20	Rinder	negativ	negativ
R23	51	m	21	Rinder	positiv	positiv
R24	32	m	12	Rinder	positiv	positiv
R26	60	m	40	Rinder	negativ	negativ
R27	47	w	20	Rinder	positiv	positiv
R38	53	m	26	Rinder, Schafe	grenzwertig	negativ
R41	58	m	35	Rinder, Schafe	positiv	positiv
R17	65	m	k.A.	Rinder, Schafe	positiv	positiv
R30	40	w	k.A.	Rinder	Positiv	Positiv

9.5.4 Mitarbeiter veterinärmedizinischer Behörden

Proband N°	Alter	Geschlecht	Berufsjahre	Tierkontakt	Panbio ELISA	Panbio + IFT
E5	44	w	28	Rinder	grenzwertig	negativ
E27	26	w	2	Schafe, Rinder	negativ	negativ
E28	44	w	13	Schafe, Rinder	positiv	positiv
B1	44	m	15	Schafe, Rinder	positiv	positiv
B2	41	m	14	Schafe, Rinder	positiv	positiv
B11	41	w	16	Schafe, Rinder, Ziegen	negativ	negativ
B12	34	w	10	Schafe, Rinder, Ziegen	negativ	negativ
B15	50	w	33	Schafe, Ziegen	grenzwertig	negativ
B16	45	w	29	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
B17	52	m	25	Schafe, Rinder, Ziegen	negativ	negativ
B18	56	w	33	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
B20	52	w	33	Schafe, Rinder, Ziegen	positiv	positiv
B32	52	w	26	Schafe, Rinder	negativ	negativ
B37	48	w	26	Schafe, Rinder, Ziegen	negativ	negativ
B39	52	w	30	Schafe, Rinder, Ziegen	negativ	negativ
B40	56	w	36	Schafe	negativ	negativ
BT11	46	M	k.A.	Schafe, Ziegen	Positiv	Positiv

9.5.5 In der Geburtshilfe Tätige

Proband N°	Alter	Geschlecht	Berufsjahre	Anzahl Geburten	Panbio ELISA	Panbio + IFT
G1	37	w	9	<500	negativ	negativ
G2	25	w	4,5	<500	negativ	negativ
G3	56	w	37	>1000	negativ	negativ
G4	33	w	9	<500	negativ	negativ
G5	54	w	28	>1000	negativ	negativ

G11	42	m	16	>1000	negativ	negativ
G12	27	w	0,5	<100	negativ	negativ
G13	48	w	20	>1000	negativ	negativ
G14	24	w	5	<500	negativ	negativ
G15	30	w	10	<500	negativ	negativ
G16	54	w	38	>1000	negativ	negativ
G17	33	w	5	<500	negativ	negativ
G18	53	w	35	>1000	negativ	negativ
G19	32	w	10	<1000	negativ	negativ
G20	42	w	24	<1000	negativ	negativ
G21	29	w	8	k.A.	negativ	negativ
G22	29	w	11	<1000	negativ	negativ
G23	37	w	10	>1000	negativ	negativ
G24	42	w	10	>1000	negativ	negativ
G25	38	w	6	<500	negativ	negativ
G26	44	w	25	>1000	negativ	negativ
G27	48	w	30	>1000	negativ	negativ
G28	31	w	4	<500	negativ	negativ
G29	36	w	10	>1000	negativ	negativ
G30	51	w	20	<1000	negativ	negativ
G31	29	w	4	<500	negativ	negativ
G32	51	w	35	>1000	negativ	negativ
G33	52	w	31	>1000	negativ	negativ
G34	26	w	5	<1000	negativ	negativ
G35	29	w	1	<100	negativ	negativ
G36	47	w	30	>1000	negativ	negativ
G37	50	w	34	<1000	negativ	negativ
G38	52	w	33	>1000	negativ	negativ
G39	44	w	20	<500	negativ	negativ
G61	32	w	12	<1000	negativ	negativ
G62	45	w	28	<1000	negativ	negativ
G63	56	w	34	>1000	negativ	negativ
G64	50	w	31	>1000	negativ	negativ
G65	39	w	12	k.A.	negativ	negativ
G66	57	w	38	>1000	negativ	negativ
G67	55	w	39	>1000	negativ	negativ
G68	48	w	29	<500	negativ	negativ
G69	58	w	36	>1000	negativ	negativ
G70	57	w	41	>1000	negativ	negativ

G71	50	w	31	>1000	negativ	negativ
G72	62	w	42	>1000	negativ	negativ
G73	43	w	18	k.A.	negativ	negativ
G74	54	w	35	>1000	negativ	negativ
G75	48	w	30	>1000	negativ	negativ
G76	46	w	22	<500	negativ	negativ
G77	46	w	26	<500	negativ	negativ
G78	54	w	35	>1000	negativ	negativ
G80	49	w	10	<500	negativ	negativ
G81	51	w	34	<500	negativ	negativ
G82	46	w	k.A.	<1000	negativ	negativ
G83	46	w	26	<500	negativ	negativ
G84	63	w	45	>1000	negativ	negativ
G85	46	w	25	<500	negativ	negativ
G86	37	w	10	<1000	negativ	negativ
G87	42	w	20	<1000	negativ	negativ
G88	41	w	20	<100	negativ	negativ
G89	64	w	44	<1000	negativ	negativ
G90	36	w	6	<100	negativ	negativ
G91	33	w	13	>1000	negativ	negativ
G92	53	w	20	>1000	negativ	negativ
G93	51	w	30	<1000	negativ	negativ
G94	36	w	18	<500	negativ	negativ
G95	46	w	26	>1000	negativ	Negativ

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. Tanja Groten, Dr. med. Katharina Boden, Dr.-Ing. Heike Hoyer

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 29.05.2017

Karola Künzer

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Tanja Groten für die Vergabe des spannenden Promotionsthemas und die kompetente Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Liebe Tanja, ich danke Dir und Deiner Familie für die Zeit, die Du Dir trotz Deines ausgefüllten Kalenders immer wieder zur Durchsicht und kompetenten Kritik genommen hast.

Frau Dr. med. Katharina Boden danke ich sehr für ihre umfangreiche fachliche Unterstützung und den häufigen, regen und kritischen Austausch. Liebe Katharina, Du warst trotz Deiner vielen weiteren Verpflichtungen als Betreuerin und als gute Freundin zu jeder Zeit für alle meine Fragen da, hast mich fachlich, organisatorisch und moralisch einzigartig unterstützt. Dafür gilt Dir mein herzlichster Dank.

Einen lieben Dank richte ich auch an Frau Drechsler und Frau Helgert, die kompetenten MTAs des Institutes für Mikrobiologie, für die praktische Hilfestellung bei der Durchführung der Laborarbeiten.

Herrn Dr. med. vet. Udo Moog danke ich herzlich für die interdisziplinäre Unterstützung von Seiten veterinärmedizinischer Kompetenz.

Frau Dr. Ing. Heike Hoyer danke ich herzlich für die fachkundige Beratung in den statistischen Fragestellungen.

Ein großer Dank gilt allen teilnehmenden Probanden: den Hebammen, Ärzten, Krankenschwestern, Tierärzten, Schäfern, Rinderhaltern und Behördenmitarbeitern; ohne sie wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Ein herzlicher Dank gilt allen Freunden, die mich unterstützt haben, insbesondere Manuela und Hans für eine Woche fürsorgliche Quarantäne.

Meiner Familie danke ich sehr für die große moralische Unterstützung, besonders Dir, lieber Andreas für Deine Geduld, Dein Umsorgen und dafür, dass Du mir den Rücken frei gehalten hast und Euch, Carlotta und Flora für Eure Geduld und Euer Verständnis für unsere sehr knappe Familienzeit.