

# Risikofaktoren für Leptospiren-Infektionen des Menschen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Ulrich, Lena

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Eichner

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. K. Nöckler

Meinen Eltern mit großem Dank gewidmet.

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	1
1 Einleitung .....	2
1.1 Allgemeines zur Leptospirose.....	2
1.1.1 Erreger .....	2
1.1.2 Klinik und Symptomatik .....	4
1.1.3 Diagnose .....	6
1.1.4 Therapie .....	10
1.1.5 Epidemiologie.....	10
1.1.6 Prophylaxe .....	13
1.1.7 Meldepflicht der Leptospirose.....	15
1.2 Ziel der Arbeit.....	16
2 Material und Methoden .....	17
2.1 Studie .....	17
2.2 Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten.....	18
2.3 Meldedaten.....	19
2.4 Dichotomisierung der IgG-Serumwerte.....	19
2.5 Geographische Unterschiede der Seroprävalenz .....	20
2.6 Verwendete Statistik-Software .....	21
2.7 Relative Risiken und deren exakte Konfidenzintervalle.....	22
2.8 Verwendete Tests.....	23
2.9 p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur .....	23
2.10 Definition für IgG-positive Serumwerte.....	24
2.11 Maximum-Likelihood-Verfahren .....	25
2.12 Rechtliche und ethische Aspekte der Studie.....	26

3	Ergebnisse .....	27
3.1	Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten.....	27
3.2	Melddaten des RKI für Deutschland.....	28
3.3	Melddaten des RKI für Baden-Württemberg.....	31
3.4	Geographische Unterschiede der Seroprävalenz .....	33
3.5	Darstellung der Relativen Risiken und ihrer 95%-Konfidenzintervalle.....	35
3.6	Relative Risiken, p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur.....	40
3.7	Definition für IgG-positive Serumwerte.....	41
3.8	Maximum-Likelihood-Verfahren .....	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Geschlecht.....	47
4.2	Alter .....	49
4.3	Leptospirose in Deutschland im Jahr 2007 und 2014.....	50
4.4	Geographische Unterschiede der Seroprävalenz .....	52
4.5	Relative Risiken.....	53
4.6	Weitere Risikofaktoren .....	54
4.7	Definition für IgG-positive Serumwerte.....	55
4.8	Maximum-Likelihood-Verfahren .....	55
4.9	Schlussfolgerung.....	57
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	64
	Danksagung .....	66
	Anhang .....	

## Abkürzungsverzeichnis

BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (englisch: deoxyribonucleic acid)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
i.v.	intravenös
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G, Antikörper der Klasse G
IgM	Immunglobulin M, Antikörper der Klasse M
KBR	Komplementbindungsreaktion
L.	Leptospira
MAT	Microscopic Agglutination Test = Mikroagglutinationsreaktion
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase Chain Reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines zur Leptospirose

### 1.1.1 Erreger

Leptospiren sind gram-negative Spirochäten vom Genus *Leptospira* (Guerra, 2009). Ruhe- und Latenzstadien sind nicht bekannt (Holt *et al.*, 1994).

Die Zellen sind mit Anilinfarben nur schwach anfärbbar (Holt *et al.*, 1994), können aber mit Carbol-Fuchsin Gegenfarbe eingefärbt werden (Levett, 2001). Die Standardmethode zur direkten Darstellung ist die Dunkelfeldmikroskopie (Burkhardt *et al.*, 2009).

Leptospiren sind obligat aerobe Bakterien mit einem Wachstumsoptimum bei einer Temperatur von 28 °C bis 30 °C und einem pH-Wert von 7,2 bis 7,6 (Burkhardt *et al.*, 2009; Levett, 2001). Die Verdopplungszeit der Bakterienzahl beträgt mindestens sechs bis acht Stunden, weshalb kulturelle Verfahren sehr schwierig und für die Routinediagnostik wenig geeignet sind (Burkhardt *et al.*, 2009).

Für die Einteilung der Leptospiren gibt es einerseits die serologische Klassifikation mit Unterteilung des Genus *Leptospira* in zwei Spezies: *Leptospira interrogans* mit allen pathogenen Stämmen, und *Leptospira biflexa* mit den saprophytischen, apathogenen Stämmen (Levett, 2001).

*L. biflexa* unterscheidet sich von *L. interrogans* dadurch, dass *L. biflexa* bei 13 °C und in Gegenwart von 8-Azaguanin (250 µg/ml) wächst und außerdem keine sphärischen Zellen in 1M NaCl bilden kann (Levett, 2001).

Beide Spezies, *L. interrogans* und *L. biflexa*, werden in zahlreiche Serovare unterteilt, welche durch Agglutination nach Kreuz-Absorption mit homologen Antigenen definiert sind (Levett, 2001). Wenn bei wiederholtem Testen mehr als 10% des homologen Titers in wenigstens einem der beiden Antiseren übrigbleibt, sollen die beiden Stämme zu verschiedenen Serovaren gehören (Levett, 2001).

Serovare, die antigenisch verwandt sind, werden traditionell in Serogruppen zusammengefasst (Levett, 2001). Während Serogruppen keine taxonomische Bedeutung haben, haben sie sich als nützlich erwiesen, um die Epidemiologie zu verstehen (Levett, 2001).

Über 60 Serovare von *L. biflexa* wurden aufgezeichnet; innerhalb der Spezies *L. interrogans* sind 24 Serogruppen und mehr als 200 Serovare bekannt (Levett, 2001). Weitere Serovare wurden bereits isoliert, müssen aber noch gültig publiziert werden (Levett, 2001).

Daneben gibt es die genotypische Klassifikation, in welcher verschiedene Genomospezies alle Serovare von *L. interrogans* und *L. biflexa* enthalten (Levett, 2001). Insgesamt wurden auf Basis von genotypischen Eigenschaften 16 Genomospezies der *Leptospira* definiert (Levett, 2001).

Die Genomospezies von *Leptospira* stimmen also nicht mit den beiden vorigen Spezies (*L. interrogans* und *L. biflexa*) überein, und es finden sich sowohl pathogene als auch nicht pathogene Serovare in derselben Spezies (Levett, 2001). Darüber hinaus haben Studien genetische Heterogenität innerhalb der Serovare aufgezeigt (Levett, 2001).

Die phänotypischen Charakteristika, welche früher genutzt wurden, um *L. interrogans* im weiten Sinne (*sensu lato*) von *L. biflexa* im weiten Sinne (*sensu lato*) zu unterscheiden, definieren nicht die Genomospezies (Levett, 2001).

Die Neueinteilung von Leptospiren auf genotypischen Grundlagen ist taxonomisch korrekt und liefert eine solide Grundlage für zukünftige Klassifizierungen (Levett, 2001). Allerdings ist die molekulare Klassifikation problematisch für den klinischen Mikrobiologen, weil sie offensichtlich nicht kompatibel mit dem System von Serogruppen ist, welches Klinikern und Epidemiologen seit Jahren zuverlässig dient (Levett, 2001).

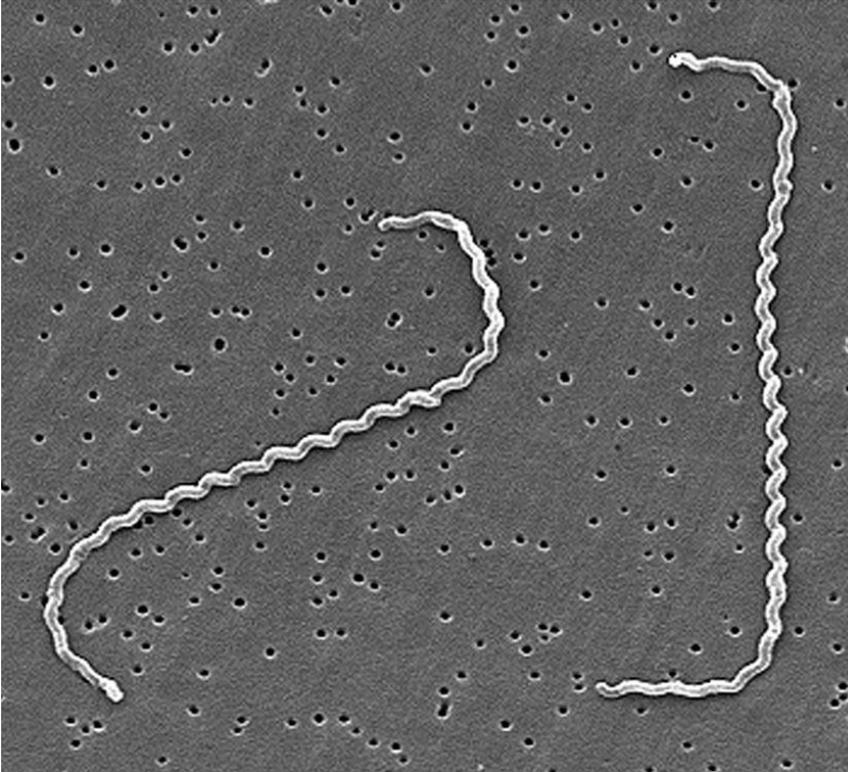
Bis es einfachere DNA-basierte Bestimmungsmethoden gibt, wird es für klinische Labore in naher Zukunft unerlässlich sein, die serologische Klassifikation der pathogenen Leptospiren beizubehalten (Levett, 2001).

Der klinische Verlauf einer Infektion, der Bezug zu den Reservoirwirten und auch die Antikörperbildung sind serovarspezifisch (Burkhardt *et al.*, 2009).

Bedeutende humanpathogene Spezies und Serovare sind unter anderem:

- *L. interrogans sensu stricto* Serovar Australis, Autumnalis, Bataviae, Bratislava, Canicola, Icterohaemorrhagiae, Hebdomadis, Pomona, Pyrogenes, Saxkoebing

- *L. borgpetersenii* Serovar Ballum, Hardjo, Javanica, Sejroe, Tarassovi
- *L. kirschnerii* Serovar Grippotyphosa (Burkhardt *et al.*, 2009).



**Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *L. interrogans*, Serovar icterohaemorrhagiae. Aus: (Levett, 2001).**

Im Jahr 1915 wurden Leptospiren erstmals als Erreger der Weil-Krankheit beschrieben und von Inada und Kollegen *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* genannt (Inada *et al.*, 1916). Der Heidelberger Kliniker Adolf Weil beschrieb den Symptomkomplex mit Nierenversagen, Ikterus und Thrombopenie bereits 1886 (Wenz *et al.*, 2001); diese schwerste Verlaufsform der Leptospirose wird deshalb als Morbus Weil bezeichnet.

### **1.1.2 Klinik und Symptomatik**

Die Klinik der Leptospirose ist sehr variabel. Die Manifestationen reichen von unspezifischen Influenza-ähnlichen Symptomen mit (mildem) Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und Kopfschmerzen bis hin zum Morbus Weil, im Vollbild mit hämorrhagischer Konjunktivitis, schwerem Ikterus und dialysepflichtigem Nierenversagen (McGovern *et al.*, 2007; Mortimer, 2005; Stephan *et al.*, 2000). Nieren- und Leberversagen sind mit hohen Mortalitätsraten assoziiert (McGovern *et al.*, 2007).

Die Inkubationszeit, also die Zeit von der Infektion bis zum Auftreten klinischer Symptome, variiert von zwei bis 30 Tagen, gewöhnlich beträgt sie fünf bis 14 Tage (Burkhardt *et al.*, 2009). Je höher die Infektionsdosis, desto kürzer ist die Inkubationszeit (Sehgal *et al.*, 2000). Auch die Krankheitsintensität hängt von der Menge der Keime im Körper ab (Stephan *et al.*, 2000). Die Leptospiren dringen durch Mikroläsionen oder die intakte Schleimhautbarriere in den Menschen ein (Stephan *et al.*, 2000), werden mit dem Blut transportiert und so in alle Teile des Körpers verteilt, einschließlich des Liquor cerebrospinalis und der Augen (McGovern *et al.*, 2007).

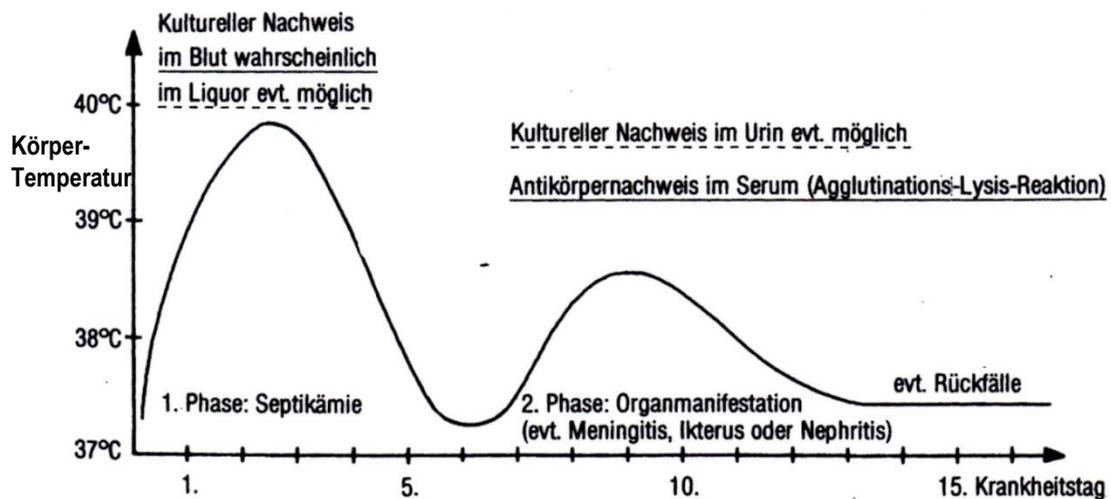


Abbildung 2: Schematische Darstellung des klinischen Verlaufs der Leptospirose und der labordiagnostischen Möglichkeiten. Aus: (Krauss *et al.*, 1997).

Charakteristisch für die schwere Leptospirose ist ein biphasischer Verlauf (s. Abbildung 2). Die erste Phase ist die Bakteriämie, welche drei bis acht Tage andauert und von einer zweiten, immunreaktiven Phase mit Organmanifestationen abgelöst wird (Meyer, 2007). Ob dies für die leichten Erkrankungsformen der Leptospirose ebenfalls zutrifft, ist unklar, da diese unzureichend erforscht sind.

Folgende Abschnitte beziehen sich deshalb auf die schwere Verlaufsform der Leptospirose.

Die leptospirämisch-akute Phase in der ersten Krankheitswoche beginnt in der Regel schlagartig (Meyer, 2007; Sperber and Schleupner, 1989) und umfasst hohes, remittierendes Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Diarrhö und Exantheme (Burkhardt *et al.*, 2009; Stephan *et al.*, 2000).

Nach vorübergehender Entfieberung folgt das Stadium der Organmanifestation, wobei ikterische und anikterische Bilder unterschieden werden (Burkhardt *et al.*, 2009). Diese zweite Phase wird auch als leptospirurisch-immune Phase beschrieben (Sperber and Schleupner, 1989).

Die Weil-Krankheit mit Ikterus ist häufig durch eine Infektion mit Leptospiren aus der Serogruppe Icterohaemorrhagiae bedingt (Burkhardt *et al.*, 2009). Dabei können Nephritis, Hepatitis und Meningitis auftreten, seltener Myokarditis, Exantheme und andere Organinfektionen (Sperber and Schleupner, 1989). Grundsätzlich sind jegliche Symptome möglich. Auch Beteiligungen von Lunge, Nebenniere, Pankreas sowie Splenomegalie und Hämorrhagien wurden schon beschrieben (Burkhardt *et al.*, 2009; Stephan *et al.*, 2000). Monate, sogar Jahre nach einer Infektion kann noch eine Uveitis folgen (Burkhardt *et al.*, 2009).

Komplikationen der Leptospirose sind schwere Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie, akutes Nierenversagen und Lungenblutung (Meyer, 2007).

Daneben finden sich in einem hohen Prozentsatz asymptomatische bzw. sehr mild verlaufende Infektionen, die beispielsweise als „influenza like illness“ imponieren (Burkhardt *et al.*, 2009). Verantwortlich für die milden Formen, die selbstlimitierend sein können, sind Serovare wie Hardjo, Grippotyphosa oder Pomona (Burkhardt *et al.*, 2009).

Bei Fieber und Multisystem-Beteiligung muss grundsätzlich immer an eine Leptospirose gedacht werden (Sperber and Schleupner, 1989).

### **1.1.3 Diagnose**

Eine gründliche Anamnese hinsichtlich Beruf, Tierkontakt und Beginn der Erkrankung mit plötzlichem Fieber ist äußerst wichtig für die Diagnosefindung (Krauss *et al.*, 1997).

Die klinische Verdachtsdiagnose wird mit mikrobiologischen Untersuchungen bestätigt (Krauss *et al.*, 1997).

Grundsätzlich sind zum direkten Erregernachweis in der ersten Krankheitswoche Blut, Liquor und Dialysat geeignet, ab der zweiten Woche Urin, Körperflüssigkeiten und Gewebe (Burkhardt *et al.*, 2009) (vgl. Abbildung 2).

Auch Tierversuche mit Meerschweinchen oder Hamstern werden teilweise zum Erregernachweis herangezogen (Krauss *et al.*, 1997).

Leptospiren sind nur bei einem pH-Wert von 6,8 – 7,9 überlebensfähig (Burkhardt *et al.*, 2009). Auch durch Detergenzien oder Eintrocknen werden die Erreger schnell geschädigt (Burkhardt *et al.*, 2009).

Vom dritten bis siebten Tag der Erkrankung kann über die Dunkelfeldmikroskopie ein direkter Nachweis erfolgen (Burkhardt *et al.*, 2009). Eine höhere Sensitivität kann mit der Fluoreszenztechnik erreicht werden, sofern geeignete Antiseren zur Verfügung stehen (Burkhardt *et al.*, 2009). Der Vorteil der Dunkelfeldmikroskopie ist die Schnelligkeit, mit der eine Frühdiagnose erzielt werden kann (Burkhardt *et al.*, 2009). Die Sensitivität des Verfahrens ist jedoch limitiert, es müssen ca.  $10^4$  Leptospiren/ ml im Probenmaterial sein (Burkhardt *et al.*, 2009). Auch die Spezifität ist eingeschränkt, da Fibrinfäden, die eine Brown'sche Molekularbewegung zeigen, leicht mit Leptospiren verwechselt werden können (Burkhardt *et al.*, 2009).

Zur Isolierung bzw. Kultur werden Blut, Liquor, Urin und Körperflüssigkeiten möglichst direkt am Krankenbett auf spezielle Transportmedien übertragen (Burkhardt *et al.*, 2009). Der Patient sollte noch nicht mit Antibiotika behandelt worden sein (Burkhardt *et al.*, 2009). Für die weitere kulturelle Anzucht sind serumhaltige, flüssige und halb feste Medien mit und ohne Antibiotika beschrieben (Burkhardt *et al.*, 2009).

Das Wachstum von Kontaminanten in klinischen Proben kann durch den Zusatz von 5-Fluoruracil verhindert werden (Levett, 2001).

Da das Leptospiren-Wachstum bei der ersten Isolation oft langsam ist, werden Kulturen bis zu 13 Wochen aufbewahrt, aber reine Subkulturen in flüssigen Medien wachsen normalerweise innerhalb von zehn bis 14 Tagen (Levett, 2001). Die Isolierung von

Leptospiren aus Patientenmaterial wird wahrscheinlich auch in Zukunft nur von Speziallaboratorien durchgeführt werden (Burkhardt *et al.*, 2009).

Der kulturelle Nachweis von Leptospiren ist spezifisch, aber nicht sehr sensitiv (Meyer, 2007).

Der Nachweis von Leptospiren-DNA im Blut und Urin mittels PCR ist in den ersten zehn Tagen sehr sensitiv (Meyer, 2007). Die Identifizierung leptospiraler DNA im Blut, Liquor und Kammerwasser gelingt mit dem Auftreten klinischer Symptome bis mehrere Wochen nach erfolgter Infektion (Burkhardt *et al.*, 2009). Dieses molekularbiologische Verfahren bleibt allerdings auch spezialisierten Laboratorien vorbehalten (Burkhardt *et al.*, 2009).

Blut bzw. Serum für den Antikörpernachweis soll schnellstmöglich nach Beginn der Erkrankung zur Untersuchung kommen, eine zweite Probe folgt fünf bis sieben Tage später (Burkhardt *et al.*, 2009).

Die serologische Diagnostik ist in der Praxis der wichtigste Weg zum Nachweis einer Leptospireninfektion (Burkhardt *et al.*, 2009). Frühestens ab dem fünften Tag der Erkrankung treten im Blut spezifische Antikörper auf, ein Titergipfel wird ab der dritten Woche erwartet (Burkhardt *et al.*, 2009). Bei einer frühen Erstuntersuchung wird ca. eine Woche später eine zweite Probe genommen (Burkhardt *et al.*, 2009). Ein Titer ab 1:100 mit spezifischer klinischer Symptomatik weist auf eine Infektion hin; er ist zu verfolgen (Burkhardt *et al.*, 2009). Beweis für eine frische Leptospirose ist ein vierfacher Titeranstieg in einem Untersuchungsintervall von acht bis 14 Tagen (Burkhardt *et al.*, 2009). Bei einer frühzeitigen Antibiotikatherapie können in den ersten drei bis vier Wochen keine oder nur geringe Titer nachgewiesen werden (Burkhardt *et al.*, 2009). Niedrige Titer können jahrelang persistieren (Burkhardt *et al.*, 2009).

Der Antikörpernachweis kann mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden. Dabei können Leptospireninfektionen mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) und der ELISA-Technik (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) früher erfasst werden als mit dem Microscopic Agglutination Test (MAT) (Krauss *et al.*, 1997).

Der äußerst sensitive MAT beruht auf der Agglutination lebender Kulturleptospiren verschiedener Serovare (WHO-Referenzstämme) mit spezifischen Antikörpern im

Patientenserum (Burkhardt *et al.*, 2009). Beurteilt wird die Reaktion mittels Dunkelfeldmikroskopie (Burkhardt *et al.*, 2009). Mithilfe des MAT kann also das Serovar oder zumindest die Serogruppe bestimmt werden, welches die Infektion ausgelöst hat. Der große Nachteil des MAT ist der hohe Aufwand und das subjektive mikroskopische Ablesen der Reaktion (Burkhardt *et al.*, 2009). Deshalb und wegen der Vielfalt der zu prüfenden Serotypen sollte diese Methode auch nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden (Burkhardt *et al.*, 2009; Hof and Dörries, 2009).

Der ELISA hat eine hohe Sensitivität, die die des MAT noch übersteigt, und differenziert darüber hinaus zwischen IgM- und IgG-Antikörpern (Burkhardt *et al.*, 2009). Beide Antikörper ergeben für sich allein den geforderten labordiagnostischen Nachweis (Burkhardt *et al.*, 2009). Der ELISA wird objektiv abgelesen (Burkhardt *et al.*, 2009).

Die KBR ist Genus-spezifisch; komplementbindende Antikörper treten früh auf und können nur für kurze Zeit nachgewiesen werden (Burkhardt *et al.*, 2009). Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die geringere Sensitivität im Vergleich zum MAT (Burkhardt *et al.*, 2009).

Der MAT ist die Standardmethode der serologischen Leptospiren-Diagnostik und darüber hinaus die Referenzmethode, an der andere serologische Methoden validiert werden (Burkhardt *et al.*, 2009). Auch bei Tieren erfolgt die Diagnose der Leptospireninfektion am zuverlässigsten durch den serologischen Nachweis von Antikörpern mittels Mikroagglutinationstest (Krauss *et al.*, 1997).

Ein labordiagnostischer Nachweis erfolgt durch eine deutliche Änderung der Antikörpertiter zwischen zwei Proben oder einen deutlich erhöhten Wert bei einmaliger Probe (z.B. MAT, ELISA, KBR) (Burkhardt *et al.*, 2009). Ausschlaggebend ist die Gesamtbetrachtung aller Befunde, inklusive der klinischen (Burkhardt *et al.*, 2009).

Die unspezifische Symptomatik und die Seltenheit des Krankheitsbildes bringen es mit sich, dass in der frühen Phase selten an die Leptospirose gedacht wird.

„Differentialdiagnostisch müssen andere akute fieberhafte Infektionen wie Hanta-Virusinfektionen, Q-Fieber, Brucellose, Listeriose, Ornithose und Mononukelose ausgeschlossen werden, bei hepatischem Verlauf auch virale Hepatitiden“ (Stephan *et*

*al.*, 2000). Die Differentialdiagnose ist insgesamt sehr breit und umfasst darüber hinaus auch Malaria, Virusgrippe und Meningitis (Meyer, 2007).

#### **1.1.4 Therapie**

Die Behandlung der Leptospirose hängt vom Schweregrad und der Dauer der Symptome ab (Levett, 2001). Patienten mit milden, grippeähnlichen Symptomen werden nur symptomatisch therapiert, müssen aber darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe aufzusuchen, sobald sie eine Gelbsucht entwickeln (Levett, 2001).

Patienten mit schwererer, ikterischer Leptospirose werden stationär im Krankenhaus engmaschig überwacht (Levett, 2001). Wichtig ist in allen Fällen die supportive Therapie (Meyer, 2007).

Grundsätzlich sollte die Antibiotika-Therapie so früh wie möglich begonnen werden (Levett, 2001). Empfohlen wird Penicillin G i.v. (1,5 - 2 Mio. Einheiten alle sechs Stunden über sieben Tage), Ceftriaxon i.v. (1 - 2 g alle 24 Stunden über sieben Tage), oder Doxycyclin oral (100 mg zweimal täglich über sieben Tage) (Meyer, 2007). Doxycyclin ist eher bei mildereren Formen der Leptospirose indiziert und als Prophylaxe geeignet. Der Vorteil von Doxycyclin ist die einfache orale Dosierung. Außerdem ist Doxycyclin auch bei Niereninsuffizienz indiziert (Stephan *et al.*, 2000).

Der Zeitpunkt der Antibiotika-Gabe ist wahrscheinlich entscheidend für das Outcome des Patienten – bis zu welchem Zeitpunkt die Therapie für das bestmögliche Ergebnis erfolgen muss, ist aber noch unklar (Galloway *et al.*, 2009).

Die jüngste Entwicklung und Verfügbarkeit von Echtzeit-PCR-Assays für Leptospirose (Levett *et al.*, 2005; Smythe *et al.*, 2002) lässt darauf hoffen, dass die empirische Therapie bei Symptombeginn in Zukunft wahrscheinlicher wird.

#### **1.1.5 Epidemiologie**

Die Leptospirose ist vermutlich die geographisch am weitesten verbreitete Zoonose weltweit (Levett, 2001), überall auf der Welt kommen Leptospiren und Leptospirose vor (Holt *et al.*, 1994). Nichtsaprophytische pathogene Leptospiren infizieren primär Tiere (wilde Tiere, Haus- und Nutztiere), insbesondere Ratten und Mäuse, welche dann

als Reservoir fungieren können (Burkhardt *et al.*, 2009; Holt *et al.*, 1994). Einige Serovare haben sich an bestimmte Säugetierarten angepasst und verursachen bei diesen nur milde Krankheitsverläufe oder keine Krankheit (Guerra, 2009). Ihre Wirte scheiden Leptospiren über die chronisch infizierten Nieren mit dem Urin aus und kontaminieren dadurch Gewässer und Böden (Burkhardt *et al.*, 2009). Die Bakterien können über Wochen in geeigneten Medien überleben (Smith and Self, 1955), wobei die Überlebensdauer unter anderem vom pH abhängt (Stephan *et al.*, 2000).

In den Menschen dringen die Leptospiren über die verletzte Haut oder die Schleimhäute ein, zum Beispiel über die Konjunktiven (Burkhardt *et al.*, 2009). Auch andere Säugetiere infizieren sich auf diese Weise. Da die Leptospiren so klein und beweglich sind, können sie die intakte Schleimhautbarriere durchdringen oder sich über offene Wunden in die Blutbahn schlängeln. Dies geschieht zum Beispiel dadurch, dass die Tiere mit Leptospiren kontaminiertes Wasser trinken und die Erreger somit Schleimhautkontakt haben. Bei Menschen ist die Infektionsquelle normalerweise direkter oder indirekter Kontakt mit dem Urin eines infizierten Tiers (Levett, 2001). Andere tierische Körperflüssigkeiten, die Leptospiren enthalten und ein potentielles Risiko für Menschen darstellen, sind auch Blut und Sperma (Forbes *et al.*, 2012; Thiermann, 1984).

Infizieren die Leptospiren die Nieren eines Patienten, so kann es auch beim Menschen zur Ausscheidung der Erreger über den Urin kommen. Die Ausscheidung mit dem Urin kann nach der ersten Krankheitswoche bei einem Großteil der Fälle über zwei bis drei Monate persistieren (Balows, 1991), obgleich die direkte Infektion von Mensch zu Mensch über den Urin selten ist (Forbes *et al.*, 2012). Sexuelle Übertragung, transplazentare Übertragung und Übertragung über die Muttermilch wurden in der Literatur beschrieben (Forbes *et al.*, 2012; WHO, 2003), die Relevanz dieser Übertragungswege ist jedoch nicht geklärt.

Generell wurde von einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung in der Literatur nur selten berichtet (Forbes *et al.*, 2012).

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 80 Leptospirose-Fälle gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2014). Das Vollbild der Krankheit ist hierzulande also sehr selten; deshalb gilt

die Leptospirose in Deutschland als sehr seltene Krankheit. Wie bereits erwähnt, sind die milden Verlaufsformen der Leptospirose viel häufiger. Diese werden aufgrund der unspezifischen Symptomatik häufig nicht als Leptospirose erkannt. Wie viele Personen in Deutschland also tatsächlich jährlich mit Leptospiren infiziert werden und deshalb erkranken, ist unklar.

Manche Personen haben ein erhöhtes Risiko, an Leptospirose zu erkranken. Berufsgruppen mit hoher Exposition sind unter anderem Erntearbeiter und Landwirte, Tierärzte, Kanalarbeiter, Jäger, Köche und Metzger (Burkhardt *et al.*, 2009; Krauss *et al.*, 1997). Mit veränderten epidemiologischen Gegebenheiten ergeben sich neue Aspekte für die Exposition, etwa beim Wassersport jeglicher Art, bei der Gartenarbeit, beim Umgang mit Nagetieren und auf Reisen (Burkhardt *et al.*, 2009). So haben zum Beispiel auch Personen, die Ratten als Haustiere besitzen, ein höheres Expositionsrisiko. Ebenso Hundebesitzer (Krauss *et al.*, 1997), denn Hunde können an der Leptospirose erkranken. Es gibt die Möglichkeit, Hunde gegen Leptospirose impfen zu lassen.

Die Ratte spielt eine bedeutende Rolle als Infektionsquelle der menschlichen Leptospirose; dies wurde 1917 erstmals erkannt (Levett, 2001). Auch heute sind Ratten ein zentrales Thema in der Leptospirose-Literatur (Theuerkauf *et al.*, 2013). So gibt es zum Beispiel ein experimentelles Rattenmodell, mit dessen Hilfe unter anderem die Verbreitung der Leptospiren, die Leptospiren-Besiedlung der Nieren und Faktoren bezüglich der Krankheitsresistenz untersucht werden können (Athanasio *et al.*, 2008). Ratten sind als wichtigste Reservoirs und Übertragungsquellen der Leptospirose bekannt (Villanueva *et al.*, 2010).

Obwohl die Leptospirose oft als Krankheit des ländlichen Raums betrachtet wird, können Menschen in Städten ebenso exponiert sein, insbesondere durch Ratten (WHO, 2003). Das Risiko hängt dabei insbesondere von der Hygiene ab, die sanitären Bedingungen und die Lebensbedingungen spielen eine große Rolle (WHO, 2003). In Deutschland sind die hygienischen Standards generell so gut, dass dadurch kein erhöhtes Risiko zu erwarten ist. Allerdings können natürlich auch Haus-Ratten die Krankheit übertragen.

In Ländern mit warmem Klima ist die Inzidenz der Leptospirose signifikant höher als in gemäßigten Regionen; dies liegt hauptsächlich daran, dass Leptospiren in der Umwelt unter warmen, feuchten Bedingungen länger überleben (Levett, 2001). Allerdings sind die meisten tropischen Länder auch Entwicklungsländer, und dort ist das Expositionsrisiko für die menschliche Bevölkerung höher, ob durch Kontakt zu Nutztieren, Haustieren, oder wilden Tieren (Levett, 2001).

Die Krankheit ist saisonal und tritt in gemäßigten Breiten gehäuft im Sommer oder Herbst auf, wo die Temperatur der limitierende Faktor für das Überleben der Leptospiren ist (Levett, 2001). In Regionen mit warmem Klima ist der Inzidenz-Gipfel während Regenzeiten, wo schnelles Austrocknen sonst das Überleben der Erreger verhindern würde (Levett, 2001).

Mit Leptospirose-Ausbrüchen muss nach Naturkatastrophen wie Überschwemmungen und Wirbelstürmen gerechnet werden (WHO, 2003).

#### **1.1.6 Prophylaxe**

Der beste Schutz vor einer Leptospiren-Infektion ist wie bei allen Infektionskrankheiten die Expositionsprophylaxe, also den Kontakt mit dem Erreger zu vermeiden.

Die Prävention beinhaltet das Vermeiden von potentiell kontaminiertem Wasser (wie zum Beispiel Grundwasser in ländlichen Gebieten), das Tragen von wasserfester schützender Kleidung, und das Impfen von Tieren (McGovern *et al.*, 2007).

Daneben gibt es auch medikamentöse Prophylaxe, welche in Endemiegebieten empfohlen wird, wenn von starker Exposition auszugehen ist.

Eine Antibiotika-Prophylaxe mit Doxycyclin (200 mg einmal pro Woche) wird bei Outdoor-Aktivitäten in Endemiegebieten empfohlen, wenn mit Wasserkontakt (z.B. Schwimmen, Kajaktouren) zu rechnen ist (Meyer, 2007). Endemiegebiete sind vor allem die Karibik, Zentral- und Südamerika, Südostasien und Ozeanien (Pappas *et al.*, 2008).

Die Wahrscheinlichkeit, dass Doxycyclin eine Leptospiren-Infektion verhindert, ist abhängig von der Häufigkeit der Exposition und der mittleren Inkubationszeit (welche wiederum von der Infektionsdosis der Leptospiren beeinflusst wird) (Sehgal *et al.*, 2000).

Eine Prophylaxe mit Doxycyclin verringert die Leptospiren-Infektionsraten bei niedriger Expositionsfrequenz; bei hoher Expositionsfrequenz sinkt dagegen nur die Anzahl an klinisch relevanten Infektionen (Sehgal *et al.*, 2000). Die Doxycyclin-Prophylaxe hat in endemischen Gebieten einen signifikanten protektiven Effekt, indem die Morbidität und die Mortalität reduziert wird (Sehgal *et al.*, 2000).

Neben Doxycyclin verbessert auch die Leptospirose-Prophylaxe mit Azithromycin (exakte Dosierung nicht angegeben) die gesundheitlichen Outcomes der Patienten (Galloway *et al.*, 2009). Um andere Antibiotika bezüglich Leptospirose-Prävention zu evaluieren sind weitere Studien nötig (Galloway *et al.*, 2009).

Gilks *et al.* empfehlen Doxycyclin (zweimal wöchentlich 100 mg über sechs Wochen) darüber hinaus zur Post-Expositionsprophylaxe um die Möglichkeit einer verlängerten Inkubationszeit abzudecken (Gilks *et al.*, 1988).

In Frankreich steht ein Impfstoff für den Menschen zur Verfügung (Levett, 2001), der jedoch in Deutschland nicht zugelassen ist.

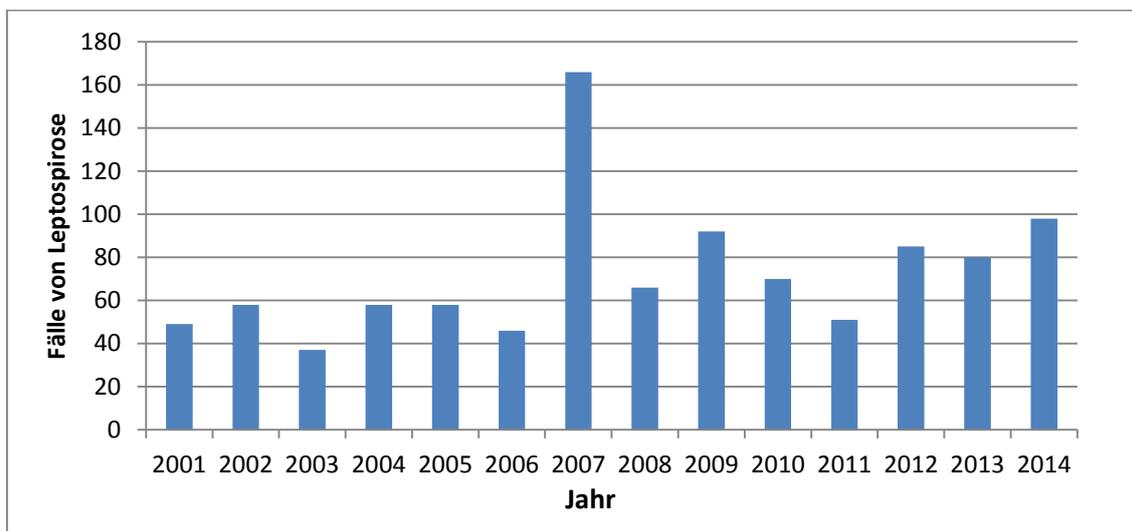
Nutz- und Haustiere können vor Infektionen mit Leptospiren durch Schutzimpfungen geschützt werden (Krauss *et al.*, 1997). Die Ständige Impfkommission Vet. empfiehlt die Impfung von Hunden mit Impfstoffen, die die vier Serovare Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa und Australis enthalten (StIKo.Vet., 2013). Nach einer Grundimmunisierung (zwei Impfungen im Abstand von zwei bis vier Wochen) muss eine jährliche Wiederholungsimpfung durchgeführt werden (StIKo.Vet., 2013).

### 1.1.7 Meldepflicht der Leptospirose

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) trat am 01.01.2001 in Kraft und regelt seither in Deutschland die gesetzlichen Pflichten zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen.

§ 7 Abs. 1 des IfSG besagt, dass der direkte oder indirekte Nachweis von humanpathogenen Leptospiren namentlich zu melden ist, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Die Meldung eines Leptospirose-Falls nach IfSG erfolgt auf Grundlage der Faldefinition, das heißt, dass für die Meldung eines Leptospirose-Falls folgende Kriterien allesamt erfüllt sein müssen: Vorhandensein klinischer Symptome, positiver Labornachweis sowie nachgewiesene Exposition.

Auf der Homepage des Robert Koch-Instituts (RKI) kann man sich über die Epidemiologie meldepflichtiger Krankheiten bzw. Krankheitserreger in Deutschland informieren, so auch über die Leptospirose. Das SurvStat@RKI 2.0 bietet als Web-basierte Schnittstelle zu den IfSG-Melddaten die Möglichkeit, individuell Datenbestände abzufragen. Insgesamt gab es seit 2001 (bis zum 19.09.2014) 1014 gemeldete Leptospirose-Fälle in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2014). Davon waren mehr als 70% Männer. Auffällig ist der Gipfel im Jahr 2007.



**Abbildung 3: In Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle (Robert-Koch-Institut, 2014). Im Jahr 2007 wurden 166 Leptospirose-Fälle gemeldet.**

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Wir möchten die Epidemiologie der Leptospirose in Baden-Württemberg und Deutschland anhand von bereits erhobenen Daten, von gemeldeten Leptospirose-Fällen und mit Hilfe der Literatur zur Leptospirose kritisch beleuchten.

Die vorliegende Arbeit setzt einige Schwerpunkte in der Auswertung der Daten.

Insbesondere die Hypothese, dass Leptospiren-Infektionen weiter verbreitet sind als gemeldete Fälle es vermuten lassen, möchten wir prüfen.

Darüber hinaus wollen wir untersuchen, ob sich das Verhältnis von gemeldeten Leptospirose-Fällen zu ermittelten Leptospiren-IgG-Serumwerten zwischen Männern und Frauen unterscheidet, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Krankheitsmanifestation aufzudecken.

Ebenso interessiert uns ein möglicher Einfluss des Alters auf Leptospiren-IgG-Antikörpertiter, um hieraus gegebenenfalls Schlüsse bezüglich der Persistenz von Leptospirose-Antikörpern zu ziehen.

Zudem möchten wir herausfinden, ob sich die einzelnen in der Studie untersuchten Ortschaften hinsichtlich positiver Leptospiren-IgG-Serumwerte voneinander unterscheiden, um etwaige ortsgebundene Risikofaktoren ausfindig zu machen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind mögliche Expositions-faktoren. Durch welche Faktoren wird das Risiko für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte erhöht, gibt es vielleicht sogar protektive Faktoren?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studie**

Die vorliegende Studie basiert auf einer bereits früher erfolgten Erhebung der Leptospirose-Seroprävalenz, welche im Rahmen der bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen von April 2008 bis Dezember 2009 vom Landesgesundheitsamt des Regierungspräsidiums Stuttgart durchgeführt wurde (s. Anhang, Kapitel „Studienplan Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen“).

Es wurden randomisierte Bevölkerungskollektive aus verschiedenen Regionen untersucht und darüber hinaus besonders exponierte Berufsgruppen (z.B. Tierärzte, Metzger) in die Untersuchungen mit einbezogen.

Die Seroprävalenz von Q-Fieber und weiteren Zoonosen wurde anhand von Blutentnahmen bestimmt. Für unsere Studie sind dabei die mittels ELISA-Verfahren ermittelten Leptospiren-IgG-Antikörper relevant. Die Probanden füllten zudem einen standardisierten Fragebogen (s. Anhang, Kapitel „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“) mit über 36 Fragen aus, welcher Auskünfte über mögliche Expositions-Risikofaktoren gibt, auch bezüglich der Leptospirose.

Die Teilnahme an den Untersuchungen war freiwillig.

Sowohl die Fragebögen als auch die Blutproben wurden in anonymisierter Form an das Landesgesundheitsamt weitergeleitet. Laborbefunde wurden über das Gesundheitsamt an die Probanden weitergeleitet. Das Ergebnis der Antikörperbestimmung wurde den Probanden nur dann zugeleitet, wenn es sich um behandlungsbedürftige Befunde handelte.

Die Probanden wurden in die Studie eingeschlossen, wenn Teilnahmebereitschaft und Einverständniserklärung, ausgefüllter Fragebogen und Blutprobe vorlagen.

Der Stichprobenumfang umfasste 1050 Personen aus neun Ortschaften bzw. acht Landkreisen (Esslingen und Owen-Esslingen liegen im selben Landkreis).

In der vorliegenden Studie wurden die damals erfassten Daten in Bezug auf die Leptospirose ausgewertet.

Die Angaben zur vorliegenden Studie wurden sinngemäß von der Q-Fieber-Studie übernommen und sind hier Leptospirose-spezifisch aufgeführt. Der Studienplan der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen findet sich im Anhang, Kapitel „Studienplan Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen“.

## **2.2 Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten**

Im Rahmen der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen wurde ein Datensatz erstellt, in welchem zu jedem Probanden das Ergebnis der Leptospiren-IgG-Antikörperbestimmung und die Antworten der Fragebogenfragen erfasst sind. Eine Tabelle, welche den Datensatz repräsentiert, findet sich in Kapitel 8 im Anhang (s. Tabelle A8). Insgesamt sind 1007 Personen aus acht Landkreisen in Baden-Württemberg (Alter 17 bis 66 Jahre) im Datensatz zu finden. Diese wurden in unserer Studie berücksichtigt.

Ursprünglich wurden 1061 Probanden erfasst. Sechs dieser Probanden füllten keinen Fragebogen aus. Von den verbleibenden 1055 Probanden wurde bei fünf kein IgG-Wert bestimmt. Von den restlichen 1050 Probanden hatten 43 fraglich positive IgG-Serumwerte und fallen demnach ebenfalls aus.

Die Antworten der Probanden zu den für Leptospirose relevanten Fragen sind in den Tabellen A1.1 bis A1.6 im Kapitel 1 im Anhang zusammengefasst. Tauchten mehr als zwei Originalkategorien (Antwortmöglichkeiten) in einer Fragebogenfrage auf, so fassten wir diese in zwei neuen Kategorien zusammen.

Wir untersuchten den Zusammenhang positiver Leptospiren-IgG-Serumwerte mit dem Geschlecht beziehungsweise dem Alter unserer Probanden genauer. Die Ergebnisse finden sich im Ergebnisteil (Abbildung 5 zur Altersverteilung), zusätzlich findet sich im Anhang in Kapitel 3 die Tabelle zur Abbildung.

### **2.3 Meldedaten**

Um die Epidemiologie der Leptospirose in ganz Deutschland zu evaluieren, zogen wir die in den Jahren 2001 bis 2014 an das RKI gemeldeten Fälle von Leptospirose hinzu (Robert-Koch-Institut, 2014). Alle Meldedaten stammen vom Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 19.09.2014.

Wir analysierten insbesondere Geschlecht und Alter der gemeldeten Fälle genauer, sowohl für ganz Deutschland als auch für Baden-Württemberg. Die Ergebnisse finden sich in den Abbildungen 6, 7, 8 sowie 11 und 12 im Ergebnisteil, zusätzlich finden sich im Anhang in den Kapiteln 4 und 5 die Tabellen zu den Abbildungen.

### **2.4 Dichotomisierung der IgG-Serumwerte**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten IgG-Serumwerte wurden im Rahmen der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen ermittelt und in „positiv“ (IgG-Wert  $\geq 100$  Einheiten/ml), „fraglich positiv“ ( $86 \leq \text{IgG-Wert} < 100$  Einheiten/ml) und „negativ“ (IgG-Wert  $< 86$  Einheiten/ml) eingeteilt. Diese Grenzwerte wurden ursprünglich vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) definiert.

IgG-Serumwerte  $\geq 100$  Einheiten/ml werden von uns mit 1 kodiert, IgG-Serumwerte  $< 86$  Einheiten/ml werden mit 0 kodiert und IgG-Serumwerte, die das BfR fraglich positiv wertet, werden in unserer Auswertung nicht berücksichtigt.

## 2.5 Geographische Unterschiede der Seroprävalenz

Von insgesamt 1007 Probanden hatten 42 positive IgG-Werte (4,2%).

Wenn alle Ortschaften den gleichen Anteil IgG-positiver Personen haben (Nullhypothese  $H_0$ ), hat jede einzelne Person eine Wahrscheinlichkeit von  $p = 4,2\%$ , IgG-positiv zu sein. Unter Annahme dieser Nullhypothese bestimmten wir für jede Ortschaft eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Anzahl IgG-positiver Personen. Anschließend überprüften wir, ob sich die beobachtete Anzahl der IgG-positiven Probanden im jeweiligen 95%-Referenzbereich für die Ortschaft wiederfindet. Tabelle 1 zeigt dieses Vorgehen beispielhaft für die Ortschaft Böblingen.

Die diskrete Wahrscheinlichkeitsverteilung mit Wahrscheinlichkeitsfunktion

$$B_k = B(k|p, n) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k} \text{ für } k = 0; 1; \dots; n$$

heißt Binomialverteilung mit den Parametern  $n$  (Anzahl der Probanden in einer Ortschaft mit Serumwert) und  $p$  (Wahrscheinlichkeit für Seropositivität) (Wikipedia, 2013).

$k = 0; 1; 2; \dots; n$  ist die Anzahl der IgG-positiven Probanden.

$B_k$  ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis „Seropositivität“ bei  $n$  Untersuchungen  $k$  mal auftritt.

Bei uns wird  $p = 4,2\%$  verwendet.

**Tabelle 1:** Binomialwahrscheinlichkeiten und kumulative Binomialverteilung am Beispiel der Ortschaft Böblingen (115 Probanden).

$B_k$  ist die Wahrscheinlichkeit, dass  $k$  Probanden positive Leptospiren-IgG-Serumwerte haben (IgG = Immunglobulin G), wenn die Einzelwahrscheinlichkeit 4,2% beträgt.

Die kumulative Binomialverteilung ist die Summe der Werte  $B_0$  bis  $B_k$ .

Die Zeilen mit kumulativen Werten zwischen 2,5% und 97,5% definieren den 95%-Referenzbereich.

In Böblingen waren 4 Probanden seropositiv. Diese Zahl liegt im 95%-Referenzbereich.

k	Binomialwahrscheinlichkeit $B_k$	kumulative Binomialverteilung	95%- Referenzbereich
0	$B_0 = 0,0074$	0,0074	Außerhalb
1	$B_1 = 0,0373$	0,0447	Innerhalb
2	$B_2 = 0,0925$	0,1373	Innerhalb
3	$B_3 = 0,1517$	0,2891	Innerhalb
4	$B_4 = 0,1848$	0,4739	Innerhalb
5	$B_5 = 0,1786$	0,6525	Innerhalb
6	$B_6 = 0,1424$	0,7950	Innerhalb
7	$B_7 = 0,0965$	0,8916	Innerhalb
8	$B_8 = 0,0567$	0,9483	Innerhalb
9	$B_9 = 0,0293$	0,9776	Außerhalb
...	...	...	Außerhalb
115	$B_{115} = 2,07E-159$	1	Außerhalb

Auch alle weiteren Ortschaften wurden mit diesem Vorgehen beurteilt.

## 2.6 Verwendete Statistik-Software

Zur Auswertung der erfassten Daten arbeiteten wir mit der Statistik-Software JMP 11 (SAS-Institute, 2014) und mit der Statistik-Software R 3.0.2 (The-R-Foundation-for-Statistical-Computing, 2013).

## 2.7 Relative Risiken und deren exakte Konfidenzintervalle

Das Relative Risiko (RR) drückt aus, um welchen Faktor sich die Wahrscheinlichkeit, Leptospiren-IgG-positive Serumwerte zu haben, in den zwei Gruppen „Exponierte“ und „Nicht-Exponierte“ unterscheidet. „Exponierte“ sind Personen, welche einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt sind.

Wir bestimmten den Anteil A1 von Leptospiren-IgG-positiven Befunden bei exponierten Personen und den Anteil A2 von Leptospiren-IgG-positiven Befunden bei nicht-exponierten Personen und dividierten diese Anteile durch einander:  $RR = \frac{A1}{A2}$ .

Dabei berechneten wir das RR für jede Frage im Fragebogen einzeln, gegebenenfalls für die von uns neu definierten Antwort-Kategorien.

Der wahre Wert des RR liegt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit im jeweiligen 95%-Konfidenzintervall. Ist der Wert 1 in einem Intervall enthalten, kann das wahre RR unter oder über 1 liegen. Die betrachtete Exposition könnte also protektiv sein oder das Risiko erhöhen. Enthält ein Konfidenzintervall nur Zahlen über 1, so kann man (mit 95%iger Sicherheit) davon ausgehen, dass die betrachtete Exposition das Risiko für das Auftreten positiver IgG-Serumwerte erhöht.

Mit Hilfe der Statistiksoftware R 3.0.2 (The-R-Foundation-for-Statistical-Computing, 2013) berechneten wir die exakten Konfidenzgrenzen (95%-Konfidenzintervall) sowie die zugehörigen p-Werte (Reiczigel J, 2008). Das 95%-Konfidenzintervall für das RR kann auch mit Hilfe einer Näherungsformel bestimmt werden (diese Näherungsformel ist nur zu Vergleichszwecken aufgeführt; für unsere Auswertungen wurde sie nicht herangezogen, da sie nicht für kleine Beobachtungszahlen (a, b, c, und d) geeignet ist):

$$95\% \text{ KI für RR} = e^{\ln RR \pm 1,96 \sqrt{\frac{a}{b(a+b)} + \frac{c}{d(c+d)}}$$

Diese Näherungsformel bezieht sich auf folgende Vierfeldertafel:

	IgG negativ	IgG positiv
Keine Exposition	a	b
Exposition	c	d

mit  $RR = \frac{\frac{d}{c+d}}{\frac{b}{a+b}}$ .

## 2.8 Verwendete Tests

Wir stellten die Nullhypothese  $H_0$  auf, dass es keinen Unterschied bezüglich positiver IgG-Werte zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen gibt. Der im Statistikprogramm R 3.0.2 (The-R-Foundation-for-Statistical-Computing, 2013) durchgeführte Test testet die oben genannte Nullhypothese  $H_0$  (Reiczigel J, 2008). Der Test wurde unter der Voraussetzung durchgeführt, dass die Stichproben unabhängig sind (Reiczigel J, 2008).

Um Entscheidungen für oder gegen die Nullhypothese treffen zu können, wurde von uns eine Grenze  $\alpha = 5\%$  festgelegt; die Nullhypothese wird verworfen, wenn der p-Wert kleiner oder gleich  $\alpha$  ist. Das Resultat wird dann als „statistisch signifikant“ bezeichnet.

## 2.9 p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur

Wir führten insgesamt  $n = 86$  Tests durch. Um das Risiko falsch signifikanter Ergebnisse zu minimieren, gibt es die Bonferroni-Holm-Korrektur mit deren Hilfe bei einer Mehrfachtestung das Signifikanzniveau (wir legten ein globales Niveau  $\alpha_g = 5\%$  fest) angepasst werden kann (Kowalski and Enck, 2010).

Die p-Werte der 86 Tests werden der Größe nach aufsteigend sortiert:  $p_1, p_2, \dots, p_n$ . Für jeden p-Wert wird ein lokales Niveau  $\alpha_i$  berechnet:  $\alpha_i = \frac{\alpha_g}{n-i+1}$  mit  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Anschließend vergleicht man jeweils  $p_i$  mit  $\alpha_i$ . Dabei beginnt man mit dem kleinsten Wert  $p_1$  und arbeitet sich so lange vor, bis ein p-Wert größer als das lokale  $\alpha$ -Niveau ist. Sobald dies eingetroffen ist, werden die zugehörige Nullhypothese sowie alle folgenden Null-Hypothesen angenommen. Alle vorigen Null-Hypothesen, deren p-Werte kleiner sind als der lokale  $\alpha$ -Wert, werden abgelehnt.

## 2.10 Definition für IgG-positive Serumwerte

Die Einteilung der in unserer Studie mittels ELISA ermittelten IgG-Werte in positiv und negativ erfolgte auf Basis des vom BfR entwickelten Tests auf positiven Leptospiren-IgG-Antikörper-Nachweis.

Um nachzuvollziehen, wie das BfR diesen Test mit Hilfe des MAT als Goldstandard entwickelte, erhielten wir von Frau Anne Mayer-Scholl vom BfR eine Tabelle mit Serumwerten von Personen mit Verdacht auf Leptospirose (s. Tabelle A6 im Anhang, Kapitel 6). Diese Tabelle enthält mittels ELISA gemessene IgG-Werte und die Bewertung, ob diese Werte positiv, fraglich positiv, oder negativ sind. Zudem ist aufgeführt, ob der Microscopic Agglutination Test (MAT) positiv oder negativ ist. Der MAT wird derzeit als Goldstandard für die Diagnose der Leptospirose angesehen (Limmathurotsakul *et al.*, 2012).

Alle MAT-positiven IgG-Werte aus Tabelle A6 sind aufsteigend geordnet in Tabelle A6.1 im Anhang, Kapitel 6.1, aufgeführt. In Tabelle A6.1 finden sich außerdem der natürliche Logarithmus der IgG-Werte und die Bewertung, ob diese Werte positiv, fraglich positiv, oder negativ sind.

Sämtliche Werte in den Tabellen A6 und A6.1 wurden nicht in unserer Studie ermittelt, sondern dienen lediglich zur Beurteilung der Bewertungskriterien für die in unserer Studie mittels ELISA ermittelten Leptospiren-IgG-Serumwerte. Die Verteilung aller logarithmierten MAT-positiven IgG-Werte aus Tabelle A6.1 und eine angepasste Normalverteilung werden in Abbildung 18 (Ergebnisse) gezeigt. Dabei dient die angepasste Normalverteilung (und nicht die Rohdaten der MAT-positiven logarithmierten Leptospiren-IgG-Serumwerte) als Referenz für die Bewertung der Leptospiren-IgG-Werte.

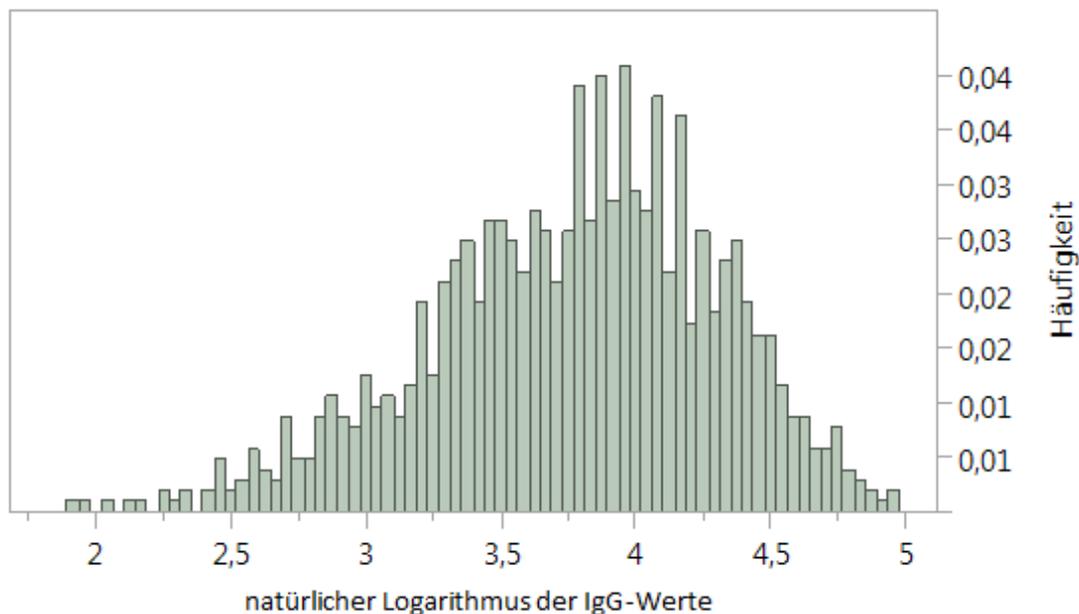
Die Sensitivität des vom BfR entwickelten Tests auf positiven Leptospiren-IgG-Antikörper-Nachweis schätzten wir mit Hilfe der Kurve der angepassten Normalverteilung in Abbildung 18 (Ergebnisse): Der Anteil der Fläche unter der Kurve rechts vom Cutoff ist die Sensitivität. Das BfR hat den Cutoff für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte bei 100 Einheiten/ml gewählt. Daraus ergibt sich bei Verwendung des natürlichen Logarithmus ein Cutoff von 4,6.

## 2.11 Maximum-Likelihood-Verfahren

Vor Beginn der eigentlichen Auswertung versuchten wir, die Verteilung aller 1056 in der Q-Fieber-Studie ermittelten logarithmierten Leptospiren-IgG-Werte (s.

Abbildung 4) durch eine Mischung zweier Normalverteilungen darzustellen. Dafür wandten wir das Maximum-Likelihood-Verfahren an.

Das Maximum-Likelihood-Verfahren bezeichnet in der Statistik ein parametrisches Schätzverfahren, wobei vereinfacht so vorgegangen wird, dass derjenige Wert des Parameters gewählt wird, bei dem die Realisierung der beobachteten Daten am plausibelsten erscheint (Wikipedia, 2014).



**Abbildung 4: Histogramm der natürlichen Logarithmen der Leptospiren-Immunglobulin G (IgG)-Werte. Die Werte wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erhoben.**

Mit einem Maximum-Likelihood-Verfahren führten wir in JMP 11 (SAS-Institute, 2014) zwei Schätzungen A und B durch und verglichen anschließend die Verteilung dieser Ergebnisse mit der empirischen Verteilung der logarithmierten IgG-Werte.

In Schätzung A versuchten wir, die Parameter einer Mischung zweier Normalverteilungen mit unbekanntem Mischungsverhältnis so zu schätzen, dass die

logarithmierten IgG-Werte der Probanden durch die Schätzung möglichst gut repräsentiert werden. Dabei wurden folgende Parameter geschätzt: Für Normalverteilung 1 der Mittelwert  $\mu_1$  und die Standardabweichung  $\sigma_1$ , für Normalverteilung 2 der Mittelwert  $\mu_2$  und die Standardabweichung  $\sigma_2$ . Außerdem wurde der Anteil<sub>1</sub> geschätzt, den Normalverteilung 1 an der Mischung hat.

In Schätzung B wurden die Parameter nur einer Normalverteilung geschätzt: Mittelwert  $\mu_1$  und Standardabweichung  $\sigma_1$ .

## **2.12 Rechtliche und ethische Aspekte der Studie**

Sämtliche Datensätze, mit welchen wir gearbeitet haben, enthalten keine identifizierbaren persönlichen Daten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten

Die Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen im Fragebogen findet sich in den Tabellen A1.1 bis A1.6 im Kapitel 1 des Anhangs.

#### Geschlechtsverteilung der Leptospiren-IgG-positiven Probanden

Im Rahmen der Q-Fieber-Studie wurden insgesamt 42 Personen mit positiven Leptospiren-IgG-Serumwerte erfasst. Davon waren 19 männlich (45%) und 23 weiblich (55%).

#### Altersverteilung der Leptospiren-IgG-positiven Probanden

In Abbildung 5 ist die Anzahl der Leptospiren-IgG-seropositiven Probanden nach Altersgruppen eingeteilt. Keiner der Probanden war jünger als 17 Jahre oder älter als 69 Jahre.

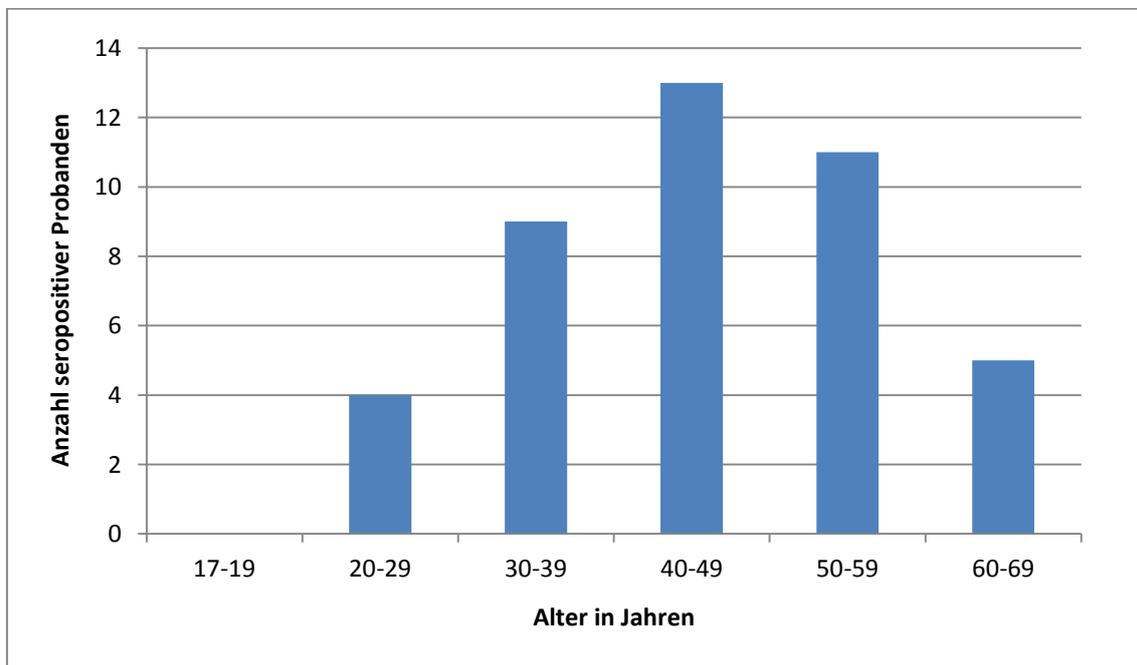


Abbildung 5: Probanden mit positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten nach Alter. Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erhoben.

### 3.2 Meldedaten des RKI für Deutschland

#### Geschlechtsverteilung der gemeldeten Fälle Deutschlands

Abbildung 6 zeigt den Zeitverlauf der in Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldeten Leptospirose-Fälle nach Geschlecht. Es fällt auf, dass jedes Jahr ungefähr doppelt so viele Männer wie Frauen gemeldet wurden.

Auffällig ist zudem, dass im Jahr 2007 deutlich mehr Fälle von Leptospirose gemeldet wurden als in den anderen Jahren.

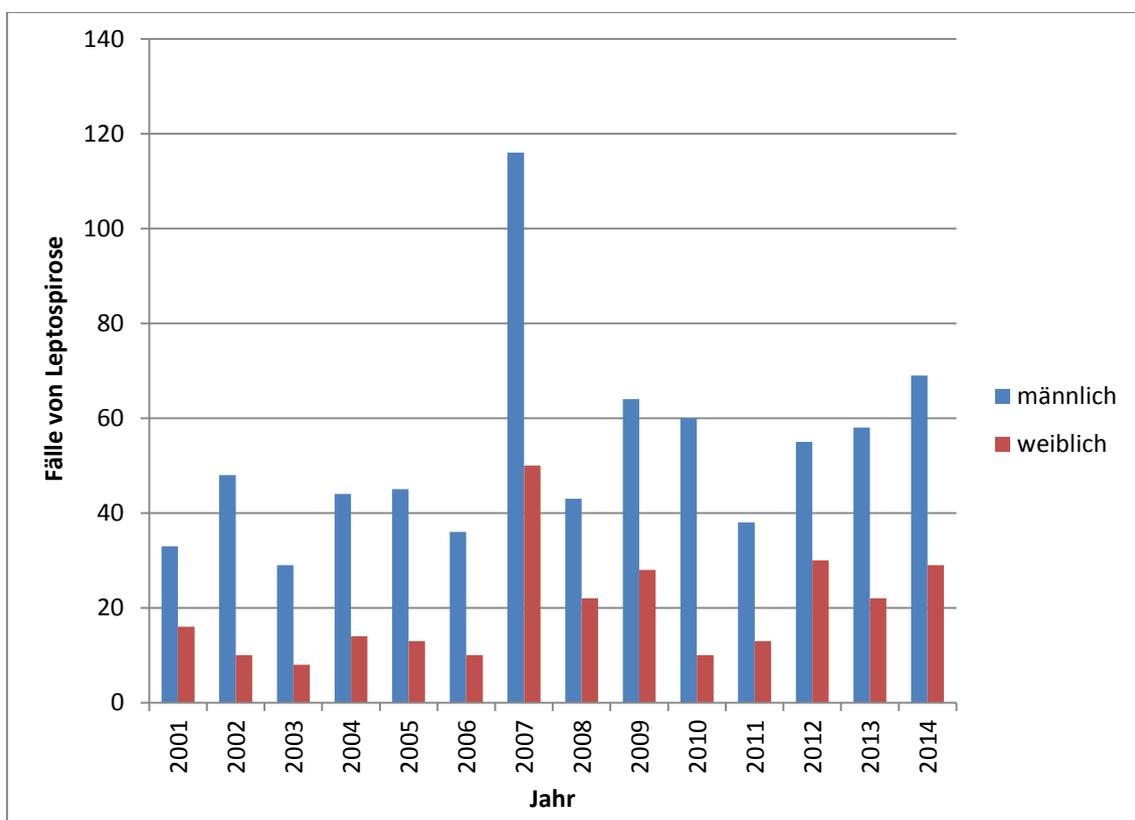


Abbildung 6: In Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Geschlecht und Meldejahr (Robert-Koch-Institut, 2014).

### Altersverteilung der gemeldeten Fälle Deutschlands

In Abbildung 7 findet sich die Altersverteilung der von 2001 bis 2014 gemeldeten Leptospirose-Fälle in Deutschland.

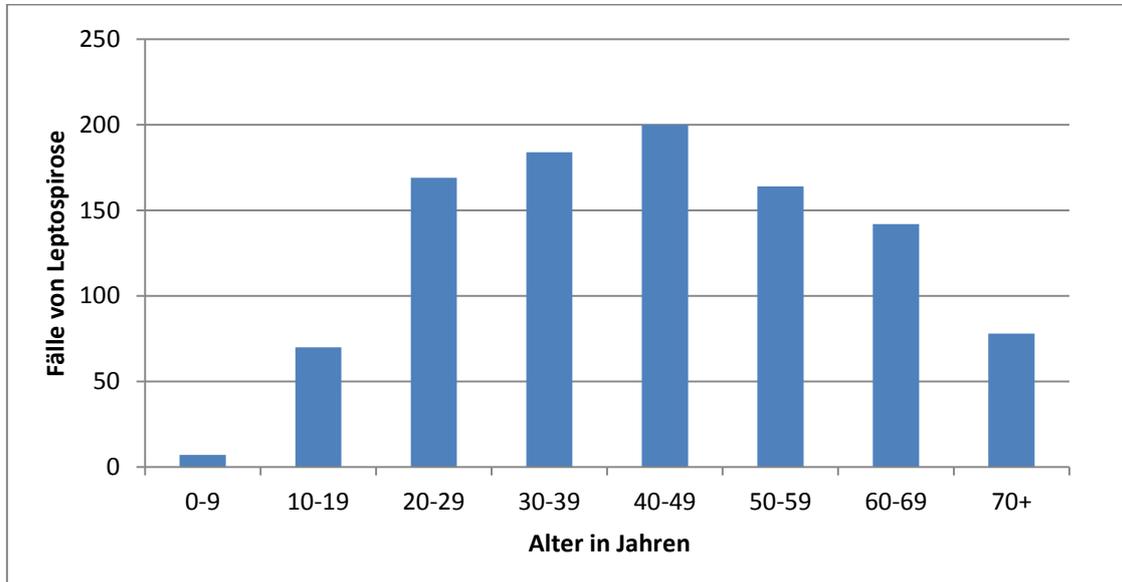


Abbildung 7: In Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Alter (Robert-Koch-Institut, 2014).

### Alters- und Geschlechtsverteilung der gemeldeten Fälle Deutschlands

Abbildung 8 zeigt alle von 2001 bis 2014 in Deutschland gemeldeten Leptospirose-Fälle nach Alter und Geschlecht.

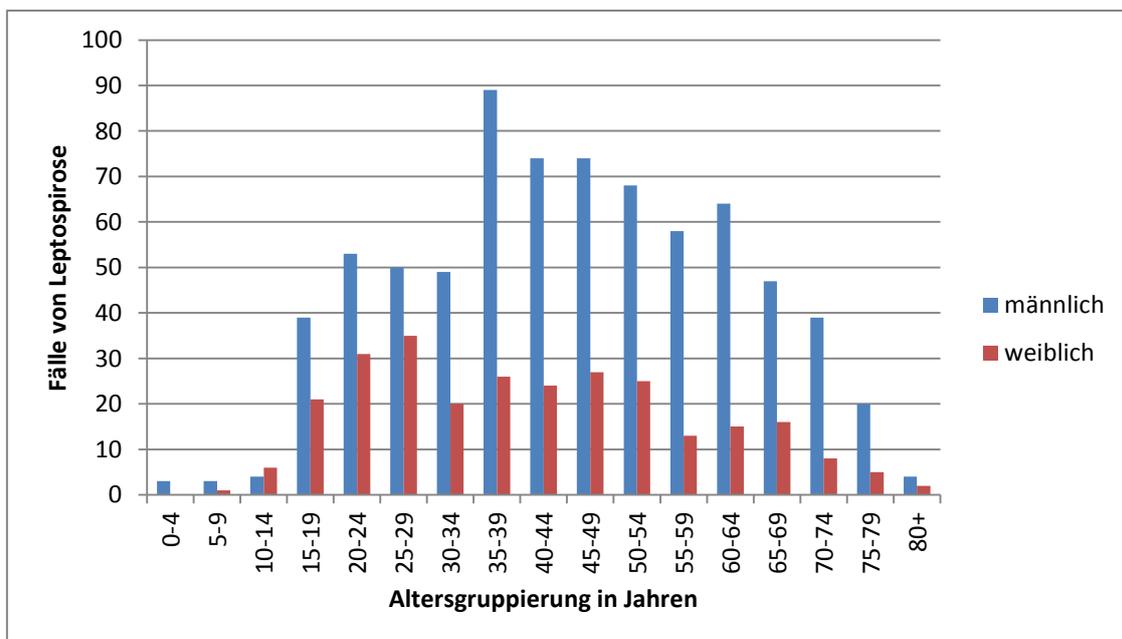
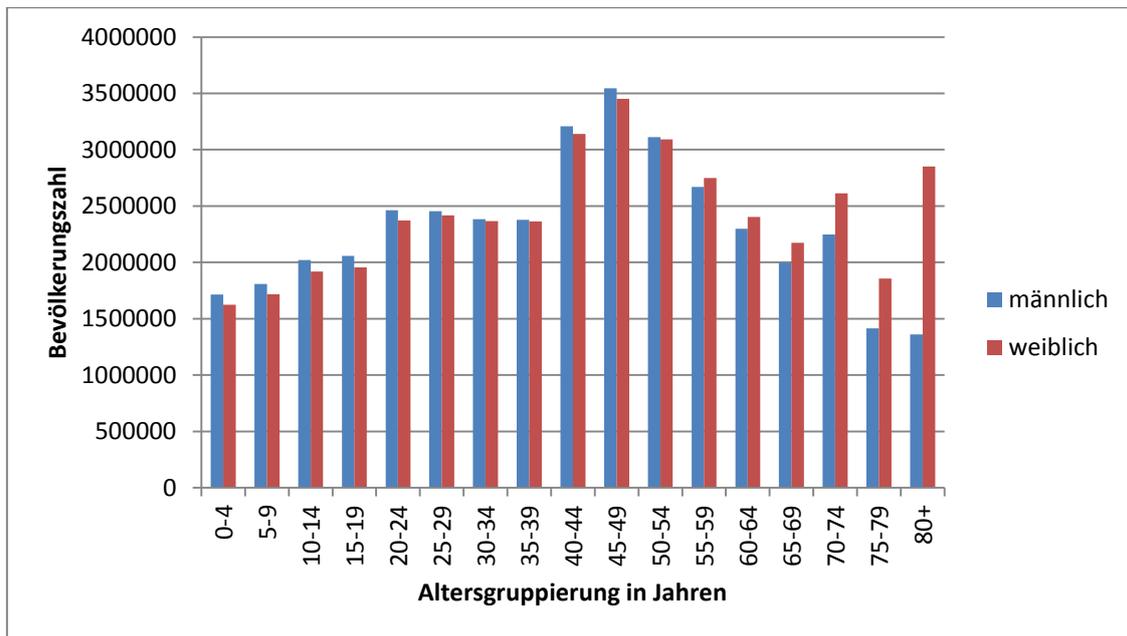


Abbildung 8: In Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Alter und Geschlecht (Robert-Koch-Institut, 2014).

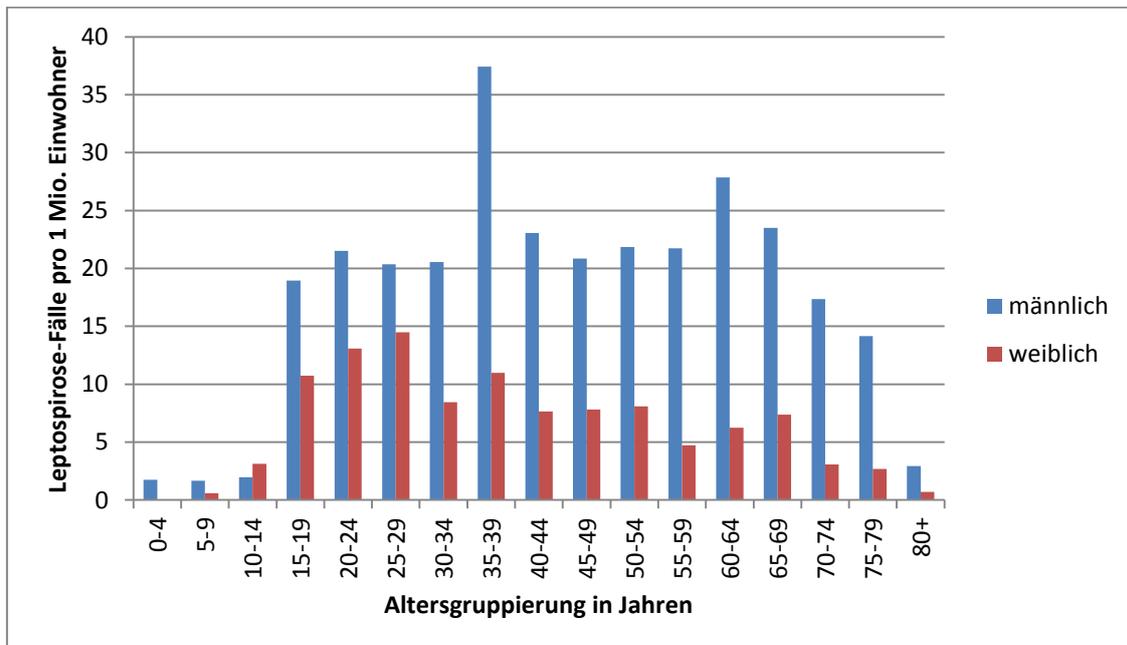
## Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Deutschlands 2011

Abbildung 9 zeigt die Bevölkerung nach Alter und Geschlecht für Deutschland 2011.



**Abbildung 9: Bevölkerung nach Alter und Geschlecht für Deutschland 2011.**  
Ergebnisse des Zensus am 9. Mai 2011, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014 (Statist.Bundesamt, 2014).

Abbildung 10 zeigt die mittels der Daten aus Abbildung 8 und Abbildung 9 berechneten Leptospirose-Fälle pro 1 Mio. Einwohner für Deutschland.



**Abbildung 10: Leptospirose-Fälle pro 1 Mio. Einwohner nach Alter und Geschlecht in Deutschland**  
Anzahl der 2001 bis 2014 in Deutschland gemeldeten Leptospirose-Fälle (Robert-Koch-Institut, 2014) pro 1 Mio. Einwohner für Deutschland (Bevölkerungsstand 09. Mai 2011) (Statist.Bundesamt, 2014).

### 3.3 Meldedaten des RKI für Baden-Württemberg

#### Geschlechtsverteilung der gemeldeten Fälle Baden-Württembergs

In Abbildung 11 sind alle in Baden-Württemberg von 2001 bis 2014 gemeldeten Leptospirose-Fälle nach Geschlecht gruppiert. Auch hier fällt auf, dass jedes Jahr deutlich mehr Männer als Frauen gemeldet wurden.

Ebenfalls auffällig ist, dass im Jahr 2007 deutlich mehr Fälle von Leptospirose gemeldet wurden als in den anderen Jahren.

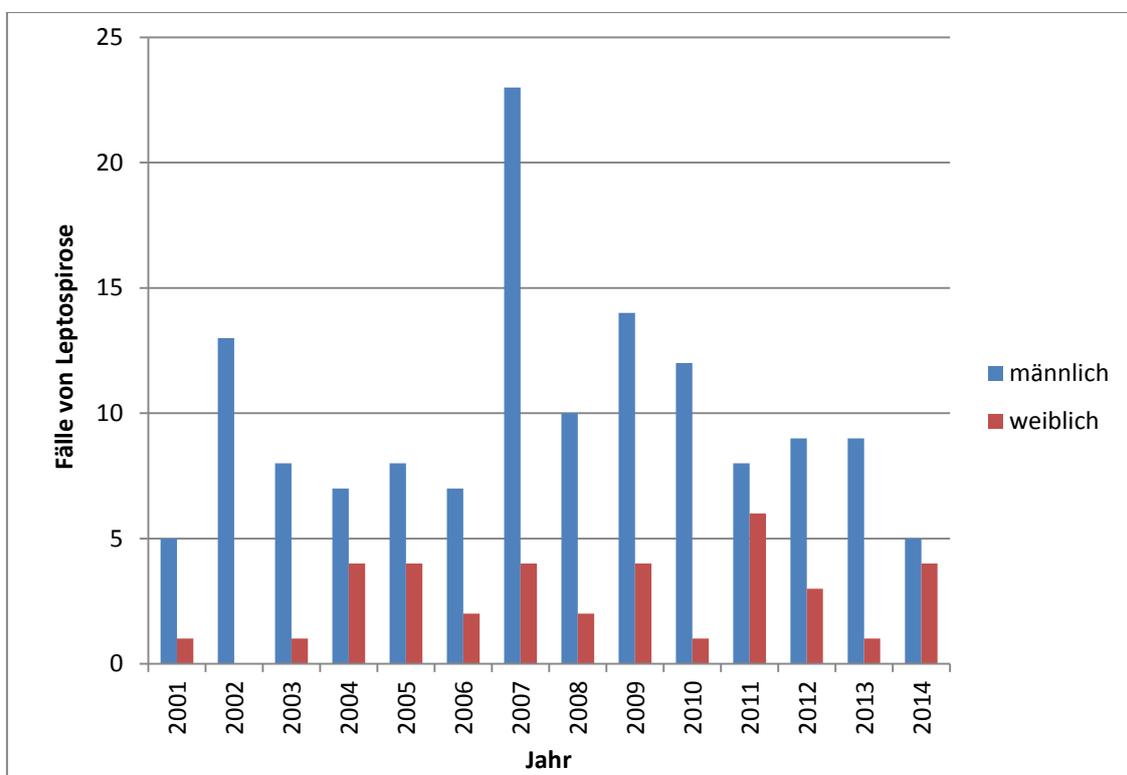


Abbildung 11: In Baden-Württemberg von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Geschlecht und Meldejahr (Robert-Koch-Institut, 2014).

### Altersverteilung der gemeldeten Fälle Baden-Württembergs

In Abbildung 12 findet sich die Altersverteilung der von 2001 bis 2014 gemeldeten Leptospirose-Fälle in Baden-Württemberg.

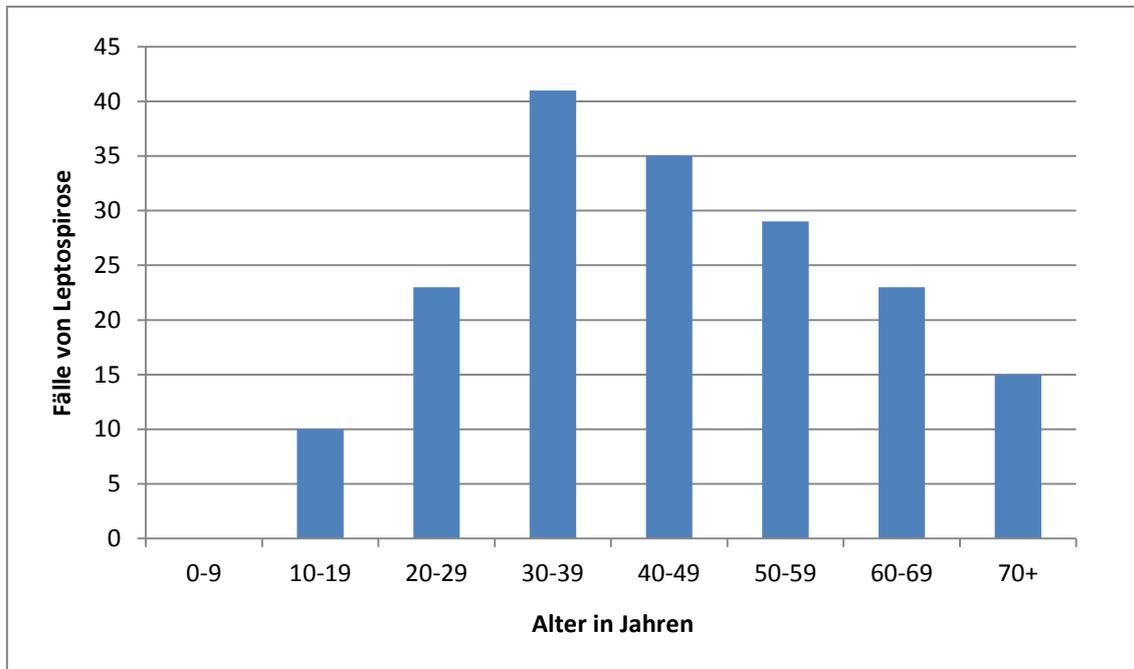


Abbildung 12: In Baden-Württemberg von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Alter (Robert-Koch-Institut, 2014).

### 3.4 Geographische Unterschiede der Seroprävalenz

Findet sich die in den Ortschaften beobachtete Anzahl der seropositiven Probanden im jeweiligen 95%-Referenzbereich der Binomialverteilung (mit  $p = 4,2\%$ ), so können wir die Nullhypothese „Alle Ortschaften haben den gleichen Anteil (4,2%) IgG-positiver Personen“ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht verwerfen.

Tabelle 2 zeigt uns, dass dies bei allen Ortschaften außer Konstanz der Fall ist.

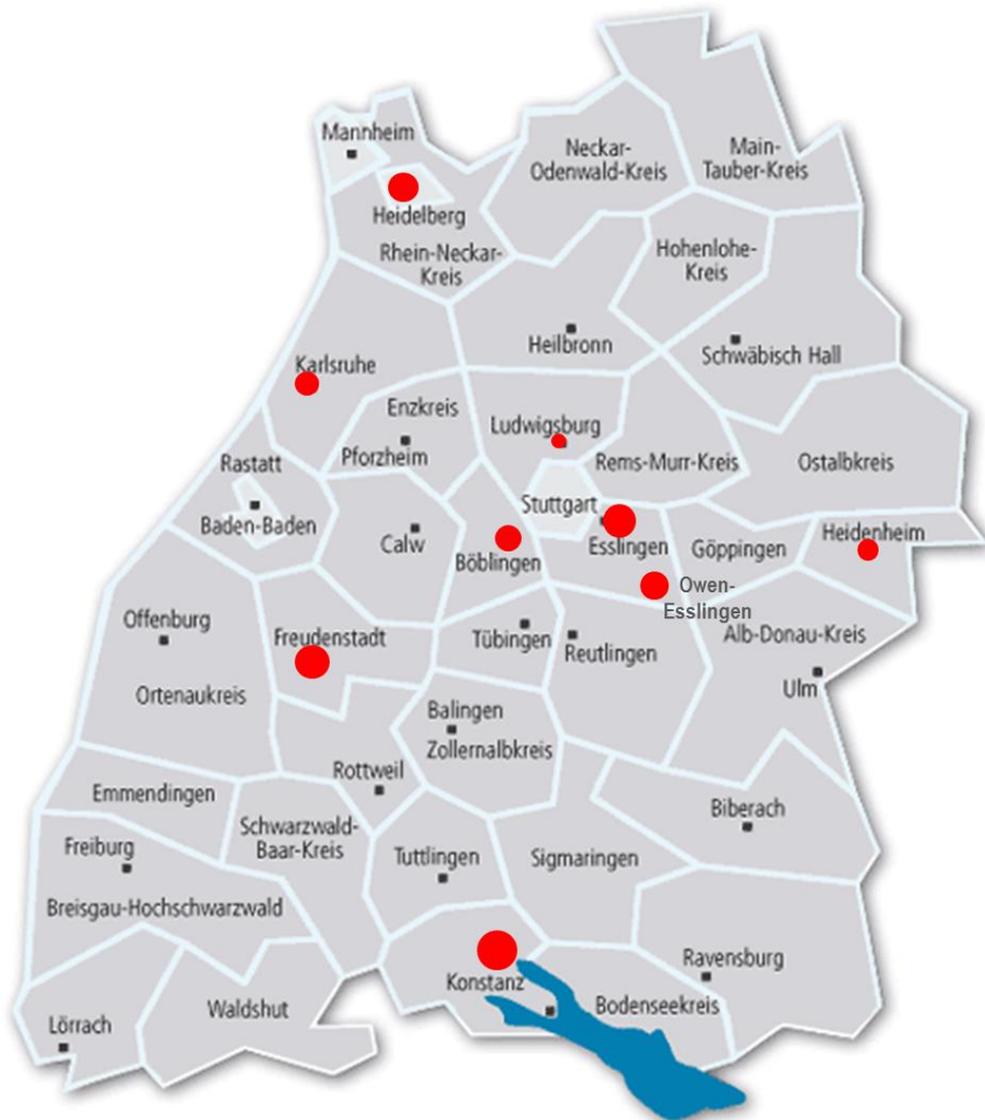
**Tabelle 2:** Leptospiren-IgG-Seroprävalenz in den verschiedenen Ortschaften.

Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst. Von insgesamt 1007 Probanden hatten 42 positive IgG-Werte (4,2%). IgG = Immunglobulin G.

Vorausgesetzt, dass alle Ortschaften den gleichen Anteil IgG-positiver Personen haben (Nullhypothese), hat jeder Proband eine Wahrscheinlichkeit von  $p = 4,2\%$ , IgG-positiv zu sein. Unter Annahme dieser Nullhypothese bestimmten wir für jede Ortschaft eine Binomialverteilung für IgG-positiv Probanden und überprüften, ob sich die beobachtete Anzahl positiver Probanden im jeweiligen 95%-Referenzbereich befindet.

Ortschaft	Anzahl Probanden	Probanden mit positivem Leptospiren-IgG-Serumwert		Anzahl der Leptospiren-IgG-positiven Probanden im 95%-Referenzbereich der Binomialverteilung?
		absolut	Anteil	
Böblingen	115	4	3,5 %	Ja
Esslingen	172	10	5,8 %	Ja
Freudenstadt	113	7	6,2 %	Ja
Heidelberg	85	4	4,7 %	Ja
Heidenheim	101	2	2,0 %	Ja
Karlsruhe	77	2	2,6 %	Ja
Konstanz	65	6	9,2 %	Nein
Ludwigsburg	121	1	0,8 %	Ja
Owen-Esslingen	158	6	3,8 %	Ja
Gesamt	1007	42	4,2 %	-

Wir erstellten eine Landkarte (Abbildung 13), welche die Prävalenzen von positiven IgG-Serumwerten in den untersuchten Ortschaften veranschaulichen soll.

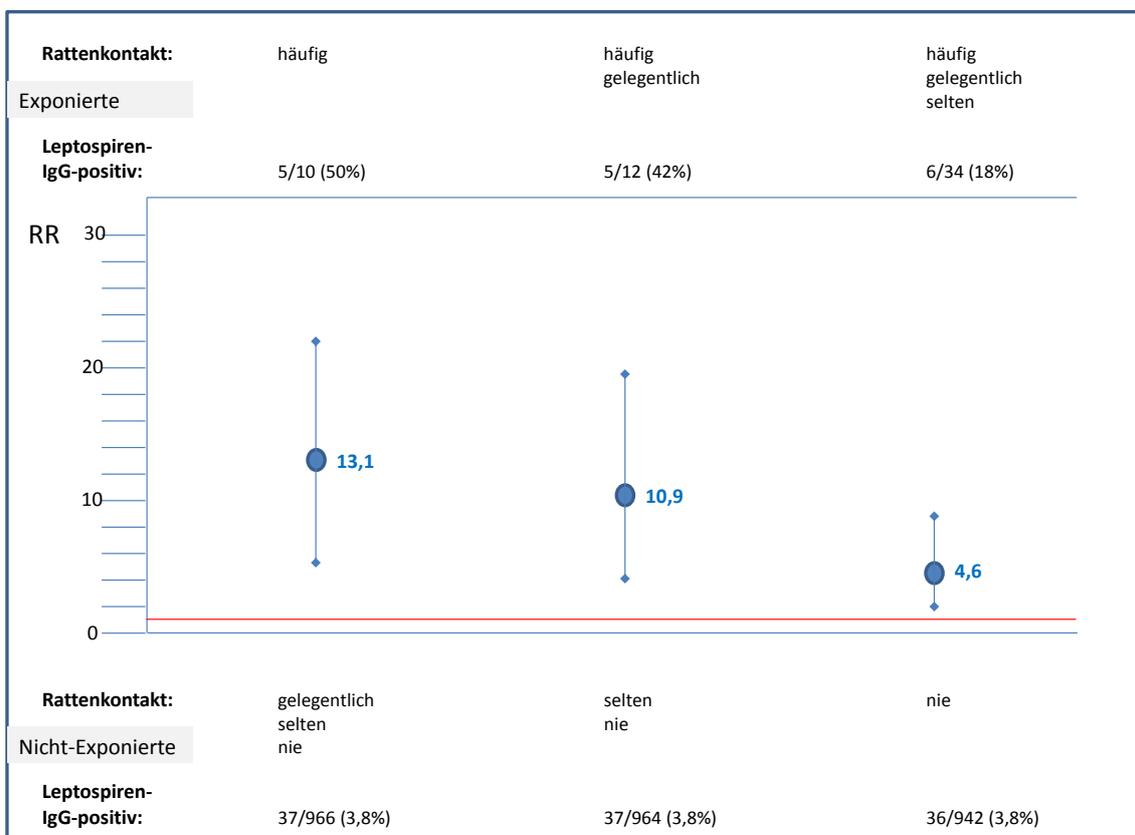


**Abbildung 13: Landkarte**

Für die im Rahmen der Q-Fieber-Studie untersuchten Ortschaften sind die Anteile der Probanden mit positivem Leptospiren-IgG-Serumwert durch unterschiedlich große rote Punkte repräsentiert. Die Fläche der roten Punkte ist dabei proportional zum Anteil an IgG-positiven Probanden der jeweiligen Ortschaft. IgG = Immunglobulin G.  
Für alle anderen Orte liegen keine Daten vor.

### 3.5 Darstellung der Relativen Risiken und ihrer 95%-Konfidenzintervalle

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten und den Fragebogenantworten zu Ratten-, Mäuse- Rinder- bzw. Meerschweinchenkontakt näher. Dazu gruppieren wir die uns vorliegenden Antworten unterschiedlich in „Exponierte“ und „Nicht-Exponierte“, um den Einfluss der Gruppierungen auf die Resultate zu untersuchen. Die verschiedenen Gruppierungen, zugehörige RR und 95%-Konfidenzintervalle finden sich in den Abbildungen 14 bis 17.



**Abbildung 14: Relative Risiken RR (blaue Punkte mit zugehörigem Wert) und ihre 95%-Konfidenzintervalle (vertikale blaue Linien) für das Vorliegen von positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten, aufgezeigt für unterschiedliche Gruppierungen („Exponierte“ vs. „Nicht-Exponierte“) des Expositionsfaktors „Rattenkontakt“. Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst. IgG = Immunglobulin G.**

Die horizontale rote Linie ist auf Höhe der 1.

Die Zuteilung der Probanden zu den Gruppen der „Exponierten“ und „Nicht-Exponierte“ wird über und unter dem Schaubild dargestellt.

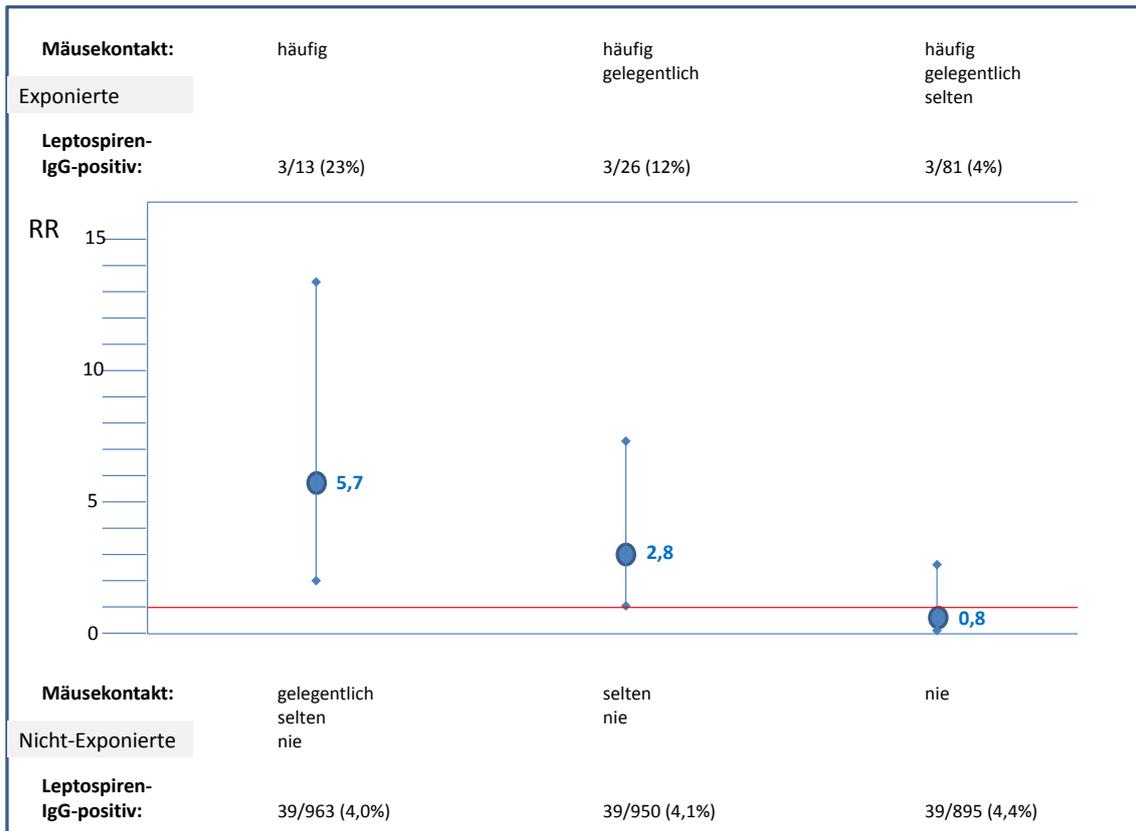
Von 10 Personen, die häufigen Rattenkontakt angaben, waren 5 IgG-positiv (50%). Im Gegensatz dazu waren 37 von 966 Personen (3,8%), die nur gelegentlich, selten oder nie

Rattenkontakt hatten, IgG-positiv (Abbildung 14). Das Risiko für Personen mit häufigem Rattenkontakt ist also 13,1-mal so hoch wie in der Vergleichsgruppe.

Gruppiert man die Antworten anders, so sieht man, dass Personen mit häufigem oder gelegentlichem Kontakt zu Ratten im Vergleich mit den Personen, die selten oder nie Rattenkontakt haben, ein um den Faktor 10,9 erhöhtes Risiko haben.

Bei der Gruppierung, bei der Personen mit häufigem, gelegentlichem oder seltenem Rattenkontakt zur Expositionsgruppe gerechnet werden, ist das Risiko für die Exponierten 4,6-mal so hoch wie für die Nicht-Exponierten.

Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet bei allen drei Auswertungen nur Werte größer als 1.



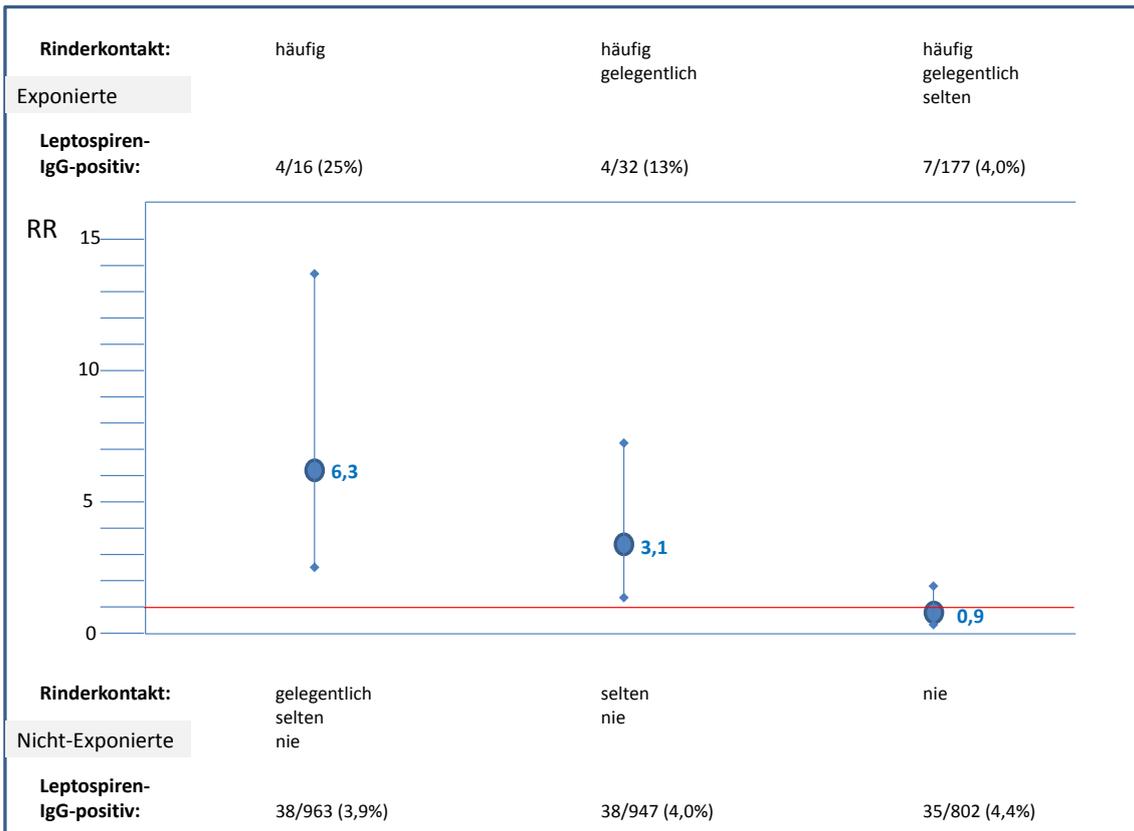
**Abbildung 15: Relative Risiken RR (blaue Punkte mit zugehörigem Wert) und ihre 95%-Konfidenzintervalle (vertikale blaue Linien) für das Vorliegen von positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten, aufgezeigt für unterschiedliche Gruppierungen („Exponierte“ vs. „Nicht-Exponierte“) des Expositionsfaktors „Mäusekontakt“. Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst. IgG = Immunglobulin G.**

**Die horizontale rote Linie ist auf Höhe der 1.**

**Die Zuteilung der Probanden zu den Gruppen der „Exponierten“ und „Nicht-Exponierte“ wird über und unter dem Schaubild dargestellt.**

Von 13 Personen, die häufigen Mäusekontakt angaben, waren 3 IgG-positiv (23%). Im Gegensatz dazu waren 39 von 963 Personen (4,0%), die nur gelegentlich, selten oder nie Mäusekontakt hatten, IgG-positiv (Abbildung 15). Das Risiko für Personen mit häufigem Mäusekontakt ist also 5,7-mal so hoch wie in der Vergleichsgruppe. Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet nur Werte größer als 1.

Gruppiert man die Antworten anders, so sieht man, dass Personen mit häufigem oder gelegentlichem (bzw. häufigem, gelegentlichem oder seltenem) Kontakt zu Mäusen im Vergleich mit den Personen, die selten oder nie (bzw. selten) Mäusekontakt haben, ein um den Faktor 2,8 (bzw. 0,8) erhöhtes Risiko haben. Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet bei beiden Gruppierungen die 1.



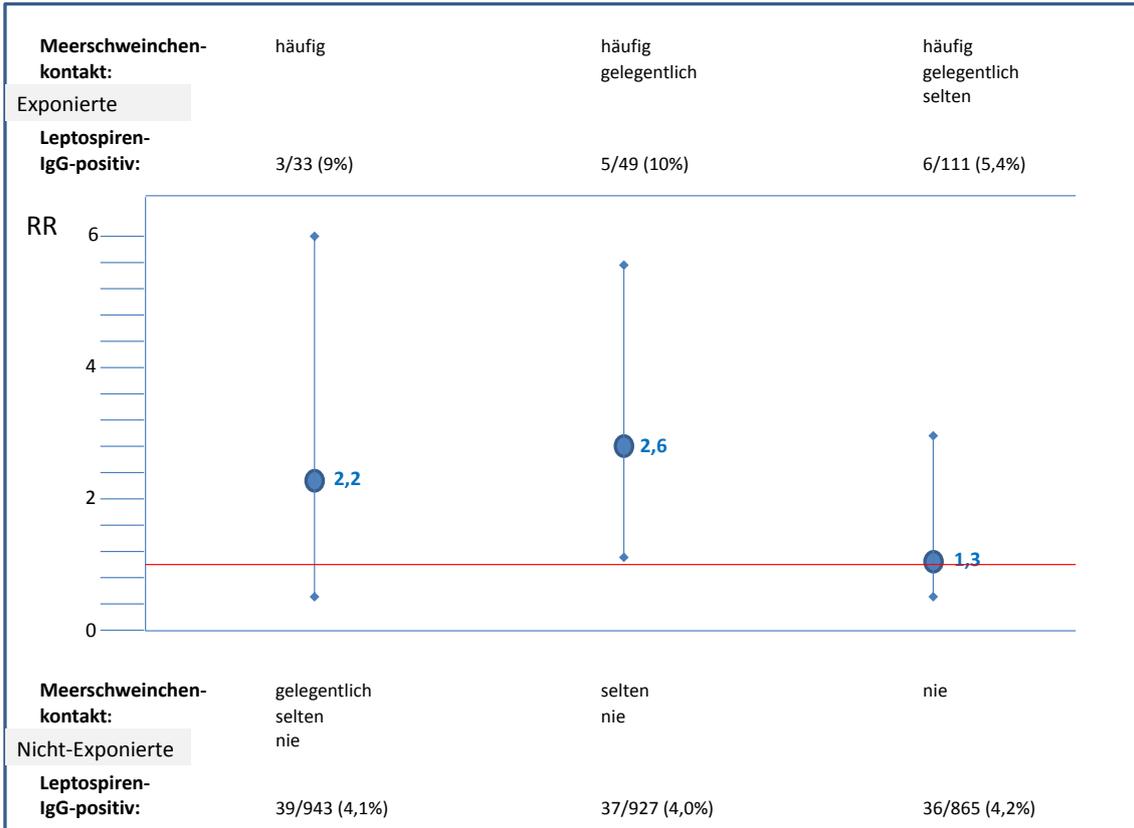
**Abbildung 16: Relative Risiken RR (blaue Punkte mit zugehörigem Wert) und ihre 95%-Konfidenzintervalle (vertikale blaue Linien) für das Vorliegen von positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten, aufgezeigt für unterschiedliche Gruppierungen („Exponierte“ vs. „Nicht-Exponierte“) des Expositionsfaktors „Rinderkontakt“. Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst. IgG = Immunglobulin G.**

Die horizontale rote Linie ist auf Höhe der 1.

Die Zuteilung der Probanden zu den Gruppen der „Exponierten“ und „Nicht-Exponierte“ wird über und unter dem Schaubild dargestellt.

Das Risiko für Personen mit häufigem Rinderkontakt ist 6,3-mal so hoch wie in der Vergleichsgruppe; Personen mit häufigem oder gelegentlichem Kontakt zu Rindern haben im Vergleich mit den Personen, die selten oder nie Rinderkontakt haben, ein um den Faktor 3,1 erhöhtes Risiko (Abbildung 16). Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet in beiden Fällen nur Werte größer als 1.

Wenn man allerdings Personen mit häufigem, gelegentlichem oder seltenem Rinderkontakt zur Expositionsgruppe rechnet, ist das Risiko für die Exponierten 0,9-mal so hoch wie für die Nicht-Exponierten und das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet die 1.



**Abbildung 17: Relative Risiken RR (blaue Punkte mit zugehörigem Wert) und ihre 95%-Konfidenzintervalle (vertikale blaue Linien) für das Vorliegen von positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten, aufgezeigt für unterschiedliche Gruppierungen („Exponierte“ vs. „Nicht-Exponierte“) des Expositionsfaktors „Meerschweinchenkontakt“. Die Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst. IgG = Immunglobulin G.**

**Die horizontale rote Linie ist auf Höhe der 1.**

**Die Zuteilung der Probanden zu den Gruppen der „Exponierten“ und „Nicht-Exponierte“ wird über und unter dem Schaubild dargestellt.**

Das Risiko für Personen mit häufigem Meerschweinchenkontakt ist 2,2-mal so hoch wie in der Vergleichsgruppe, das Risiko für Personen mit häufigem oder gelegentlichem Meerschweinchenkontakt ist 2,6-mal so hoch wie in der Vergleichsgruppe und das Risiko für Personen mit häufigem, gelegentlichem oder seltenem Meerschweinchenkontakt ist 1,3-mal so hoch wie für die Nicht-Exponierten (Abbildung 17). Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet in allen drei Fällen die 1.

### 3.6 Relative Risiken, p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur

**Tabelle 3:** Relatives Risiko für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte, exaktes 95%-Konfidenzintervall und p-Wert sowie Beurteilung der Signifikanz des p-Wertes nach Bonferroni-Holm-Korrektur für einige für die Leptospirose relevanten Fragebogenfragen. Von insgesamt 86 berechneten p-Werten sind hier die ersten 11 dargestellt. Die Tabelle stimmt mit den ersten elf Zeilen von Tabelle A7 im Anhang, Kapitel 7, überein. Die Daten der insgesamt 1007 Probanden wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst.

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Rattenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	42 % (5/12)	3,8 % (37/964)	10,9	4,6; 20,1	<0,009 %	<b>Ja</b>
„häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	50 % (5/10)	3,8 % (37/966)	13,1	5,7; 23,1	<0,009 %	<b>Ja</b>
„häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	18 % (6/34)	3,8 % (36/942)	4,6	2,0; 9,6	0,1 %	Nein
<b>Rinderkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	25 % (4/16)	3,9 % (38/963)	6,3	2,5; 13,8	0,2 %	Nein
<b>Förster</b> „ja“ vs. „nein“	30 % (3/10)	4,0 % (38/939)	7,4	2,4; 16,3	0,5 %	Nein
<b>Mäusekontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	23% (3/13)	4,0 % (39/963)	5,7	1,8; 13,4	1,1 %	Nein
<b>Geflügelkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	12 % (5/42)	4,0 % (37/931)	3,0	1,2; 6,8	2,0 %	Nein
<b>Rinderkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	13 % (4/32)	4,0 % (38/947)	3,1	1,2; 7,5	2,8 %	Nein
<b>Geflügelkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	14 % (3/21)	4,1 % (39/952)	3,5	1,0; 9,0	3,5 %	Nein
<b>Nutztierkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	9,4 % (6/64)	3,9 % (36/924)	2,4	1,0; 5,3	4,0 %	Nein
<b>Meerschweinchen-kontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	10 % (5/49)	4,0 % (37/927)	2,6	1,0; 5,8	4,2 %	Nein

Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, dass nach Bonferroni-Holm-Korrektur für 86 p-Wert-Berechnungen nur noch häufiger Rattenkontakt sowie häufiger und/oder gelegentlicher Rattenkontakt zu einer signifikanten Risikoerhöhung für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte führt. Für alle anderen untersuchten Expositionsfaktoren und etwaige Gruppierungen in „Exponierte“/„Nicht-Exponierte“ kann die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied bezüglich positiver IgG-Werte zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten“ nicht abgelehnt werden.

In Tabelle A7 im Anhang, Kapitel 7, sind alle für die Leptospirose relevanten Fragen aus dem Fragebogen aufgeführt; Tabelle 3 ist ein Auszug daraus und stimmt mit den ersten elf Zeilen von Tabelle A7 überein.

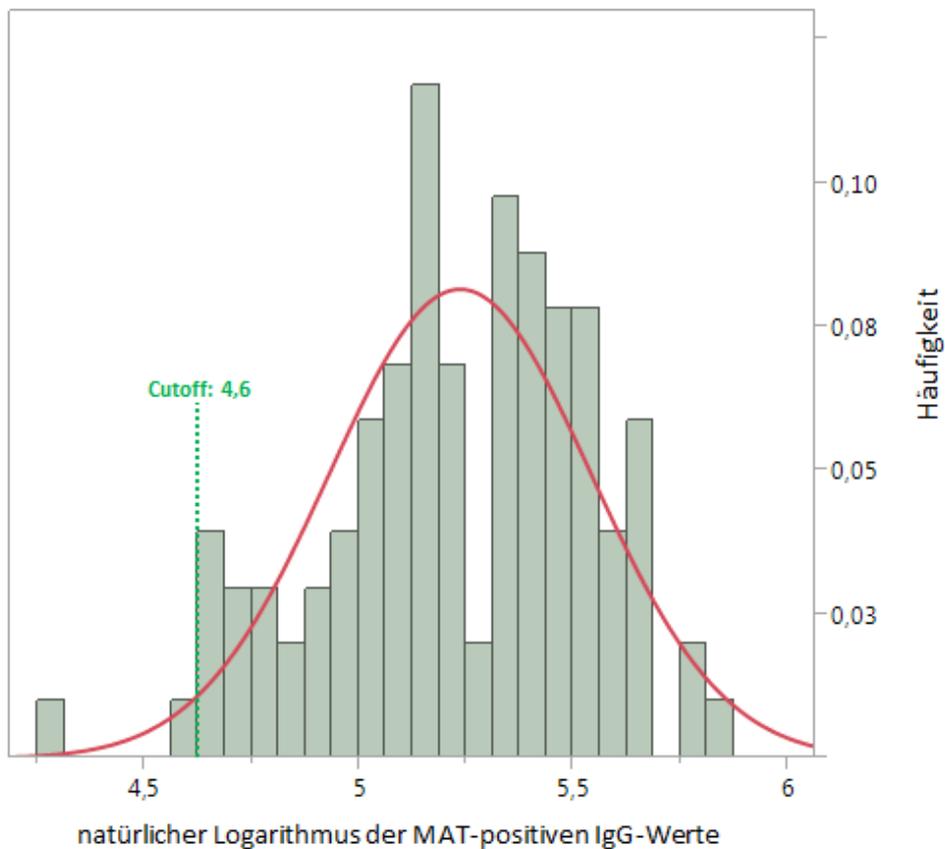
### **3.7 Definition für IgG-positive Serumwerte**

Bei den im Rahmen der Q-Fieber-Studie erhobenen Daten beträgt der Anteil der Leptospiren-IgG-positiven Personen knapp 4,2%. Die Einteilung in positive und negative IgG-Werte erfolgte mittels des vom BfR entwickelten Tests auf positiven Leptospiren-IgG-Antikörper-Nachweis, welcher auf Basis von MAT-positiven IgG-Werten erstellt wurde.

Abbildung 18 zeigt die Verteilung aller logarithmierten MAT-positiven IgG-Werte aus Tabelle A6.1 (Daten vom BfR, s. Anhang, Kapitel 6) und eine angepasste Normalverteilung. Die angepasste Normalverteilung dient als Referenz für die Bewertung der Leptospiren-IgG-Werte.

Alle logarithmierten IgG-Serumwerte über 4,6 (Cutoff) werden als „positiv“ gewertet.

Da etwa 94% der Fläche unter der Kurve rechts vom Cutoff liegt, ergibt sich für den vom BfR entwickelten Test auf positiven Leptospiren-IgG-Antikörper-Nachweis eine Sensitivität von knapp 94%.



**Abbildung 18: Histogramm der MAT-positiven Leptospiren-IgG-Serumwerte (natürlicher Logarithmus). Die rote Kurve zeigt eine angepasste Normalverteilung mit Mittelwert 5,23 und Standardabweichung 0,30.**

**Die Werte stammen vom Bundesinstitut für Risikobewertung.**

**Alle logarithmierten IgG-Serumwerte über 4,6 (Cutoff) werden als „positiv“ gewertet. Da etwa 94% der Fläche unter der Normalverteilung rechts vom Cutoff liegt, ergibt sich eine Sensitivität von knapp 94%.**

**IgG = Immunglobulin G.**

**MAT = Microscopic Agglutination Test.**

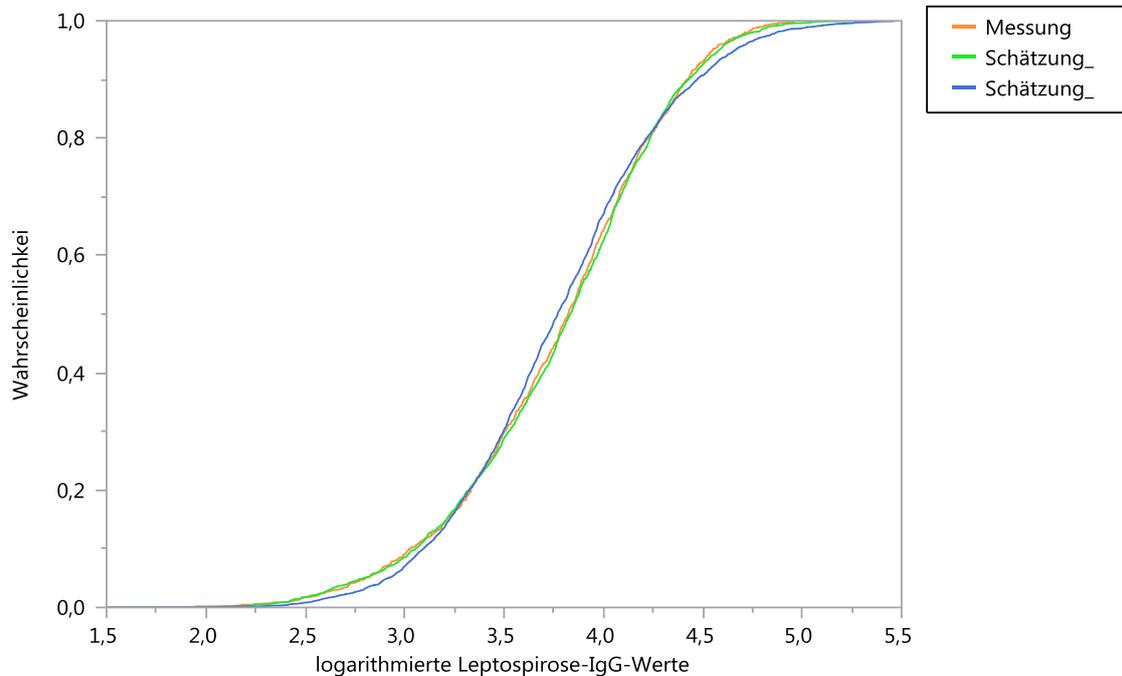
### 3.8 Maximum-Likelihood-Verfahren

Die Parameter der mit dem Maximum-Likelihood-Verfahren durchgeführten Schätzungen A und B finden sich in Tabelle 4. Die aus den Parameterwerten resultierenden Verteilungen repräsentieren jeweils möglichst genau die Verteilung der in der Q-Fieber-Studie ermittelten logarithmierten Leptospiren-IgG-Werte.

**Tabelle 4:** Mit Maximum-Likelihood-Verfahren geschätzte Werte für Anpassungen an die im Rahmen der Q-Fieber-Studie erhobenen logarithmierten Leptospiren-IgG-Werte (natürlicher Logarithmus).

Modell	Normalverteilung 1			Normalverteilung 2	
	Mittelwert	Standardabweichung	Anteil an Mischverteilung	Mittelwert	Standardabweichung
	$\mu_1$	$\sigma_1$	Anteil <sub>1</sub>	$\mu_2$	$\sigma_2$
<b>Schätzung A</b> Beste geschätzte Parameterwerte für Mischung zweier Normalverteilungen mit unbekanntem Mischungsverhältnis	3,44	0,51	0,46	4,05	0,36
<b>Schätzung B</b> Beste geschätzte Parameterwerte für eine Normalverteilung	3,77	0,53	es wurde nur eine Normalverteilung angenommen		

In Abbildung 19 sehen wir, dass die Mischverteilung gemäß Schätzung A besser mit der beobachteten Verteilung der IgG-Werte („Messung“) übereinstimmt als die einfache Normalverteilung gemäß Schätzung B. Für die graphische Darstellung wurde jeweils die kumulative Verteilungsfunktion verwendet.



**Abbildung 19: Kumulative Verteilungsfunktionen für die im Rahmen der Q-Fieber-Studie ermittelten, mit dem natürlichen Logarithmus logarithmierten Leptospirose-Immunglobulin G (IgG)-Werte (Messung) sowie für die Schätzungen A und B.**

## 4 Diskussion

Im Jahr 2009 wurden in Baden-Württemberg 18 Leptospirose-Fälle an das RKI gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2014). Das ist ein Anteil von ca. 0,0002% von 10,745 Mio. Einwohnern am Jahresende 2009 (Statist.Bundesamt, 2011). Dieser Wert steht in Kontrast zu dem hohen Anteil von 4,2% IgG-positiven Probanden in unserer Studie. Es besteht demnach Grund zur Annahme, dass die Leptospiren-Infektionen weiter verbreitet sind als aufgrund von Meldedaten angenommen werden kann. Ein Erklärungsansatz ist sicher, dass häufig vorkommende milde Verlaufsformen der Krankheit nicht als Leptospirose erkannt werden.

Bisher ist uns bezüglich der Leptospirose keine Studie bekannt, welche in einem randomisierten Bevölkerungskollektiv einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und positiven Serumwerten untersucht. Die 1987 bis 1988 durchgeführte Studie in Italien, bei der 2.534 Probanden aus neun von 20 italienischen Regionen auf MAT-positive Serumwerte untersucht wurden (Cacciapuoti *et al.*, 1994), kommt unserer Studie bislang am nächsten, allerdings unterscheidet sie sich bei der Rekrutierung der Probanden deutlich von unserer Studie. Alle Probanden, welche von Cacciapuoti *et al.* untersucht wurden, suchten zum Untersuchungszeitpunkt lokale Gesundheitszentren auf, um aufgrund von diversen Beschwerden (nicht Leptospirose) klinische Labortests durchführen zu lassen. Die Probanden waren alle zwischen 30 und 39 Jahre alt und anscheinend bei guter Gesundheit. Bei der italienischen Studie handelte es sich also nicht um ein randomisiertes Bevölkerungskollektiv, weshalb die Daten auch nur bedingt mit unseren vergleichbar sind.

Die Seroprävalenz wurde in der vorliegende Studie mittels ELISA bestimmt und mit Hilfe des MAT bewertet, in der italienischen Studie wurde die Seroprävalenz mit dem MAT bestimmt. In beiden Studien wurde der MAT als Goldstandard verwendet. Insgesamt waren 305 der 2.534 italienischen Probanden seropositiv (12,0%). Vergleicht man dieses Ergebnis mit den 5,8% seropositiven Probanden im Alter von 30 bis 39 Jahren unserer Studie, so könnte man den Schluss ziehen, dass die Seroprävalenz der Leptospirose in Italien doppelt so hoch ist wie in Baden-Württemberg. Dies wäre jedoch eine Fehlinterpretation, da Cacciapuoti *et al.* ausschließlich Personen untersuchten, welche aus diversen Gründen lokale Gesundheitszentren aufgesucht hatten. Aufgrund

der unspezifischen Symptomatik (insbesondere der milden Verlaufsformen) der Leptospirose ist die Wahrscheinlichkeit für Leptospirose-Seropositivität bei Personen mit jeglicher Art von Beschwerden *per se* höher als bei Personen ohne Beschwerden. Tendenziell erwarten wir also in der Studie von Cacciapuoti *et al.* aufgrund des Studiendesigns mehr seropositive Patienten als in der von uns durchgeführten bevölkerungsbezogenen Querschnittstudie.

Interessant und vergleichbar mit unserer Studie ist folgendes Ergebnis: Obwohl in der italienischen Studie so viele Probanden Leptospirose-seropositiv waren, war bei keinem von ihnen ein Leptospirose-Fall in der Krankengeschichte dokumentiert. Cacciapuoti *et al.* schließen daraus, dass die milden Verlaufsformen der Leptospirose in bestimmten Regionen Italiens weit verbreitet sind. Da bezüglich Seropositivität die Prävalenz der Serovare Sejroe, Javanica und Australis in der italienischen Studie besonders hoch war, vermuten Cacciapuoti *et al.*, dass diese Erreger eher milde Verlaufsformen der Leptospirose verursachen.

Laut Burkhardt *et al.* verursachen die Serovare Hardjo, Grippotyphosa und Pomona milde Leptospirose-Verlaufsformen (Burkhardt *et al.*, 2009).

Da wir auch für Baden-Württemberg eine deutliche Diskrepanz zwischen hoher Seroprävalenz der Probanden und wenig gemeldeten Leptospirose-Fällen feststellten, vermuten wir, dass auch in Baden-Württemberg Leptospirose-Serovare dominieren, welche milde Verlaufsformen verursachen. Um herauszufinden, welche Serovare das in Baden-Württemberg sind, bedarf es weiterer Studien. Dabei sollten sowohl die gemeldeten Leptospirose-Fälle als auch nicht klinisch erkrankte Probanden serovarspezifisch auf Antikörper gegen Leptospiren untersucht und die Resultate anschließend verglichen werden. Eine derartige Studie wäre auch für ganz Deutschland interessant.

Aufgrund der überraschend hohen Zahl von seropositiven Probanden fordern Cacciapuoti *et al.* Leptospirose-Screening-Verfahren mit verbesserten, sensitiveren und spezifischeren Tests, welche bei akuten Erkrankungen und Fieber unklarer Genese routinemäßig durchgeführt werden sollen, sofern es Hinweise auf Leptospirose-Exposition gibt. Diese Studie wurde 1994 veröffentlicht; bis heute gibt es aber kein Leptospirose-Screening. Wir möchten aufgrund unserer Studie nicht so weit gehen, ein

generelles Leptospirose-Screening zu empfehlen. Da unklar ist, was positive Leptospirose-Serumwerte für die einzelnen Personen bedeuten und da die milden Leptospirose-Formen in der Regel keiner Leptospirose-spezifischen Behandlung bedürfen, kann Seropositivität für die Gesundheit der betroffenen Person unter Umständen gar keine Auswirkungen haben.

#### **4.1 Geschlecht**

Die Geschlechtsverteilung bei Leptospirose-seropositiven Probanden und bei Leptospirose-Fällen wird in der Literatur oft verglichen. In den von uns ausgewerteten Daten waren ca. 45% aller seropositiven Probanden männlich (95%-Konfidenzintervall: 30% bis 60%). Bezüglich der Seropositivität gab es demnach keine relevanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Bei den ans RKI gemeldeten Leptospirose-Fällen in ganz Deutschland (Abbildung 6, Ergebnisse) als auch in Baden-Württemberg (Abbildung 11, Ergebnisse) wurden jedes Jahr deutlich mehr Männer als Frauen gemeldet. In Deutschland wurden in den Jahren 2001 bis 2014 insgesamt 1014 Leptospirose-Fälle gemeldet, davon waren 738 männlich (Robert-Koch-Institut, 2014), also ca. 73% (95%-Konfidenzintervall: 70% bis 76%). In Baden-Württemberg waren 138 der insgesamt 176 von 2001 bis 2014 gemeldeten Leptospirose-Fälle männlich (Robert-Koch-Institut, 2014). Das ist ein Anteil von ca. 78% (95%-Konfidenzintervall: 72% bis 84%).

Jansen *et al.* werteten Daten von Leptospirose-Fällen in Deutschland von 1997 bis 2005 aus (263 Männer und 75 Frauen) um den Effekt des Geschlechts auf den Schweregrad der Krankheit zu untersuchen (Jansen *et al.*, 2007).

Die Studie beschreibt signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Charakterisierung der Leptospirose, wobei bei den weiblichen Fällen ein geringerer Anteil hospitalisiert wurde (75%) als bei den männlichen Patienten (90% Hospitalisierungsrate) (Jansen *et al.*, 2007).

Zudem wiesen weibliche Patienten ein vermindertes Auftreten von Gelbsucht, Nierenfunktionsstörung und Hämorrhagien auf (Jansen *et al.*, 2007). Werden diese Symptome als Zeichen einer schweren Leptospirose gewertet (Levett, 2001), zeigen die

Ergebnisse, dass die Krankheit bei weiblichen Patienten öfter milder verläuft (Jansen *et al.*, 2007).

Weil Überwachungs-Systeme, die auf passiver Berichterstattung basieren, fast immer vorwiegend schwerere Fälle finden (Centers for Disease and Prevention, 1996), kann es sein, dass weibliche Patienten, die mildere Symptome präsentieren, lückenhafter dokumentiert sind als männliche (Jansen *et al.*, 2007).

Dies würde erklären, dass Männer in mehreren Ländern eine höhere Inzidenz von gemeldeter Leptospirose haben, während die Seroprävalenz bei beiden Geschlechtern gleich hoch oder bei Frauen sogar höher ist (Jansen *et al.*, 2007). Derartige Unstimmigkeiten zwischen Inzidenz und Seroprävalenz der Leptospirose finden sich nicht nur in verschiedenen europäischen Ländern, sondern auch in Entwicklungsländern mit vollkommen anderen sozioökonomischen und Verhaltens-Charakteristiken (Jansen *et al.*, 2007).

Dass die Leptospirose bei Frauen öfter milder verläuft, versuchen Jansen *et al.* mit biologischen Faktoren (wie zum Beispiel Geschlechtshormonen) zu erklären (Jansen *et al.*, 2007). Auch bei anderen bakteriellen Infektionen wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf beschrieben und mit intrinsischen Ursachen erklärt (Marriott and Huet-Hudson, 2006). So ist zum Beispiel bei Q-Fieber und Listeriose bekannt, dass geschlechtsabhängige Hormone den Verlauf dieser Infektionen entscheidend beeinflussen (Leone *et al.*, 2004; Pasche *et al.*, 2005).

Interessant wäre in diesem Zusammenhang eine Untersuchung von Personen im Alter von ca. 10 bis 20 Jahren, um herauszufinden, ob die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Krankheitsverlauf der Leptospirose erst nach bzw. mit der Pubertät auftreten. Da es allerdings bei den unter 15-Jährigen in Deutschland von 2001 bis 2014 insgesamt nur 17 Leptospirose-Fälle gab (vgl. Abbildung 8, Ergebnisse), könnte sich eine derartige Untersuchung aufgrund mangelnder Probandenzahl schwierig gestalten.

Ein weiterer Überlegungsansatz ist, dass Frauen bevorzugt von den Erreger-Serovaren infiziert werden, welche die milderen Krankheitsverlaufsformen verursachen und Männer eher von den Erreger-Serovaren, welche die schweren Leptospirose-Formen verursachen. Diese Hypothese könnte anhand weiterer Studien überprüft werden, indem Antikörpertiter serovarspezifisch ausgewertet werden um dann zu untersuchen, ob einige Serovare bevorzugt Männer bzw. bevorzugt Frauen infizieren. Ein solcher

Unterschied könnte zum Beispiel auch durch eine berufsbedingt andere Exposition in Männer-dominierten Berufen (WHO, 2003) entstehen.

In diesem Zusammenhang ist Abbildung 10 (Ergebnisse) interessant, welche zeigt, dass bei den 35- bis 39-Jährigen Männern deutlich mehr Leptospirose-Fälle pro 1 Mio. Einwohner gemeldet wurden als bei den Frauen derselben Altersgruppe. Werden die gemeldeten Fälle als schwere Verlaufsform der Leptospirose gewertet, so ist das Risiko, an einer schweren Leptospirose-Form zu erkranken, für Männer im Alter von 35 bis 39 Jahren signifikant höher (RR = 3,4 mit 95%-Konfidenzintervall 2,2 bis 5,3) als für Frauen im selben Alter. Die Tatsache, dass insbesondere 35- bis 39-jährige Männer gehäuft als Leptospirose-Fälle gemeldet wurden, ist in allen Jahren 2001 bis 2014 auffällig (Robert-Koch-Institut, 2014).

## **4.2 Alter**

Betrachten wir Abbildung 10 (Ergebnisse), so scheint es bei den unter 15-Jährigen (welche in der Seroprävalenz-Studie nicht erfasst wurden) proportional weniger Leptospirose-Fälle zu geben als bei den ca. 15- bis 69-Jährigen. Dies ließe sich dadurch erklären, dass mit steigendem Lebensalter auch die Wahrscheinlichkeit steigt, mit Leptospirose-Erregern in Kontakt zu kommen. Ab einem gewissen Alter (ca. 15 Jahre) ist der Anteil der gemeldeten Leptospirose-Fälle (gemessen an der Bevölkerungszahl) in allen Altersgruppen (bis ca. 69 Jahre) ungefähr gleich groß; Ausnahmen sind der bereits oben diskutierte Spitzenwert bei den 35- bis 39-jährigen Männern und die kleinen Werte bei den über 70-Jährigen, insbesondere bei den über 80-Jährigen. Über 70-Jährige wurden in der Seroprävalenz-Studie nicht erfasst.

Ebenso sind die in Baden-Württemberg gemeldeten Leptospirose-Fälle (Abbildung 12, Ergebnisse) bei den ca. 15- bis 69-Jährigen direkt proportional zur Altersstruktur in Baden-Württemberg.

Aufgrund dessen könnte man vermuten, dass der Anteil der Personen mit positiven Leptospiren-IgG-Antikörpern (gemessen an der Bevölkerungszahl) mit steigendem Lebensalter zunimmt. Dies konnten wir in unserer Studie (Alter der Probanden 17 bis 69 Jahre) allerdings nicht zeigen (vgl. Abbildung 5, Ergebnisse). Der Anteil der Leptospiren-IgG-positiven Probanden war bei den 30- bis 39-Jährigen Probanden mit

5,8% am größten und lag bei den 60- bis 69-Jährigen nur bei 3,6% (s. Tabelle A3, Anhang).

Die Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass bei der Studie bestimmte besonders exponierte Berufsgruppen (z.B. Tierärzte, Metzger) untersucht wurden und die arbeitende Bevölkerung bei den 30- bis 39-Jährigen stärker vertreten ist als bei den 60- bis 69-Jährigen. Diese besonders exponierten Berufsgruppen machten einen Anteil von 13,8% am Gesamtkollektiv aus. Wir konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Leptospiren-IgG-Werte zwischen diesen Berufsgruppen und dem restlichen Studienkollektiv feststellen.

Möglicherweise sprechen diese Ergebnisse dafür, dass Leptospiren-IgG-Antikörper nicht lebenslang persistieren, insbesondere dann, wenn die Infektionswahrscheinlichkeit in den letzten Jahrzehnten nicht abgenommen hat. Die Fallzahlen für Leptospirose in Deutschland haben (zumindest in den letzten Jahren) tendenziell zugenommen. Ob die Infektionswahrscheinlichkeit auch für die milden Leptospirose-Formen zu- bzw. nicht abgenommen hat, können wir nur vermuten.

### **4.3 Leptospirose in Deutschland im Jahr 2007 und 2014**

Im Jahr 2007 gab es in Deutschland mit 166 Fällen weit mehr gemeldete Leptospirose-Fälle als in den Jahren 2001 bis 2014 im Durchschnitt (der Durchschnitt dieser Jahre lag bei ca. 70 Fällen). Erklärt wurde dies durch veränderte Klima-Bedingungen (warmer Winter, regenreicher Sommer) (Desai *et al.*, 2009), da die Inzidenz der Leptospirose in Ländern mit warmem Klima höher ist als in gemäßigten Regionen, hauptsächlich wohl deshalb, weil Leptospiren in der Umwelt unter warmen, feuchten Bedingungen länger überleben (Levett, 2001). Auch das Wachstum der Wühlmauspopulation wird durch diese Umweltbedingungen begünstigt; infizierte Wühlmäuse waren die vermutete Ursache für die Leptospirose-Epidemie bei Erdbeerpflückern in Düren im Juli 2007 (Desai *et al.*, 2009). Vermutlich wurden die Betroffenen über Verletzungen an den Händen, die in Kontakt mit infizierten Mäusen oder kontaminiertem Wasser bzw. Boden kamen, infiziert (Desai *et al.*, 2009).

Mit Blick auf den Klimawandel könnten in gemäßigten Regionen in Zukunft mehr Leptospirose-Fälle auftreten. Dessen sollte man sich auch in Deutschland bewusst sein. Betrachtet man Abbildung 3 (Einleitung), so ist eine Tendenz hin zu mehr Leptospirose-Fällen erkennbar. Lag der Durchschnitt der Jahre 2001 bis 2006 noch bei ca. 50 Fällen pro Jahr, so wurden von 2008 bis 2014 (bis zum 19.09.2014) durchschnittlich über 75 Fälle pro Jahr gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2014).

Auch der Winter 2013/2014 war verhältnismäßig mild, der jetzige Sommer 2014 sehr regnerisch. Es könnte also auch in diesem Jahr zu einer vergleichsweise hohen Inzidenz von Leptospirose kommen. Die aktuellen Meldedaten des RKI sprechen in der Tat dafür: Bis zum 19.09.2014 wurden in ganz Deutschland bereits 98 Fälle gemeldet (davon 9 in Baden-Württemberg) (Robert-Koch-Institut, 2014). Auffällig ist, dass 40 Fälle allein in Kalenderwoche 31 gemeldet wurden, 36 davon im Landkreis Oldenburg (Robert-Koch-Institut, 2014).

Von Herrn Johannes Dreesman vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt erhielten wir die Information, dass die Gesundheitsbehörden in Niedersachsen im Juli 2014 zwei Häufungen von Leptospirose-Erkrankungen registrierten: Eine kleinere Häufung im Landkreis Cloppenburg beinhaltete 4 gemeldete Fälle und eine größere Häufung im dazu benachbarten Landkreis Oldenburg beinhaltete ca. 40 gemeldete Fälle. Bei den registrierten Fällen handelte es sich laut Herrn Dreesman ausschließlich um Erntearbeiter aus dem europäischen Ausland (überwiegend aus Polen), die zur Erdbeerernte in Deutschland waren. Da die Erdbeerernte am 31. Juli endete und die Erntearbeiter zu diesem Termin wieder abreisten, ist ungewiss, ob nicht noch weitere Erkrankungen nach der Abreise aufgetreten sind. Mindestens 15 der an Leptospirose erkrankten Erntearbeiter waren in Niedersachsen stationär behandelt worden. Im Zuge der Ursachensuche wurden durch das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Mäuse gefangen, bei welchen Leptospiren nachgewiesen werden konnten. Wie auch 2007 in Düren gingen den Ausbrüchen 2014 starke Niederschlagsereignisse voraus. Es scheint also deutliche Parallelen zu dem Ausbruch in Düren zu geben.

Die Niedersächsischen Gesundheits- und Veterinärbehörden untersuchen den Ausbruch in Zusammenarbeit mit den kommunalen Behörden und den Bundesbehörden mit dem Ziel, mit Blick auf die Erdbeerernte in der betroffenen Region in den nächsten Jahren

präventive Maßnahmen ergreifen zu können, sowie durch Veröffentlichung der Ergebnisse Anstöße für überregionale präventive Aktivitäten zu geben.

#### **4.4 Geographische Unterschiede der Seroprävalenz**

Im Hinblick auf ortsgebundene Risikofaktoren untersuchten wir, ob sich die einzelnen in der Studie untersuchten Ortschaften hinsichtlich Seropositivität voneinander unterscheiden und formulierten dafür folgende Nullhypothese: Alle Ortschaften haben den gleichen Anteil (4,2%) IgG-positiver Personen. Um diese Nullhypothese zu prüfen, untersuchten wir, ob die beobachtete Anzahl der seropositiven Probanden in den Ortschaften im jeweiligen 95%-Referenzbereich der Binomialverteilung (mit  $p = 4,2\%$ ) liegt. Mit Ausnahme von Konstanz (Anteil an Seropositiven: 9,2%) liegt die Anzahl der IgG-Positiven aller Ortschaften im jeweiligen Referenzbereich.

Die von uns konstruierten 95%-Referenzbereiche enthalten per Definition nur mit 95% Wahrscheinlichkeit den wahren Wert. Findet man eine von neun Untersuchungen außerhalb des Referenzbereichs, so ist es also gar nicht so unwahrscheinlich, dass es sich dabei um einen zufälligen Befund handelt (bei Richtigkeit der Nullhypothese gibt es in knapp 37% der Fälle mindestens eine derartige Abweichung).

Unsere Studie lässt also den Schluss zu, dass sich die untersuchten Ortschaften hinsichtlich positiver Leptospiren-IgG-Serumwerte nicht voneinander unterscheiden, sondern alle den gleichen Anteil (ca. 4,2%) IgG-positiver Personen haben.

Die auf der Landkarte (Abbildung 13, Ergebnisse) veranschaulichten Prävalenzen von positiven IgG-Werten stützen die Annahme, dass es keine starken Unterschiede zwischen Konstanz und den anderen Ortschaften hinsichtlich der Seropositivität gibt.

Allerdings sollten wir die Tatsache, dass gerade Konstanz diejenige Ortschaft ist, deren Beobachtungswert nicht im 95%-Referenzbereich der Binomialverteilung liegt, nicht vernachlässigen: Konstanz liegt als einzige Ortschaft an einem großen Gewässer, nämlich am Bodensee.

Leptospiren finden sich häufig in Gewässern (Aviat *et al.*, 2009). Deshalb untersuchten wir die Frage, ob Personen, die näher an Gewässern wohnen, ein höheres Risiko für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte haben, genauer.

Der Fragebogen enthält die Frage, wie weit die Wohnung des Probanden von einem Gewässer entfernt ist. Auf Grundlage der im Rahmen der Q-Fieber-Studie ausgewerteten Daten können wir allerdings nicht davon ausgehen, dass Personen, die weniger als 100 m von einem Gewässer entfernt leben, ein höheres Risiko für positive IgG-Serumwerte haben (RR = 0,9 mit 95%-Konfidenzintervall: 0,5 bis 1,6).

Dies gilt auch für Personen, welche weniger als 50 m von einem Gewässer entfernt leben (RR = 1,2 mit 95%-Konfidenzintervall: 0,7 bis 2,3).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Nähe des Wohnortes zu einem Gewässer nicht mit der Leptospirose-Exposition korreliert. Grund dafür ist, dass ein direkter Erregerkontakt nötig ist, um mit Leptospiren infiziert zu werden. Haben die Leptospiren keine Möglichkeit in den Menschen einzudringen, wie beispielsweise durch Mikroläsionen oder die intakte Schleimhautbarriere (wie Konjunktiven) (Meyer, 2007; Stephan *et al.*, 2000), so wird die Person auch nicht infiziert.

#### **4.5 Relative Risiken**

Wir bestimmten Relative Risiken (RR), um den Einfluss diverser Expositionsfaktoren auf das Vorliegen von positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten zu beurteilen. Für die zugehörigen Konfidenzintervalle bestimmten wir exakte Konfidenzgrenzen (Reiczigel J, 2008), weil die Näherungsformel ungenaue Ergebnisse liefert, wenn die zugrundeliegende Vierfeldertafel kleine Zahlen beinhaltet (Ludwig-Mayerhofer, 2014). Die Weite eines Konfidenzintervalls hängt von der Stichprobengröße ab (du Prel *et al.*, 2009): Eine große Stichprobe führt immer zu einem engeren Konfidenzintervall, ein breites Konfidenzintervall kann durch eine kleine Stichprobe bedingt sein (du Prel *et al.*, 2009). In Abbildung 16 (Ergebnisse) ist dies gut anhand der verschiedenen Gruppierungen von „Exponierten“ und „Nicht-Exponierten“ bezüglich des Rinderkontakts zu erkennen.

Einen protektiven Effekt fanden wir in den von uns erhobenen Daten für keine der untersuchten Einflussgrößen. Aus Abbildung 14 ist ersichtlich, dass jeglicher Rattenkontakt das Risiko, Leptospirose-positive IgG-Serumwerte zu haben, erhöht: Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet in allen drei Fällen nur Werte über 1. Auch häufiger Mäusekontakt (Abbildung 15), häufiger sowie häufiger und/oder gelegentlicher Kontakt

zu Rindern (Abbildung 16) und häufiger und/oder gelegentlicher Kontakt zu Meerschweinchen (Abbildung 17) erhöht das Risiko für Leptospirose-positive IgG-Serumwerte, allerdings muss man bezüglich der Interpretation dieser Resultate vorsichtig sein:

Nach einer Bonferroni-Holm-Korrektur bleiben nur noch häufiger bzw. häufiger und/oder gelegentlicher Rattenkontakt als signifikante Risikofaktoren. Der Kontakt mit Mäusen, Rindern oder Meerschweinchen sollte also nicht unbedingt als Risikofaktor für die Leptospirose angesehen werden. Ein Vorteil der Konfidenzintervalle im Vergleich zu p-Werten ist, dass Konfidenzintervalle sich leichter interpretieren lassen und auch Informationen zur Effektrichtung und –stärke liefern. Aus den Abbildungen 14 bis 17 ist leicht zu erkennen, ob die einzelnen Konfidenzintervalle die 1 enthalten (dann kann die Exposition wirkungslos, protektiv oder risikoerhöhend sein), vollständig über der 1 (Risikoerhöhung) oder vollständig unterhalb der 1 (protektiv) liegen.

So führt häufiger Rattenkontakt (RR = 13,1 mit 95%-Konfidenzintervall 5,7 bis 23,1) zu einer stärkeren Risikoerhöhung für das Vorliegen von positiven IgG-Serumwerten als häufiger und/oder gelegentlicher Rattenkontakt (RR = 10,9 mit 95%-Konfidenzintervall 4,6 bis 20,1).

#### **4.6 Weitere Risikofaktoren**

Wir bestätigten in unserer Studie, dass Ratten eine bedeutende Rolle als Infektionsquelle der menschlichen Leptospirose spielen (Levett, 2001). Häufiger und/oder gelegentlicher Kontakt zu Ratten erklärt bei den von uns erhobenen Daten jedoch nur 5 der 42 Fälle von positiven IgG-Serumwerten, also nur 12%. Eventuell spielt ein Faktor, den wir nicht untersuchten, oder das Zusammenwirken mehrerer Faktoren eine große Rolle bei der Übertragung der Leptospirose. Um dies herauszufinden, sind weitere Studien nötig.

In unserer Studie untersuchten wir auch einige bekannte und in der Literatur bestätigte Leptospirose-Risikofaktoren (Betreiben von Wassersport, Reisen ins Ausland, Viehhalter, Schweinebauern (Forbes *et al.*, 2012; WHO, 2003)). Dass wir diese aufgrund unseres Ergebnisses nicht als Risikofaktoren für Leptospirose ansehen, kann mehrere Gründe haben. Ein wichtiger und entscheidender Punkt ist sicherlich, dass wir

strenge Regeln bezüglich statistischer Signifikanz anwandten (Bonferroni-Korrektur). Außerdem gab es bei einigen von uns untersuchten Faktoren nur sehr wenig exponierte Probanden, wie zum Beispiel beim Wassersport. Ist die Zahl der Exponierten sehr klein, so sind die Ergebnisse nicht unbedingt aussagekräftig. Einen Einfluss der oben genannten Faktoren auf die Leptospirose-Serumwerte unserer Probanden können und möchten wir aufgrund unserer Ergebnisse nicht ausschließen.

#### **4.7 Definition für IgG-positive Serumwerte**

In der Literatur wird viel diskutiert, ob der MAT ein guter Goldstandard für die Diagnose der Leptospirose ist. Insbesondere die Sensitivität des MAT-Verfahrens wird dabei kritisiert (Limmathurotsakul *et al.*, 2012).

Wir beurteilten die im Rahmen der Q-Fieber-Studie mittels ELISA gemessenen Leptospiren-IgG-Werte mit Hilfe des MAT als Goldstandard auf Grundlage des vom BfR entwickelten Tests auf positiven Leptospiren-IgG-Antikörper-Nachweis (Abbildung 18, Ergebnisse). Wird der Cutoff wie vom BfR bei IgG = 100 Einheiten/ ml gewählt (also bei 4,6 für die logarithmierten IgG-Werte), so liegt die Sensitivität des Tests auf positiven Leptospiren-IgG-Nachweis bei knapp 94%.

In der akuten Krankheitsphase haben sowohl MAT als auch ELISA mit ca. 50% eine relativ niedrige Sensitivität (Bajani *et al.*, 2003); in der Phase der Genesung (14 Tage nach Krankheitsbeginn) sind dagegen Sensitivität und Spezifität von MAT und ELISA vergleichsweise hoch (Bajani *et al.*, 2003). Dies lässt sich folgendermaßen erklären: Frühestens ab Tag fünf der Erkrankung treten im Blut spezifische Antikörper auf, ein Titergipfel ist ab der dritten Woche zu erwarten (Burkhardt *et al.*, 2009). Speziell IgG-Antikörper werden erst verzögert gebildet, bleiben aber lange erhalten. Da wir in unserer Untersuchung die mittels ELISA gemessenen IgG-Werte der Probanden beurteilen wollen, könnte der MAT für uns also ein guter Goldstandard sein.

#### **4.8 Maximum-Likelihood-Verfahren**

Vor Beginn der eigentlichen Auswertung stellten wir die Hypothese auf, dass die im Rahmen der Q-Fieber-Studie ermittelten logarithmierten Leptospiren-IgG-Werte aus

zwei verschiedenen Normalverteilungen zusammengesetzt seien, wobei nur die Normalverteilung mit den höheren Werten die positiven IgG-Werte repräsentiere.

Dafür schätzten wir mit dem Maximum-Likelihood-Verfahren eine Mischung zweier Normalverteilungen mit unbekanntem Mischungsverhältnis (Schätzung A). Um vergleichen zu können, wie gut die logarithmierten IgG-Werte unserer Probanden von nur einer Normalverteilung repräsentiert werden, schätzten wir in einer anderen Schätzung B die Parameter nur einer Normalverteilung. Daten können mit Hilfe von zwei Normalverteilungen generell besser dargestellt werden als mit einer, da mehr Parameter eine größere Variabilität ermöglichen (vgl. Abbildung 19).

Wir untersuchten die Hypothese, Normalverteilung 1 aus Schätzung A (Tabelle 4, Ergebnisse) repräsentiere die negativen Leptospiren-IgG-Werte und stelle lediglich ein „Rauschen“ dar, Normalverteilung 2 mit den höheren Werten dagegen repräsentiere die positiven IgG-Werte. Ein Cutoff von 3,8 trennt die beiden Normalverteilungen so, dass Sensitivität = Spezifität = 76%.

Bei dieser Hypothese sollte die zweite Normalverteilung rechts vom Wert 3,8 weitgehend mit den logarithmierten MAT-positiven IgG-Serumwerten aus Abbildung 18 übereinstimmen. Dies ist jedoch nicht der Fall: Die zweite Normalverteilung aus Schätzung A hat einen Mittelwert von 4,05 und eine Standardabweichung von 0,36; die an die logarithmierten MAT-positiven IgG-Werte angepasste Normalverteilung dagegen hat einen Mittelwert von 5,23 und eine Standardabweichung von 0,30.

Vergleichen wir den von uns ermittelten Cutoff (3,8) für logarithmierte Leptospiren-IgG-Serumwerte mit dem des BfR (4,6), so stellen wir fest, dass bei unserer Schätzung alle MAT-positiven Probanden als IgG-positiv erfasst werden. Allerdings werden in diesem Fall ca. 500 Probanden unserer Studie (also fast 50%) als IgG-positiv gewertet, was uns nicht mehr plausibel erschien, so dass wir diesen Ansatz wieder verwarfen.

Wir bewerteten die im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfassten Leptospiren-IgG-Serumwerte nach den Kriterien des BfR zur Einteilung der IgG-Serumwerte in „positiv“, „fraglich positiv“ und „negativ“. Die Probanden mit „fraglich positiven“ IgG-Serumwerten schlossen wir jedoch bei unserer Auswertung aus. Da wir nach Risikofaktoren suchen und nicht absolute Risiken bestimmen wollen, ist dieses Vorgehen durchaus legitim.

## 4.9 Schlussfolgerung

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit spricht dafür, dass Leptospiren-Infektionen in Baden-Württemberg weiter verbreitet sind als bisher angenommen wird. Der Anteil der IgG-positiven Probanden unserer Studie lag bei 4,2%. Dem steht eine jährliche Erkrankungsinzidenz von nur ca. 0,0002% pro Jahr gegenüber (bezogen auf die Einwohner Baden-Württembergs). Als Ursache für diese diskrepanten Befunde vermuten wir, dass insbesondere Erreger-Serovare, welche milde Krankheitsformen verursachen, häufiger in Baden-Württemberg vorkommen als bisher bekannt. Diesbezüglich wären serovarspezifische Leptospirose-Studien interessant, nicht nur in Baden-Württemberg sondern auch deutschlandübergreifend. Mit Hilfe serovarspezifischer Untersuchungen könnten eventuell auch relevante Erkenntnisse für klinisch schwer verlaufende Leptospirose-Fälle gewonnen werden.

Dass Ratten eine bedeutende Rolle bei der Übertragung der Leptospirose auf den Menschen spielen, wird in der Literatur viel beschrieben. Zu diesem Ergebnis kommen wir auch in unserer Studie. Ob es weitere Risikofaktoren gibt, welche bisher nicht bekannt sind, oder ob ein Faktor, den wir nicht untersuchten, eine große Rolle bei der Übertragung der Leptospirose spielt, gilt es in weiteren Studien herauszufinden. Auch bereits von uns untersuchte Faktoren, welche nicht zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führten, sollten in weiteren Studien untersucht werden. So zum Beispiel der Kontakt zu anderen Tieren wie Rindern oder Mäusen, die berufliche Exposition, zum Beispiel als Förster, sowie das Betreiben von Wassersport. Es kann gut sein, dass die hier vorgelegte Studie lediglich auf zu wenig Probanden basiert. Es könnte auch sinnvoll sein, anstelle von randomisierten Bevölkerungskollektiven Probanden gezielt auszuwählen, um bestimmte Faktoren (wie zum Beispiel Wassersport) zu untersuchen. Je nachdem, zu welchen Ergebnissen weitere Studien führen, könnten präventive Maßnahmen empfohlen und eingeleitet werden.

Da Ratten als bedeutende Infektionsquelle der menschlichen Leptospirose anzusehen sind, sollte im Hinblick auf Leptospirose-Exposition Rattenkontakt möglichst vermieden werden.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob Leptospiren-Infektionen weiter verbreitet sind als bisher angenommen, welche Faktoren mit einem höheren Leptospirose-Expositionsrisiko einhergehen und welche Rolle Alter und Geschlecht spielen.

Dafür wurden die Daten einer bevölkerungsbezogenen Querschnittstudie von ca. 1.000 Personen in Baden-Württemberg ausgewertet (IgG-Antikörper gegen Leptospiren im Blut der Probanden und die Antworten der von den Probanden ausgefüllten Fragebögen). Außerdem wurden die Leptospirose-Melddaten des Robert Koch-Instituts (RKI) von 2001 bis 2014 sowohl für Baden-Württemberg als auch für gesamt Deutschland hinzugezogen.

Für die Seropositivität berechneten wir anhand der Fragebogenfragen Relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten, die wir einer Bonferroni-Holm-Korrektur unterzogen.

„Häufiger“ bzw. „häufiger und/oder gelegentlicher“ Rattenkontakt führen zu einer signifikanten Risikoerhöhung für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte. Die Studienergebnisse liefern Indizien dafür, dass möglicherweise auch der Kontakt zu anderen Tieren wie Rindern oder Mäusen sowie eine berufliche Exposition als Förster das Risiko für Leptospiren-IgG-Serumwerte erhöhen. Um dies statistisch abzusichern, sind jedoch weitere Studien nötig.

Die Geschlechtsverteilung bei Leptospirose-seropositiven Probanden und bei Leptospirose-Fällen wird in der Literatur oft verglichen und war auch in der vorliegenden Arbeit auffällig unterschiedlich. Bezüglich der Seropositivität gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den im Rahmen der Querschnittstudie erfassten männlichen und weiblichen Probanden; bei den ans RKI gemeldeten Fällen (sowohl Baden-Württemberg alleine als auch Deutschland insgesamt) war der Männeranteil mit durchschnittlich über 70% jedoch in allen Jahren deutlich höher. Diese Tatsache kann dadurch erklärt werden, dass die Leptospirose bei Frauen öfter einen milden Verlauf nimmt und dass Frauen aus diesem Grund seltener als Leptospirose-Fälle erfasst

werden. Warum genau die Leptospirose bei Männern und Frauen unterschiedlich schwer verläuft, gilt es in weiteren Studien herauszufinden.

Es gab keine relevanten Unterschiede bezüglich der Leptospirose-Seroprävalenz in den verschiedenen Altersgruppen der Querschnittstudie, was so interpretiert werden kann, dass Leptospiren-IgG-Antikörper nicht lebenslang persistieren.

Da Leptospiren unter warmen und feuchten Bedingungen länger überleben, ist die Leptospirose in Ländern mit warmem Klima bedeutend häufiger als in gemäßigten Regionen. Dass im Jahr 2007 in Deutschland besonders viele Leptospirose-Fälle gemeldet wurden, kann durch einen warmen Winter und einen darauf folgenden regenreichen Sommer in besagtem Jahr erklärt werden. Mit Blick auf den Klimawandel muss in gemäßigten Regionen wie Deutschland in Zukunft mit mehr Leptospirose-Fällen gerechnet werden. Unser Studienergebnis spricht dafür, dass in Baden-Württemberg die Zahl von seropositiven Personen deutlich größer ist als es die gemeldeten Leptospirose-Fälle vermuten lassen. Eine plausible Erklärung dafür ist, dass häufig vorkommende milde Verlaufsformen der Krankheit nicht als Leptospirose erkannt werden. Wir vermuten, dass diese milden Leptospirose-Verlaufsformen durch bestimmte Erreger-Serovare verursacht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Athanazio, D.A., Silva, E.F., Santos, C.S., Rocha, G.M., Vannier-Santos, M.A., McBride, A.J., Ko, A.I., Reis, M.G., 2008. *Rattus norvegicus* as a model for persistent renal colonization by pathogenic *Leptospira interrogans*. *Acta Trop* 105, 176-180.
2. Aviat, F., Blanchard, B., Michel, V., Blanchet, B., Branger, C., Hars, J., Mansotte, F., Brasme, L., De Champs, C., Bolut, P., Mondot, P., Faliu, J., Rochereau, S., Kodjo, A., Andre-Fontaine, G., 2009. *Leptospira* exposure in the human environment in France: A survey in feral rodents and in fresh water. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 32, 463-476.
3. Bajani, M.D., Ashford, D.A., Bragg, S.L., Woods, C.W., Aye, T., Spiegel, R.A., Plikaytis, B.D., Perkins, B.A., Phelan, M., Levett, P.N., Weyant, R.S., 2003. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 41, 803-809.
4. Balows, A., 1991. *Manual of Clinical Microbiology*, 5 ed. American Society for Microbiology.
5. Bharti, A.R., Nally, J.E., Ricaldi, J.N., Matthias, M.A., Diaz, M.M., Lovett, M.A., Levett, P.N., Gilman, R.H., Willig, M.R., Gotuzzo, E., Vinetz, J.M., Peru-United States Leptospirosis, C., 2003. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 3, 757-771.
6. Burkhardt, F., Neumeister, B., Geiss, H.K., Braun, R.W., Kimmig, P., 2009. *Mikrobiologische Diagnostik*, 2 ed. Thieme, Stuttgart.
7. Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Pinto, A., Apollini, M., Rondinella, V., Bonomi, U., Benedetti, E., Cinco, M., Dessi, S., Dettori, G., et al., 1994. Survey on the prevalence of leptospira infections in the Italian population. *Eur J Epidemiol* 10, 173-180.
8. Centers for Disease, C., Prevention, 1996. Notifiable disease surveillance and notifiable disease statistics--United States, June 1946 and June 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45, 530-536.
9. Desai, S., van Treeck, U., Lierz, M., Espelage, W., Zota, L., Sarbu, A., Czerwinski, M., Sadkowska-Todys, M., Avdicova, M., Reetz, J., Luge, E., Guerra, B., Nockler, K., Jansen, A., 2009. Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48, 691-697.
10. du Prel, J.B., Hommel, G., Rohrig, B., Blettner, M., 2009. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 335-339.
11. Forbes, A.E., Zochowski, W.J., Dubrey, S.W., Sivaprakasam, V., 2012. Leptospirosis and Weil's disease in the UK. *QJM* 105, 1151-1162.
12. Galloway, R.L., Levett, P.N., Tumeh, J.W., Flowers, C.R., 2009. Assessing cost effectiveness of empirical and prophylactic therapy for managing leptospirosis outbreaks. *Epidemiol Infect* 137, 1323-1332.
13. Gilks, C.F., Lambert, H.P., Broughton, E.S., Baker, C.C., 1988. Failure of penicillin prophylaxis in laboratory acquired leptospirosis. *Postgrad Med J* 64, 236-238.
14. Guerra, M.A., 2009. Leptospirosis. *J Am Vet Med Assoc* 234, 472-478, 430.

15. Hof, H., Dörries, R., 2009. *Medizinische Mikrobiologie*, 4 ed. Georg Thieme Verlag.
16. Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., Staley, J.T., Williams, S.T., 1994. *Bergey's Manual of DETERMINATIVE BACTERIOLOGY*, 9 ed. Williams & Wilkins.
17. Inada, R., Ido, Y., Hoki, R., Kaneko, R., Ito, H., 1916. The Etiology, Mode of Infection, and Specific Therapy of Weil's Disease (Spirochaetosis Icterohaemorrhagica). *J Exp Med* 23, 377-402.
18. Jansen, A., Stark, K., Schneider, T., Schoneberg, I., 2007. Sex differences in clinical leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44, e69-72.
19. Kowalski, A., Enck, P., 2010. [Statistical methods: multiple significance tests and the Bonferroni procedure]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 60, 286-287.
20. Krauss, H., Weber, A., Enders, B., Schiefer, H.G., Slenczka, W., Zahner, H., 1997. *Zoonosen - von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten*, 2 ed. Deutscher Ärzte-Verlag.
21. Leone, M., Honstetter, A., Lepidi, H., Capo, C., Bayard, F., Raoult, D., Mege, J.L., 2004. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17beta-estradiol. *The Journal of infectious diseases* 189, 339-345.
22. Levett, P.N., 2001. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 14, 296-326.
23. Levett, P.N., Morey, R.E., Galloway, R.L., Turner, D.E., Steigerwalt, A.G., Mayer, L.W., 2005. Detection of pathogenic leptospires by real-time quantitative PCR. *J Med Microbiol* 54, 45-49.
24. Limmathurotsakul, D., Turner, E.L., Wuthiekanun, V., Thaipadungpanit, J., Suputtamongkol, Y., Chierakul, W., Smythe, L.D., Day, N.P., Cooper, B., Peacock, S.J., 2012. Fool's gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, 322-331.
25. Ludwig-Mayerhofer, W., 2014. Konfidenzintervalle so einfach wie möglich erklärt. [http://www.uni-siegen.de/phil/sozialwissenschaften/soziologie/mitarbeiter/ludwig-mayerhofer/statistik/statistik\\_downloads/konfidenzintervalle.pdf](http://www.uni-siegen.de/phil/sozialwissenschaften/soziologie/mitarbeiter/ludwig-mayerhofer/statistik/statistik_downloads/konfidenzintervalle.pdf) (abgerufen am 31.01.2014).
26. Marriott, I., Huet-Hudson, Y.M., 2006. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunologic research* 34, 177-192.
27. McGovern, L.M., Boyce, T.G., Fischer, P.R., 2007. Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *J Travel Med* 14, 117-128.
28. Meyer, J., 2007. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. Elsevier.
29. Mortimer, R.B., 2005. Leptospirosis in a caver returned from Sarawak, Malaysia. *Wilderness Environ Med* 16, 129-131.
30. Pappas, G., Papadimitriou, P., Siozopoulou, V., Christou, L., Akritidis, N., 2008. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis* 12, 351-357.

31. Pasche, B., Kalaydjiev, S., Franz, T.J., Kremmer, E., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Hrabe de Angelis, M., Lengeling, A., Busch, D.H., 2005. Sex-dependent susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection is mediated by differential interleukin-10 production. *Infection and immunity* 73, 5952-5960.
32. Reiczigel J, A.-T.Z., Singer J, 2008. An exact confidence set for two binomial proportions and exact unconditional confidence intervals for the difference and ratio of proportions, *Computational Statistics and Data Analysis*, 52, 5046–5053. Bearbeitungsstand: 21.06.2013. URL: <http://www2.univet.hu/users/jreiczig/twobinomials/> (abgerufen am 27.01.2014).
33. Robert-Koch-Institut, 2014. *SurvStat@RKI 2.0*. URL: <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 19.09.2014.
34. SAS-Institute, 2014. *JMP*. Version 11. Entwickler: SAS Institute. URL: <http://www.jmp.com/software/> (abgerufen am 01.02.2014).
35. Sehgal, S.C., Sugunan, A.P., Murhekar, M.V., Sharma, S., Vijayachari, P., 2000. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 13, 249-255.
36. Smith, D.J., Self, H.R., 1955. Observations on the survival of *Leptospira australis* A in soil and water. *J Hyg (Lond)* 53, 436-444.
37. Smythe, L.D., Smith, I.L., Smith, G.A., Dohnt, M.F., Symonds, M.L., Barnett, L.J., McKay, D.B., 2002. A quantitative PCR (TaqMan) assay for pathogenic *Leptospira* spp. *BMC Infect Dis* 2, 13.
38. Sperber, S.J., Schlepner, C.J., 1989. Leptospirosis: a forgotten cause of aseptic meningitis and multisystem febrile illness. *South Med J* 82, 1285-1288.
39. Statist.Bundesamt, 2011. *Statistisches Jahrbuch 2011*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2011.
40. Statist.Bundesamt, 2014. *Bevölkerung nach Alter in Jahren und Geschlecht für Deutschland, Ergebnisse des Zensus am 9. Mai 2011*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014, URL: <https://www.zensus2011.de/SharedDocs/Aktuelles/Ergebnisse/DemografischeGrunddaten.html> (abgerufen am 26.09.2014).
41. Stephan, C., Hunfeld, K.P., Schonberg, A., Ott, M.G., Hetzenecker, M., Bitzer, R., Just-Nubling, G., 2000. [Leptospirosis after a staff outing]. *Dtsch Med Wochenschr* 125, 623-627.
42. StIKo.Vet., 2013. *Leitlinie zur Impfung von Kleintieren*. Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt 7/2013.
43. The-R-Foundation-for-Statistical-Computing, 2013. *R*. Version 3.0.2. Entwickler: The R Foundation for Statistical Computing. Downloadlink (URL): <http://cran.r-project.org/bin/windows/base/> (abgerufen am 01.02.2014).
44. Theuerkauf, J., Perez, J., Taugamo, A., Niutoua, I., Labrousse, D., Gula, R., Bogdanowicz, W., Jourdan, H., Goarant, C., 2013. Leptospirosis risk increases with changes in species composition of rat populations. *Naturwissenschaften* 100, 385-388.
45. Thiermann, A.B., 1984. Leptospirosis: current developments and trends. *J Am Vet Med Assoc* 184, 722-725.
46. Villanueva, S.Y., Ezoe, H., Baterna, R.A., Yanagihara, Y., Muto, M., Koizumi, N., Fukui, T., Okamoto, Y., Masuzawa, T., Cavinta, L.L., Gloriani, N.G., Yoshida, S., 2010. Serologic and molecular studies of *Leptospira* and leptospirosis among rats in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 82, 889-898.

47. Wenz, M., Gorissen, B., Wieshammer, S., 2001. [Weil's syndrome with bone marrow involvement after collecting walnuts]. *Dtsch Med Wochenschr* 126, 1132-1135.
48. WHO, 2003. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control.
49. Wikipedia, 2013. Seite „Binomialverteilung“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 23. November 2013, 18:10 UTC. URL: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Binomialverteilung&oldid=124760546> (abgerufen am 15.01.2014)
50. Wikipedia, 2014. Seite "Maximum-Likelihood-Methode". In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 26. Mai 2014, 23:52 UTC. URL: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Maximum-Likelihood-Methode&oldid=130765099> (abgerufen am 05.09.2014)

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Ich, Frau Lena Ulrich, habe sämtliche Berechnungen und statistische Auswertungen in der vorliegenden Arbeit selbstständig unter Anleitung meines Betreuers, Herrn Prof. Dr. Martin Eichner, durchgeführt.

Die Daten der vorliegenden Studie stammen von der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen, welche von April 2008 bis Dezember 2009 vom Landesgesundheitsamt des Regierungspräsidiums Stuttgart durchgeführt wurde. Herr Stefan Brockmann war an der Projektleitung dieser Studie beteiligt und hat die vorliegende Arbeit mit betreut. Der Studienplan zur Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen findet sich im Anhang, Kapitel „Studienplan Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen“. Herr Brockmann hat diesen freundlicherweise zur Verfügung gestellt, ebenso den im Rahmen der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen erstellten Fragebogen (s. Anhang, Kapitel „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“). Sämtliche Blutproben wurden den Probanden im Rahmen der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen entnommen, auch die IgG-Serumwerte wurden mittels ELISA vom Team der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen ermittelt. Der Fragebogen wurde von den Probanden bei der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen ausgefüllt; mit den Fragebogenantworten sowie den IgG-Serumwerten der Probanden wurde im Rahmen der Studie ein Datensatz in kodierter und anonymisierter Form erstellt. Tabelle A8 im Anhang, Kapitel 8, repräsentiert diesen Datensatz, mit welchem wir in vorliegender Studie gearbeitet haben.

Aus diesem Datensatz stammen die Daten für die Abbildungen 4, 5, 13, 14, 15, 16, 17 und 19, für die Tabellen 1, 2, 3 und 4 sowie für die Tabellen A1.1 bis A1.6, A3 und A7 im Anhang.

Die rechtlichen und ethischen Aspekte wurden im Rahmen der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen berücksichtigt und die Studie wurde von der Ethikkommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt.

Frau Anne Mayer-Scholl vom BfR hat uns freundlicherweise Serumwerte von Personen mit Verdacht auf Leptospirose zur Verfügung gestellt. Diese Serumwerte wurden vom BfR ermittelt und sind in Tabelle A6 im Anhang, Kapitel 6, zu finden. Die Tabelle enthält mittels ELISA gemessene IgG-Werte und die Bewertung, ob diese Werte positiv, fraglich positiv, oder negativ sind. Zudem ist aufgeführt, ob der MAT positiv oder negativ ist. Die Daten in Tabelle A6.1 sind ein Auszug aus Tabelle A6. Die Daten für Abbildung 18 stammen aus Tabelle A6.1.

Ich, Frau Lena Ulrich, habe das Manuskript selbstständig verfasst.

Herr Prof. Dr. Martin Eichner und Herr Stefan Brockmann haben das Manuskript korrigiert.

## **Danksagung**

Ich bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. Martin Eichner**, für die Überlassung des Dissertationsthemas, die sehr gute Betreuung und Unterstützung, für die Korrektur meiner Arbeit und dafür, dass er jederzeit ein kompetenter Ansprechpartner für alle meine Fragen war.

**Herrn Stefan Brockmann** für die immer hilfreiche Zusammenarbeit, für viele konstruktive Denkanstöße und anregende Diskussionen, sowie für das Vermitteln aller für die Arbeit nötigen Kontakte und Daten.

**Frau Anne Mayer-Scholl** vom Bundesinstitut für Risikobewertung für ihr Interesse an der Studie und dafür, dass sie für die Arbeit hilfreiche Daten zur Verfügung gestellt hat.

**Herrn Johannes Dreesman** vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt für die aktuellen Informationen zu den Leptospirose-Ausbrüchen im Jahr 2014.

Nicht zuletzt allen, die in jeglicher Form bei der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen beteiligt waren, ohne die meine Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

# Anhang

## Inhaltsverzeichnis des Anhangs

1	Häufigkeitsverteilung der erfassten Fragebogen-Antworten .....	1
1.1	Angaben zur Person .....	1
1.2	Angaben zu Beruf und Tätigkeiten im Freien bzw. in der Natur.....	3
1.3	Angaben zur Tierhaltung .....	5
1.4	Angaben zu Freizeitverhalten und Reisen .....	8
1.5	Angaben zu Nahrungsmitteln .....	11
1.6	Angaben zur Krankengeschichte .....	13
2	Auf Grundlage des Fragebogens neu erstellte Kategorien.....	15
3	Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten .....	17
4	Melddaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für Deutschland.....	18
5	Melddaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für Baden-Württemberg.....	20
6	Daten vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).....	22
6.1	Referenzwerte für Definition „IgG-positiver Serumwert“ .....	23
7	Relative Risiken, p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur .....	24
8	Datensatz der Studie.....	31
9	Literaturverzeichnis des Anhangs .....	32
10	Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen .....	33
	Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen .....	
	Studienplan Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen.....	

# 1 Häufigkeitsverteilung der erfassten Fragebogen-Antworten

Die Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen im Fragebogen findet sich in den Tabellen A1.1 bis A1.6. Dabei wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien berücksichtigt, sowie von uns – auf Grundlage des Fragebogens – neu erstellte Kategorien. Diese neu erstellten Kategorien sind mit einer hochgestellten 1 gekennzeichnet und im Kapitel 2 detailliert erläutert. Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt (s. Anhang, Kapitel „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“), die Antworten zu den Fragebogenfragen wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erhoben (s. Anhang, Kapitel „Studienplan Q-Fieber-Studie“).

Hinweis zu den Tabellen: Entspricht die Neue Kategorie der Originalkategorie, so wird die Originalkategorie nicht separat aufgeführt.

## 1.1 Angaben zur Person

**Tabelle A1.1:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zur Person.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst. Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien. Die Einflussgröße „Ortschaft“ repräsentiert den Untersuchungsort, der weitgehend mit dem Wohnort der Probanden übereinstimmt.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Geschlecht</b>	Männlich		1		446	44,3 %
	Weiblich		2		561	55,7 %
<b>Nationalität</b>	Türkisch	2	1	12	43	4,3 %
	Italienisch	3		8		
	Serbisch u. Montenegrinisch	4		4		
	Andere	5		19		
	Deutsch	1	0	950	950	95,7 %

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
		<i>1</i>	-	<i>13</i>	-	-
<b>Höchster Schul- abschluss</b>	Noch in der Schule	<i>2</i>	-	<i>11</i>	-	-
	Kein Schulabschluss	<i>3</i>	1	<i>309</i>	320	32,6 %
	Volksschule/ Hauptschule	<i>4</i>	0	<i>334</i>	663	67,5 %
	Mittlere Reife/ Realschule	<i>5</i>	0	<i>329</i>		
	Abitur/ Fach- hochschulreife					
<b>Ortschaft</b>	Böblingen		<i>1</i>		<i>115</i>	11,4 %
	Esslingen		<i>2</i>		<i>172</i>	17,1 %
	Freudenstadt		<i>3</i>		<i>113</i>	11,2 %
	Heidelberg		<i>4</i>		<i>85</i>	8,4 %
	Heidenheim		<i>5</i>		<i>101</i>	10,0 %
	Karlsruhe		<i>6</i>		<i>77</i>	7,7 %
	Konstanz		<i>7</i>		<i>65</i>	6,5 %
	Ludwigsburg		<i>8</i>		<i>121</i>	12,0 %
Owen-Esslingen		<i>9</i>		<i>158</i>	15,7 %	

## 1.2 Angaben zu Beruf und Tätigkeiten im Freien bzw. in der Natur

**Tabelle A1.2:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zum Beruf und Tätigkeiten im Freien.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst.

Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Beruf im Freien</b>						
Landwirt	Ja		1		36	3,8 %
	Nein		0		920	96,2 %
Gärtner	Ja		1		33	3,5 %
	Nein		0		919	96,5 %
Förster	Ja		1		10	99,0 %
	Nein		0		939	1,1 %
Tierarzt	Ja		1		1	0,1 %
	Nein		0		947	99,9 %
Müllarbeiter	Ja		1		12	1,3 %
	Nein		0		938	98,7 %
Jäger	Ja		1		8	0,8 %
	Nein		0		944	99,2 %
Schäfer	Ja		1		3	0,3 %
	Nein		0		944	99,7 %
Anderer Beruf in freier Natur	Ja		1		74	7,8 %
	Nein		0		874	92,2 %
<b>Beruf in freier Natur<sup>1</sup></b>						
<b>Sehen v. Mäusen/ Ratten im Beruf</b>	Häufig	3	1	8	39	3,9 %
	Gelegentlich	2		31		
	Selten	1	0	156	956	96,1 %
	Nie	0		800		

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Entfernung Wohnung-Wald</b>	< 50m	3	1	37	98	9,8 %
	50 – 100m	2		61		
	100 – 200m	1	0	232	900	90,2 %
	> 500m	0		668		
<b>Stunden im Wald pro Woche</b>	> 10	4	1	26	243	24,4 %
	> 5 – 10	3		71		
	> 2 – 5	2		146		
	1 – 2	1	0	225	755	75,7 %
	< 1	0		530		
<b>Eigener Garten</b>	Ja		1		771	77,0 %
	Nein		0		231	23,1 %
<b>... mit Laube</b>	Ja		1		303	35,6 %
	Nein		0		549	64,4 %
<b>... mit Teich</b>	Ja		1		231	27,2 %
	Nein		0		618	72,8 %
<b>Sehen v. Mäusen/Ratten im häuslichen Umfeld</b>	Häufig	3	1	12	70	7,0 %
	Gelegentlich	2		58		
	Selten	1	0	409	932	93,0 %
	Nie	0		523		
<b>Entfernung Haus-Gewässer</b>	< 50m	2	1	288	607	60,8 %
	50 – 100m	1		319		
	Kein Gew.	0	0	391	391	39,2 %
<b>Holz gelagert in Nähe des Hauses?</b>	Ja	1	1	574	574	59,1 %
	Nein	0	0	397	397	40,9 %
	Weiß nicht	9	-	31	-	-

### 1.3 Angaben zur Tierhaltung

**Tabelle A1.3:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zur Tierhaltung.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst.

Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Tierkontakt in den vergangenen 5 Jahren</b>						
Rind	Häufig	3	1	16	32	3,3 %
	Gelegentlich	2		16		
	Selten	1	0	145	947	
	Nie	0		802		
Schwein	Häufig	3	1	6	9	0,9 %
	Gelegentlich	2		3		
	Selten	1	0	62	967	
	Nie	0		905		
Schaf	Häufig	3	1	8	23	2,4 %
	Gelegentlich	2		15		
	Selten	1	0	130	954	
	Nie	0		824		
Ziege	Häufig	3	1	9	24	2,5 %
	Gelegentlich	2		15		
	Selten	1	0	130	952	
	Nie	0		822		
Pferd	Häufig	3	1	37	81	8,3 %
	Gelegentlich	2		44		
	Selten	1	0	190	897	
	Nie	0		707		
Geflügel	Häufig	3	1	21	42	4,3 %
	Gelegentlich	2		21		
	Selten	1	0	90	931	
	Nie	0		841		

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
Hund	Häufig	3	1	195	366	37,0 %
	Gelegentlich	2		171		
	Selten	1	0	328	623	63,0 %
	Nie	0		295		
Katze	Häufig	3	1	262	386	39,1 %
	Gelegentlich	2		124		
	Selten	1	0	269	602	60,9 %
	Nie	0		333		
Hase	Häufig	3	1	50	80	8,2 %
	Gelegentlich	2		30		
	Selten	1	0	132	892	91,8 %
	Nie	0		760		
Kaninchen	Häufig	3	1	75	109	11,2 %
	Gelegentlich	2		34		
	Selten	1	0	127	868	88,8 %
	Nie	0		741		
Hamster	Häufig	3	1	29	35	3,6 %
	Gelegentlich	2		6		
	Selten	1	0	46	942	96,4 %
	Nie	0		896		
Meer- schweinchen	Häufig	3	1	33	49	5,0 %
	Gelegentlich	2		16		
	Selten	1	0	62	927	95,0 %
	Nie	0		865		
Zier-/ Singvogel	Häufig	3	1	51	67	6,8 %
	Gelegentlich	2		16		
	Selten	1	0	63	912	93,2 %
	Nie	0		849		
Maus	Häufig	3	1	13	26	2,7 %
	Gelegentlich	2		13		
	Selten	1	0	55	950	97,3 %
	Nie	0		895		

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
Ratte	Häufig	3	1	10	12	1,2 %
	Gelegentlich	2		2		
	Selten	1	0	22	964	
	Nie	0		942		
Andere	Häufig	3	1	33	42	4,7 %
	Gelegentlich	2		9		
	Selten	1	0	16	854	
	Nie	0		838		
<b>Tier- kontakt<sup>1</sup></b>	Häufig		1		656	65,5 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		346	
	Nie					
<b>Nutztier- kontakt<sup>1</sup></b>	Häufig		1		133	13,5 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		855	
	Nie					
<b>Haustier- kontakt<sup>1</sup></b>	Häufig		1		636	63,5 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		365	
	Nie					

## 1.4 Angaben zu Freizeitverhalten und Reisen

**Tabelle A1.4:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zu Freizeitverhalten und Reisen.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst.

Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Baden in Binnen- gewässern</b>	Häufig	3	1	51	160	16,0 %
	Gelegentlich	2		109		
	Selten	1	0	280	842	
	Nie	0		562		
<b>Wassersport in Binnengewässern</b>						
Angeln	Häufig	3	1	2	10	1,0 %
	Gelegentlich	2		8		
	Selten	1	0	27	984	
	Nie	0		957		
Kanu/ Kajak/ Rudern	Häufig	3	1	3	16	1,6 %
	Gelegentlich	2		13		
	Selten	1	0	91	976	
	Nie	0		885		
Segeln	Häufig	3	1	3	7	0,7 %
	Gelegentlich	2		4		
	Selten	1	0	25	985	
	Nie	0		960		
Surfen/ Kiten	Häufig	3	1	1	3	0,3 %
	Gelegentlich	2		2		
	Selten	1	0	13	989	
	Nie	0		976		

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
Tauchen	Häufig	3	1	2	9	0,9 %
	Gelegentlich	2		7		
	Selten	1	0	19	983	99,1 %
	Nie	0		964		
Anderer Wassersport	Häufig	3	1	14	28	3,1 %
	Gelegentlich	2		14		
	Selten	1	0	17	886	96,9 %
	Nie	0		869		
Wassersport <sup>1</sup>	Häufig		1		56	5,6 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		944	94,4 %
	Nie					
Wassersport und/ oder Baden <sup>1</sup>	Häufig		1		170	17,0 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		832	83,0 %
	Nie					
Reisen in Tropen (letzte 5 Jahre)	> 5mal	3	1	13	171	17,1 %
	3 – 5mal	2		22		
	1 – 2mal	1		136		
	Nie	0	0	830	830	82,9 %
Reisen ans Mittelmeer (letzte 5 Jahre)	> 5mal	3	1	94	713	71,2 %
	3 – 5mal	2		272		
	1 – 2mal	1		347		
	Nie	0	0	288	288	28,8 %

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Insektenstiche</b>	Häufig	3	1	248	640	63,9 %
	Gelegentlich	2		392		
	Selten	1	0	343	362	36,1 %
	Nie	0		19		
<b>Zeckenstiche der letzten 5 Jahre</b>	> 10	4	1	13	184	19,9 %
	6 – 10	3		31		
	2 – 5	2		140		
	1	1	0	174	742	80,1 %
	Keine	0		568		
	Weiß nicht	9		-		
<b>Zecken- und/ oder Insektenstiche<sup>1</sup></b>	Häufig		1		688	68,7 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		314	31,3 %
	Nie					

## 1.5 Angaben zu Nahrungsmitteln

**Tabelle A1.5:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zu Nahrungsmitteln.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst.

Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Verzehr von Hase/ Kaninchen</b>	Häufig	3	1	10	33	3,3 %
	Gelegentlich	2		23		
	Selten	1	0	442	969	96,7 %
	Nie	0		527		
<b>Verzehr von Wildschwein</b>	Häufig	3	1	6	14	1,4 %
	Gelegentlich	2		8		
	Selten	1	0	412	988	98,6 %
	Nie	0		576		
<b>Verzehr von Innereien</b>	Öfters/ Woche	4	1	1	31	3,1 %
	ca. 1x/ Woche	3		3		
	Gelegentlich	2		27		
	Selten	1	0	465	970	96,9 %
	Nie	0		505		
<b>Verzehr zusammen- gefasst<sup>1</sup></b>	Häufig		1		63	6,3 %
	Gelegentlich					
	Selten		0		939	93,7 %
	Nie					

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Gläser Leitungs- wasser pro Tag</b>	> 5	4	1	69	245	24,5 %
	4 – 5	3		42		
	2 – 3	2		134		
	1	1	0	254	756	75,5 %
	0	0	502			
<b>Einzelwasser- Versorgung</b>	Ja	1	1	15	15	1,5 %
	Nein	0	0	970	970	98,5 %
	Weiß nicht	9	-	17	-	-

## 1.6 Angaben zur Krankengeschichte

**Tabelle A1.6:** Häufigkeitsverteilung der Antworten zu den einzelnen Fragen („Einflussgröße“) im Fragebogen der Studie: Angaben zur Krankengeschichte.

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Q-Fieber-Studie erstellt. Es wurden 1007 Probanden erfasst.

Berücksichtigt wurden die für Leptospirose relevanten Fragebogen-Kategorien.

\* falls abweichend von Neuer Kategorie

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
		Original- Kategorie*	Neue Kategorie	Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Symptome der letzten 3 Monate</b>						
Grippe/ grippaler Infekt	Ja	1	1	342	342	36,0 %
	Nein	0	0	609	609	64,0 %
	Weiß nicht	9	-	40	-	-
Muskel-/ Gliederschmerzen	Ja	1	1	412	412	43,0 %
	Nein	0	0	547	547	57,0 %
	Weiß nicht	9	-	29	-	-
Fieber/ Schüttelfrost	Ja	1	1	136	136	14,2 %
	Nein	0	0	820	820	85,8 %
	Weiß nicht	9	-	28	-	-
<b>Symptome der letzten 5 Jahre ohne eindeutige Ursache</b>						
Myalgien	Ja		1		181	18,1 %
	Nein		0		821	81,9 %
Arthralgien	Ja		1		212	21,2 %
	Nein		0		790	78,8 %

Einflussgröße		Kategorie		Anzahl		Prozent - Neue Kategorie
				Original- Kategorie*	Neue Kategorie	
<b>Symptome der letzten 5 Jahre ohne eindeutige Ursache</b>						
Unklar erhöhte Leberwerte	Ja		1		33	3,3 %
	Nein		0		969	96,7 %
Hepatitis	Ja		1		8	0,8 %
	Nein		0		994	99,2 %
Pneumonie	Ja		1			
	Nein		0			
Augenentzündung	Ja		1		76	7,6 %
	Nein		0		926	92,4 %
Lymphadenopathie	Ja		1			
	Nein		0			
Nierenversagen	Ja		1		7	0,7 %
	Nein		0		995	99,3 %
Sklerenikterus	Ja		1		12	1,2 %
	Nein		0		990	98,8 %
Dunkelfärbung des Urins	Ja		1		25	2,5 %
	Nein		0		977	97,5 %
<b>Leptospirose- typische Symptome<sup>1</sup></b>	Ja		1		613	61,2 %
	Nein		0		389	38,8 %
<b>Leptospirose in Vorgeschichte</b>	Ja		1		0	0%
	Nein		0		1002	100%

## 2 Auf Grundlage des Fragebogens neu erstellte Kategorien

Die in Kapitel 1 in den Tabellen A1.1-6 mit einer hochgestellten 1 gekennzeichneten Kategorien wurden von uns neu erstellt, indem Fragen aus dem Fragebogen (vgl. Anhang, Kapitel „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“) zusammengefasst wurden. Sie werden in Tabelle A2 näher erläutert.

**Tabelle A2:** Auf Basis des Fragebogens von uns neu erstellte Kategorien

Neu erstellte Kategorie		Bedingung (Antwort im Fragebogen zum Untersuchungszeitpunkt)
Beruf in freier Natur	1	Proband war in den vergangenen 5 Jahren haupt- oder nebenberuflich in folgenden Berufen tätig: Landwirt, Gärtner, Förster, Tierarzt, Müllarbeiter, Jäger, Schäfer, und/ oder anderer Beruf in freier Natur
	0	Proband war in den vergangenen 5 Jahren <b>nicht</b> haupt- oder nebenberuflich in folgenden Berufen tätig: Landwirt, Gärtner, Förster, Tierarzt, Müllarbeiter, Jäger, Schäfer, und/ oder anderer Beruf in freier Natur
Tierkontakt	1	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit folgenden Tieren <b>häufig oder gelegentlich</b> direkten Kontakt: Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd, Geflügel, Hund, Katze, Hase, Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Zier-/Singvogel, Maus, Ratte, und/ oder andere Tiere
	0	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit oben genannten Tieren <b>selten oder nie</b> direkten Kontakt: Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd, Geflügel, Hund, Katze, Hase, Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Zier-/Singvogel, Maus, Ratte, und/ oder andere Tiere
Nutztierkontakt	1	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit folgenden Tieren <b>häufig oder gelegentlich</b> direkten Kontakt: Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd und/ oder Geflügel
	0	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit oben genannten Tieren <b>selten oder nie</b> direkten Kontakt: Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd und/ oder Geflügel
Haustierkontakt	1	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit folgenden Tieren <b>häufig oder gelegentlich</b> direkten Kontakt: Hund, Katze, Hase, Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Zier-/ Singvogel, Maus und/ oder Ratte
	0	Proband hatte in den vergangenen 5 Jahren mit oben genannten Tieren <b>selten oder nie</b> direkten Kontakt: Hund, Katze, Hase, Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Zier-/ Singvogel, Maus und/ oder Ratte

Neu erstellte Kategorie		Bedingung (Antwort im Fragebogen zum Untersuchungszeitpunkt)
Wassersport	1	Proband betreibt <b>häufig oder gelegentlich</b> folgende Wassersportarten in Binnengewässern: Angeln, Kanu/ Kajak/ Rudern, Segeln, Surfen/ Kiten, Tauchen und/ oder anderer Wassersport
	0	Proband betreibt <b>selten oder nie</b> folgende Wassersportarten in Binnengewässern: Angeln, Kanu/ Kajak/ Rudern, Segeln, Surfen/ Kiten, Tauchen und/ oder anderer Wassersport
Wassersport und/ oder Baden	1	Proband betreibt <b>häufig oder gelegentlich</b> folgende Wassersportarten in Binnengewässern: Angeln, Kanu/ Kajak/ Rudern, Segeln, Surfen/ Kiten, Tauchen, anderer Wassersport und/ oder Baden
	0	Proband betreibt <b>selten oder nie</b> folgende Wassersportarten in Binnengewässern: Angeln, Kanu/ Kajak/ Rudern, Segeln, Surfen/ Kiten, Tauchen, anderer Wassersport und/ oder Baden
Zecken- und/ oder Insektenstiche	1	Proband ist <b>häufig oder gelegentlich</b> von Insektenstichen und/ oder Zeckenstichen betroffen
	0	Proband ist <b>selten oder nie</b> von Insektenstichen und/ oder Zeckenstichen betroffen
Verzehr zusammengefasst	1	Proband verzehrt <b>häufig oder gelegentlich</b> Hase/ Kaninchen, Wildschwein und/ oder Innereien
	0	Proband verzehrt <b>selten oder nie</b> Hase/ Kaninchen, Wildschwein und/ oder Innereien
Leptospirose-typische Symptome	1	Proband hatte in den letzten 3 Monaten Grippe/ grippaler Infekt, Muskel-/ Gliederschmerzen und/ oder Fieber/ Schüttelfrost und/ oder in den letzten 5 Jahren ohne eindeutige Ursache Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, unklare Erhöhung der Leberwerte, Leberentzündung, Augenentzündung, Nierenversagen, Gelbfärbung der Augen und/ oder Dunkelfärbung des Urins
	0	Proband gibt <b>keine</b> der oben genannten <b>Symptome</b> an

### 3 Häufigkeitsverteilung der erfassten Daten

#### Altersverteilung der Leptospiren-IgG-positiven Probanden

**Tabelle A3:** Im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasste Probanden mit positiven Leptospiren-IgG-Serumwerten nach Alter. IgG = Immunglobulin G.

<b>Alter in Jahren</b>	<b>Probanden mit positivem Leptospiren-IgG-Serumwert</b>	<b>Alle erfassten Probanden</b>	<b>Anteil Probanden mit positivem Leptospiren-IgG-Serumwert</b>
0-16	0	0	-
17-19	0	24	0 %
20-24	1	46	2 %
25-29	3	54	5,6 %
30-39	9	156	5,8 %
40-49	13	325	4,0 %
50-59	11	265	4,2 %
60-69	5	137	3,6 %
70+	0	0	-
<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>1007</b>	<b>4,2 %</b>

## 4 Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für Deutschland

### Geschlechtsverteilung der gemeldeten Fälle Deutschlands

**Tabelle A4.1:** In Deutschland von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Geschlecht und Meldejahr (Robert-Koch-Institut, 2014).

Jahr	Männlich		Weiblich		Gesamt
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
2001	33	67 %	16	33 %	49
2002	48	83 %	10	17 %	58
2003	29	78 %	8	22 %	37
2004	44	76 %	14	24 %	58
2005	45	78 %	13	22 %	58
2006	36	78 %	10	22 %	46
2007	116	70 %	50	30 %	166
2008*	43	65 %	22	33 %	66
2009	64	70 %	28	30 %	92
2010	60	86 %	10	14 %	70
2011	38	75 %	13	25 %	51
2012	55	65 %	30	35 %	85
2013	58	73 %	22	27 %	80
2014	69	70 %	29	30 %	98
2001-2014	738	73 %	275	27 %	1014

\*im Jahr 2008 konnte das Geschlecht einer Person nicht ermittelt werden.

## Altersverteilung der gemeldeten Fälle Deutschlands

**Tabelle A4.2:** In der Tabelle finden sich alle in Deutschland in den Jahren 2001 bis 2014 an das Robert Koch-Institut gemeldeten Fälle von Leptospirose, gruppiert nach dem Alter der Personen (Robert-Koch-Institut, 2014).

<b>Alter in Jahren</b>	<b>Gemeldete Fälle von 2001-2014 (Datenstand: 19.09.14)</b>
0-9	7
10-19	70
20-29	169
30-39	184
40-49	200
50-59	164
60-69	142
70+	78
<b>Gesamt</b>	<b>1014</b>

## 5 Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für Baden-Württemberg

### Geschlechtsverteilung der gemeldeten Fälle Baden-Württembergs

**Tabelle A5.1:** In Baden-Württemberg von 2001 bis 2014 gemeldete Leptospirose-Fälle nach Geschlecht und Meldejahr (Robert-Koch-Institut, 2014).

Jahr	Männlich		Weiblich		Gesamt
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
2001	5	83 %	1	17 %	6
2002	13	100 %	0	0 %	13
2003	8	89 %	1	11 %	9
2004	7	64 %	4	36 %	11
2005	8	67 %	4	33 %	12
2006	7	78 %	2	22 %	9
2007	23	85 %	4	15 %	27
2008*	10	77 %	2	15 %	13
2009	14	78 %	4	22 %	18
2010	12	92 %	1	8 %	13
2011	8	57 %	6	43 %	14
2012	9	75 %	3	25 %	12
2013	9	90 %	1	10 %	10
2014	5	56 %	4	44 %	9
2001-2014	138	78 %	37	21 %	176

\*im Jahr 2008 konnte das Geschlecht einer Person nicht ermittelt werden.

## Altersverteilung der gemeldeten Fälle Baden-Württembergs

**Tabelle A5.2:** In Baden-Württemberg von 2001 bis 2014 an das Robert Koch-Institut gemeldete Leptospirose-Fälle nach Alter (Robert-Koch-Institut, 2014).

<b>Alter in Jahren</b>	<b>Gemeldete Fälle von 2001-2014 (Datenstand: 19.09.14)</b>
0-9	0
10-19	10
20-29	23
30-39	41
40-49	35
50-59	29
60-69	23
70+	15
<b>Gesamt</b>	<b>176</b>

## 6 Daten vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

**Tabelle A6:** Leptospiren-IgG-Serumwerte von Personen mit Verdacht auf Leptospirose. Bestimmung der Leptospiren-IgG-Serumwerte mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Bewertung anhand folgender Einteilung: positiv (IgG-Wert  $\geq 100$  Einheiten/ml), fraglich positiv (86 Einheiten/ml  $\geq$  IgG-Wert  $< 100$  Einheiten/ml), negativ (IgG-Wert  $< 86$  Einheiten/ml). Zudem Bewertung mittels Microscopic Agglutination Test (MAT). Der MAT wird derzeit als Goldstandard für die Diagnose der Leptospirose angesehen (Limmathurotsakul *et al.*, 2012). IgG = Immunglobulin G. Sämtliche Daten stammen vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

Probennummer	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Bestimmung von Leptospiren-Immunglobulin G (IgG)		Microscopic Agglutination Test (MAT) auf Leptospiren: Ergebnis
	IgG-Serumwert in Einheiten/ ml	IgG-Ergebnis	
1	126	positiv	negativ
2	keine Daten	keine Daten	negativ
3	keine Daten	keine Daten	negativ
4	71	negativ	positiv
5	101	positiv	positiv
6	keine Daten	keine Daten	negativ
7	keine Daten	keine Daten	negativ
8	104	positiv	positiv
9	keine Daten	keine Daten	negativ
10	keine Daten	keine Daten	negativ
...	...	...	...
141	70	negativ	negativ
142	213	positiv	positiv
143	40	negativ	negativ
144	48	negativ	negativ
145	215	positiv	positiv
146	34	negativ	negativ
147	36	negativ	negativ
148	57	negativ	negativ
149	84	negativ	negativ
150	64	negativ	negativ
...	...	...	...
415	72	negativ	negativ
416	35	negativ	negativ
417	keine Daten	keine Daten	positiv
418	43	negativ	negativ
419	107	positiv	negativ
420	45	negativ	negativ
421	6	negativ	negativ
422	1	negativ	negativ
423	keine Daten	keine Daten	positiv

## 6.1 Referenzwerte für Definition „IgG-positiver Serumwert“

**Tabelle A6.1:** MAT-positive Leptospiren-IgG-Serumwerte von Personen mit Verdacht auf Leptospirose.

Im Microscopic Agglutination Test (MAT) auf Leptospiren positive IgG-Werte, aufsteigend geordnet.

Die Daten stammen vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

Logarithmiert wurde mit dem natürlichen Logarithmus. IgG = Immunglobulin G.

Bewertung der Leptospiren-IgG-Serumwerte anhand folgender Einteilung: positiv (IgG-Wert  $\geq 100$  Einheiten/ml), fraglich positiv ( $86 \text{ Einheiten/ml} \geq \text{IgG-Wert} < 100 \text{ Einheiten/ml}$ ), negativ (IgG-Wert  $< 86$  Einheiten/ml).

Probennummer	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Bestimmung von Leptospiren-Immunglobulin G (IgG)		
	IgG-Serumwert	logarithmierter IgG-Serumwert	IgG-Ergebnis
1	71	4,26	negativ
2	101	4,62	positiv
3	104	4,64	positiv
4	106	4,66	positiv
5	106	4,66	positiv
6	108	4,68	positiv
7	109	4,69	positiv
8	110	4,70	positiv
9	114	4,74	positiv
10	117	4,76	positiv
...	...	...	...
61	212	5,36	positiv
62	212	5,36	positiv
63	213	5,36	positiv
64	215	5,37	positiv
65	215	5,37	positiv
66	221	5,40	positiv
67	223	5,41	positiv
68	224	5,41	positiv
69	225	5,42	positiv
70	225	5,42	positiv
...	...	...	...
94	270	5,60	positiv
95	278	5,63	positiv
96	280	5,63	positiv
97	283	5,65	positiv
98	284	5,65	positiv
99	284	5,65	positiv
100	293	5,68	positiv
101	327	5,79	positiv
102	327	5,79	positiv
103	352	5,86	positiv

## 7 Relative Risiken, p-Werte und Bonferroni-Holm-Korrektur

**Tabelle A7:** Relatives Risiko für positive Leptospiren-IgG-Serumwerte, exaktes 95%-Konfidenzintervall und p-Wert sowie Beurteilung der Signifikanz des p-Wertes nach Bonferroni-Holm-Korrektur für einige für die Leptospirose relevanten Fragebogenfragen. Insgesamt wurden 86 p-Werte berechnet. Die Daten der insgesamt 1007 Probanden wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst.

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Rattenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	42 % (5/12)	3,8 % (37/964)	10,9	4,6; 20,1	<0,009 %	ja
„häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	50 % (5/10)	3,8 % (37/966)	13,1	5,7; 23,1	<0,009 %	ja
„häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	18 % (6/34)	3,8 % (36/942)	4,6	2,0; 9,6	0,1 %	nein
<b>Rinderkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	25 % (4/16)	3,9 % (38/963)	6,3	2,5; 13,8	0,2 %	nein
<b>Förster</b> „ja“ vs. „nein“	30 % (3/10)	4,0 % (38/939)	7,4	2,4; 16,3	0,5 %	nein
<b>Mäusekontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	23% (3/13)	4,0 % (39/963)	5,7	1,8; 13,4	1,1 %	nein
<b>Geflügelkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	12 % (5/42)	4,0 % (37/931)	3,0	1,2; 6,8	2,0 %	nein
<b>Rinderkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	13 % (4/32)	4,0 % (38/947)	3,1	1,2; 7,5	2,8 %	nein
<b>Geflügelkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	14 % (3/21)	4,1 % (39/952)	3,5	1,0; 9,0	3,5 %	nein
<b>Nutztierkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	9,4 % (6/64)	3,9 % (36/924)	2,4	1,0; 5,3	4,0 %	nein
<b>Meerschweinchenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	10 % (5/49)	4,0 % (37/927)	2,6	1,0; 5,8	4,2 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Nutztierkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	7,5 %	3,7 %	2,0	1,0; 3,9	4,9 %	nein
<b>Geflügelkontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	7,6 %	3,8 %	2,0	1,0; 3,9	5,1 %	nein
<b>Zecken-/ Insektenstich<sup>1</sup></b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	3,3 %	6,1 %	0,5	0,3; 1,0	5,1 %	nein
<b>Dunkler Urin</b> „ja“ vs. „nein“	12 %	4,0 %	3,0	0,9; 7,9	5,5 %	nein
<b>Wassersport in Binnengewässern</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	9 %	3,9 %	2,3	0,9; 5,3	6,7 %	nein
<b>Sklerenikterus</b> „ja“ vs. „nein“	17 %	4,0 %	4,1	0,9; 11,9	6,9 %	nein
<b>Katzenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5,7 %	3,3 %	1,7	0,9; 3,1	7,4 %	nein
<b>Mäusekontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	12 %	4,1 %	2,8	0,9; 7,4	8,4 %	nein
<b>Katzenkontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	6,1 %	3,6 %	1,7	0,9; 3,1	8,7 %	nein
<b>Nutztierkontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	5,6 %	3,4 %	1,7	0,9; 3,0	8,8 %	nein
<b>Leitungswasser</b> „≥ 2 Gläser pro Tag“ vs. „max. 1 Glas pro Tag“	6,1 %	3,6 %	1,7	0,9; 3,2	9,0 %	nein
<b>Surfen/ Kiten</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	33 %	4,1 %	8,0	0,5; 21,2	9,7 %	nein
<b>Eigener Garten</b> „ja“ vs. „nein“	3,6 %	6,0 %	0,6	0,3; 1,1	11,1 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Meerschweinchen-kontakt</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	9 %	4,1 %	2,2	0,7; 6,0	12,9 %	nein
<b>Tierkontakt<sup>1</sup></b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4,9 %	2,9 %	1,7	0,9; 3,4	14,9 %	nein
<b>Zeckenbiss (letzte 5 Jahre)</b> „≥ 2“ vs. „max. 1“	2,2 %	4,6 %	0,5	0,2; 1,2	15,3 %	nein
<b>Eigener Garten mit Laube</b> „ja“ vs. „nein“	5,3 %	3,3%	1,6	0,8; 3,1	15,8 %	nein
<b>Wassersport in Binnengewässern</b> „häufig“ vs. „gelegentlich, selten, nie“	10 %	4,1 %	2,3	0,5; 7,5	16,0 %	nein
<b>Landwirt</b> „ja“ vs. „nein“	8 %	4,1 %	2,0	0,6; 5,6	16,9 %	nein
<b>Haustierkontakt<sup>1</sup></b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4,9 %	3,0 %	1,6	0,8; 3,3	17,3 %	nein
<b>Sehen v. Mäusen/Ratten im Beruf</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	8 %	4,1 %	1,9	0,6; 5,2	20,5 %	nein
<b>Segeln</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	14 %	4,2 %	3,4	0,2; 13,1	20,7 %	nein
<b>Geschlecht</b> „weiblich“ vs. „männlich“	4,1 %	4,3 %	1,0	0,5; 1,8	>21 %	nein
<b>Nationalität</b> „nicht-deutsch“ vs. „deutsch“	7 %	4,1 %	1,7	0,5; 4,7	>21 %	nein
<b>Schulabschluss</b> „kein Abschluss, Hauptschule“ vs. „Realschule, Abitur“	4,1 %	4,4 %	0,9	0,5; 1,8	>21 %	nein
<b>Beruf in freier Natur<sup>1</sup></b> „ja“ vs. „nein“	5,1 %	4,1 %	1,2	0,6; 2,7	>21 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Müllarbeiter</b> „ja“ vs. „nein“	0 %	4,4 %	0	0,0; 5,7	>21 %	nein
<b>Entfernung Wohnung – Wald</b> „< 100m“ vs. „≥ 100m“	6 %	4,0 %	1,5	0,7; 3,4	>21 %	nein
<b>Stunden im Wald pro Woche</b> „> 2h“ vs. „≤ 2h“	4,1 %	4,2 %	1,0	0,5; 1,9	>21 %	nein
<b>Eigener Garten mit Teich</b> „ja“ vs. „nein“	3,0 %	4,4 %	0,7	0,3; 1,5	>21 %	nein
<b>Sehen v. Mäusen/Ratten im häuslichen Umfeld</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	6 %	4,1 %	1,4	0,5; 3,5	>21 %	nein
<b>Entfernung Haus – Gewässer</b> „< 100m“ vs. „kein Gewässer“	4,0 %	4,6 %	0,9	0,5; 1,6	>21 %	nein
<b>Entfernung Haus – Gewässer</b> „< 50m“ vs. „≥ 50m“	4,9 %	3,9 %	1,2	0,7; 2,3	>21 %	nein
<b>Holz gelagert in Nähe des Hauses?</b> „ja“ vs. „nein“	4,7 %	3,5 %	1,3	0,7; 2,5	>21 %	nein
<b>Rinderkontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	4,0 %	4,4 %	0,9	0,4; 2,0	>21 %	nein
<b>Schweinekontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	0 %	4,3 %	0	0,0; 7,3	>21 %	nein
<b>Schafkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	0 %	4,4 %	0	0,0; 3,3	>21 %	nein
<b>Ziegenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4 %	4,2 %	1,0	0,1; 5,0	>21 %	nein
<b>Pferdekontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5 %	4,2 %	1,2	0,4; 3,0	>21 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Hundekontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5,2 %	3,7 %	1,4	0,8; 2,6	>21 %	nein
<b>Katzenkontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	4,7 %	3,3 %	1,4	0,7; 2,9	>21 %	nein
<b>Hasenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	6 %	4,1 %	1,5	0,6; 3,5	>21 %	nein
<b>Kaninchenkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	3,7 %	4,4 %	0,8	0,3; 2,2	>21 %	nein
<b>Hamsterkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	3 %	4,4 %	0,7	0,0; 3,4	>21 %	nein
<b>Meerschweinchenkontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	5,4 %	4,2 %	1,3	0,6; 2,9	>21 %	nein
<b>Vogelkontakt</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	6 %	4,2 %	1,4	0,5; 3,6	>21 %	nein
<b>Mäusekontakt</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	4 %	4,4 %	0,8	0,2; 2,5	>21 %	nein
<b>Kontakt zu anderen Tieren</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5 %	4,6 %	1,0	0,2; 3,6	>21 %	nein
<b>Wassersport in Binnengewässern</b> „häufig, gelegentlich, selten“ vs. „nie“	4,3 %	4,2 %	1,0	0,5; 2,1	>21 %	nein
<b>Baden in Binnengewässern</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5,6 %	3,9 %	1,4	0,7; 2,9	>21 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Angeln</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	0 %	4,3 %	0	0,0; 6,9	>21 %	nein
<b>Kanu/ Kajak/ Rudern</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	6 %	4,2 %	1,5	0,1; 7,0	>21 %	nein
<b>Tauchen</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	11 %	4,1 %	2,7	0,2; 11,0	>21 %	nein
<b>And. Wassersport</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4 %	4,4 %	0,8	0,1; 4,1	>21 %	nein
<b>Wassersport, Baden in Binnengewässern<sup>1</sup></b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	5,3 %	4,0 %	1,3	0,6; 2,7	>21 %	nein
<b>Reisen in Tropen (letzte 5 Jahre)</b> „≥ 1-mal“ vs. „nie“	5,3 %	4,0 %	1,3	0,6; 2,7	>21 %	nein
<b>Reisen ans Mittelmeer (letzte 5 Jahre)</b> „≥ 1-mal“ vs. „nie“	3,8 %	5,2 %	0,7	0,4; 1,4	>21 %	nein
<b>Insektenstiche</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	3,6 %	5,2 %	0,7	0,4; 1,3	>21 %	nein
<b>Verzehr von Hase/ Kaninchen</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4,8 %	3,6 %	1,3	0,7; 2,5	>21 %	nein
<b>Verzehr von Wildschwein</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4,5 %	4,0 %	1,1	0,6; 2,0	>21 %	nein
<b>Verzehr von Innereien</b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	6 %	3,9 %	1,5	0,3; 5,0	>21 %	nein

Antwort auf die Expositionsfrage	Anteil Leptospiren-IgG-positive Probanden		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall des Relativen Risikos	p-Werte (aufsteigend geordnet)	Signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur
	Exponierte	Nicht-Exponierte				
<b>Verzehr von Wild/Innereien<sup>1</sup></b> „häufig, gelegentlich“ vs. „selten, nie“	4,6 %	3,5 %	1,3	0,7; 2,5	>21 %	nein
<b>Einzelwasserversorgung</b> „ja“ vs. „nein“	7 %	4,2 %	1,6	0,1; 7,4	>21 %	nein
Symptome der letzten 3 Monate...						
<b>...Grippe/ Grippaler Infekt</b> „ja“ vs. „nein“	4,4 %	4,3 %	1,0	0,6; 1,9	>21 %	nein
<b>...Muskel-/ Gliederschmerzen</b> „ja“ vs. „nein“	3,4 %	5,1 %	0,7	0,4; 1,2	>21 %	nein
<b>...Fieber/ Schüttelfrost</b> „ja“ vs. „nein“	4,4 %	4,3 %	1,0	0,5; 2,3	>21 %	nein
Symptome der letzten 5 Jahre ohne eindeutige Ursache...						
<b>...Muskelschmerzen</b> „ja“ vs. „nein“	3,9 %	4,3 %	0,9	0,4; 2,0	>21 %	nein
<b>...Gelenkschmerzen</b> „ja“ vs. „nein“	3,8 %	4,3 %	0,9	0,4; 1,8	>21 %	nein
<b>...Leberwerte unklar erhöht</b> „ja“ vs. „nein“	3 %	4,2 %	0,7	0,1; 3,7	>21 %	nein
<b>...Leberentzündung</b> „ja“ vs. „nein“	0 %	4,2 %	0	0,0; 8,0	>21 %	nein
<b>...Augenentzündung</b> „ja“ vs. „nein“	4 %	4,2 %	0,9	0,3; 2,7	>21 %	nein
<b>...Nierenversagen</b> „ja“ vs. „nein“	0 %	4,2 %	0	0,0; 9,0	>21 %	nein
<b>Leptospirosetypische Symptome<sup>1</sup></b> „ja“ vs. „nein“	3,9 %	4,6 %	0,8	0,5; 1,6	>21 %	nein

<sup>1</sup> von uns neu erstellte Kategorien (erläutert im Anhang im Kapitel 2: „Neu erstellte Kategorien“)

## 8 Datensatz der Studie

**Tabelle A8:** Die Tabelle repräsentiert den kompletten Datensatz der Studie, in welchem zu jedem Probanden das Ergebnis der Leptospiren-IgG-Antikörperbestimmung und die kodierten Antworten aller Fragebogenfragen erfasst sind. Insgesamt enthält der Datensatz die Daten von 1007 Probanden. Sämtliche Daten wurden im Rahmen der Q-Fieber-Studie erfasst.\*

IgG = Immunglobulin G.

Der zum Datensatz gehörige Fragebogen findet sich im Anhang, Kapitel „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“.

\*Ursprünglich wurden in der Studie 1061 Probanden erfasst. Sechs dieser Probanden füllten keinen Fragebogen aus, bei fünf weiteren wurde kein IgG-Wert bestimmt; von den restlichen 1050 Probanden hatten 43 fraglich positive IgG-Serumwerte. Diese sind alle nicht im Datensatz enthalten.

Proband	IgG-Serumwert	Bewertung IgG-Serumwert	...	Alter	Geschlecht	...	Landwirt	Gaertner	...	Leptospirose in Vorgeschichte
	Einheiten/ml	1: positiv 2: negativ	...	Jahre	1: männlich 2: weiblich	...	0: nein 1: ja	0: nein 1: ja	...	0: nein 1: ja
08BB0001	57,661	2	...	43	2	...	0	0	...	0
08BB0002	67,339	2	...	44	1	...	0	0	...	0
08BB0003	65,323	2	...	60	2	...	0	0	...	0
08BB0004	85,081	2	...	26	1	...	0	0	...	0
08BB0005	53,024	2	...	42	2	...	0	0	...	0
08BB0006	20,565	2	...	65	2	...	0	0	...	0
08BB0007	54,032	2	...	61	1	...	0	0	...	0
08BB0009	36,089	2	...	60	2	...	0	0	...	0
08BB0010	6,855	2	...	61	1	...	0	0	...	0
08BB0011	77,419	2	...	62	1	...			...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
08OW0046	101,06	1	...	53	1	...	1	0	...	0
08OW0047	67,138	2	...	24	1	...	0	0	...	0
08OW0048	26,855	2	...	52	1	...	1	1	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
08OW0159	46,099	2	...	29	2	...	0	0	...	0
08OW0160	26,773	2	...	62	2	...	0	0	...	0
08OW0161	36,525	2	...	45	1	...	0	0	...	0
08OW0162	52,128	2	...	20	2	...	0	0	...	0
08OW0163	34,929	2	...	31	1	...	0	0	...	0

## 9 Literaturverzeichnis des Anhangs

1. Limmathurotsakul, D., Turner, E.L., Wuthiekanun, V., Thaipadungpanit, J., Suputtamongkol, Y., Chierakul, W., Smythe, L.D., Day, N.P., Cooper, B., Peacock, S.J., 2012. Fool's gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clin Infect Dis* 55, 322-331.
2. Robert-Koch-Institut, 2014. SurvStat@RKI 2.0. URL: <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 19.09.2014.

## **10 Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen**

Die beiden folgenden Dokumente „Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen“ und „Studienplan Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen“ stammen von der Studie zur Epidemiologie des Q-Fiebers und anderer Zoonosen beim Menschen, welche von April 2008 bis Dezember 2009 vom Landesgesundheitsamt des Regierungspräsidiums Stuttgart durchgeführt wurde.

# Fragebogen Q-Fieber und andere Zoonosen

**ID-Nummer**

*Wird vom Gesundheitsamt ausgefüllt!*

## Wichtige Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens !

Bitte verwenden Sie **nur den Original-Fragebogen**, also kein Fotokopie desselben.

Bitte benutzen Sie einen **schwarzen Stift**. Bei Verwendung eines Filzstifts sollte sich kein Fleck auf einem Antwortfeld der darauffolgenden Seite befinden.

Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort durch **ein deutliches Kreuz** (bitte **nicht grau, sondern schwarz**):

Bitte nicht so:

Sondern so:

Bitte machen Sie Mehrfachmarkierungen nur bei den Fragen, bei denen dies ausdrücklich erwähnt ist.

Fehlerhafte Markierungen sollten vollständig entfernt werden (z. B. mit Tippex oder Korrektur-Roller) – das Kästchen darf dabei ruhig mitentfernt werden.

**Bitte bringen Sie den Fragebogen zur Untersuchung mit!**

Angaben zur Person	
1.	<b>Wann sind Sie geboren?</b> Geburtsjahr    19  __ __     Geburtsmonat  __ __
2.	<b>Bitte geben Sie die Postleitzahl Ihres Wohnortes an</b>  __ __ __ __ __ __
3.	<b>Bitte geben Sie das Autokennzeichen Ihres Landkreises/Stadtkreises an</b> <input type="checkbox"/> BB <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> FDS <input type="checkbox"/> GP <input type="checkbox"/> HD <input type="checkbox"/> HDH <input type="checkbox"/> KA <input type="checkbox"/> KN <input type="checkbox"/> LB <input type="checkbox"/> SIG
4.	<b>Welches Geschlecht haben Sie?</b> <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
5.	<b>Welche Nationalität haben Sie? &lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</b> <input type="checkbox"/> Deutsch <input type="checkbox"/> Türkisch <input type="checkbox"/> Italienisch <input type="checkbox"/> Serbisch u. Montenegrinisch <input type="checkbox"/> andere    Welche andere Nationalität? _____
6.	<b>Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?</b> <input type="checkbox"/> noch in der Schule <input type="checkbox"/> keinen Schulabschluss <input type="checkbox"/> Volksschule/Hauptschule <input type="checkbox"/> Mittlere Reife/Realschule <input type="checkbox"/> Abitur/Fachhochschulreife

Angaben zu Beruf und Tätigkeiten im Freien bzw. in der Natur	
7.	<p><b>Sind Sie in den vergangenen 5 Jahren haupt- oder nebenberuflich tätig gewesen, als</b></p> <p>Landwirt? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein <b>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</b></p> <p>Gärtner bzw. im Gartenbau? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Förster/Forstbediensteter? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Tierarzt? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Arbeiter in der Abfallwirtschaft? (z.B. Müllentsorgung, Kanal/ Abwasser, Schrott) <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Jäger? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Schäfer? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>In einem anderen Beruf bei dem Sie sich in der freien Natur aufhalten? <input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Bitte Beruf angeben _____</p>
8.	<p><b>Wie häufig sehen Sie im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit Mäuse oder Ratten?</b></p> <p><input type="checkbox"/> häufig (z.B. mehrmals wöchentlich)      <input type="checkbox"/> gelegentlich (mehrmals monatlich)      <input type="checkbox"/> selten höchstens 1-mal/Monat      <input type="checkbox"/> nie</p>
9.	<p><b>Wie weit ist die Wohnung/das Haus in dem Sie leben von einem Wald entfernt?</b></p> <p><input type="checkbox"/> weniger als 50 m      <input type="checkbox"/> 50-100 m      <input type="checkbox"/> 100-500 m      <input type="checkbox"/> mehr als 500 m</p>
10.	<p><b>Wie häufig halten Sie sich im Wald auf (z. B. beim Sport, in Freizeit oder Beruf) ?</b></p> <p>Mehr als 10 Stunden pro Woche      &gt; 5-10 Stunden pro Woche      &gt; 2-5 Stunden pro Woche      1-2 Stunden pro Woche      weniger als 1 Stunde pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
11.	<p><b>Haben Sie in den vergangenen 5 Jahren einen eigenen Garten gehabt?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p> <p><b>Wenn ja,</b></p> <p><b>gab/gibt es in diesem Garten ein Gartenhäuschen oder eine Laube?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p> <p><b>gab/gibt es in diesem Garten einen Gartenteich, Bach, Fluss, See oder Tümpel?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p>
12.	<p><b>Wie häufig sehen Sie in Ihrem häuslichen Umfeld (Haus, Garage, Garten) Mäuse oder Ratten?</b></p> <p><input type="checkbox"/> häufig (z.B. mehrmals wöchentlich)      <input type="checkbox"/> gelegentlich (mehrmals monatlich)      <input type="checkbox"/> selten höchstens 1-mal/Monat      <input type="checkbox"/> nie</p>
13.	<p><b>Wie weit ist die Wohnung/das Haus in dem Sie leben von einem Gewässer (Gartenteich, Bach, Fluss, See, Tümpel) entfernt?</b></p> <p><input type="checkbox"/> weniger als 50 m      <input type="checkbox"/> 50-100 m      <input type="checkbox"/> Es gibt kein Gewässer in der näheren Umgebung</p>
14.	<p><b>Lagern Sie in der Umgebung Ihres Hauses oder im Garten Holz?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja      <input type="checkbox"/> nein      <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>

Angaben zur Tierhaltung					
15.	Wie häufig haben Sie in den vergangenen 5 Jahren mit folgenden Tieren direkten Kontakt (berühren, pflegen versorgen) gehabt? <Mehrere Antworten möglich>				
		<b>häufig</b> (mehrmals / Woche)	<b>gelegentlich</b> (mehrmals / Monat)	<b>selten</b> (höchstens 1x / Monat)	<b>nie</b>
	Rind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Schwein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Schaf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ziege?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pferd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Geflügel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Katze?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hase?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kaninchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hamster?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Meerschweinchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zier-/Singvogel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Maus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ratte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Andere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bitte angeben: _____					
16.	Haben Sie in den vergangenen 5 Jahren in Sichtweite eines Stalls oder einer Weide mit Schafen oder Ziegen gelebt?				
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
Angaben zum Freizeitverhalten und Reisen					
17.	Wie häufig gehen Sie in Binnengewässern (z.B. Baggersee, Fluss) zum Schwimmen/ Baden?				
	<b>häufig in der Saison</b> (z.B. wöchentlich)	<b>gelegentlich in der Saison</b> (mehrmals /Monat)	<b>selten</b> (höchstens 1x /Monat)	<b>nie</b>	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
18.	Wie häufig betreiben Sie die folgenden Wassersportarten in Binnengewässern (z.B. Baggersee, Fluss)? <Mehrere Antworten möglich>				
		<b>häufig in der Saison</b> (z.B. wöchentlich)	<b>gelegentlich in der Saison</b> (mehrmals /Monat)	<b>selten</b> (höchstens 1x /Monat)	<b>nie</b>
	Angeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kanu/ Kajak/ Rudern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Segeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Surfen/ Kiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tauchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bitte angeben: _____					

19.	<b>Wie häufig sind Sie in den vergangenen 5 Jahren in tropische Länder gereist? (z.B. Asien, Dominikanische Republik, Kenia, Brasilien)</b> <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> 1- bis 2-mal <input type="checkbox"/> 3- bis 5-mal <input type="checkbox"/> mehr als 5-mal
20.	<b>Wie häufig sind Sie in den vergangenen 5 Jahren in Mittelmeerländer gereist?</b> <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> 1- bis 2-mal <input type="checkbox"/> 3- bis 5-mal <input type="checkbox"/> mehr als 5-mal
21.	<b>Sind Sie in den vergangenen 5 Jahren gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (Hirnhautentzündung/FSME) geimpft worden?</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <b>Wenn ja, haben Sie den vollen Impfschutz (Grundimmunisierung mit 3 Impfungen bzw. Auffrischimpfung)</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, nur Teilimpfung <input type="checkbox"/> weiß nicht
22.	<b>Sind Sie in den letzten 10 Jahren gegen Gelbfieber geimpft worden?</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
23.	<b>Wie sehr sind Sie üblicherweise von Insektenstichen betroffen?</b> <input type="checkbox"/> häufig in der Saison <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie
24.	<b>Wie viele Zeckenstiche hatten Sie in den vergangenen 5 Jahren?</b> <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> > 10 <input type="checkbox"/> weiß nicht
<b>Angaben zu Nahrungsmitteln</b>	
25.	<b>Trinken Sie Rohmilch (nicht erhitze Milch z. B. direkt vom Bauern)?</b> <input type="checkbox"/> mehrmals / Woche <input type="checkbox"/> etwa 1x /Woche <input type="checkbox"/> mehrmals / Monat <input type="checkbox"/> 1x /Monat oder seltener <input type="checkbox"/> nie
26.	<b>Essen Sie Rohmilchkäse (z. B. franz. Camembert oder Brie, Langres, Roquefort, Gorgonzola)?</b> <input type="checkbox"/> mehrmals / Woche <input type="checkbox"/> etwa 1x / Woche <input type="checkbox"/> mehrmals / Monat <input type="checkbox"/> 1x /Monat oder seltener <input type="checkbox"/> nie
27.	<b>Essen Sie Hase oder Kaninchen (Wild- oder Stalltiere)?</b> <input type="checkbox"/> häufig in der Saison (z. B. wöchentlich) <input type="checkbox"/> mehrmals / Monat <input type="checkbox"/> 1x /Monat oder seltener <input type="checkbox"/> nie
28.	<b>Essen Sie Wildschwein?</b> <input type="checkbox"/> häufig in der Saison (z. B. wöchentlich) <input type="checkbox"/> mehrmals / Monat <input type="checkbox"/> 1x /Monat oder seltener <input type="checkbox"/> nie
29.	<b>Essen Sie Innereien (z. B. Niere, Leber)?</b> <input type="checkbox"/> mehrmals / Woche <input type="checkbox"/> etwa 1x / Woche <input type="checkbox"/> mehrmals / Monat <input type="checkbox"/> 1x /Monat oder seltener <input type="checkbox"/> nie
30.	<b>Wie viele Gläser Leitungswasser trinken Sie pro Tag (im Durchschnitt)?</b> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 4-5 <input type="checkbox"/> > 5 Gläser
31.	<b>Erfolgt die Trinkwasserversorgung ihres Haushaltes durch einen hauseigenen Brunnen (Einzelwasserversorgung)?</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht

Angaben zur Krankengeschichte	
32.	<p><b>Hatten Sie in den letzten 3 Monaten:</b> <span style="float: right;"><i>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</i></span></p> <p>Grippe/grippaler Infekt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p>Muskel-/Gliederschmerzen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p>Fieber/Schüttelfrost? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p>Durchfall? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht (Unter Durchfall verstehen wir mindestens 3 unförmige Stuhlgänge pro Tag)</p>
33.	<p><b>Leiden oder litten Sie in den letzten 12 Monaten unter einer chronischen Darm-/ Magenerkrankung (z.B. Durchfall, Blähungen, Magen-Darm-Krämpfe) die <u>nicht</u> durch eine bekannte Erkrankung (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizdarm-Syndrom, Tumor) verursacht sind ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
34.	<p><b>Leiden oder litten Sie in den letzten 5 Jahren an folgenden Krankheitserscheinungen, die im Rahmen einer <u>akuten Erkrankung ohne eindeutige Ursache</u> / aufgetreten sind?</b> <span style="float: right;"><i>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</i></span></p> <p><input type="checkbox"/> Muskelschmerzen <input type="checkbox"/> Gelenkschmerzen <input type="checkbox"/> unklare Erhöhung der Leberwerte</p> <p><input type="checkbox"/> Leberentzündung <input type="checkbox"/> Lungenentzündung <input type="checkbox"/> Entzündung der Herzklappen</p> <p><input type="checkbox"/> Augenentzündung <input type="checkbox"/> Hautgeschwüre <input type="checkbox"/> Schwellung von Lymphdrüsen /Knoten</p> <p><input type="checkbox"/> Nierenversagen <input type="checkbox"/> Gelbfärbung der Augen <input type="checkbox"/> Dunkelfärbung des Urins</p> <p><input type="checkbox"/> Hirnhautentzündung <input type="checkbox"/> Gelbfärbung der Augen <input type="checkbox"/> Dunkelfärbung des Urins</p> <p><input type="checkbox"/> keine dieser Erkrankungen</p>
35.	<p><b>Wurde bei Ihnen schon einmal eine der folgenden Erkrankungen festgestellt?</b> <i>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</i></p> <p><input type="checkbox"/> Leptospirose <input type="checkbox"/> Q Fieber <input type="checkbox"/> Hepatitis E <input type="checkbox"/> (Lyme-)Borreliose <input type="checkbox"/> Brucellose</p> <p><input type="checkbox"/> Brucellose <input type="checkbox"/> Trichinellose <input type="checkbox"/> Yersiniose <input type="checkbox"/> FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis, Hirnhautentzündung)</p> <p><input type="checkbox"/> Heuschnupfen <input type="checkbox"/> keine dieser Erkrankungen <span style="float: right;">◆</span></p>
36.	<p><b>Haben Sie innerhalb der letzten 12 Monate Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase gehabt <u>ohne</u> erkältet zu sein?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><b>Wenn ja, hatten Sie in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden juckende, tränende Augen?</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><b>In welchem der vergangenen 12 Monate traten diese Nasenbeschwerden auf?</b> <i>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</i></p> <p><b>JAN FEB MÄR APR MAI JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ</b></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Traten diese Nasenbeschwerden auf bei Kontakt mit:</b> <i>&lt;Mehrere Antworten möglich&gt;</i></p> <p>Tieren? <input type="checkbox"/> Gras, Blumen? <input type="checkbox"/> Hausstaub? <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/></p>

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!  
Bitte bringen Sie den ausgefüllten Fragebogen mit zur Untersuchung**

**Studienplan**  
**Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen**

13.03.2008

**1 Grunddaten der Studie**

**1.1 Titel**

Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen

**1.2 Ärztlicher Leiter der Studie**

Dr. med. Günter Schmolz, Leiter des Landesgesundheitsamtes, Abteilung 9 des  
Regierungspräsidiums Stuttgart

**Projektleitung**

Dr.rer.nat. Christiane Wagner-Wiening, Landesgesundheitsamt  
Stefan Brockmann, Arzt, Landesgesundheitsamt

**Leiter der klinischen Prüfung**

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Kimmig, Arzt, Landesgesundheitsamt

**Weitere an der Studie Beteiligte**

Dr. Isolde Piechotowski, MPH, Landesgesundheitsamt  
Dr. Thomas Gabrio, Landesgesundheitsamt  
Ärztliche Mitarbeiter verschiedener Gesundheitsämter

**Biometriker**

Dr. Iris Zöllner, Landesgesundheitsamt

**Sponsor**

Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF (Förderkennzeichen: 01KI0733)

**Monitor**

keiner

## 2 Zusammenfassung

### ➤ **Hauptziel der Studie:**

Ziel des Vorhabens ist es, anhand von Seroprävalenzstudien in Bevölkerungskollektiven die Relevanz humaner Q-Fieberinfektionen für die Bevölkerung Baden-Württembergs zu bewerten. Anhand von Seroprävalenzstudien sollen Daten bezüglich der Häufigkeit und der geographischen Verteilung des menschlichen Q-Fiebers gewonnen werden. Dazu werden in Zusammenarbeit mit Gesundheitsämtern randomisierte Bevölkerungskollektive (Zielgröße 1.500 Personen) aus Regionen mit vermutetem hohem Expositionsrisiko (vorangegangene Q-Fiebermeldungen, Schafvorkommen, bisher bekannte Seroprävalenzen) mit Regionen mit vermutetem geringen Expositionsrisiko *Coxiella burnetii*-Antikörper untersucht. Darüber hinaus werden besonders exponierte Berufsgruppen (z.B. Tierärzte, Schäfer) in die Untersuchungen mit einbezogen.

### ➤ **Nebenziele der Studie:**

- Ermittlung der Risikofaktoren für eine Q-Fieberinfektion
- Ermittlung und diagnostische Abklärung chronischer Q-Fieberinfektionen
- Molekulare Typisierung gewonnener Isolate
- Ermittlung der Seroprävalenz weiterer Zoonosen (z.B. Hantaviren, *Francisella tularensis*, *Leptospiren*)
- Ermittlung der Sensibilisierung gegenüber Ambrosia, eines aus Amerika eingeschleppten Neophyten mit hohem allergenen Potenzial

### ➤ **Studiendesign:**

Querschnittsstudie an ca. 1.500 Personen in Baden-Württemberg und weiteren Bundesländern (Alter 18 – 65 Jahre). Untersuchungsgebiete sind Gemeinden mit vermutet hoher Exposition und vermutet niedriger Exposition gegenüber *Coxiella burnetii*. Die Stichproben werden nach Zufallskriterien aus den Einwohnermeldedateien gezogen. Probanden aus den exponierten Berufsgruppen werden über Berufsverbände und Interessengemeinschaften angesprochen.

### ➤ **Bestandteile der Untersuchung:**

- Befragung zu wichtigen möglichen Einflussfaktoren auf die untersuchten Erkrankungen mittels standardisiertem Fragebogen.
- Blutprobenahme
- Laboranalysen

### **3 Inhaltsverzeichnis**

<b>4</b>	<b>Projektbeschreibung</b>	<b>4</b>
4.1	Einleitung/wissenschaftliche Grundlagen	4
4.2	Ziele der Studie	5
4.2.1	Zielkriterien	5
<b>5</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>6</b>
5.1	Studientyp	6
5.2	Studienpopulation	6
5.3	Einschlusskriterien	6
5.4	Ausschlusskriterien	6
5.5	Begründung des Stichprobenumfangs	6
5.6	Randomisierungsverfahren	6
<b>6</b>	<b>Studienablauf</b>	<b>7</b>
6.1	Ort und Zeit der Erhebung	7
6.2	Organisation der Datenerhebung	7
6.3	Probenahme	7
6.4	Messinstrumente	7
6.5	Beschreibung von Risiken	7
6.6	Begleittherapie	8
6.7	Sicherheitslabor	8
6.8	Abbruchkriterien	8
6.8.1	Abbruchkriterien individuell	8
6.8.2	Abbruchkriterien für die gesamte Studie	8
<b>7</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>8</b>
7.1	Ziele der Auswertung	8
7.2	Statistische Methoden	8
<b>8</b>	<b>Rechtliche und ethische Aspekte</b>	<b>8</b>
8.1	Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung	8
8.2	Ethikkommission	8
8.3	Datenschutz	9
8.4	Einblick in Originalunterlagen/Monitoring	9
8.5	Probandenaufklärung	9
8.6	Einverständniserklärung	9

## 4 Projektbeschreibung

### 4.1 Einleitung/Wissenschaftliche Grundlagen

Q-Fieber ist eine Zoonose mit weltweiter Verbreitung. Das Q-Fieber (Query-Fieber) wird durch *Coxiella burnetii*, ein gramnegatives Bakterium (systematisch neuerdings zu den Legionellen gestellt), übertragen und ist primär eine Erkrankung der Schafe, Ziegen und Rinder (Babudieri, 1953; Aitken, 1987). Die Tiere infizieren sich durch Stiche infizierter Zecken. Die aerogene Übertragung als maßgeblicher Infektionsweg zwischen Tieren wird vermutet, ist aber noch nicht nachgewiesen (Maurin, 1999). Die Übertragung des Erregers auf den Menschen hingegen findet meist auf aerogenem Weg statt, durch Inhalation infektiösen Staubes. Infizierte Tiere scheiden die Coxiellen mit Geburtsprodukten aus, oder tragen infizierten Zeckenkot in ihrem Fell.

*Coxiella burnetii* lebt intrazellulär und tritt in 2 Formen auf, größere vegetative Formen und kleine, sehr resistente, sporenähnliche Formen (scv - small-cell variant). Die vegetativen Coxiellen weisen keine spezielle Widerstandsfähigkeit auf. Sie überleben nur kurze Zeit in der Umwelt und sind durch Desinfektionsmittel leicht zu inaktivieren. Die sporenartigen Körperchen dagegen sind für die hohe Widerstandsfähigkeit von *Coxiella burnetii* verantwortlich und gelten als extrem infektiös (Schliesser, 1991).

Akutes Q-Fieber beim Menschen wird häufig nicht diagnostiziert. Nur schätzungsweise 30-40% der Infizierten entwickeln eine grippeartige Erkrankung (Tissot-Dupont, 1992), die durch Hepatitis, Pneumonie oder Myoperikarditis einen komplizierten Verlauf nehmen kann. Schwangere mit akutem Q-Fieber haben ein sehr hohes Abortrisiko (Raoult, 2002) und ein hohes Risiko für eine Chronifizierung der Erkrankung nach der Schwangerschaft. Infizierte können noch Jahre nach der initialen Infektion ein chronisches Q-Fieber entwickeln. Man geht davon aus, dass 1% aller Patienten mit akuter Infektion ein chronisches Q-Fieber entwickeln. Neben Schwangeren sind davon vor allem Patienten mit Immunsuppression und Herzklappenschäden betroffen. Die chronische Erkrankung manifestiert sich meist als Endokarditis (Edlinger, 1987; Maurin, 1999; Fenollar, 2001).

Die Diagnose des Q-Fiebers erfolgt in der Regel serologisch. Akutes Q-Fieber wird durch Phase 2-IgM und nachfolgend Phase 2-IgG Antikörper diagnostiziert. Chronisches Q-Fieber ist durch hohe Phase 1-IgG und Phase 2-IgG charakterisiert. Als Bestätigungstest wird üblicherweise ein indirekter Immunfluoreszenz-Antikörpertest, der als Goldstandard gilt, verwendet. Anzucht und Genotypisierung von *C. burnetii* bei menschlichen Erkrankungen wird bisher kaum durchgeführt. Daher sind Daten zur molekularen Epidemiologie, zirkulierenden Stämmen und Virulenzfaktoren nur spärlich vorhanden.

Die Therapie der Wahl bei Q-Fieber ist eine 2-3 wöchige antibiotische Therapie mit Doxycyclin. Vor allem unter Langzeittherapie bei Endokarditis besteht die Möglichkeit der Resistenzbildung. Ein erster Bericht über ein Doxycyclin-resistentes Isolat wurde kürzlich publiziert (Rolain, 2005).

Q-Fieber Erkrankungen beim Menschen werden in Deutschland seit den 1940er Jahren berichtet. Seither gilt Q-Fieber als endemisch in Deutschland. In den letzten Jahren gab es einige sehr große Ausbrüche mit hunderten Infizierten (LGA 1996, Reintjes 2000, Porten 2006, Gilsdorf 2007). Q Fieber ist heute nach dem Infektionsschutzgesetz eine meldepflichtige Erkrankung. In den Jahren 2001 bis 2007 kamen bundesweit zwischen 106 and 446 Fälle zur Meldung. Etwa die Hälfte der gemeldeten Fälle steht im Zusammenhang mit Ausbrüchen. Die jährliche Inzidenz zwischen 1979 und 1999 in Deutschland betrug 0,11:100.000 (Hellenbrand, 2001), und ist in Süddeutschland generell höher als im übrigen Deutschland.

Die durchschnittliche Inzidenz des Q Fiebers in Baden-Württemberg lag in den letzten Jahren bei 0,5:100.000. Dabei kamen in nur 6 der 38 Stadt-und Landkreise ca. 75% der Fälle zur Meldung.

Erste Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Seroprävalenzstudie an 2.447 Personen zeigt eine Antikörper-Seroprävalenz (P2 IgG) von 7,4% in einem Landkreis der in den vergangenen Jahren keinen einzigen gemeldeten Fall an Q-Fieber aufwies (Frangoulidis und Brockmann, 2007). In Landkreisen Baden-Württembergs in denen zahlreiche Q-Fieber Fälle gemeldet werden und wo regelmäßig Häufungen vorkommen, konnte an kleineren Kollektiven eine Antikörper-Seroprävalenz von bis zu 40% nachgewiesen werden (LGA, nicht publiziert).

## 4.2 Ziele der Studie

### Hauptziel:

Ziel des Vorhabens ist es, anhand von Seroprävalenzstudien in Bevölkerungskollektiven die Relevanz humaner Q-Fieberinfektionen für die Bevölkerung zu bewerten. Anhand von Seroprävalenzstudien sollen Daten bezüglich der Häufigkeit und der geographischen Verteilung des menschlichen Q-Fiebers gewonnen werden. Dazu werden in Zusammenarbeit mit Gesundheitsämtern randomisierte Bevölkerungskollektive (Zielgröße 1.500) aus Regionen mit vermutetem hohem Expositionsrisiko (vorangegangene Q-Fiebermeldungen, Schafvorkommen, bisher bekannte Seroprävalenzen) und Regionen mit vermutetem geringen Expositionsrisiko *Coxiella burnetii*-Antikörper untersucht. Darüber hinaus werden besonders exponierte Berufsgruppen (z.B. Tierärzte, Schäfer) in die Untersuchungen mit einbezogen.

### Nebenziele:

- Ermittlung der Risikofaktoren für eine Q-Fieberinfektion
- Ermittlung und diagnostische Abklärung chronischer Q-Fieberinfektionen
- Molekulare Typisierung gewonnener Isolate
- Ermittlung der Seroprävalenz weiterer Zoonosen (z.B. Hantaviren, *Francisella tularensis*, *Leptospiren*)
- Ermittlung der Sensibilisierung gegenüber Ambrosia, eines aus Amerika eingeschleppten Neophyten mit hohem allergenen Potenzial

### 4.2.1 Zielkriterien

Zielgrößen der Studie sind:

- Antikörpertiter gegen Q-Fieber (Q-Fieber Phase 2 IgG und IgM, Q-Fieber Phase 1 IgG und IgM, Q-Fieber Phase 1 IgA.)
- Coxiellen-DNA-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion
- Gewinnung von Patientenisolaten aus Zellkultur und weitere Charakterisierung der Isolate durch molekulare Typisierung
- Antikörpertiter gegen andere Zoonoseerreger
- Antikörpertiter gegen Ambrosia bei Personen, die im Screening auf Inhalationsallergene (SX1, Pharmacia) positiv sind

Als Einflussgrößen und mögliche Störgrößen werden über standardisiertes Interview erfasst:

- Angaben zum Probanden (Geschlecht, Nationalität, Familienstand, berufliche Tätigkeiten mit Tierkontakt und Aufenthalt in Freien)
- Freizeitverhalten und Reisen

- Krankengeschichte (Herz-/Kreislaufkrankungen, Lebererkrankungen Nierenerkrankungen, Allergie, Grippale Infekte)
- Essverhalten (Verzehrgewohnheiten bestimmter Nahrungsmittel wie Rohmilch)
- Andere potenzielle Risikofaktoren

## 5 Studiendesign

### 5.1 Studientyp

Die Studie wird als bevölkerungsbezogene Querschnittsstudie durchgeführt.

### 5.2 Studienpopulation

Untersuchungskollektiv sind ca. 1.500 Personen aus Baden-Württemberg und anderen Bundesländern (Alter 18 bis 65 Jahre). Untersuchungsgebiete sind Gemeinden mit vermutet hoher, mittlerer und niedriger Exposition gegenüber *Coxiella burnetii*. Die Stichprobe wird nach Zufallskriterien aus den Einwohnermeldedateien gezogen. Die Teilnahme an den Untersuchungen ist freiwillig. Außerdem werden beruflich besonders exponierte Personen (z.B. Tierärzte, Schäfer) untersucht.

### 5.3 Einschlusskriterien

- Teilnahmebereitschaft und Einverständniserklärung liegen vor
- ausgefüllter Interviewbogen liegt vor
- Blutprobe liegt vor

### 5.4 Ausschlusskriterien

- Einverständniserklärung liegt nicht vor

### 5.5 Begründung des Stichprobenumfangs

Die Stichprobenziehung erfolgt in Absprache mit den zuständigen Ämtern mit dem Ziel, durch eine ausreichend große Zufallsstichprobe jeweils netto 150 Studienteilnehmer pro Ort in die Untersuchung einzuschließen. Neben der Seroprävalenzschätzung für Gebiete mit relativ hohem und niedrigem Q-Fieber Meldeaufkommen sollen in der Untersuchung auch ortsbezogene Seroprävalenzen ermittelt werden. Im Hinblick auf Seroprävalenzunterschiede in der Größenordnung von etwa 15 Prozent könnten mit dem angestrebten Stichprobenumfang von netto ca. 150 Teilnehmern pro Ort entsprechende Prävalenzschätzungen erfolgen. Mit der geplanten Einbeziehung von 10 Orten erklärt sich der Stichprobenansatz von ca. 1.500 Personen. Die Erwartung von durchschnittlich 20% Positivergebnissen und Unterschieden in der oben genannten Größenordnung stützt sich auf Daten einer kürzlich durchgeführten Seroprävalenzstudie (Leutkirch 2007, 7,4%), sowie auf Befunde aus einer Gelegenheitsstichprobe bzw. Kontrollgruppe einer Ausbruchsuntersuchung in Stetten am Kalten Markt (1999, 44%) .

### 5.6 Randomisierungsverfahren

entfällt

## 6 Studienablauf

### 6.1 Ort und Zeit der Erhebung

Die Untersuchung wird in dem Zeitraum von April 2008 bis Dezember 2009 in Zusammenarbeit mit ausgewählten Gesundheitsämtern vor Ort und im Landesgesundheitsamt durchgeführt.

### 6.2 Organisation der Datenerhebung

Die nach Zufallskriterien aus der Einwohnermeldedatei gezogenen Probanden erhalten ein Einladungsschreiben zur Untersuchung, das über Hintergrund, Ziele und Ablauf der Studie informiert.

Bei der Untersuchung werden die Probanden zunächst gebeten, schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie und ihre Einwilligung in die Datenverarbeitung zu erteilen. Die Einverständniserklärung, die die persönlichen Angaben des Probanden (Name und Anschrift) enthält, verbleibt beim Gesundheitsamt.

Mittels eines standardisierten Interviews werden mögliche Einfluss- und Risikofaktoren auf die Infektion mit Q-Fieber sowie der anderen untersuchten Erkrankungen erhoben. Sowohl die Fragebögen und die Blutproben werden in anonymisierter Form an das Landesgesundheitsamt weitergeleitet. Laborbefunde werden über das Gesundheitsamt an die Probanden weitergeleitet. Das Ergebnis der Antikörperbestimmung gegen *Coxiella burnetii* und das Allergiescreening wird allen Probanden zugeleitet, andere Ergebnisse nur dann, wenn es sich um behandlungsbedürftige Befunde handelt.

### 6.3 Probenahme

Bei den Probanden wird eine Blutabnahme aus der Vene in der Armbeuge durch einen Arzt bzw. durch medizinisches Personal unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt. Die Abnahme erfolgt in maximal zwei Punktionsversuchen. Das Probenahmenvolumen beträgt 10 ml.

### 6.4 Messinstrumente

**Fragebogen:** Ein standardisierter Fragebogen wird erstellt (s. Anlage)

#### **Bestimmung von Antikörpern gegen Coxiella, weitere Zoonoseerreger und Ambrosia:**

Die Bestimmung von IgG und IgM-Antikörpern erfolgt nach dem ELISA-Prinzip bzw. durch Immunofluoreszenstest mit Hilfe kommerzieller Testkits (Fa. Virion, BIOS, Focus, Progen) sowie weiteren diagnostischen Verfahren.

**Bestimmung von Coxiella-DNA aus Patientenmaterial:** In house PCR

#### **Kulturelle Anzucht von Coxiella-burnetii aus Patientenmaterial:**

Gewinnung von *Coxiella burnetii* aus Patientenmaterial mittels Zellkulturanzucht und weitere Charakterisierung der Isolate durch molekulare Typisierung

### 6.5 Beschreibung von Risiken

Die Untersuchung ist insgesamt risikoarm. Die Blutprobenahme stellt eine minimal invasive Maßnahme dar, deren Risiko dadurch minimiert wird, dass das medizinische Personal über große Erfahrungen bei der Blutabnahme verfügt. Es werden maximal zwei Punktionsversuche unternommen und die Verweigerung eines Probanden wird jederzeit berücksichtigt, auch wenn

das schriftliche Einverständnis zur Blutabnahme vorliegt. Das Risiko für die Probanden besteht konkret im Auftreten einer kurzfristigen Übelkeit oder eines Hämatoms an der Einstichstelle.

Dem geringen Risiko der Untersuchung steht ein großer Nutzen für die Allgemeinheit, aber auch ein direkter Nutzen für das Individuum gegenüber. Jeder Proband erhält das Ergebnis der Untersuchung auf Antikörper gegen *Coxiella burnetii* und das Allergiescreening. Die Ergebnisse weiterer Laborparameter werden dann mitgeteilt, wenn es sich um behandlungsbedürftige Befunde handelt.

## **6.6 Begleittherapie**

entfällt

## **6.7 Sicherheitslabor**

entfällt

## **6.8 Abbruchkriterien**

### **6.8.1 Abbruchkriterien individuell**

Zwei Fehlversuche bei der Punktion zur Blutabnahme stellen ein Abbruchkriterium für die Blutabnahme dar.

### **6.8.2 Abbruchkriterien für die gesamte Studie**

entfällt

## **7 Statistische Auswertung**

### **7.1 Ziele der Auswertung**

Ziel der Auswertung ist die Bearbeitung der oben aufgeführten Fragestellungen.

### **7.2 Statistische Methoden**

Die Häufigkeit der Ausprägung bzw. Verteilung der Ziel- und Einflussgrößen wird deskriptiv ausgewertet und dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine Auswertung der Zielgrößen stratifiziert nach bestimmten Einflussgrößen, deren Ergebnisse ebenfalls deskriptiv dargestellt werden.

Zusammenhänge zwischen Ziel- und Einflussgrößen werden zunächst bivariat analysiert. Bei einzelnen Fragestellungen erfolgt in einem weiteren Schritt eine multivariate Modellierung, in die als unabhängige Variablen mögliche Confounder und Einflussgrößen für die konkrete Fragestellung eingehen. Als Stör- und Einflussgrößen werden aus der Literatur und eigenen Voruntersuchung bekannte Parameter berücksichtigt.

## **8 Rechtliche und ethische Aspekte**

### **8.1 Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung**

Die in der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung niedergelegte Leitlinie ist den an der Studie beteiligten Personen bekannt und wird befolgt.

### **8.2 Ethikkommission**

Ethikkommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg.

### **8.3 Datenschutz**

Sämtliche Untersuchungsergebnisse und die Angaben im Fragebogen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Der Datenschutz wird dadurch gewährleistet, dass die personenbezogenen Angaben beim örtlichen Gesundheitsamt verbleiben und so eine strenge Trennung von den im Rahmen der Studie erhobenen Daten erfolgt. Die Unterlagen (Fragebögen, Analysenergebnisse) sind im Landesgesundheitsamt nur den direkt mit der Studie betrauten Personen zugänglich.

### **8.4 Einblick in die Originalunterlagen/Monitoring**

Einblick in die Originalunterlagen haben nur die direkt an der Studie beteiligten Personen an den beteiligten Gesundheitsämtern und am Landesgesundheitsamt (am Landesgesundheitsamt liegen keine personenbezogenen Daten vor). Ein externes Monitoring findet nicht statt.

### **8.5 Probandenaufklärung**

Die Aufklärung der Probanden erfolgt in Form eines Informationsschreibens, in dem Zweck und Umfang der Studie detailliert erläutert werden.

### **8.6 Einverständniserklärung**

Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erfolgt in einer Einverständnis- und Einwilligungserklärung. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

## **9 Studienbedingte radiologische Diagnostik**

entfällt

Stuttgart, den 14.03.2008

Dr. med. Günter Schmolz

Ärztlicher Leiter der Studie

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. P. Kimmig

Leiter der klinischen Prüfung