

Aus dem Robert Koch-Institut/Abteilung für Infektionsepidemiologie

DISSERTATION

Epidemiologische Methoden im Infektionsschutz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annette Astrid Schrauder

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. G. Krause

2. Prof. Dr. med. P. Gastmeier

3. Prof. Dr. med. O. Razum

Datum der Promotion: 01.06.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	4
2. Einleitung und Zielstellung.....	5
3. Methodik.....	6
3.1. Capture-Recapture-Methode zur Evaluierung der Vollständigkeit von Meldungen invasiver Meningokokken-Erkrankungen	6
3.2. Deskriptive epidemiologische Untersuchung eines Konjunktivitis-Ausbruchs	6
3.3. Fall-Kontroll-Studie zur Aufklärung eines Ausbruchs von Salmonella Agona-Infektionen	6
3.4. Querschnittsstudie zur Abschätzung des Infektionsrisikos durch Influenza A/H2N2-virushaltige Qualitätsproben	6
4. Ergebnisse	7
4.1. Capture-Recapture-Methode zur Evaluierung der Vollständigkeit von Meldungen invasiver Meningokokken-Erkrankungen	7
4.2. Deskriptive epidemiologische Untersuchung eines Konjunktivitis-Ausbruchs	7
4.3. Fall-Kontroll-Studie zur Aufklärung eines Ausbruchs von Salmonella Agona-Infektionen	8
4.4. Querschnittsstudie zur Abschätzung des Infektionsrisikos durch Influenza A/H2N2-virushaltige Qualitätsproben	8
5. Diskussion	9
Fazit und Ausblick	11
6. Literaturverzeichnis	12
7. Publikationen	17
7.1. Capture-Recapture Analysis to estimate the incidence of invasive meningococcal disease in Germany, 2003. Schrauder A, Claus H, Elias J, Vogel U, Haas W, Hellenbrand W. <i>Epidemiology & Infection</i> , 135 (4), 657-64, May 2006.	18
7.2. Epidemic Conjunctivitis in Germany 2004. Schrauder A, Altmann D, Laude G, Claus H, Wegner K, Köhler R, Habicht-Thomas H, Krause G. <i>Eurosurveillance</i> , Vol. 11, Issues 7, 185-187, July 2006.	27
7.3. Salmonella Agona Outbreak from Contaminated Aniseed, Germany. Koch J, Schrauder A, Alpers K, Werber D, Frank C, Prager R, Rabsch W, Broll S, Feil F, Roggentin P, Bockmühl J, Tschäpe H, Amnmon A and Stark K. <i>Emerging Infectious Diseases</i> , Vol. 11, No. 7, 1124-1127 July, 2005.	33
7.4. Laboratory exposure to influenza A H2N2, Germany, 2004–2005. Schrauder A, Schweiger B, Buchholz U, Haas W, Sagebiel D, Guignard A, and Hellenbrand W. <i>Emerging Infectious Diseases</i> , Vol. 12, No. 12, 1997-1998, December 2006.	39
8. Anteilserklärung.....	43
9. Erklärung an Eides statt	46
10. Lebenslauf.....	47
11. Danksagung	48

1. Abstract

Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 hat sich die Erfassung und Überwachung von Infektionskrankheiten (Surveillance) in Deutschland inhaltlich und technisch gewandelt. Es entstand ein modernes Surveillance-System, dessen Daten für epidemiologische Studien herangezogen werden, die entscheidend zum Infektionsschutz der Bevölkerung beitragen. Neben der Anwendung deskriptiver epidemiologischer Methoden zur Auswertung der übermittelten Surveillance-Daten gehört der Einsatz analytischer epidemiologischer Methoden. Die folgende Arbeit stellt exemplarisch einige davon vor. Eine wichtige analytische Methode zur Evaluation und Qualitätskontrolle eines Surveillance-Systems ist die Capture-Recapture-Methode. Diese wurde zur Evaluierung der Vollständigkeit von Meldungen invasiver Meningokokken-Erkrankungen eingesetzt. Die deskriptive epidemiologische Untersuchung eines Konjunktivitis-Ausbruchs zeigte eindrucksvoll dessen Abbildung im Surveillance-System und beschrieb sowohl das Ausmaß des Ausbruchs als auch die betroffenen Personengruppen. Am Beispiel einer Fall-Kontroll-Studie konnte die Aufklärung eines Ausbruchs von *Salmonella* Agona-Infektionen herbeigeführt und das Infektionsvehikel identifiziert werden. Die Durchführung einer Querschnittsstudie zur Abschätzung des Risikos von Laborinfektionen durch Influenza A/H2N2-virushaltige Qualitätsproben belegte die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen dem Öffentlichen Gesundheitsdienst und externen Einrichtungen.

Der Infektionsschutz erfordert neben dem Einsatz epidemiologischer Methoden enge Kooperationen auch über den Öffentlichen Gesundheitsdienst hinaus. Die Ergebnisse fortlaufender systematischer Auswertungen und Veröffentlichungen von Surveillance-Daten spielen dabei zur Abschätzung von Risiken eine wichtige Rolle. Ein modernes und leistungsfähiges Surveillance-System kann somit direkt und indirekt zur Verbesserung der öffentlichen Gesundheit und zum Schutz der Bevölkerung beigetragen.

2. Einleitung und Zielstellung

Die Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) im Januar 2001 hatte grundlegende Veränderungen des Infektionsschutzes in Deutschland insbesondere in der epidemiologischen Überwachung (Surveillance) zur Folge. Seitdem werden Erkrankungs- und Todesfälle sowie der Nachweis von Erregern durch Ärzte und Labore an die Gesundheitsämter gemeldet und elektronisch über die Landesgesundheitsämter an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt [1-8]. Es entstand ein modernes Meldewesen, im Sinne einer definitionsgemäß "fortlaufenden systematischen Sammlung, Analyse und Interpretation von krankheitsspezifischen Daten, die der Planung, Implementation und Evaluation von Public Health-Maßnahmen dienen" [9-14]. Die Surveillance von Infektionskrankheiten stellt eine wesentliche Komponente des modernen Infektionsschutzes dar und gehört zu den zentralen Aufgaben des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD). Zu den Aufgaben, die dem RKI mit der Implementierung des IfSG übertragen wurden, gehört neben der Auswertung und Veröffentlichung der Surveillance-Daten auch die Entwicklung und Durchführung epidemiologischer Untersuchungen, um die schnelle Identifikation und adäquate Reaktion auf mögliche Gefahren für die öffentliche Gesundheit gewährleisten zu können [1]. Das schließt neben der Evaluation und Qualitätskontrolle der Surveillance-Systeme auch die deskriptive Auswertung und Veröffentlichung von Surveillance-Daten sowie die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen und die Durchführung von Querschnittstudien mit ein. Die im folgenden vorgestellten Arbeiten zeigen wie durch den Einsatz verschiedener epidemiologischer Methoden ein wesentlicher Beitrag zum Infektionsschutz geleistet worden ist.

3. Methodik

3.1. Capture-Recapture-Methode zur Evaluierung der Vollständigkeit von Meldungen invasiver Meningokokken-Erkrankungen

Die Vollständigkeit und Qualität der Erfassung gemeldeter invasiver Meningokokken-Erkrankungen (IME) im Jahr 2003 wurden mittels Capture-Recapture-Methode untersucht [15-19]. Es erfolgte ein Abgleich der an das RKI übermittelten Daten von Fällen mit IME mit den Daten der an das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) eingesendeten Proben. Die Inzidenz und Letalität sowie die Erfassungssensitivität beider Systeme wurden berechnet und miteinander verglichen [20].

3.2. Deskriptive epidemiologische Untersuchung eines Konjunktivitis-Ausbruchs

Der Nachweis von Adenoviren im Konjunktivalabstrich wurde mit der Einführung des IfSG meldepflichtig [1, 7]. Die Beschreibung und Analyse der Surveillance-Daten des Jahres 2004 stellte die Verteilung der Fälle eines großen Ausbruchs nach epidemiologischen Kriterien (Falldefinition, Ausbruch, Geschlecht und Altersgruppe) dar [21].

3.3. Fall-Kontroll-Studie zur Aufklärung eines Ausbruchs von *Salmonella* Agona-Infektionen

Mit Hilfe einer Fall-Kontroll-Studie im Sommer 2003 wurden die Risikofaktoren eines Ausbruchs von *Salmonella* Agona-Infektionen untersucht [22]. Als Fälle wurden Patienten gewertet, die Durchfall und einen Nachweis des *Salmonella* Agona-Ausbruchstamms im Stuhl hatten [23]. Eltern von Fällen und Kontrollen wurden über Verzehrsgewohnheiten und Stillgewohnheiten befragt. Kontrollen wurden zufallsmäßig aus Einwohnermelderegistern gezogen und altersgemäß den Fällen zugeordnet [24]. Für die einzelnen Expositionen wurden mittels univariater Analyse und multivariabler logistischer Regression die Risiken quantifiziert [25].

3.4. Querschnittsstudie zur Abschätzung des Infektionsrisikos durch Influenza A/H2N2-virushaltige Qualitätsproben

Zur Abschätzung des Infektionsrisikos durch vermehrungsfähige Influenza A/H2N2-Viren wurde im Frühjahr 2005 eine Querschnittsstudie durchgeführt. Dazu wurden Fragebögen zu einer möglichen Exposition an die Labore versendet, die Influenza A/H2N2-haltige Proben zur Durchführung von Qualitätskontrollen erhalten hatten [26-27]. Blutentnahmen zur Bestimmung des Virustiters mittels Hämagglutinationshemmtest erfolgten bei allen betroffenen Mitarbeitern. Zum Vergleich erfolgte eine Bestimmung des Titers bei Kontrollpersonen [28].

4. Ergebnisse

4.1. Capture-Recapture-Methode zur Evaluierung der Vollständigkeit von Meldungen invasiver Meningokokken-Erkrankungen

Beim Vergleich beider Datenquellen zeigten sich keine Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung. Die Verteilung der Serogruppen war nach Ausschluss aller Fälle ohne Befund (Surveillance-Daten: 22%) signifikant unterschiedlich ($p=0,03$). Dies war auf einen höheren Anteil der Serogruppe B und einen niedrigeren Anteil der Serogruppe C am RKI zurückzuführen. Die geographische Verteilung der Daten unterschied sich ebenfalls signifikant ($p=0,005$). Das NRZM erhielt mehr Proben aus Bayern und den umliegenden Bundesländern. Basierend auf den Surveillance-Daten betrug die IME-Inzidenz 0,9 Fälle/100.000 Einwohner und basierend auf den Daten des NRZM 0,7 Fälle/100.000 Einwohner. Die geschätzte Inzidenz war mit 1,1 Fällen nur geringfügig höher als die auf der Surveillance basierende Inzidenz (872 Fälle, Konfidenzintervall (KI): 858-886). Von 779 konnten 272 Fällen ausschließlich über das Surveillance-System und von 565 insgesamt 58 Fällen ausschließlich am NRZM bestimmt werden. Als übereinstimmend in beiden Datenquellen wurden 507 Fälle identifiziert. Die Sensitivität für das NRZM betrug 65% (KI: 64-66) und für das RKI 89% (KI: 88-91). Die stratifizierte Analyse zeigte eine niedrigere Sensitivität am NRZM für Erwachsene (> 19 Jahre, 58%, KI: 56-61). Für die einzelnen Serogruppen konnte eine höhere Sensitivität nachgewiesen werden (Serogruppe C 83%, KI: 82-85, Serogruppe B 72%, KI: 71-74). Bei der geographischen Verteilung betrug die Sensitivität für Bayern 71% (KI: 70-73) bzw. 59% (KI: 58-61) für die umliegenden Bundesländer. Am NRZM war die Sensitivität für verstorbene Fälle höher als für überlebende Fälle (77% KI: 74-80 vs. 63% KI: 62-65), dies traf nicht für die Fälle am RKI (86% KI: 83-89 vs. 89% KI: 88-91) zu. Die Letalität betrug 8,8% [20].

4.2. Deskriptive epidemiologische Untersuchung eines Konjunktivitis-Ausbruchs

An 197 Bundeswehr-Standorten wurde von Januar bis März 2004 das Auftreten von 6.378 Fällen mit Konjunktivitis beobachtet [29-30]. Über das Surveillance-System wurden bis zum April 2004 insgesamt 1.024 Fälle übermittelt. Davon galten 115 Fälle als labordiagnostisch und 473 Fälle als epidemiologisch bestätigt. Insgesamt wurde bei 551 Fällen eine epidemiologische Verbindung zu einem Konjunktivitis-Fall übermittelt. Zweihundert Fälle hatten eine bestätigte Verbindung zu einem Kindergarten oder einer Schule; 343 Fälle in 22 Ausbrüchen hatten eine Verbindung zur Bundeswehr. Bei 13 Ausbrüchen wurde eine Verbindung zu einem Kindergarten oder einer Schule und zur

Bundeswehr ermittelt. Bei der Bundeswehr wurden 1.300 Abstriche untersucht. Davon war bei 47 Abstrichen der Nachweis für Adenoviren positiv und bei 2 weiteren gelang die Typisierung (Serotyp 8 und 17) [31]. Der Nachweis von Serotyp 8 gelang bei insgesamt 7 von 131 an das RKI übermittelten Fällen. Männer im Alter von 18 bis 29 Jahren (Inzidenz von 2/100.000 Einwohnern) waren am stärksten betroffen. Ein bis zwei Wochen später stieg auch die Inzidenz bei jungen Frauen (≤ 17 und 18 bis 29 Jahren) auf 0,2 bzw. 0,45/100.000 Einwohner an [21].

4.3. Fall-Kontroll-Studie zur Aufklärung eines Ausbruchs von *Salmonella Agona*-Infektionen

Zwischen Oktober 2002 bis Juli 2003 konnten 42 Fälle mit einer *Salmonella Agona*-Infektion bestätigt werden. Einunddreißig Fälle, die der Falldefinition entsprachen, und 130 Kontrollen wurden in die Studie eingeschlossen. Die univariate Analyse zeigte, dass es für Fälle signifikant wahrscheinlicher war, Tee sowie kräuter- und anishaltigen Beuteltee konsumiert zu haben. Die Odds Ratio (OR) für Patienten, die anishaltigen Tee und Beuteltee getrunken hatten, betrug 28,2 (KI: 3,7-213,1). Für Patienten, die kräuterhaltigen Beuteltee erhalten hatten, wurde eine OR von 7,4 (KI: 2,9-18,0) und für Fälle, die Beuteltee ohne Anisanteil zu sich genommen hatten, eine OR von 0,3 (KI: 0,1-1,1) berechnet. Deutlich weniger Fälle (n=6) als Kontrollen (n=67) waren gestillt worden. Eine Analyse, die nur diejenigen Fälle und Kontrollen einschloss, die Beuteltee konsumiert hatten, zeigte, dass der Konsum von anishaltigem Beuteltee mit den *Salmonella Agona*-Infektionen assoziiert war (OR 24,9; KI: 6-102). Die Anwendung einer multi-variablen logistischen Regression konnte den Konsum von Beuteltee, der Anis enthielt, als einzigen Risikofaktor identifizieren (OR 30,9; KI: 10,1-95,0). Stillen war invers assoziiert mit Infektionen (OR 0,2; KI: 0,1-0,7) [25].

4.4. Querschnittsstudie zur Abschätzung des Infektionsrisikos durch Influenza A/H2N2-virushaltige Qualitätsproben

Von allen Laboren konnten Informationen zur Anzahl und zum Zeitpunkt des Eintreffens der Proben sowie zur Anzahl der betroffenen Mitarbeiter eingeholt werden. In 5 Laboren wurden 29 von 47 Mitarbeiter in die Befragung zu ihren Tätigkeiten im Zusammenhang mit den Proben eingeschlossen. Vierzehn Mitarbeiter hatten Kontakt zu den Qualitätsproben. Davon führten 9 Mitarbeiter einen Antigen- oder Nukleinsäurenachweis oder eine Virusanzucht durch. Keiner der befragten Mitarbeiter berichtete über Situationen, die zum Freisetzen von infektiösem Material geführt haben könnten. Kein Mitarbeiter konnte sich erinnern, in den folgenden 4 Tagen nach Kontakt mit den Proben das

Auftreten von influenza-ähnlichen Symptomen beobachtet zu haben. Die Titer der Labormitarbeiter unterschieden sich nicht signifikant von den Titern der Kontrollpersonen ($p=0,28$). Offensichtlich hatte der Kontakt mit den Qualitätsproben nicht zu Laborinfektionen geführt [28].

5. Diskussion

Anhand von vier Studien wurde deutlich wie sowohl deskriptive als auch analytische epidemiologische Methoden im Infektionsschutz zum Einsatz kommen. Dafür stellen die fortlaufend generierten Surveillance-Daten eine wesentliche Grundlage dar.

Zur Überwachung eines Surveillance-Systems gehören neben der Evaluation und Qualitätskontrolle weiterführende Analysen, um die Schätzung von Inzidenzen zu verbessern [9, 15-19]. Die mit den Surveillance-Daten und Daten des NRZM durchgeführte Capture-Recapture-Methode ergab eine Untererfassung invasiver Meningokokken-Erkrankungen durch das Surveillance-System [5, 20]. Die Beschränkung auf zwei Datenquellen limitierte die Aussagekraft der Ergebnisse. Da sich die Unabhängigkeit der Quellen nicht überprüfen ließ, konnte die Unterschätzung der Inzidenz nicht eindeutig bestimmt werden [32-33]. Es stand allerdings keine weitere Quelle, mit der die Daten direkt hätten abgeglichen werden könnten, zur Verfügung. Trotzdem kam eine mit dieser Methode durchgeführte Schätzung der Inzidenz wahrscheinlich näher als eine ausschließlich auf den Daten des Surveillance-Systems basierende. Die Ergebnisse der Studie machten zudem deutlich, dass nicht alle Fälle, die am NRZM positiv getestet waren, auch an das RKI übermittelt worden waren. Darum wurden seit November 2004 alle Befunde des NRZM nicht nur den einsendenden Laboren, sondern auch den zuständigen Landesgesundheitsämtern mitgeteilt. Dies führte zwar zu einer direkten Verbindung zwischen beiden Systemen, aber auch zu einer Verbesserung der Datenqualität [5]. Ein verlässlicher Überblick über die Serogruppenverteilung ist im Hinblick auf eine Impfempfehlung wichtig und hilfreich für die Ständige Impfkommission. Außerdem können dadurch Trends und Veränderungen der Serogruppenverteilungen nach Einführung einer Impfung über Jahre beobachtet werden [34].

Der Infektionsschutz umfasst außerdem die Entdeckung von Ausbrüchen, die Darstellung der Verteilung von Erkrankungen in der Bevölkerung sowie Veränderungen im Verhalten von Erregern [1]. Die deskriptive Auswertung des Konjunktivitis-Ausbruchs machte die Veränderung der Häufigkeit erfasster Adenovirus-Fälle deutlich. Im Vergleich zum Jahr 2003 kam es 2004 fast zu einer Verdopplung der an das RKI übermittelten und be-

stätigten Adenovirus-Fälle [5]. Der rapide Anstieg auf mehrere tausend Fälle innerhalb von zwei Monaten ließ den Verdacht aufkommen, dass zahlreiche Bundeswehrangehörige die Chance nutzten, in den Genuss eines zweiwöchigen "Quarantäne-Urlaub" zu kommen. Nach Rücksprache mit dem RKI wurde die Falldefinition für das Ausbruchsgeschehen innerhalb der Bundeswehr spezifiziert. Dies hatte ab Mitte März ein deutliches Absinken der Fälle bei der Bundeswehr zur Folge. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich der Ausbruch bereits im Surveillance-System abgebildet [35]. Die deskriptive Auswertung ergab eine erhöhte Inzidenz bei jungen Männern im wehrfähigen Alter [21].

Im Vergleich zum oben beschriebenen Ausbruch ließ sich zu Beginn des Jahres 2003 zunächst kein deutlich sichtbarer Anstieg von *Salmonella* Agona-Fällen im Surveillance-System beobachten. Erst der direkte Hinweis auf einen lokalen Ausbruch mit *Salmonella* Agona-Erregern in einem Behindertenheim im Februar 2003 und die zeitgleiche detaillierte deskriptive Auswertung der nationalen Daten, deckten einen bundesweiten Ausbruch auf. Dieser hatte bereits im Winter 2002 begonnen [22]. Bei ca. 63.000 – 72.000 übermittelten Salmonellen-Fällen in den Jahren 2002 und 2003 [3], kam es mit 42 Fällen nur zu einem schwachen Signal im Surveillance-System, das aber in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt entdeckt und analysiert werden konnte [36]. Mit Hilfe einer Fall-Kontroll-Studie wurde demonstriert, dass das bis dahin als sicher geltende Lebensmittel Tee (mit Anisbestandteilen), trotz der Verwendung mit heißem Wasser, für vulnerable Personen ein Gesundheitsrisiko darstellen kann. Weitere Recherchen deckten eine Kontamination der entsprechenden Anis-Chargen auf. Die Öffentlichkeit und die Teehersteller wurden darüber informiert. Dies hatte einen Rückruf der unverkauften und mit dieser Charge hergestellten Teeprodukte zur Folge [25].

Einer im Frühjahr 2005 durchgeführten Querschnittsstudie folgten keine allgemeinen Empfehlungen für die Öffentlichkeit. Die geringe Anzahl der Teilnehmer ließ das nicht zu. Die im Winter 2004/2005 versendeten Qualitätsproben, die lebende Influenza A/H2N2-Viren enthielten, führten zu Überlegungen, ob die Infektion eines Labormitarbeiters zu einem Auslöser für eine Influenza-Epidemie werden könnte. Influenza A/H2N2-Viren zirkulierten seit 1968 nicht mehr in der Bevölkerung, so dass alle Personen die nach diesem Zeitpunkt geboren wurden, als immunologisch naiv für diesen Erreger angesehen werden mussten. Das plötzliche Auftreten eines solchen Erregers hätte also zu einer Pandemie führen können [37-38]. Nachdem das College of American Pathologists (CAP) im April 2005 in einer Veröffentlichung die Versendung

von Influenza A/H2N2-Viren an 3.748 Labore weltweit (darunter 6 Labore in Deutschland) bekannt gegeben hatte [27], wurde eine Querschnittsstudie durchgeführt, um eine Risikoabschätzung vornehmen zu können. Innerhalb kurzer Zeit nach Veröffentlichung des CAP konnte in Zusammenarbeit mit dem ÖGD erfolgreich eine bundesweite Untersuchung in 6 Laboren durchgeführt werden. In Kooperation mit den jeweiligen Gesundheitsämtern wurde ein Besuch der betroffenen Labore sowie eine Befragung und Blutentnahme bei den Labormitarbeitern durchgeführt [28].

Fazit und Ausblick

Im Zeitalter von neu auftretenden und "alten" wiederkehrenden Infektionskrankheiten (SARS, drohende Influenza-Epidemie, multiresistente Tuberkulose) ist ein leistungsfähiges und modernes Surveillance-System von großer Bedeutung [39]. Die kontinuierliche Überwachung der öffentlichen Gesundheit durch die Erfassung und anschließende deskriptive Untersuchung von Surveillance-Daten gewährleistet die schnelle Entdeckung und Reaktion auf mögliche Bedrohungen der öffentlichen Gesundheit durch Infektionskrankheiten. Nur durch kontinuierliche Evaluation und Qualitätskontrolle lässt sich ein leistungsfähiges System aufrechterhalten (z. B. Capture-Recapture-Methode). Dies und die Durchführung analytischer Studien wie z. B. Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien zur Identifikation von Infektionsrisiken setzen allerdings fundierte methodische Kenntnisse und ausreichende Personalausstattung voraus um diese Methoden einzusetzen. Die Bedeutung einer leistungsfähigen Surveillance und die fortlaufenden epidemiologischen Untersuchungen vermuteter Infektionsgefahren wird durch die im Juni 2007 in Kraft getretenen Internationalen Gesundheitsvorschriften noch verstärkt, da diese explizite Leistungsanforderungen an den ÖGD stellen, die insbesondere die Surveillance und die Bereitstellung von Infektionsschutzmaßnahmen betreffen [40-43].

6. Literaturverzeichnis

- 1 RKI. Infektionsschutzgesetz (aufgerufen am 20. August 2007
http://www.rki.de/cln_048/nn_205772/DE/Content/Infekt/IfSG/ifsg__node.html?__nnn=true).
- 2 Krause G. Die Erfahrung im öffentlichen Gesundheitsdienst bei der Umsetzung des neuen Meldewesens nach dem Infektionsschutzgesetz – Ergebnisse einer fokussierten Gruppendiskussion. Gesundheitswesen 2004; 66: 522-527.
- 3 RKI. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2003 (aufgerufen am 20. August 2007
http://www.rki.de/cln_048/nn_205772/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch__node.html?__nnn=true).
- 4 Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2004 (aufgerufen am 20. August 2007
http://www.rki.de/cln_048/nn_205772/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch__node.html?__nnn=true).
- 5 Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2005 (aufgerufen am 20. August 2007
http://www.rki.de/cln_048/nn_205772/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch__node.html?__nnn=true).
- 6 Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2006 (aufgerufen am 20. August 2007
http://www.rki.de/cln_048/nn_205772/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch__node.html?__nnn=true).
- 7 RKI. Falldefinitionen des Robert Koch-Institutes zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfälle und Nachweisen von Krankheitserregern – Ausgabe 2004.
- 8 Krause G. From Evaluation to continuous quality assurance of surveillance systems. Euro Surveill 2006; 11(11): 204-5.
- 9 Principles and Practice of Public Health Surveillance, Teutsch SM, Churchill RE. Second Edition. Oxford University Press 2000: 1-29, 176-193.
- 10 Thacker SB. Field Epidemiology. Gregg MB, Dicker RC, Goodman RA, editors. Oxford University Press, USA; 1996: 17.

-
- 11 Thacker SB, Berkelman RL. Public health surveillance in the United States. *Epidemiol Rev.* 1988; 10: 164-90.
 - 12 Klaucke DN, Buehler JW, Thacker SB et al. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988; 37 Suppl 5: 1-18.
 - 13 Centres for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from guidelines working group. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50 (RR-13): 1-35 (aufgerufen am 10. September 2007 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5013.pdf>).
 - 14 European Centre for Disease Control and Prevention. Evaluation of Networks. In Minutes of the Sixth meeting of the Advisory Forum, Stockholm, 10-11 May 2006 (aufgerufen am 23 August 2007 http://www.ecdc.eu.int/About_us/governance/AF/Minutes/Minutes_%20AF6.pdf).
 - 15 International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. *Am J Epidemiol* 1995; 142, 10: 1047-1058.
 - 16 Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J Chron Dis* 1968; 21, 5: 287-301.
 - 17 Stephen C. Capture-recapture methods in epidemiological studies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17, 4: 262-266.
 - 18 Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995; 17, 2: 243-264.
 - 19 International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. *Am J Epidemiol* 1995; 142, 10: 1059-1068.
 - 20 Schrauder A, Claus H, Elias J et al. Capture-recapture analysis to estimate the incidence of invasive meningococcal disease in Germany, 2003. *Epidemiol. Infect.*, 135 (4), 657-64, May 2006.
 - 21 Schrauder A, Altmann D, Laude G et al. Epidemic Conjunctivitis in Germany, 2004. *Euro Surveill* 2006; 11(7): 185-7 (aufgerufen am 12. November 2007 <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n07/1107-224.asp>).

- 22 RKI. Überregionaler *Salmonella*-Agona-Ausbruch bei Säuglingen 2002/2004. Epid Bull 2004, 31; 254-257 (aufgerufen am 10. September 2007 http://www.rki.de/cln_049/nn_195942/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2004/31__04,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/31_04.pdf).
- 23 Rabsch W, Prager R, Koch J et al. Molecular epidemiology of *Salmonella* enterica serovar Agona: characterisation of a diffuse outbreak caused by aniseed-fennel-caraway infusion. Epidemiol Infect 2005; 133, 5: 837-844.
- 24 Epidemiology in Medicine. Hennekens CH, Buring JE. First Edition. Lippincott Williams & Wilkins: 295-304.
- 25 Koch J, Schrauder A, Alpers K et al. Salmonella Agona Outbreak from Contaminated Aniseed, Germany. EID, Vol. 11, No. 7, 1124-1127 July 2005 (aufgerufen am 12. November 2007 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no07/04-1022.htm>).
- 26 CAP Laboratories alerted to destroy an Influenza A specimen included in some proficiency testing kits, April 13 2005 (aufgerufen am 22. August 2007 http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlActionOverride=%2Fportlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtl&cntvwrPtl%7BactionForm.contentReference%7D=statements%2Fstatement_ptinfluenza.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr).
- 27 H2N2 Specimens from CAP PT Panels Confirmed Destroyed, April 27 2005 (aufgerufen am 22. August 2007 http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlActionOverride=%2Fportlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtl&cntvwrPtl%7BactionForm.contentReference%7D=statements%2Fh2n2_specimens_destroyed.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr).
- 28 Schrauder A, Schweiger B, Buchholz U et al. Laboratory Exposure to Influenza A H2N2, Germany, 2004-2005. EID, Vol. 12, No. 12, 1997-1998, December 2006.
- 29 RKI. Zum Ausbruch von viralen Konjunktividen in Einrichtungen der Bundeswehr. Epid Bull 2004; 13: 107-109 (aufgerufen am 10. September 2007 http://www.rki.de/cln_049/nn_195942/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2004/13__04,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/13_04.pdf).

-
- 30 Wegner K, Köhler R, Boecken G. Ausbruch einer Bindehautentzündung in der Bundeswehr. Wehrmedizinische Monatszeitschrift. 2004; 7: 129-134.
- 31 Wölfel R, Pfeffer M, Dobler G et al. Virologische Untersuchung der Keratokonjunktivitis epidemica. Wehrmedizin und Wehrpharmazie 2004; 2: 36-41.
- 32 Tilling K. Capture-recapture method – useful or misleading? Int J Epid 2001; 30: 12-14.
- 33 Brenner H. Use and limitations of the capture-recapture method in disease monitoring with two dependent sources. Epid 1995; 6: 42-48.
- 34 Trotter C, Ramsay E, Gray E et al. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. Lancet 2006; 6, 10: 616-617.
- 35 RKI. Keratokonjunktivitis: Hinweise zur aktuellen Situation. Epid Bull 2004; 16: 139 (aufgerufen am 10. September 2007
http://www.rki.de/cln_049/nn_195942/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2004/16__04,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/16_04.pdf).
- 36 RKI. Salmonellose: Ungeklärte Häufung von *S. Agona* bei Kleinkinder. Epid Bull 2003; 21: 165 (aufgerufen am 10. September 2007
http://www.rki.de/cln_049/nn_196440/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2003/21__03,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/21_03.pdf).
- 37 Eurosurveillance editorial team. Meijer A, Brown C, Page J. Worldwide laboratory distribution of influenza A/H2N2 virus similar to 1957-58 pandemic strain, labs asked to destroy all samples immediately. Euro Surveill 2005; 10(4):E050414.1. (aufgerufen am 12. November 2007
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050414.asp#1>).
- 38 World Health Organisation. International response to the distribution of a H2N2 influenza virus for laboratory testing: risk considered low for laboratory workers and the public. 2005 (aufgerufen am 12. November 2007
http://www.who.int/csr/disease/influenza/h2n2_2005_04_12/en/).
- 39 Merianos A. Surveillance and response to disease emergence. Curr Top Microbiol Immunol 2007. 315: 477-509.

- 40 World Health Organisation. International Health Regulations (aufgerufen am 23. August 2007 <http://www.who.int/csr/ihr/en/>).
- 41 Gesetz zu den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) (2005) vom 23. Mai 2005 in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. Juli 2007 (BGBL. II S. 930).
- 42 RKI. Internationale Gesundheitsvorschriften. WHO verabschiedete IGV 2005. Epid Bull 2006; 50: 451-454 (aufgerufen am 10. September 2007 http://www.rki.de/clin_049/nn_196436/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/50__06,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/50_06.pdf).
- 43 RKI. Neugefasste Internationale Gesundheitsvorschriften (IGV). Epid Bull 2007; 22: 183-184 (aufgerufen am 10. September 2007 http://www.rki.de/clin_049/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/22__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/22_07.pdf).

7. Publikationen

Die Seiten 18 bis 42 umfassen folgende Originalartikel:

- 7.1 Capture-Recapture Analysis to estimate the incidence of invasive meningococcal disease in Germany, 2003. Schrauder A, Claus H, Elias J, Vogel U, Haas W, Hellenbrand W. *Epidemiology & Infection*, 135 (4), 657-64, May 2006.
- 7.2 Epidemic Conjunctivitis in Germany 2004. Schrauder A, Altmann D, Laude G, Claus H, Wegner K, Köhler R, Habicht-Thomas H, Krause G. *Eurosurveillance*, Vol. 11, Issues 7, 185-187, July 2006.
- 7.3 Salmonella Agona Outbreak from Contaminated Aniseed, Germany. Koch J, Schrauder A, Alpers K, Werber D, Frank C, Prager R, Rabsch W, Broll S, Feil F, Roggentin P, Bockmühl J, Tschäpe H, Ammon A and Stark K. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 11, No. 7, 1124-1127 July 2005.
- 7.4 Laboratory exposure to influenza A H2N2, Germany, 2004–2005. Schrauder A, Schweiger B, Buchholz U, Haas W, Sagebiel D, Guignard A, and Hellenbrand H. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 12, 1997-1998, December 2006.

7.1. Capture-Recapture Analysis to estimate the Incidence of Invasive Meningococcal Disease in Germany, 2003. Schrauder A, Claus H, Elias J, Vogel U, Haas W, Hellenbrand W. Epidemiology & Infection, 135 (4), 657-64, May 2006.

Das Kapitel 7.1. hat die Seitenzahlen 18-26.

7.2. Epidemic Conjunctivitis in Germany 2004. Schrauder A, Altmann D, Laude G, Claus H, Wegner K, Köhler R, Habicht-Thomas H, Krause G. Eurosurveillance, Vol. 11, Issues 7, 185-187, July 2006.

Das Kapitel 7.2. hat die Seitenzahlen 27-32.

7.3. Salmonella Agona Outbreak from Contaminated Aniseed, Germany. Koch J, Schrauder A, Alpers K, Werber D, Frank C, Prager R, Rabsch W, Broll S, Feil F, Roggentin P, Bockmühl J, Tschäpe H, Amnmon A and Stark K. Emerging Infectious Diseases, Vol. 11; No. 7, 1124-1127 July 2005.

Das Kapitel 7.3. hat die Seitenzahlen 33-38.

7.4. Laboratory exposure to influenza A H2N2, Germany, 2004–2005. Schrauder A, Schweiger B, Buchholz U, Haas W, Sagebiel D, Guignard A, and Hellenbrand W. Emerging Infectious Diseases, Vol. 12, No. 12, 1997-1998, December 2006.

Das Kapitel 7.4. hat die Seitenzahlen 39-42.

8. Anteilserklärung

8.1 Capture-Recapture Analysis to estimate the Incidence of Invasive Meningococcal Disease in Germany, 2003.

Annette Schrauder, Hermann Claus, Johannes Elias, Ulrich Vogel, Walter Haas, Wiebke Hellenbrand. *Epidemiology & Infection*, 135 (4), 657-64, May 2006.

Anteil 70%

- Erstellung des Studienprotokolls
- Deskriptive Auswertung der Daten
- Aufbau der Datenbank in Access
 - Umkodierung von Variablen
 - Erarbeitung des Abgleichalgorithmus in Zusammenarbeit mit Hermann Claus und Wiebke Hellenbrand
- Durchführung weiterführender Analysen in Excel und SPSS in Zusammenarbeit mit Wiebke Hellenbrand
- Zusammenfassung und Veröffentlichung der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit Johannes Elias, Ulrich Vogel, Walter Haas und Wiebke Hellenbrand
- Präsentation
 - Würzburger Meningokokken-Workshop, Juni 2004
Erfassung invasiver Meningokokken-Erkrankungen: Vergleich der Meldedaten des RKI und Daten des NRZ für Meningokokken
- Poster
 - EPIET Scientific Seminar, Oktober 2004 in Mahon, Menorca
Capture-recapture analysis to estimate incidence of invasive meningococcal disease in Germany
 - Jährliches Treffen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie, September 2005, Freiburg
Evaluation der Erfassung invasiver Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland: Analyse der gesetzlichen Meldedaten und der Daten des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken des Jahres 2003 mittels Capture-Recapture-Methode

8.2 Epidemic Conjunctivitis in Germany 2004.

Annette Schrauder, Doris Altmann, Gabriele Laude, Hermann Claus, Karsten Wegner, Roland Köhler, Henner Habicht-Thomas, Gérard Krause. Eurosurveillance, Vo. 11, Issues 7-9, 185-187, July-September 2006.

Anteil 80%

- Qualitätssicherung und Kontrolle der übermittelten Fälle in Zusammenarbeit mit Gabriele Laude
- Analyse der Surveillancedaten in Zusammenarbeit mit Doris Altmann und Hermann Claus
- Beratung der Bundeswehr über die Lagebeurteilung und die zu treffenden Massnahmen gemeinsam mit Gérard Krause
- Zusammenfassung, Präsentation und Veröffentlichung der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit Gérard Krause und den Bundeswehrmitarbeitern Karsten Wegner, Roland Köhler und Henner Habicht-Thomas

8.3 Salmonella Agona Outbreak from Contaminated Aniseed, Germany.

Judith Koch, **Annette Schrauder**, Katharina Alpers, Dirk Werber, Christina Frank, Rita Prager, Wolfgang Rabsch, Susanne Broll, Fabian Feil, Peter Roggentin, Jochen Bockemühl, Helmut Tschäpe, Andrea Ammon and Klaus Stark. Emerging Infectious Diseases, Vol. 11, No. 7, 1124-1127 July 2005.

Anteil: 30%

- Durchführung von Interviews in Zusammenarbeit mit Susanne Broll
- Aufbau der Datenbank mit Epi-Info
 - Erstellung der Eingabemaske in Epi-Info
 - Eingabe, Überwachung und Kontrolle der Daten
 - Analysen in Epi-Info und SPSS
- Weiterführende Analysen der Daten in Zusammenarbeit mit Katharina Alpers, Christina Frank, Judith Koch und Klaus Stark
- Beiträge zur Zusammenfassung und Veröffentlichung der Ergebniss

8.4 Laboratory exposure to influenza A H2N2, Germany, 2004–2005.

Annette Schrauder, Brunhilde Schweiger, Udo Buchholz, Walter Haas, Daniel Sagebiel, Adrienne Guignard, and Wiebke Hellenbrand. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 12, 1997-1998, December 2006.

Anteil 70%

- Leitung der Untersuchung
- Erstellung des Studienprotokolls und der Aufklärungsbögen für Labormitarbeiter in Zusammenarbeit mit Wiebke Hellenbrand
- Entwurf und Auswertung des Fragebogens in Zusammenarbeit mit Walter Haas, Daniel Sagebiel, Adrienne Guignard und Wiebke Hellenbrand
- Besuch der Labore, Befragung der Mitarbeiter und Durchführung der Blutentnahmen in Zusammenarbeit mit Adrienne Guignard und Wiebke Hellenbrand
- Durchführung der Blutentnahmen der Kontrollen
- Aufbau der Datenbank in Access
 - Erstellung der Eingabemaske und Eingabe der Daten
 - Abfragen zur Vorbereitung der Analyse
- Analyse der Ergebnisse, Zusammenfassung und Veröffentlichung der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit Udo Buchholz

10.12.2007

PD Dr. med. Gérard Krause

Annette Schrauder

9. Erklärung an Eides statt

„Ich, Annette Astrid Schrauder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Epidemiologische Methoden im Infektionsschutz" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

10.12.2007

Annette Schrauder

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Gérard Krause für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung dieser Doktorarbeit. Die Publikationen wären ohne Mitwirkung der folgenden Personen nicht zustande gekommen: Dr. Hermann Claus, Dr. Johannes Elias, Prof. Dr. Ulrich Vogel, PD Dr. Walter Haas, Dr. Wiebke Hellenbrand, Dr. Doris Altmann, Dr. Gabriele Laude, Dr. Karsten Wegner, Dr. Roland Köhler, Dr. Henner Habicht-Thomas, Dr. Judith Koch, Dr. Katharina Alpers, Dr. Dirk Werber, Dr. Christina Frank, Dr. Rita Prager, Dr. Wolfgang Rabsch, Dr. Susanne Broll, Dr. Fabian Feil, Prof. Dr. Peter Roggentin, Prof. Dr. Jochen Böckemühl, Prof. Dr. Helmut Tschäpe, Dr. Andrea Ammon, Prof. Dr. Klaus Stark, Dr. Brunhilde Schweiger, Dr. Udo Buchholz, Dr. Daniel Sagebiel und Dr. Adrienne Guignard. Bei allen möchte ich mich für ihren Beitrag bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für die sehr gute und engagierte Zusammenarbeit während meiner Zeit am Robert Koch-Institut, in der diese Publikationen entstanden sind, bedanken.

Frau Birgit Meyer danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und meinem Mann Matthias für seine wertvollen Kommentare. Ausserdem Stefan Osche, der für den letzten Schliff dieser Arbeit gesorgt hat.