

DISSERTATION

SARS-CoV-2-Infektionsrisiko in
professionellen Orchestern und Chören

Risk of infection with SARS-CoV-2
in professional orchestras and choirs

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Joachim Pankert

Erstbetreuerin: Prof. Anne Berghöfer

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Berghöfer A., Rotter G., Pankert J., Icke K., Roll S., King R., Willich SN. SARS-CoV-2 infections in professional orchestra and choir musicians-a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2022 Oct;37(10):1061-1070. doi: 10.1007/s10654-022-00917-x. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36173478; PMCID: PMC9519404.

Berghöfer A., Rotter G., Pankert J., Roll S., Willich S. Cohort study of the incidence of SARS-CoV-2 infection in professional orchestral musicians and choral singers (ProMusik) [abstract]. In: Abstractbook of the 16. annual meeting of the Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), 2021 September 20-21; Würzburg. Germany/digital. 2021. Abstract number O-05-08.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	10
Zusammenfassung.....	11
Abstract.....	12
1. Einleitung	13
1.1. Die COVID-19-Pandemie	13
1.2. Das SARS-CoV-2	14
1.3. COVID-19	14
1.3.1. Epidemiologie	14
1.3.2. Pathophysiologie	15
1.3.3. Klinische Symptome und deren Häufigkeit.....	17
1.3.4. Morbidität, Mortalität und Einflussfaktoren	18
1.3.5. Long COVID	19
1.3.6. Nachweismethoden von SARS-CoV-2	20
1.3.7. Therapie	23
1.4. Übertragungswege.....	24
1.4.1. Tröpfchen- und Aerosolinfektion.....	24
1.4.2. Tröpfchen- und Aerosolinfektion beim Singen.....	26
1.4.3. Tröpfchen- und Aerosolinfektion beim Musizieren	27
1.4.4. Übertragung durch Kontakt mit Flächen.....	30
1.4.5. Kondensat bei Blasinstrumenten.....	31
1.4.6. Weitere Übertragungswege.....	31
1.5. Schutzmaßnahmen	31
1.5.1. Allgemeine Schutzmaßnahmen.....	31
1.5.2. Spezifische Schutzmaßnahmen in der Musikbranche.....	32
1.6. Impfung	34
1.7. Zielsetzung der Studie	34
1.7.1. Relevanz der Studie	34
1.7.2. Primäres Studienziel.....	35
1.7.3. Sekundäre Studienziele.....	35

2.	Methodik	36
2.1.	Studiendesign und Verwaltungsaspekte.....	36
2.1.1.	Studienart	36
2.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien aller Studienteilnehmer:innen.....	36
2.1.3.	Einteilung in Gruppen, spezifische Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.1.4.	Zeitraum der Befragung und Rekrutierung der Teilnehmenden	37
2.1.5.	Fragebogen, Einwilligung, Abbruch.....	37
2.1.6.	Ethik.....	37
2.1.7.	Datenschutz.....	38
2.1.8.	Studienregistrierung	38
2.2.	Befragungsparameter	38
2.2.1.	Baselinefragebogen.....	38
2.2.2.	Wöchentlicher Fragebogen	39
2.3.	Statistische Analysen.....	39
2.3.1.	Teilnehmendenanzahl	39
2.3.2.	Baselinedaten	39
2.3.3.	Primärer Endpunkt.....	39
2.3.4.	Sekundäre Endpunkte	40
2.3.5.	Bestimmung von Risikofaktoren	41
2.3.6.	Erkrankungsschwere und -dauer.....	44
2.3.7.	Umgang mit fehlenden Daten.....	44
2.3.8.	Statistische Software	44
2.4.	Validierung der positiven Ergebnisse und Zusatzbefragung.....	44
2.5.	Hygienekonzepte und Schutzmaßnahmen der Ensembles	44
2.6.	Stakeholderbeteiligung	45
3.	Ergebnisse	46
3.1.	Befragung und Studienteilnehmer:innen.....	46
3.1.1.	Befragungszeitraum	46
3.1.2.	Anzahl und Zusammensetzung der Klangkörper	47
3.1.3.	Rücklauf der Fragebögen	47
3.1.4.	Relativer Anteil Studienteilnehmer:innen.....	49
3.2.	Baselinedaten	49
3.3.	Risiko-Scores	51
3.3.1.	Privates Risiko über die Studienzeit	51
3.3.2.	Berufliches Risiko über die Studienzeit	51
3.4.	Primärer Endpunkt	52
3.4.1.	Allgemeines	52

3.4.2.	Inzidenz einer Sars-CoV-2-Infektion.....	52
3.4.3.	Sekundäre Analyse des primären Outcomes	55
3.4.4.	Inzidenzrate	55
3.4.5.	Zeitliche und gruppenbezogene Verteilung der Fälle	56
3.5.	Sekundäre Endpunkte Erkältungssymptome, Symptome eines grippalen Infekts, Atemwegserkrankungen.....	58
3.6.	Validierung und Zusatzbefragung	59
3.7.	Zusatzdaten zu Hygienekonzepten der Klangkörper	60
4.	Diskussion.....	62
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4.2.	Diskussion der Methodik	62
4.2.1.	Risiko-Score	62
4.2.2.	Zeitlicher Faktor Ausfüllen der Fragebögen	63
4.2.3.	Exposition	63
4.2.4.	SARS-CoV-2-Testung	63
4.2.5.	Teilnehmendenanzahl	64
4.2.6.	Selektionsbias	64
4.3.	Vergleich mit anderen Studien und Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	64
4.3.1.	Vergleich mit Inzidenzstudien der gleichen Berufsgruppe.....	64
4.3.2.	Vergleich mit anderen Berufsgruppen	65
4.3.3.	Vergleich mit Studien in der Gesamtbevölkerung	65
4.4.	Fazit.....	69
4.5.	Ausblick.....	70
5.	Finanzierung	71
6.	Quellenverzeichnis.....	71
	Eidesstattliche Versicherung.....	81
	Anteilsklärung	82
	Curriculum vitae	83
	Publikationsliste	84
	Danksagung	85
	Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a der Promotionsordnung 2017	86

Abkürzungsverzeichnis

ACE2: angiotensin- converting enzyme 2

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit-Zeit

ARDS: acute respiratory distress syndrome

AU: Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung

BOS: Hintergrundorientierte-Schlieren-Technik

CI: Konfidenzintervall

COVID-19: coronavirus – induced disease 2019

CPAP: continuous positive airway pressure

DGfMM: deutsche Gesellschaft für Musikphysiologie und Musikermedizin

DIC: disseminated intravascular coagulation

DIW: Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung

DOV: Deutsche Orchester-Vereinigung

DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien

ECMO: extrakorporelle Membranoxygenierung

FFP: Filtering facepiece mask

IfSG: Infektionsschutzgesetz

IL: Interleukin

MERS: middle east respiratory syndrome

NICE: National Institute of Health and Care Excellence

PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck

PCR: polymerase chain reaction

ppm: parts per million

PT: Prothrombin-Zeit

RKI: Robert Koch-Institut

RT: Reverse Transkriptase

SARS: severe acute respiratory syndrome

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SD: Standardabweichung

SpO₂: Sauerstoffsättigung im Blut

ssRNA: single-strang ribonucleic acid

TMPRSS2: transmembrane Serinprotease 2

TNF: Tumor-Nekrose-Faktor

VBG: Verwaltungs- Berufsgenossenschaft

VOC: SARS-CoV-2 Variant of Concern

VOI: SARS-CoV-2 Variant of Interest

WHO: World Health Organisation

ZNS: Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der an das RKI übermittelten Fälle von COVID-19 bzw. SARS-CoV-2 nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise (bspw. bei asymptomatischem Verlauf) nach Meldewoche. Nur Darstellung von Fällen aus Deutschland zwischen der Kalenderwoche 10/2020 und der Kalenderwoche 29/2021. Aus: Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 19 (Robert Koch-Institut 2021f)..... 13

Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit eines richtig-positiven rtPCR-Tests im Verhältnis zum Datum der Probenentnahme (in Tagen nach Symptombeginn) bei Nasenrachen- und Rachenabstrich im Vergleich. Aus: (Wikramaratna, Paton et al. 2020) 22

Abbildung 3: Oben: Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen rtPCR-Tests im Zeitverlauf (in Tagen) nach erfolgter Risikoexposition. Unten: Wahrscheinlichkeit einer erfolgten Infektion nach initial negativem rtPCR-Test im zeitlichen Verlauf (in Tagen). Aus: (Kucirka, Lauer et al. 2020). © 2020 American College of Physicians. Some rights reserved. 23

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Partikelquellstärken und dem maximalen Schalldruckpegel für die Messsituation gehaltener Vokal /a/ für alle drei Stimmstärken getrennt nach Geschlecht inklusive linearer Regression der logarithmierten Partikelquellstärken. Nur Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ wurden berücksichtigt. Das graue Feld repräsentiert

den Schalldruckpegel der ausschließlich aus den Umgebungsbedingungen (primär Partikelzähler) resultiert. Aus (Mürbe, Fleischer et al. 2020).....	26
Abbildung 5: Messung der Luftströmungsgeschwindigkeit in 1m und 1,5m Abstand des Instruments (hier die Trompete), bei Spielen eines Musikstücks und bei Spielen von hohen, kurzen und lauten Tönen. Aus: (Spahn, Hipp et al. 2021).	29
Abbildung 6: Relative Volumenkonzentration ausgestoßener Aerosole und Tröpfchen im Vergleich zur normalen Atmung. (Piccolo trumpet: Piccolo Trompete; Trumpet: Trompete; Kuhlo horn: Kuhlohorn; Hunting horn: Jagdhorn; Double horn: F/B-Doppelhorn; Fife: Schwegel; Flute: Flöte; Alto recorder: Altblockflöte; Pr. Chanter: Übungsspielpfeife; Soprano sax: Sopransaxophon; Alto sax: Altsaxophon; Tenor sax: Tenorsaxophon) Aus: (Schlenczek, Thiede et al. 2023).	30
Abbildung 7: Flowchart zum Einschluss von Studienteilnehmer:innen, Aufteilung in Kontrollgruppen und Ausfüllen der wöchentlichen Fragebögen.....	46
Abbildung 8: Rücklauf der versandten Fragebögen.....	47
Abbildung 9: Anteil eingegangener Follow-Up-Fragebögen, relativ zur Anzahl erhaltener Baseline-Fragebögen. 100% entspricht N=1120.....	48
Abbildung 10: Eingang des Baseline-Fragebogens nach Einschlussdatum, in kumulierten Prozent.....	48
Abbildung 11: Entwicklung des errechneten Mittelwerts des privaten Risiko-Scores über die Studienzeit zwischen den drei Studiengruppen. Pri-risk: privater Risiko-Score.	51
Abbildung 12: Entwicklung des errechneten Mittelwerts des beruflichen Risiko-Scores über die Studienzeit zwischen den zwei exponierten Studiengruppen. pro-risk: Berufliches Risiko	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion, unterteilt in die 3 Studiengruppen. Die X-Achse entspricht den Kalenderwochen KW41 2020 bis KW25 2021. Fixed effects: Gruppe (Kontrolle, Orchester, Chor, Mittelwert des privaten Infektionsrisikos; Random effect: Cluster (Klangkörper). Zusätzliche Vergrößerung als Bild im Bild.....	54
Abbildung 14: Inzidenzen der Studienpopulation und -gruppen im Vergleich mit der Inzidenz der Gesamtbevölkerung (15 bis 59 Jahre) in Deutschland (Daten des RKI). Die X-Achse entspricht den jeweiligen Studienwochen.....	56
Abbildung 15: Aufschlüsselung der SARS-CoV-2-Fälle nach Zeit (x-Achse), Klangkörper (Buchstabe, pseudonymisiert) und Studiengruppe (Form) (eigene Darstellung).	57
Abbildung 16: Relativer Anteil der Wochen mit Erkältungssymptomen, Symptomen eines grippalen Infekts, Atemwegserkrankungen pro Studienwoche pro Studiengruppe.....	58

Abbildung 17:: Relativer Anteil krankgeschriebener Studienteilnehmer:innen pro Studienwoche pro Studiengruppe.....	59
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von Symptomen bei Aufnahme ins Krankenhaus von Patient:innen mit COVID-19. Nach: (Guan, Ni et al. 2020).....	18
Tabelle 2: Häufigkeiten von Komplikationen bei hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19. Nach: (Wiersinga, Rhodes et al. 2020).	19
Tabelle 3:: Empfehlungen zum Mindestabstand bei verschiedenen Musikinstrumenten. Nach: (Firle, Jabusch et al. 2020, Spahn and Richter 2020, VBG 2020, Willich, Berghöfer et al. 2020).	33
Tabelle 4: Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien der verschiedenen Gruppen.	36
Tabelle 5: Erstellung eines individuellen Risiko-Scores anhand der im Fragebogen angegebenen Daten. Erläuterungen: Punkte für Impfungen werden erst 14 Tage nach Erhalt der Impfung in den Score eingefügt. Keine Angabe entspricht dem Wert 0.	41
Tabelle 6: Anteil Studienteilnehmer:innen im Verhältnis zur Gesamtanzahl Mitarbeiter:innen, aufgeteilt nach Klangkörperart und Gruppe.	49
Tabelle 7: Demografische-anamnestische Baselinedaten, insgesamt und getrennt nach Gruppen. Mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung.	50
Tabelle 8: Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Gesamtkohorte sowie getrennt in den Studiengruppen. Das Hazard ratio ist für den Mittelwert des Privatarisiko-Scores adjustiert. Der p-Wert bezieht sich auf die Kontrollgruppe.....	53
Tabelle 9: Sekundäre Analyse des primären Outcomes. Die Studiengruppen wurden jeweils aufgeteilt in hohem und niedrigem Aktivitätslevel. Die Gruppen wurden je nach Risikoexposition in zwei Untergruppen aufgetrennt und anhand des beruflicher Risiko-Scores adjustiert. Pro-risk: beruflicher Risiko-Score.	55
Tabelle 10: Übersicht über die verschiedenen Seroprävalenzstudien 2020 in Deutschland..	67
Tabelle 11: Ergebnisse seroepidemiologischer Studien zu SARS-CoV-2 bei Blutspenderinnen und Blutspenden in Deutschland (Stand 3.12.2020) – k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall – Bei serologischen Studien mit Blutspendeeseren werden Stichproben von anonymisierten Blutspende Serum getestet, daher hier keine Angabe zur Response. Nach: (Neuhauser, Thamm et al. 2020).....	68

Zusammenfassung

Einleitung: Das Ende 2019/Anfang 2020 aufgekommene SARS-CoV-2 bildete eine globale Pandemie, die bisher in mehreren Wellen verlief. Neben der häufigsten Manifestation einer Erkrankung der oberen Atemwege, kann das SARS-CoV-2 insbesondere bei Patient:innen mit Vorerkrankungen zu einem Lungenversagen mit potentiell tödlichem Ausgang führen. Der Übertragungsweg erfolgt hauptsächlich aerogen durch Einatmen virushaltiger Aerosole. Wir erforschen in dieser epidemiologischen Studie, ob in professionellen Orchestern und Chören durch die Exposition während Proben und Konzerten eine höhere Ansteckungsgefahr als in einer Kontrollgruppe besteht. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von anderweitigen Atemwegserkrankungen sowie die Anzahl der Krankheitstage erhoben.

Methodik: Studienteilnehmer:innen von 23 Kulturinstitutionen in ganz Deutschland wurden je nach beruflicher Aktivität in eine Orchester- eine Chor- oder eine Kontrollgruppe eingeteilt. Zusätzlich zum Baseline-Fragebogen erfolgte eine wöchentliche Befragung durch Follow-Up-Fragebögen über insgesamt 38 Wochen. In den Fragebögen wurden die berufliche Aktivität, individuelle Risikofaktoren für eine Infektion sowie positive Testung auf das SARS-CoV-2 abgefragt. Zwischen den Gruppen wurde anhand eines „mixed-effects cox proportional hazards“-Modells das Risiko für eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 verglichen. Die Adjustierung auf das individuelle Risikoverhalten erfolgte anhand eines aus den Fragebogenparametern gebildeten Risiko-Scores.

Ergebnisse: Es wurden 1097 Studienteilnehmer:innen mit einem Durchschnittsalter von 46,7 (SD 10,3) Jahren befragt, davon 705 Orchestermusiker:innen, 154 Chorsänger:innen und 238 Kontrollen. 46,8% der Studienteilnehmenden sind weiblich, 0,2% divers. Insgesamt traten 40 Fälle einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 auf, 26 in der Orchestergruppe, zehn in der Chorgruppe, vier in der Kontrollgruppe. Das Hazard Ratio im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug 1,74 (95% CI: 0,58-5,25) für die Orchestergruppe und 2,97 (95% CI: 0,87-10,28) für die Chorgruppe. Die Mehrzahl der infizierten Studienteilnehmer:innen vermuteten eine Ansteckung in ihrem privaten Umfeld. Die Krankheit verlief in allen registrierten Fällen mild bis moderat. Andere Atemwegserkrankungen traten in 6,1% aller Studienwochen in der Orchestergruppe, 10,1% aller Studienwochen in der Chorgruppe, 8,0% aller Studienwochen in der Kontrollgruppe auf. Die Zahl der Erkrankungstage im Laufe der Befragung betrug respektive 0,5%; 2,1% und 1,3%.

Diskussion: Diese epidemiologische Studie zur Übertragungswahrscheinlichkeit von SARS-CoV-2 zeigte keine Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 bei Orchestergruppen und ein tendenziell höheres Risiko einer SARS-CoV-2 Infektion

bei der Chorgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die genauen Infektionswege wurden durch die Studie nicht erfasst.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2, which emerged in late 2019/early 2020, formed a global pandemic that occurred in several waves. In addition to the most common manifestation of upper respiratory illness, SARS-CoV-2 can lead to lung failure with a potential fatal outcome, especially in patients with previous illnesses. The routes of transmission are mainly aerogenic through inhalation of virus-containing aerosols. In this epidemiological study, we are investigating whether exposure during rehearsals and concerts in professional orchestras and choirs increases the risk of infection compared to a control group. The frequency of other respiratory diseases and the number of days of illness will also be recorded.

Methodology: The study participants from 23 cultural institutions throughout Germany were divided into an orchestra, a choir or a control group according to their professional activity. In addition to the baseline questionnaire, weekly follow-up questionnaires were sent to study participants for a total of 38 weeks. The questionnaires enquired about occupational activity, individual risk factors relating to infection and positive testing for SARS-CoV-2. A mixed-effects cox proportional hazards model was used to compare the risk of infection with SARS-CoV-2 between the study groups. We formed a risk score using questionnaire items to adjust for individual risk behavior.

Results: 1097 study participants with a mean age of 46.7 (SD 10.3) years were interviewed, including 705 orchestral musicians, 154 choral singers and 238 controls. 46.8% of the study participants were female, 0.2% were diverse. A total of 40 cases of SARS-CoV-2 infection occurred, 26 in the orchestra group, ten in the choir group, four in the control group. The hazard ratio compared to the control group was 1.74 (95% CI 0.58-5.25) for the orchestra group and 2.97 (0.87-10.28) for the choir group. The majority of infected study participants suspected infection in their private environment. The course of disease was mild to moderate in all cases. Other respiratory diseases occurred in 6.1% of all study weeks in the orchestra group, 10.1% of all study weeks in the choir group, 8.0% of all study weeks in the control group. The number of days of illness during the survey was respectively 0.5%; 2.1% and 1.3%.

Discussion: This epidemiological study on the transmission probability of SARS-CoV-2 shows no evidence of a significantly increased risk of infection with SARS-CoV-2 in orchestra groups and a tendency towards a higher risk of SARS-CoV-2 infection in the choir group compared to the control group. The exact routes of infection were not recorded by the study.

1. Einleitung

1.1. Die COVID-19-Pandemie

Die *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2)-Pandemie nahm ihren Ausgangspunkt im Dezember 2019 in der Provinz Wuhan, China. Dort wurde eine Häufung von Pneumonien unklarer Ursache durch verschiedene Krankenhäuser beobachtet. Bereits im Dezember 2019 konnte in Abwasserproben aus Norditalien Virus-DNA nachgewiesen werden, was auf eine frühe Verbreitung auf dem europäischen Kontinent hinweist (La Rosa, Mancini et al. 2021). Am 11. März 2020 rief die World Health Organisation (WHO) den Pandemiefall aus.

In Deutschland wurde der erste Infektionsfall mit SARS-CoV-2 am 27. Januar gemeldet. Seitdem hat sich auch in Deutschland das SARS-CoV-2 ausgebreitet, bis zum 07.07.2021 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) 3.732.549 Infektionsfälle gemeldet (Robert Koch-Institut 2021e). Der Verlauf der Pandemie gliederte sich bis zum Sommer 2021 vornehmlich in drei Infektionswellen im März – Mai 2020, Oktober 2020 – Januar 2021 und März – Mai 2021, wie in *Abbildung 1* dargestellt.

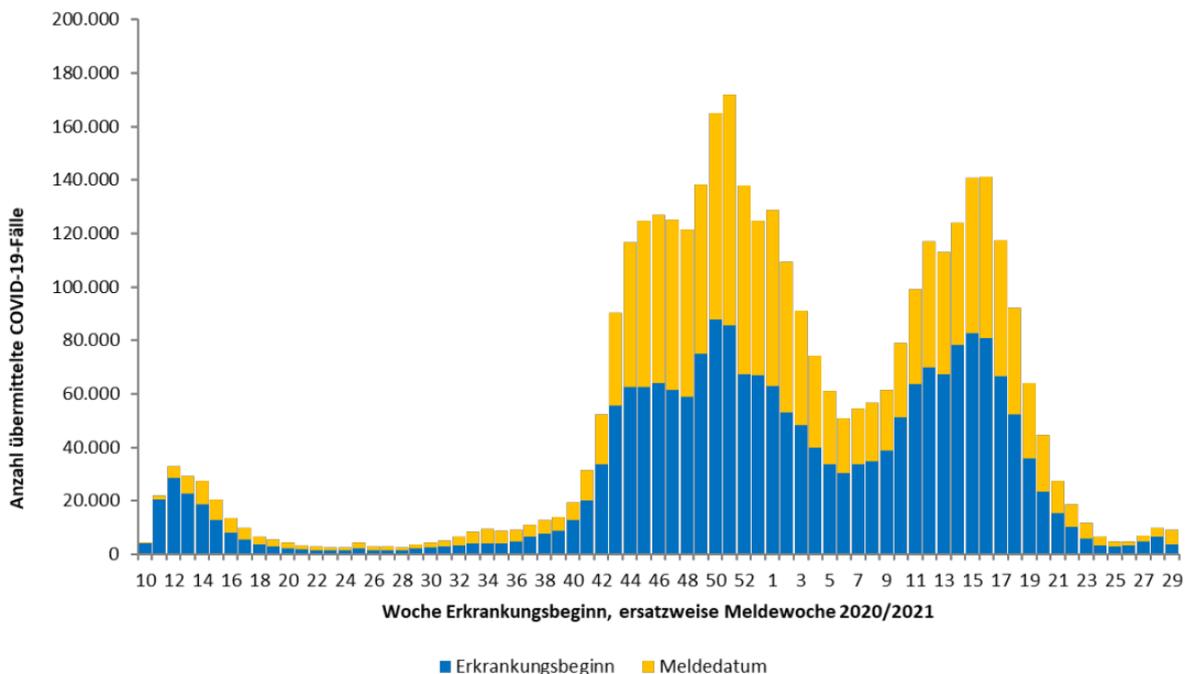


Abbildung 1: Anzahl der an das RKI übermittelten Fälle von COVID-19 bzw. SARS-CoV-2 nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise (bspw. bei asymptomatischem Verlauf) nach Meldewoche. Nur Darstellung von Fällen aus Deutschland zwischen der Kalenderwoche 10/2020 und der Kalenderwoche 29/2021. Aus: Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 19 (Robert Koch-Institut 2021f).

1.2. Das SARS-CoV-2

Beim SARS-CoV-2 handelt es sich um ein membranumhülltes Virus mit einzelsträngiger Ribonukleinsäure (ssRNA) positiver Polarität der Gattung Beta-Coronavirus. Das Virus verfügt über ein Spike-Protein, mit welchem es an die Wirtszelle bindet – unter anderem wahrscheinlich an das angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Lu, Zhao et al. 2020). Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle erfolgt durch Endozytose. Nach Freisetzung der Virus-RNA in die Wirtszelle wird diese durch wirtszelleigene Prozesse repliziert, und Virusproteine werden hergestellt. Die Virus-RNA und Proteine lagern sich im endoplasmatischen Retikulum der Wirtszelle selbst zusammen und werden als neues Virion durch Exozytose ausgeschleust (V'Kovski, Kratzel et al. 2021). Durch die in Kapitel 1.3.2 beschriebenen Pathomechanismen wird durch das SARS-CoV-2 die Erkrankung *coronavirus-induced disease* (COVID-19) ausgelöst. Das SARS-CoV-2 tritt in unterschiedlichen Varianten auf, welche sich zum Teil in Infektiosität und Pathogenität unterscheiden. Die WHO teilt seit Februar 2021 Virusvarianten je nach Infektiosität, Pathogenität oder diagnose- und therapierellevanten Aspekten weiter in besorgniserregende Varianten (Variants of Concern, VOC) und unter Beobachtung stehende Varianten (Variants of Interest, VOI) ein. Ab Anfang 2021 bis Mitte Juni 2021 war die Virusvariante Variante B.1.1.7. (nachfolgend Alpha-Variante genannt) in Deutschland prädominant, bis Sommer 2021 konnte in Deutschland in den meisten Fällen die Virusvariante B.1.617.2 (nachfolgend Delta-Variante genannt) nachgewiesen werden (Robert Koch-Institut 2021a). Beide Varianten wurden von der WHO als besorgniserregende Varianten bezeichnet (VOC) (World Health Organization 2021)

1.3. COVID-19

1.3.1. Epidemiologie

Die Inkubationszeit (Zeit von Ansteckung bis zum Beginn der Erkrankung) des SARS-CoV-2 wird nach Auswertung verschiedener Studien durch Lauer et al. auf einen Median von 5,1 Tagen geschätzt (95% - Konfidenzintervall (CI) von 4,5 – 5,8 Tage) (Lauer, Grantz et al. 2020). Auch asymptomatisch Infizierte können das SARS-CoV-2 übertragen: die Virenlast ist bei symptomatisch wie asymptomatisch Infizierten ähnlich (Lee, Kim et al. 2020). Die Rate asymptomatisch Infizierter im Jahr 2020 wird im Mittel auf ca. 45% geschätzt und nimmt im Alter ab (Wang, Andraweera et al. 2023). 97,5% der symptomatischen Fälle entwickeln Symptome innerhalb von 11,5 Tagen (95%-CI 8,2 – 15,6 Tage) nach erfolgter Infektion (Lauer, Grantz et al. 2020).

Die Infektiosität von Individuen mit SARS-CoV-2 ist – anders als etwa beim SARS-CoV – bereits vor Beginn der ersten Symptome hoch. Geschätzt 44% (95%-CI von 30 – 57%) aller

Übertragungen erfolgen in der präsymptomatischen Phase. 1% und 9% der Übertragung erfolgen bereits fünf respektive drei Tage vor Symptombeginn. Die maximale Infektiosität wird durch den Symptombeginn gekennzeichnet, danach sinkt sie innerhalb von 8 Tagen rapide ab: nach diesem Zeitraum sind Viren unter Laborbedingungen in der Regel nicht mehr vermehrungsfähig (He, Lau et al. 2020b, He, Lau et al. 2020a, Wölfel, Corman et al. 2020).

Das serielle Intervall gibt die Zeit vom Symptombeginn eines Individuums I bis zum Symptombeginn eines durch dieses angesteckten Individuums II an. Eine Studie zu zwei Infektionswellen in Korea ermittelte ein serielles Intervall mit einem Mittelwert von 4.0 Tagen (Standardabweichung (SD) 5.3 Tage) in der ersten und von 3.2 Tagen (SD 4.5 Tage) während der zweiten Infektionswelle (Ryu, Ali et al. 2021). Sowohl das serielle Intervall als auch die Infektiosität bleibt interindividuell sehr variabel, in Einzelfällen kann die Infektiosität bspw. bei vorbestehender Immunsuppression deutlich länger bestehen (Aydillo, Gonzalez-Reiche et al. 2020).

1.3.2. Pathophysiologie

Das SARS-CoV-2 tritt in Wirtszellen ein, indem das Virus mit Hilfe eines Spike-Proteins an das von der Wirtszelle exprimierte Membranprotein ACE-2 bindet und endozytiert wird. Zusätzlich hängt der Eintritt des Virus in die Wirtszelle von der Aktivität der transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS2) ab. Beide Membranproteine werden in verschiedenen Gewebearten unterschiedlich stark exprimiert, was die Eintrittswahrscheinlichkeit des SARS-CoV-2 erheblich variieren lässt. Die zeitgleiche Expression von ACE-2 und TMPRSS2 wurde insbesondere in den Zellen der Atemwege, Hornhaut des Auges, Gallenblase und Gallenwege sowie dem Gastrointestinaltrakt beobachtet. In der Lunge stellen Typ-2-Pneumozyten 83% der ACE-2-exprimierenden Zellen dar, was deren hohe Vulnerabilität für den Eintritt des SARS-CoV-2 erklärt (Zhang, Penninger et al. 2020). Allerdings muss betont werden, dass eine Expression dieser Proteine eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Eintritt des SARS-CoV-2 bedeutet, umgekehrt eine Abwesenheit dieser Proteine diese nicht ausschließt. Demzufolge werden unter anderem aufgrund der bisherigen Erfahrung mit SARS-CoV oder Influenzaviren auch noch eine ganze Reihe weiterer Cofaktoren als Einfluss für den Viruseintritt vermutet (Sungnak, Huang et al. 2020).

Bei schwereren Verläufen der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) bilden sich in der Lunge in Folge einer Virusinfektion diffuse Alveolarschäden mit Wandverdickung der Alveolen, fibrinöse Exsudate, eine Hyperplasie der Typ-2-Pneumozyten, die Bildung einer hyalinen Membran sowie die Einwanderung von Makrophagen. Pathophysiologisch besteht Ähnlichkeit zu MERS und SARS. Virionen wurden insbesondere in Typ-2-Pneumozyten und Bronchialepithelzellen elektronenmikroskopisch beobachtet (Li, Liu et al. 2020, Zhang, Zhou et al. 2020). Neben der Bildung eines Lungenödems wurde auch ein durch Einwanderung von Monozyten und

immunreaktions-bedingtes interstitielles Ödem beobachtet, ähnlich einem beginnenden akuten Lungenversagen (ARDS). Durch diese Mechanismen ergibt sich eine O₂-Diffusionsstörung zwischen Alveolen und Lungenkapillaren (Wiersinga, Rhodes et al. 2020).

Es konnte gezeigt werden, dass sich das SARS-CoV-2 auch in Darmzellen vermehrt und der Verdauungstrakt somit ebenfalls ein Zielorgansystem darstellt (Lamers, Beumer et al. 2020). Dies resultiert aus der Anwesenheit von ACE-2 in verschiedenen Zellen des Gastrointestinaltraktes, unter anderem in Cholangiozyten in der Leber. Schädigungen des Gastrointestinaltraktes sind allerdings hauptsächlich auf Faktoren wie Zytokinfreisetzung und Thromboseneigung zurückzuführen (Galanopoulos, Gkeros et al. 2020).

Sowohl im Herzen als auch in der Niere sind die Hauptschädigungsmechanismen auf Hypoxie, direkte Infektion ACE-2-exprimierender Zellen und auf die allgemeine Entzündungsreaktion zurückzuführen. Der Anteil dieser Faktoren an der Schädigung im Herzmuskel konnte bisher nicht genau quantifiziert werden (Akhmerov and Marban 2020). Durch die unten beschriebene Zunahme des Blutdruckes bei COVID-19-Patient:innen wird die Nieren- und Herzmuskelschädigung verstärkt (Ashraf, Abokor et al. 2021). Zudem tritt die akute Niereninsuffizienz bei 36,6% der Patient:innen, die mit COVID-19 ins Krankenhaus aufgenommen wurden auf und stellt eine relevante Komplikation dar (Hirsch, Ng et al. 2020).

Im peripheren und zentralen Nervensystem spielen sowohl indirekte als auch direkte pathophysiologische Mechanismen eine Rolle. Ein spezieller neurotropischer Faktor ist die Ausbreitung durch neuronalen Transport der Virionen innerhalb des Neurons mit Hilfe der Motorproteine Dynein und Kinesin. Hierdurch kann sich das Virus bis hin zum Riechkolben oder Hirnstamm verbreiten. Durch Schädigung der Kapillargefäßstruktur nach hämatogener Streuung des Virus kann eine Infektion von und anschließende Replikation in Gliazellen erfolgen. Im zentralen Nervensystem (ZNS) kann SARS-CoV-2 eine Demyelinisierung – ähnlich der Multiplen Sklerose – durch direkte Schädigung durch Infektion und Autoimmunantwort auslösen. Als Hauptweg der ZNS-Schädigung wird allerdings die Störung der Blut-Hirn-Schranke durch Entzündungsmediatoren und Zytokine bei SARS-CoV-2-Infektion angesehen. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist die zerebrale Hypoxämie als Folge von gestörtem Gasaustausch in der Lunge ebenfalls ursächlich für ZNS-Schädigungen (Guerrero, Barragan et al. 2021).

Generell hat die Virusinfektion Einfluss auf das angeborene Immunsystem, welches seinerseits auf die Blutgerinnung wirkt, wahrscheinlich um die Infektion lokal zu begrenzen (Antoniak and Mackman 2014). Wenn die Aktivierung der Gerinnungskaskade jedoch überschießt, resultiert diese in einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC). Eine DIC zeichnet sich aus durch längere aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PT) und Thrombozytopenie. Ein weiteres Merkmal sind Thromben in kleinsten Gefäßen,

sogenannte Mikrothromben. Der bei dieser Patient:innengruppe beobachtete erhöhte D-Dimer-Wert ist auf die Fibrinolyse dieser Thromben zurückzuführen und ist bei COVID-19-Patient:innen signifikant gesteigert (Han, Yang et al. 2020, Mackman, Antoniak et al. 2020). Zudem kopiert das Virus im Sinne des molekularen Mimicry Faktoren der Komplement- und Gerinnungskaskade und nimmt somit direkten Einfluss auf beide Systeme (Ramlall, Thangaraj et al. 2020). Die Wirkungen von SARS-CoV-2 auf Immun- und Gerinnungssystem haben wiederum Einfluss auf die Intaktheit der Glycocalyx des Gefäßendothels. Die Zerstörung dieser Schicht erzeugt eine verstärkte Exposition des Gewebes hinsichtlich oxidativen Stresses und eine Absenkung der Endothel-Permeabilität (Guerrero, Barragan et al. 2021). Das SARS-CoV-2 vermindert die Menge des an der Zelloberfläche präsenten ACE-2. Hierdurch ergibt sich ein Missverhältnis zwischen Angiotensin und Angiotensin II als vasoaktive Gewebshormone und in der Folge ein zu hoher Blutdruck (Ashraf, Abokor et al. 2021)

Bei Patient:innen mit COVID-19 wurden signifikant erhöhte Zytokin- und Chemokinwerte festgestellt. Die Menge der freigesetzten Zytokine korreliert mit der Stärke der Symptomatik von COVID-19 (Hu, Huang et al. 2021). Zytokine sind ein regelhafter Teil der Immunantwort, sie werden von Leukozyten ausgeschüttet, um die Immunantwort zu verstärken und beispielsweise weitere Zellen für die Immunabwehr zu rekrutieren. Bei einem sogenannten Zytokinsturm – beispielsweise bei viraler Sepsis - klingt die Immunantwort jedoch aufgrund einer inadäquaten Lymphozytenaktivität nicht ab und die Ausschüttung dieser Entzündungsmediatoren wird für das Individuum selbst zur Gefahr bzw. führt zu erhöhter Thromboseneigung, Multiorganversagen und erhöhter Gefäßpermeabilität, welche ein ARDS begünstigt. Dieser Zytokinsturm und das folgende ARDS ist eine der Hauptursachen für das Versterben von COVID-19-Patient:innen (Soy, Keser et al. 2020, Singh, Pritam et al. 2021). Auch Lymphozyten (insbesondere T-Lymphozyten) werden durch Infektion mit dem SARS-CoV-2 zerstört. Die Lymphozytopenie ist somit der am häufigsten (bei 86%) veränderte Entzündungsmarker bei COVID-19-Patient:innen bei Aufnahme ins Krankenhaus (Wiersinga, Rhodes et al. 2020).

1.3.3. Klinische Symptome und deren Häufigkeit

Die klinischen Symptome von COVID-19 sind teilweise unspezifisch und beinhalten Fieber, Schnupfen, Gliederschmerzen. Die relative Häufigkeit der häufigsten Symptome (>1%) und klinischen Befunde bei Patient:innen bei Aufnahme ins Krankenhaus wird in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von Symptomen bei Aufnahme ins Krankenhaus von Patient:innen mit COVID-19.
Nach: (Guan, Ni et al. 2020)

Symptom/klinischer Befund	Relative Häufigkeit (in Prozent)
Husten	67,8
Fieber	43,8
Müdigkeit	38,1
Auswurf	33,7
Luftnot	18,7
Gliederschmerzen	14,9
Halsschmerzen	13,9
Kopfschmerzen	13,6
Schüttelfrost	11,5
Übelkeit und Erbrechen	5,0
Schnupfen	4,8
Durchfall	3,8

Zudem wurde im Verlauf der Pandemie die Aufmerksamkeit auf Geschmacks- und Geruchseinschränkungen als typisches Symptom einer Infektion mit SARS-CoV-2 gelenkt. Eine europäische multizentrische Studie zeigte bei 88.8% der durch einen Labornachweis infizierten Patient:innen Veränderungen im Geschmackempfinden und bei 85.6% Veränderungen im Geruchsempfinden. Diese Symptome konnten nicht mit Vorerkrankungen oder bestehenden Schnupfen in Verbindung gebracht werden. Es wurde darüber hinaus eine Korrelation mit dem Auftreten von Fieber und weiblichem Geschlecht festgestellt (Lechien, Chiesa-Estomba et al. 2020).

Bei der Symptombeschreibung besonders zu beachten ist der bereits in Kapitel 1.3.1 beschriebene Manifestationsindex von 55-60% (Oran and Topol 2020).

1.3.4. Morbidität, Mortalität und Einflussfaktoren

Der Krankheitsverlauf sowie die Art und Schwere der Symptome ist individuell sehr unterschiedlich. Laut einer Analyse des Chinese Center for Disease Control haben ca. 81% der mit COVID-19 Erkrankten einen mild bis moderaten Verlauf mit entweder keiner oder nur leichter Pneumonie, 14% einen schweren Verlauf mit u.a. einer Sauerstoffsättigung des Bluts von unter 94%, einem Horowitz-Quotienten <300 oder >50% Lungeninfiltrate und 5% einen kritischen Verlauf mit Multiorganversagen, septischem Schock und Lungenversagen. In der gleichen Analyse liegt die Mortalitätsrate bei Erkrankung mit COVID-19 bei durchschnittlich 2,3% und korreliert mit dem Alter und Vorerkrankungen der Infizierten (Wu and McGoogan

2020). Auch ein nachfolgendes Review verschiedener Studien zeigte eine erhebliche Varianz der Mortalitätsrate: diese liege bei Patient:innen zwischen 5 und 17 Jahren bei 0.03% bis hin zu 30.5% bei Patient:innen >85 Jahren (Wiersinga, Rhodes et al. 2020). Für Deutschland wird eine Mortalitätsrate von 5.6% angegeben (Schilling, Lehfeld et al. 2020). Neben dem Alter und männlichem Geschlecht habe insbesondere vorbestehende Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Übergewicht einen Einfluss auf die Rate der Aufnahmen ins Krankenhaus und der Erkrankungsschwere (Petrilli, Jones et al. 2020).

Eine Schätzung des Anteils an Krankenhausaufhalten infizierter Patient:innen aus China ergab einen mit dem Alter ansteigenden Anteil an Krankenhausaufhalten je SARS-CoV-2-Infizierte und einem Maximum von 18.4% bei >80-jährigen (Verity, Okell et al. 2020). In Deutschland lag der Anteil der hospitalisierten Patient:innen bei 18%; wovon 14% auf der Intensivstation behandelt wurden. 70% der Patient:innen auf Intensivstation waren männlich (Schilling, Lehfeld et al. 2020).

In Tabelle 2 sind die häufigsten Komplikationen von hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19 beschrieben.

Tabelle 2: Häufigkeiten von Komplikationen bei hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19. Nach: (Wiersinga, Rhodes et al. 2020).

Komplikation als Folge von COVID-19	Relative Häufigkeit (in Prozent)
Pneumonie	75
Akute Leberschädigung	19
Akute Herzinsuffizienz, Rhythmusstörung, Myokarditis, Gerinnungsstörung mit Thrombembolien	10-25
ARDS	15
Herzmuskelschädigung	7 – 17
Nierenschädigung	9
Neurologische Ausfälle	8
Schock	6
Neurovaskuläre Komplikation	3

1.3.5. Long COVID

„Long COVID“ beschreibt die Langzeitfolgen einer Erkrankung mit COVID-19. Die WHO schlug in einem 2021 veröffentlichten Consensus-Bericht die Definition des Symptomkomplexes als typischerweise drei Monate nach Infektion mit SARS-CoV-2 auftretende, über zwei Monate hinaus andauernde Symptome wie Atemnot, chronische Müdigkeit oder Gedächtnisstörungen (Soriano, Murthy et al. 2022). Das britische National Institute of Health and Care Excellence (NICE) unterteilt Long COVID nach Länge der Symptomatik: Ein Fortbestand der Symptome

zwischen vier und 12 Wochen nach Erkrankungsbeginn entspricht laut der NICE-Definition einer andauernden COVID-Symptomatik, über 12 Wochen einem Post-COVID-Syndrom (National Institute for Health and Care Excellence 2020). Befragungsstudien bei Patient:innen mit COVID-19, die mindestens seit vier Wochen aus dem Krankenhaus entlassen wurden, ergaben das Vorhandensein von als neu empfundener Fatigue bei über 60%, Atemnot bei über 40% und psychische Auswirkungen bei >20% der Studienteilnehmer:innen (Halpin, McIvor et al. 2021). Eine italienische Studie zeigte, dass bei einer Nachbefragung nach Durchschnittlich 60 Tagen insgesamt 87.4% der aus dem Krankenhaus entlassenen Patient:innen noch mindestens ein mit COVID-19 in Verbindung gebrachtes Symptom zeigten, insbesondere Fatigue und Atemnot (Carfi, Bernabei et al. 2020). In Deutschland wurde in einer großen Kohortenstudie mit insgesamt 157,134 Studienteilnehmer:innen die Auftrittsrate von persistierenden Symptomen nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 erforscht. Die Auftrittswahrscheinlichkeit von Symptomen wie chronische Müdigkeit, Husten und Hals- bzw. Brustschmerzen waren über alle Studienteilnehmer:innen hinweg respektive 2,3; 1,7; 1,7-fach erhöht. Bei Erwachsenen dominierten die Dysgeusie, Fieber und Atemnot mit respektive 6,7;3,3;2,9-facher Erhöhung der Inzidenz. Hierbei war die Auftrittshäufigkeit von länger andauernden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen (Roessler, Tesch et al. 2022).

1.3.6. Nachweismethoden von SARS-CoV-2

Zum Nachweis einer Virusinfektion können verschiedene Methoden verwendet werden. Neben der je nach verwendetem Test unterschiedlichen Sensitivität und Spezifität gilt als wichtiges Kriterium für sichere Testung die korrekte Probenentnahme und Handhabung des Testmaterials.

Der Reverse-Transkriptase- Polymerase- Kettenreaktion (rtPCR)-Test galt zu Beginn der Pandemie als der Goldstandard für die Diagnostik einer Infektion mit dem SARS-CoV-2, auch wenn dieser Status aufgrund in einigen Studien aufgezeigter niedriger Sensitivität (teilweise <50%) des Tests durchaus diskutiert und andere Nachweismethoden als Goldstandard vorgeschlagen werden (Drame, Tabue Teguo et al. 2020, Viswanathan, Kahwati et al. 2020, Boger, Fachi et al. 2021). Seit September 2020 empfiehlt die WHO als neuen Goldstandard den Neutralisationstest, bei dem neutralisierende Antikörper gegen das SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Da diese Art von Test jedoch personalaufwändig und kostenintensiv sind und spezielle Technik benötigt wird, wird bei Verdacht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 primär die Verwendung eines rtPCR-Tests empfohlen (World Health Organization 2020).

Antigen-Schnelltests liefern schnellere Ergebnisse als rtPCR-Tests, in der Regel kann nach 15 Minuten das Testergebnis abgelesen werden. Testmaterial wird ebenfalls anhand von Nasen-, Nasen-Rachen-, oder Rachenabstrichen gewonnen. Allerdings ist die Sensitivität

geringer als bei rtPCR-Tests. In einer Studie an zwei US-Amerikanischen Universitäten wurden Antigen-Schnelltests der Firma Quidel Corporation mit rtPCR-Tests verglichen. Die Analyse ergab eine Schnelltest- Sensitivität von 80% und Spezifität bei 98.9% bei Personen mit COVID-19-typischen Symptomen, jedoch lediglich eine Sensitivität von 41.2% und Spezifität von 98.4% bei asymptomatischen Testpersonen (Pray, Ford et al. 2021). Bei Untersuchungen mit Antigen-Tests der Firma Roche Diagnostics und FIA wurden ähnliche Werte gezeigt: beide Tests ergaben eine Sensitivität von ca. 50% (welche deutlich unter den von den Herstellern angegebenen Werten liegt) und eine Spezifität von ca. 97% (Osterman, Baldauf et al. 2021). Wichtig zu betonen ist hierbei, dass diese Ergebnisse im Vergleich zu rtPCR-Tests berechnet wurden, welcher wie oben beschrieben nicht mehr den Goldstandard für die Diagnostik darstellt.

Antikörper-Schnelltests weisen das Vorhandensein von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 nach. In einem Review von Deeks et al. wurden Unterschiede in der Sensitivität je nach Zeitpunkt der Testung beobachtet, während die Spezifität mit >98% durchgehend hoch ist. In der ersten Woche nach Symptombeginn liegt die Sensitivität bei 30.1%, in der zweiten bei 72.2%, in der dritten bei 91.4% und in der vierten bei 96%. Die Autoren des Reviews schlagen den Antikörpertest bei spätem Testzeitpunkt als Ergänzung zu einer PCR-Test-Strategie vor, auch wenn er für eine frühe Diagnostik keine große Relevanz besitzt (Deeks, Dinnes et al. 2020).

Bei allen Testvarianten spielt der Zeitpunkt der Probenentnahme eine wichtige Rolle. In Abbildung 2 aufgezeichnet ist die Wahrscheinlichkeit eines richtig-positiven rtPCR-Tests im Verhältnis zum Datum der Probenentnahme (in Tagen nach Symptombeginn). In Abbildung 3 aufgezeichnet ist die Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen rtPCR-Tests in Tagen nach erfolgter Risikoexposition respektive die Wahrscheinlichkeit einer Infektion nach initial negativem rtPCR-Test.

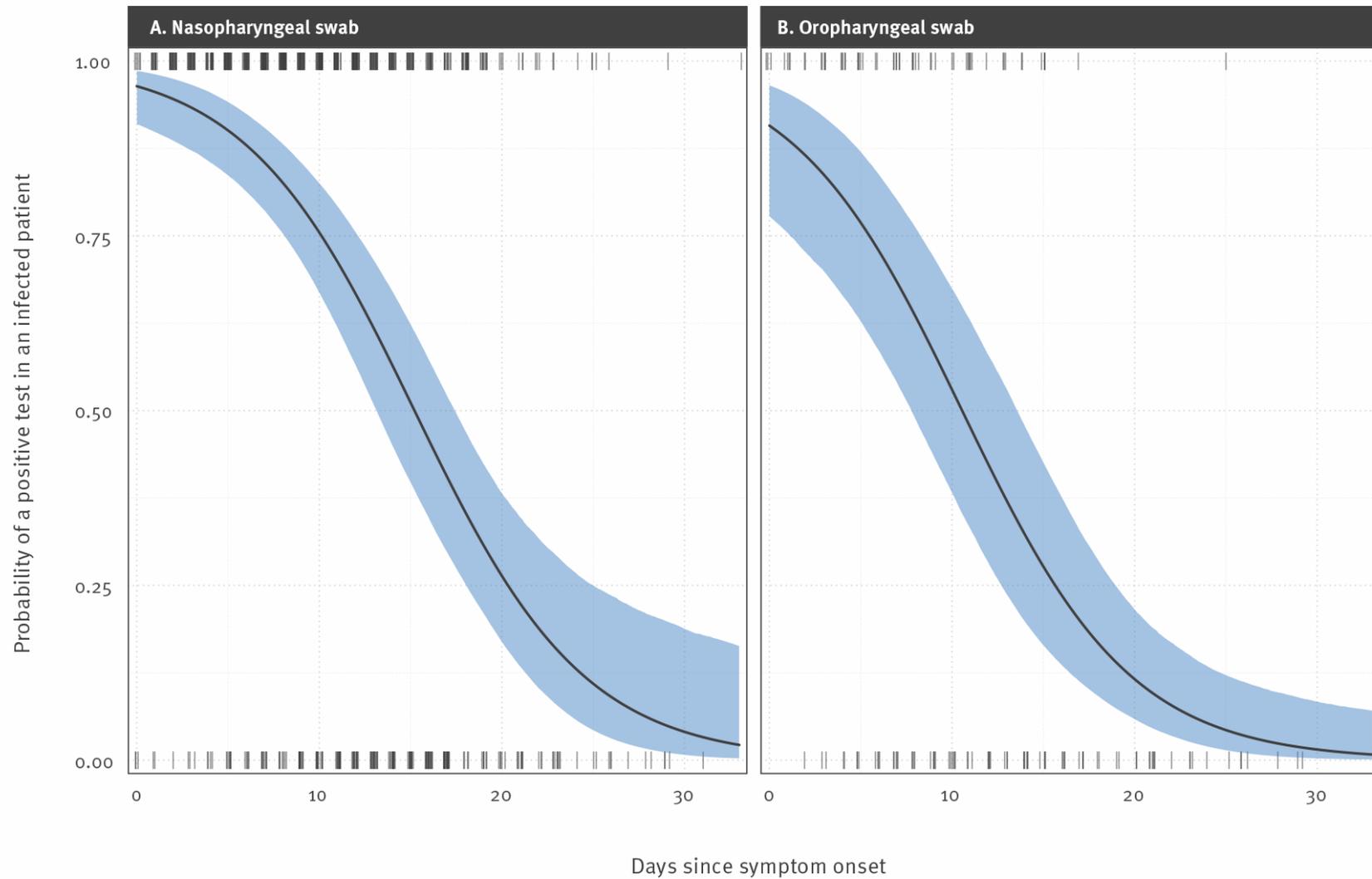


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit eines richtig-positiven rtPCR-Tests im Verhältnis zum Datum der Probenentnahme (in Tagen nach Symptombeginn) bei Nasenrachen- und Rachenabstrich im Vergleich. Aus: (Wikramaratna, Paton et al. 2020)

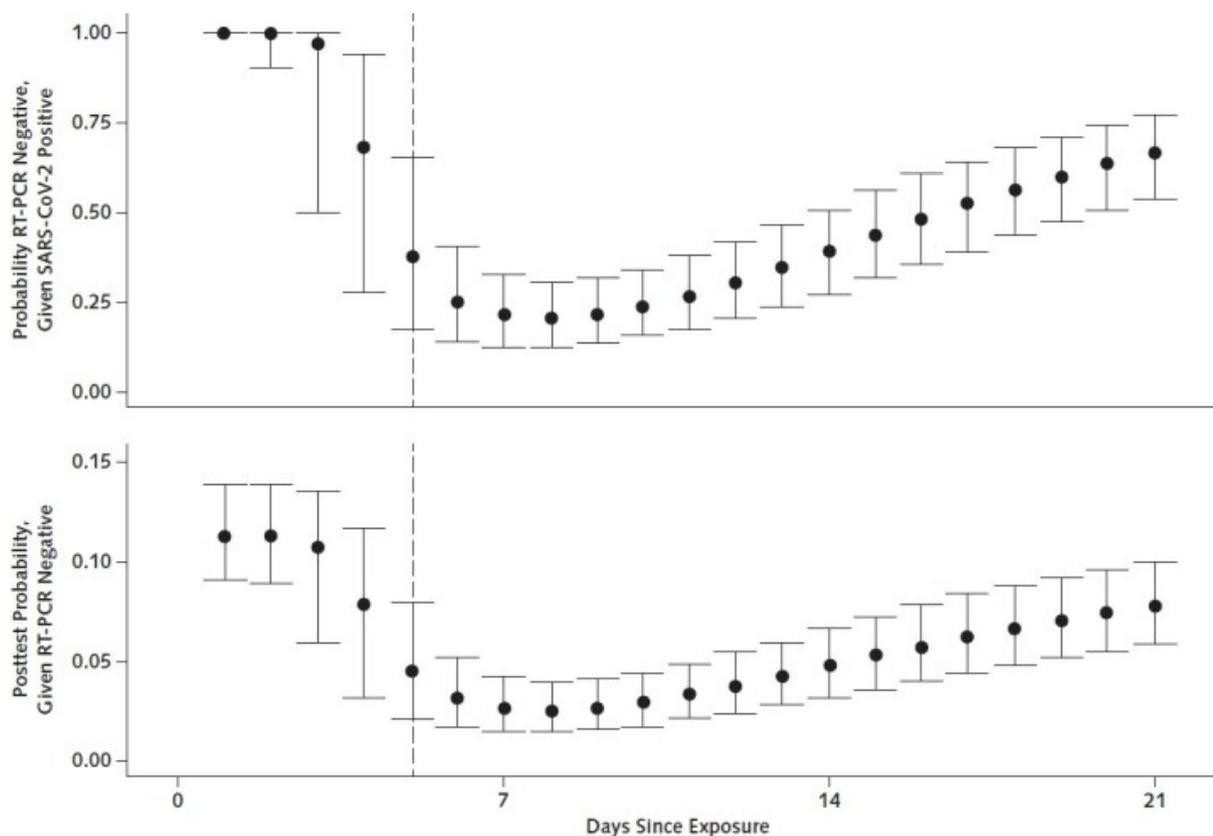


Abbildung 3: Oben: Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen rtPCR-Tests im Zeitverlauf (in Tagen) nach erfolgter Risikoexposition. Unten: Wahrscheinlichkeit einer erfolgten Infektion nach initial negativem rtPCR-Test im zeitlichen Verlauf (in Tagen). Aus: (Kucirka, Lauer et al. 2020). © 2020 American College of Physicians. Some rights reserved.

Auch der Ort der Probenentnahme ist für die zuverlässige Testung wichtig. Je nach Entnahmeort variiert die Positivrate klinisch erkrankter Patient:innen und liegt circa bei 90% bei Probenmaterial aus bronchialveolärer Lavageflüssigkeit, circa bei 87% bei Rektalabstrichen bis hin zu 7.6% bei Oropharynx-Abstrichen. Der Nasenrachen-Abstrich als verbreitetste Abstrichmethode ergab eine Positivrate von circa 45% (Bwire, Majigo et al. 2021).

1.3.7. Therapie

Milde Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion bedürfen in der Regel nur einer symptomatischen Therapie, darüberhinausgehende Maßnahmen wie medikamentöse Fiebersenkung werden bei einem leichten Krankheitsverlauf nicht empfohlen. Der Schwerpunkt liegt bei leichter Erkrankung, wie oben beschrieben, auf dem Verhindern einer weiteren Übertragung durch entsprechende Isolations- und Hygienemaßnahmen (Robert Koch-Institut 2021c).

Schwere Verläufe mit Indikation zur Krankenhausaufnahme werden mit dem Ziel therapiert, eine ausreichende Oxygenierung (Sauerstoffsättigung im Blut (SpO_2) > 90% oder arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) > 55 mmHg sicherzustellen. Generell sollen COVID-19-

Patient:innen regelmäßig überwacht und deren Zustand evaluiert werden. Bei Patient:innen mit Hypoxämie und einem Horowitz-Quotient von 100-300 mmHg erfolgt ein Therapieversuch durch Sauerstoffgabe bspw. über Nasensonde, Venturimaske und High-Flow-Sauerstofftherapie unter Intubationsbereitschaft. Sobald sich die Oxygenierung weiter verschlechtert, sollten auch nicht-invasive Beatmungstechniken, beispielsweise continuous positive airway pressure (CPAP), erwogen werden. Bei einem $\text{PaO}_2 < 150$ mmHg sollte bereits eine invasive Beatmung durch Intubation erwogen werden, die bei einem PaO_2 von < 100 mmHg regelhaft erfolgt. Zusätzlich zeigt die Bauchlagerung der Patient:innen von 16 Stunden pro Tag eine Verbesserung der Oxygenierung und wird bei invasiv beatmeten Patient:innen generell empfohlen. Bei Therapieversagen kann im Extremfall auch eine Oxygenierung durch extrakorporelle Membranoxygenierung erfolgen (Kluge, Welte et al. 2022).

Neben der Beatmung ist auch die medikamentöse Therapie ein wichtiger Pfeiler der Behandlung. Empfohlen wird der Einsatz von Immunmodulatoren wie Dexamethason und Tocilizumab bei Patient:innen mit schwerem COVID-19-Verlauf. Bei Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf können auch Virostatika wie Nirmaltrevir/Ritonavir oder Remdesivir innerhalb der ersten Erkrankungstage eingesetzt werden. Ebenfalls relevant ist die Thromboembolieprophylaxe mit Heparin, die bei Abwesenheit von Gegenanzeigen standardmäßig bei hospitalisierten Patient:innen zur Anwendung kommt. Der monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein Sotrovimab zeigte sich wirksam gegen die ersten Varianten des SARS-CoV-2, wird aber zur Behandlung neuerer Varianten wie Omikron nicht mehr empfohlen (Kluge, Welte et al. 2022).

1.4. Übertragungswege

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich als Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch Tröpfchen aus den Atemwegen, aber auch durch indirekten Kontakt - z.B. durch Virusrückstände auf Gegenständen mit anschließendem Kontakt mit Schleimhäuten wie den Bindehäuten oder im nasofazialen Bereich. Eine Übertragung ist auch durch Personen ohne erkennbare Symptome einer COVID-19-Erkrankung möglich.

1.4.1. Tröpfchen- und Aerosolinfektion

Je nach Größe der Partikel wird in der aktuellen Forschung - u.a. anhand der Definition der WHO - unterschieden zwischen „droplet nuclei“, im Folgenden Aerosole genannt (kleiner als $5 \mu\text{m}$) und „droplets“, (größer als $5 \mu\text{m}$) – im Folgenden Tröpfchen genannt (World Health Organization 2014). Die Größe emittierter Partikel korreliert mit der Absinkgeschwindigkeit und somit auch mit dem Vorhandensein von Partikeln in der Umgebungsluft. Beispielsweise sinken Partikel mit einem Durchmesser von $100 \mu\text{m}$ innerhalb von ca. 10 Sekunden auf den Boden

ab (Tang, Mao et al. 2020), wohingegen Partikel unter 5 µm im Durchschnitt ca. neun Minuten brauchen, um von der durchschnittlichen Sprechhöhe von 160cm auf den Boden abzusinken. Zudem hängt die Halbwertszeit der Aerosolkonzentration in der Raumluft in hohem Maße von der Belüftung ab und reicht von 30 Sekunden in gut belüfteten (mechanische Belüftung und Fensteröffnung), bis zu 14 Minuten in schlecht belüfteten Räumen (Somsen, van Rijn et al. 2020).

Die Temperatur und die Luftfeuchtigkeit hat Einfluss auf die Stabilität des Virus und somit auch auf die Infektiosität. Technische Studien zeigen, dass das SARS-CoV-2 bei niedrigen Temperaturen und niedriger Luftfeuchtigkeit die längste Halbwertszeit hat (Biryukov, Boydston et al. 2020).

Insbesondere die Übertragungswahrscheinlichkeiten von Influenza durch Aerosole und Tröpfchen ist bereits gut untersucht und ermöglicht einen Vergleich zu SARS-CoV-2. Die Virenlast des Influenzavirus beispielsweise variiert je nach Tropfengröße. Zudem korreliert die Wahrscheinlichkeit, nach erfolgter Ansteckung Symptome der Influenza zu entwickeln, mit der Anzahl der übertragenen Virionen (Teunis, Brienen et al. 2010). Stark infektiöse Tröpfchen, die eine höhere Virenlast haben, sinken also schnell zu Boden, wohingegen Aerosole mit geringerer Virenlast länger in der Umgebungsluft verbleiben. Die Halbwertszeit der Gesamtvirenzahl pro Liter Raumluft wurde im experimentellen Setting mit einem Median von 1.09h bestimmt (van Doremalen, Bushmaker et al. 2020).

Infektiöse Tröpfchen und Aerosole werden insbesondere beim Husten, Niesen, Sprechen, Singen, aber auch bei medizinischen Eingriffen, z. B. bei der Intubation, Beatmung oder Bronchoskopie produziert. Die Größe der Partikel unterscheidet sich je nach Genese: Große Partikel bis zu 500 µm stammen aus der Nasen- und Mundhöhle vor allem bei der Phonation, beim Husten und Niesen, wohingegen Partikel von ca. 1-3 µm in den unteren Atemwegen durch Atmung und im Larynx ebenfalls durch Phonation generiert werden (Jarvis 2020). Allerdings wird der prozentuale Anteil der unterschiedlichen Partikelgrößen an der Gesamtmenge nicht durch unterschiedliche Emissionswege (Nasen- oder Mundatmung, Sprechen, Husten) beeinflusst (Hartmann, Lange et al. 2020).

Bereits vor der COVID-19-Pandemie war die Aerosolbildung beim Sprechen und Singen Bestandteil verschiedener Studien. Eine Korrelation der Aerosolbildung mit der Sprechlautstärke unabhängig von der gesprochenen Sprache konnte beobachtet werden. Zudem wurde eine kleine Subpopulation von sogenannten „Superemittenten“ ermittelt, die besonders viele Aerosolpartikel pro Zeiteinheit beim Sprechen produzieren, was die Hypothese von Individuen als „Superspreaders“ untermauert, die während einer Pandemie für Clusterbildung und lokale Ausbrüche ursächlich zu sein scheinen (Asadi, Wexler et al. 2020). Dieser Umstand kann durch den Begriff „Überdispersion“ beschrieben werden: bereits zu

Beginn der Pandemie wurden 80% aller Neuinfektionen auf nur 8.9% aller bisher infizierten Personen zurückgeführt (Bi, Wu et al. 2020).

1.4.2. Tröpfchen- und Aerosolinfektion beim Singen

Es ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Partikelbildung beim Singen im Vergleich zum normalen Sprechen oder Atmen. Mürbe et al. konnten mit Hilfe eines Partikelzählers einen Steigerungsfaktor der Anzahl der emittierten Partikel zwischen 3,98 und 99,54 im Vergleich von Singen zu Sprechen bzw. zwischen 15,25 und 330 im Vergleich von Singen zu Atmen aufzeigen, wobei bei Sängerinnen höhere Emissionsraten als bei Sängern gemessen wurden. Wie in Abbildung 4 aufgeführt, konnte zudem eine Korrelation zwischen der Emissionsrate und den durchschnittlichen Schalldruckpegeln beobachtet werden (Mürbe, Fleischer et al. 2020). Diese Ergebnisse stützen die Beobachtung, dass Chorproben zumindest bei unzureichender Belüftung und mit fraglichem Einfluss von „Superemittenten“ einen hohen Expositionsfaktor darstellen (Hamner, Dubbel et al. 2020).

Die Ausbreitung von Partikeln größer als 5 µm wird aufgrund des verhältnismäßig schnellen Absinkens maßgeblich durch die Luftströmung der Ausatemluft beeinflusst. Untersuchungen bei Sänger:innen ergaben im Abstand bis 1.5m über 0.1m/s erhöhte Luftströmungsgeschwindigkeiten beim normalen Singen, beim Auspusten auch $\geq 0.18\text{m/s}$ im Abstand von 2m.

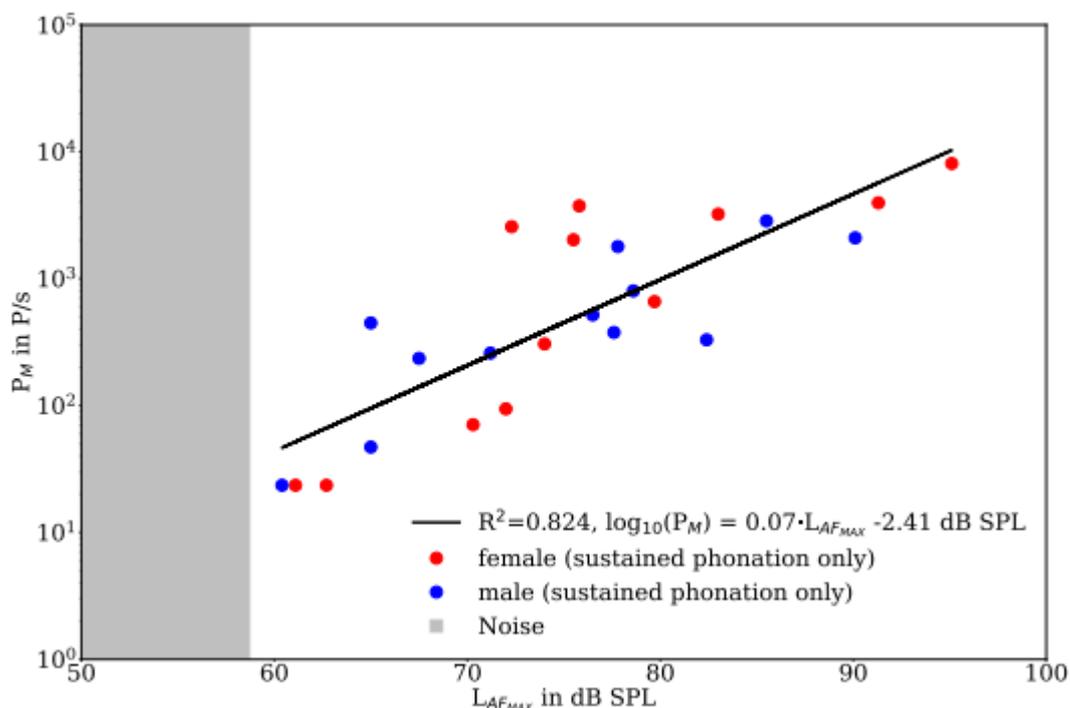


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Partikelquellstärken und dem maximalen Schalldruckpegel für die Messsituation gehaltener Vokal /a/ für alle drei Stimmstärken getrennt nach Geschlecht inklusive linearer Regression der logarithmierten Partikelquellstärken. Nur Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ wurden berücksichtigt. Das graue Feld repräsentiert den Schalldruckpegel der ausschließlich aus den Umgebungsbedingungen (primär Partikelzähler) resultiert. Aus (Mürbe, Fleischer et al. 2020).

Auch eine australische Studie untersuchte das Verhalten und die Produktion von Aerosol- und Tröpfchen während des Singens und Sprechens anhand einer High-Speed-Kamera. Die Maximalgeschwindigkeit von Tröpfchen betrug je nach Ton bzw. gesprochener Silbe 6m/s, wobei bei einem Meter Entfernung der Quelle nur 10% der Tröpfchen eine schnellere Ausbreitungsgeschwindigkeit von über 1m/s haben und in einem Bewegungsfeld zwischen 120 und 240 Grad von der Quelle auftreten. Andererseits ist die Ausbreitung von Tröpfchen und Aerosolen mit einer Geschwindigkeit von unter 0,5m/s nicht auf eine bestimmte Richtung beschränkt, was auf langsames Absinken und eine hohe Aerosolbildung hindeutet. Auch in dieser Studie wurde die Bedeutsamkeit von Unterschieden zwischen einzelnen Testpersonen sowie Lautstärke, bestimmte Silben, Konsonanten und Dauer der Vokalisation betont (Bahl, de Silva et al. 2021).

Westphalen et al. untersuchten 2021 die durch E-Zigarettenrauch sichtbar gemachte Ausbreitung von Aerosolen beim Singen. Studienziel war die Messung der Ausbreitung der Aerosole je nach Kopfhaltung und je nach Zeit. Bei einem Abstand von 2,6m zwischen den Sänger:innen konnte eine Vermengung der exhalieren Rauchwolken nach einer Minute beobachtet werden. Nach 95 Sekunden erreichte die Wolke die gegenüberliegende Versuchsperson. Bei einer Simulation von Abstandsverhältnissen in gewöhnlicher Chorkonstellation von 1,5m Abstand und 0,45m Höhenunterschied und Blick in die gleiche Richtung waren die Versuchspersonen bereits nach 50 Sekunden von der jeweils anderen Rauchwolke vollständig umgeben. Dieser Effekt verstärkte sich sogar bei normaler Atmung durch die fehlende Beschleunigung der Ausatemluft. Die Autor:innen unterstreichen hier die Bedeutung leistungsfähiger Belüftungssysteme. Eine signifikante Reduktion der Aerosolausbreitungsgeschwindigkeit wurde bei Verwendung von Atemschutzmasken beobachtet. Die Reduktion war bei FFP2-Masken am größten, bei chirurgischen Masken und bei einem Gesichtschutz ähnlich (Westphalen, Kniesburg et al. 2021).

1.4.3. Tröpfchen- und Aerosolinfektion beim Musizieren

Eine mögliche Infektion durch virusbelastete Tröpfchen oder Aerosole ist insbesondere bei Blasinstrumenten im Fokus. Insbesondere die Emission von Atemluft, aber auch die Entstehung von Kondenswasser, was am Instrument aus der Atemluft entsteht, war bereits früh nach Beginn der Pandemie Bestandteil verschiedener Untersuchungen. Die Blasinstrumente unterscheiden sich hinsichtlich der Produktion von Aerosolen und Kondenswasser deutlich voneinander. Bei der Flöte strömt nur ein kleiner Teil der Atemluft aus den geöffneten Klappen aus, der größte Anteil der ausgeatmeten Luft strömt aus Musiker:innensicht nach vorne unten und somit in Richtung des Anblasstroms. Bei

Rohrblattinstrumenten (Oboe, Klarinette, Fagott) strömt aufgrund der kleinen Lufteintrittsöffnung am Mundstück nur eine geringe Luftmenge durch das Instrument. Bei Blechblasinstrumenten strömt eine ebenfalls geringe Luftmenge durch unterschiedlich eng mensurierte Messingrohre. Der Ton bei Rohrblatt- und Blechblasinstrumenten entsteht durch die Lippenschwingung bzw. Rohrblattschwingung und konsekutive Luftschwingung im Instrument und somit nicht primär durch Ausstoßen von Atemluft (Willich, Berghöfer et al. 2020). Bei allen aus Metall bestehenden Instrumenten oder Bauteilen entsteht in relevantem Ausmaß Kondenswasser, bei Holzinstrumenten hingegen in deutlich geringerem Maße (Fletcher 1979, Fabre, Gilbert et al. 2012).

In einer Studie der Bauhaus-Universität Weimar wurden mit Hilfe von Schlieren-Spiegeln und Hintergrundorientierter-Schlieren-Technik (BOS) die Ausbreitung von Atemluft durch das Spielen von Blasinstrumenten sowie beim Singen visualisiert und untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der maximalen Entfernung der Ausbreitung der Atemluft von der Quelle – in diesem Fall das jeweilige Instrument. Diese Entfernung betrug bei Holzblasinstrumenten zwischen 20 cm bei der Querflöte und 112 cm bei der Piccoloflöte, beim Ausströmen der Atemluft über das Mundstück hinweg. Insbesondere bei Holzblasinstrumenten werden Luftströmungen nicht nur durch den Schalltrichter produziert, sondern beispielsweise auch bei der Zwischenatmung oder beim Luftausstrom aus Tonlöchern. Bei Blechblasinstrumenten wurde eine Ausbreitung ab Schalltrichter zwischen 16 cm und >74 cm beobachtet. Generell kann durch Dämpfer der Luftstrom aus dem Schalltrichter signifikant vermindert werden, als Ausnahme gelten die Tuba und das Waldhorn, wo die Ausbreitungsdistanz durch einen Dämpfer respektive durch einen Stopfdämpfer gesteigert wird. Insgesamt wurde eine hohe interindividuelle und interinstrumentale Variabilität beobachtet, sowie eine starke Abhängigkeit von den gespielten Tönen und deren Lautstärke. Begleitende Luftströmungsmessungen zeigten allerdings nach einem anfänglichen Abbremsen der Atemluft eine mutmaßlich durch Verwirbelung entstehende erneute Akzeleration. Die vorliegende Studie geht auf dieses Phänomen nicht weiter ein (Becher, Gena et al. 2021). In einer weiteren Studie in Zusammenarbeit mit Musiker:innen der Bamberger Symphoniker wurde die Luftströmungsgeschwindigkeit beim Spielen verschiedener Blasinstrumente quantitativ anhand von Strömungssensoren und qualitativ mit Hilfe von Videoaufnahmen und Kunstnebel bestimmt. Die qualitative Beobachtung wurde in der weiteren Messung zur Platzierung der Luftströmungssensoren beachtet. Hierbei zeigten sich bei Blechblasinstrumenten vor allem Luftströmung im Bereich des Schalltrichters und beim Entlüften. Bei Luftblattinstrumenten (Flöten), wurden insbesondere am Mundstück Luftströmung in Richtung Fußboden beobachtet. Rohrblattinstrumente hingegen zeigten diese im Bereich des Schalltrichters. Quantitative Luftströmungsmessungen mit Sensoren im Abstand von 1m, 1,5m und 2m während des Spielens zeigten mit Ausnahme der Tuba (0,13m/s bei 1m Abstand) und der

Oboe (0,15m/s bei 1m und 0,12m/s bei 1,5m Abstand) bei allen getesteten Musikinstrumenten Luftströmungsgeschwindigkeiten $< 0,1\text{m/s}$. Zusätzliche Messungen an der Seite im Abstand von 0,5m ergaben 0,15m/s bei der Altflöte und 0,13m/s bei der Piccoloflöte (Spahn, Hipp et al. 2021). Eine beispielhafte Versuchsauswertung ist in Abbildung 5 für die Trompete dargestellt.

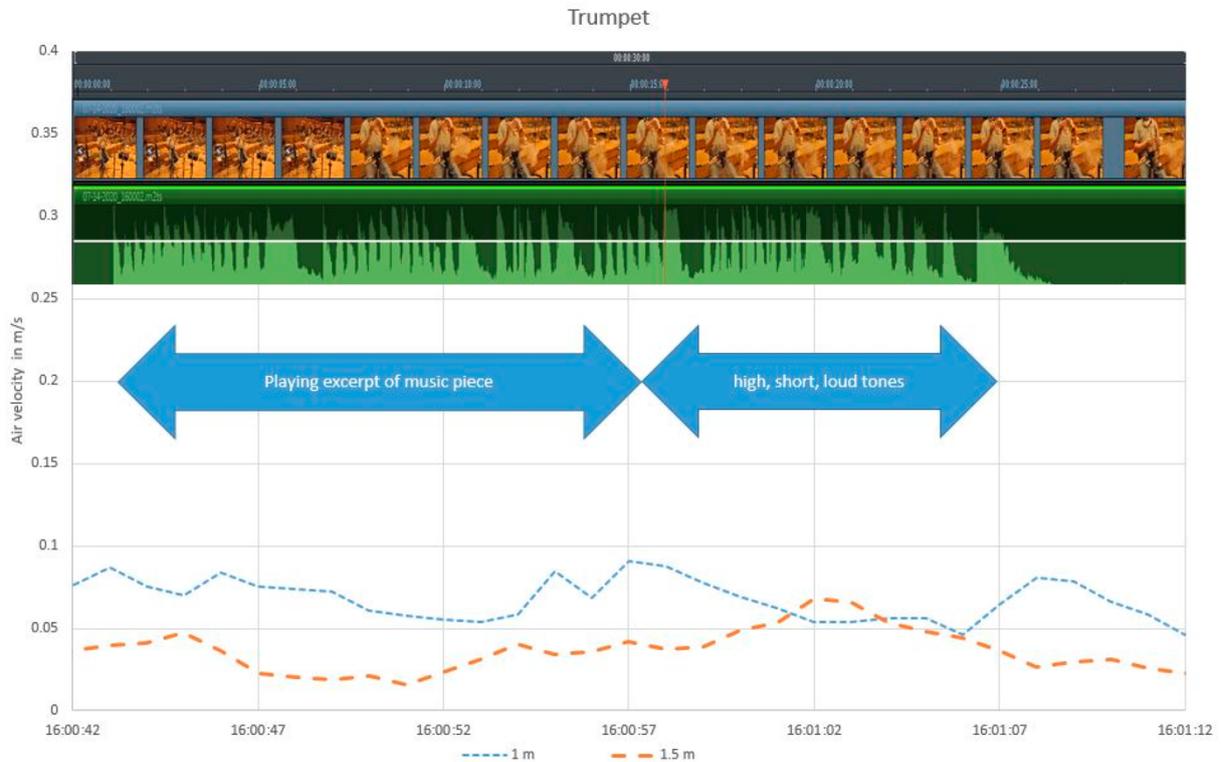


Abbildung 5: Messung der Luftströmungsgeschwindigkeit in 1m und 1,5m Abstand des Instruments (hier die Trompete), bei Spielen eines Musikstücks und bei Spielen von hohen, kurzen und lauten Tönen. Aus: (Spahn, Hipp et al. 2021).

Eine Studie in Zusammenarbeit mit dem Bayrischen Symphonieorchester wurde die Aerosolausbreitung beim Musizieren mit Klarinette, Flöte und Trompete anhand von E-Zigarettenrauch fotografisch eingefangen. Die mediane Distanz der Rauchausbreitung betrug beim Trompetenspiel 0,86m (maximal 1,2m), beim Querflötenspiel 1,51m (maximal 1,88m) und bei der Klarinette 1,0m (maximal 1,5m) (Gantner, Echternach et al. 2022).

Allerdings unterscheidet sich nicht nur die Luftströmungsgeschwindigkeit einzelner Instrumente, auch die ausgestoßene Menge von Aerosolen und Tröpfchen kann variieren. Eine dänische Studie bezifferte die ausgestoßene Menge an Aerosolen zwischen 0,007 (Klarinette) bis 0,036 (Oboe) mg/m^3 (Brandt 2020). Schlenzcek et al. verglichen den Aerosolausstoß verschiedener Musikinstrumente untereinander und verglichen den Ausstoß mit der durchschnittlichen Aerosolproduktion bei normaler Atmung. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 6* aufgezeichnet.

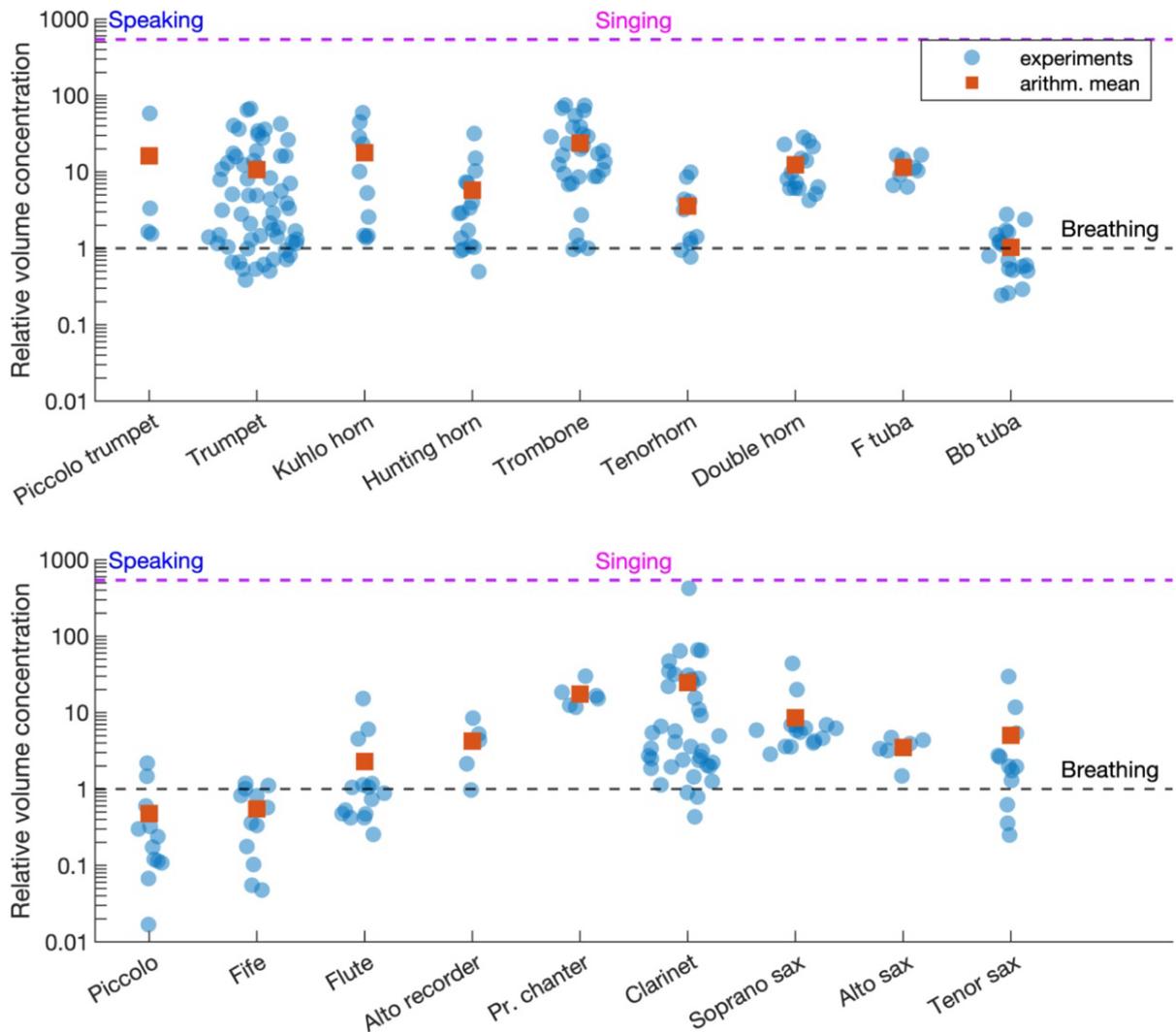


Abbildung 6: Relative Volumenkonzentration ausgestoßener Aerosole und Tröpfchen im Vergleich zur normalen Atmung. (Piccolo trumpet: Piccolo Trompete; Trumpet: Trompete; Kuhlo horn: Kuhlohorn; Hunting horn: Jagdhorn; Double horn: F/B-Doppelhorn; Fife: Schwegel; Flute: Flöte; Alto recorder: Altblockflöte; Pr. Chanter: Übungsspielpfeife; Soprano sax: Sopransaxophon; Alto sax: Altsaxophon; Tenor sax: Tenorsaxophon) Aus: (Schlenczek, Thiede et al. 2023).

Eine US-amerikanische Studie zur Aerosolbildung bei Blasinstrumenten in Zusammenarbeit mit dem Minnesota Orchestra identifizierte sehr unterschiedliche Aerosolproduktion der Instrumente abhängig vom dynamischen Niveau, Artikulationsmuster, Atmungsverhalten der Musiker:innen und der Anwendung spezieller Spieltechniken. Die Autoren kategorisierten die Instrumente schlussfolgernd in niedrige (Tuba), mittlere (Fagott, Flöten, Waldhorn, Klarinetten) und hohe Risikostufen (Trompete, Bassposaune, Oboe) (He, Gao et al. 2021).

1.4.4. Übertragung durch Kontakt mit Flächen

Neben der Kontagiosität von Tröpfchen und Aerosolen ist auch eine Übertragung durch Berührung von kontaminierten Flächen und anschließendem Kontakt mit Schleim- und Bindehäuten denkbar. Das SARS-CoV-2-Virus überdauert auf Flächen unter

Laborbedingungen mit einer Halbwertszeit von teilweise mehreren Stunden je nach Material (bspw. 6.8h auf Plastik, 5.6h auf rostfreiem Stahl, 0.7h auf Kupfer, 3.46h auf Karton). Außer bei Karton ähnelt das SARS-CoV-2 hierin dem SARS-CoV-Virus (van Doremalen, Bushmaker et al. 2020). Trotzdem wird von einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Kontakt mit infektiösen Oberflächen ausgegangen und als Hauptübertragungsweg die Aerosol- und Tröpfchenübertragung angenommen (Meyerowitz, Richterman et al. 2021).

1.4.5. Kondensat bei Blasinstrumenten

Beim Spielen von Blasinstrumenten lagern sich Aerosolteilchen durch die Instrumentenbauweise innerhalb des Instruments ab. Ältere Untersuchungen wiesen bereits nach, dass Kondensat aus Blasinstrumenten Bakterien und Viren enthält, eine generelle Gefährdung wurde jedoch daraus bisher nicht abgeleitet (Mobley and Bridges 2016). Dem Umgang mit Kondenswasser im Orchesterspielbetrieb wurde vor der COVID-19-Pandemie daher keine besondere Beachtung geschenkt. Da eine Infektionsgefahr durch SARS-CoV2 im Kondensat nicht ausgeschlossen werden kann, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Musikphysiologie und Musikmedizin e.V. eine sichere Entsorgung des Kondensats (Firle, Jabusch et al. 2020).

1.4.6. Weitere Übertragungswege

Weitere Übertragungswege wie fäkal-orale, sexuelle und hämatogene Übertragung sind laut bisherigen Erkenntnissen im Verlauf der Pandemie von keiner großen Relevanz (Meyerowitz, Richterman et al. 2021).

1.5. Schutzmaßnahmen

1.5.1. Allgemeine Schutzmaßnahmen

Eine von der WHO in Auftrag gegebene Metaanalyse zur Erforschung bekannter Schutzfaktoren gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 ergab eine hohe Schutzwirkung von Gesichtsmasken. Dabei schützen KN95-Zertifizierte-Masken besser als chirurgische Masken und Alltagsmasken, eine Schutzbrille bietet zusätzlichen Schutz. Zudem reduziert das Beibehalten eines physischen Abstands von mindestens 1m (besser 2m) die Infektionsrate signifikant (Chu, Akl et al. 2020). Insbesondere in Innenräumen mit vielen Individuen ist die Aerosolkonzentration und -produktion hoch. Für die Quantifizierung der Aerosolübertragung von Erregern kann die Wills-Riley-Gleichung zur Rate gezogen werden. In dieser spielt die Luftaustauschrate eine wichtige Rolle. Lüftung mit Außenluft (Fenster o.ä.) sollte aufgrund des geringen Aufwands und der hohen Effizienz gegenüber mechanischer Lüftung vorgezogen werden. Bereits während der SARS-Pandemie 2003 wurde als wichtiges Superspreading-

Event die Infektion zahlreicher Individuen aufgrund schlechter Belüftungssituation in einem Einkaufszentrum identifiziert (Qian and Zheng 2018).

Weitere Maßnahmen zur Verhinderung einer Übertragung des Virus beinhalten die Isolation bzw. häusliche Quarantäne infizierter Personen, das Ermitteln von Kontaktpersonen durch Kontaktnachverfolgung und die Vermeidung von Zusammenkünften. Auf diese Faktoren zielten die während der Pandemie erlassenen Infektionsschutzgesetze ab, welche Einschränkungen für Freizeit- und Arbeitsalltagsgestaltung mit sich brachten. Analog zu anderen Bereichen wurde auch der Konzert und Probenbetrieb für Orchester und Chöre in Abhängigkeit der 14-Tage-Inzidenz zeitweise untersagt (Bundesministerium der Justiz 2021).

1.5.2. Spezifische Schutzmaßnahmen in der Musikbranche

Als Handlungshilfe bzw. Leitfaden mit Bezug auf die vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales herausgegebene „SARS-CoV-2-Arbeitsschutzregel“ veröffentlichte die Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) eine Fachinformation zu benötigten Infektionsschutzmaßnahmen für den Proben- und Veranstaltungsbetrieb in der Branche „Bühnen und Studios“. Diese Handlungshilfe wurde von zahlreichen Ensembles als Grundlage für die Ausarbeitung eines Hygienekonzepts übernommen. Neben den allgemeingültigen Basishygienemaßnahmen wie Abstand, Tragen von medizinischen Masken und Umgang mit Reiserückkehrenden wurden auch spezifischere Empfehlungen abgegeben, beispielsweise verstärkte Lüftung und Empfehlung zur Überprüfung der CO₂-Konzentration bis maximal 1000 parts per million (ppm), ein Monitoring durch regelmäßige und frühzeitige Testung maximal 48 Stunden vor Arbeitsbeginn sowie instrumentenspezifische Abstandsempfehlungen.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Musikphysiologie und Musikermedizin (DGfMM) identifizierte vier systemische Hauptbereiche als Maßnahmen zur Reduktion einer Übertragung des SARS-CoV-2: die Incoming-Kontrolle mit Hilfe von regelmäßiger Testung und (Selbst-)Monitoring typischer COVID-19-Symptomatik, Überprüfung der Raumbegebenheiten wie Lüftung und CO₂-Konzentration, individuelle Maßnahmen mit u.a. instrumentspezifischen Aspekten sowie die Schutzimpfung als vierten Hauptbereich. Bei möglicher Unterschreitung der in Tabelle 3 genannten Mindestabstände wurde die Beachtung weiterer Maßnahmen, wie beispielsweise Tragen von FFP2-Masken, Auftritt im Freien, optimale Belüftungssituation etc. empfohlen (VBG 2020).

Tabelle 3:: Empfehlungen zum Mindestabstand bei verschiedenen Musikinstrumenten. Nach: (Firle, Jabusch et al. 2020, Spahn and Richter 2020, VBG 2020, Willich, Berghöfer et al. 2020).

Aktivität	Empfohlener Mindestabstand			
	VBG	Willich et al., 2020	Firle et al, 2020	Spahn & Richter, 2021
Szenische Darstellung	6m (bei bewegungsintensiven Aktivitäten)			2m radiär
Blasinstrumente	2-3m, Berücksichtigung des Luftaustritts aus Schalltrichter und Tonlöchern	1.5m	Größere Abstände als bei anderen Instrumenten, zzgl. weitere Schutzmaßnahmen	2m radiär
Gesang	6m in Singrichtung 3m in alle Richtungen		2 – 2.5m radiär, versetzte Aufstellung	2m radiär
Restliche Instrumente	generell 1.5m	Streicher 1m Harfen, Tasteninstrumente, Schlagzeug 1.5m	Generell 1.5m	2m radiär
Dirigent:in		1.5 – 2m Abstand zum Orchester		

Außerdem können – insbesondere bei Blasinstrumenten oder beim Instrumentenunterricht – Trennwände (bspw. aus Plexiglas) eine effiziente Schutzmaßnahme zur Reduktion der Tröpfchenausbreitung darstellen. Weiterhin können bei Blasinstrumenten dünne Textilien (genannt „Ploppschutz“) vor den Trichter gespannt werden, um den Ausstoß größerer Tröpfchen zu begrenzen. Das beim Spielen von Blechblasinstrumenten sich innerhalb des Instruments ansammelnde Kondenswasser ist potentiell infektiös und sollte – statt wie üblich auf den Boden abgelassen zu werden – aufgefangen und sicher entsorgt werden, für das Auswischen der Instrumente Einmaltücher verwendet und entsorgt werden (Firle, Jabusch et al. 2020).

Auch in anderen Ländern wurden bereits früh nach Beginn der COVID-19-Pandemie vergleichbare Handlungsanweisungen für die Musikbranche auf der Basis erster Ergebnisse aus Studien veröffentlicht, so z.B. Empfehlungen des US National Collaborating Centre for Environmental Health (O’Keeffe 2020) oder anderer akademischer Institutionen (Schwalje and Hoffman 2020).

1.6. Impfung

Bis zum Sommer 2021 wurden in der Europäischen Union und in Deutschland vier Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2 zugelassen: Comirnaty von Biontech/Pfizer, COVID-19-Vaccine Moderna von Moderna, Vaxzevria von AstraZeneca und COVID-19-Vaccine Janssen von Janssen-Cilag/Johnson und Johnson. In einem Review des RKI zeigte sich unabhängig vom Impfstoff nach vollständiger Impfung eine Wirksamkeit von 80-90% bzw. von 60-70% nach Erhalt der ersten Impfdosis bei der Reduktion der Infektionen mit dem SARS-CoV-2. Weiterhin wurde die Erkrankungsschwere und Symptomatik nach erfolgter Infektion deutlich reduziert, auch die Infektiosität bereits geimpfter Personen mit SARS-CoV-2 war niedriger. Jedoch ist denkbar, dass weitere Virusvarianten die Wirksamkeit der Impfung einschränken, wie beispielsweise bei der erstmals in Südafrika entdeckten Variante B.1.351 (Harder, Koch et al. 2021). Eine Studie aus Großbritannien zeigte bereits eine 88-prozentige Wirksamkeit von zwei Impfdosen der Firma Biontech/Pfizer gegenüber der Delta-Variante im Vergleich zu 92% Wirksamkeit gegenüber der Alpha-Variante (Lopez Bernal, Andrews et al. 2021).

1.7. Zielsetzung der Studie

1.7.1. Relevanz der Studie

Die Relevanz der Forschung über die Übertragungswege von Infektionskrankheiten beim Musizieren ergab sich bereits aus der Anzahl aktive:r Musiker:innen: Deutschlandweit waren laut einer Publikation des Deutschen Musikinformativszentrums und des deutschen Musikrats

im Jahr 2017/2018 ca. 750.000 Menschen in einem Instrumentalverband und ca. zwei Millionen Menschen in einem Chor aktiv (Deutsches Musikinformationszentrum 2018b, Deutsches Musikinformationszentrum 2018a). Hinzu kommen 16.857 Berufsmusiker:innen und 4.618 Berufssänger:innen (Bundesagentur für Arbeit 2022).

Sowohl in qualitativer Forschung als auch in randomisierten Studien wurde die gesundheitsfördernde Wirkung von Chorgesang auf das psychische Wohlbefinden erforscht. Ein australisches Review zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität auf sozialer und emotionaler Ebene von Personen, die regelmäßig in Chören singen, im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Diese Effekte vergrößerten sich bei Menschen mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen (Williams, Dingle et al. 2018).

In einer Meta-Analyse zu Interventionsstudien mit Klavierunterricht konnte eine Korrelation zwischen Musikalischer Aktivität und besserer kognitiver Funktion festgestellt werden. Besonders stark waren diese Effekte bei spezifischen Fertigkeiten des Instrumentenspiels wie auditive Wahrnehmung, aber auch wie Wortfindung, Gedächtnisleistung, exekutiver Funktionen und sprachlicher kognitiver Leistung, vor allem bei Studienteilnehmer:innen, die bereits seit langer Zeit ein Instrument spielen. Vor allem für die Erhaltung kognitiver Funktionen im Alter scheint regelmäßige musikalische Aktivität eine Rolle zu spielen (Roman-Caballero, Arnedo et al. 2018, Bottcher, Zarucha et al. 2022).

1.7.2. Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Inzidenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Musiker:innen in professionellen Konzert und Opernorchestern (nachfolgend Orchestermusiker:innen genannt) sowie bei professionellen Sänger:innen in Konzert bzw. Opernchören (nachfolgend Chorsänger:innen genannt), jeweils im Vergleich zu nicht-musizierenden Kontrollpersonen in einer individuell kalkulierten Zeit unter Risiko unter Bedingungen der COVID-19-Pandemie.

1.7.3. Sekundäre Studienziele

Die sekundären Studienziele beinhalteten den Vergleich der Inzidenz einer Infektion mit SARS-CoV-2 zwischen Orchestermusiker:innen und Chorsänger:innen, den Vergleich der Anzahl der Tage mit Symptomen eines grippalen Infektes, einer Influenzaerkrankung oder einer Infektion des oberen Respirationstraktes zwischen Orchestermusiker:innen, Chorsänger:innen und Kontrollpersonen sowie den Vergleich der Anzahl der krankheitsbedingten Fehltag während des Studienzeitraums jeweils innerhalb der einzelnen Gruppen.

2. Methodik

2.1. Studiendesign und Verwaltungsaspekte

2.1.1. Studienart

Die Studie entspricht einer prospektiven dreiarmligen Kohortenstudie.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien aller Studienteilnehmer:innen

Die Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer:innen waren die Identifizierung als männlich, weiblich oder divers, ein Mindestalter von 18 Jahren und das Vorliegen der (Online)-Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Aufgrund des Studiendesigns einer Inzidenzstudie war das Vorliegen einer bekannten Infektion mit SARS-CoV-2 Ausschlusskriterium. Zudem durfte keine Abhängigkeit der Studienteilnehmer:innen zum Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie oder deren Mitarbeiter:innen bestehen.

2.1.3. Einteilung in Gruppen, spezifische Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Studienteilnehmer:innen wurden entsprechend ihrer Angaben im Baselinefragebogen einer der folgenden drei Studiengruppen zugeteilt: Orchestergruppe, Chorgruppe oder Kontrollgruppe. Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien dieser Gruppen sind in Tabelle 4 aufgezeichnet.

Tabelle 4: Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien der verschiedenen Gruppen.

Gruppe	Spez. Einschlusskriterium	Spez. Ausschlusskriterium
Orchestergruppe	Mitglied eines professionellen Konzert- oder Opernorchesters	Tätigkeit in reinen Streichorchestern
		Akademist:innen (Mitglieder einer Orchester- oder Chorakademie) oder Freiberufler, die projektbezogen aushelfen, aber nicht feste Mitglieder:innen des Ensembles sind
Chorgruppe	Mitglied eines professionellen Konzert- oder Opernchores	Akademist:innen (Mitglieder:innen einer Orchester- oder Chorakademie) oder Freiberufler:innen, die projektbezogen aushelfen, aber nicht feste Mitglieder:innen des Ensembles sind
Kontrollgruppe	nicht-musizierende Mitarbeiter:innen derselben teilnehmenden Institutionen, die während der Proben und Konzerten nicht im Raum exponiert sind	

2.1.4. Zeitraum der Befragung und Rekrutierung der Teilnehmenden

Zur Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen wurde eine Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Ensembles erstrebt. Gegenüber einer hohen Gesamtanzahl teilnehmender Ensembles wurde eine hohe Teilnehmendenquote pro Ensemble priorisiert. Der ursprünglich geplante Befragungszeitraum der Studie wurde einmalig von maximal 26 Wochen auf maximal 38 Wochen verlängert, da aufgrund der Einschränkung des Probenbetriebs insbesondere während der sogenannten zweiten Pandemiewelle (Oktober 2020 bis Januar 2021) von einer reduzierten Exposition in der Orchestergruppe und Chorgruppe ausgegangen wurde und eine höhere externe Validität erreicht werden sollte.

2.1.5. Fragebogen, Einwilligung, Abbruch

Es wurden drei verschiedene Online-Fragebögen verwendet. Studienteilnehmer:innen wurden nach erfolgter Einwilligung zur Teilnahme gebeten, einen einmaligen Baselinefragebogen mit Fragen zu soziodemographischen und gesundheitspezifischen Angaben und danach einen wöchentlichen Anschlussfragebogen auszufüllen. Anschließend erfolgte die Bearbeitung des Fragebogens der Woche eins. Die Fragebögen der Wochen 2-38 bauten auf diesem ersten Fragebogen auf, enthielten aber bei einigen Fragen die Option „unverändert zur Vorwoche“. Die Bearbeitung der Fragebögen erfolgte Online nach Zugang über einen personalisierten Zugangslink der wöchentlich per Mail an alle Studienteilnehmer:innen versandt wurde. Studienteilnehmer:innen konnten ihre Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen.

2.1.6. Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Declaration of Helsinki (Version 1996, Somerset West) und in Anlehnung an die ICH/-GCP-Guidelines durchgeführt. Vor Durchführung der Studie wurde ein Votum der zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Antragsnummer 400134) eingeholt. Im Studienverlauf wurden zwei Amendments der Ethikkommission vorgelegt und bewilligt. Eins betraf die Verlängerung des Studienzeitraums von 26 auf 38 Wochen aufgrund des Proben- und Aufführungstopps und dadurch angenommenem unzureichenden Expositionszeitraums, das andere die telefonische Zusatzbefragung zur Verifizierung positiver Testergebnisse. In die Studie wurden nur Teilnehmende über 18 Jahre aufgenommen, die über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Beobachtungsstudie in schriftlicher Form aufgeklärt wurden und ihre Bereitschaft zur Teilnahme freiwillig erklärt haben. Die Einwilligung zur Studie erfolgte über einen Online-Fragebogen.

2.1.7. Datenschutz

Jede:r Studienteilnehmer:in erhielt wöchentlich einen personalisierten Link für die Follow-Up-Befragungen. Nach Beendigung der jeweiligen Befragung verfiel dieser personalisierte Link und ein Zugriff auf die Daten des Fragebogens war nicht mehr möglich. Über eine HTTPS-Verbindung (SSL-Verschlüsselung) wurden die Daten bei bestehender Internetverbindung an den Webserver der Charité übermittelt. Vom Server konnten die eingegangenen Daten zum Zwecke der Datenverarbeitung ausschließlich vom Datenmanagenden oder dessen Vertreter:in über ein passwortgeschütztes Login exportiert werden.

Für die Speicherung und Verwaltung der personenidentifizierenden Daten wurde eine MS Access-Datenbank programmiert (Verwaltungsdatenbank). Diese Datenbank ist passwortgeschützt und liegt auf einem gesonderten Projektlaufwerk, welches nur vom Studienleiter beauftragten Personen zugänglich ist. Die Programmierung dieser Verwaltungsdatenbank umfasste das Erstellen von Tabellen, Abfragen, Formularen und Übersichten zum Verwalten der Adressen, dem Registrieren der einwilligenden Personen, dem automatisierten E-Mail-Versand der Online-Befragungen, sowie deren Daten-Eingangsregistrierung. Alle aus den Fragebögen erhobenen Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet und veröffentlicht. Personenidentifizierende Daten und Befragungsdaten wurden in getrennten Datenbanken gespeichert.

2.1.8. Studienregistrierung

Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS, https://www.drks.de/drks_web/) unter der Identifikationsnummer DRKS00023385, im Zentralen Studienregister der Charité – Universitätsmedizin Berlin und auf der Präsentationsplattform Klinische Studien registriert.

2.2. Befragungsparameter

2.2.1. Baselinefragebogen

Im Baselinefragebogen wurden soziodemographische Angaben: (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, berufliche Tätigkeit (Orchester/Chor/Bühnenpersonal/Verwaltung/andere), Instrument bzw. Stimmfach und die Anzahl Erwachsener und/oder Kinder im eigenen Haushalt) sowie gesundheitsspezifische Angaben (Vorerkrankungen, Rauchstatus und Grippeimpfung) einmalig abgefragt.

2.2.2. Wöchentlicher Fragebogen

Im wöchentlichen Fragebogen wurden die Parameter: Auftreten von Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion, eines grippalen Infektes, einer Influenza oder einer Infektion des oberen Respirationstraktes, Ergebnisse einer Testung hinsichtlich einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 (falls Testung erfolgt), Anzahl der krankheitsbedingten Fehltage, innerhalb des Studienzeitraums erfolgte Impfungen, Angaben zum Arbeitsweg, eigene Einschätzung des Risikoverhaltens, Häufigkeit und Art der sozialen Kontakte, das Verwenden von Schutzmaßnahmen (z.B. Mund- und Nasenschutz, Abstand) im professionellen Umfeld sowie das Ergebnis einer stattgehabten Testung auf das SARS-CoV-2 befragt. Ab dem 15.02.2021 wurde auch eine Zusatzfrage nach dem Erhalt der Impfung gegen SARS-CoV-2 eingefügt.

Orchestermusiker:innen und Chorsänger:innen wurden zusätzlich zu expositionsspezifischen Parametern befragt: Anzahl und durchschnittliche Dauer gemeinsamer Proben und Konzerte (in Stunden), Zusammensetzung des Ensembles, Ort des Musizierens (auf der Bühne, Probensaal, Orchestergraben, in der Stimmgruppe, im Freien), Auslandsreisen bei Tourneen, Unterrichtstätigkeit, Verwenden von spezifischen Schutzmaßnahmen (z.B. Plexiglas-Trennwände). Bei Orchestermusiker:innen bestand die Zusatzfrage nach Musizieren zusammen mit dem Chor, bei Chorsänger:innen nach Musizieren zusammen mit dem Orchester.

2.3. Statistische Analysen

2.3.1. Teilnehmendenanzahl

Die Anzahl Studienteilnehmer:innen im Verhältnis zur Gesamtanzahl Mitarbeiter:innen der unterschiedlichen Ensembles wurde deskriptiv ausgewertet und tabellarisch dargestellt. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen pro Studienwoche wurde grafisch dargestellt.

2.3.2. Baselinedaten

Alle Baseline-Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in Form von Mittelwerten und Standardabweichung für kontinuierliche Daten, oder Häufigkeiten und Prozentwerte für kategorielle Daten tabellarisch, getrennt für die drei Studiengruppen sowie insgesamt dargestellt.

2.3.3. Primärer Endpunkt

2.3.3.1. Primäre Analyse

Die kumulative Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen wurde pro Gruppe (zwei Expositionsgruppen, eine Kontrollgruppe) mit 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. Da

aufgrund variablen Einschlusszeitraums die individuelle Zeit unter Risiko berücksichtigt werden musste, erfolgte die Berechnung der Inzidenzrate (für alle Teilnehmer und in den Expositiongruppen) in Bezug auf die Zeit unter Risiko in Wochen bzw. Jahren. Die Zeit unter Risiko ergab sich aus der Exposition beim gemeinsamen Musizieren. Die Angabe von ≥ 1 Stunden Exposition (gemeinsames Musizieren) in einem wöchentlichen Fragebogen ergab den Einschluss in die Zeit unter Risiko in der betreffenden Woche. Bei fehlenden Fragebögen wurde die Zeit unter Risiko des letzten ausgefüllten Fragebogens angenommen. Zur Berechnung der Inzidenzrate wurde ein „mixed effects cox proportional hazard Modell“ verwendet, welches die Abhängigkeiten (Personen-Cluster innerhalb eines Orchesters oder Chores bzw. innerhalb einer Institution) miteinbezieht. Wegen der sehr hohen Anzahl an Einflussfaktoren und ihrer komplexen Beziehungen zueinander wurden sie in verschiedenen Risiko-Scores zusammengefasst (private-risk-score und exposition-risk-score), um die Modellkomplexität zu reduzieren (Siehe Tabelle 5). Für das Auswertungsmodell wurde der Private Risiko-Score (fixed effects) jeweils als Mittelwert pro Teilnehmer über alle Studienwochen verwendet, die verschiedenen Klangkörper als random effects, mit Kalenderwochen als Zeiteinheit.

Darüber hinaus wurde das paarweise Risikoverhältnis (relatives Risiko) zwischen den drei Gruppen bestimmt, welches bei Unterschieden in der Zeit unter Risiko zwischen den einzelnen Gruppen bei der Inzidenzberechnung entsprechend adjustiert wurde. Als primäre Fragestellungen wurden die Orchestermusiker:innen vs. Kontrollgruppe sowie die Chorsänger:innen vs. Kontrollgruppe verglichen.

2.3.3.2. Sekundäre Analysen

Die Exposition von Personen aus Chor und Orchester wurden anhand des Medians des beruflichen Risiko-Scores durch das Musizieren (mean-exposition-risk-score) jeweils in zwei Gruppen unterteilt: Chor-hoch, Chor-niedrig, Orchester-hoch, Orchester-niedrig. Die Unterteilung erfolgte durch eine „Median-Aufspaltung“ des mean-exposition-risk-score. Da die Kontrollgruppe keinem beruflichen Risiko durch Musizieren im Sinne dieser Studie ausgesetzt war, wurde die Kontrollgruppe unverändert ausgewertet. Diese neue Variable („Expositionsaktivität“; mit fünf Ausprägungen, jeweils zwei für Chore (hoch/niedrig) und Orchester (hoch/niedrig) plus Kontrollgruppe) wurde als fixed effect betrachtet und ersetzt die Variable „Exposition“ der primären Analyse. Für diese Gruppen wurde die Inzidenz sowie das Hazard Ratio einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 dargestellt.

2.3.4. Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden ebenfalls zwischen den drei Gruppen verglichen. Mit SARS-CoV-2 infizierte Studienteilnehmer:innen waren in der Auswertung des sekundären

Endpunkts ab Infektionszeitpunkt nicht inbegriffen. Die Inzidenz eines grippalen Infekts, einer Influenzaerkrankung oder weiteren Atemwegsinfekten sowie die Anzahl Krankheitstage wurde in Prozent aller Wochen dargestellt und dabei die individuelle Teilnahmedauer berücksichtigt. Es wurde ein linear mixed effects Modell mit den gleichen fixed bzw. random effects wie für den primären Endpunkt beschrieben verwendet.

2.3.5. Bestimmung von Risikofaktoren

In Bezug auf den primären Endpunkt wurden, neben der Gruppe, auch die in den Fragebögen angegebenen Einflussfaktoren untersucht. Hierzu wurden alle für die Übertragungswahrscheinlichkeit relevanten Faktoren in mehrere Risiko-Scores zusammengefasst. Der „Private Risiko-Score“ umfasst Einflussfaktoren, die auf die Übertragungswahrscheinlichkeit im privaten Umfeld Einfluss haben. Der „Berufliche Risiko-Score“ umfasst für die Übertragungswahrscheinlichkeit während der Exposition (gemeinsames Musizieren) relevante Einflussfaktoren. Zusätzlich wurden sowohl der private Risiko-Score als auch der berufliche Risiko-Score durch einen Kontakt-Risiko-Score erweitert, der auf der Frage nach wissentlichem Kontakt mit einer SARS-CoV-2-Infizierten Person basiert. Ein erweiterter Risiko-Score wurde später für eine Sensitivitätsanalyse des beruflichen Risiko-Scores genutzt und umfasste drei zusätzliche Items. Eine ausführliche Erläuterung der Zusammenstellung der Scores ist in Tabelle 5 aufgezeichnet.

Tabelle 5: Erstellung eines individuellen Risiko-Scores anhand der im Fragebogen angegebenen Daten. Erläuterungen: Punkte für Impfungen werden erst 14 Tage nach Erhalt der Impfung in den Score eingefügt. Keine Angabe entspricht dem Wert 0.

Frage	Antwort	Privater Risiko-Score	Beruflicher Risiko-Score	Zusatzpunkte für erweiterten Professionellen Score (für Sensitivitätsanalyse)	Relevante Literatur
Baseline-Fragebogen:					
Wie viele Personen leben in ihren Haushalt	Single-Haushalt				(Lei, Xu et al. 2020)
	Mehrpersonenhaushalt	1			
Anzahl der Schulpflichtigen Kinder	Anzahl Kinder				(Lei, Xu et al. 2020); (Ehrhardt, Ekinci et al. 2020)
	jedes n ≠ 0	1			
Haben Sie sich bereits gegen Grippe oder Pneumokokken impfen lassen?	ja	-1	-1		
Wöchentlicher Fragebogen:					
Waren Sie in den letzten / Tagen mit Chor oder Orchester auf Tournee	ja		1		

Fortsetzung Tabelle 5

Frage	Antwort	Privater Risiko-Score	Beruflicher Risiko-Score	Zusatzpunkte für erweiterten Professionellen Score (für Sensitivitätsanalyse)	Relevante Literatur
Haben Sie in den letzten 7 Tagen unterrichtet	ja			1	
Welche Schutzmaßnahmen sind in den letzten 7 Tagen bei Proben und Aufführungen durchgeführt worden?					
Keine Schutzmaßnahmen	ja		3		
Mund-Nasen-Schutz	nein			1	(Tabatabaei zadeh 2021)
Häufiges Lüften der Räume	nein		1		(Morawska, Tang et al. 2020)
Lüftungs-Klimaanlage	nein		1		(Morawska, Tang et al. 2020)
Andere Schutzmaßnahmen	nein		1		
Welche Schutzmaßnahmen sind in Ihrem persönlichen Arbeitsumfeld durchgeführt worden (gemeint ist Ihre hauptsächliche Tätigkeit in den letzten 7 Tagen)?					
Keine Schutzmaßnahmen	ja		4		
Plexiglas Trennwände	nein			1	(Firle, Jabusch et al. 2020)
Abstand zu anderen Personen ca.1 m	Jeweils ein Punkt wird im professionellen Score vergeben, wenn: Streicher und andere < 1m alle Blasinstrumente (außer Flöten) < 1,5m, Flöten < 2m, Sänger <2m, Kontrollgruppe/andere <1m				(Chu, Akl et al. 2020)
Abstand zu anderen Personen ca.1,5 m					
Abstand zu anderen Personen ca. 2 m					
Arbeit in festen, kleinen Teams	nein		1		
Aufwischen Kondenswasser der Blasinstrumente	nein		1		(Firle, Jabusch et al. 2020)
Andere Schutzmaßnahmen	nein		1		
Wie sind Sie zur Arbeit gekommen?					
Fahrgemeinschaft	ja	1			
ÖPNV	ja	1			(Hu, Lin et al. 2021)
Wie würden Sie ihr Risiko-Verhalten in Bezug auf die COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemie in den letzten 7 Tagen gesellschaftlich allgemein beschreiben?	Ich erfülle die erforderlichen Vorschriften: immer				
	fast immer	1			
	gelegentlich	2			
	nie	3			

Fortsetzung Tabelle 5

Frage	Antwort	Privater Risiko-Score	Beruflicher Risiko-Score	Zusatzpunkte für erweiterten Professionellen Score (für Sensitivitätsanalyse)	Relevante Literatur
Hatten Sie in den letzten 7 Tagen engeren persönlichen Kontakt in Menschenmengen					
Familienfeier	ja	2			
Besuch im Club	ja	4			(Muller, Kunze et al. 2020)
Restaurantbesuch	ja	1			(Fisher, Tenforde et al. 2020)
anderes	ja	1			
Hatten Sie in den letzten 7 Tagen engeren persönlichen Kontakt zu Personen mit erhöhtem COVID-19 (SARS-CoV-2) Verteilungsrisiko?					
Personal im Gesundheitswesen	ja	1			(Gomez-Ochoa, Franco et al. 2021)
Erzieher*innen, Lehrer*innen	ja	1			(Grobe, Bessel et al. 2020)
andere, bitte benennen	ja	1			
Hatten Sie in den letzten 7 Tagen Kontakt zu personen mit bekannter, aktueller COVID-19 (SARS-CoV-2) Erkrankung/Corona-Infektion (inkl. Rot angezeigter Kontakte in der Corona-Warn-App?					
Kolleg:innen in meiner Stimmgruppe, Stimmfach	ja		3		
anderes Orchester- Chormitglied	ja		2		
andere Kolleg*innen, häufiger Kontakt	ja		3		
andere Kolleg*innen, seltener Kontakt	ja		1		
Personen im eigenen Haushalt	ja	5			
Nachbarn, Bekannte, Freunde	ja	3			
Andere	ja	1			
Angezeigter roter Kontakt in der Coronawarnapp	ja	1			
Haben Sie sich in der letzten Woche gegen Grippe oder Pneumokokken impfen lassen?	ja	-1	-1		(Jehi, Ji et al. 2020)
Haben Sie sich in der letzten Woche gegen COVID-19 (SARS-CoV-2) impfen lassen (Erst- oder Zweitimpfung)	ja			Erstimpfung: Score*0,35 Zweitimpfung: Score*0,1	(Harder, Koch et al. 2021)
Maximum:		38	17	plus 3	

Pro Studienteilnehmer:in wurde der Risiko-Score wöchentlich und individuell berechnet. Die Mittelwerte beider Risiko-Scores wurden deskriptiv verglichen und die Änderung der Mittelwerte pro Woche grafisch dargestellt.

2.3.6. Erkrankungsschwere und -dauer

Deskriptiv wurde die Schwere der Symptomatik, die Dauer der Symptomatik sowie die Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung bei positiv getesteten Studienteilnehmer:innen verglichen.

2.3.7. Umgang mit fehlenden Daten

Bei Studienabbrecher:innen wurde die Zeit unter Risiko von Studienbeginn bis Zeitpunkt des Studienaustritts bestimmt und die angegebenen Daten verwertet. Die Zeit unter Risiko wurde bei fehlenden Fragebögen als gleich zur letzten ausgefüllten Woche angenommen. Einzelne fehlende Daten gingen nicht in die Analyse ein.

2.3.8. Statistische Software

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgt mit SPSS Statistics (Software-Version 27) von IBM Corp (IBM Corp. 2020). Die Analyse mit Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte erfolgt mit R (Software-Version 4.1.1.) (R Core Team 2020). Die grafische Darstellung erfolgt mit Microsoft Excel von Windows.

2.4. Validierung der positiven Ergebnisse und Zusatzbefragung

Studienteilnehmer:innen, die in einem Fragebogen ein positives Testergebnis angegeben haben, wurden per E-Mail kontaktiert und um ein telefonisches Interview zur Validierung und kurzer Zusatzbefragung gebeten. Nach erfolgter Einwilligung erfolgte die kurze Befragung in Form eines strukturierten Interviews. Erfragt wurden Angaben zu Testart, aktuelles Befinden, Schwere der Erkrankung, Ansteckungsverdacht sowie Wissen um weitere Übertragung des SARS-CoV-2 durch die Befragten.

2.5. Hygienekonzepte und Schutzmaßnahmen der Ensembles

Parallel zur individuellen Befragung wurden die teilnehmenden Ensembles um die Zusendung des Hygieneschutzkonzeptes gebeten sowie zweimalig eine Abfrage zu aktueller Probe- oder Konzerttätigkeit durchgeführt. Die gewonnenen Ergebnisse wurden qualitativ ausgewertet.

2.6. Stakeholderbeteiligung

Die sieben Berliner Konzert- und Opernorchester (Orchestervorstände, Intendanten) und die Rundfunkorchester und deren Chöre wurden im Sinne eines Stakeholder-Involvements bei der Planung und Entwicklung der Studie konsultiert. Sie beteiligten sich zudem an der Entwicklung der Fragebögen.

3. Ergebnisse

3.1. Befragung und Studienteilnehmer:innen

3.1.1. Befragungszeitraum

Die Rekrutierung der Teilnehmenden mit Versand der Teilnehmendeninformation, der Einwilligungsbestätigung und anschließend der Baselinefragebögen erfolgte zwischen dem 01.10.2020 und dem 28.01.2021. Der Versand des letzten Fragebogens erfolgte am 28.06.2021, wie in Abbildung 7 dargestellt.

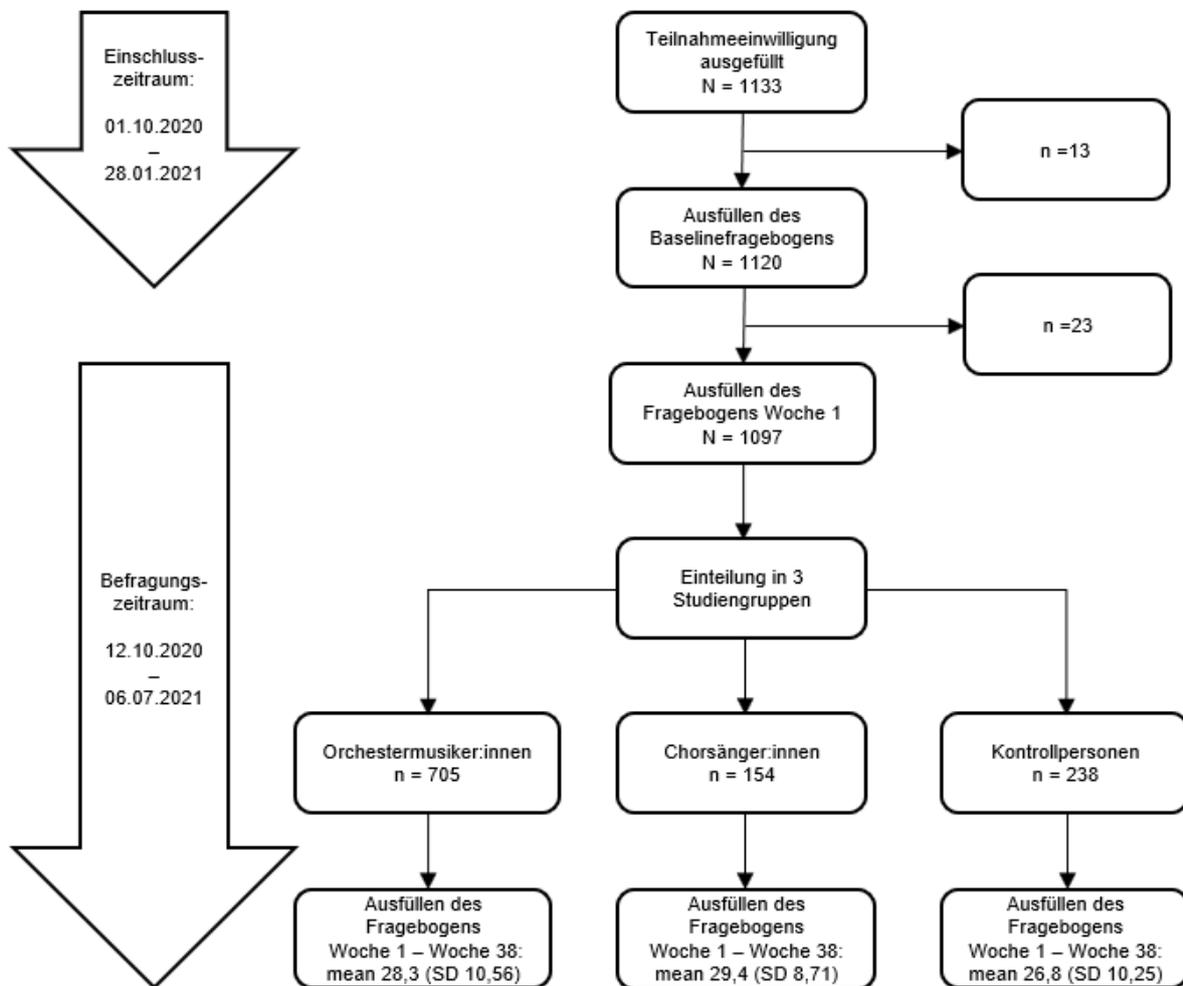


Abbildung 7: Flowchart zum Einschluss von Studienteilnehmer:innen, Aufteilung in Kontrollgruppen und Ausfüllen der wöchentlichen Fragebögen.

3.1.2. Anzahl und Zusammensetzung der Klangkörper

Insgesamt nahmen Studienteilnehmer:innen aus 23 Klangkörpern teil. Diese setzten sich zusammen aus sechs reinen Chorensembles, drei gemischten Ensembles und vierzehn Ensembles mit reiner Instrumentenbesetzung.

3.1.3. Rücklauf der Fragebögen

In der Gesamtgruppe betrug die Anzahl ausgefüllter wöchentlicher Fragebogen (Maximum=38) im Durchschnitt 27,5 (SD 10,9). In der Orchestergruppe bzw. Chorgruppe respektive 27,6 (SD 11,3) und 28,8 (SD 9,5) und in der Kontrollgruppe 26,6 (SD 10,5). In Abbildung 9 aufgezeichnet ist der relative Anteil der Fragebögen (mit Baseline-Fragebogen). Zu beachten ist, dass alle Teilnehmenden mit dem Baseline-Fragebogen und anschließend dem Fragebogen der Woche 1 beginnen, auch bei sich unterscheidendem Einschussdatum.

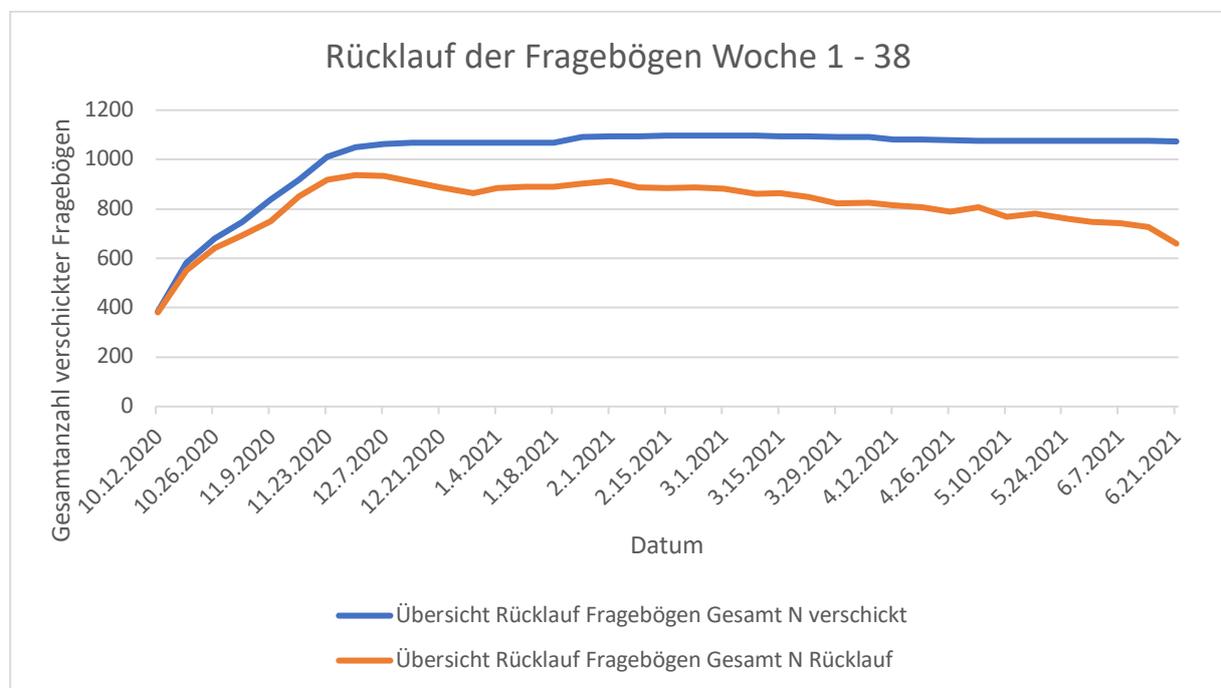


Abbildung 8: Rücklauf der versandten Fragebögen.

In Abbildung 10 aufgezeichnet ist der Eingang der Baselinefragebögen nach Datum. Es konnten zudem wechselnde Antwortintervalle bei Studienteilnehmer:innen beobachtet werden, beispielsweise wurden zwei Fragebögen am gleichen Tag ausgefüllt. Es wurde davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer:innen ihre Antworten auf die jeweilige Studienwoche beziehen. Aus diesem Grund erfolgte keine Adjustierung nach Antworttag.

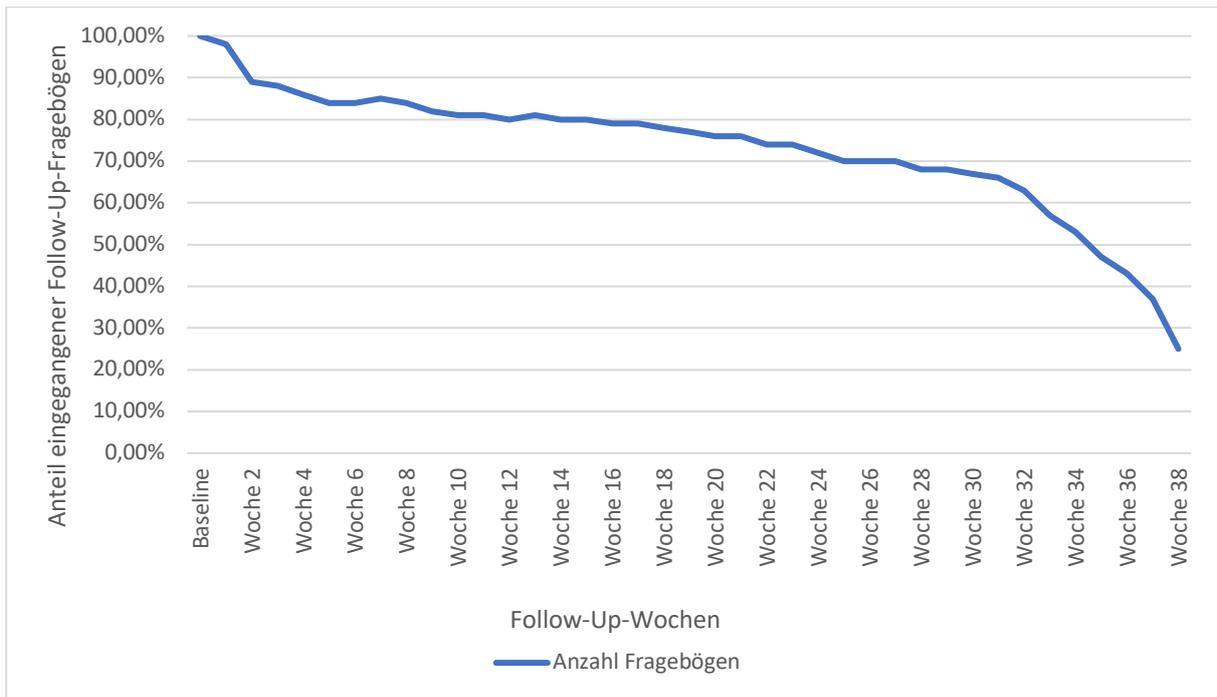


Abbildung 9: Anteil eingegangener Follow-Up-Fragebögen, relativ zur Anzahl erhaltener Baseline-Fragebögen. 100% entspricht N=1120

In Abbildung 10 aufgezeichnet ist der Anteil eingegangener Baseline-Fragebögen nach Datum aufgezeichnet, in kumulierten Prozent.

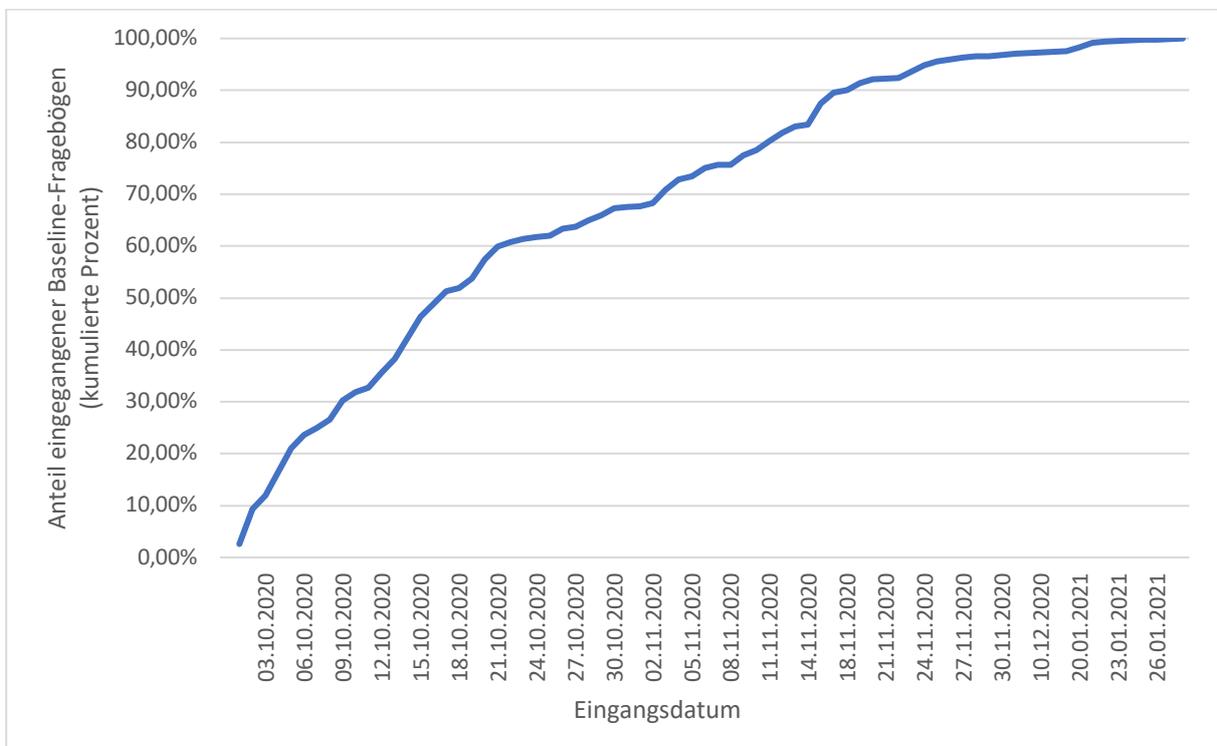


Abbildung 10: Eingang des Baseline-Fragebogens nach Einschlussdatum, in kumulierten Prozent.

3.1.4. Relativer Anteil Studienteilnehmer:innen

Durch eine Zusatzbefragung wurden alle Klangkörper nach der Anzahl Mitarbeiter:innen befragt. Bei Klangkörpern ohne Angabe einer Mitarbeiter:innenanzahl wurden die Daten des eigenen Webauftritts (n=4) verwendet. In Tabelle 6 wird der Anteil Studienteilnehmer:innen im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Mitarbeiter:innen der Klangkörper dargestellt. Unterschieden wurde hierbei zwischen reinen Gesangensembles und anderen Klangkörpern, sowie zwischen Musizierenden (Orchestermusiker:innen und Chorsänger:innen) und der Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Anteil Studienteilnehmer:innen im Verhältnis zur Gesamtanzahl Mitarbeiter:innen, aufgeteilt nach Klangkörperart und Gruppe.

	Alle	Musizierende	Kontrolle
Alle Klangkörper (N=23)	28,8%	35,7%	16,9%
ausschließlich Chor (n=6)	31,7%	29,0%	55,8%
restliche Klangkörper (n=17)	28,4%	36,9%	15,7%

Die Verteilung der Studienteilnehmer:innen auf einzelne Instrumentengruppen wie bspw. Streicher oder Blasinstrumente entsprach sowohl innerhalb der teilnehmenden Klangkörper als auch im Vergleich zwischen einzelnen Klangkörpern einem Standardorchester. Es waren in einem Großteil der Klangkörper also alle Instrumentengruppen (Streicher, Bläser, Schlagwerk) in einem zur Standardorchesterbesetzung proportionalen Verhältnis durch die Studienteilnehmer:innen vertreten.

3.2. Baselinedaten

Der anfangs versandte Baseline-Fragebogen wurde von insgesamt 1120 Teilnehmer:innen ausgefüllt. Die Ergebnisse der Baselinebefragung sind in Tabelle 7, aufgeteilt nach Studiengruppen, dargestellt.

Tabelle 7: Demografische-anamnestische Baselinedaten, insgesamt und getrennt nach Gruppen. Mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

	Gesamt N=1120		Orchester n=723		Chor n=157		Kontrolle n=240	
Alter Jahre, mean (SD)	46,69 (10,35)		47,35 (9,99)		48,39 (9,23)		43,60 (11,48)	
Geschlecht n (%)								
weiblich	520	(46,4)	265	(36,7)	104	(66,2)	151	(62,9)
männlich	598	(53,4)	458	(63,3)	53	(33,8)	87	(36,3)
divers	2	(0,2)	0	(0)	0	(0)	2	(0,8)
Haushalt n (%)								
Singlehaushalt	179	(16,0)	87	(12,0)	35	(22,3)	57	(23,8)
Mehrpersonenhaushalt	938	(83,8)	634	(87,7)	121	(77,1)	183	(76,3)
keine Angabe	3	(0,3)	2	(0,3)	1	(0,6)	0	(0)
Anzahl Kinder im Haushalt mean (SD)	1,02 (1,12)		1,11 (1,17)		0,91 (0,99)		0,79 (1,0)	
Instrument n (%)								
Hohe Streicher			276	(38,2)				
Tiefe Streicher			127	(17,6)				
Zupfinstrument			7	(1,0)				
Holzbläser			136	(18,8)				
Blechbläser			131	(18,1)				
Schlaginstrumente			43	(5,9)				
keine Angabe			3	(0,4)				
Stimmgruppe n (%)								
Sopran					51	(32,5)		
Alt					49	(31,2)		
Tenor					23	(14,6)		
Bass					26	(16,6)		
Bariton					3	(1,9)		
keine Angabe					5	(3,2)		
Arbeitsbereich n (%)								
Bühnenpersonal							41	(17,1)
Verwaltung							199	(82,9)
Body-Mass-Index mean (SD)	24,1 (4,2)		23,9 (3,4)		25,4 (5,4)		24,0 (5,3)	
Rauchen n (%)								
noch nie geraucht	704	(62,9)	461	(63,8)	108	(68,8)	135	(56,3)
rauche zurzeit	130	(11,6)	80	(11,1)	10	(6,4)	40	(16,7)
früher geraucht	283	(25,3)	179	(24,8)	39	(24,8)	65	(27,1)
keine Angabe	3	(0,3)	3	(0,4)	0	(0)	0	(0)
Chronische Erkrankung n (%)								
Keine chronische Erkrankung	818	(73,0)	535	(74,0)	106	(67,5)	177	(73,8)
Hypertonus	103	(9,2)	62	(8,6)	18	(11,5)	23	(9,6)
Herzerkrankung	26	(2,3)	17	(2,4)	3	(1,9)	6	(2,5)
Chronische Bronchitis	4	(0,4)	2	(0,3)	1	(0,6)	1	(0,4)
Asthma	49	(4,4)	32	(4,4)	5	(3,2)	12	(5,0)
Andere Lungenerkrankung	8	(0,7)	4	(0,6)	2	(1,3)	2	(0,8)
Diabetes	11	(1,0)	6	(0,8)	2	(1,3)	3	(1,3)
Chronische Lebererkrankung	1	(0,1)	1	(0,1)	0	(0)	0	(0)
Krebserkrankung	15	(1,3)	8	(1,1)	5	(3,2)	2	(0,8)
Geschwächtes Immunsystem	14	(1,3)	6	(0,8)	5	(3,2)	3	(1,3)
Sonstige	149	(13,3)	96	(13,3)	26	(16,6)	27	(11,3)
Impfungen n (%)								
Grippeimpfung	181	(16,2)	94	(13,0)	33	(21,0)	54	(22,5)
Pneumokokkenimpfung	72	(6,4)	44	(6,1)	10	(6,4)	18	(7,5)

3.3. Risiko-Scores

3.3.1. Privates Risiko über die Studienzeit

In Abbildung 11 ist die Entwicklung des Mittelwerts des privaten Risiko-Scores über den Studienzeitraum hinweg aufgezeichnet.

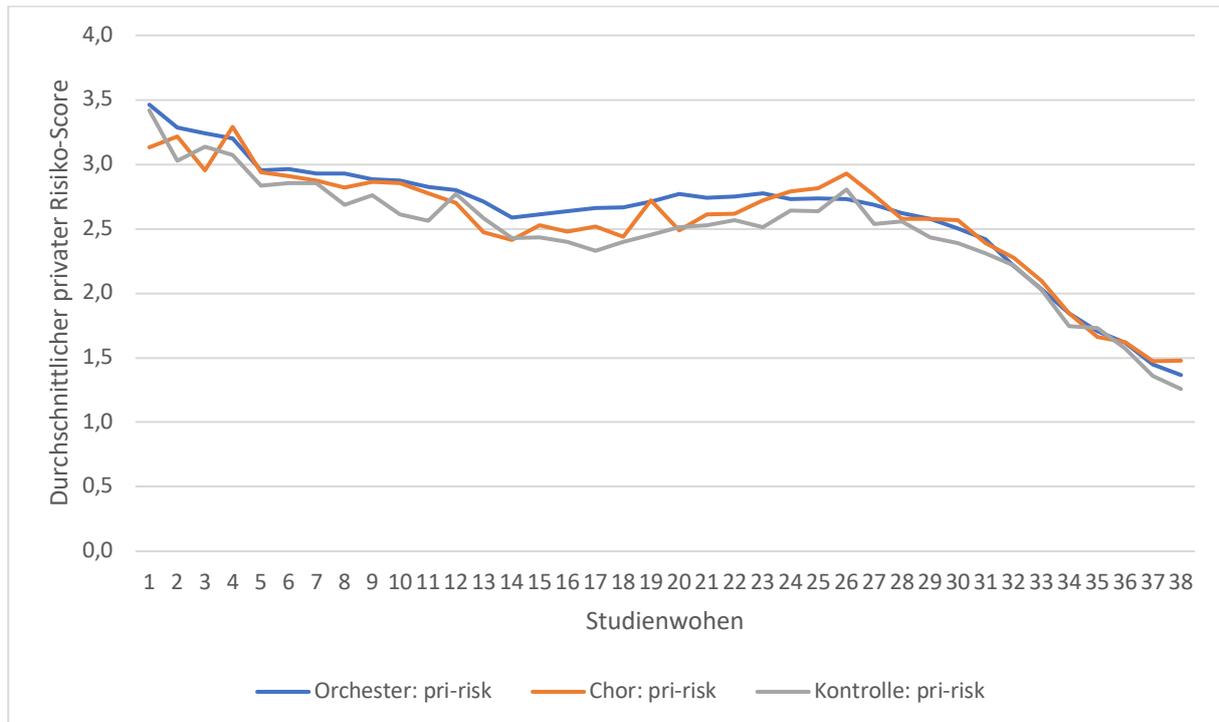


Abbildung 11: Entwicklung des errechneten Mittelwerts des privaten Risiko-Scores über die Studienzeit zwischen den drei Studiengruppen. Pri-risk: privater Risiko-Score.

3.3.2. Berufliches Risiko über die Studienzeit

In Abbildung 12 ist die Entwicklung des Mittelwerts des privaten Risiko-Scores aufgezeichnet. Der berufliche Risiko-Score wurde nur in den exponierten Studiengruppen ermittelt. Die starken Schwankungen während des Studienverlaufs beruhten hauptsächlich auf zeitlich fluktuierenden Anforderungen an das Hygienekonzept und teilweise Spiel- und Aufführungstopps (vgl. KW 52/2021 – KW 1/2022 Spiel- und Aufführungstopps um die Weihnachts- und Neujahrsperiode).

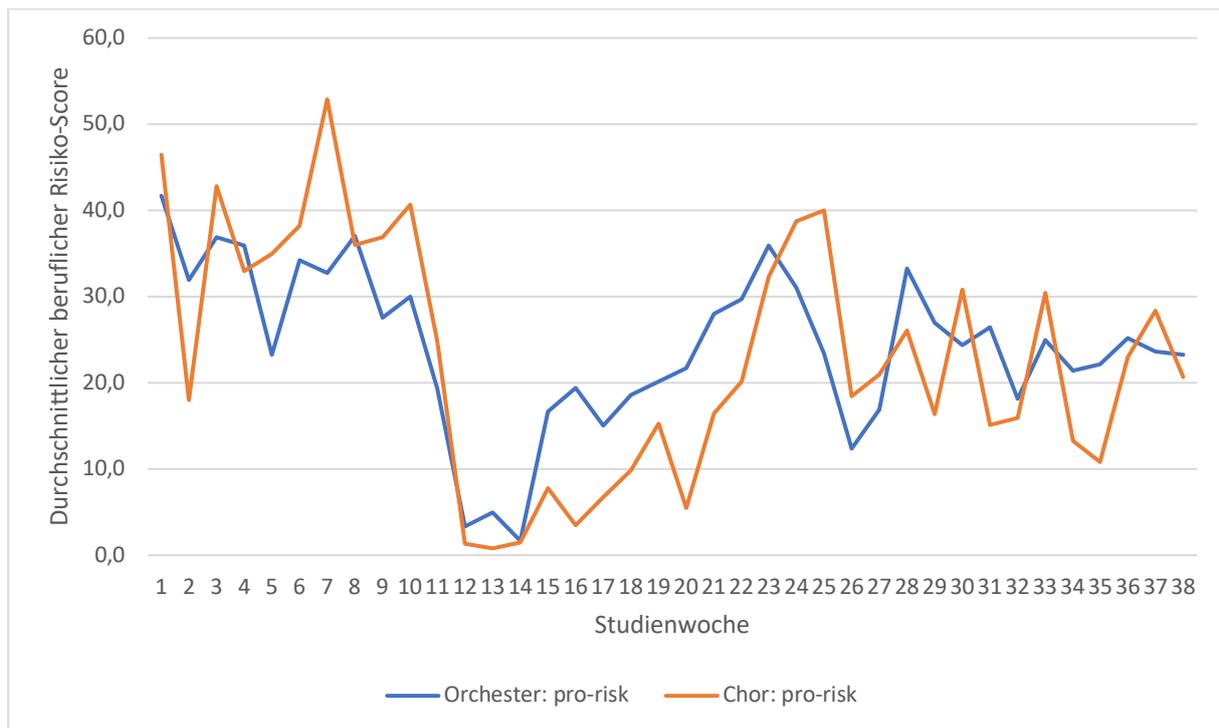


Abbildung 12: Entwicklung des errechneten Mittelwerts des beruflichen Risiko-Scores über die Studienzeit zwischen den zwei exponierten Studiengruppen. pro-risk: Berufliches Risiko

3.4. Primärer Endpunkt

3.4.1. Allgemeines

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte bezogen auf alle Studienteilnehmer:innen, die zusätzlich zum Baselinefragebogen (N=1120) auch mindestens den ersten Follow-Up-Fragebogen ausgefüllt haben (n=1097).

3.4.2. Inzidenz einer Sars-CoV-2-Infektion

Während des Studienverlaufs gaben insgesamt 40 von 1097 Studienteilnehmer:innen einen positiven Test auf eine SARS-CoV-2-Infektion an. Die Aufteilung der Fälle zwischen den Studiengruppen sowie die Fallzahl im Verhältnis zur Zeit unter Risiko ist in Tabelle 8 aufgezeichnet. Das Hazard Ratio wurde wie oben beschrieben mit Hilfe des Risiko-Scores adjustiert. Die Inzidenzen sind in Tabelle 8 aufgezeichnet.

In Abbildung 13 dargestellt ist der Kaplan-Meier-Schätzer zur Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit SARS-CoV-2 zwischen den verschiedenen Gruppen über die Studienzeit.

Tabelle 8: Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Gesamtkohorte sowie getrennt in den Studiengruppen. Das Hazard ratio ist für den Mittelwert des Privatrisko-Scores adjustiert. Der p-Wert bezieht sich auf die Kontrollgruppe.

	Gesamt N = 1,097	Orchester n = 705	Chor n = 154	Kontrolle n = 238
Anzahl Infektionen mit SARS-CoV-2	40	26	10	4
Wochen (Jahre) unter Risiko	33 859 (651)	21 993 (423)	4 766 (92)	7 100 (137)
Fälle pro Personenjahre	0,06	0,06	0,11	0,03
Anzahl Personenjahre pro Fall	16,3	1,3	9,2	34,1
Hazard ratio		1,74	2,97	Ref
95% Konfidenzintervall		0,58 – 5,25	0,87 – 10,28	
p-Wert		0,320	0,087	

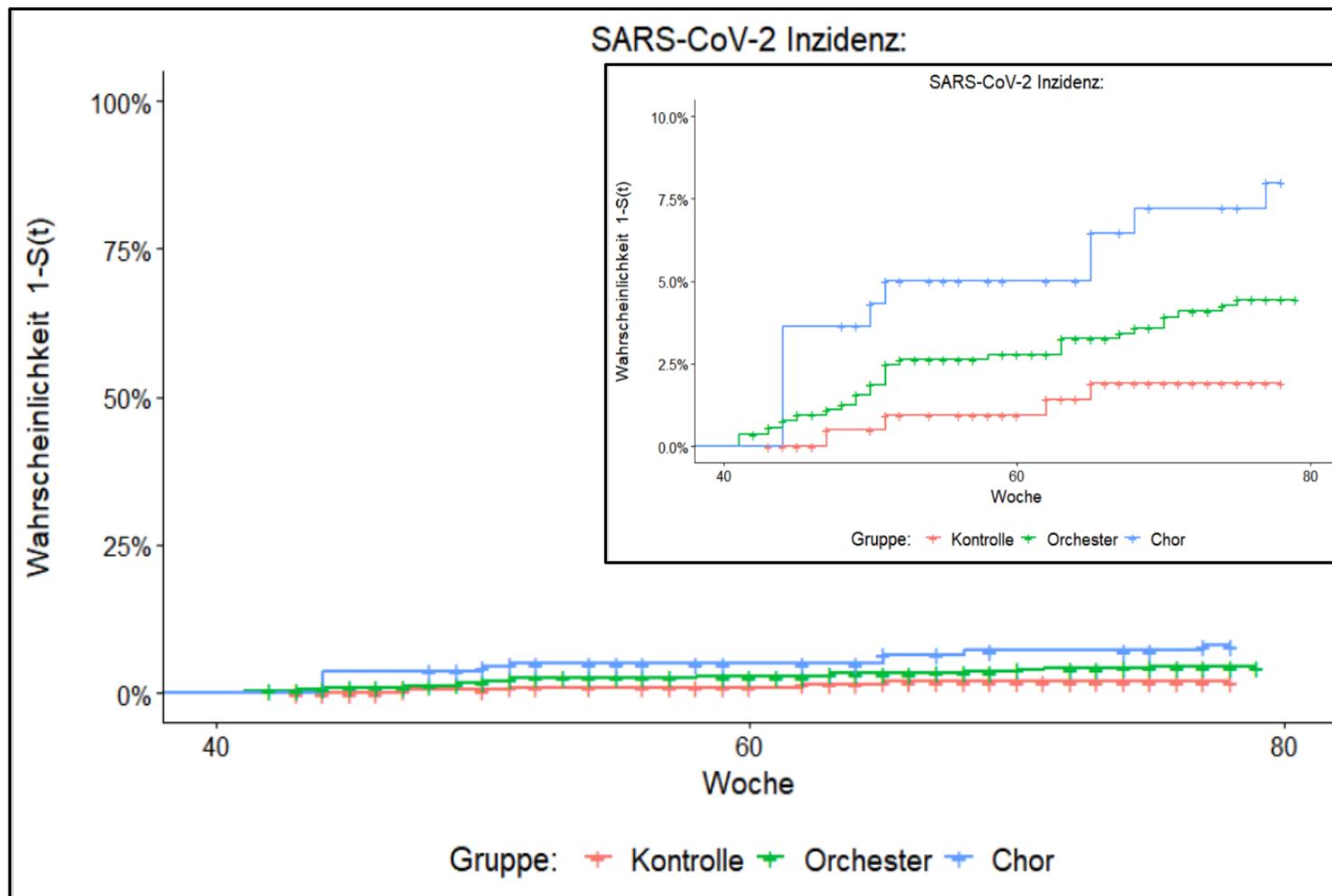


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion, unterteilt in die 3 Studiengruppen. Die X-Achse entspricht den Kalenderwochen KW41 2020 bis KW25 2021. Fixed effects: Gruppe (Kontrolle, Orchester, Chor, Mittelwert des privaten Infektionsrisikos; Random effect: Cluster (Klangkörper). Zusätzliche Vergrößerung als Bild im Bild.

3.4.3. Sekundäre Analyse des primären Outcomes

In Tabelle 9 wurden die exponierten Studiengruppen in jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt. Der Median des über die Wochen gemittelten, in den Fragebögen angegeben beruflichen Risiko-Scores über die Studienpopulation hinweg erlaubte eine Aufteilung in eine Untergruppe mit niedriger und eine Untergruppe mit hoher Musizieraktivität bzw. hoher Exposition. Der Median für die Orchestergruppe betrug 22,3 für die Chorgruppe 19,6).

Tabelle 9: Sekundäre Analyse des primären Outcomes. Die Studiengruppen wurden jeweils aufgeteilt in hohem und niedrigem Aktivitätslevel. Die Gruppen wurden je nach Risikoexposition in zwei Untergruppen aufgetrennt und anhand des beruflichen Risiko-Scores adjustiert. Pro-risk: beruflicher Risiko-Score.

	pro-risk-niedrige-Aktivität-Orchester	pro-risk-hohe-Aktivität-Orchester	pro-risk-niedrige-Aktivität-Chor	pro-risk-hohe-Aktivität-Chor	Kontrolle
Pos Fälle	11	15	6	4	4
Wochen (Jahre) unter Risiko	11 299 (217)	10 694 (206)	2 319 (45)	2 447 (47)	7 100 (137)
Fälle pro Personjahr	0,05	0,07	0,13	0,09	0,03
Anzahl Personenjahre pro Fall	19,8	13,7	7,4	11,8	34,1
Hazard Ratio	1,80	1,70	3,55	2,40	-
95% CI	0,55 - 5,85	0,54 - 5,36	0,91 - 13,88	0,56 - 10,22	-
P	0,330	0,360	0,069	0,240	-

3.4.4. Inzidenzrate

In Abbildung 14 ist die über die Studienwochen hinweg berechnete Inzidenzrate pro 100.000 Personen im Vergleich mit der Inzidenzrate/100.000 der Gesamtbevölkerung der 15 bis 59-jährigen in Deutschland dargestellt.

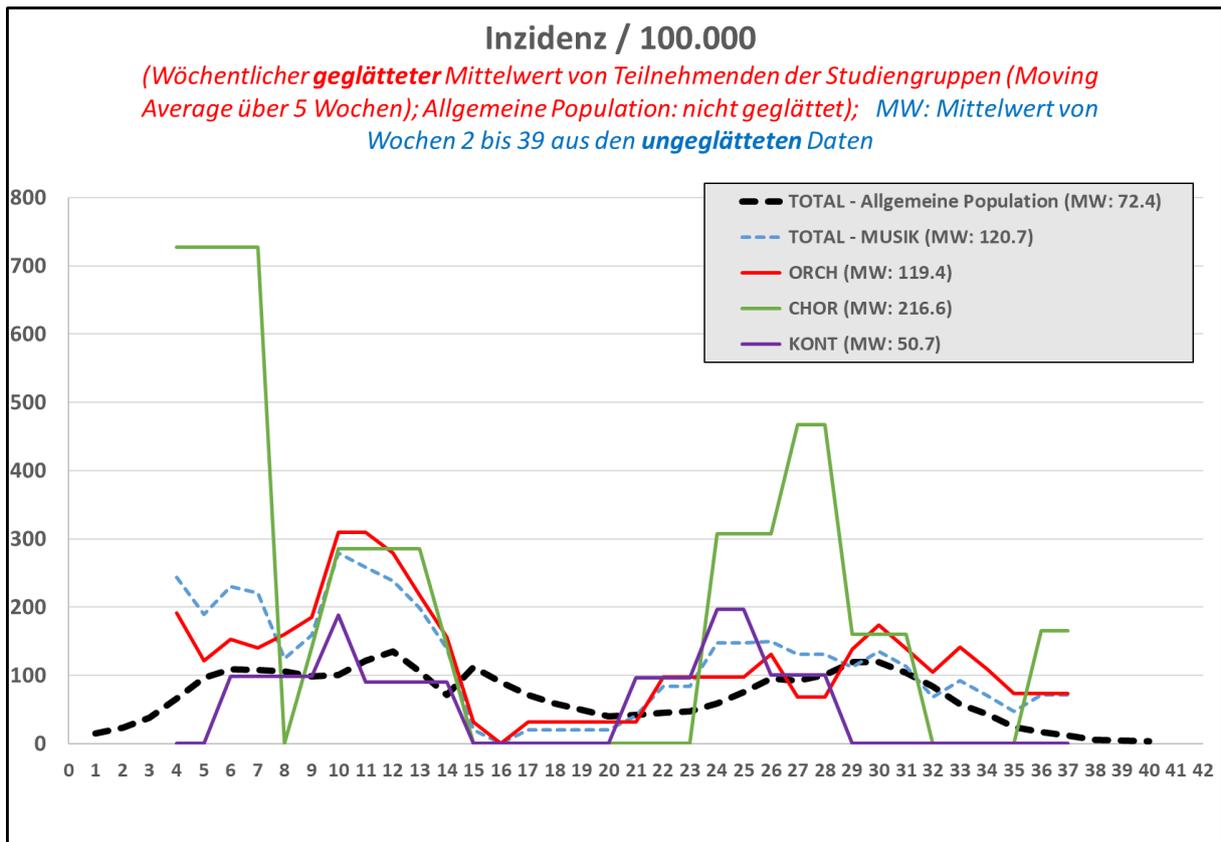


Abbildung 14: Inzidenzen der Studienpopulation und -gruppen im Vergleich mit der Inzidenz der Gesamtbevölkerung (15 bis 59 Jahre) in Deutschland (Daten des RKI). Die X-Achse entspricht den jeweiligen Studienwochen.

3.4.5. Zeitliche und gruppenbezogene Verteilung der Fälle

In Abbildung 15 ist das Auftreten der positiven Testungen auf das SARS-CoV-2 in zeitlichem und räumlichem Kontext dargestellt. Zumeist waren nachgewiesene Infektionen entweder räumlich oder zeitlich verteilt. Im Zeitraum Januar und Februar 2021 wurden nur eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 angegeben. Wie in Kapitel 3.7 beschrieben waren in diesem Zeitraum auch wenige Ensembles im Probe- und Aufführungsbetrieb aktiv. Das Maximum an monatlichen Infektionen wurde zuvor im Monat Dezember registriert. In drei Fällen lässt sich eine zeitliche und räumliche Häufung mit jeweils drei Fällen/Ereignis feststellen: einmal im November 2020 (Klangkörper C), zweimal im Dezember 2020 (Klangkörper E, Klangkörper J). Darüber hinaus ist keine Häufung von Infektionen innerhalb eines Ensembles in zeitlichem Zusammenhang erkennbar.

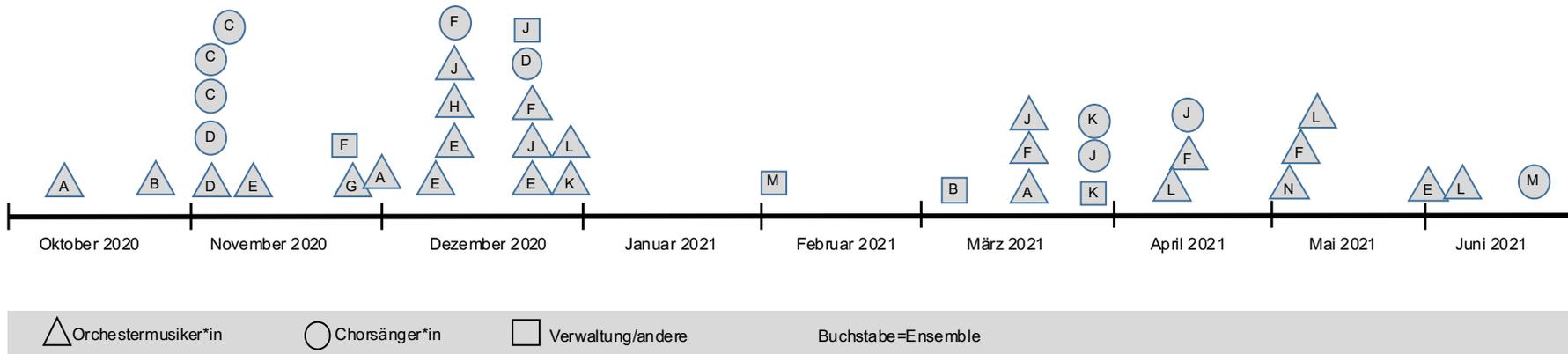


Abbildung 15: Aufschlüsselung der SARS-CoV-2-Fälle nach Zeit (x-Achse), Klangkörper (Buchstabe, pseudonymisiert) und Studiengruppe (Form) (eigene Darstellung).

3.5. Sekundäre Endpunkte Erkältungssymptome, Symptome eines grippalen Infekts, Atemwegserkrankungen

In Abbildung 16 ist die relative Anzahl der Studienteilnehmer:innen mit Erkältungssymptomen, Symptomen eines grippalen Infekts, oder anderen Atemwegserkrankungen dargestellt. Ausgenommen sind die Studienteilnehmer:innen mit positivem Test auf das SARS-CoV-2. Insgesamt wurden über die gesamte Studienpopulation hinweg in 7% aller Wochen o.g. Symptome angegeben. Hierbei gaben Studienteilnehmer:innen in der Orchestergruppe mit im adjustierten Mittel 6,1% (95% CI: 4.9% – 7.3%) weniger häufig Symptome an als die Chorgruppe mit 10,1% (95% CI: 7.8% – 12.3%) und die Kontrollgruppe mit 8.0% (95% CI: 6.1% – 9.9%).

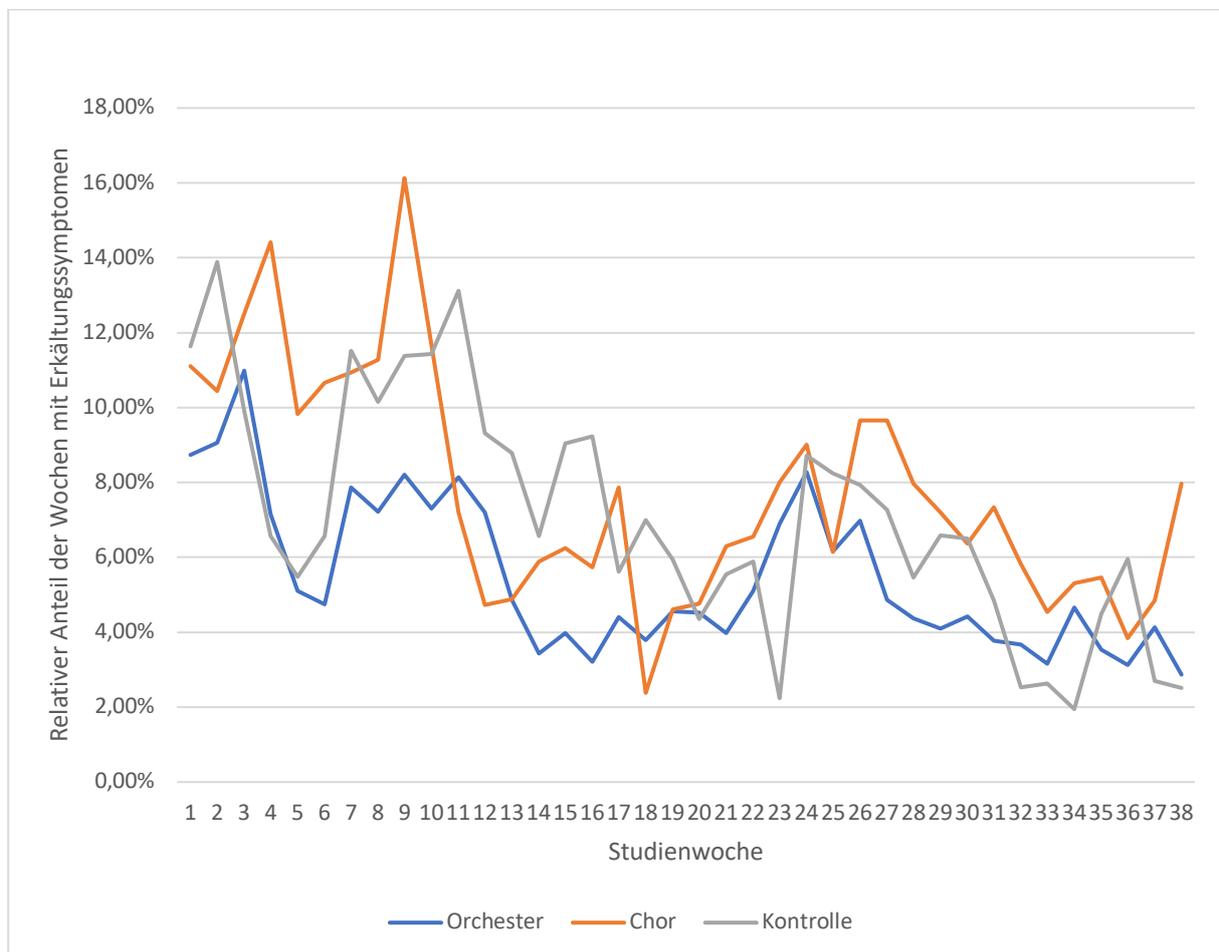


Abbildung 16: Relativer Anteil der Wochen mit Erkältungssymptomen, Symptomen eines grippalen Infekts, Atemwegserkrankungen pro Studienwoche pro Studiengruppe.

In Abbildung 17 ist die relative Anzahl der arbeitsunfähig gemeldeten Studienteilnehmer:innen pro Kalenderwoche und Studiengruppe eingezeichnet. Im Durchschnitt waren die Studienteilnehmer:innen in 0,8% der Studientage krankgeschrieben. Die Anzahl der

Krankschreibungen waren in der Orchestergruppe mit einem adjustierten Mittelwert von 0,5% (95%CI: -0,5% - 1,4%) niedriger als in der Chorgruppe mit 2,1% (95% CI: 0.7% – 3.4%) bzw. Kontrollgruppe mit 1,3% (95% CI: 0.3% – 2.4%).

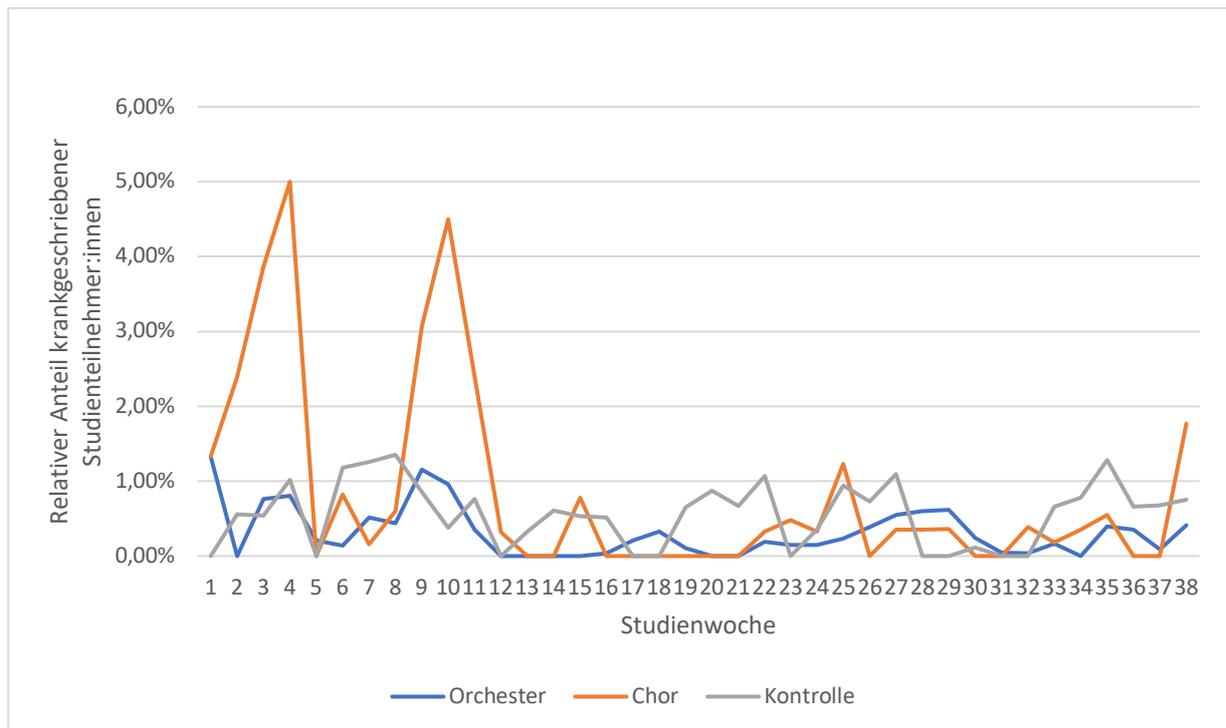


Abbildung 17.: Relativer Anteil krankgeschriebener Studienteilnehmer:innen pro Studienwoche pro Studiengruppe.

3.6. Validierung und Zusatzbefragung

Im Rahmen einer Verifizierung der positiven Testergebnisse wurde eine kurze Nachbefragung von Teilnehmenden, die ein positives Testergebnis in einem wöchentlichen Fragebogen angegeben haben, durchgeführt. Die Nachbefragung beinhaltete neben der Verifizierung des Testergebnisses Fragen zu aktuellem Befinden, Krankheitsverlauf, Testgrund, Ansteckungsverdacht und weitere Verbreitung. Nach initialer Kontaktaufnahme per E-Mail wurde ein telefonisches Interview geführt.

Insgesamt gaben 48 Teilnehmende in den wöchentlichen Fragebögen mindestens einen positiven Coronatest (jeglicher Art) an. Fünf Teilnehmende gaben nach Kontaktaufnahme per E-Mail an, keinen positiven Test auf SARS-CoV-2 durchgeführt zu haben, hierbei wurde in allen fünf Fällen von Flüchtigkeitsfehlern beim Ausfüllen des Fragebogens ausgegangen. Drei Teilnehmende gaben per E-Mail an, nach einem initial positiven Antigen-Schnelltest einen negativen PCR-Test als Verifizierung erhalten zu haben und wurden nicht weiter telefonisch befragt. Zwei weitere Teilnehmende gaben einen zweiten privat durchgeführten negativen PCR-Test als Verifizierung nach einem ersten positiven PCR-Test an. Letztere werden in der

Auswertung auch als positiv aufgeführt. Neun Teilnehmende meldeten sich nicht auf die initiale Einladungs-E-mail zurück oder konnten nicht befragt werden, nahmen aber weiterhin online an der wöchentlichen Follow-Up-Befragung teil.

Als Testart wurde 26-mal ein PCR-Abstrich, achtmal ein Antigen-Schnelltest, zweimal ein PCR-Gurgeltest und zweimal ein Antikörper-Test angegeben (Mehrfachnennung möglich).

Gründe für die Testung der positiven Befragten waren: 24-mal aufgrund von klassischen Symptomen einer Coronainfektion, Kontakt zu einer infizierten Person oder aufgrund einer Benachrichtigung durch die Corona-Warn-App, dreimal während einer Routinetestung durch den Arbeitgeber und jeweils einmal bei einem Routinetest durch eine Behörde, aufgrund einer Auslandsreise, im Rahmen einer Studie und ein Schnelltest im privaten Rahmen als Selbsttest.

Bei den telefonisch Befragten überwiegte eine leichte oder mittlere Symptomatik ohne ärztliche Behandlung (n=25). Vier Befragte gaben eine bei mittlerer Symptomatik erfolgte ärztliche Behandlung an. Zwei Befragte bemerkten keine Symptome einer Erkrankung. Unter den 31 telefonisch Befragten wurden keine schweren Krankheitsverläufe registriert. Auch bei den neun Studienteilnehmer:innen mit SARS-CoV-2 Infektion ohne telefonische Nachbefragung konnte anhand der Studiendaten aus den weitergeführten Follow-Up-Fragebögen eine schwere Erkrankung ausgeschlossen werden.

Neunzehn Befragte vermuteten eine Ansteckung im nicht-beruflichen oder privaten Umfeld, fünf Befragte vermuteten die Ansteckung während der beruflichen Tätigkeit. Weitere sieben Befragte hatten keinen spezifischen Verdacht, bzw. der Ort der Ansteckung bleibt unklar.

3.7. Zusatzdaten zu Hygienekonzepten der Klangkörper

Im Rahmen der ProMusik-Studie wurden alle Klangkörper zu den angewandten Hygienekonzepten für den Proben- und Spielbetrieb befragt, die Ergebnisse werden qualitativ und anonymisiert hier dargestellt. Alle angegebenen Zahlen spiegeln lediglich die explizite Aufführung der potenziellen Schutzfaktoren in den erhaltenen Hygienekonzepten wider.

Basishygienemaßnahmen wie beispielsweise die „Abstand – Handhygiene – Alltagsmaske (AHA)“-Formel fanden im Umfeld des Proben- und Konzertbetriebs allgemeingültige Anwendung. Generell betrug der Mindestsitzabstand bei Ensembles 1,5 m in alle Richtungen (n=22). Zahlreiche Ensembles schrieben bei mehreren Instrumenten- und Gesangsgruppen spezifische Mindestabstände vor: bei Blasinstrumenten beispielsweise von mind. 2m (bis zu 3m) in Blasrichtung (n=4) bzw. in alle Richtungen (n=12). Besonders bei den Flöten waren zusätzliche Schutzmaßnahmen beschrieben: Platzierung der Flötengruppe vorne im Orchester (n=1), obligatorischer Plexiglasschutz (n=1) und erweiterter Mindestabstand von 3m (n=2). Bei Sänger:innen sowie szenischen Proben waren je nach Ensemble 6m in Singrichtung

und 3m in alle Richtungen (n=8), 4m in Singrichtung und 2m in alle Richtungen (n=2), 2m in Singrichtung (n=1), 3m in Singrichtung (n=1), 2m in alle Richtungen (n=5) oder 3m in alle Richtungen (n=1) einzuhalten. Die Möglichkeit zur Reduzierung der Mindestabstände war in einigen Ensembles nur bei konstanter Beobachtung der CO₂-Werte in der Raumluft gegeben (n=8). In einzelnen Fällen kamen auch Trennwände aus Glas, Plastik oder Folie zum Einsatz.

Ein besonderes Augenmerk lag auf den Belüftungsanlagen in den Proben- und Veranstaltungsräumen. Soweit möglich wurde eine Umstellung von Umluft- auf Frischluftklimatisierung in Probe- oder Veranstaltungsräumen vorgenommen (n=13) und die Menge der Frischluftzufuhr erhöht. Bei zahlreichen Klangkörpern erfolgte ein Monitoring der Aerosolkonzentration bzw. der Frischluftzufuhr durch eine CO₂-Messung. Der Richtwert der CO₂-Konzentration in der Raumluft lag hierbei bei 800ppm (n=9), der Maximalwert, bei dem eine Probe abgebrochen wird bei 1000ppm (n=7) oder bei 800ppm (n=1).

Die Arbeitsbedingungen und Hygienekonzepte waren allerdings im Jahr 2021 erheblichen Schwankungen unterworfen. Bei einer Befragung zur Proben- und Konzertaktivität im Januar 2021 – während der dritten Welle der Pandemie – gaben dreizehn Ensembles an, nicht zu proben, wohingegen acht Ensembles den Probenbetrieb fortsetzten. Der Publikums- und Konzertbetrieb wurde gänzlich ausgesetzt, mit Ausnahme von Konzerten im Livestream (n=5).

Dies änderte sich bis zur nächsten Befragung im Juni 2021 unter anderem aufgrund umfangreicher Testkonzepte. Der Großteil (n=16) spielte wieder im Publikumsbetrieb, alle befragten Ensembles probten. Alle Klangkörper implementierten ein Testkonzept, welches je nach Spielstätte variiert. Verwendet wurden sowohl Schnelltests (n=11) als auch PCR-Tests (n=3) und Mischkonzepte (n=5), die Tests erfolgen mehrmals pro Woche (n=11), vor jeder Probe (n=3), wöchentlich (n=1) oder (werk)täglich (n=4).

Weiterhin wurde die fortschreitende Impfquote der Musiker:innen nach und nach in Hygiene- und Testkonzepte integriert, Geimpfte mussten sich beispielsweise nicht mehr täglich testen lassen.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Prospektive Kohortenstudie zur Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen bei professionellen Orchestermusiker:innen und Chorsängern:innen ist eine der ersten epidemiologischen Studien zum SARS-CoV-2 im Umfeld von Berufsmusiker:innen. Innerhalb des Zeitraumes Oktober 2020 bis Juli 2021 wurden 705 Orchestermusiker:innen, 154 Chorsänger:innen und 238 Kontrollpersonen nach Ausfüllen eines initialen Basisfragebogens wöchentlich zum Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion, von Krankheitssymptomen und zu Schutzvorkehrungen gegen eine Infektion im beruflichen sowie privaten Umfeld befragt. Insgesamt wurden 40 Fälle einer Infektion mit SARS-CoV-2 registriert, 26 in der Orchestergruppe, zehn in der Chorgruppe, vier in der Kontrollgruppe. Pro Personenjahr traten in der Orchestergruppe 0,06 Fälle, in der Chorgruppe 0,11 Fälle und in der Kontrollgruppe 0,03 Fälle auf. Das Hazard Ratio gegenüber den Kontrollen beträgt 1,74 (95% CI 0,58–5,25) für die Orchestergruppe und 2,97 (95% CI 0,87–10,28) für die Chorgruppe. Während der telefonischen Verifizierung der SARS-CoV-2-Fälle überwiegte eine leichte oder mittlere Symptomatik ohne ärztliche Behandlung (n=25). Vier Befragte gaben eine bei mittlerer Symptomatik erfolgte ärztliche Behandlung an. Zwei Befragte bemerkten keine Symptome einer Erkrankung. Unter den 31 telefonisch Befragten wurden keine schweren Krankheitsverläufe registriert. Neunzehn Befragte vermuten eine Ansteckung im nicht-beruflichen oder privaten Umfeld, fünf Befragte vermuteten die Ansteckung während der beruflichen Tätigkeit, sieben Befragte hatten keinen spezifischen Ansteckungsverdacht. Symptome einer Atemwegserkrankung traten in über alle Studienwochen hinweg über 6.1% aller Studienwochen hinweg in der Orchestergruppe, bzw. über 10.1% in der Chorgruppe und 8.0% in der Kontrollgruppe auf. Durchschnittlich waren die Studienteilnehmer:innen in 0,8% der Studientage krankgeschrieben. In der Orchestergruppe betrug der Mittelwert 0,5, in der Chorgruppe 2,1%, in der Kontrollgruppe 1,3%.

4.2. Diskussion der Methodik

4.2.1. Risiko-Score

Die Erstellung eines Risiko-Scores war unabdingbar, um möglichst viele abgefragte Items in die Analyse des primären Outcomes mit einfließen zu lassen. Wir haben uns für einen Risiko-Score entschieden, um den Einfluss jedes Items nachvollziehbarer als bei einem komplexen statistischen Modell darzustellen. Besonders zu erwähnen ist die starke Gewichtung der Frage

nach Kontakt mit einer bestätigt mit SARS-CoV-2 infizierten Person oder roter Warnung der Corona-Warn-App. Dies resultiert aus der während der Studienzeit niedrigen Allgemeininzidenz einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 in der Bevölkerung, welche eine niedrige Wahrscheinlichkeit für einen Risikokontakt mit sich bringt. Bei Kontakt mit bestätigten Fällen fällt dieser Faktor weg. Außerdem hat der Impfstatus einer/eines Studienteilnehmer:in großen Einfluss auf alle Risiko-Scores. Ein systematischer Review des RKI zeigte eine Risikoreduktion für asymptomatische Infektionen zwischen 61% und 79% nach der ersten und 80% und 93,8% nach der zweiten Dosis, worauf dieser Vorschlag basiert (Harder, Koch et al. 2021). Der Vergleich von 7-Tage-Inzidenzen zwischen nicht-geimpften (110,55/100000) und geimpften (9,18/100000) Personengruppen im August 2021 in Bayern bestätigt diese Studien (Bayrisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege 2021).

4.2.2. Zeitlicher Faktor Ausfüllen der Fragebögen

Im Laufe der Studie konnte festgestellt werden, dass sehr wenige Studienteilnehmer:innen ein perfekt regelmäßiges, siebentägiges Antwortverhalten eingehalten haben. Trotzdem haben wir uns gegen einen taggenauen Risiko-Score und Zeit unter Risiko entschieden. Eine solche Genauigkeit bei zeitlichen Abständen entspricht nicht der Antwortpräzision der Studienteilnehmer:innen und dem Design der Fragebögen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Unregelmäßigkeiten über die Gesamtgruppe hinweg ausgleichen.

4.2.3. Exposition

Aufgrund der sich teilweise unterscheidenden Hygienekonzepte muss von Unterschieden zwischen einzelnen Klangkörpern hinsichtlich der Exposition ausgegangen werden. Die hier dargestellte Exposition entspricht nicht den vor Beginn der Pandemie gültigen Normalbedingungen im Spielbetrieb, stellt aber auch die Ausgangsbedingung der Studie dar. Insbesondere zum Jahreswechsel 2020/2021 wurde der Probe- und Konzertbetrieb bei zahlreichen Klangkörpern unterbrochen. Diese zeitliche Variation der Exposition bildeten wir deshalb im weiteren Studienverlauf durch Berücksichtigung der individuellen Zeit unter Risiko ab.

4.2.4. SARS-CoV-2-Testung

Als primärer Endpunkt wurde ein positiver Test jeglicher Art auf das SARS-CoV-2 festgelegt. Wie in Kapitel 1.3.6 beschrieben, ist die Sensitivität insbesondere von Antigen-Schnelltests je nach Studie sehr unterschiedlich beschrieben, auch die Sensitivität eines PCR-Test schwankt je nach Probenentnahmeort und Testzeitpunkt. Es kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle Infektionen mit dem SARS-CoV-2 trotz umfangreicher Testung am Arbeitsplatz festgestellt wurden. Jedoch ist die Testung auf SARS-CoV-2 als Marker für eine Erkrankung

sowohl die Maßzahl für sämtliche Berichte und Studien über die COVID-19-Pandemie, als auch die Richtzahl für politische Entscheidungen sowie für die Fallzahlstatistik des RKI.

4.2.5. Teilnehmendenzahl

Laut der Bundesagentur für Arbeit gibt es in Deutschland 16.857 Berufsmusiker:innen und 4.618 Berufssänger:innen (Bundesagentur für Arbeit 2022). Mit insgesamt 723 Orchestermusiker:innen und 157 Chorsänger:innen wurde somit innerhalb der Gruppe professioneller Musiker:innen in Deutschland bereits eine beträchtliche Stichprobe erreicht. Bei näherer Betrachtung der Verteilung der Studienteilnehmer:innen auf die Instrumentengruppe (wie z.B. Streicher oder Blasinstrumente) konnte in sämtlichen Klangkörpern eine Verteilung, die einem Standardorchester entspricht, festgestellt werden. Dies erhöht die Repräsentativität der Infektionsdynamik innerhalb eines Klangkörpers, da von unterschiedlich hohem Expositionsrisiko einzelner Instrumentengruppen ausgegangen wird (siehe Kapitel 1.4).

4.2.6. Selektionsbias

Personen mit hohem Gesundheitsbewusstsein und vorsichtigerem Risikoprofil bezüglich einer Infektion mit SARS-CoV-2 nahmen wahrscheinlich eher an der Studie teil und füllen regelmäßiger Fragebögen aus. Mit der in der in Tabelle 6 dargestellten Teilnahmequote pro Ensemble konnte eine bereits hohe Teilnahmequote erreicht werden, die allerdings nicht sämtliche Infektionsmuster innerhalb der Klangkörper abbilden kann.

4.3. Vergleich mit anderen Studien und Übertragbarkeit der Ergebnisse

4.3.1. Vergleich mit Inzidenzstudien der gleichen Berufsgruppe

Im November 2021 wurden Ergebnisse einer Studie zur Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen bei Beschäftigten der Bayerischen Staatsoper mit einem ähnlichen Studienzeitraum wie die vorliegende Studie veröffentlicht. Bei 1460 Beschäftigten wurden 61 Infektionsfälle registriert, die meisten (24/79) bei Balletttänzer:innen, 20 in nicht-musizierenden Bereichen (6/34 Administration, 5/160 Maske/Kostüm, 9/341 im technischen Bereich), 8/131 bei Orchestermusiker:innen, 7/98 bei Chorsänger:innen und ein/e Solosänger:in. Auch hier wurden die vermuteten Infektionsquellen durch Kontakttagebücher erfragt. Insbesondere bei Balletttänzer:innen zeigt sich eine Häufung des vermuteten Kontakts während der Berufsausübung. Insgesamt zeigen sich über alle Gruppen in der Studie der Bayerischen Staatsoper eine leicht höhere Inzidenz pro Teilnehmende als in unserer Studie bei ähnlicher

Größenordnung und Kongruenz beim jeweiligen Vergleich zwischen den Gruppen (Graf, Engelmann et al. 2021)

4.3.2. Vergleich mit anderen Berufsgruppen

Die ProMusik-Studie ist eine der ersten Kohortenstudien zur Bestimmung der Inzidenz von SARS-CoV-2 bei professionellen Orchestermusiker:innen und Chorsänger:innen. Zu anderen, durch infektiöse Aerosole ausgelöste Infektionserkrankungen bei Musiker:innen gibt es bisher ebenfalls noch nicht ausreichend vergleichbare Literatur. Studien zum Infektionsrisiko spezifischer Berufsgruppen finden sich vorrangig im Gesundheitsbereich. Zwischen Oktober 2020 und Februar 2021 wurde für Erwerbstätige in Gesundheitsberufen beispielsweise ein Chancenverhältnis einer Infektion mit SARS-CoV-2 von 2,1 im Vergleich zu Normalbevölkerung ermittelt (Wachtler, Neuhauser et al. 2021). In einem Vergleich der Anzahl Tage mit Arbeitsunfähigkeit (AU) durch Infektion mit dem SARS-CoV-2 zwischen verschiedenen Berufsfeldern der Techniker Krankenkasse ergibt sich eine Varianz je nach ausgeübter Tätigkeit. Insbesondere Beschäftigte der Gesundheitsberufe zeigten ein vergleichsweise hohes relatives Risiko im Vergleich zur Referenzgruppe der Büro- und Sekretariatskräfte (bis 3,69 für eine AU in der Altenpflege, bis 5,18 für eine AU über 14 Tage in der Fachkrankenpflege) (Grobe, Bessel et al. 2020)

4.3.3. Vergleich mit Studien in der Gesamtbevölkerung

Unter anderem aufgrund des vermuteten starken Einflusses des privaten Umfelds für das Auftreten einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 ist ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studien und der Inzidenz in der Gesamtbevölkerung von besonderem Interesse.

Zur Seroprävalenz in der Bevölkerung in Deutschland wurden einige Studien durchgeführt, siehe Tabelle 10. Die bisher größte in Deutschland durchgeführte Studie zur Seroprävalenz von SARS-Cov-2 ist die SeBluCo-Studie mit Stand 03.06.2021 N=115.085 Teilnehmenden. Bisher sind die vorläufigen Ergebnisse nur in einem Zwischenbericht zusammengefasst: die Seroprävalenz beträgt bis April 2021 17,3% (Impfungen sowie Infektionen sind mit einberechnet). Die Autor:innen schätzen, dass eine durch Infektion erworbene Seroprävalenz ca. 14% der Bevölkerung betrifft (Robert Koch Institut 2020).

Eine Studie im Auftrag des DIW und RKI (RKI-SOEP-Studie) zeigt in vorläufigen Ergebnissen eine IgG-Antikörperprävalenz von 1,3% in einer bundesweiten Stichprobe innerhalb der in Privathaushalten lebenden Erwachsenenbevölkerung. Bei ca. einem Drittel der Studienteilnehmer:innen mit vorherigem positivem SARS-CoV-2-Test konnten keine SARS-CoV-2-Antikörper festgestellt werden. Die Autor:innen gehen von einer Infektionsrate von 1,7% bis November 2020 in der gesamten Bevölkerung aus (Robert Koch-Institut 2021b).

Unterschiede ergeben sich hinsichtlich des Bildungsgrades/Sozioökonomischen Status (Hoebel, Grabka et al. 2022).

Das RKI veröffentlichte bereits verschiedene Factsheets zur Seroprävalenz von IgG-Antikörpern in der Bevölkerung in unterschiedlichen Regionen: Berlin Mitte (Zeitraum November – Dezember 2020) zeigt eine Seroprävalenz von 4,4% (N=2287); Bad Feilnach (Zeitraum Juni – Juli 2020) 9,1% (N=2152); Kupferzell (Zeitraum Mai – Juni 2020) 12% (N=2203); Straubing (Zeitraum September 2020) 1,7% (N=2361) (Robert Koch-Institut 2022)

Die multizentrische MuSPAD-Studie vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung zeigte in den vorläufigen Ergebnissen eine Seroprävalenz zwischen 1,5 % im Raum Freiburg bis hin zu 2,5% im Raum Aachen im Juni 2020, welche im Zeitraum Oktober 2020 auf zwischen 2,5% (Freiburg) und im Januar/Februar auf bis zu 5,4% (Aachen) anstieg. In den Städten Osnabrück und Magdeburg wurden im November/Dezember 2020 1,3% respektive 2,4% Seroprävalenz in der Bevölkerung beobachtet (Gornyk, Harries et al. 2021). Eine Studie aus Baden-Württemberg verglich im April/Mai 2020 die Seroprävalenz von Erwachsenen und ihren Kindern. Hauptergebnisse waren eine 3-fach niedrigere Seroprävalenz bei Kindern (0,6%) im Vergleich zu Erwachsenen (1,8%) (Tönshoff, Müller et al. 2021). Im Zeitraum März-Juni 2020 wurde in einer Studie mit Blutspender:innen in NRW, Niedersachsen und Hessen (N= 3186) eine Seroprävalenz (IgG) von 0,91% festgestellt (Fischer, Knabbe et al. 2020). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine ähnliche Studie aus Bonn in dem Zeitraum April-Juni 2020 mit 0,97% Seroprävalenz. Außerdem wurden bei ca. 20% der Teilnehmenden nach fünf Monaten keine Antikörper mehr beobachtet (Aziz, Corman et al. 2021). Die CoMoLo-Studie untersuchte im Zeitraum Mai-Juni 2020 die Seroprävalenz in Kupferzell, einem Hotspot der ersten Welle der Coronapandemie (siehe auch RKI-Factsheet). Die IgG-ELISA positivem Virus-Neutralisationstest ergab eine Seroprävalenz von 7,7%. Zusätzlich wurden mit negativen Virus-Neutralisationstest 4,3% der Studienteilnehmer:innen auf Seropositivität untersucht. Die Autor:innen der Studie schätzen die gesamte Seroprävalenz auf ca. 12% (Santos-Hövenner, Neuhauser et al. 2020b). Eine im Corona-Hotspot Tischenreuth in Bayern im Juni-Juli 2020 durchgeführte Antikörperstudie ergab eine Seroprävalenz von 8,6% (N=4203), weitgehend unabhängig vom Alter. Zudem gehen die Autor:innen von einem Verhältnis seropositiver Studienteilnehmer:innen zu gemeldeten Infektionen von 5:1 aus, abnehmend bei steigendem Alter (Wagner, Peterhoff et al. 2021). Zu einem ähnlichen Verhältnis seropositiver Studienteilnehmer:innen zu gemeldeten Infektionen von 6:1 bei Kindern (1-18 Jahren) kam eine Studie aus Bayern (Hippich, Siffert et al. 2021). Pritsch et al. stellten in München im Zeitraum April – Juni 2020 in einer repräsentativen Stichprobe (N=5313, N_{Haushalte}= 2994) eine allgemein Seroprävalenz von 1,82% fest. Dem gegenübergestellt wurde eine offizielle Rate von positiven PCR-Testungen von 0,46% (Pritsch, Radon et al. 2021). In der Follow-Up-Studie von Radon et al. mit Proben aus dem Zeitraum November 2020 – Januar 2021 wurde eine

Seroprävalenz von 3,6% beobachtet (N=4433). 91% der in der ersten Studie seropositiven Studienteilnehmer:innen waren auch bei der zweiten Probenentnahme seropositiv auf SARS-CoV-2-Antikörper (Radon, Bakuli et al. 2021). Auch zu beachten ist eine Studie aus Lübeck, bei der trotz berichteter COVID-19-Symptomatik bzw. positivem Testergebnis bei 21.7% keine Anti-SARS-CoV-2-IgG und bei 18.1% keine Anti-SARS-CoV-2 IgA im Serum festgestellt werden konnten (Solbach, Schiffner et al. 2020). Tabelle 11 zeigt die Studienergebnisse von Neuhauser et al., die eine seroepidmiologische Studie bei Blutspender:innen durchführten.

Tabelle 10: Übersicht über die verschiedenen Seroprävalenzstudien 2020 in Deutschland.

Zeitraum	Ort	Seroprävalenz	Referenz
2020/04 – 2021/04	Deutschland	17% (mit Impfung) 14% (nur Infektion)	(Robert Koch-Institut 2021d) (Robert Koch Institut 2020)
2020/07 2020/10 – 2020/11 2020/08 – 2020/09 2020/11 – 2020/12 2020/09 – 2020/10 2021/01 – 2021/02 2020/10 – 2020/11 2020/11 – 2020/12	Reutlingen (Stage 1) Reutlingen (Stage 2) Freiburg i. Br. (Stage 1) Freiburg i. Br. (Stage 2) Aachen (Stage 1) Aachen (Stage 2) Osnabrück (Stage 1) Magdeburg (Stage 1)	(gewichtet, N _{Stage 1} = 13 045) 2,4% 2,8% 1,5% 2,4% 2,3% 5,5% 1,4% 2,4%	(Gornyk, Harries et al. 2021)
2020/10 – 2021/02	Deutschland	1,3% (N= 15 122)	(Hoebel, Busch et al. 2021, Hoebel, Grabka et al. 2022)
2020/11 – 2020/12 2020/06 – 2020/07 2020/05 – 2020/06 2020/09	Berlin Mitte Bad Feilnach Kupferzell Straubing	4,4% (N=2287) 9,1% (N=2152) 12% (N=2203) (siehe auch Studie Kupferzell) 1,7% (N=2361)	(Robert Koch-Institut 2022)
2020/04 – 2020/05	BaWü	0,6% (Kinder) 1,8% (Erwachsene)	(Tönshoff, Müller et al. 2021)
2020/03 – 2020/06	NRW, Niedersachsen, Hessen	0,91% (N=3186)	(Fischer, Knabbe et al. 2020)
2020/04 – 2020/06	Bonn	0,97%	(Aziz, Corman et al. 2021)
2020/05 – 2020/06	Kupferzell (BaWü)	12% (N=2203)	(Santos-Hövenner, Neuhauser et al. 2020a)
2020/06 – 2020/07	Tischenreuth (Bayern)	8,6% (N=4203)	(Wagner, Peterhoff et al. 2021)
2020/04 – 2020/06 2020/11 – 2021/01	München München	1,82% (N=5313) 3,6% (N=4433)	(Pritsch, Radon et al. 2021, Radon, Bakuli et al. 2021)

Tabelle 11: Ergebnisse seroepidemiologischer Studien zu SARS-CoV-2 bei Blutspenderinnen und Blutspenden in Deutschland (Stand 3.12.2020) – k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall – Bei serologischen Studien mit Blutspendeeseren werden Stichproben von anonymisierten Blutspende Serum getestet, daher hier keine Angabe zur Response. Nach: (Neuhauser, Thamm et al. 2020)

Ort		Blutspendeproben aus Nordrhein-Westfalen (NRW), Hessen (HE) und Niedersachsen (Ni)	Blutspendeeseren aus Rheinland-Pfalz und Rhein-Main	Hamburg	Blutspendeproben aus 28 bundesweit verteilten Regionen (SeBluCo-Studie)
Zeitraum		9.3.2020 - 3.6.2020	März – Juni 2020	6.4. - 10.4.2020 4.5. - 6.5.2020 2.6. - 5.6.2020	27.4.2020 - 30.4.2021
Wie groß war die untersuchte Stichprobe?	Untersuchte Stichprobe	3186 (NRW 1700, He 910, Ni 576)	3754	914 (NRW 300, He 288, Ni 326)	48976 (bis 5.11.2020) alle 14 Tage ca. 5000 Proben
Alter	Altersrange	überwiegend 18-65 Jahre	18-71 Jahre	k.A.	überwiegend 18-72 Jahre (max. 83 Jahre)
Vor der Studie bekannte, durchgemachte, vergangene SARS-CoV-2-Infektionen der Blutspenden?		Kein Ausschlussgrund, aber 0% der Stichprobe	k.A.	k.A.	Kein Ausschlussgrund, aber Anteil nicht bekannt
Auf welchen Antikörper – Test beziehen sich die Hauptergebnisse?	AK-Test	Euroimmun S1-SARS-CoV-2 IgG (ratio $\geq 1,1$), bestätigt mit Architect (Abbott) SARS-CoV-2 NCP IgG (ratio $\geq 1,4$) und Liaison (Diasorin) S1/S2 IgG (ratio ≥ 15)	Architect (Abbott) SARS-CoV-2 NCP IgG, bestätigt mit Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Roche anti-N pan-Ig	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Roche anti-N pan-Ig	Euroimmun S1-SARS-CoV-2 IgG (ratio größer gleich 1,1)
Wie wurde berücksichtigt, dass es bei den Antikörper Test auch falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse geben kann?	Rechnerische Korrektur für Testgüte	Bestätigung positive Ergebnisse durch zwei weitere AK-Tests	Bestätigung durch zweiten Test	k.A.	Korrigiert für Sens. 88,3% Spez 99,4%
Wie hoch war der Anteil der Bevölkerung mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2?	Adjustierte Seroprävalenz % (95% KI)	0,9% (0,6 - 1,2 NRW: 0,9% (0,5 - 1,4) He: 0,7% (0,1 - 1,2) Ni: 1,2% (0,3 - 2,1)	0,40%	April: 0,3% (1/300) Mai: 0,7% (2/288) Juni: 0,3% (1/326)	1,4% (1,3 - 1,5%)

Insgesamt zeigen die unterschiedlichen Seroprävalenzstudien je nach Studienaufbau und nach untersuchtem Ort ein sehr variables Bild zum Antikörperstatus gegen das SARS-CoV-2 in der Bevölkerung. In vielen frühen Studien ist eine niedrigere Infektionsrate in der Allgemeinbevölkerung als in unserer Studie zu verzeichnen. Die vom RKI geschätzte Seroprävalenz von 14% bis April 2021 liegt einerseits deutlich über der in der Promusik-Studie festgestellten Inzidenz, und dies über alle Studiengruppen hinweg. Trotz regelmäßiger Testung innerhalb der Studiengruppen können wir andererseits nicht von einer lückenlosen Verfolgung der Infektionen mit dem SARS-CoV-2 ausgehen, insbesondere asymptomatische Verläufe dürften unerkant geblieben sein. Das RKI gibt für den Zeitraum des Studienzeitraums eine durchschnittliche wöchentliche Inzidenz von 72,4/100.000 Personen (Robert Koch Institut 2023). Dem gegenüber steht eine durchschnittliche wöchentliche Inzidenz der Orchestergruppe 119,4; Chorgruppe 216,6 und Kontrollgruppe 50,7/100.000. In der Gesamtschau ergibt sich dementsprechend eine Tendenz hin zu höheren Infektionsraten in der Chorgruppe, aber keine Hinweise auf signifikant höhere Infektionsraten in der Orchestergruppe mit dem SARS-CoV-2 im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.

4.4. Fazit

Die Studienergebnisse der ProMusik-Studie lassen kein erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei Ausüben einer musikalischen Berufstätigkeit in einem Orchester verglichen mit Kontrollpersonen vermuten. In der Chorgruppe ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion tendenziell höher als in der Kontrollgruppe. Die zusätzliche Auswertung zeigt, dass bei Unterteilung der Chorgruppe in eine Gruppe mit hohem und eine mit niedrigem Expositionsgrad weniger Infektionsfälle in der Gruppe mit hohem Expositionslevel registriert wurden. Dies lässt vermuten, dass die abgefragten Expositionsparameter nicht allein entscheidend für das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen sind. Insbesondere die Angabe der überwiegend angenommenen Ansteckung im privaten Umfeld während der Verifizierung der Infektionsfälle sprechen für eine nicht prädominante Rolle des Berufsumfeldes in der Dynamik von SARS-CoV-2-Infektionen.

Allerdings treten wie auf Abbildung 15 bereits aufgeführt in drei Fällen jeweils drei Infektionen mit SARS-CoV-2 in engem zeitlichem und räumlichem Zusammenhang auf, die auf einen Zusammenhang mit berufsbedingter Exposition zurückzuführen sein könnten. Vereinzelt wurde auch über Missachtung von Hygienekonzepten berichtet, die in einem Kausalzusammenhang zum Auftreten einer Infektion stehen könnten. Zudem ist in der Chorgruppe eine insgesamt höhere Rate an Symptomen eines Atemwegsinfektes bzw. Atemwegserkrankung als auch eine höhere Krankschreibungsrate zu verzeichnen. Dies kann auf eine generell höhere Vulnerabilität der Studiengruppe bezüglich viraler

Atemwegserkrankungen beziehungsweise eine höhere Exposition gegenüber solchen Erregern hindeuten. Wahrscheinlich beeinträchtigt ein Atemwegsinfekt Sänger:innen in der Berufsausübung auch prinzipiell stärker als Orchestermusiker:innen und führt demnach häufiger zu einer Arbeitsunfähigkeit. In Zusammenschau mit der in Kapitel 1.3.6 beschriebenen eingeschränkten Sensitivität und Spezifität insbesondere von Schnelltests auf das SARS-CoV-2 ist die Möglichkeit einer höheren Dunkelziffer von Infektionen mit dem SARS-CoV-2 in Betracht zu ziehen.

Insgesamt enthalten die Studienergebnisse keine Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Risiko während beruflicher Aktivität von Orchestern, allerdings eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko des Auftretens einer SARS-CoV-2-Infektion in Chören im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies gilt unter Studienbedingungen und unter der Einhaltung spezifischer Hygienekonzepte. Trotz des günstigen Studienzeitraums mit im Vergleich zur Folgezeit niedrigen Inzidenzraten konnten die Infektionswege nicht vollständig nachvollzogen werden. Wir gehen davon aus, dass ein Großteil der Infektionsfälle in diesem Studienzeitraum auf die (in Kapitel 1.2 beschriebenen) Alpha- und Deltavariante des SARS-CoV-2 zurückzuführen ist. Neuere Virusvarianten können sich sowohl in Pathogenität wie auch Infektivität unterscheiden (Lauring, Tenforde et al. 2022, Lina, Zhendong et al. 2022).

4.5. Ausblick

Verschiedene Faktoren wie beispielsweise der Klimawandel, der zunehmende Biodiversitätsverlust, der Wandel der Ökosysteme, das erhöhte Reiseaufkommen, das Bevölkerungswachstum und die Bildung von Ballungsräumen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zukünftige globale Epidemien mit zoonotischen Pathogenen und begünstigen deren Ausbreitung (Barouki, Kogevinas et al. 2021). Bereits 2012 identifizierten Morse et al. Forschungsbedarf insbesondere zu zoonotischen Viren, die in jüngerer Zeit das größte Pandemiepotential besitzen (Morse, Mazet et al. 2012). Diese Studie leistet einen Beitrag dazu, die Übertragungswahrscheinlichkeiten infektiöser Erkrankungen, insbesondere der Atemwege, besser einzuschätzen und im Hinblick auf die berufliche Situation von Musiker:innen und Sänger:innen zu bewerten.

Im Hinblick auf Infektionen mit dem SARS-CoV-2 lässt sich sagen, dass Musizieren auch in Pandemiezeiten sicher sein kann, wenn auf die Einhaltung und Umsetzung spezifischer Hygienekonzepte geachtet wird. Das erworbene Wissen um die Umsetzung dieser Maßnahmen zur Senkung der Infektionswahrscheinlichkeit ist sicherlich auch in Anbetracht von weiteren viralen Atemwegserkrankungen sowie neuen Varianten des SARS-CoV-2 relevant .

5. Finanzierung

Die Finanzierung der ProMusik-Studie erfolgte durch die Deutsche Orchestervereinigung, die Stiftung Berliner Philharmoniker, die Stiftung Oper in Berlin, die Rundfunk-Orchester und -Chöre gGmbH Berlin, die Bühnen und Orchester der Stadt Bielefeld, den Hessischen Rundfunk, den Westdeutschen Rundfunk und die Deutsche Radio Philharmonie Saarbrücken-Kaiserslautern sowie aus Eigenmitteln des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité.

6. Quellenverzeichnis

- Akhmerov, A. and E. Marban (2020). "COVID-19 and the Heart." *Circ Res* **126**(10): 1443-1455.
- Antoniak, S. and N. Mackman (2014). "Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection." *Blood* **123**(17): 2605-2613.
- Asadi, S., A. S. Wexler, C. D. Cappa, S. Barreda, N. M. Bouvier and W. D. Ristenpart (2020). "Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech." *PLoS One* **15**(1): e0227699.
- Ashraf, U. M., A. A. Abokor, J. M. Edwards, E. W. Waigi, R. S. Royfman, S. A. Hasan, K. B. Smedlund, A. M. G. Hardy, R. Chakravarti and L. G. Koch (2021). "SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion." *Physiol Genomics* **53**(2): 51-60.
- Aydillo, T., A. S. Gonzalez-Reiche, S. Aslam, A. van de Guchte, Z. Khan, A. Obla, J. Dutta, H. van Bakel, J. Aberg, A. Garcia-Sastre, G. Shah, T. Hohl, G. Papanicolaou, M. A. Perales, K. Sepkowitz, N. E. Babady and M. Kamboj (2020). "Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer." *N Engl J Med* **383**(26): 2586-2588.
- Aziz, N. A., V. M. Corman, A. K. C. Echterhoff, M. A. Muller, A. Richter, A. Schmandke, M. L. Schmidt, T. H. Schmidt, F. M. de Vries, C. Drosten and M. M. B. Breteler (2021). "Seroprevalence and correlates of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from a population-based study in Bonn, Germany." *Nat Commun* **12**(1): 2117.
- Bahl, P., C. de Silva, S. Bhattacharjee, H. Stone, C. Doolan, A. A. Chughtai and C. R. MacIntyre (2021). "Droplets and Aerosols Generated by Singing and the Risk of Coronavirus Disease 2019 for Choirs." *Clin Infect Dis* **72**(10): e639-e641.
- Barouki, R., M. Kogevinas, K. Audouze, K. Belesova, A. Bergman, L. Birnbaum, S. Boekhold, S. Denys, C. Desseille, E. Drakvik, H. Frumkin, J. Garric, D. Destoumieux-Garzon, A. Haines, A. Huss, G. Jensen, S. Karakitsios, J. Klanova, I. M. Koskela, F. Laden, F. Marano, E. Franziska Matthies-Wiesler, G. Morris, J. Nowacki, R. Paloniemi, N. Pearce, A. Peters, A. Rekola, D. Sarigiannis, K. Sebkova, R. Slama, B. Staatsen, C. Tonne, R. Vermeulen, P. Vineis and Hera-Covid- working group (2021). "The COVID-19 pandemic and global environmental change: Emerging research needs." *Environ Int* **146**: 106272.
- Bayrisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (2021). 7-Tage-Inzidenz bei Geimpften in Bayern derzeit nur bei 9,18 pro 100.000 Einwohner – Gesundheitsminister Holetschek: Aktuelle Daten bestätigen den Trend, dass Corona-Impfungen die Inzidenzzahl deutlich absenken. München, Bayrisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege,.
- Becher, L., A. W. Gena, H. Alsaad, B. Richter, C. Spahn and C. Voelker (2021). "The spread of breathing air from wind instruments and singers using schlieren techniques." *Indoor Air* **31**(6): 1798-1814.
- Bi, Q., Y. Wu, S. Mei, C. Ye, X. Zou, Z. Zhang, X. Liu, L. Wei, S. A. Truelove, T. Zhang, W. Gao, C. Cheng, X. Tang, X. Wu, Y. Wu, B. Sun, S. Huang, Y. Sun, J. Zhang, T. Ma, J. Lessler and T. Feng (2020). "Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases

- and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study." *Lancet Infect Dis* **20**(8): 911-919.
- Biryukov, J., J. A. Boydston, R. A. Dunning, J. J. Yeager, S. Wood, A. L. Reese, A. Ferris, D. Miller, W. Weaver, N. E. Zeitouni, A. Phillips, D. Freeburger, I. Hooper, S. Ratnesar-Shumate, J. Yolitz, M. Krause, G. Williams, D. G. Dawson, A. Herzog, P. Dabisch, V. Wahl, M. C. Hevey and L. A. Altamura (2020). "Increasing Temperature and Relative Humidity Accelerates Inactivation of SARS-CoV-2 on Surfaces." *mSphere* **5**(4).
- Boger, B., M. M. Fachi, R. O. Vilhena, A. F. Cobre, F. S. Tonin and R. Pontarolo (2021). "Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19." *Am J Infect Control* **49**(1): 21-29.
- Bottcher, A., A. Zarucha, T. Kobe, M. Gaubert, A. Hoppner, S. Altenstein, C. Bartels, K. Buerger, P. Dechent, L. Dobisch, M. Ewers, K. Fliessbach, S. D. Freiesleben, I. Frommann, J. D. Haynes, D. Janowitz, I. Kilimann, L. Kleineidam, C. Laske, F. Maier, C. Metzger, M. H. J. Munk, R. Perneczky, O. Peters, J. Priller, B. S. Rauchmann, N. Roy, K. Scheffler, A. Schneider, A. Spottke, S. J. Teipel, J. Wiltfang, S. Wolfsgruber, R. Yakupov, E. Duzel, F. Jessen, S. Roske, M. Wagner, G. Kempermann and M. Wirth (2022). "Musical Activity During Life Is Associated With Multi-Domain Cognitive and Brain Benefits in Older Adults." *Front Psychol* **13**: 945709.
- Brandt, L. (2020). Measurement of aerosol from brass and woodwind instruments playing 5 minutes in distances from 0.5 to 4 meter. Odense, Center for Performing Arts Medicine, Department of Occupational and Environmental Health: 1-9.
- Bundesagentur für Arbeit. (2022). "Statistik Beschäftigte nach Berufen (Klassifikation der Berufe 2010) - Deutschland, West/Ost und Länder (Quartalszahlen)." Retrieved 14.2., 2023.
- Bundesministerium der Justiz (2021). "Viertes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite." *Bundesgesetzblatt*(18): 802-807.
- Bwire, G. M., M. V. Majigo, B. J. Njiro and A. Mawazo (2021). "Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis." *J Med Virol* **93**(2): 719-725.
- Carfi, A., R. Bernabei, F. Landi and C.-P.-A. C. S. G. Gemelli Against (2020). "Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19." *JAMA* **324**(6): 603-605.
- Chu, D. K., E. A. Akl, S. Duda, K. Solo, S. Yaacoub, H. J. Schunemann and Covid-Systematic Urgent Review Group Effort study authors (2020). "Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* **395**(10242): 1973-1987.
- Deeks, J. J., J. Dinnes, Y. Takwoingi, C. Davenport, R. Spijker, S. Taylor-Phillips, A. Adriano, S. Beese, J. Dretzke, L. Ferrante di Ruffano, I. M. Harris, M. J. Price, S. Ditttrich, D. Emperador, L. Hooft, M. M. Leeflang, A. Van den Bruel and Cochrane Covid-Diagnostic Test Accuracy Group (2020). "Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2." *Cochrane Database Syst Rev* **6**(6): CD013652.
- Deutsches Musikinformationszentrum (2018a). Chöre und Mitglieder in den Chorverbänden des Amateurmusizierens. Bonn, Deutsches Musikinformationszentrum, **5**.
- Deutsches Musikinformationszentrum (2018b). Orchester, Ensembles und Mitglieder in den Instrumentalverbänden des Amateurmusizierens. Bonn, Deutsches Musikinformationszentrum. **5**.
- Drame, M., M. Tabue Teguo, E. Proye, F. Hequet, M. Hentzien, L. Kanagaratnam and L. Godaert (2020). "Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19?" *J Med Virol* **92**(11): 2312-2313.
- Ehrhardt, J., A. Ekin, H. Krehl, M. Meincke, I. Finci, J. Klein, B. Geisel, C. Wagner-Wiening, M. Eichner and S. O. Brockmann (2020). "Transmission of SARS-CoV-2 in children aged 0 to 19 years in childcare facilities and schools after their reopening in May 2020, Baden-Württemberg, Germany." *Euro Surveill* **25**(36).
- Fabre, B., J. Gilbert, A. Hirschberg and X. Pelorson (2012). "Aeroacoustics of musical instruments." *Ann Rev Fluid Mech* **44**: 1-25.
- Firle, C., H. Jabusch, A. Grell, I. Fernholz, A. Schmidt and A. Steinmetz (2020). Musizieren während der SARS-CoV-2-Pandemie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für

- Musikphysiologie und Musikermedizin (DGfMM) zum Infektionsschutz beim Musizieren Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Musikphysiologie und Musikermedizin (DGfMM). Fischer, B., C. Knabbe and T. Vollmer (2020). "SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June 2020." Euro Surveill **25**(28).
- Fisher, K. A., M. W. Tenforde, L. R. Feldstein, C. J. Lindsell, N. I. Shapiro, D. C. Files, K. W. Gibbs, H. L. Erickson, M. E. Prekker, J. S. Steingrub, M. C. Exline, D. J. Henning, J. G. Wilson, S. M. Brown, I. D. Peltan, T. W. Rice, D. N. Hager, A. A. Ginde, H. K. Talbot, J. D. Casey, C. G. Grijalva, B. Flannery, M. M. Patel, W. H. Self, I. V. Y. Network Investigators and Cdc Covid- Response Team (2020). "Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 Among Symptomatic Adults \geq 18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities - United States, July 2020." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **69**(36): 1258-1264.
- Fletcher, N. H. (1979). "Air flow and sound generation in musical wind instruments " Ann Rev Fluid Mech **11**: 123-146.
- Galanopoulos, M., F. Gkeros, A. Doukatas, G. Karianakis, C. Pontas, N. Tsoukalas, N. Viazis, C. Liatsos and G. J. Mantzaris (2020). "COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract." World J Gastroenterol **26**(31): 4579-4588.
- Gantner, S., M. Echternach, R. Veltrup, C. Westphalen, M. C. Köberlein, L. Kuranova, G. Peters, B. Jakubaß, T. Benthaus, M. Döllinger and S. Kniesburg (2022). "Impulse dispersion of aerosols during playing wind instruments." PLoS One **17**(3): e0262994.
- Gomez-Ochoa, S. A., O. H. Franco, L. Z. Rojas, P. F. Raguindin, Z. M. Roa-Diaz, B. M. Wyssmann, S. L. R. Guevara, L. E. Echeverria, M. Glisic and T. Muka (2021). "COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes." Am J Epidemiol **190**(1): 161-175.
- Gornyk, D., M. Harries, S. Glockner, M. Strengert, T. Kerrinnes, J. K. Heise, H. Maass, J. Ortman, B. Kessel, Y. Kemmling, B. Lange and G. Krause (2021). "SARS-CoV-2 Seroprevalence in Germany." Dtsch Arztebl Int **118**(48): 824-831.
- Graf, S., L. Engelmann, O. Jeleff Wölfler, I. Albrecht, M. Schloderer, A. Kramer, L. Klankermayer, F. Gebhardt, A. M. Chaker, C. D. Spinner, R. Schwab, B. Wollenberg, U. Protzer and D. Hoffmann (2021). "Reopening the Bavarian State Opera Safely: Hygiene Strategies and Incidence of COVID-19 in Artistic Staff During Theater Season 2020/2021." J Voice.
- Grobe, T. G., S. Bessel, B. Meyer, A. Zill, S. Schuhmann, S.-L. Rees, H. C. Tendyck, A. Wehner, M. Berger, J. Wirth, S. Mortz and A. Volkmar (2020). "Dossier 2020 – Corona 2020: Gesundheit, Belastungen, Möglichkeiten." Techniker Krankenkasse, Hamburg.
- Guan, W. J., Z. Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou, J. X. He, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. J. Li, G. Zeng, K. Y. Yuen, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, P. Y. Chen, J. Xiang, S. Y. Li, J. L. Wang, Z. J. Liang, Y. X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. H. Hu, P. Peng, J. M. Wang, J. Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. J. Zheng, S. Q. Qiu, J. Luo, C. J. Ye, S. Y. Zhu, N. S. Zhong and C. China Medical Treatment Expert Group for (2020). "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." N Engl J Med **382**(18): 1708-1720.
- Guerrero, J. I., L. A. Barragan, J. D. Martinez, J. P. Montoya, A. Pena, F. E. Sobrino, Z. Tovar-Spinoza and K. A. Ghotme (2021). "Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings." BMC Infect Dis **21**(1): 515.
- Halpin, S. J., C. McIvor, G. Whyatt, A. Adams, O. Harvey, L. McLean, C. Walshaw, S. Kemp, J. Corrado, R. Singh, T. Collins, R. J. O'Connor and M. Sivan (2021). "Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation." J Med Virol **93**(2): 1013-1022.
- Hamner, L., P. Dubbel, I. Capron, A. Ross, A. Jordan, J. Lee, J. Lynn, A. Ball, S. Narwal, S. Russell, D. Patrick and H. Leibrand (2020). "High SARS-CoV-2 Attack Rate Following

- Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020 " MMWR Morb Mortal Wkly Rep **69**(19): 606-610.
- Han, H., L. Yang, R. Liu, F. Liu, K. L. Wu, J. Li, X. H. Liu and C. L. Zhu (2020). "Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection." Clin Chem Lab Med **58**(7): 1116-1120.
- Harder, T., J. Koch, S. Vygen-Bonnet, S. Scholz, A. Pilic, S. Reda and O. Wichmann (2021). "Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und SARS-CoV-2-Transmission? – Systematischer Review und Evidenzsynthese." Epid Bull(19): 13-23.
- Hartmann, A., J. Lange, H. Rotheudt and M. Kriegel (2020). "Emission rate and particle size of bioaerosols during breathing, speaking and coughing." depositonce-10331.
- He, R., L. Gao, M. Trifonov and J. Hong (2021). "Aerosol generation from different wind instruments." Journal of Aerosol Science **151**: 105669.
- He, X., E. H. Y. Lau, P. Wu, X. Deng, J. Wang, X. Hao, Y. C. Lau, J. Y. Wong, Y. Guan, X. Tan, X. Mo, Y. Chen, B. Liao, W. Chen, F. Hu, Q. Zhang, M. Zhong, Y. Wu, L. Zhao, F. Zhang, B. J. Cowling, F. Li and G. M. Leung (2020a). "Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19." Nat Med **26**(9): 1491-1493.
- He, X., E. H. Y. Lau, P. Wu, X. Deng, J. Wang, X. Hao, Y. C. Lau, J. Y. Wong, Y. Guan, X. Tan, X. Mo, Y. Chen, B. Liao, W. Chen, F. Hu, Q. Zhang, M. Zhong, Y. Wu, L. Zhao, F. Zhang, B. J. Cowling, F. Li and G. M. Leung (2020b). "Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19." Nat Med **26**(5): 672-675.
- Hippich, M., P. Sifft, J. Zapardiel-Gonzalo, M. M. Böhmer, V. Lampasona, E. Bonifacio and A. G. Ziegler (2021). "A public health antibody screening indicates a marked increase of SARS-CoV-2 exposure rate in children during the second wave." Med (N Y) **2**(5): 571-572.
- Hirsch, J. S., J. H. Ng, D. W. Ross, P. Sharma, H. H. Shah, R. L. Barnett, A. D. Hazzan, S. Fishbane, K. D. Jhaveri, Northwell Covid-Research Consortium and Northwell Nephrology Covid-Research Consortium (2020). "Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19." Kidney Int **98**(1): 209-218.
- Hoebel, J., M. A. Busch, M. M. Grabka, S. Zinn, J. Allen, A. Gofewald, J. Wernitz, J. Goebel, H. W. Steinhauer, R. Siegers, C. Schroder, T. Kuttig, H. Butschalowsky, M. Schlaud, A. S. Rosario, J. Brix, A. Rysina, A. Glemser, H. Neuhauser, S. Stahlberg, A. Kneuer, I. Hey, J. Schaarschmidt, J. Fiebig, N. Buttman-Schweiger, H. Wilking, J. Michel, A. Nitsche, L. H. Wieler, L. Schaade, T. Ziese, S. Liebig and T. Lampert (2021). "Seroepidemiological study on the spread of SARS-CoV-2 in Germany: Study protocol of the CORONA-MONITORING bundesweit' study (RKI-SOEP study)." J Health Monit **6**(Suppl 1): 2-16.
- Hoebel, J., M. M. Grabka, C. Schröder, S. Haller, H. Neuhauser, B. Wachtler, L. Schaade, S. Liebig, C. Hövener and S. Zinn (2022). "Socioeconomic position and SARS-CoV-2 infections: seroepidemiological findings from a German nationwide dynamic cohort." J Epidemiol Community Health **76**(4): 350-353.
- Hu, B., S. Huang and L. Yin (2021). "The cytokine storm and COVID-19." J Med Virol **93**(1): 250-256.
- Hu, M., H. Lin, J. Wang, C. Xu, A. J. Tatem, B. Meng, X. Zhang, Y. Liu, P. Wang, G. Wu, H. Xie and S. Lai (2021). "Risk of Coronavirus Disease 2019 Transmission in Train Passengers: an Epidemiological and Modeling Study." Clin Infect Dis **72**(4): 604-610.
- IBM Corp. (2020). "Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp."
- Jarvis, M. C. (2020). "Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications." Frontiers in public health **8**: 590041-590041.
- Jehi, L., X. Ji, A. Milinovich, S. Erzurum, B. P. Rubin, S. Gordon, J. B. Young and M. W. Kattan (2020). "Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients." Chest **158**(4): 1364-1375.
- Kluge, S., T. Welte, U. Janssens, S. Weber-Carstens, G. Schälte, C. D. Spinner, J. J. Malin, P. Gastmeier, F. Langer, H. Bracht, M. Westhoff, M. Pfeifer, K. F. Rabe, F. Hoffmann, B. W. Böttiger, J. Weinmann-Menke, A. Kersten, P. Berlit, M. Krawczyk, W. Nehls, R.

- Haase, O. J. Müller, C. Specker, M. Nothacker, N. Skoetz, G. Marx and C. Karagiannidis (2022). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, AWMF online. **AWMF-Register-Nr. 113/001**.
- Kucirka, L. M., S. A. Lauer, O. Laeyendecker, D. Boon and J. Lessler (2020). "Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure." *Ann Intern Med* **173**(4): 262-267.
- La Rosa, G., P. Mancini, G. Bonanno Ferraro, C. Veneri, M. Iaconelli, L. Bonadonna, L. Lucentini and E. Suffredini (2021). "SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring." *Sci Total Environ* **750**: 141711.
- Lamers, M. M., J. Beumer, J. van der Vaart, K. Knoops, J. Puschhof, T. I. Breugem, R. B. G. Ravelli, J. Paul van Schayck, A. Z. Mykytyn, H. Q. Duimel, E. van Donselaar, S. Riesebosch, H. J. H. Kuijpers, D. Schipper, W. J. van de Wetering, M. de Graaf, M. Koopmans, E. Cuppen, P. J. Peters, B. L. Haagmans and H. Clevers (2020). "SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes." *Science* **369**(6499): 50.
- Lauer, S. A., K. H. Grantz, Q. Bi, F. K. Jones, Q. Zheng, H. R. Meredith, A. S. Azman, N. G. Reich and J. Lessler (2020). "The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application." *Ann Intern Med* **172**(9): 577-582.
- Lauring, A. S., M. W. Tenforde, J. D. Chappell, M. Gaglani, A. A. Ginde, T. McNeal, S. Ghamande, D. J. Douin, H. K. Talbot, J. D. Casey, N. M. Mohr, A. Zepeski, N. I. Shapiro, K. W. Gibbs, D. C. Files, D. N. Hager, A. Shehu, M. E. Prekker, H. L. Erickson, M. C. Exline, M. N. Gong, A. Mohamed, N. J. Johnson, V. Srinivasan, J. S. Steingrub, I. D. Peltan, S. M. Brown, E. T. Martin, A. S. Monto, A. Khan, C. L. Hough, L. W. Busse, C. C. Ten Lohuis, A. Duggal, J. G. Wilson, A. J. Gordon, N. Qadir, S. Y. Chang, C. Mallow, C. Rivas, H. M. Babcock, J. H. Kwon, N. Halasa, C. G. Grijalva, T. W. Rice, W. B. Stubblefield, A. Baughman, K. N. Womack, J. P. Rhoads, C. J. Lindsell, K. W. Hart, Y. Zhu, K. Adams, S. J. Schrag, S. M. Olson, M. Kobayashi, J. R. Verani, M. M. Patel, W. H. Self and Influenza and other Viruses in the Acutely Ill Network (2022). "Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study." *BMJ* **376**: e069761.
- Lechien, J. R., C. M. Chiesa-Estomba, D. R. De Siaty, M. Horoi, S. D. Le Bon, A. Rodriguez, D. Dequanter, S. Blečić, F. El Afia, L. Distinguin, Y. Chekkoury-Idrissi, S. Hans, I. L. Delgado, C. Calvo-Henriquez, P. Lavigne, C. Falanga, M. R. Barillari, G. Cammaroto, M. Khalife, P. Leich, C. Souchay, C. Rossi, F. Journe, J. Hsieh, M. Edjlali, R. Carlier, L. Ris, A. Lovato, C. De Filippis, F. Coppee, N. Fakhry, T. Ayad and S. Saussez (2020). "Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study." *Eur Arch Otorhinolaryngol* **277**(8): 2251-2261.
- Lee, S., T. Kim, E. Lee, C. Lee, H. Kim, H. Rhee, S. Y. Park, H. J. Son, S. Yu, J. W. Park, E. J. Choo, S. Park, M. Loeb and T. H. Kim (2020). "Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea." *JAMA Intern Med* **180**(11): 1447-1452.
- Lei, H., X. Xu, S. Xiao, X. Wu and Y. Shu (2020). "Household transmission of COVID-19-a systematic review and meta-analysis." *J Infect* **81**(6): 979-997.
- Li, H., L. Liu, D. Zhang, J. Xu, H. Dai, N. Tang, X. Su and B. Cao (2020). "SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses." *Lancet* **395**(10235): 1517-1520.
- Lina, L., G. Zhendong, S. Sevalie, Z. Fangfang, Z. Dawei, C. Weiwei, L. Xiao and Z. Zongzheng (2022). "Comparison of the amount of SARS-CoV-2 exhaled by Delta and Omicron patients." *J Infect* **85**(5): 573-607.
- Lopez Bernal, J., N. Andrews, C. Gower, E. Gallagher, R. Simmons, S. Thelwall, J. Stowe, E. Tessier, N. Groves, G. Dabrera, R. Myers, C. N. J. Campbell, G. Amirthalingam, M. Edmunds, M. Zambon, K. E. Brown, S. Hopkins, M. Chand and M. Ramsay (2021).

- "Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant." N Engl J Med **385**(7): 585-594.
- Lu, R., X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, W. Wang, H. Song, B. Huang, N. Zhu, Y. Bi, X. Ma, F. Zhan, L. Wang, T. Hu, H. Zhou, Z. Hu, W. Zhou, L. Zhao, J. Chen, Y. Meng, J. Wang, Y. Lin, J. Yuan, Z. Xie, J. Ma, W. J. Liu, D. Wang, W. Xu, E. C. Holmes, G. F. Gao, G. Wu, W. Chen, W. Shi and W. Tan (2020). "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding." Lancet **395**(10224): 565-574.
- Mackman, N., S. Antoniak, A. S. Wolberg, R. Kasthuri and N. S. Key (2020). "Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses." Arterioscler Thromb Vasc Biol **40**(9): 2033-2044.
- Meyerowitz, E. A., A. Richterman, R. T. Gandhi and P. E. Sax (2021). "Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors." Ann Intern Med **174**(1): 69-79.
- Mobley, J. and C. Bridges (2016). "Wind Ensemble Infectious Disease Risks II. A Microbiological Examination of Condensate Liquids in Woodwind Instruments." Texas Public Health J **68**(4): 6-10.
- Morawska, L., J. W. Tang, W. Bahnfleth, P. M. Bluyssen, A. Boerstra, G. Buonanno, J. Cao, S. Dancer, A. Floto, F. Franchimon, C. Haworth, J. Hogeling, C. Isaxon, J. L. Jimenez, J. Kurnitski, Y. Li, M. Loomans, G. Marks, L. C. Marr, L. Mazzeo, A. K. Melikov, S. Miller, D. K. Milton, W. Nazaroff, P. V. Nielsen, C. Noakes, J. Peccia, X. Querol, C. Sekhar, O. Seppanen, S. I. Tanabe, R. Tellier, K. W. Tham, P. Wargocki, A. Wierzbicka and M. Yao (2020). "How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised?" Environ Int **142**: 105832.
- Morse, S. S., J. A. Mazet, M. Woolhouse, C. R. Parrish, D. Carroll, W. B. Karesh, C. Zambrana-Torrel, W. I. Lipkin and P. Daszak (2012). "Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis." Lancet **380**(9857): 1956-1965.
- Muller, N., M. Kunze, F. Steitz, N. J. Saad, B. Mühlemann, J. I. Beheim-Schwarzbach, J. Schneider, C. Drosten, L. Murajda, S. Kochs, C. Ruscher, J. Walter, N. Zeitlmann and V. M. Corman (2020). "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020." Emerg Infect Dis **27**(2): 645-648.
- Mürbe, D., M. Fleischer, J. Lange, H. Rotheudt and M. Kriegel (2020). Erhöhung der Aerosolbildung beim professionellen Singen Berlin, Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Hermann-Rietschel-Institut, Technische Universität Berlin.
- National Institute for Health and Care Excellence (2020). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London.
- Neuhauser, H., R. Thamm, N. Buttman-Schweiger, J. Fiebig, R. Offergeld, C. Poethko-Müller, F. Prütz, C. Santos-Hövenner, G. Sarganas, A. Schaffrath Rosario, L. H. Wieler and L. Schaade (2020). "Ergebnisse seroepidemiologischer Studien zu SARS-CoV-2 in Stichproben der Allgemeinbevölkerung und bei Blutspenderinnen und Blutspendern in Deutschland (Stand 3.12.2020)." Epid Bull **50**: 3-6.
- O'Keeffe, J. (2020). COVID-19 Risks and precautions for the performing arts. Vancouver, BC, National Collaborating Centre for Environmental Health.
- Oran, D. P. and E. J. Topol (2020). "Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review." Ann Intern Med **173**(5): 362-367.
- Osterman, A., H. M. Baldauf, M. Eleteby, J. M. Wettengel, S. Q. Afridi, T. Fuchs, E. Holzmann, A. Maier, J. Döring, N. Grzimek-Koschewa, M. Muenchhoff, U. Protzer, L. Kaderali and O. T. Keppler (2021). "Evaluation of two rapid antigen tests to detect SARS-CoV-2 in a hospital setting." Med Microbiol Immunol **210**(1): 65-72.
- Petrilli, C. M., S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K. A. Tobin, R. J. Cerfolio, F. Francois and L. I. Horwitz (2020). "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study." BMJ **369**: m1966.
- Pray, I. W., L. Ford, D. Cole, C. Lee, J. P. Bigouette, G. R. Abedi, D. Bushman, M. J. Delahoy, D. Currie, B. Cherney, M. Kirby, G. Fajardo, M. Caudill, K. Langolf, J. Kahrs, P.

- Kelly, C. Pitts, A. Lim, N. Aulik, A. Tamin, J. L. Harcourt, K. Queen, J. Zhang, B. Whitaker, H. Browne, M. Medrzycki, P. Shewmaker, J. Folster, B. Bankamp, M. D. Bowen, N. J. Thornburg, K. Goffard, B. Limbago, A. Bateman, J. E. Tate, D. Gieryn, H. L. Kirking, R. Westergaard, M. Killerby and Cdc Covid- Surge Laboratory Group (2021). "Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**(5152): 1642-1647.
- Pritsch, M., K. Radon, A. Bakuli, R. Le Gleut, L. Olbrich, J. M. Guggenbühl Noller, E. Saathoff, N. Castelletti, M. Gari, P. Putz, Y. Schalte, T. Frahnöw, R. Wölfel, C. Rothe, M. Pletschette, D. Metaxa, F. Forster, V. Thiel, F. Riess, M. N. Diefenbach, G. Fröschl, J. Bruger, S. Winter, J. Frese, K. Puchinger, I. Brand, I. Kroidl, J. Hasenauer, C. Fuchs, A. Wieser, M. Hoelscher and KoCo Study Group (2021). "Prevalence and Risk Factors of Infection in the Representative COVID-19 Cohort Munich." *Int J Environ Res Public Health* **18**(7).
- Qian, H. and X. Zheng (2018). "Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings." *J Thorac Dis* **10**(Suppl 19): S2295-S2304.
- R Core Team (2020). "R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria."
- Radon, K., A. Bakuli, P. Pütz, R. Le Gleut, J. M. Guggenbühl Noller, L. Olbrich, E. Saathoff, M. Gari, Y. Schalte, T. Frahnöw, R. Wölfel, M. Pritsch, C. Rothe, M. Pletschette, R. Rubio-Acero, J. Beyerl, D. Metaxa, F. Forster, V. Thiel, N. Castelletti, F. Riess, M. N. Diefenbach, G. Fröschl, J. Bruger, S. Winter, J. Frese, K. Puchinger, I. Brand, I. Kroidl, A. Wieser, M. Hoelscher, J. Hasenauer, C. Fuchs and KoCo19 study group (2021). "From first to second wave: follow-up of the prospective COVID-19 cohort (KoCo19) in Munich (Germany)." *BMC Infect Dis* **21**(1): 925.
- Ramlall, V., P. M. Thangaraj, C. Meydan, J. Foox, D. Butler, J. Kim, B. May, J. K. De Freitas, B. S. Glicksberg, C. E. Mason, N. P. Tatonetti and S. D. Shapira (2020). "Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection." *Nat Med* **26**(10): 1609-1615.
- Robert Koch Institut (2020). "Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 -SeBluCo-Studie." *Epid Bull* **29**(16.7.): 14.
- Robert Koch Institut. (2023). "Aktuelle Situationsberichte, Wochenberichte und Pandemieradar." Retrieved 14.2.2023, from https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html.
- Robert Koch-Institut (2021a). "Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, Stand 14. Juli 2021." Retrieved 19.04.2023 from https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-07-14.pdf?__blob=publicationFile
- Robert Koch-Institut (2021b). Corona-Monitoring bundesweit (RKI-SOEP-Studie), Robert Koch-Institut. Retrieved 19.04.2023 from https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/lid/Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile
- Robert Koch-Institut (2021c). "Hinweise zum ambulanten Management von COVID-19-Verdachtsfällen und leicht erkrankten bestätigten COVID-19-Patienten. Robert-Koch-Institut, Berlin." Stand 05.03.2020. Retrieved 19.04.2023 from https://www.der-paritaetische.de/fileadmin/user_upload/Schwerpunkte/Klima/Corona_ambulantes_Management.pdf
- Robert Koch-Institut (2021d). Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie). Zusammenfassung der Zwischenauswertung mit Datenstand 03.06.2021.
- Robert Koch-Institut (2021e). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) Berlin, Robert Koch-Institut. Retrieved 19.04.2023 from https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jul_2021/2021-07-07-de.pdf?__blob=publicationFile

- Robert Koch-Institut (2021f). "Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 29.07.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland." Retrieved 19.04.2023 from https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-07-29.pdf?__blob=publicationFile
- Robert Koch-Institut. (2022). "SARS-CoV-2-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland – Aktualisierung September 2022." retrieved 20.09.2022 from https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/AK-Studien/Factsheet.pdf?__blob=publicationFile.
- Roessler, M., F. Tesch, M. Batram, J. Jacob, F. Loser, O. Weidinger, D. Wende, A. Vivirito, N. Toepfner, F. Ehm, M. Seifert, O. Nagel, C. König, R. Jucknewitz, J. P. Armann, R. Berner, M. Treskova-Schwarzbach, D. Hertle, S. Scholz, S. Stern, P. Ballesteros, S. Bassler, B. Bertele, U. Repschläger, N. Richter, C. Riederer, F. Sobik, A. Schramm, C. Schulte, L. Wieler, J. Walker, C. Scheidt-Nave and J. Schmitt (2022). "Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany." *PLoS Med* **19**(11): e1004122.
- Roman-Caballero, R., M. Arnedo, M. Trivino and J. Lupianez (2018). "Musical practice as an enhancer of cognitive function in healthy aging - A systematic review and meta-analysis." *PLoS One* **13**(11): e0207957.
- Ryu, S., S. T. Ali, E. Noh, D. Kim, E. H. Y. Lau and B. J. Cowling (2021). "Transmission dynamics and control of two epidemic waves of SARS-CoV-2 in South Korea." *BMC Infect Dis* **21**(1): 485.
- Santos-Hövenner, C., H. K. Neuhauser, A. S. Rosario, M. Busch, M. Schlaud, R. Hoffmann, A. Gößwald, C. Koschollek, J. Hoebel, J. Allen, A. Haack-Erdmann, S. Brockmann, T. Ziese, A. Nitsche, J. Michel, S. Haller, H. Wilking, O. Hamouda, V. M. Corman, C. Drosten, L. Schaade, L. H. Wieler, G. CoMoLo Study and T. Lampert (2020a). "Serology- and PCR-based cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection in adults in a successfully contained early hotspot (CoMoLo study), Germany, May to June 2020." *Euro Surveill* **25**(47).
- Santos-Hövenner, C., H. K. Neuhauser, A. S. Rosario, M. Busch, M. Schlaud, R. Hoffmann, A. Gößwald, C. Koschollek, J. Hoebel, J. Allen, A. Haack-Erdmann, S. Brockmann, T. Ziese, A. Nitsche, J. Michel, S. Haller, H. Wilking, O. Hamouda, V. M. Corman, C. Drosten, L. Schaade, L. H. Wieler and T. Lampert (2020b). "Serology- and PCR-based cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection in adults in a successfully contained early hotspot (CoMoLo study), Germany, May to June 2020." *Eurosurveillance* **25**(47).
- Schilling, J., A. S. Lehfeld, D. Schumacher, A. Ullrich, M. Diercke, S. Buda, W. Haas and RKI COVID-19 Study Group (2020). "Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz." *J Health Monit* **5**(S11): 1-20.
- Schlenczek, O., B. Thiede, L. Turco, K. Stieger, J. M. Kosub, R. Müller, S. Scheithauer, E. Bodenschatz and G. Bagheri (2023). "Experimental measurement of respiratory particles dispersed by wind instruments and analysis of the associated risk of infection transmission." *J Aerosol Science* **167**(1): 106070.
- Schwalje, A. T. and H. T. Hoffman (2020). Wind Musicians' Threat Evaluation within the Time of COVID-19. C. o. I. H. a. Clinics, Music Gearz.
- Singh, S. P., M. Pritam, B. Pandey and T. P. Yadav (2021). "Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review." *J Med Virol* **93**(1): 275-299.
- Solbach, W., J. Schiffner, I. Backhaus, D. Burger, R. Staiger, B. Tiemer, A. Bobrowski, T. Hutchings and A. Mischnik (2020). "Antibody Profiling of COVID-19 Patients in an Urban Low-Incidence Region in Northern Germany." *Front Public Health* **8**: 570543.
- Somsen, G. A., C. van Rijn, S. Kooij, R. A. Bem and D. Bonn (2020). "Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission." *Lancet Respir Med* **8**(7): 658-659.

- Soriano, J. B., S. Murthy, J. C. Marshall, P. Relan, J. V. Diaz and W. H. O. Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition (2022). "A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus." *Lancet Infect Dis* **22**(4): e102-e107.
- Soy, M., G. Keser, P. Atagunduz, F. Tabak, I. Atagunduz and S. Kayhan (2020). "Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment." *Clin Rheumatol* **39**(7): 2085-2094.
- Spahn, C., A. M. Hipp, B. Schubert, M. R. Axt, M. Stratmann, C. Schmolder and B. Richter (2021). "Airflow and Air Velocity Measurements While Playing Wind Instruments, with Respect to Risk Assessment of a SARS-CoV-2 Infection." *Int J Environ Res Public Health* **18**(10).
- Spahn, C. and B. Richter (2020). Risk assessment of a coronavirus infection in the field of music. 5th update of Dec 14, 2020. Freiburg, Freiburger Instituts für Musikermedizin (FIM), Universitätsklinikum und Hochschule für Musik Freiburg: 45.
- Sungnak, W., N. Huang, C. Becavin, M. Berg, R. Queen, M. Litvinukova, C. Talavera-Lopez, H. Maatz, D. Reichart, F. Sampaziotis, K. B. Worlock, M. Yoshida, J. L. Barnes and H. C. A. Lung Biological Network (2020). "SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes." *Nat Med* **26**(5): 681-687.
- Tabatabaeizadeh, S. A. (2021). "Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis." *Eur J Med Res* **26**(1): 1.
- Tang, S., Y. Mao, R. M. Jones, Q. Tan, J. S. Ji, N. Li, J. Shen, Y. Lv, L. Pan, P. Ding, X. Wang, Y. Wang, C. R. MacIntyre and X. Shi (2020). "Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control." *Environ Int* **144**: 106039.
- Teunis, P. F., N. Brienen and M. E. Kretzschmar (2010). "High infectivity and pathogenicity of influenza A virus via aerosol and droplet transmission." *Epidemics* **2**(4): 215-222.
- Tönshoff, B., B. Müller, R. Elling, H. Renk, P. Meissner, H. Hengel, S. F. Garbade, M. Kieser, K. Jeltsch, J. Grulich-Henn, J. Euler, M. Stich, K. Chobanyan-Jürgens, M. Zernickel, A. Janda, L. Wölfle, T. Stamminger, T. Iftner, T. Ganzenmueller, C. Schmitt, T. Görne, V. Laketa, S. Olberg, A. Plaszczyca, M. Cortese, R. Bartenschläger, C. Pape, R. Remme, D. Huzly, M. Panning, S. Weigang, S. Giese, K. Ciminski, J. Ankerhold, G. Kochs, M. Schwemmle, R. Handgretinger, C. M. Niemeyer, C. Engel, W. V. Kern, G. F. Hoffmann, A. R. Franz, P. Henneke, K. M. Debatin and H. G. Kräusslich (2021). "Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany." *JAMA Pediatr* **175**(6): 586-593.
- VKovski, P., A. Kratzel, S. Steiner, H. Stalder and V. Thiel (2021). "Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2." *Nat Rev Microbiol* **19**(3): 155-170.
- van Doremalen, N., T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. de Wit and V. J. Munster (2020). "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1." *N Engl J Med* **382**(16): 1564-1567.
- VBG (2020). SARS-CoV-2-Arbeitsschutzstandard – Empfehlungen für die Branche Bühnen und Studios für den Bereich: Probenbetrieb Hamburg, VBG.
- Verity, R., L. C. Okell, I. Dorigatti, P. Winskill, C. Whittaker, N. Imai, G. Cuomo-Dannenburg, H. Thompson, P. G. T. Walker, H. Fu, A. Dighe, J. T. Griffin, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, A. Cori, Z. Cucunuba, R. FitzJohn, K. Gaythorpe, W. Green, A. Hamlet, W. Hinsley, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, S. Riley, S. van Elsland, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, X. Xi, C. A. Donnelly, A. C. Ghani and N. M. Ferguson (2020). "Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis." *Lancet Infect Dis* **20**(6): 669-677.
- Viswanathan, M., L. Kahwati, B. Jahn, K. Giger, A. I. Dobrescu, C. Hill, I. Klerings, J. Meixner, E. Persad, B. Teufer and G. Gartlehner (2020). "Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review." *Cochrane Database Syst Rev* **9**(9): CD013718.
- Wachtler, B., H. Neuhauser, S. Haller, M. M. Grabka, S. Zinn, L. Schaade, C. Hovener and J. Hoebel (2021). "The Risk of Infection with SARS-CoV-2 Among Healthcare Workers During the Pandemic." *Dtsch Arztebl Int* **118**(49): 842-843.
- Wagner, R., D. Peterhoff, S. Beileke, F. Günther, M. Berr, S. Einhauser, A. Schütz, H. H. Niller, P. Steininger, A. Knöll, M. Tenbusch, C. Maier, K. Korn, K. J. Stark, A. Gessner,

- R. Burkhardt, M. Kabesch, H. Schedl, H. Küchenhoff, A. B. Pfahlberg, I. M. Heid, O. Gefeller and K. Uberla (2021). "Estimates and Determinants of SARS-Cov-2 Seroprevalence and Infection Fatality Ratio Using Latent Class Analysis: The Population-Based Tirschenreuth Study in the Hardest-Hit German County in Spring 2020." Viruses **13**(6).
- Wang, B., P. Andraweera, S. Elliott, H. Mohammed, Z. Lassi, A. Twigger, C. Borgas, S. Gunasekera, S. Ladhani and H. S. Marshall (2023). "Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection by Age: A Global Systematic Review and Meta-analysis." Pediatr Infect Dis J **42**(3): 232-239.
- Westphalen, C., S. Kniesburges, R. Veltrup, S. Gantner, G. Peters, T. Benthaus, B. Jakubass, M. Koberlein, M. Dollinger and M. Echternach (2021). "Sources of Aerosol Dispersion During Singing and Potential Safety Procedures for Singers." J Voice.
- Wiersinga, W. J., A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock and H. C. Prescott (2020). "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review." JAMA **324**(8): 782-793.
- Wikramaratna, P. S., R. S. Paton, M. Ghafari and J. Lourenco (2020). "Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR." Euro Surveill **25**(50).
- Williams, E., G. A. Dingle and S. Clift (2018). "A systematic review of mental health and wellbeing outcomes of group singing for adults with a mental health condition." Eur J Public Health **28**(6): 1035-1042.
- Willich, S. N., A. Berghöfer, M. K. Wiese-Posselt and P. Gastmeier (2020). Stellungnahme zum Spielbetrieb der Orchester während der COVID-19 Pandemie Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- Wölfel, R., V. M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M. A. Müller, D. Niemeyer, T. C. Jones, P. Vollmar, C. Rothe, M. Hoelscher, T. Bleicker, S. Brünink, J. Schneider, R. Ehmann, K. Zwirgmaier, C. Drosten and C. Wendtner (2020). "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." Nature **581**(7809): 465-469.
- World Health Organization (2014). Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. WHO Guidelines. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization (2020). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization (2021). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern. Geneva, World Health Organization.
- Wu, Z. and J. M. McGoogan (2020). "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention." JAMA **323**(13): 1239-1242.
- Zhang, H., J. M. Penninger, Y. Li, N. Zhong and A. S. Slutsky (2020). "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target." Intensive Care Med **46**(4): 586-590.
- Zhang, H., P. Zhou, Y. Wei, H. Yue, Y. Wang, M. Hu, S. Zhang, T. Cao, C. Yang, M. Li, G. Guo, X. Chen, Y. Chen, M. Lei, H. Liu, J. Zhao, P. Peng, C. Y. Wang and R. Du (2020). "Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19." Ann Intern Med **172**(9): 629-632.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Joachim Pankert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „SARS-CoV-2-Infektionsrisiko in professionellen Orchestern und Chören – Risk of infection with SARS-CoV-2 in professional orchestras and choirs“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Der Promovend Joachim Pankert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Berghöfer, A., Rotter, G., Pankert, J., Icke, K., Roll, S., King, R., & Willich, S. N. (2022). SARS-CoV-2 infections in professional orchestra and choir musicians-a prospective cohort study. *European journal of epidemiology*, 1–10. Advance online publication. doi:10.1007/s10654-022-00917-x

Publikation 2: Berghöfer A., Rotter G., Pankert J., Roll S., Willich S. Cohort study of the incidence of SARS-CoV-2 infection in professional orchestral musicians and choral singers (ProMusik) [abstract]. In: Abstractbook of the 16. annual meeting of the Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), 2021 September 20-21; Würzburg. Germany/digital. 2021. Abstract number O-05-08.

Beitrag im Einzelnen: In Vorbereitung auf die Studiendurchführung hatte der Promovend Anteil an der Konzeption der Fragebögen. Weiterhin führte der Promovend die zusätzliche Nachbefragung zur Krankheitsschwere und -dauer sowie dessen Dokumentation durch. Der Promovend erstellte die deskriptive Statistik und erarbeitete in Zusammenarbeit mit den Statistiker:innen der ProMusik-Studie ein statistisches Modell zur Analyse des primären und sekundären Endpunkts aus. Dies beinhaltete u.a. die konzeptuelle Entwicklung des Risikoscores durch den Promovenden sowie die Mitarbeit bei der Zusammenstellung des statistischen Analyseplans. Der Promovend führte in Vorbereitung auf die Publikation eine Literaturrecherche, insbesondere zu bereits erfolgten Seroprävalenzstudien sowie zu technischen Studien zu Aerosolausbreitung und -entstehung durch.

Durch eigenständige statistische Auswertung des Promovenden entstanden die Abbildungen 7,9,10 sowie die Tabellen 6,7.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Berghöfer A., Rotter G., **Pankert J.**, Icke K., Roll S., King R., Willich SN. SARS-CoV-2 infections in professional orchestra and choir musicians-a prospective cohort study. Eur J Epidemiol. 2022 Oct;37(10):1061-1070. doi: 10.1007/s10654-022-00917-x. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36173478; PMCID: PMC9519404.
- Berghöfer A., Rotter G., **Pankert J.**, Roll S., Willich S. Cohort study of the incidence of SARS-CoV-2 infection in professional orchestral musicians and choral singers (ProMusik) [abstract]. In: Abstractbook of the 16. annual meeting of the Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), 2021 September 20-21; Würzburg. Germany/digital. 2021. Abstract number O-05-08.
- **Pankert J.**, Psathakis N, Schmidt J, Steineck J: Heute PJ – Morgen Chirurgie?! Passion Chirurgie. 2022 September; 12(09): Artikel 04_02.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei den Personen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Dissertationsschrift begleitet, unterstützt und motiviert haben. Insbesondere gilt mein Dank dem Team der ProMusik-Studie:

Prof. Stefan N. Willich danke ich für die Überlassung des Arbeitsthemas. Mein ausdrücklicher Dank gilt Prof. Anne Berghöfer für die ausgezeichnete Betreuung und ein stets offenes Ohr bei Fragen. Ebenso möchte ich Katja Icke, Ryan King, Nathalja Lisewski und PD Dr.rer.medic. Stefanie Roll für die gute und kollegiale Zusammenarbeit, sowie motivierende Gespräche und Hilfestellung zur Überwindung von Hürden herzlich danken.

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich für den Zuspruch und die Unterstützung während der Entstehungszeit dieser Dissertation bedanken.

Zudem möchte ich an dieser Stelle besonders hervorheben, dass mir - unter anderem durch im Rahmen der COVID-19-Pandemie geänderte Veröffentlichungsmodalitäten der Wissenschaftsverlage - zahlreiche in der vorliegenden Arbeit zitierten Studien als Open-Access-Quelle oder zumindest ohne Paywall zur Verfügung standen. Ich bin davon überzeugt, dass eine Open-Access-Politik die schnelle Verfügbarkeit eines Impfstoffs gegen das SARS-Coronavirus positiv beeinflusst hat und unverzichtbaren Anteil an erfolgreicher und transparenter Forschung hat. Ich freue mich deshalb besonders, diese Arbeit durch das Repositorium der Freien Universität Berlin kostenfrei und für jede:n interessierte:n Leser:in zugänglich zur Verfügung stellen zu können.



Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

An die
Promotionskommission der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie**



Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2015

PD Dr. Stephanie Roll
Tel.: +49(0)30/450-529023
Fax: +49(0)30/450 529902
Stephanie.roll@charite.de
<http://epidemiologie.charite.de>

Berlin, den 17.2.2023

Bescheinigung nach § 8 Abs. 2 a der Promotionsordnung 2017

Hiermit bescheinige ich in meiner Eigenschaft als bei der Promotionskommission
akkreditierte Statistikerin, dass die statistische Bearbeitung in der Promotionsarbeit von
Herrn Joachim Pankert zum Thema „*SARS-CoV-2-Infektionsrisiko in
professionellen Orchestern und Chören*“ in Art und Umfang ausreichend ist.