

Aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Sensitivität und Spezifität einer kommerziellen und zweier
in-house Taqman Real-time-multiplex-PCR-Assays zur Diagnose von
enteropathogenen, enterotoxischen und enteroaggregativen
Escherichia coli ohne Verwendung eines Goldstandards

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Hahn

aus Dresden

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstract (English)	Seite 3
Zusammenfassung (Deutsch)	Seite 4
Eidesstattliche Versicherung / Ausführliche Anteilserklärung	Seite 6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	Seite 8
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	Seite 9
Lebenslauf	Seite 25
Vollständige Publikationsliste	Seite 26
Danksagung	Seite 32

Abstract

Diagnostic methods provide the basis for clinical and epidemiological trials. However, the interpretation of results determined by diagnostic methods requires knowledge of the characteristics and limitations of each method.

Statistical methods for the estimation of prevalence and treatment efficacy allow adjusting for the diagnostic quality of positivity rates obtained by diagnostic methods, but only under consideration of their sensitivities and specificities. However, especially the diagnostic quality of laboratory diagnostic methods is often insufficiently evaluated and may vary between different laboratories and target populations. Furthermore, data collected from larger representative populations from (sub)tropical regions are often determined by the use of less expensive in-house methods instead of standardised commercial assays because of their high costs.

In this study, three multiplex PCRs have been evaluated for the detection of entero-pathogenic (EPEC), entero-toxigenic (ETEC) and entero-aggregative (EAEC) *Escherichia coli*. 580 stool samples of patients returning from areas of high endemicity were divided into a group of i. short-term (returning travellers) and ii. long-term stay (arriving refugees/locals) and examined by one commercial and two in-house multiplex PCRs.

The diagnostic characteristics of an already established in-house PCR and the commercial PCR were estimated using the method of Hui and Walter. The advantage of this method is that no gold standard and therefore no knowledge about the actual status of a potential disease are required for the analysis. Subsequently, the sensitivity and specificity of a newly developed in-house PCR was determined applying the method of Gart and Buck, using the previously mentioned PCRs as a reference.

For the detection of EPEC, ETEC and EAEC, the commercial PCR had a sensitivity of 0.84, 0.83 and 0.69, and a specificity of 0.97, 1 and 1, respectively. The yet established in-house PCR had a sensitivity of 0.89, 0.76 and 0.54 and a specificity of 1 for all pathogens. The newly developed PCR presented with a sensitivity of 0.96, 0.61 and 0.69 and a specificity of 0.94, 1, and 1.

Though sensitivities of the evaluated PCRs are not high, their use in epidemiological and clinical studies is uncritical, as the methods of Gart and Buck provide target point estimators for the adjustment of sensitivity and specificity of prevalence. However, the lack of sensitivity and the impossibility of adjustment for patient-specific misinterpretations currently diminish their value for clinical diagnosis. Further independent evaluations might help to overcome this limitation.

Zusammenfassung

Diagnostische Methoden bilden die Grundlage für klinische und epidemiologische Studien. Die Kenntnis ihrer diagnostischen Qualität ist deshalb essentiell für die Interpretation der unter Verwendung diagnostischer Methoden erzielten Studienergebnisse.

Für die Schätzung von Prävalenzen und Behandlungseffekten existieren statistische Methoden die es erlauben, die mittels diagnostischer Methoden ermittelten Positivraten hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität zu adjustieren. Um diese Adjustierung vorzunehmen ist jedoch die Kenntnis ihrer Sensitivität und Spezifität erforderlich. Speziell labordiagnostische Methoden, deren diagnostische Genauigkeit zwischen Laboren variieren kann, sind hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität teils unzureichend evaluiert. In tropischen Gebieten stehen darüber hinaus kommerzielle mikrobiologische Diagnoseverfahren aus Kostengründen oft nicht zur Verfügung, sodass entsprechende Studien nur mit kostengünstigeren, jedoch kaum evaluierten In-house-Methoden durchgeführt werden können.

In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Qualität mehrerer Multiplex-PCRs für enteropathogene, enterotoxische und enteroaggregative *Escheria coli* (EPEC, ETEC, EAEC) untersucht. Hierfür wurden 580 Stuhlproben aus der klinischen Routinediagnostik eines tropenmedizinisch-mikrobiologischen Labors, die von zwei Populationen mit kurzer und langer Aufenthaltsdauer in Hochendemiegebieten gesammelt wurden, durch eine kommerzielle und zwei In-house-PCRs analysiert. Mit der Methode von Hui und Walter wurden dann die diagnostischen Eigenschaften der kommerziellen PCR 1 und der bereits etablierten In-house-PCR 2 geschätzt. Diese Methode zeichnet sich dadurch aus, dass für die Schätzung der diagnostischen Qualität kein Goldstandard benötigt wird, sodass sie auch anwendbar ist, wenn der wahre Krankheitsstatus eines Patienten unbekannt ist. Die Sensitivität und Spezifität der neu entwickelten In-house-PCR wurde anschließend mit der

Methode von Gart und Buck ermittelt. Hier dienten die beiden etablierten PCRs als Referenzteste.

Für die kommerzielle PCR wurden Sensitivitäten von 0,84 für EPEC, 0,83 für ETEC und 0,69 für EAEC sowie Spezifitäten von 0,97 für EPEC und 1 für ETEC sowie EAEC ermittelt. Für die etablierte In-house-PCR liegen die Sensitivitäten bei 0,89 (EPEC), 0,76 (ETEC) und 0,54 (EAEC). Die Spezifitäten betragen für alle Erreger 1. Die neu entwickelte In-house-PCR verfügt über Sensitivitäten von 0,96 für EPEC, 0,61 für ETEC und 0,69 für EAEC. Die Spezifität beträgt 0,94 für EAEC und 1 für die beiden anderen Erreger.

Obwohl die Sensitivitäten für alle PCRs nicht sehr hoch sind, ist deren Verwendung in klinischen und epidemiologischen Studien unkritisch, da durch Gart und Buck für Sensitivität und Spezifität adjustierte Punkt-Schätzer für Prävalenzen zur Verfügung stehen. Der Einsatz der evaluierten PCRs in der klinischen Diagnostik ist hingegen mit moderaten Sensitivitätsproblem behaftet, da eine individuelle Adjustierung für diagnostische Fehlklassifikationen nicht möglich ist. Eine unabhängige Mehrfachtestung könnte diese Probleme aber beheben.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andreas Hahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Sensitivität und Spezifität einer kommerziellen und zweier in-house Taqman Real-time-multiplex-PCR-Assays zur Diagnose von enteropathogenen, enterotoxischen und enteroaggregativen *Escherichia coli* ohne Verwendung eines Goldstandards“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

Der Promovend Andreas Hahn erörterte mit Herrn PD Dr. Frickmann die Zielstellung der Studie. Ausgehend von der diskutierten Zielstellung erarbeitete der Promovend die Auswertungsstrategie für die in der Versorgungsroutine erhobenen Daten. Anschließend betrieb er eigenverantwortlich die für die Durchführung der statistischen Auswertung notwendige Literaturrecherche und erörterte die für die Analyse geeigneten Methoden mit den Ko-Autoren der Publikation. Hierfür erarbeitete er sich selbständig die in der Literatur dargestellte Methodik.

Der Promovend bereitete die Daten für die Auswertung auf und führte die Analysen der erhobenen Daten unter Anwendung der von ihm ausgewählten Methodik eigenverantwortlich durch.

Die Darstellung der statistischen Methodik und der Ergebnisse der Studie für die Publikation erfolgte durch den Promovenden. Während Herr PD Dr. Frickmann im Wesentlichen die Kommentare zur Wichtung der klinischen Erreger in der Einleitung der Publikation verfasste, erarbeiteten der Promovend und PD Dr. Frickmann die Diskussion und die sich aus der Studie ergebenden Schlussfolgerungen gemeinsam. Die Co-Autoren begleiteten den Entstehungsprozess des Manuskripts mit ihrer fachlichen Expertise insbesondere in Hinsicht auf die evaluierten PCRs und unterzogen den finalen Entwurf des Manuskripts einem kritischen Review.

Nach Einreichung und Begutachtung des Manuskripts führte der Promovend die von einem der Reviewer gewünschten Änderungen in der Ergebnisdarstellung durch.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

In der Kategorie „Tropical Medicine“ befindet sich das Journal „Tropical Medicine & International Health“ auf Rang 2 von 19 Journalen. Der Impact-Faktor beträgt 2,850, der Eigenfaktor-Score liegt bei 0,012730.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“TROPICAL MEDICINE”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 19 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PLoS Neglected Tropical Diseases	17,558	3.834	0.064310
2	TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH	7,033	2.850	0.012730
3	MALARIA JOURNAL	11,068	2.715	0.029360
4	MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ	6,172	2.605	0.009010
5	AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	19,747	2.549	0.031090
6	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	8,100	2.279	0.006030
7	ACTA TROPICA	6,670	2.218	0.011460
8	Pathogens and Global Health	440	1.695	0.002160
9	JOURNAL OF VENOMOUS ANIMALS AND TOXINS INCLUDING TROPICAL DISEASES	553	1.447	0.000910
10	JOURNAL OF VECTOR BORNE DISEASES	671	1.190	0.001140
11	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2,206	1.161	0.003710
12	JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS	1,632	1.093	0.002570
13	REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SAO PAULO	1,620	1.052	0.001760
14	Asian Pacific Journal of Tropical Medicine	1,566	0.925	0.004120
15	LEPROSY REVIEW	867	0.845	0.000650
16	Biomedica	759	0.727	0.001260
17	TROPICAL BIOMEDICINE	818	0.719	0.001540
18	SOUTHEAST ASIAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH	2,744	0.655	0.002550
19	TROPICAL DOCTOR	754	0.450	0.000910

Copyright © 2017 Thomson Reuters

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation: **Hahn A**, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H.

Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*.

Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

<http://doi.org/10.1111/tmi.12976>

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren:

Hahn A, Luetgehetmann M, Landt O, Schwarz NG, Frickmann H. Comparison of one commercial and two in-house Taqman multiplex real-time PCR assays for detection of enteropathogenic, enterotoxigenic, and enteroaggregative *Escherichia coli*. Trop Med Int Health. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/tmi.12976.

Impact-Faktor: 2,850

Frickmann H, Schwarz NG, **Hahn A**, Ludyga A, Warnke P, Podbielski A. MRSA Decolonization Control: Comparing a Single-day Swabbing Regimen with an Established Three-day Protocol. Clin Microbiol Infect. 2017 Sep 1. pii: S1198-743X(17)30480-9. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.022.

Impact-Faktor: 5,292

Hinz R, Schwarz NG, **Hahn A**, Frickmann H. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis - A review. Mol Cell Probes. 2017 Feb; 31:2-21. doi: 10.1016/j.mcp.2016.12.003.

Impact-Faktor: 1,403

Hogan B, Rakotozandrindrainy R, Al-Emran H, Dekker D, **Hahn A**, Jaeger A, Poppert S, Frickmann H, Hagen RM, Micheel V, Crusius S, Heriniaina JN, Rakotondrainiarivelo JP, Razafindrabe T, May J, Schwarz NG. Prevalence of nasal colonisation by methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers and students in Madagascar. BMC Infect Dis. 2016 Aug 15;16(1):420. doi: 10.1186/s12879-016-1733-6.

Impact-Faktor: 2,768

Eibach D, Krumkamp R, **Hahn A**, Sarpong N, Adu-Sarkodie Y, Leva A, Käsmaier J, Panning M, May J, Tannich E. Application of a multiplex PCR assay for the detection of gastrointestinal pathogens in a rural African setting. BMC Infect Dis. 2016 Apr 14; 16:150. doi: 10.1186/s12879-016-1481-7.

Impact-Faktor: 2,768

Al-Emran HM, **Hahn A**, Baum J, Cruz Espinoza LM, Deerin J, Im J, Ibrango S, Kabore LP, von Kalckreuth V, Konings F, Marks F, Sampo E, Panzner U, Park SE, Pak GD, Schütt-Gerowitt H, Vinnemeier CD, Warren M, Soura AB. Diagnosing *Salmonella enterica* Serovar Typhi Infections by Polymerase Chain Reaction Using EDTA Blood Samples of Febrile Patients From Burkina Faso. Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62 Suppl 1:S37-41.

doi: 10.1093/cid/civ770.

Impact-Faktor: 8,216

Schwarz NG, Loderstaedt U, **Hahn A**, Hinz R, Zautner AE, Eibach D, Fischer M, Hagen RM, Frickmann H. Microbiological laboratory diagnostics of neglected zoonotic diseases (NZDs). Acta Trop. 2017 Jan; 165:40-65.

doi: 10.1016/j.actatropica.2015.09.003

Impact-Faktor: 2,218

Barthel D, Barkmann C, Ehrhardt S, Schoppen S, Bindt C; **International CDS Study Group**. Screening for depression in pregnant women from Côte d'Ivoire and Ghana: Psychometric properties of the Patient Health Questionnaire-9. J Affect Disord. 2015 Nov 15;187:232-40. doi: 10.1016/j.jad.2015.06.042.

Impact-Faktor: 3,432

Frickmann H, Dekker D, Schwarz NG, **Hahn A**, Boahen K, Sarpong N, Adu-Sarkodie Y, Halbgewachs E, Marks F, von Kalckreuth V, Poppert S, Loderstaedt U, May J, Hagen RM. 16S rRNA Gene Sequence-Based Identification of Bacteria in Automatically Incubated Blood Culture Materials from Tropical Sub-Saharan Africa. PLoS One. 2015 Aug 13;10(8):e0135923. doi: 10.1371/journal.pone.0135923.

Impact-Faktor: 2,806

Sarpong N, Owusu-Dabo E, Kreuels B, Fobil JN, Segbaya S, Amoyaw F, **Hahn A**, Kruppa T, May J. Prevalence of malaria parasitaemia in school children from two districts of Ghana earmarked for indoor residual spraying: a cross-sectional study. Malar J. 2015 Jun 25;14:260. doi: 10.1186/s12936-015-0772-6.

Impact-Faktor: 2,715

Maïga-Ascofaré O, Rakotozandrindrainy R, Girmann M, **Hahn A**, Randriamampionona N, Poppert S, May J, Schwarz NG. Molecular epidemiology and seroprevalence in asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections of Malagasy pregnant women in the highlands. *Malar J*. 2015 May 3;14:188. doi: 10.1186/s12936-015-0704-5.

Impact-Faktor: 2,715

Ehlkes L, Krefis AC, Kreuels B, Krumkamp R, Adjei O, Ayim-Akonor M, Kobbe R, **Hahn A**, Vinnemeier C, Loag W, Schickhoff U, May J. Geographically weighted regression of land cover determinants of *Plasmodium falciparum* transmission in the Ashanti Region of Ghana. *Int J Health Geogr*. 2014 Sep 30;13:35. doi: 10.1186/1476-072X-13-35.

Impact-Faktor: 3,282

Guo N, Bindt C, Te Bonle M, Appiah-Poku J, Tomori C, Hinz R, Barthel D, Schoppen S, Feldt T, Barkmann C, Koffi M, Loag W, Nguah SB, Eberhardt KA, Tagbor H, Bass JK, N'Goran E, Ehrhardt S; **International CDS Study Group**. Mental health related determinants of parenting stress among urban mothers of young children--results from a birth-cohort study in Ghana and Côte d'Ivoire. *BMC Psychiatry*. 2014 May 29;14:156.

doi: 10.1186/1471-244X-14-156.

Impact-Faktor: 2,613

Schwarz NG, Rakotozandrindrainy R, Heriniaina JN, Randriamampionona N, **Hahn A**, Hogan B, Frickmann H, Dekker D, Poppert S, Razafindrabe T, Rakotondrainiarivelo JP, May J, Hagen RM. *Schistosoma mansoni* in schoolchildren in a Madagascan highland school assessed by PCR and sedimentation microscopy and Bayesian estimation of sensitivities and specificities. *Acta Trop*. 2014 Jun;134:89-94. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.03.003.

Impact-Faktor: 2,218

Bindt C, Guo N, Bonle MT, Appiah-Poku J, Hinz R, Barthel D, Schoppen S, Feldt T, Barkmann C, Koffi M, Loag W, Nguah SB, Eberhardt KA, Tagbor H, N'goran E, Ehrhardt S; **International CDS Study Group**. No association between antenatal common mental disorders in low-obstetric risk women and adverse birth outcomes in their offspring: results from the CDS study in Ghana and Côte D'Ivoire. *PLoS One*. 2013 Nov 18;8(11):e80711. doi: 10.1371/journal.pone.0080711.

Impact-Faktor: 2,806

Guo N, Bindt C, Te Bonle M, Appiah-Poku J, Hinz R, Barthel D, Koffi M, Posdziej S, Deymann S, Barkmann C, Schlüter L, Jaeger A, Blay Nguah S, Eberhardt KA, N'Goran E, Tagbor H, Ehrhardt S; **International CDS Study Group**. Association of antepartum and postpartum depression in Ghanaian and Ivorian women with febrile illness in their offspring: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013 Nov 1;178(9):1394-402. doi: 10.1093/aje/kwt142. Impact-Faktor: 4,825

Stauga S, **Hahn A**, Brattig NW, Fischer-Herr J, Baldus S, Burchard GD, Cramer JP. Clinical relevance of different biomarkers in imported *plasmodium falciparum* malaria in adults: a case control study. *Malar J*. 2013 Jul 16;12:246. doi:10.1186/1475-2875-12-246. Impact-Faktor: 2,715

Bindt C, Appiah-Poku J, Te Bonle M, Schoppen S, Feldt T, Barkmann C, Koffi M, Baum J, Nguah SB, Tagbor H, Guo N, N'Goran E, Ehrhardt S; **International CDS Study Group**. Antepartum depression and anxiety associated with disability in African women: cross-sectional results from the CDS study in Ghana and Côte d'Ivoire. *PLoS One*. 2012;7(10):e48396. doi: 10.1371/journal.pone.0048396. Impact-Faktor: 2,806

Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, **Hahn A**, Schlue J, Dietrich CF, Bahr MJ, Kubicka S, Manns MP, Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011 Jun;43(6):484-90. doi:10.1016/j.dld.2011.01.001. Impact-Faktor: 3,061

Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, **Hahn A**, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med*. 2010 Nov;29(11):1581-8. doi: 10.7863/jum.2010.29.11.1581 Impact-Faktor: 1,547

Ringe KI, Gupta RT, Brady CM, Massey CM, **Hahn A**, Galanski M, Merkle EM, Lotz J. Respiratory-triggered three-dimensional T2-weighted MR cholangiography after injection of gadoxetate disodium: is it still reliable? *Radiology*. 2010 May;255(2):451-8. doi: 10.1148/radiol.10091130.

Impact-Faktor: 7,296

Lange K, Holm L, Vang Nielsen K, **Hahn A**, Hofmann W, Kreipe H, Schlegelberger B, Göhring G. Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010 Mar;49(3):260-9. doi:10.1002/gcc.20737.

Impact-Faktor: 3,696

Dahl D, **Hahn A**, Koenecke C, Heuft HG, Dammann E, Stadler M, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Sykora KW, Klein C, Ganser A, Sauer M. Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk. *Transfusion*. 2010 Mar;50(3):649-55. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02461.x.

Impact-Faktor: 3,386

Rahe-Meyer N, Solomon C, Tokuno ML, Winterhalter M, Shrestha M, **Hahn A**, Tanaka K. Comparative assessment of coagulation changes induced by two different types of heart-lung machine. *Artif Organs*. 2010 Jan;34(1):3-12. doi:10.1111/j.1525-1594.2009.00792.x.

Impact-Faktor: 2,403

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, **Hahn A**, Fichtner S, Schaefer A, Arseniev L, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow celltransfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J*. 2009 Dec;30(24):2978-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp374.

Impact-Faktor: 20,213

Deterding K, Wiegand J, Grüner N, **Hahn A**, Jäckel E, Jung MC, Buggisch P, Galle P, Berg T, Hinrichsen H, Potthoff A, Zeuzem S, Cornberg M, Manns M, Wedemeyer H. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol*. 2009 Jun;47(6):531-40. doi: 10.1055/s-0028-1109149.

Impact-Faktor: 1,618

Weissinger EM, Mischak H, Kontsendorn J, **Hahn A**, Hahn N, Morgan M, Ganser A. Proteome analysis in hematology using capillary electrophoresis coupled on-line to mass spectrometry.

Mini Rev Med Chem. 2009 May;9(5):627-3. doi: 10.2174/138955709788167583

Impact-Faktor: 2,903

Danksagung

Bei Herrn PD Dr. Heimesaat bedanke ich mich ausdrücklich für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe am Institut für Mikrobiologie und Hygiene meine Dissertation anfertigen zu dürfen und seine Bereitschaft, mir, wann immer es nötig war, mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Frickmann für seine unermüdliche Bereitschaft mir geduldig und ausführlich auf meine Fragen zu antworten. Sehr dankbar bin ich ihm auch für die interessanten Projektideen, die wir im Rahmen dieser Promotion zu realisieren begannen.

Herrn PD Dr. Schwarz danke ich vor allem für seine beständige Überzeugungsarbeit, die mich dazu brachte die Promotion doch noch zu beginnen und die kritischen Querschüsse, die durch ihre unerwartete Perspektive wichtige Hinweise lieferten.

Meiner Frau Viktoria danke ich aus tiefstem Herzen für ihre selbstlose Unterstützung und ihr beständiges Zureden in Phasen der Stagnation. Ihr kluger Rat half mir in diesen Situationen konzentriert weiter zu arbeiten und den Mut nicht zu verlieren.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie sich die Zeit nahmen, einige meiner Überlegungen auf ihre Korrektheit zu prüfen und mich auf mögliche Ungenauigkeiten aufmerksam zu machen.