

Universität zu Lübeck

Sektion Medizin

Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

DIE IMMUNREAKTION AUF DAS SARS-CORONAVIRUS-2 UND FOLGEN FÜR DEN ÖFFENTLICHEN GESUNDHEITSDIENST

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Schiffner, Julia

aus NEUBRANDENBURG

Lübeck 30.01.2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Werner Solbach
Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz
2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Jan Rupp

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.01.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Erläuterungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	6
1 Einleitung und Fragestellung.....	7
1.1 Einführung.....	7
1.1.1 Aufbau eines Corona-Teams.....	10
1.1.2 Studiengebiet.....	11
1.2 Pathogenese	13
1.3 Klinischer Verlauf	13
1.4 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Allgemeine Grundsätze	16
2.2 Studienpopulation und Rekrutierung	16
2.2.1 Kategorien der Krankheitsschwere	19
2.3 Studienablauf	19
2.4 Art und Durchführung der Testungen	20
2.4.1 Detektion von SARS-CoV-2.....	20
2.4.2 Detektion der anti-S1-Antikörper.....	20
2.4.3 Detektion der neutralisierenden Antikörper.....	20
2.4.4 Detektion von SARS-CoV-2 typischer T-Zell-Aktivität.....	21
2.5 Auswertung und Statistik.....	22
3 Ergebnisse	24
3.1 COVID-19-Verlauf auf kommunaler und bundesweiter Ebene	24
3.2 Eigenschaften der Kohorte/Eigenschaften der Probanden.....	26
3.3 Antikörperspiegel im Verlauf	30

3.4	T-Zell-Aktivität im Verlauf	40
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	42
4	Diskussion.....	44
4.1	PCR-Befund und Seropositivität.....	45
4.2	Antikörperspiegel und Verlauf	49
4.3	Interferon-gamma und T-Zell-Reaktion	54
4.4	Zusammenfassung der Diskussionspunkte	55
5	Limitationen.....	56
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis	59
8	Anhänge.....	68
8.1	Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie.....	68
8.2	Fragebogen zur 2. Studie.....	70
9	Danksagungen.....	73

Gender-Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechtsidentitäten.

Abkürzungs- und Erläuterungsverzeichnis

Anti-SARS-CoV-2	Antikörper (Immunglobuline) gegen SARS-CoV-2
borderline	grenzwertig
COVID-19	coronavirus disease 2019
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
Hubei	Region in China
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
Inhibitionsindex	Maß für die Wirksamkeit, hier der Neutralisationsfähigkeit
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Bayern)
Manifestationsindex	Anteil Infizierter, die tatsächlich erkranken
NeutralISA	Neutralisationstest, Test auf neutralisierende Antikörper
nm	Nanometer
Pathogenese	pathos: Leiden/Krankheit; genese: Entstehung
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
Ratio	Berechnung
RKI	Robert-Koch-Institut
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SCO	signal-to-cut-off
SD	standard deviation, dt. Standardabweichung
sVNT	Surrogat-Virusneutralisationstest
Wuhan	Stadt in der Region Hubei, China

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: COVID-19-Neuinfektionen Hansestadt Lübeck im Jahr 2020.....	12
Abbildung 2: COVID-19-Neuinfektionen Hansestadt Lübeck im Jahr 2021.....	12
Abbildung 3: 1. Studie: Fluss-Schema zur Rekrutierung im Jahr 2020.	17
Abbildung 4: 2. Studie: Fluss-Schema zur Rekrutierung im Jahr 2021.	18
Abbildung 5: Kategorien der Krankheitsschwere.....	19
Abbildung 6: COVID-19-Fallzahlen Hansestadt Lübeck im Jahr 2020.	25
Abbildung 7: COVID-19-Fallzahlen Hansestadt Lübeck im Jahr 2021.	25
Abbildung 8: 1. Studie: IgA-Ratios im Streudiagramm.	31
Abbildung 9: 1. Studie: IgG-Ratios im Streudiagramm.	31
Abbildung 10: 1. Studie: IgA-Ratios (Wertepaare) im Verlauf.	33
Abbildung 11: 1. Studie: IgG-Ratios (Wertepaare) im Verlauf.	34
Abbildung 12: 2. Studie: Korrelation anti-SARS-CoV-2-AK und Zeit nach PCR...	35
Abbildung 13: 2. Studie: Korrelation zwischen IGRA und Diagnosestellung.	40
Abbildung 14: 2. Studie: Korrelation zwischen IGRA und IgG-Ratio.	41
Abbildung 15: 2. Studie: IgG-Ratios und IGRA-Werte im Streudiagramm.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 1. Studie: Gruppeneinteilung der Seroproben.	23
Tabelle 2: 1. Studie: Demografische und klinische Eigenschaften (n = 118).....	27
Tabelle 3: 2. Studie: Demografische und klinische Eigenschaften (n = 412).....	29
Tabelle 4: 1. Studie: Seropositivität nach Symptombeginn für IgA und IgG.	30
Tabelle 5: 1. Studie: IgA- und IgG-Ratios zum 1.(*) und 2. (**) Testzeitpunkt.	32
Tabelle 6: 2. Studie: IgG-Ratio während der ersten 3 Monate bzw. > 3 Monate. .	35
Tabelle 7: 2. Studie: Einflussfaktoren auf die Ausbildung von IgG.	37
Tabelle 8: 2. Studie: Einflussfaktoren zur Ausbildung neutralisierender IgG.	39

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Im Dezember 2019 traten erstmals in der chinesischen Stadt Wuhan (Provinz Hubei) Pneumonien mit unklarer Ursache in Erscheinung. Am 9. Januar 2020 konnte der Erreger als Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) identifiziert und die Genomsequenz am 10. Januar 2020 veröffentlicht werden [29, 33, 42, 43, 99, 104, 105]. Die Zahl der Patienten mit mild bis tödlich verlaufenden pneumonischen Krankheitsbildern stieg innerhalb weniger Tage bis zum 22. Januar 2020 auf 552 Fälle, inklusive 17 Todesfälle, rasant an [92]. Die Art der Ansteckung wurde aufgrund der beobachtbaren Infektionsketten als Tröpfchen- oder Aerosolübertragung angenommen, weshalb bereits zu der Zeit eine kommende weltweite Ausbreitung im Sinne einer Pandemie, inklusive einer Gefährdung der Bevölkerung Deutschlands, angenommen wurde [1, 5, 7, 12, 24, 51, 73, 74, 91, 96].

Am 17. Januar 2020 erfolgte die Formulierung einer Falldefinition sowie ein Protokoll zum Erregernachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus dem Nasen-Rachenraum [14, 52, 64]. Nur etwa einen Monat nach den ersten aufgetretenen Krankheitsfällen erklärte die World Health Organisation (WHO) den SARS-CoV-2-Ausbruch am 30. Januar 2020 zur gesundheitlichen Notlage mit internationaler Tragweite (PHEIC) und die resultierende Erkrankung wurde am 11. Februar 2020 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) benannt [30, 101]. Am 11. März 2020 wurde das Ausbruchsgeschehen als pandemisch eingestuft [20, 84].

In Deutschland wurde der erste Fall am 27. Januar 2020 vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) gemeldet [94]. Es handelte sich um eine Person aus Landsberg/Landkreis Starnberg, deren Infektion auf einen Kontakt mit einer aus Shanghai eingereisten Person mit familiärem Kontakt nach Wuhan zurückgeführt werden konnte [59, 83].

Einen knappen Monat später, am 26. Februar 2020, wurde dem Gesundheitsamt Lübeck durch das Lagezentrum des Robert-Koch-Instituts (RKI) eine in München

ermittelte Kontaktperson mit Lübecker Hauptwohnsitz mitgeteilt. Die eingeleiteten Ermittlungen ergaben, dass die Person am 20. Februar 2020 einen längeren und engen Kontakt im Rahmen eines Meetings und anschließender Weiterreise mit einem später bestätigten, italienischen SARS-CoV-2-Fall hatte [40, 87]. Die Lübecker Kontaktperson befand sich zum Meldezeitpunkt (26. Februar 2020) auf dem Rückflug aus dem asiatischen Raum nach Hamburg und hatte anschließend in Lübeck neben dem familiären Kontakt nur Kontakt zu einem Taxifahrer. Die Isolierung/Quarantäne wurde am 26. Februar 2020 ausgesprochen und eine Testung in der Häuslichkeit mittels PCR¹ aus einem Nasen-Rachenabstrich durchgeführt. Am 29. Februar 2020 lag der erste positive Befund für Lübeck vor [56, 77]. Nach dem Fallinterview durch das Gesundheitsamt Lübeck sowie durch das RKI wurde der Symptombeginn auf den 24. Februar 2020 festgelegt, beginnend mit Schwäche ohne Fieber, aber unter Einnahme fiebersenkender Medikamente. Ab dem 28. Februar 2020 ergänzten Halsschmerzen und Husten das Krankheitsbild.

Im Rahmen der am 26. Februar 2020 aufgenommenen Kontaktpersonennachverfolgung wurden alle ansteckungsverdächtigen Personen ab dem 22. Februar 2020 ermittelt, da definitionsgemäß eine Ansteckungsfähigkeit von Indexpersonen ab zwei Tagen vor Symptombeginn angenommen wird [80]. Diese Ermittlung gestaltete sich aufgrund internationaler Kontakte der Indexperson vom 22. bis 26. Februar 2020, inklusive mehrerer Flugreisen, äußerst umfangreich. Es mussten Abstimmungen mit den Zielflughäfen, den jeweils zuständigen nationalen und internationalen Gesundheitsämtern, den Fluggesellschaften sowie mit dem RKI getroffen werden. Relevante Kontaktpersonen aus dem In- und Ausland konnten aufgedeckt und von den jeweiligen Gesundheitsämtern in Absonderung/Quarantäne versetzt werden. Die genaue Anzahl der betroffenen Kontaktpersonen lässt sich aufgrund der fehlenden Möglichkeit zum Datenabgleich zwischen den nationalen und internationalen Gesundheitsämtern nicht feststellen. Die häuslichen Kontaktpersonen in Lübeck waren zum Zeitpunkt der Rückkehr des Indexfalles noch asymptomatisch, inklusive negativem PCR-Befund, und befanden sich ebenfalls behördlich in Absonderung/Quarantäne, da eine Separierung in der Häuslichkeit nicht sicher erfolgen

¹ Engl. polymerase chain reaction, dt. Polymerase-Kettenreaktion: Molekularbiologische in vitro-Diagnostik zur exponentiellen Vervielfältigung von definierten DNA- oder RNA-Sequenzen mittels eines enzymatischen Prozesses. Spezifischer Nachweis auch sehr geringer Mengen von Erreger-Nukleinsäuren – hier SARS-CoV-2-RNA in Nasen-Rachenabstrichen.

konnte. Bekannt ist, dass dieser erste bestätigte Fall einer COVID-19-Erkrankung in Lübeck zu mindestens einer Folgeinfektion führte.

Innerhalb der nächsten zwei Wochen wurden in Lübeck fünf Index-Fälle mit > 50 Kontaktpersonen diagnostiziert und entsprechende Maßnahmen zum Schutz der Allgemeinheit verfügt. Indexfälle und als ansteckungsverdächtig definierte Kontaktpersonen erhielten zum damaligen Zeitpunkt eine behördliche Überwachung gemäß §§ 28-30 Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) von mindestens 14 Tagen, inklusive häuslicher oder stationärer Isolierung (Indexfälle) bzw. Absonderung (Kontaktpersonen) [9].

Die eindeutige Benutzung der Begriffe Absonderung, Quarantäne, Isolierung und Isolation wurden im Verlauf des pandemischen Geschehens immer wieder angepasst. Der Begriff „Quarantäne“ stellte dabei immer den Laienbegriff dar und wurde für eine vereinfachte Kommunikation mit der Bevölkerung genutzt. Dabei gab es keine Differenzierung zwischen Indexpersonen (also an SARS-CoV-2-Infizierten) oder Kontaktpersonen. Der Begriff „Absonderung“ ergibt sich aus dem IfSG § 30 Abs. 1 Satz 2 und differenziert nicht zwischen Kranken, Krankheitsverdächtigen, Ansteckungsverdächtigen und Ausscheidern [9]. Der Begriff „Absonderung“ wurde initial von den Gesundheitsämtern für Indexpersonen und der Begriff „Beobachtung“ entsprechend dem § 29 des IfSG für Kontaktpersonen gewählt. Im Verlauf der Pandemie änderten sich die von Politik und Ministerien genutzten Begriffe in „Isolierung/Isolation“ für Indexpersonen und „Absonderung“ für Kontaktpersonen.

Das ursprüngliche Ziel 2020 bestand zunächst darin, das Gesundheitssystem vor Überlastung durch zu viele gleichzeitig erkrankte Personen zu schützen, um eine notwendige (intensiv-) medizinische Versorgung durchgängig sicherstellen zu können (*flatten the curve*²).

² *Flatten the curve* ist eine Strategie des *Öffentlichen Gesundheitswesens*, um eine Verlangsamung der Ausbreitung einer Epidemie, hier der COVID-19-Pandemie, zu erreichen.

1.1.1 Aufbau eines Corona-Teams

Die vorgegebenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie, wie sie tagesaktuell vom RKI veröffentlicht wurden, konnten aufgrund des immensen Umfangs ab dem 14. März 2020 mit der bestehenden personellen und infrastrukturellen Ausstattung des Gesundheitsamtes Lübeck nicht mehr eigenständig bewältigt werden. Die Entwicklung ließ bereits zu diesem Zeitpunkt einen exponentiellen Fallanstieg erkennen. Daher richtete am 16. März 2020 die Autorin dieser Arbeit in der Funktion der stellvertretenden Leiterin des Gesundheitsamtes Lübeck zusammen mit der Berufsfeuerwehr Lübeck einen operativ taktischen Stab ein, dieser wurde ergänzt um einen Verwaltungsstab unter Leitung des Bürgermeisters. Ziel war die Gewährleistung eines effektiven Pandemie-Managements für die Lübecker Bürger. Der Begriff *Stab* beschreibt eine besondere Organisationsform im Führungssystem zur Bewältigung von sogenannten Sondereinsatzlagen. Das exponentiell auftretende SARS-CoV-2-Geschehen in Lübeck definierte eine solche biologische Sonderlage (B-Lage). Innerhalb von drei Tagen wurde ein Team von > 50 Personen (überwiegend medizinische Laien aus der Stadtverwaltung) zur Überwachung der Index- und Kontaktpersonen sowie zur Ermittlung und Durchführung von geforderten Abstrichen³ und Hausbesuchen zusammengezogen. Dieses Team wurde ergänzt um statistisches Fachpersonal zur Analyse des Ist-Zustandes sowie für die Beratung und Planung des taktischen stadtweiten Vorgehens. Zusätzlich wurde ein Experte auf dem Gebiet der medizinischen Mikrobiologie, Virologie und Infektionsmedizin miteinbezogen. Für die Zuarbeit an die Pressestelle waren ebenfalls rekrutierte Personen notwendig. Eine Bürger-Hotline wurde eingerichtet und die Erreichbarkeit des Gesundheitsamtes für Corona-Angelegenheiten auf ein Zwei-Schichtsystem von Montag bis Sonntag von 08:00 - 20:00 Uhr ausgeweitet [37]. Diese personelle und infrastrukturelle Expansion erforderte den Bezug externer Räumlichkeiten mit unmittelbar erfolgter IT-Anbindung und Ausstattung. Im Verlauf der folgenden Monate wurde das Team kontinuierlich um medizinische Fachkräfte ergänzt (medizinische Fachangestellte, Pflegekräfte, Ärzte) und diese sowie Verwaltungskräfte regelmäßig geschult.

³ Mit Abstrichen ist in dieser Arbeit ein Nasen-Rachenabstrich gemeint, welcher mittels PCR-Test auf spezifische SARS-CoV-2-Virus-RNA untersucht wird. Es handelt sich dabei nicht um sogenannte SARS-CoV-2-Antigen-Schnellteste.

Die durch die Autorin dieser Arbeit seit Januar 2020 vorausschauend eingeführten wöchentlichen Planungs- und Abstimmungsrunden mit allen in Lübeck im Gesundheitswesen beteiligten kommunalen und externen Akteuren im Rahmen von Sonderlagen wurden intensiviert und ab dem 26. Februar 2020 um einen zunächst monatlichen Austausch mit der Fachaufsicht des Ministeriums für Soziales, Gesundheit, Jugend, Familie und Senioren des Landes Schleswig-Holstein⁴ ergänzt. Bis zum 01. April 2020 konnte somit unter Leitung der Autorin dieser Arbeit ein Corona-Team zusammengestellt sowie arbeits- und lenkungsfähig gemacht werden [57].

Mit Etablierung der oben beschriebenen Strukturen wurden Rahmenbedingungen geschaffen, um wissenschaftliche Fragestellungen im Hinblick auf die medizinische Evidenz angeordneter Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen zu entwickeln.

1.1.2 Studiengebiet

Die Großstadt Lübeck mit 215.846 Einwohnern liegt im nördlichsten Bundesland Deutschlands in Schleswig-Holstein an der Lübecker Bucht und angrenzend an das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern [46]. Die Bevölkerungsdichte in Lübeck beträgt ca. 1000 Einwohner/km². Zum Vergleich: In Schleswig-Holstein leben durchschnittlich ca. 184 Einwohner/km² (Stand 31.12.2020) [35, 85]. Lübeck wies ein im Bundesvergleich meist niedriges Fallgeschehen auf.

Dargestellt in den folgenden Abbildungen sind die Neuinfektionen pro Monat in Lübeck: In der ersten Welle wurden nach nur einem Fall im Februar 2020 im März 2020 bereits 91 Personen gemeldet, danach ebte das Infektionsgeschehen ab. Die zweite Welle erreichte ihren Höhepunkt im Dezember 2020 mit 1334 gemeldeten Neuinfektionen. Im Januar des Folgejahres 2021 waren es bereits weniger Neuinfektionen, insgesamt 1069 (Abbildung 1, Abbildung 2).

⁴ Seit dem 29.06.2022 Ministerium für Justiz und Gesundheit des Landes Schleswig-Holstein.

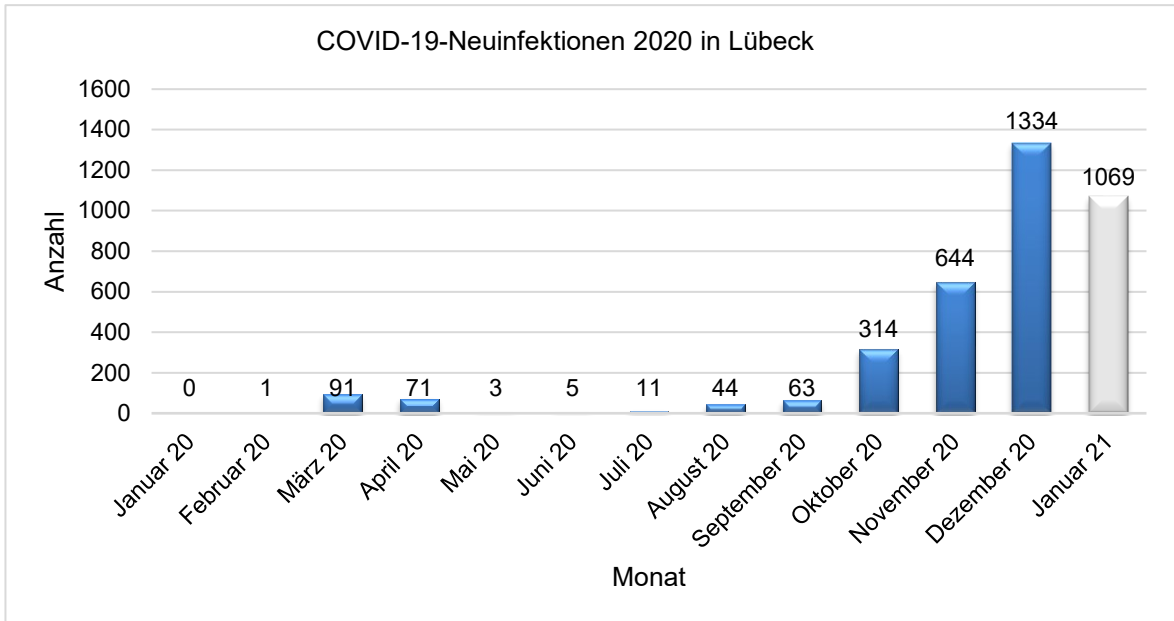


Abbildung 1: COVID-19-Neuinfektionen Hansestadt Lübeck im Jahr 2020.

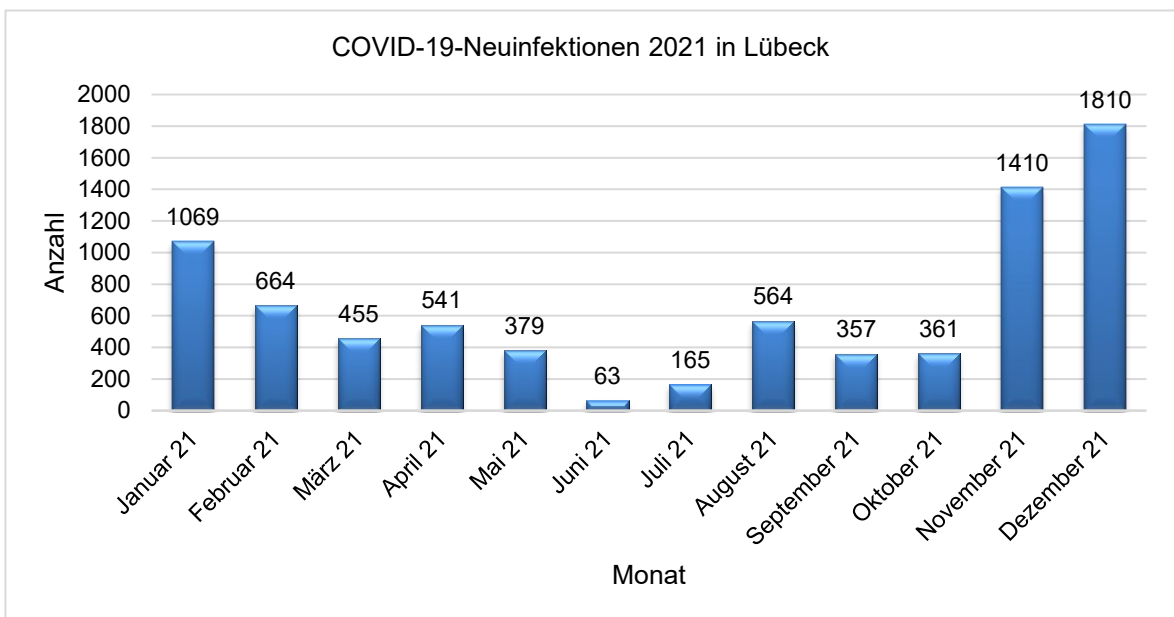


Abbildung 2: COVID-19-Neuinfektionen Hansestadt Lübeck im Jahr 2021.

Vom 24. Dezember 2020 bis 31. Januar 2021 wies die 7-Tage-Inzidenz/100.000 Einwohner in Lübeck einen Wert oberhalb des bundesweiten Durchschnittes auf. Zu allen übrigen Zeitpunkten lag sie unterhalb des Durchschnittswertes in Deutschland.

1.2 Pathogenese

Die Viren werden vor allem kurz vor und kurz nach dem Auftreten von Symptomen über Tröpfchen und Aerosole übertragen [6, 38, 100]. Eine Übertragung kann auch durch asymptomatische Träger erfolgen [4, 40, 44, 53, 60, 102].

Den entscheidenden Pathogenitätsfaktor stellt das Spike-Protein (S-Protein) des SARS-CoV-2 dar, welches auch die Immunantwort induziert. Es besteht aus zwei Untereinheiten. Dabei enthält die S1-Untereinheit die rezeptorbindende Domäne (RBD) für die Bindung an die menschlichen Zellen. Die S2-Untereinheit bewirkt anschließend die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran [82]. Der Zugang zu den Zellen wird durch das *angiotensin converting enzyme* (ACE) geebnet [41].

Nach der Infektion kommt es innerhalb der nächsten zwei Wochen zu einer serologisch messbaren Immunreaktion, inklusive der Bildung verschiedener Klassen von Antikörpern [15, 45, 65, 97]. Erste Impfstoffstudien, die bereits Anfang 2020 durchgeführt wurden, legten nahe, dass die anti-S-Protein-Antikörper protektiv waren [71].

1.3 Klinischer Verlauf

Bei der Überwachung der SARS-CoV-2-Infizierten fiel frühzeitig auf, dass in den meisten Fällen der Krankheitsverlauf asymptomatisch bis mild war. Handelte es sich allerdings um einen schweren bis sehr schweren Verlauf, konnte sich der Zustand der betroffenen Patienten rapide, in der Regel ab Tag sieben, innerhalb von Stunden verschlechtern und bedurfte dann der intensivmedizinischen Versorgung. Dies entsprach der bis dato vorliegenden weltweiten Erfahrung und führte unter anderem zu einer Aufstockung der intensivmedizinischen Kapazitäten in Deutschland [22]. Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Anm.: Wildtyp des Virus) erkrankten 55 - 85 % an COVID-19 ohne geschlechtsspezifischen Unterschied [95]. Dies beschreibt den sogenannten Manifestationsindex [8, 10, 67]. Von schweren Verläufen waren besonders ältere Personen ab 50 Jahren und Personen mit Vorerkrankungen sowie weiteren Risikofaktoren, wie Adipositas und Schwangerschaft, betroffen [68, 76]. Die am häufigsten erfassten Symptome bei einer Infektion mit dem Wildtyp

des Virus waren Husten, Fieber, Schnupfen, Geruchs- und/oder Geschmacksverlust [18]. Bis zum 21. November 2021, also vor der Wirksamkeit der Impfungen, verstarben 1,8 % der SARS-CoV-2-Infizierten im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung [77].

1.4 Fragestellung

Um Infektionen und Erkrankungen zu verhindern, wurden umfassende Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen ergriffen. Als konkretes Beispiel sind die politisch verfügbaren Maßnahmen im Rahmen von Senioreneinrichtungen zur Abwendung von Infektion, Krankheit und Tod zu nennen. Mit dem Ziel des größtmöglichen Schutzes wurden die Möglichkeiten der sozialen und gesellschaftlichen Teilhabe für diese Risikogruppe zwischen 2020 und 2022 umfassend eingeschränkt, ohne Folgewirkungen der sozialen Isolation zu berücksichtigen.

Die vom *Öffentlichen Gesundheitsdienst* vorgegebenen und durch das Gesundheitsamt Lübeck umgesetzten allgemeingültigen Maßnahmen basierten zu Beginn der Pandemie auf unzureichender medizinischer Datenlage. Es fehlten z. B. fundierte Studienerkenntnisse hinsichtlich des Umfangs und der Dauer für Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen, um diese für den Bevölkerungsschutz evidenzbasiert festlegen zu können. Angesichts dieses wissenschaftlichen Defizits geht diese Arbeit folgender Fragestellung nach: Inwieweit können Erkenntnisse zur humoralen und zellulären Immunreaktion in der Gruppe der COVID-19-Fälle in Lübeck für differenzierte Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen des *Öffentlichen Gesundheitsdienstes* genutzt werden? Die daraus entstandenen Erkenntnisse sollen ein risikoadaptiertes Vorgehen des *Öffentlichen Gesundheitsdienstes*, unter anderem in den Lebensbereichen Bildung, Wirtschaft, Kultur oder soziale Teilhabe, ermöglichen.

Um der Fragestellung nachzugehen, wurde die Methode der Untersuchung diskutiert, entwickelt und festgelegt. Nach dem Prozess der Datenakquise wurden die erhobenen Daten analysiert und im Hinblick auf Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen für den *Öffentlichen Gesundheitsdienst* bewertet.

Ab März 2020 waren die ersten kommerziellen Antikörpertests verfügbar, um die humorale Immunantwort überprüfen zu können [65, 100]. Mit der Verfügbarkeit einfach zu handhabender T-Zell-Aktivitätsbestimmungen (Interferon-gamma-Konzentrationsmessungen, IFN- γ) seit Ende 2020 konnte zudem die zelluläre Immunantwort bestimmt werden.

Der Fragestellung folgend, wurden 2 Studien durchgeführt. In der 1. Studie wurde die humorale Immunreaktion von 118 Probanden, die von einer SARS-CoV-2-Infektion definitionsgemäß genesen waren, mittels Antikörpertestungen zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Hierbei interessierten in erster Linie die Höhe, die Art und die Dauer der Antikörper-Antwort nach überstandener Infektion [55, 70]. In der 2. Studie wurde bei 412 Probanden der Langzeitverlauf der humoralen Immunantwort untersucht und es konnte nun neben den virus-neutralisierenden Antikörper-Antworten und deren Bezug zur Krankheitsschwere auch die zelluläre Immunantwort mit Hilfe der IFN- γ -Spiegel nach antigenspezifischer Stimulation in vitro als Summenparameter für die T-Zell-Antwort gemessen werden [13, 49, 54, 66, 107].

Die Erkenntnisse müssen in die aktuelle wissenschaftliche Literatur zu Immunität, Infektionsschutz und Risiken nach einer COVID-19-Diagnose eingeordnet werden. Zudem sind die Erkenntnisse auch in den Kontext bereits erforschter immunologischer Verläufe und Bewertungen anderer Infektionskrankheiten zu setzen.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit dargelegten 1. und 2. Studie können die Grundlage für ein adaptiertes Vorgehen bezüglich Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen sein. Das Gesundheitsamt soll in die Lage versetzt werden, aufgrund vorhandener wissenschaftlicher Evidenz, freiheitsbeschränkende Maßnahmen über einen möglichst langen Zeitraum zu verhindern.

Die Ergebnisse der 1. und 2. Studie sind publiziert und werden im Folgenden detailliert dargestellt [88, 93].

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeine Grundsätze

In den Untersuchungszeiträumen der 1. und 2. Studie waren in Lübeck keine Virusvarianten detektiert worden. Wenn auch nicht gänzlich auszuschließen, ist deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass sich die Untersuchungsergebnisse nur auf die Infektion mit dem Wildtyp des Virus beziehen. Virusmutationen wurden in Deutschland erstmalig am 24. Dezember 2020 nachgewiesen [82].

Alle Untersuchungen wurden an PCR-positiven Probanden durchgeführt. Die Betroffenen hatten eine Lübecker Meldeadresse und wurden dem Gesundheitsamt Lübeck auf Grundlage § 7 IfSG übermittelt [9].

Für die Studien lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Az.: 20-339) vor. Die Qualität der Studien entspricht den Prinzipien der *Guten wissenschaftlichen Praxis* [19]. Die Originaldaten sind bei der Autorin dieser Arbeit abrufbar.

2.2 Studienpopulation und Rekrutierung

Dem Gesundheitsamt Lübeck wurden bis zum 31. Mai 2020 insgesamt 166 SARS-CoV-2-Fälle, die mittels PCR mit Material aus Nasen-Rachenabstrichen diagnostiziert wurden und gemäß der RKI-Falldefinition folglich als COVID-19-Erkrankte galten, gemeldet [35, 36, 78]. Alle 166 COVID-19-Fälle erfüllten die Einschlusskriterien für die 1. Studie und wurden einen Tag vor Ablauf der behördlich angeordneten Isolierung (*Quarantäne*) telefonisch bezüglich ihrer Bereitschaft zu einer Studienteilnahme kontaktiert. Zum damaligen Zeitpunkt wurden Indexfälle routinemäßig ab dem Tag des Symptombeginns bzw. ab dem Tag des positiven PCR-Befundes bei asymptomatischen Verläufen für mindestens 14 Tage häuslich (selten stationär) isoliert, um eine Ansteckung und Gefährdung für die Bevölkerung ausschließen und somit Infektionsketten unterbrechen zu können. Von den kontaktierten Indexfällen stimmten 118 Probanden einer Studienteilnahme schriftlich zu.

Der Untersuchungsumfang bestand aus einer körperlichen Untersuchung sowie der Messung von Antikörpern der Klasse anti-SARS-CoV-2-IgA und -IgG. Von allen Probanden wurden im Selbstauskunftsbogen neben demografischen Parametern auch Auskünfte zu Krankheitszeichen und zur Krankheitsschwere erfasst. Vom 10. März 2020 bis 29. Mai 2020 konnten von 118 Probanden valide serologische Befunde erhoben werden, dabei von 83 Probanden zu zwei Zeitpunkten (Abbildung 3). Die eingeschlossenen COVID-19-Fälle erhielten den mittels PCR positiv bewerteten Nasen-Rachenabstrich vom 28. Februar 2020 bis 27. April 2020 und galten alle als genesen.

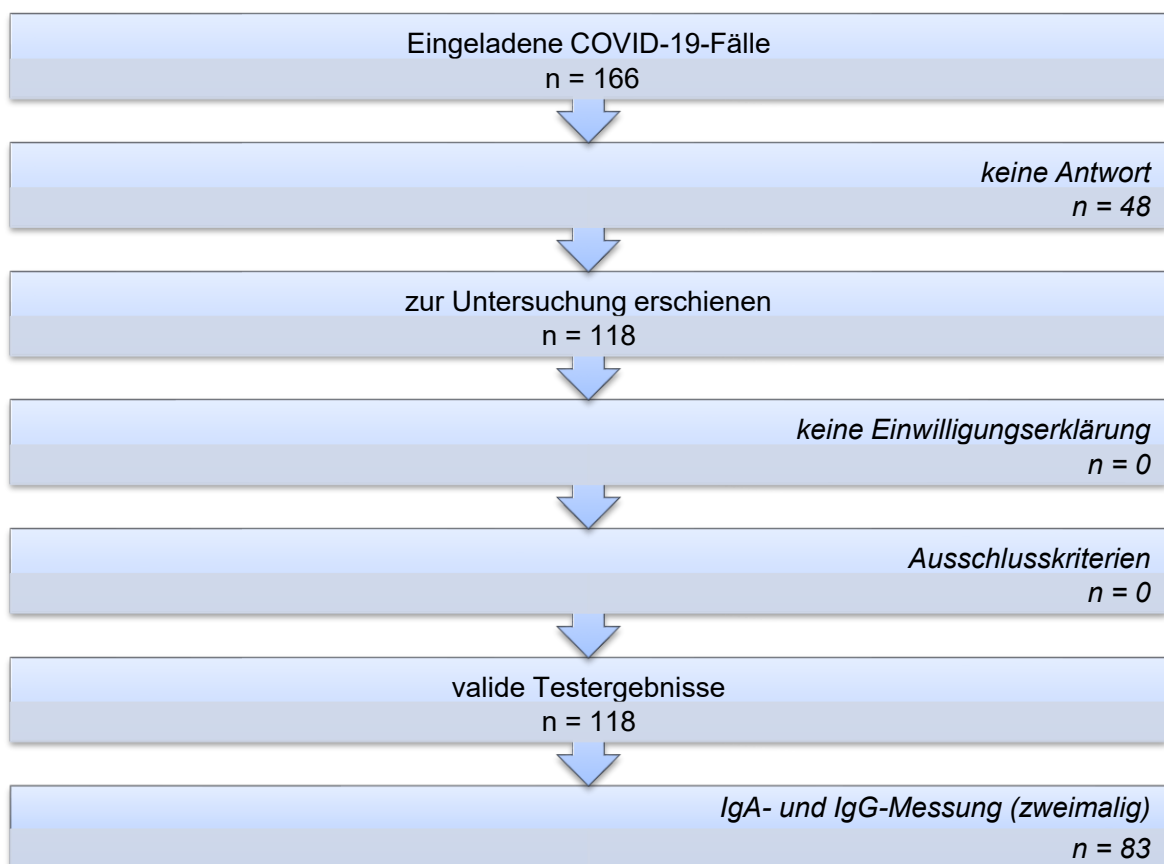


Abbildung 3: 1. Studie: Fluss-Schema zur Rekrutierung im Jahr 2020.
Eigene Darstellung, in Anlehnung an [93].

Für die 2. Studie wurden erneut COVID-19-Fälle mit Lübecker Meldeadresse kontaktiert. Dabei erfüllten 1279 Personen die festgelegten Einschlusskriterien und wurden per E-Mail um eine Studienteilnahme gebeten. Alle Personen galten als genesen und erhielten einen Nasen-Rachenabstrich mit positivem Befund vom 09. März 2020 bis 08. Januar 2021. Von den eingeladenen Personen meldeten sich

436, insgesamt 419 Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis. Von 414 Probanden konnten Blutproben vom 09. bis 24. Januar 2021 gewonnen werden, bei zwei Proben war die Laboranalyse nicht verwertbar. Somit konnten 412 Probanden in die Studiauswertung eingeschlossen werden. Neben demografischen Daten und Informationen zu Komorbiditäten (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems) wurden auch Informationen zu Krankheitszeichen und zur -schwere erfasst. Des Weiteren wurde diesmal zusätzlich IFN- γ als Surrogatparameter für eine zelluläre Komponente der Immunreaktion bestimmt. 54 Probanden hatten bereits an der 1. Studie teilgenommen, so dass bei diesen zu mehreren Zeitpunkten valide serologische Parameter vorlagen, welche einen Einblick in mögliche Langzeitverläufe erlaubten (Abbildung 4).

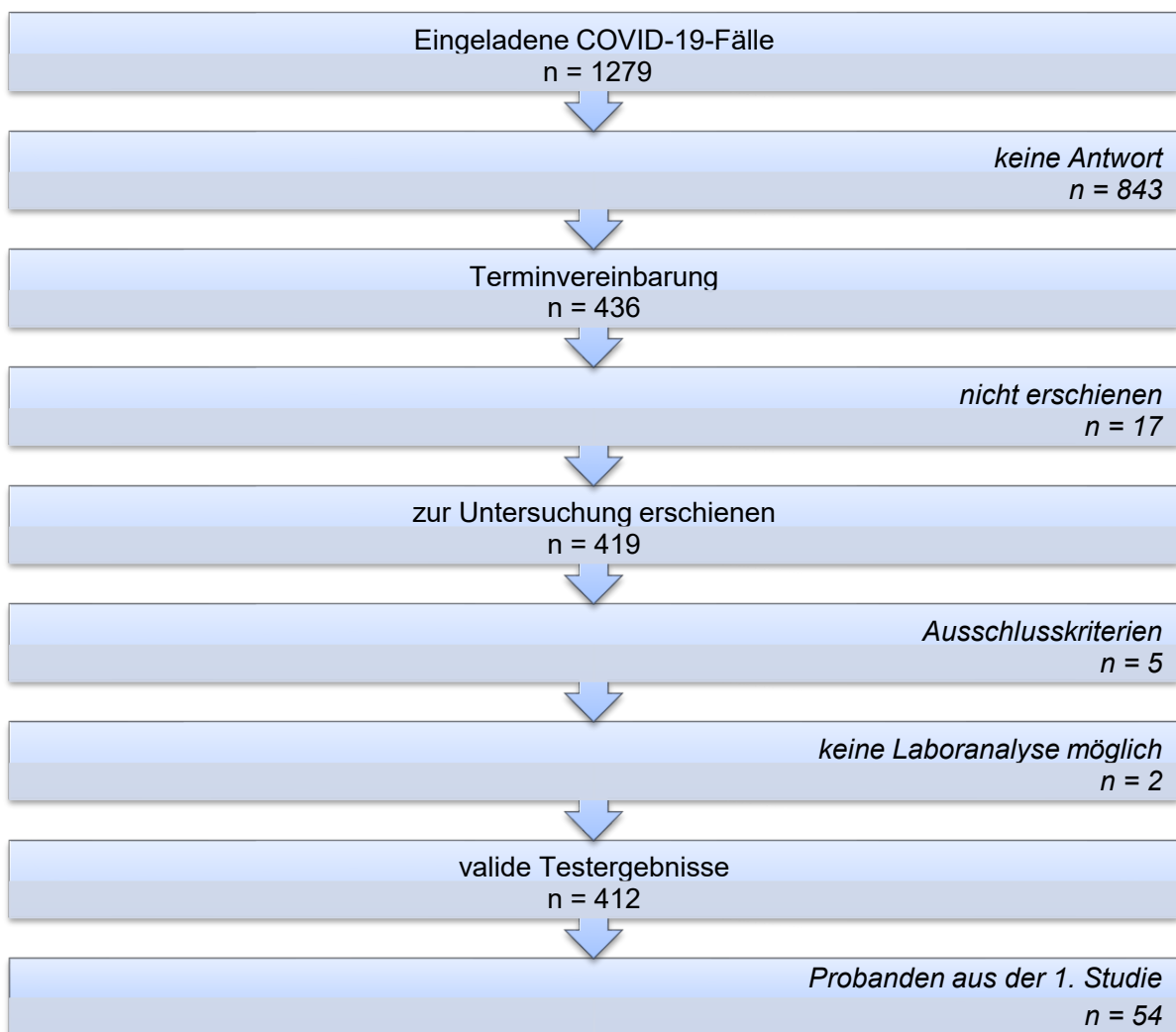


Abbildung 4: 2. Studie: Fluss-Schema zur Rekrutierung im Jahr 2021.
Eigene Darstellung, in Anlehnung an [88].

2.2.1 Kategorien der Krankheitsschwere

Die Krankheitsschwere wurde nach den Kriterien der RKI-Definition (adaptiert nach WHO) festgelegt und um die Kategorie *asymptomatisch* erweitert [81]. Bei nicht eindeutigen Angaben erfolgte eine Einordnung in die nächste ranghöhere Kategorie (Abbildung 5).

1	asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none">keine Krankheitszeichen
2	mild	<ul style="list-style-type: none">Krankheitsgefühl, Temperatur < 38,5 °C, keine Lungenentzündung
3	moderat	<ul style="list-style-type: none">Lungenentzündung mit milden, "grippe-ähnlichen" Symptomenallgemeine Schwäche, trockener Husten, Temperatur ≥ 38,5 °C o. Ä.
4	schwer	<ul style="list-style-type: none">Lungenentzündung mit schweren Symptomenerhöhte Temperatur, Temperatur ≥ 38,5 °C o. bilaterale pneumonische Infiltrate undAtemfrequenz ≥ 30/min, schwere Atemnot o. Sauerstoffsättigung SpO₂ ≤ 90%
5	kritisch	<ul style="list-style-type: none">ARDS, Hyperinflammationssyndrom mit Sepsis oder septischem SchockMultiorganversagen (MOV), nicht-invasive oder invasive Beatmungintensivmedizinische Betreuung o. Ä.

Abbildung 5: Kategorien der Krankheitsschwere.

Eigene Darstellung, in Anlehnung an [88].

2.3 Studienablauf

Nach dem Ausfüllen der Selbstauskunftsbögen wurden unklare Angaben mittels ergänzender Anamnese konkretisiert. Anschließend wurden unter standardisierten Bedingungen periphere Blutproben (Serumröhrchen, heparinisierendes Röhrchen für Vollblut) gewonnen und diese unverzüglich an die *Laborärztliche Gemeinschaftspraxis Lübeck* überstellt. Die benötigten Laborreagenzien wurden von der *EURO-IMMUN Medizinische Labordiagnostika AG* zur Verfügung gestellt. In der 1. Studie wurde zusätzlich eine körperliche Untersuchung in einer allgemeinmedizinischen Praxis durchgeführt.

2.4 Art und Durchführung der Testungen

2.4.1 Detektion von SARS-CoV-2

Für die Feststellung einer SARS-CoV-2-Infektion wurden kombinierte Nasen-Rachenabstriche durch geschultes Personal gemäß den Kriterien des RKI entnommen. Innerhalb von vier Stunden erfolgte die Übergabe an die *Laborärztliche Gemeinschaftspraxis Lübeck*. Dort wurde die Probe am selben Tag auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2-RNA mittels PCR-Untersuchung (RIDA®GENE SARS-CoV-2) analysiert.

2.4.2 Detektion der anti-S1-Antikörper

Anti-SARS-CoV-2-IgA und -IgG wurden aus Serumblutproben mittels eines ELISA-Verfahrens der *EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG* (Product EI 2606-9601 A oder G) nach Herstellerangaben qualitativ und quantitativ bestimmt. Für diesen Test wird eine Spezifität von 88,5 % für IgA und 99,1 % für IgG angegeben [25].

Die Grenzwerte (signal-to-cut-off, SCO) wurden durch die Berechnung einer Ratio aus der Extinktion der Probe und der Extinktion des Kalibrators bestimmt (OD-Ratio = OD der Serumprobe [450 nm]/OD des Kalibrators). Daraus ergaben sich folgende Grenzwerte: 0 - < 0,8 negativ, $\geq 0,8$ - < 1,1 grenzwertig (borderline), $\geq 1,1$ positiv.

2.4.3 Detektion der neutralisierenden Antikörper

Der Nachweis neutralisierender anti-S1/-RBD-Antikörper erfolgte mit Hilfe eines semi-quantitativen Surrogat-Virusneutralisationstestes (sVNT, NeutraLISA) der *EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG* (Product-Nr. 2606-4). Dabei wird die Bindung der SARS-CoV-2-S1-Domäne, inklusive der Rezeptorbindenden Domäne (RBD), mit dem ACE-2-Rezeptor auf rekombinanten menschlichen Wirtszellen bestimmt. Neutralisierende Antikörper inhibieren die Bindung von SARS-CoV-2-S1/-RBD an ACE-2-Rezeptoren und verhindern so die Aufnahme des

Virus in die Wirtszelle. Vom Hersteller wurden folgende Grenzwerte festgelegt: < 20 negativ, ≥ 20 - < 35 grenzwertig (borderline), ≥ 35 positiv [27].

2.4.4 Detektion von SARS-CoV-2 typischer T-Zell-Aktivität

Als einfacher Summenparameter für die Bestimmung der T-Zell-Aktivität wurde nach spezifischer Stimulation mit SARS-CoV-2-S-Protein das abgegebene IFN- γ gemessen. Dazu wurde heparinisiertes Vollblut (ca. 7 ml) innerhalb von sechs Stunden nach Abnahme in Portionen zu jeweils 0,5 ml in drei verschiedene Röhrchen aufgeteilt. Ein mit T-Zell-Mitogenen versetztes Röhrchen diente als Positiv-Kontrolle, ein zweites Röhrchen enthielt keine T-Zell-Stimulantien (Negativkontrolle). Das dritte Röhrchen enthielt als Antigen das Spike-Protein des SARS-CoV-2, so dass eine Stimulation zur Aktivitätsbestimmung SARS-CoV-2 reaktiver T-Zellen erfolgen konnte (*EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG*, Product ET 2606-3003). Nach einer Inkubationszeit von 20 bis 24 Stunden bei 37 °C wurde die Konzentration von IFN- γ im Überstand der Zellkultur mittels ELISA gemessen.

Die spezifische T-Zell-Aktivität wurde nach folgenden Grenzwerten bewertet: ≥ 100 - < 200 mIU/ml⁵ grenzwertig (borderline), ≥ 200 mIU/ml positiv. Werte oberhalb von 2.500 mIU/ml werden mit dem Wert 2.500 mIU/ml angegeben, da im Labor eine weitere Quantifizierung nicht erfolgte [26].

⁵ mIU/ml = Milli Internationale Einheiten (Units) pro Milliliter

2.5 Auswertung und Statistik

Mittels deskriptiver Statistik wurden die Basisdaten und die demografischen Daten ausgewertet und zusammengefasst. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeit und in Prozent angegeben sowie auf Unabhängigkeit verglichen (Test nach Fisher). Stetige Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt und mit Hilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* für unabhängige Stichproben verglichen, um herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen ohne Normalverteilung der Daten gab. Der Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson wurde zur Auswertung linearer Zusammenhänge zweier intervallskalierter Variablen genutzt. Dabei wurden Werte zwischen 0 - 0,19 als sehr schwach, zwischen 0,2 - 0,39 als schwach, zwischen 0,40 - 0,59 als moderat, zwischen 0,6 - 0,79 als stark und zwischen 0,8 - 1,0 als sehr stark bewertet [3]. Um Faktoren zu identifizieren, die möglicherweise mit der SARS-CoV-2-Seropositivität (ja/nein) assoziiert sind, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse angewendet und um die Testsensitivitäten und -spezifitäten korrigiert (StataCorp, College Station, Texas, USA, Version 15). Als statistisch signifikanter p-Wert wurde $p < 0,05$ festgelegt und das 95 %-Konfidenzintervall für Odd Ratios berechnet. Wenn die Daten keine Normalverteilung zeigten, wurde die *Spearman's Korrelation* für die Einschätzung einer Korrelation zwischen Alter, Krankheitsschwere und Höhe der Antikörperspiegel (anti-SARS-CoV-2-IgA und -IgG) verwendet. In der 2. Studie wurden die statistischen Modelle um die Variablen Komorbidität sowie Zeitraum seit dem positiven PCR-Befund erweitert. Um Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen mit der Seropositivität zu testen, wurden zwei Modelle der binären logistischen Regressionsanalyse zu möglichen Störfaktoren herangezogen: Modell 1 enthielt eine nicht-angepasste Analyse, das Modell 2 dagegen eine hinsichtlich Alter und Geschlecht angepasste Auswertung. Um in der 1. Studie den Zeitpunkt der Serokonversion in Abhängigkeit vom Symptombeginn zu untersuchen, wurden die Serumproben in sechs Gruppen eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: 1. Studie: Gruppeneinteilung der Seroproben.

Gruppe	Symptombeginn vor ... (in Tagen)
1	00 - 07
2	08 - 14
3	15 - 21
4	22 - 28
5	29 - 36
6	≥ 37

Die statistischen Analysen wurden mittels des *SPSS-Programmes* (Version 26.0) sowie des *Stata-Programmes* (Version 15.0) in Zusammenarbeit mit Dr. Insa Backhaus (*Institut für Medizinische Soziologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 COVID-19-Verlauf auf kommunaler und bundesweiter Ebene

Die nachfolgenden Ergebnisse sind im Kontext des regionalen Infektionsgeschehens in Lübeck zu betrachten. Seit dem ersten positiven Laborbefund am 29. Februar 2020 war Lübeck von einem überwiegend geringen bis moderaten Infektionsgeschehen im Bundesvergleich betroffen. Lediglich von Ende Dezember 2020 bis Januar 2021 lagen die regionalen Inzidenzwerte aufgrund zweier größerer Ausbruchsgeschehen in Senioreneinrichtungen kurzzeitig oberhalb des bundesweiten Durchschnittes. Rückblickend stieg die Zahl der diagnostizierten COVID-19-Fälle in der Zeit vom 29. Februar 2020 bis Mitte März 2020 exponentiell an, anschließend folgte ein annäherungsweise linearer Weiteranstieg mit Erreichen eines relativ stabilen Plateaus bis Juli 2020, bevor ab August 2020 die zweite Welle mit einem starken Anstieg der Fallzahlen begann.

Bis zum 31. Juli 2020 zählte das Gesundheitsamt Lübeck 182 COVID-19-Fälle, eine Person höheren Alters war bis dato verstorben. Im selben Zeitverlauf beliefen sich die Fallzahlen in Deutschland bis zum 31. Juli 2020 auf 208.698 COVID-19-Fälle und 9.141 Todesfälle (4,4 %) [79]. Von Mai 2020 bis August 2020 lagen in der Hansestadt Lübeck die Inzidenzen zwischen 68,1/100.000 Einwohner und 72,6/100.000 Einwohner. Diese Inzidenzen waren durchgehend deutlich unterhalb des bundesweiten Durchschnitts mit ca. 189/100.000 Einwohner. Ab August 2020 stiegen die Fallzahlen erneut exponentiell an und erreichten zum 31. Dezember 2020 in Lübeck einen Wert von 2.581 COVID-19-Fällen (Abbildung 6).

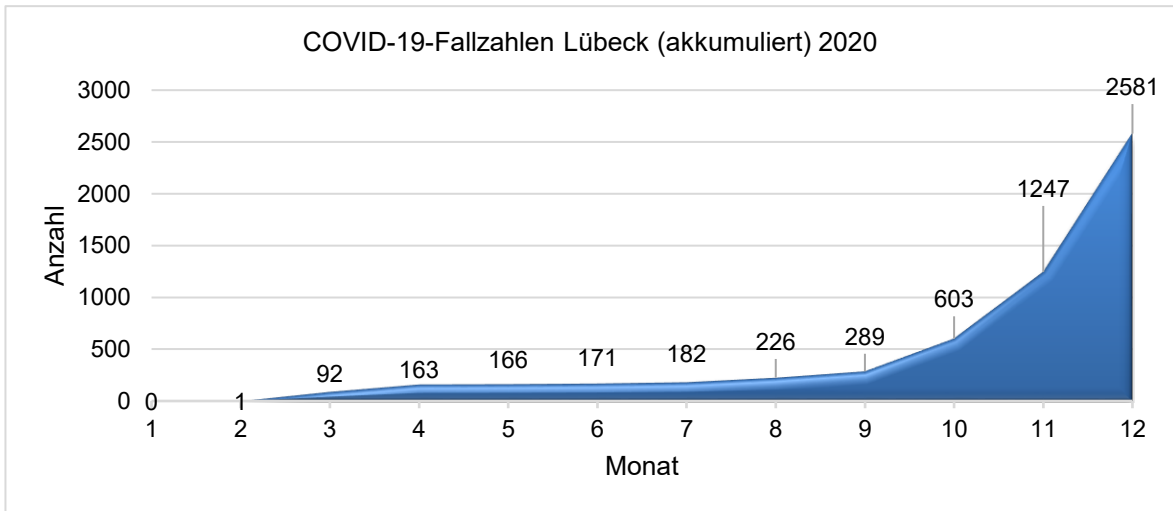


Abbildung 6: COVID-19-Fallzahlen Hansestadt Lübeck im Jahr 2020.

Bis zum Ende der 2. Studie am 24. Januar 2021 erhöhten sich die Fallzahlen in Lübeck auf über 3.600 mit einer 7-Tage-Inzidenz bis ca. 200/100.000 Einwohner (Abbildung 7). Der bundesweite Durchschnitt der 7-Tage-Inzidenz betrug zum 24. Januar 2021 ca. 400/100.000 Einwohner.

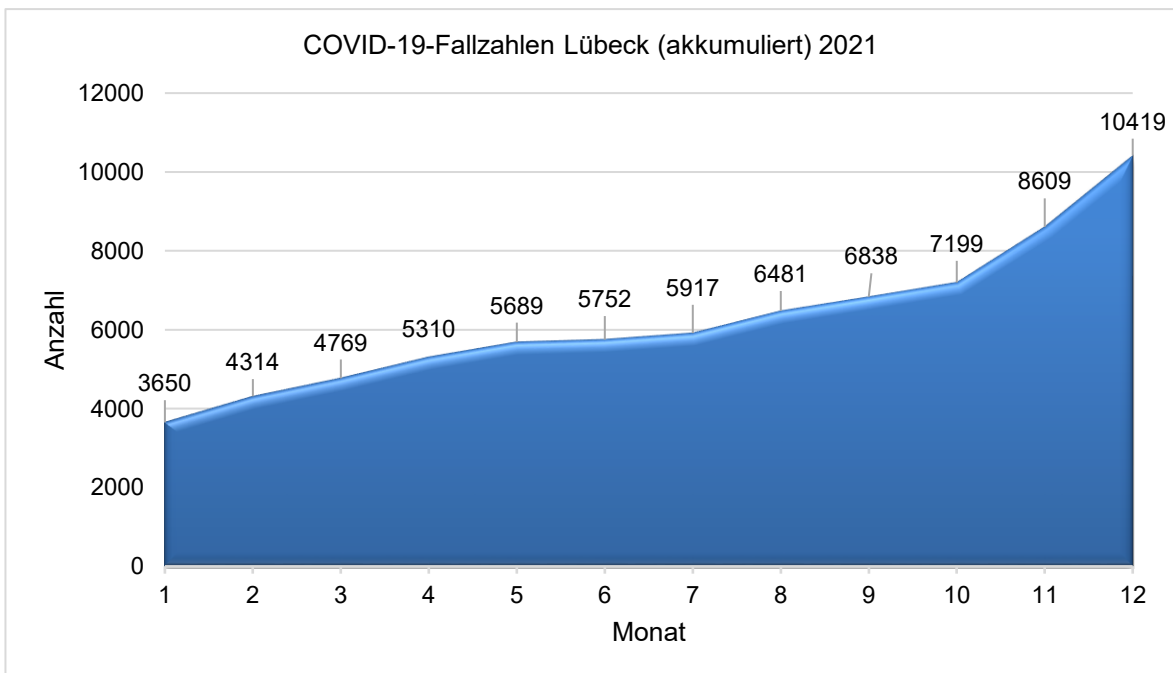


Abbildung 7: COVID-19-Fallzahlen Hansestadt Lübeck im Jahr 2021.

3.2 Eigenschaften der Kohorte/Eigenschaften der Probanden

Die 118 Probanden aus der 1. Studie waren im Mittel 46 Jahre alt (SD = ± 17). 5,9 % der Probanden waren Jugendliche im Alter von 16 bis 19 Jahren, den Hauptanteil der Kohorte bildeten mit 72,9 % Probanden im Alter von 20 bis 59 Jahren. 21,2 % waren 60 Jahre oder älter (Tabelle 2). Die Geschlechterverteilung zeigte 56,8 % weibliche und 43,2 % männliche Probanden. Eine Wahlmöglichkeit bezüglich der Geschlechterbezeichnung *divers* war im Selbstauskunftsbogen nicht gegeben.

13 Probanden (11 %) erteilten keine Auskunft zu Krankheitssymptomen. Von den verbliebenen 105 Probanden zeigten mit 85,8 % die Mehrheit milde (Kategorie 2) bis moderate (Kategorie 3) Krankheitsverläufe, 8,6 % (neun Probanden im Alter von 24 bis 74 Jahren) hatten einen schweren bis kritischen Krankheitsverlauf (Kategorie 4 und 5), wovon wiederum drei Probanden (26, 62 und 74 Jahre) hospitalisiert werden mussten (Normalstation). 5,7 % der Probanden gaben einen asymptomatischen Verlauf an. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht zur Krankheitsschwere lag nicht vor.

Die Probanden berichteten hauptsächlich über allgemeine Schwäche bzw. Abgeschlagenheit ohne Fieber, mit oder ohne Kopf- und Gliederschmerzen (Kategorie 2 der Krankheitsschwere). Mehr als die Hälfte (61 %) der Probanden gab zusätzlich eine Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinnes an, welche eine bis vier Wochen nach der akuten Erkrankung andauern würde (Selbstauskunft der Probanden).

Tabelle 2: 1. Studie: Demografische und klinische Eigenschaften (n = 118).

Characteristics	N (%)
Gender	
Female	67 (56.8)
Male	51 (43.2)
Age groups	
10–19	7 (5.9)
20–29	22 (18.6)
30–39	18 (15.3)
40–49	14 (10.2)
50–59	34 (28.8)
60–69	17 (14.4)
70–79	6 (5.1)
80 and older	2 (1.7)
Disturbance of smell and/or taste (data available for 105 patients)	
Yes	64 (61.0)
No	41 (39.0)
Disease category (data available for 105 patients)	
1. No symptoms	6 (5.7)
2. Feeling of illness, but temperature < 38°C	45 (42.9)
3. General weakness, dry cough, temperature >38°C (influenza like illness)	45 (42.9)
4. As in 3 plus shortness of breath, signs of pneumonia	6 (5.7)
5. As in 4, hospital treatment required	3 (2.9)

Aus Solbach et al. [93].

In der 2. Studie waren von 412 Probanden 235 Frauen (57 %) und 177 Männer (43 %). Die Probanden waren im Mittel 44,5 Jahre alt (SD = ± 16) mit einer Altersspanne von 16 bis 83 Jahren. 40,3 % gaben mindestens eine Vorerkrankung, z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie, Autoimmunerkrankung etc., an. Über 90 % der Probanden berichteten über Symptome während der COVID-19-Erkrankung, wobei 50,7 % ein mildes, 35,9 % ein moderates und 3,6 % ein schweres Krankheitsbild aufwiesen. Bei einem Probanden erforderte die Krankheitsschwere eine Hospitalisierung. 41,5 % der COVID-19-Fälle berichteten noch drei Monate nach Beginn der Infektion über Symptome, die sie in ihrem alltäglichen Leben einschränken würden (nicht in der Tabelle aufgeführt). Dazu gehörten in absteigender Häufigkeit Abgeschlagenheit und Müdigkeit (21 %), Geruchs- und Geschmacksstörungen (12,5 %) sowie Gedächtnisstörungen (8 %). 13 % der seit Diagnosestellung weiterhin symptomatischen Probanden gaben dabei mehr als einen Symptomkomplex an. Mit dem heutigen Wissensstand würden diese Patienten vermutlich die Diagnose *Post Covid Syndrom* (PCS) erhalten [34].

Bei 76,7 % (316 Probanden) konnten spezifische SARS-CoV-2-IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Bei etwas mehr als der Hälfte der Probanden (52,2 %) konnten neutralisierende Antikörperspiegel gemessen werden. Betrachtet man sowohl eine Positivität für IFN- γ als auch für IgG-Antikörper wiesen 66,5 % der Probanden diesen Sachverhalt auf (Tabelle 3).

Tabelle 3: 2. Studie: Demografische und klinische Eigenschaften (n = 412).

Characteristics	N (%)
Gender	
Male	177 (43.0)
Female	235 (57.0)
Mean Age (\pm SD)	44.5 (16.0)
Comorbidity	
Yes	166 (40.3)
No	239 (58.0)
Missing	7 (1.7)
COVID-19 disease course	
Asymptomatic	36 (8.7)
Mild disease course	209 (50.7)
Moderate disease course (fever, cough, trouble breathing)	148 (35.9)
Severe disease course	15 (3.6)
Missing	4 (1.0)
SARS-CoV-2 IgG antibodies	
Negative	65 (15.8)
Borderline	31 (7.5)
Positive	316 (76.7)
SARS-CoV-2 neutralizing antibodies	
Negative	109 (26.5)
Borderline	88 (21.4)
Positive	215 (52.2)
IGRA	
Negative	55 (13.3)
Borderline	37 (9.0)
Positive	320 (77.7)
Combined	
Both IGRA and IgG antibodies positive	274 (66.5)
IGRA positive and IgG antibodies negative	46 (11.2)
IgG antibodies positive and IGRA negative	42 (10.2)

Aus Schiffner et al. [88].

3.3 Antikörperspiegel im Verlauf

Vorbemerkung: Zum Zeitpunkt der 1. Studie wurden die Antikörperspiegel in *Ratio* angegeben, da noch kein internationaler Konsens zur methodenübergreifenden Darstellung vorlag. Ab dem 17. Dezember 2020 legte die WHO als standardisierte Einheit BAU/ml (Binding Antibody Units) fest [63]. Nach Vorliegen der WHO-Referenzseren ergab sich ein Umrechnungsfaktor der Ratio in BAU/ml von 3,2 [26].

Bei 118 COVID-19-Fällen konnten valide serologische Befunde ausgewertet werden, bei 83 dieser Probanden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Bestimmung der Antikörper erfolgte von Tag sieben bis 67 nach Symptombeginn. Frühestens an Tag sieben konnte ein positives Signal für IgA festgestellt werden, für IgG frühestens an Tag zehn (Tabelle 4).

Tabelle 4: 1. Studie: Seropositivität nach Symptombeginn für IgA und IgG.

Legende: * = erste Testung

Days after symptom onset	IgA positive* (ratio $\geq 1,1$) N (%)	IgG positive* (ratio $\geq 1,1$) N (%)
0–7	1 (1.1)	0 (0.0)
8–14	10 (11.2)	10 (12.0)
15–21	24 (27.0)	19 (22.9)
22–28	31 (34.8)	30 (36.1)
29–36	20 (22.5)	21 (25.3)
≥ 37	3 (3.4)	3 (3.7)

IgA level ≥ 1.1 = positive; IgA level < 1.1 = negative; IgG level ≥ 1.1 = positive; IgG level < 1.1 = negative.

Aus Solbach et al. [93].

Die Höhe der Antikörperspiegel in der ersten Testung zeigte insgesamt eine große interindividuelle Varianz (Abbildung 8, Abbildung 9).

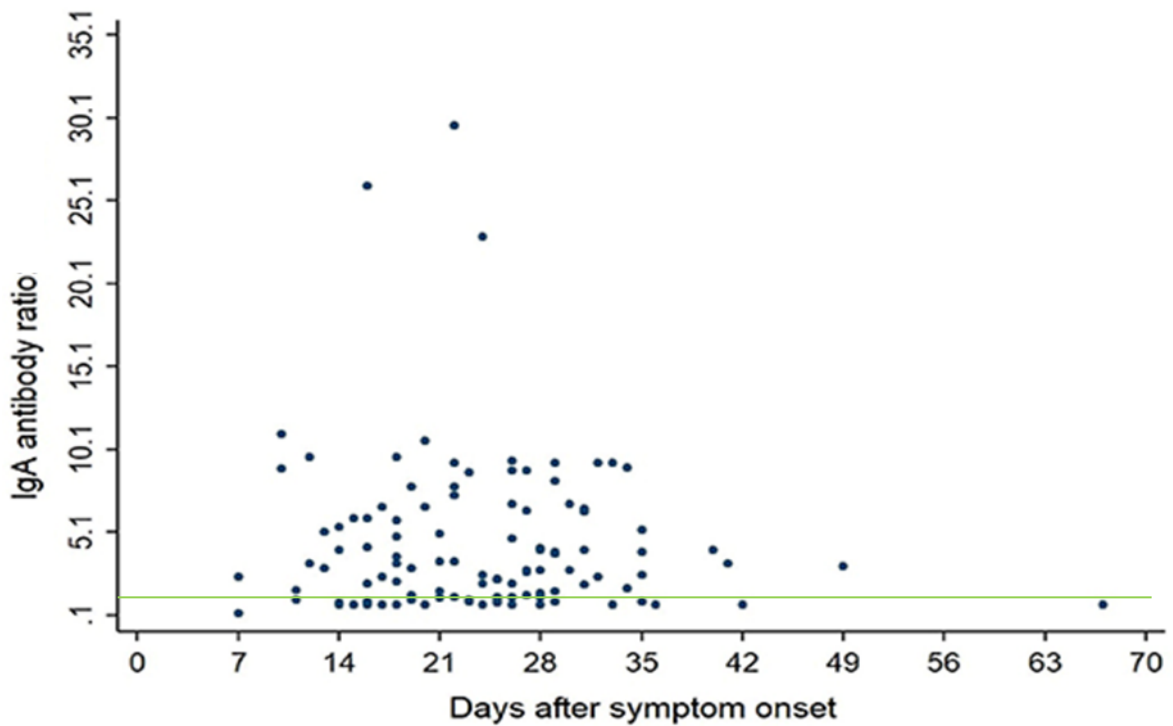


Abbildung 8: 1. Studie: IgA-Ratios im Streudiagramm.

Die grüne Linie zeigt den Cut-Off-Wert bei 0,8 (lt. Herstellerangabe).

Eigene Darstellung, in Anlehnung an [93].

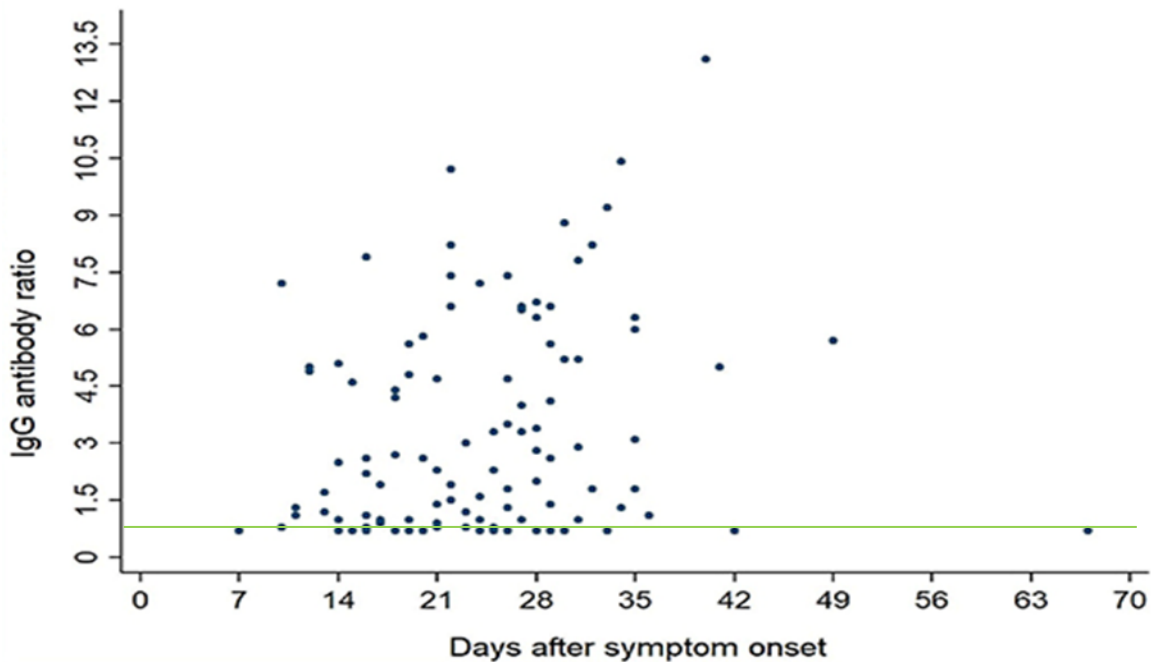


Abbildung 9: 1. Studie: IgG-Ratios im Streudiagramm.

Die grüne Linie zeigt den Cut-Off-Wert bei 0,8 (lt. Herstellerangabe).

Eigene Darstellung, in Anlehnung an [93].

Interessanterweise zeigten 19,5 % der Seren negative Werte (Ratio < 0,8) für IgA. Dies zeigten auch 21,7 % der 83 Probandenserens, bei denen eine zweite Testung erfolgte. Diese Beobachtung spiegelte sich auch bei den IgG-spezifischen Antikörpern wider: Initial waren von 118 Probandenserens 23,7 % negativ, in den Verlaufspalten der 83 ein zweites Mal getesteten Probanden wiesen 18,1 % eine seronegative Ratio (< 0,8) auf (Tabelle 5).

Tabelle 5: 1. Studie: IgA- und IgG-Ratios zum 1.(*) und 2. (**) Testzeitpunkt.

Antibody levels	IgA (1)* (n = 118) N (%)	IgA (2)** (n = 83) N (%)	IgG (1)* (n = 118) N (%)	IgG (2)** (n = 83) N (%)
< 0.8	23 (19.5)	18 (21.7)	28 (23.7)	15 (18.1)
0.8–0.9	6 (5.1)	4 (4.8)	7 (5.9)	3 (3.6)
1.0–2.0	21 (17.8)	25 (30.1)	25 (21.2)	18 (21.7)
2.1–5.0	34 (28.8)	22 (26.5)	29 (24.6)	23 (27.7)
5.1–10.0	29 (24.6)	11 (13.3)	26 (22.0)	23 (27.7)
10.1–15.0	2 (1.7)	2 (2.4)	3 (2.6)	1 (1.2)
15.1–20.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20.1–25.0	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥25.1	2 (1.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

*(1) First test ** (2) Second test.

Aus Solbach et al. [93].

Probanden mit mindestens einmaliger seronegativer Probe für anti-SARS-CoV-2-IgA oder -IgG gehörten klinisch überwiegend zur Kategorie 2 und 3 (milde bis moderate Symptome), allerdings konnten auch bei Probanden mit Krankheitsverläufen der Kategorie 4 und 5 seronegative Werte gemessen werden. Bei der genaueren Betrachtung der sechs asymptomatischen Patienten (von 105 Probanden mit Angaben zu Symptomen aus der 1. Studie) zeigten sich zwei sowohl für IgA als auch für IgG durchgehend seronegativ mit Messungen an Tag 20 und 25 nach Symptombeginn. Die anderen vier Probandenserens mit Angaben zu einem asymptomatischen Verlauf waren hingegen seropositiv.

28,8 % (34 Probandenseren) zeigten in der ersten Messung Ratios $> 5,0$ für IgA und 24,6 % (29 Probandenseren) für IgG. Diese Probanden gaben Krankheitsverläufe überwiegend der Kategorien 2 bis 3 an. Insgesamt ergab sich keine Korrelation zwischen der Höhe der Antikörperspiegel und der Krankheitsschwere sowie zwischen der Höhe der Antikörperspiegel und dem Geschlecht (*Spearman's Test*).

Bei 83 Probanden konnte ein Follow-Up erfolgen. Dabei zeigten sich die IgA-Ratios im zweiten Test tendenziell höher (Abbildung 10).

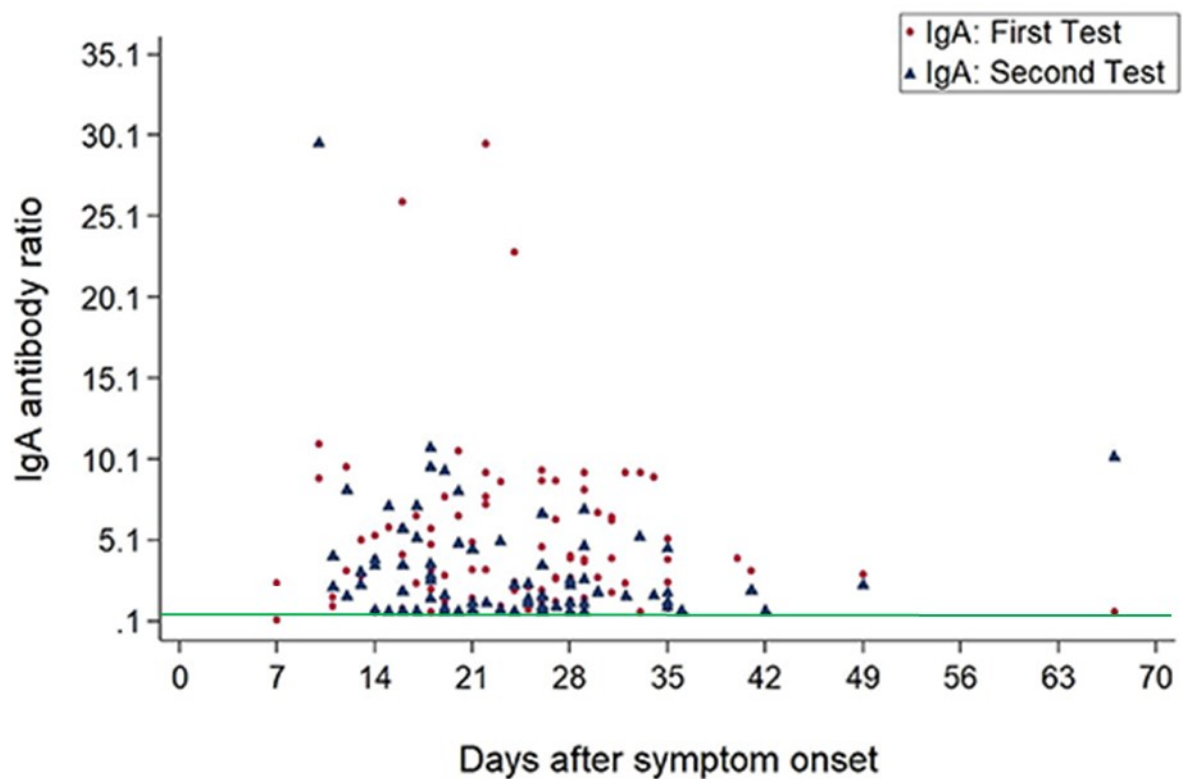


Abbildung 10: 1. Studie: IgA-Ratios (Wertepaare) im Verlauf.

Die grüne Linie zeigt den Cut-Off-Wert bei 0,8 (lt. Herstellerangabe).

Eigene Darstellung, in Anlehnung an [93].

Ein ähnliches Bild ergab sich für IgG (Abbildung 11).

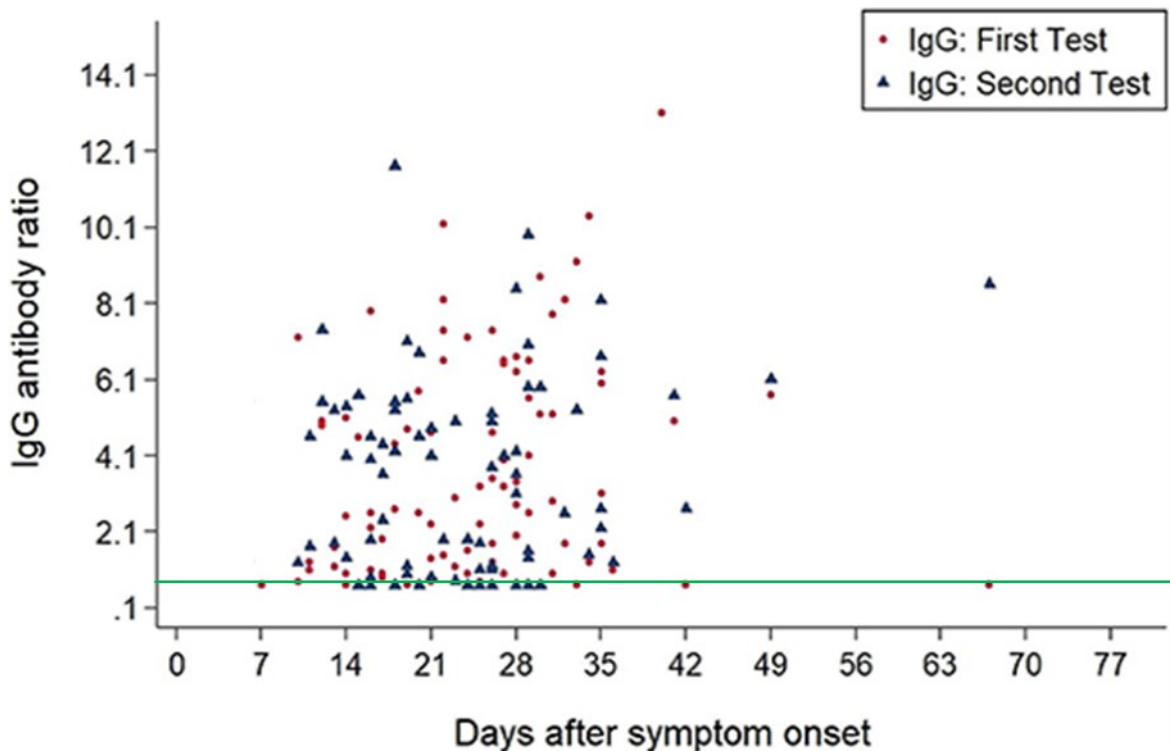


Abbildung 11: 1. Studie: IgG-Ratios (Wertepaare) im Verlauf.

Die grüne Linie zeigt den Cut-Off-Wert bei 0,8 (lt. Herstellerangabe).

Eigene Darstellung, in Anlehnung an [93].

Die Ergebnisse der 2. Studie bestätigten die Beobachtung aus der 1. Studie, dass etwa jeder sechste Proband, entsprechend 15,8 % (65/412), trotz COVID-19-Erkrankung keine Antikörperspiegel (IgG) ausbildete. Die seronegativen Probanden zeigten neben asymptomatischen Verläufen allenfalls milde bis moderate Krankheitssymptome (Kategorie 1 bis 3).

Von den 76,7 % (316/412) der IgG-positiven Seren (Ratio $\geq 1,1$) wiesen 68 % (215/316) eine Neutralisationskapazität gegenüber dem S-Protein des Virus auf (Inhibitionsindex ≥ 20). Bezogen auf die gesamte Probandenkohorte wiesen 52,2 % (215/412) der COVID-19-Fälle eine Neutralisationskapazität auf, 21,4 % (88/412) zeigten grenzwertige Ergebnisse.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Höhe der neutralisierenden Antikörperspiegel einer breiten interindividuellen Heterogenität unterliegt (Abbildung 12).

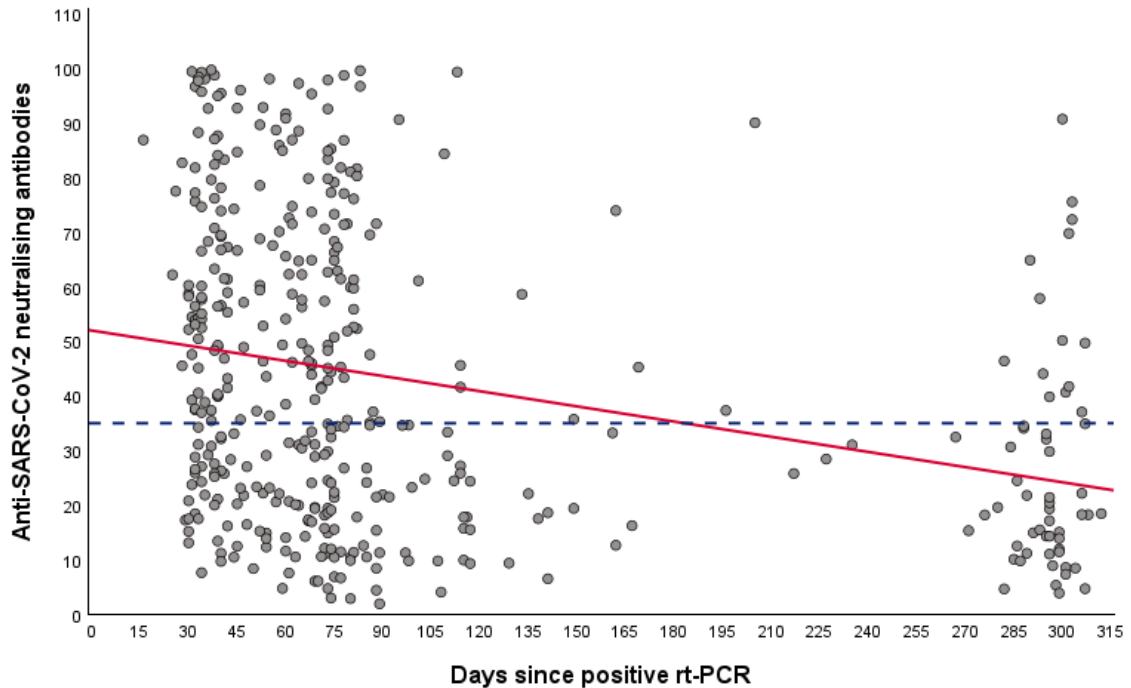


Abbildung 12: 2. Studie: Korrelation anti-SARS-CoV-2-AK und Zeit nach PCR.

Punkt = Proband (n = 412). Korrelationslinie (rot). Gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert 35 BAU/ml.

Aus Schiffner et al. [88].

Die neutralisierenden anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel nahmen mit zunehmendem Abstand zur diagnostizierten Infektion signifikant linear ab (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r = -0,3$, $p < 0,001$). Hervorzuheben ist, dass der höchste Durchschnittswert der IgG-Antikörperspiegel innerhalb der ersten drei Monate nach Infektion zu beobachten war. Probanden mit moderater bis schwerer Symptomatik hatten höhere Spitzenspiegel als Probanden mit asymptomatischem oder mildem Verlauf (Tabelle 6).

Tabelle 6: 2. Studie: IgG-Ratio während der ersten 3 Monate bzw. > 3 Monate.

In Bezug zur Krankheitsschwere.

Disease course	Days since confirmed COVID-19 diagnosis	
	1-3 months Mean (\pm SD)	3 and more months Mean (\pm SD)
Asymptomatic/Mild	3.38 (2.56)	1.78 (1.53)
Moderate/Severe	4.28 (2.22)	2.26 (1.87)

Aus Schiffner et al. [88].

Durch die statistische Anwendung der binären logistischen Regressionsanalyse zur Testung eines Zusammenhangs zwischen der abhängigen Variable SARS-CoV-2-IgG-Seropositivität (binär: ja/nein) und unabhängigen Variablen konnte gezeigt werden, dass die Ausbildung von anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern positiv mit der Schwere der COVID-19-Erkrankung zusammenhängt (Modell I; OR: 1.69, 95 % CI: 1.10 - 2.84), diese Odds Ratio blieb auch in einem für Alter und Geschlecht adjustierten Modell II (OR: 1.77, 95 % CI: 1.04 - 3.01) signifikant (Tabelle 7).

Die Seropositivität nahm über 300 Tage kontinuierlich ab mit einer Odds Ratio von Tag 60 bis 119 nach Diagnosestellung von 0.38 (Modell I; OR: 0.38, 95 % CI: 0.21 - 0.69) und von 0.19 bei > 120 Tagen nach Diagnosestellung (Modell I; OR: 0.19, 95 % CI: 0.09 - 0.37). Damit zeigen die Ergebnisse, dass die Assoziation für eine Seropositivität über die Zeit abnimmt. Diese Odds Ratios blieben auch im für Alter und Geschlecht adjustierten Modell II signifikant (60 bis 119 Tage nach positiver PCR: Modell II; OR: 0.35, 95 % CI: 0.19 - 0.65 bzw. > 120 Tage nach positiver PCR: Modell II; OR: 0.18, 95 % CI: 0.09 - 0.37). Somit stellen die Variablen Alter und Geschlecht in dieser Analyse keine signifikanten Störvariablen dar. Dagegen konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen den Vorerkrankungen und der Ausbildung von anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern gefunden werden (Modell II; OR: 1.07, 95 % CI: 0.63 - 1.85).

Tabelle 7: 2. Studie: Einflussfaktoren auf die Ausbildung von IgG.

	Model I Crude OR [95% CI]	Model II Adjusted OR [95% CI]
Disease course		
Asymptomatic/Mild	1.0	1.0
Moderate/Severe	1.69 [1.10 – 2.84]	1.77 [1.04 – 3.01]
Comorbidity		
Yes	1.0	1.0
No	1.06 [0.64 – 1.75]	1.07 [0.63 – 1.85]
Time since positive rt-PCR		
0–59 days	1.0	1.0
60–119 days	0.38 [0.21–0.69]	0.35 [0.19–0.65]
120 days and more	0.19 [0.09–0.37]	0.18 [0.09–0.37]
Sex		
Male	-	1.0
Female	-	1.05 [0.64–1.73]
Age group		
16–29 years	-	1.0
30–49 years	-	1.20 [0.63–2.32]
50–69 years	-	0.99 [0.44–1.64]
70 years and older	-	2.91 [0.60–9.65]

1.0 = reference category; OR, Odd Ratio; CI, Confidential Interval. This table presents the unadjusted (Model I) and the age and sex-adjusted odds ratio (OR) (Model II) of seropositivity (Yes/No) by participant characteristics. The odds ratio was calculated to describe the risk of different groups in positive ELISA serums compared with non-positive ELISA sera. $n = 412$.

Aus Schiffner et al. [88].

Neben der Auswertung der Seropositivität insgesamt wurden die oben genannten Faktoren auch differenziert für die neutralisierenden anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel untersucht (Tabelle 8). Die Odds Ratio bei Probanden mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung war etwa doppelt so hoch, wie bei Probanden, die einen asymptomatischen oder milden Verlauf angaben (Model I; OR: 1.96, 95 % CI: 1.18 - 2.27; Model II; OR: 2.07, 95 % CI: 1.23 - 3.47). Ähnlich wie bei den anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern fiel auf, dass auch die Assoziation neutralisierende Antikörper aufzuweisen von Tag 60 bis 119 (entsprechend zwei bis vier Monate) nach positiver PCR signifikant niedriger war (Model I; OR: 0.39; 95 % CI: 0.22 - 0.70; Model II; OR: 0.35, 95 % CI: 0.14 - 0.63), insbesondere nach 120 Tagen (Model I; OR: 0.15, 95 % CI: 0.08 - 0.31; Model II; OR: 0.14, 95 % CI: 0.07 - 0.28). Somit hatten Probanden mit mehr als 120 vergangenen Tagen nach dem positiven PCR-Befund eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit neutralisierende Antikörper vorzuweisen.

Tabelle 8: 2. Studie: Einflussfaktoren zur Ausbildung neutralisierender IgG.

	Model I Crude OR [95% CI]	Model II Adjusted OR [95% CI]
Disease course		
Asymptomatic/Mild	1.0	1.0
Moderate/Severe	1.96 [1.18 – 2.27]	2.07 [1.23–3.47]
Comorbidity		
Yes	1.0	1.0
No	1.39 [0.85 – 2.28]	1.34 [0.79–2.27]
Time since positive RT-PCR		
0–59 days		1.0
60–119 days	0.39 [0.22–0.70]	0.35 [0.14–0.63]
120 days and more	0.15 [0.08–0.31]	0.14 [0.07–0.28]
Sex		
Male		1.0
Female		0.94 [0.58–1.52]
Age group		
16–29 years		1.0
30–49 years		1.02 [0.55–1.89]
50–69 years		0.93 [0.53–1.78]
70 years and older		2.56 [0.84–10.11]

1.0 = reference category; OR, Odd Ratio; CI, Confidential Interval. This table presents the unadjusted (Model I) and the age and sex-adjusted odds ratio (OR) (Model II) of having neutralizing antibodies (Yes/No) by participant characteristics. The odds ratio was calculated to describe the factors of different groups in positive neutralizing antibody assays compared with negative neutralizing antibody assays.

Aus Schiffner et al. [88].

3.4 T-Zell-Aktivität im Verlauf

In der 1. Studie konnte keine Testung für eine T-Zell-Aktivität durchgeführt werden, weil ein solcher Test noch nicht zur Verfügung stand.

Bei den Probanden der 2. Studie konnte zusätzlich zu den serologischen Parametern nun auch IFN- γ als Summenparameter der SARS-CoV-2 spezifischen T-Zell-Aktivität bestimmt werden. Die Konzentration von IFN- γ wurde nach Stimulation der Vollblutprobe mit dem S-Protein bestimmt. Dabei wurde mit Hilfe des Interferon-gamma-release-Assays (IGRA) die Gesamtmenge von IFN- γ gemessen, ungeachtet des Ursprungs aus T-Lymphozytensubgruppen oder anderen, IFN- γ -produzierenden, Zelltypen. Von den 412 Proben wiesen 77,7 % (320/412) einen positiven Wert (≥ 200 mIU/ml) für IFN- γ auf (Tabelle 3). Insgesamt zeigte sich ein signifikant negativ linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der Interferon-gamma-Konzentration und der Zeit nach Diagnosestellung mittels PCR ($r = -0,6$, $p < 0.001$) im Sinne einer Abnahme der IFN- γ -Konzentration. Interessanterweise gab es Probanden, bei denen auch > 280 Tage nach Diagnosestellung hohe IFN- γ -Konzentrationen von ≥ 2.500 mIU/ml gemessen wurden (Abbildung 13).

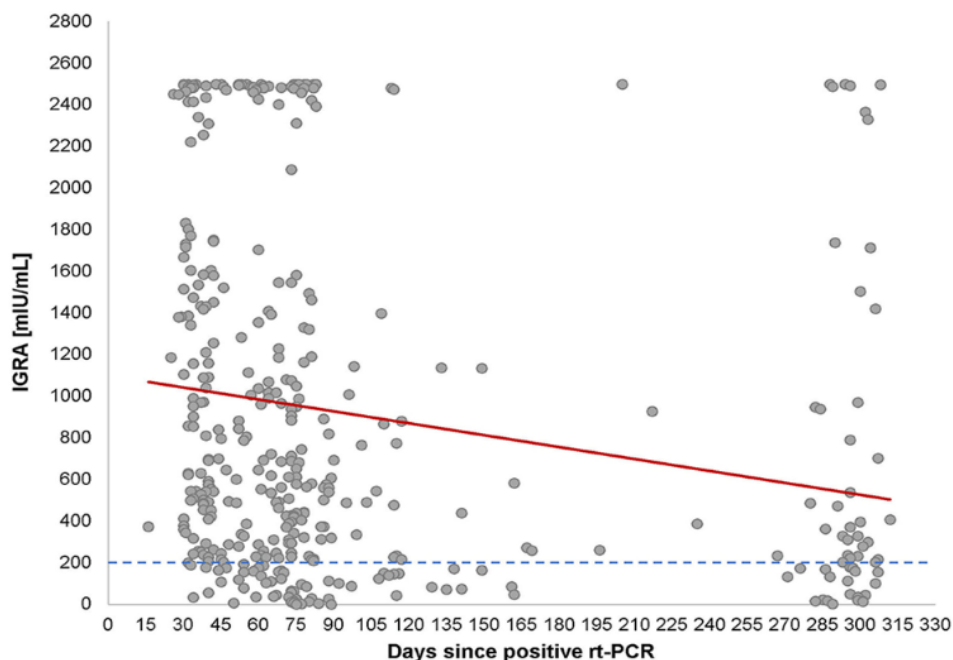


Abbildung 13: 2. Studie: Korrelation zwischen IGRA und Diagnosestellung.

Korrelationslinie (rot). Cut-Off-Wert IGRA (blau, 200 mIU/ml). IGRA-Werte oberhalb von 2.500 mIU/ml entsprechen = 2.500 mIU/ml, da durch Labor keine weitere Quantifizierung. Jeder Punkt entspricht einem Probanden ($n = 412$).

Aus Schiffner et al. [88].

Ein heterogenes Bild zeigte sich bei der Betrachtung der Korrelation zwischen der Höhe der anti-SARS-CoV-2-IgG-Ratio und der IFN- γ -Konzentration. Insgesamt zeigte sich ein signifikant positiver linearer Zusammenhang ($r = 0,6$, $p < 0,001$). Die meisten Wertepaare verhielten sich konkordant, dennoch konnten auch Fälle mit hohen bis sehr hohen IGRA-Konzentrationen und niedrigen anti-SARS-CoV-2-IgG-Ratios und umgekehrt gesehen werden (Abbildung 14).

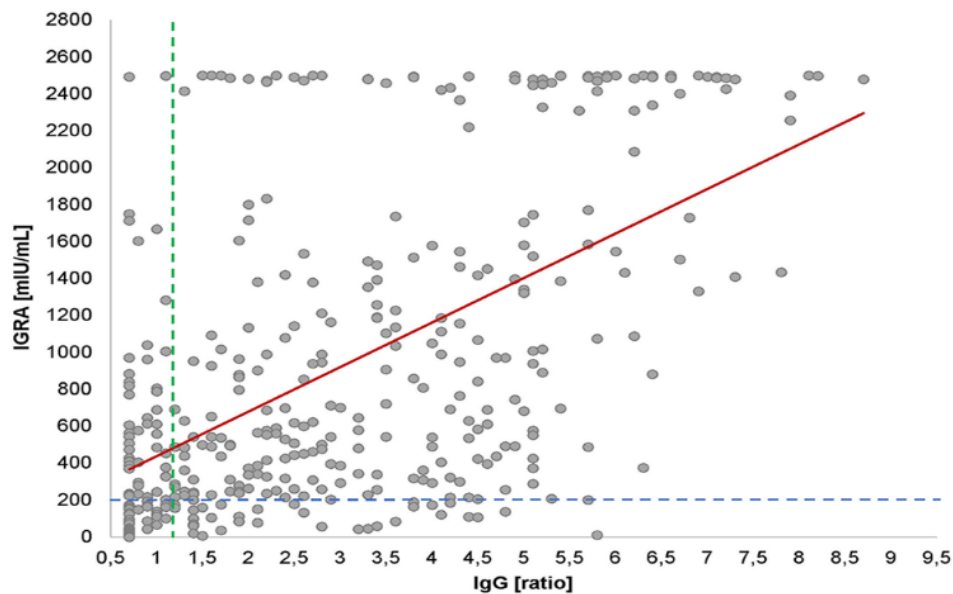


Abbildung 14: 2. Studie: Korrelation zwischen IGRA und IgG-Ratio.

Korrelationslinie (rot). Cut-Off-Wert IgG-Ratio (grün, 1.1), IGRA (blau, 200 mIU/ml). IGRA-Werte oberhalb von 2.500 mIU/ml entsprechen = 2.500 mIU/ml, da durch Labor keine weitere Quantifizierung. Jeder Punkt entspricht einem Probanden ($n = 412$).

Aus Schiffner et al. [88].

In der Darstellung der IgG-Ratios und IGRA-Werte in einem gemeinsamen Streudiagramm ist bemerkenswert, dass es Probanden mit hohen IgG-Ratios, aber niedrigen IGRA-Werten und umgekehrt gab (Abbildung 15). Die Gründe dafür bedürfen weiterer Untersuchungen.

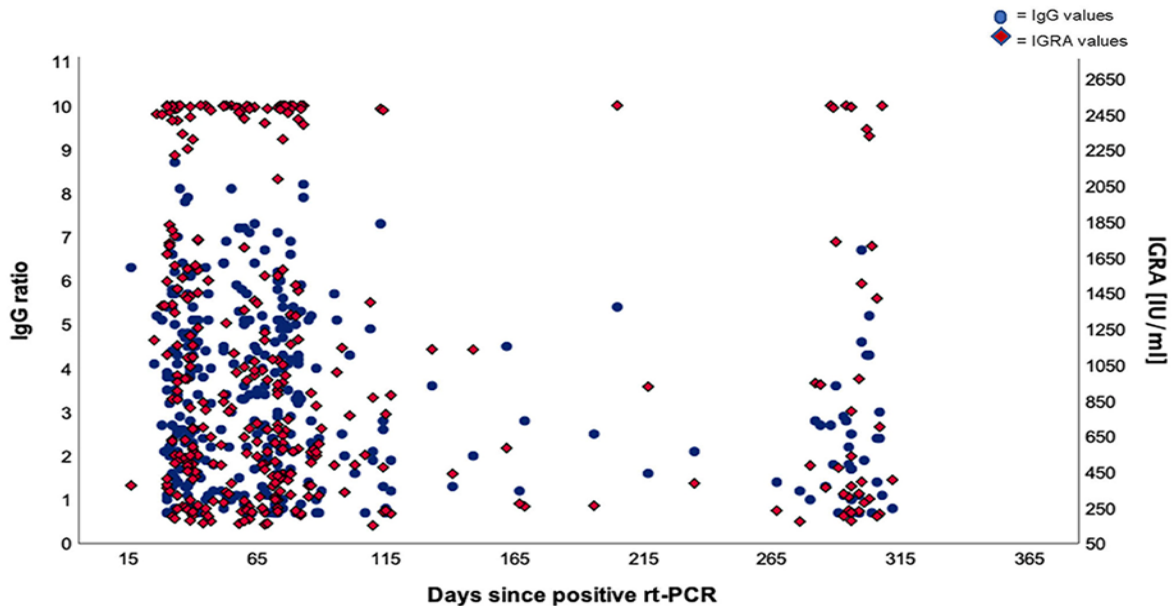


Abbildung 15: 2. Studie: IgG-Ratios und IGRA-Werte im Streudiagramm.

Blaue Punkte = IgG-Ratio. Rote Karos = IGRA-Werte.

Aus Schiffner et al. [88].

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend wurden folgende Erkenntnisse festgestellt: Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper konnten ab Tag zehn nach positivem PCR-Befund aus dem Nasen-Rachenabstrich nachgewiesen werden. Bei bis zu 23,7 % (1. Studie) bzw. 15,8 % (2. Studie) der Probanden konnten trotz positivem PCR-Befund keine Antikörper von Tag 14 bis 67 (1. Studie) bzw. von Tag 29 bis 312 (2. Studie) nachgewiesen werden. Probanden mit mindestens moderatem Krankheitsgeschehen bildeten signifikant wahrscheinlicher anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und neutralisierende anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper aus als Probanden mit asymptomatischem oder mildem Verlauf. Die Höhe des Antikörperspiegels war dabei interindividuell sehr unterschiedlich. Die höchsten Durchschnittswerte der anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel konnten innerhalb

der ersten drei Monate nach Diagnosestellung gemessen werden. Die Antikörperspiegel wiesen zu einem späteren Zeitpunkt nach Diagnosestellung signifikant niedrigere Werte auf. Diese Aussagen gelten sowohl für die Gesamtheit der anti-SARS-CoV-2 spezifischen IgG-Antikörper als auch für neutralisierende Antikörper.

Im Verlauf einer Infektion wird IFN- γ ausgebildet, die Kinetik ähnelt der der Antikörperspiegel. Die Höhe der individuellen IFN- γ -Konzentration variierte ebenfalls stark, es konnte dennoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen positiven IGRA-Werten und der Zeit nach Diagnosestellung (negativ linear, Abbildung **13**) sowie zwischen den anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegeln und der IFN- γ -Konzentration (positiv linear, Abbildung **14**) erkannt werden. Die IFN- γ -Konzentrationen zeigten, analog zu den anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegeln, zu einem späteren Zeitpunkt nach Diagnosestellung niedrigere Werte. Des Weiteren konnte eine Assoziation zwischen einem positiven anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel mit einer positiven IFN- γ -Konzentration gefunden werden. Unvermutet zeigten einige Probanden trotz niedriger anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel extrem hohe IFN- γ -Konzentrationen oberhalb des labortechnisch messbaren Wertes von 2.500 mIU/ml, und dies auch noch 312 Tage nach zurückliegender Diagnosestellung.

4 Diskussion

SARS-CoV-2 ist ein im Jahr 2020 neu beschriebenes Coronavirus und demzufolge waren Pathogenese und Art der zugrundeliegenden Immunreaktion nicht bekannt. Wegen der pandemischen Situation und der internationalen Notlage (englisch: public health emergency of international concern; PHEIC) war es notwendig, Kenntnisse über dieses Virus sowie die ausgelöste Infektion, Erkrankung und den Krankheitsverlauf zu erforschen. Dabei mussten mögliche Konsequenzen für den Bevölkerungsschutz aus den Forschungsergebnissen von Beginn an mitbetrachtet werden, so auch in Deutschland. Die gesetzlich verordneten Maßnahmen für die Bevölkerung basierten zunächst auf allgemeingültigen Erfahrungswerten und Forschungsergebnissen bisheriger biologischer Sonderlagen.

Zentrales Ziel der Maßnahmen war, eine Überlastung des Gesundheitssystems zu verhindern. Der *Öffentliche Gesundheitsdienst* trug u. a. durch die Ermittlung und Isolierung von Erkrankten bzw. Absonderung von Ansteckungsverdächtigen zur Erreichung dieses Zieles bei. Des Weiteren sollte das Infektionsgeschehen auch durch Anpassung der Verhaltens- und Verhältnisprävention unterbrochen werden. Zur Festlegung angemessener und verhältnismäßiger Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen ist es notwendig, die Immunreaktion nach SARS-CoV-2-Infektion zu verstehen. Mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Studien ist eine solche Festlegung differenzierter möglich.

In der 1. Studie wurden bei SARS-CoV-2-PCR positiven Probanden mit und ohne Symptomatik die serologischen Parameter anti-SARS-CoV-2-IgA und -IgG, in der 2. Studie zusätzlich auch deren Neutralisationskapazität, bestimmt. Nach der kommerziellen Verfügbarkeit eines validen Labortests zur Bestimmung der T-Zell-Reaktivität mittels summarischer IFN- γ -Konzentrationsmessung wurde die Bestimmung der serologischen Parameter um einen zellulären Parameter des adaptiven Immunsystems ergänzt.

4.1 PCR-Befund und Seropositivität

Der Frage, inwiefern SARS-CoV-2-PCR positive Probanden spezifische Antikörper gegenüber dem viralen S-Protein ausbilden, wurde in der 1. Studie nachgegangen. Dazu wurden bei 118 Probanden von Tag sieben bis Tag 67 nach positivem PCR-Befund eines Nasen-Rachenabstrichs serologische Parameter untersucht. Insgesamt nahmen mehr Frauen (56,8 %) als Männer an dieser Studie teil, die Rate der diagnostizierten SARS-CoV-2-Fälle bundesweit spiegelte ebenfalls eine Überrepräsentation von Frauen wider (52 %). Die meisten Probanden wurden im ambulanten Setting betreut, nur drei Probanden (2,9 %) benötigten einen Krankenhausaufenthalt. Der erste als positiv zu wertende Befund zeigte sich für anti-SARS-CoV-2-IgA an Tag sieben, für anti-SARS-CoV-2-IgG an Tag zehn. Die Ausbildung von Antikörpern in diesem Zeitrahmen deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren [69, 97, 103, 106]. Die Autorengruppe um Peeling zum Beispiel fasste im Juli 2020 Studien bezüglich der Antikörperantwort zusammen. Sie berichten über eine in mehreren Studien festgestellte Serokonversion von IgG innerhalb von 12 bis 14 Tagen nach Symptombeginn. Neutralisierende Antikörper wurden ab Tag sieben nach Symptombeginn gemessen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die serologische Testung zur Feststellung einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. einer COVID-19-Erkrankung eine valide Alternative darstelle und dadurch auch falsch-positive Personen in PCR-Testungen nicht unnötigerweise Restriktionen, wie z. B. einer Quarantäne, unterliegen müssten [69]. Auch die Autorengruppe um Zhao fand im November 2020 bei 173 Probanden IgG-Antikörper im Median ab Tag vier und bei 79,8 % an Tag 15 nach Symptombeginn [106]. Sie schlussfolgerten, dass trotz negativem PCR-Befund die Infektion und Erkrankung vorhanden sei und plädieren für eine Kombination aus RNA-Befund und serologischen Parametern zur Erhöhung der Sensitivität für die Feststellung einer COVID-19-Diagnose ($p < 0.001$). Im Unterschied zu den in dieser Arbeit vorgestellten Daten bezogen sich die Autoren um Zhao allerdings vollständig auf hospitalisierte Patienten.

Überraschenderweise – und zum Zeitpunkt der 1. Studie (10. März 2020 bis 29. Mai 2020) unerwartet – konnte bei 23,7 % der Probanden keine Seropositivität für anti-SARS-CoV-2-IgG nachgewiesen werden, obwohl alle Probanden laut Falldefinition des RKI als *genesen* galten. Diese Beobachtung zeigte sich erneut in der

2. Studie: 15,8 % der Probanden waren für anti-SARS-CoV-2-IgG negativ; wenn nur die neutralisierenden Antikörperspiegel betrachtet werden, sogar 26,5 % [93]. Die Befunde decken sich mit Studien anderer Autoren [23, 75]. Zum Beispiel untersuchten Robbiani et al. an 149 genesenen Probanden im Durchschnitt 39 Tage nach Symptombeginn die Antikörpertiter [75]. Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass Seren von an COVID-19-Genesenen nicht in allen Fällen hohe Spiegel an neutralisierenden Antikörpern enthalten. Limitierend muss erwähnt werden, dass nur bei 111 Probanden ein positiver PCR-Befund vorlag, die anderen eingeschlossenen Probanden waren enge Kontaktpersonen von COVID-19-Erkrankten ohne labordiagnostischen Nachweis.

Aus der Übereinstimmung der Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass ein positiver PCR-Befund, welcher aktuell definitionsgemäß eine SARS-CoV-2-Infektion beweist, nicht in jedem Fall aussagt, dass auch eine Infektion durchgemacht wurde, da diese regelhaft mit einer Aktivierung des Immunsystems einhergeht. Lediglich das Vorhandensein von Virus-RNA auf der Schleimhaut im Nasen-Rachen-Raum wird durch den PCR-Test nachgewiesen, nicht jedoch, ob replikationsfähige, schleimhautpenetrierende und damit infektiöse Viren vorhanden sind. Die isolierte Bewertung des PCR-Befundes führt folglich zur Überdiagnose der COVID-19-Erkrankung. Die Diagnosekriterien für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. für eine COVID-19-Erkrankung müssen sich zukünftig auf serologische und klinische Parameter stützen. Als alleiniges Diagnosekriterium ist der PCR-Befund inakzeptabel. Im Umkehrschluss muss bei einem negativen PCR-Befund und dem Vorliegen spezifischer serologischer Parameter ebenfalls von einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion ausgegangen werden. Die Definitionen von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-Erkrankung müssen dem aktuellen Stand der Forschung angepasst werden.

Gleichermaßen sind die Vorgaben des IfSG für die Ausstellung von COVID-19-Genesenenzertifikaten immunologisch nicht begründbar. Auch hier gilt, wie im vorherigen Abschnitt erläutert, dass der isolierte positive PCR-Befund die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion nicht obligatorisch erlaubt. Die Ausstellung eines Genesenenzertifikats laut § 22a Abs. 2 Nr. 1 und 2 IfSG stützte sich zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit ausschließlich auf einen positiven PCR-Test, welcher mindestens 28 Tage bzw. höchstens 90 Tage zurückliegt [9]. Diese Handhabung

wäre nach den in der 1. und 2. Studie erhaltenen Daten nur bei etwa 76 % der PCR-positiven Probanden medizinisch begründbar. Folglich muss neben der Anpassung der Definitionen für Infektion und Erkrankung auch die Vorgabe für die Ausstellung des Genesenenzertifikats geändert werden.

Zusammenfassend muss die Messung von SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörperspiegeln eine höhere Bedeutung bei der Bewertung einer durchgemachten Infektion und Erkrankung erhalten. Sofern valide Daten zur Immunität vorhanden sind, kann perspektivisch auch eine Aussage zu einem mutmaßlichen Schutz vor Re-Infektion mit derselben Coronavirusvariante geäußert werden. Die Höhe eines solchen Titers steht bei Abfassung dieser Arbeit noch nicht fest.

Seroprävalenzstudien anderer Autoren haben auch gezeigt, dass es deutlich mehr durchgemachte Infektionen aufgrund entsprechend bestimmter Antikörperspiegel innerhalb der Bevölkerung gegeben haben muss, als die isoliert betrachteten PCR-Fallzahlen annehmen lassen. Beispielhaft sei auf die *Lübecker ELISA-Studie* (LübEcker Längsschnittuntersuchung zu Infektionen mit SARS-CoV-2) verwiesen, bei der durch Surveillance einer enggefassten Kohorte Infektionsraten bestimmt wurden [48]. Dabei erlangten die Forschenden aus dem ersten Jahr der ELISA-Kohorte durch Antikörperbestimmungen die Erkenntnis, dass im Mai 2020 im Großraum Lübeck 92 % der Infektionen unentdeckt blieben, im Februar 2021 sank diese Rate auf 29 %. Es gibt also eine nicht unerhebliche Populationsgröße mit durchgemachter Infektion, messbar an dem Vorhandensein von anti-S1-IgG-Antikörperspiegeln. Ein Genesenenzertifikat erhalten Personen mit diesen serologischen Befunden, wie zuvor beschrieben, bislang weiterhin nicht. Demzufolge muss eine serologisch bestätigt durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion als Genesenenachweis gesetzlich anerkannt werden.

In der ersten Welle der Pandemie stellten unter anderem der PCR-Befund des Einzelnen bzw. die regionalen PCR-Fallzahlen die alleinige Grundlage für Entscheidungen einschränkender Maßnahmen dar. Beispielhaft sei auf die Situation in Senioreneinrichtungen verwiesen: Aufgrund der Seroneutralität der Bevölkerung 2020 wurden einschränkende Besuchsregeln festgelegt, da das Virus unerforscht war und schwere Erkrankungsverläufe bis hin zum Tod auslösen konnte. Die im Verlauf

der Pandemie aufrechterhaltene Einschränkung der sozialen Teilhabe für die Bewohner müssen im Kontext der Ergebnisse der 1. und 2. Studie mit dem heutigen Wissen als unverhältnismäßig eingeschätzt werden. Speziell die Auswertung der Daten der 2. Studie zeigt, dass rund 70 % der PCR-positiven Personen neutralisierende Antikörper ausgebildet haben. Rückblickend hätte dieses Ergebnis differenziertere Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen zugelassen. Die Restriktionen führten zu einer gesellschaftlichen Herausforderung. Insbesondere mit Fragen zum Ermessensspielraum während eines Sterbeprozesses in Senioreneinrichtungen wurde die Autorin dieser Arbeit in ihrem beruflichen Kontext mehrfach konfrontiert. Die damaligen wissenschaftlichen Erkenntnisse bzw. politischen Vorgaben erlaubten kein abweichendes Vorgehen in Senioreneinrichtungen. Die Daten dieser Arbeit ermöglichen, pauschales Vorgehen, wie am Beispiel der Senioreneinrichtungen beschrieben, durch differenzierte Handlungsoptionen zu ersetzen.

Die Restriktionen können 2020 noch als notwendig und verhältnismäßig angesehen werden. Mit Zunahme wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Einführung von Impfungen konnte 2021 von einem gewissen Schutz der Bevölkerung ausgegangen werden. Diese Annahme führte zu Erleichterungen und der Rücknahme von Beschränkungen in der Allgemeinbevölkerung. Die restriktiven Maßnahmen in Senioreneinrichtungen dagegen blieben weiterhin bestehen. Durch eine Darstellung und Bewertung serologischer Parameter innerhalb dieser Bevölkerungsgruppe hätte man bewerten können, dass keine grundlegende Seroneutralität mehr besteht und die Einschränkungen hätten folglich angemessener zwischen Lebensqualität im letzten Lebensabschnitt und größtmöglichem Schutz abgewogen werden müssen.

Die Erkenntnis, dass serologische Befunde für eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion nicht immer konkordant mit positiven PCR-Befunden sind, muss konsequenterweise auf die Abwägung von Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen des *Öffentlichen Gesundheitsdienstes* übertragen werden. Vergleichbar mit anderen Infektionskrankheiten ist eine Seropositivität mit einer durchgemachten Infektion gleichzusetzen. Beim Entscheiden über Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen im Einzelfall muss der *Öffentliche Gesundheitsdienst* diese Parameter miteinbeziehen. Die Rechtslage ließ bis zur Aufhebung der pandemischen Notlage eine differenzierte Entscheidung nicht zu.

In der 1. Studie erfolgte auch eine Messung von anti-SARS-CoV-2-IgA, da die relative Bedeutung der verschiedenen Klassen der Immunglobuline zu diesem Zeitpunkt unklar war. Anti-SARS-CoV-2-IgA stellt im Gegensatz zu anti-SARS-CoV-2-IgG keinen verlässlichen Parameter für eine generalisierte Immunantwort dar, weshalb in der 2. Studie auf die Messung verzichtet wurde.

Eine mögliche Ursache dafür, dass nicht alle PCR-positiven Probanden spezifische anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel aufweisen, erklären die Autoren um Cervia damit, dass eine milde Erkrankung vor allem die Schleimhautimmunität stimuliere und anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper nur bei schwereren Krankheitsausprägungen produziert würden [11]. Weitere Gründe für eine Seronegativität bei positivem PCR-Befund könnten immuneinschränkende individuelle Aspekte oder eine niedrige Viruslast sein.

Interessanterweise konnte die Lübecker ELISA-Studie die höchste Rate für eine Seropositivität in Gruppen mit Risikoexposition, z. B. Pflegepersonal, sowie bei Kontaktpersonen von an COVID-19-Erkrankten feststellen. Dagegen spielen der öffentliche Nahverkehr, Kinder in Schulen sowie Tourismus eine untergeordnete Rolle [48]. Dieser Aspekt wiederum in Zusammenschau mit den Daten aus der 1. und 2. Studie unterstützt die Notwendigkeit, dass Maßnahmen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes an wissenschaftliche Evidenz geknüpft werden müssen.

4.2 Antikörperspiegel und Verlauf

In der 1. und 2. Studie wurde die seropositive Kohorte detaillierter betrachtet. Es zeigte sich, dass die Höhe der SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel eine breite interindividuelle Heterogenität aufwies. Es konnte keine signifikante Korrelation mit dem Alter, dem Geschlecht oder mit Vorerkrankungen, weder in der Ausbildung eines Antikörperspiegels (Seropositivität) noch in dessen Höhe, festgestellt werden. Auch ein signifikanter Zusammenhang mit der Krankheitsschwere konnte in der 1. Studie nicht nachgewiesen werden. In der 2. Studie dagegen konnte aufgrund der ergänzenden Bestimmung der neutralisierenden Antikörper ein signifikant positiver Zu-

sammenhang zwischen Ausbildung dieser neutralisierenden Antikörper und Krankheitsschwere nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang wurde unter anderem auch von der Forschungsgruppe um Henss festgestellt [39]. Henss et al. bestimmten die humorale Immunreaktion, inklusive der Neutralisationskapazität, von 143 COVID-19-Probanden. Die Autoren stellten dar, dass die Krankheitsschwere positiv mit der Höhe der spezifischen anti-SARS-CoV-2-IgG- und -IgA-Spiegel sowie der Neutralisationsfähigkeit korrelierte.

Die 1. und 2. Studie wurden als Querschnittsbeobachtung entworfen. Von 83 Probanden (1. Studie) und 54 Probanden (2. Studie) lagen zusätzliche und auswertbare Blutproben als Wertepaare vor. Die 2. Studie, durchgeführt ca. neun Monate nach der 1. Studie, befasste sich auch mit den serologischen Langzeitverläufen. Dabei waren die höchsten Durchschnittswerte der neutralisierenden anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel in den ersten drei Monaten messbar. Des Weiteren fiel die Höhe der neutralisierenden Antikörperspiegel mit zunehmendem Abstand nach positivem PCR-Befund erwartungsgemäß niedriger aus. Im Vergleich zu den ersten drei Monaten zeigten die Antikörperspiegel kontinuierlich abnehmende Werte und halbierten sich nach ca. 300 Tagen. Durch diese Spannweite der Wertepaare lässt sich eine Tendenz der Abnahme der Antikörperspiegel über die Zeit von mindestens zehn Monaten ableiten.

Diese Tendenz wurde auch durch andere Autoren in ihren Studien beobachtet, welche eine Halbwertszeit neutralisierender anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper gegenüber dem viralen S-Protein mit 140 bis 220 Tagen angeben [16, 17, 32, 98]. Ebenfalls sind Daten veröffentlicht, welche zeigen, dass anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper gegenüber dem viralen S-Protein über alle Altersklassen hinweg ca. zehn Monate nachweisbar sind [21]. Daten weiterer Autoren liefern die Erkenntnis, dass nukleokapsid-bindende Antikörper bis zu zehn Monate vor einer erneuten Infektion schützen [50]. Die Autorengruppe um Dan et al. untersuchte 188 Probanden und wies spezifische Antikörper sowie B- und T-Memory-Zellen über acht Monate nach. B- und T-Memory-Zellen wiesen eine Halbwertszeit von drei bis fünf Monaten auf. Sie schlossen daraus, dass ein Schutz vor einer Zweitinfektion in dieser Zeit möglich sei [16]. Bei 228 COVID-19-Genesenen konnte in einer Längsschnittstudie über elf Monate von der Forschungsgruppe um De Giorgi festgestellt werden, dass initial

97 % anti-SARS-CoV-2-IgG positives Plasma aufwiesen, nach elf Monaten bestätigte sich dies bei 91,4 % der Probanden, wobei nur 63 % dieser Probanden neutralisierende Antikörperspiegel zeigten. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich bei den meisten SARS-CoV-2-Infizierten ein immunologisches Gedächtnis ausbilde und dieses bis zu elf Monate messbar sei [17]. Die Autorengruppe um Glück konnte 2021 bei 123 SARS-CoV-2-PCR positiven Probanden aus Gesundheitsberufen bei einer Längsschnittstudie von April 2020 bis Dezember 2020 IgG-Antikörperspiegel 30 Wochen nach Symptombeginn bei 90 % der Probanden messen, IgA- und IgM-Antikörperspiegel nahmen hingegen rapide ab [32]. Die italienische Forschungsgruppe um De Chiara führte immunologische Tests von April 2020 bis August 2021 bei Probanden mit COVID-19-Diagnose durch. Die Besonderheit dieser Kohorte war, dass sie aus Familienclustern, inklusive 351 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 8,6 Jahren, bestand. Die Forschungsgruppe konnte signifikant höhere IgG-Antikörperspiegel bei den Kindern im Vergleich zu den älteren Anverwandten nachweisen. Bis zu zehn Monate nach COVID-19-Diagnose konnten IgG-Antikörperspiegel über alle Altersgruppen hinweg gemessen werden [21]. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel nach einer Infektion mindestens acht Monate nach Diagnosestellung, positivem PCR-Befund oder Symptombeginn nachweisbar sind. Diese Ergebnisse decken sich mit den Studienergebnissen dieser Arbeit.

Dass die Neutralisationsfähigkeit nicht bei allen anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern gegeben ist, wurde von der Forschungsgruppe um Di Giorgi festgestellt. Dies deckt sich mit den Studienergebnissen dieser Arbeit. Daraus lässt sich ableiten, dass die Neutralisationsfähigkeit von anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern nach heutigem Stand der Forschung für aussagekräftige Befunde zu bestimmen ist.

2022 stellten die Autoren um Qi in einem Übersichtsartikel die bis dahin erhaltenen Erkenntnisse bezüglich der humoralen Immunantwort nach SARS-CoV-2-Infektion dar [72]. Sie fassen zusammen, dass eine Serokonversion, messbar an IgM- und IgG-Antikörperspiegeln, überwiegend innerhalb von zwei Wochen nach der Infektion stattfand. Hohe IgG-Antikörperspiegel wurden häufiger bei schweren Krankheitsverläufen gemessen, korrelierten aber nicht mit einem besseren Outcome. Neutralisierende anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper erreichten ihre Höchstwerte in-

nerhalb der ersten drei bis vier Wochen nach Infektion und nahmen dann kontinuierlich ab. Diese Aussagen decken sich im Prinzip – ausgenommen die Zeitangabe zu den Höchstwerten – mit den Daten der 1. und 2. Studie.

Khoury et al. unterscheiden sich u. a. von den im vorausgegangenen Abschnitt erwähnten Autorengruppen dahingehend, dass sie eine Abnahme der neutralisierenden IgG-Antikörperspiegel im Sinne eines verminderten Schutzes deuten. Nach ihrer Bewertung kann eine Abnahme der neutralisierenden Antikörperspiegel zu einem erhöhten Risiko für eine Re-Infektion oder für eine Infektion mit einer anderen Virusvariante führen [47]. Es besteht zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit kein wissenschaftlicher Konsens über einen Antikörperspiegel-Grenzwert, der eine valide Aussage in Bezug auf Immunität zulässt. Einige Forschende stellten jedoch Thesen im Rahmen von Impfstoffwirksamkeiten auf, so z. B. das britische Forscherteam um Feng oder der Lübecker Labormediziner Bobrowski. Die Autorengruppe um Feng analysierte Daten aus der Zulassungsstudie des COVID-19-Impfstoffes Vaxzevria®, um einen vor symptomatischer Infektion schützenden Antikörperspiegel zu definieren. Sie stellten fest, dass höhere Spiegel der immunologischen Parameter zu einem reduzierten Risiko einer symptomatischen Infektion führten. Ein 80 %iger Schutz vor symptomatischer Infektion gegen die SARS-CoV-2-Variante Alpha korrelierte mit 264 BAU/ml des anti-spike-IgG-Antikörpers. Sie gaben die großen Konfidenzintervalle zu bedenken und legten sich letztlich nicht auf einen individuellen Grenzwert für die klinische Praxis fest [2, 28, 58, 86]. Der Lübecker Labormediziner Bobrowski dagegen proklamierte 2022, dass geimpfte Personen mit einem Wert unter 21,8 BAU/ml keinen ausreichenden Immunschutz aufweisen würden, ab einem Wert von 44 BAU/ml sei mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Immunschutz auszugehen. Bei einem Wert von über 1000 BAU/ml sei ein vollständiger Immunschutz anzunehmen [90]. Die Autorengruppe um Khoury publizierte im Mai 2021 Daten, welche einen Zusammenhang zwischen neutralisierenden Antikörperspiegeln und einem Immunschutz untersuchten. Sie konnten aufzeigen, dass neutralisierende Antikörperspiegel eine hohe Vorhersagekraft für einen Immunschutz aufweisen [47]. Gilbert et al. fanden im August 2021 ebenfalls heraus, dass neutralisierende Antikörper negativ mit dem Risiko einer COVID-19-Erkrankung korrelierten [31].

Thesen zur Feststellung einer Immunität wurden, wenn auch nicht in der nötigen Detailtiefe, im IfSG vom 16. September 2022 in § 22a Abs. 1 berücksichtigt [9]. Von einem vollständigen Impfschutz wird gesetzlich bei drei Einzelimpfungen ausgegangen. Allerdings wird seit dem 01. Oktober 2022 ebenfalls von einem vollständigen Impfschutz ausgegangen, wenn zwei Einzelimpfungen bestehen und ein positiver Antikörpertestnachweis vorgelegt werden kann, der sich auf eine Zeit vor dem Erhalt der ersten Impfung bezieht. Das aktualisierte IfSG bemächtigt vorausschauend in § 22a Abs. 4 die Bundesregierung nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung abweichende Anforderungen an einen Impf-, einen Genesenen- und einen Testnachweis zu regeln. Beispielhaft ist hinsichtlich des Genesenenachweises in § 22a Abs. 4 die Formulierung unter Nr. 2 a) „Nachweismöglichkeiten, mit denen eine vorherige Infektion nachgewiesen werden kann“, zu nennen [9]. Jedoch gibt es keine Aussage hinsichtlich der anzuwendenden Methodik bzw. zu Grenzwerten.

Die Erkenntnisse aus den in dieser Arbeit erhobenen Studienergebnissen in Zusammenschau mit den Erkenntnissen anderer Autoren führt zu der Evidenz, Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen des *Öffentlichen Gesundheitsdienstes* differenzierter einzusetzen. War eine Kohorte acht bis elf Monate einer niedrigen Viruslast ausgesetzt, ist anzunehmen, dass aufgrund niedriger anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel nur noch eine geringe Kohortenimmunität vorliegt. Geht man von Höchstwerten der Antikörperspiegel nach SARS-CoV-2-Infektion in einem Zeitraum zwischen drei Wochen und drei Monaten aus⁶, ist während dieser Zeit eine Reduzierung von Maßnahmen für diese Kohorte gegeben. Von einer dauerhaften Immunität nach SARS-CoV-2-Infektion ist nach aktueller Datenlage nicht auszugehen. Studien zu Impfstoffwirksamkeiten könnten die Frage nach einem langfristigen Immunschutz neu bewerten.

Inwiefern auf Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den *Öffentlichen Gesundheitsdienst* getroffene Schutzmaßnahmen eine gesellschaftliche Akzeptanz finden, ist nicht Teil der Fragestellung dieser Arbeit.

⁶ Verweis auf die Autorengruppe um Qi bzw. die 2. Studie dieser Arbeit [72, 88].

4.3 Interferon-gamma und T-Zell-Reaktion

In der 2. Studie (Januar 2021) wurde IFN- γ gemessen, um Ausbildung und Ausprägung einer T-Zell-Reaktion beurteilen zu können. Die Ergebnisse zeigten, dass die IFN- γ -Konzentrationen ein ähnliches Bild wie die Antikörperspiegel aufweisen: Mit zunehmendem Abstand zum positiven PCR-Befund fielen die Konzentrationen analog zu den neutralisierenden anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegeln geringer aus. Ergänzend wurden die anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel auch in Relation zu den IFN- γ -Konzentrationen dargestellt. Die IFN- γ -Konzentrationen zeigten eine breite interindividuelle Heterogenität, korrelierten aber positiv signifikant mit der Höhe der anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel. Überraschenderweise gab es jedoch Wertepaare mit einem niedrigen Antikörperspiegel, aber dennoch sehr hoher IFN- γ -Konzentration und umgekehrt. Dies deutet auf individuell unterschiedliche Aktivierungsmechanismen des humoralen und zellulären Immunsystems hin. Ein Grenzwert mit valider Aussagekraft bezüglich einer Schutzfunktion gegenüber einer COVID-19-Erkrankung liegt für IFN- γ wie bei den anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegeln nicht vor.

Die zelluläre Immunreaktion wurde über den Summenparameter IFN- γ nach spezifischer Stimulation von Zellen des peripheren Blutes abgeleitet. Eine Tiefenanalytik zur zellulären Herkunft und Spezifität der IFN- γ -produzierenden Zellen (z. B. T-Zellen, NK-Zellen u. a.) wurde nicht durchgeführt und war zur Beantwortung der Fragestellung nicht relevant.

Das Vorhandensein einer spezifischen T-Zell-Antwort nach SARS-CoV-2-Infektion beschrieb die Autorengruppe um Murugesan [62]. In ihrer Studie wurden IFN- γ -Werte von Tag 45 bis 137 nach positivem PCR-Befund von 82 Genesenen mit 48 nicht infizierten Probanden verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass Blutproben von Genesenen, die mit einem Pool an Peptiden, bestehend aus S1-, Nukleokapsid- und Membranproteinen, stimuliert wurden, signifikant höhere IFN- γ -Werte aufzeigten als stimulierte Blutproben von nicht infizierten Probanden. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein IGRA bei SARS-CoV-2-Infektion zur Bestimmung einer zellulären Immunität für die Bewältigung der COVID-19-Pandemie hilf-

reich sei. Im Rahmen von Corona-Impfstudien wurde ebenfalls IFN- γ als Summenparameter für eine T-Zell-Reaktivität bestimmt und entsprechend hinsichtlich eines Schutzes bewertet [61].

Die Autorengruppe um Dan et al. und die Daten der 2. Studie lassen eine Ableitung bezüglich der Ausbildung eines immunologischen Langzeitgedächtnisses nicht sicher zu [16]. Der *Öffentliche Gesundheitsdienst* muss aktuell von einem fehlenden immunologischen Langzeitgedächtnis ausgehen und dies in die Überlegungen zu Schutzmaßnahmen einbeziehen.

4.4 Zusammenfassung der Diskussionspunkte

Die beschriebenen Erkenntnisse zur Immunreaktion bei COVID-19-Fällen ermöglichen eine differenziertere Risikoanalyse des *Öffentlichen Gesundheitsdienstes* zur Bewertung von Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen. Ein positiver PCR-Befund beweist nicht uneindeutig eine durchgemachte Infektion mit entsprechender Immunreaktion. Die Erhebung zusätzlicher immunologischer Parameter, wie die Spiegel neutralisierender anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und IFN- γ , erhöht eindeutig die Aussagekraft bezüglich einer durchgemachten Infektion.

Ein evidenzbasierter Umgang mit einer SARS-CoV-2-Infektion im Hinblick auf eine gleichwertige Behandlung mit anderen Infektionserregern besteht zur Zeit der Abfassung dieser Arbeit noch nicht. Bei anderen Infektionskrankheiten erfolgt die Bewertung des individuellen Risikos und des Immunschutzes ärztlicherseits unter Einbezug von Antikörperbestimmungen (z. B. Röteln in der Schwangerschaft und Masern). Die Bewertung und behördlichen Befugnisse zur Anordnung von Maßnahmen bei Infektionskrankheiten mit einer Gefahr für die Allgemeinheit liegt im Ermessen der Amtsärzte, die sich an evidenzbasierter Fachliteratur, inklusive der Empfehlungen des RKI, orientieren. Entscheidungen über behördliche Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen müssen auf Grundlage der hier dargelegten Studienergebnisse und deren Bewertung in die Verantwortung der Fachärzte für Öffentliches Gesundheitswesen gelegt werden.

5 Limitationen

In der 1. Studie wurden auf Basis der im Gesundheitsamt Lübeck vorliegenden Daten die Personen telefonisch kontaktiert, um ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie zu erfragen. In der 2. Studie erfolgte der Kontakt per E-Mail. Möglicherweise haben sich tendenziell jüngere und/oder technikaffine Personen zurückgemeldet. Diese potenzielle Verzerrung verändert aber an der Gesamtaussage der Studien nichts.

Die Falldefinition für eine COVID-19-Erkrankung basierte und basiert weiterhin ausschließlich auf einem positiven SARS-CoV-2-PCR-Befund aus einem Nasen-Rachenabstrich. Die klinische Symptomatik war in der 1. und 2. Studie kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen war ein positiver PCR-Befund als Kriterium für eine COVID-19-Erkrankung jedoch Standard, um Fragestellungen zu immunologischen Reaktionen zu bearbeiten.

Zum Zeitpunkt der 1. Studie 2020 war noch kein kommerzielles Testverfahren zur Bestimmung der Neutralisationsfähigkeit von SARS-CoV-2-Antikörpern verfügbar. Es ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der gemessenen IgG-Antikörper neutralisierend waren. In der 2. Studie wurden neutralisierende anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper bestimmt.

Die zelluläre Immunreaktion wurde über den Summenparameter der IFN- γ -Sekretion nach antigen-spezifischer Stimulation von Zellen des peripheren Blutes abgeleitet. Eine Tiefenanalytik zur zellulären Herkunft war für die Zwecke der 2. Studie nicht notwendig. Auch im Rahmen von Corona-Impfstudien wurde IFN- γ als Summenparameter für eine T-Zell-Reaktivität bestimmt und entsprechend hinsichtlich eines Schutzes bewertet [61].

Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten beziehen sich ausschließlich auf den Wildtyp (Wuhan-Stamm) des SARS-CoV-2, da zu den Messzeitpunkten im April 2020 und Januar 2021 in Lübeck keine anderen Varianten nachgewiesen wurden. Varianten des SARS-CoV-2, wie die später detektierten Alpha, Beta, Delta, Omikron und andere Formen, könnten sich in der Ausbildung und im Verlauf der Immunantwort unterscheiden. Des Weiteren beziehen sich die Daten der 1. und 2. Studie auf eine

natürliche Infektion. Aussagen über die Ausbildung einer Immunantwort nach einer Impfung bei Bewohnern sowie Mitarbeitenden in Senioreneinrichtungen in Lübeck wurden in einer nachfolgenden Studie erforscht, sind aber nicht Gegenstand dieser Arbeit [89].

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der Corona-Pandemie wurden umfassende Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen mit zunächst wenig belastbarer medizinischer Evidenz durch die Gesundheitsämter verfügt. Inwieweit Erkenntnisse zur Immunreaktion in der Gruppe der COVID-19-Fälle in Lübeck für differenzierte Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen genutzt werden können, war unbekannt. Zur Beantwortung dieser Problemfrage wurden 2 Studien bei SARS-CoV-2-PCR positiven Probanden mit dem Ziel durchgeführt, Schlussfolgerungen für den *Öffentlichen Gesundheitsdienst* zu ziehen.

Die Studienergebnisse zeigten, dass nicht alle SARS-CoV-2-PCR positiven Probanden eine Seropositivität und damit eine Immunreaktion aufwiesen. Die hohe Sensitivität der PCR-Untersuchung, welche lediglich Virusbestandteile und keine Replikationsfähigkeit nachweist, führt zu einer Überrepräsentation von SARS-CoV-2-Infizierten. Dies bedeutet, dass der positive PCR-Befund nicht als alleiniges Nachweiskriterium einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. einer COVID-19-Erkrankung ausreicht. Die Diagnosestellung muss neben dem PCR-Befund auch auf klinischer Symptomatik und immunologischer Nachweise basieren. Im Umkehrschluss ist bei seropositiven Personen auch ohne positiven PCR-Befund von einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion auszugehen.

Des Weiteren zeigten die Studienergebnisse, dass Seropositivität und T-Zell-Reaktion bis zu zehn Monate, allerdings mit abnehmender Tendenz, messbar waren.

Zusammenfassend muss der *Öffentliche Gesundheitsdienst* unter Einbezug dieser Studienergebnisse differenzierte Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen für SARS-CoV-2-PCR positive Personen und deren Kontaktpersonen ableiten. Einschränkung ist zu erwähnen, dass bis zur Festlegung valider Grenzwerte der humoralen und zellulären Immunreaktion Aussagen zur individuellen Immunität nicht möglich sind. Zudem sind weiterführende Forschungen zur individuellen Immunität sowie zur Übertragungswahrscheinlichkeit für die differenzierte Abwägung von Isolierungs- und Absonderungsmaßnahmen interessant.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S: The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis. <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-17> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 2 Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M-L, Jerome KR, Bloom JD, Greninger AL: Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *Journal of clinical microbiology* 11, e02107-20 (2020). 10.1128/JCM.02107-20.
- 3 Akoglu H: User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine* 3, 91–93 (2018). 10.1016/j.tjem.2018.08.001.
- 4 Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J, Spicer K, Bardossy AC, Oakley LP, Tanwar S, Dyal JW, Harney J, Chisty Z, Bell JM, Methner M, Paul P, Carlson CM, McLaughlin HP, Thornburg N, Tong S, Tamin A, Tao Y, Uehara A, Harcourt J, Clark S, Brostrom-Smith C, Page LC, Kay M, Lewis J, Montgomery P, Stone ND, Clark TA, Honein MA, Duchin JS, Jernigan JA: Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *The New England journal of medicine* 22, 2081–2090 (2020). 10.1056/NEJMoa2008457.
- 5 Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, Liu X, Wei L, Truelove SA, Zhang T, Gao W, Cheng C, Tang X, Wu X, Wu Y, Sun B, Huang S, Sun Y, Zhang J, Ma T, Lessler J, Feng T: Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 8, 911–919 (2020). 10.1016/s1473-3099(20)30287-5.
- 6 Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, Böhm S, Woudenberg T, Ackermann N, Konrad R, Eberle U, Treis B, Dangel A, Bengs K, Fingerle V, Berger A, Hörmansdorfer S, Ippisch S, Wicklein B, Grahl A, Pörtner K, Müller N, Zeitlmann N, Boender TS, Cai W, Reich A, an der Heiden M, Rexroth U, Hamouda O, Schneider J, Veith T, Mühlemann B, Wölfel R, Antwerpen M, Walter M, Protzer U, Liebl B, Haas W, Sing A, Drosten C, Zapf A: Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases* 8, 920–928 (2020). 10.1016/S1473-3099(20)30314-5.
- 7 Branswell H: WHO calls for emergency meeting on new virus in China, as cases spread to health care workers. <https://www.statnews.com/2020/01/20/who-calls-for-emergency-meeting-on-new-virus-in-china-as-cases-spread-to-health-care-workers/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 8 Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N: Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 9, e1003346 (2020). 10.1371/journal.pmed.1003346.
- 9 Bundesministerium der Justiz: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 10 Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P: Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 4, 223–234 (2020). 10.1101/2020.05.10.20097543.

- 11 Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, Raeber ME, Adamo S, Weigang S, Emmenegger M, Hasler S, Bosshard PP, de Cecco E, Bächli E, Rudiger A, Stüssi-Helbling M, Huber LC, Zinkernagel AS, Schaer DJ, Aguzzi A, Kochs G, Held U, Probst-Müller E, Rampini SK, Boyman O: Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2, 545-557 (2021). 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
- 12 Chan JF-W Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC-Y, Poon RW-S, Tsoi H-W, Lo SK-F, Chan K-H, Poon VK-M, Chan W-M, Ip JD, Cai J-P, Cheng VC-C, Chen H, Hui CK-M Yuen K-Y: A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 10223, 514–523 (2020). 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- 13 Chen Z, John Wherry E: T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology* 9, 529–536 (2020). 10.1038/s41577-020-0402-6.
- 14 Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette J-L, Ellis, J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C: Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* 3 (2020). 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- 15 Cortese M, Lee J-Y, Cerikan B, Neufeldt CJ, Oorschot VMJ, Köhrer S, Hennies J, Schieber NL, Ronchi P, Mizzon G, Romero-Brey I, Santarella-Mellwig R, Schorb M, Boermel M, Mocaer K, Beckwith MS, Templin M, Gross V, Pape C, Tischer C, Frankish J, Horvat NK, Laketa V, Stanifer M, Boulant S, Ruggieri A, Chatel-Chaix L, Schwab Y, Bartenschlager R: Integrative Imaging Reveals SARS-CoV-2-Induced Reshaping of Subcellular Morphologies. *Cell host & microbe* 6, 853-866 (2020). 10.1016/j.chom.2020.11.003.
- 16 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Sapphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S: Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *New York Science Journal*, 6529 (2021). 10.1126/science.abf4063.
- 17 de Giorgi V West KA, Henning AN, Chen LN, Holbrook MR, Gross R, Liang J, Postnikova E, Trenbeath J, Pogue S, Scinto T, Alter HJ, Cantilena CC: Naturally Acquired SARS-CoV-2 Immunity Persists for Up to 11 Months Following Infection. *The Journal of infectious diseases* 8, 1294–1304 (2021). 10.1093/infdis/jiab295.
- 18 de Maria A, Varese P, Dentone C, Barisione E, Bassetti M: High prevalence of olfactory and taste disorder during SARS-CoV-2 infection in outpatients. *Journal of medical virology* 11, 2310–2311 (2020). 10.1002/jmv.25995.
- 19 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Guidelines for Safeguarding Good Research Practice. Code of Conduct (2022). 10.5281/zenodo.6472827.
- 20 Deutsches Ärzteblatt: WHO bezeichnet Ausbruch des neuen Coronavirus nun als Pandemie. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111000/WHO-bezeichnet-Ausbruch-des-neuen-Coronavirus-nun-als-Pandemie> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 21 Di Chiara C, Cantarutti A, Costenaro P, Donà D, Bonfante F, Cosma C, Ferrarese M, Cozzani S, Petrara MR, Carmona F, Liberati C, Palma P, Di Salvo G, de Rossi A Plebani M, Padoan A, Giaquinto C: Long-term Immune Response to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults After Mild Infection. *JAMA Network* 7, e2221616 (2022). 10.1001/jamanetworkopen.2022.21616.
- 22 DIVI-Intensivregister: DIVI-Intensivregister. <https://www.intensivregister.de/#!/index> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).

- 23 Dogan M, Kozhaya L, Placek L, Gunter C, Yigit M, Hardy R, Plassmeyer M, Coatney P, Lillard K, Bukhari Z, Kleinberg M, Hayes C, Arditi M, Klapper E, Merin N, Liang BT-T, Gupta R, Alpan O, Unutmaz D: SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal the wide range of the humoral immune response to virus. *Communications biology* 1, 129 (2021). 10.1038/s42003-021-01649-6.
- 24 Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S: Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-67> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 25 Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG: Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG). https://www.coronavirus-diagnostik.de/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_D_DE_A.pdf (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 26 Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG: Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-ELISA (IgG). https://www.coronavirus-diagnostik.de/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_D_DE_E.pdf (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 27 Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG: SARS-CoV-2-Neutralisationstestim ELISA-Format. https://www.coronavirus-diagnostik.de/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_I_DE_C.pdf (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 28 Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, Dold C, Fuskova M, Gilbert SC, Hirsch I, Humphries HE, Jepson B, Kelly EJ, Plested E, Shoemaker K, Thomas KM, Veke-mans J, Villafana TL, Lambe T, Pollard AJ, Voysey M: Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* 11, 2032–2040 (2021). 10.1038/s41591-021-01540-1.
- 29 Ghebreyesus TA: WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 30 Ghebreyesus TA: WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 31 Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser D, Deng W, Zhou H, Houchens CR, Martins K, Jayashankar L, Castellino F, Flach B, Lin BC, O'Connell S, McDanal C, Eaton A, Sarzotti-Kelsoe M, Lu Y, Yu C, Borate B, van der Laan LWP, Hejazi N, Huynh C, Miller J, El Sahly HM, Baden LR, Baron M, de La Cruz Luis Gay C, Kalams S, Kelley CF, Kutner M, Andrasik MP, Kublin JG, Corey L, Neuzil KM, Carpp LN, Pajon R, Follmann D, Donis RO, Koup RA: Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *medRxiv* (2021). 10.1101/2021.08.09.21261290.
- 32 Glück V, Grobecker S, Tydykov L, Salzberger B, Glück T, Weidlich T, Bertok M, Gottwald C, Wenzel JJ, Gessner A, Schmidt B, Peterhoff D: SARS-CoV-2-directed antibodies persist for more than six months in a cohort with mild to moderate COVID-19. *Infection* 4, 739–746 (2021). 10.1007/s15010-021-01598-6.
- 33 Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy DV, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J: The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology* 4, 536–544 (2020). 10.1038/s41564-020-0695-z.
- 34 Hallek M, Adorjan K, Behrends U, Ertl G, Suttrop N, Lehmann C: Post-COVID Syndrome. *Deutsches Arzteblatt* 4, 48–55 (2023). 10.3238/arztebl.m2022.0409.
- 35 Hansestadt Lübeck: Statistik. <https://www.luebeck.de/de/rathaus/verwaltung/statistik/index.html> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).

- 36 Hansestadt Lübeck, Gesundheitsamt Lübeck: Coronavirus-Statistik. <https://www.luebeck.de/de/rathaus/verwaltung/gesundheitsamt/infektionsschutz/covid19-statistik.html> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 37 Hansestadt Lübeck, Gesundheitsamt Lübeck: Corona Hotline. <https://www.luebeck.de/de/rathaus/verwaltung/gesundheitsamt/infektionsschutz/corona-hotline.html> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 38 He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau, Yiu C, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine* 5, 672–675 (2020). 10.1038/s41591-020-0869-5.
- 39 Henss L, Scholz T, von Rhein C, Wieters I, Borgans F, Eberhardt FJ, Zacharowski K, Ciesek S, Rohde G, Vehreschild M, Stephan C, Wolf T, Hofmann-Winkler H, Scheiblaue H, Schnierle BS: Analysis of Humoral Immune Responses in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of infectious diseases* 1, 56–61 (2021). 10.1093/infdis/jiaa680.
- 40 Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, GeurtsvanKessel C, Giménez-Arnau AM, Joly P, Vestergaard C, Sticherling M, Schmidt E: SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany. *Emerging infectious diseases* 8, 1935–1937 (2020). 10.3201/eid2608.201235.
- 41 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2, 271-280 (2020). 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 42 Holmes EC: Initial genome release of novel coronavirus 2020. <http://virological.org/t/initial-genome-release-of-novel-coronavirus/319> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 43 Internal Response Team at the European Centre: Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 44 Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, Riegodedios AJ, Luse T, von Thun AM, McGinnis MB, Olson N, Houskamp D, Fenequito R, Burgess TH, Armstrong AW, DeLong G, Hawkins RJ, Gillingham BL: An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *The New England journal of medicine* 25, 2417–2426 (2020). 10.1056/NEJMoa2019375.
- 45 Kellam P, Barclay W.: The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology* 8, 791–797 (2020). 10.1099/jgv.0.001439.
- 46 Keller S: Entwicklung der Einwohnerzahl in Lübeck (kreisfreie Stadt) von 1995 bis 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/374950/umfrage/entwicklung-der-gesamtbevoelkerung-in-luebeck/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 47 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP: Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* 7, 1205–1211 (2021). 10.1038/s41591-021-01377-8.
- 48 Klein C, Borsche M, Balck A, Föh B, Rahmöller J, Peters E, Knickmann J, Lane M, Vollstedt E-J, Elsner SA, Käding N, Hauswaldt S, Lange T, Hundt JE, Lehrian S, Giese J, Mischnik A., Niemann S, Maurer F, Homolka S, Paulowski L, Kramer J, Twesten C, Sina C, Gillessen-Kaesbach G, Busch H, Ehlers M, Taube S, Rupp J, Katalinic A: One-year surveillance of SARS-CoV-2 transmission of the ELISA cohort: A model for population-based monitoring of infection risk. *Science advances* 15, eabm5016 (2022). 10.1126/sciadv.abm5016.

- 49 Kreer C, Zehner M, Weber T, Ercanoglu MS, Gieselmann L, Rohde C, Halwe S, Korenkov M, Schommers P, Vanshylla K, Di Cristanziano V, Janicki H, Brinker R, Ashurov A, Krähling V, Kupke A, Cohen-Dvashi H, Koch M, Eckert JM, Lederer S, Pfeifer N, Wolf T, Vehreschild MJGT, Wendtner C, Diskin R, Gruell H, Becker S, Klein F: Longitudinal Isolation of Potent Near-Germline SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies from COVID-19 Patients. *Cell* 4, 843-854 (2020). 10.1016/j.cell.2020.06.044.
- 50 Krutikov M, Palmer T, Tut G, Fuller C, Shrotri M, Williams H, Davies D, Irwin-Singer A, Robson J, Hayward A, Moss P, Copas A, Shallcross L: Incidence of SARS-CoV-2 infection according to baseline antibody status in staff and residents of 100 long-term care facilities (VIVALDI): a prospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity* 6, e362-e370 (2021). 10.1016/S2666-7568(21)00093-3.
- 51 Kupferschmidt K: Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all? <https://www.science.org/content/article/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 52 Leitmeyer K, Zambon M, Drosten C, Koopmanns M, Poon LLM, Gao G, Nahapetyan K, Inbanathan F, Pereyaslov D, Uhlenhaut C, Grabovac V, Vandemaele K, Samaan M, Fuster C, Zhang W, Stevens L, Oxenford C, Cognat S, Kojima K, Dolea C, Brown C, Barnadas C, Van Kerkhove M, Carter L, Perkins MD, von Eije K: Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 53 Letizia AG, Ramos I, Obla A, Goforth C, Weir DL, Ge Y, Bamman MM, Dutta J, Ellis E, Estrella L, George M-C, Gonzalez-Reiche AS, Graham WD, van de Guchte A, Gutierrez R, Jones F, Kalomoiri A, Lizewski R, Lizewski S, Marayag J, Marjanovic N, Millar EV, Nair VD, Nudelman G, Nunez E, Pike BL, Porter C, Regeimbal J, Rirak S, Santa Ana E, Sealfon RSG, Sebra R, Simons MP, Soares-Schanoski A, Sugiharto V, Termini M, Vangeti S, Williams C, Troyanskaya OG, van Bakel H, Sealfon SC: SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine. *The New England journal of medicine* 25, 2407–2416 (2020). 10.1056/NEJMoa2029717.
- 54 Li J, Wang J, Kang AS, Sacitharan PK: Mapping the T cell response to COVID-19. *Signal transduction and targeted therapy* 1, 112 (2020). 10.1038/s41392-020-00228-1.
- 55 Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, Liao P, Qiu J-F, Lin Y, Cai X-F, Wang D-Q, Hu Y, Ren J-H, Tang N, Xu Y-Y, Yu L-H, Mo Z, Gong F, Zhang X-L, Tian W-G, Hu L, Zhang X-X, Xiang J-L, Du H-X, Liu H-W, Lang C-H, Luo X-H, Wu S-B, Cui X-P, Zhou Z, Zhu M-M, Wang J, Xue C-J, Li X-F, Wang L, Li Z-J, Wang K, Niu C-C, Yang Q-J, Tang X-J, Zhang Y, Liu X-M, Li J-J, Zhang D-C, Zhang F, Liu P, Yuan J, Li Q, Hu J-L, Chen J, Huang A-L: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine* 6, 845–848 (2020). 10.1038/s41591-020-0897-1.
- 56 Lübecker Nachrichten: Behörden bestätigen ersten Coronavirus-Fall in Lübeck. <https://www.ln-online.de/Lokales/Luebeck/Behoerden-bestaetigen-ersten-Coronavirus-Fall-in-Luebeck> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 57 Lübecker Nachrichten: Kampf gegen Corona: Lübecks Gesundheitsamt. <https://www.ln-online.de/Mehr/Bilder/Bilder-des-Tages/2020/4/Kampf-gegen-Corona-Luebecks-Gesundheitsamt> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 58 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, Marsden BD, Cox S, James T, Warren F, Peck LJ, Ritter TG, de Toledo Z, Warren L, Axten D, Cornell RJ, Jones EY, Stuart DI, Screatton G, Ebner D, Hoosdally S, Chand M, Crook DW, O'Donnell A-M, Conlon CP, Pouwels KB, Walker AS, Peto TEA, Hopkins S, Walker TM, Jeffery K, Eyre DW: Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *The New England journal of medicine* 6, 533–540 (2021). 10.1056/NEJMoa2034545.
- 59 Mittler D: Erster Coronavirus-Fall in Deutschland bestätigt. <https://www.sueddeutsche.de/bayern/coronavirus-deutschland-landsberg-starnberg-1.4774589> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).

- 60 Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, Pandey A, Shoukat A, Singer BH, Galvani AP: The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 30, 17513–17515 (2020). 10.1073/pnas.2008373117.
- 61 Moss P: The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature immunology* 2, 186–193 (2022). 10.1038/s41590-021-01122-w.
- 62 Murugesan K, Jagannathan P, Pham TD, Pandey S, Bonilla HF, Jacobson K, Parsonnet J, Andrews JR, Weiskopf D, Sette A, Pinsky BA, Singh U, Banaei N: Interferon- γ Release Assay for Accurate Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 T-Cell Response. *Clinical Infectious Diseases* 9, e3130-e3132 (2021). 10.1093/cid/ciaa1537.
- 63 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC): COVID-19 standards and research reagents. https://www.nibsc.org/science_and_research/idd/cfar/covid-19_reagents.aspx (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 64 Neubert K: Erster Test für das neuartige Coronavirus in China ist entwickelt. <https://idw-online.de/de/news730025> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 65 Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Descamps D, Houhou-Fidouh N, Reusken CBEM, Bosch B-J, Drosten C, Koopmans MPG, Haagmans BL: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerging infectious diseases* 7, 1478–1488 (2020). 10.3201/eid2607.200841.
- 66 Onder G, Rezza G, Brusaferro S: Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association* 18, 1775–1776 (2020). 10.1001/jama.2020.4683.
- 67 Oran DP, Topol E. J.: Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of internal medicine* 5, 362–367 (2020). 10.7326/M20-3012.
- 68 Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R: Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 496–504 (2020). 10.1016/j.ijid.2020.07.076.
- 69 Peeling RW, Wedderburn CJ, Garcia PJ, Boeras D, Fongwen N, Nkengasong J, Sall A, Tannuri A, Heymann DL: Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *The Lancet Infectious Diseases* 9, e245-e249 (2020). 10.1016/S1473-3099(20)30517-X.
- 70 Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, Silacci-Fregni C, Pinto D, Rosen LE, Bowen JE, Acton OJ, Jaconi S, Guarino B, Minola A, Zatta F, Sprugasci N, Bassi J, Peter A, de Marco A, Nix JC, Mele F, Jovic S, Rodriguez BF, Gupta SV, Jin F, Piumatti G, Lo Presti G, Pellanda AF, Biggiogero M, Tarkowski M, Pizzuto MS, Cameroni E, Havenar-Daughton C, Smithy M, Hong D, Lepori V, Albanese E, Ceschi A, Bernasconi E, Elzi L, Ferrari P, Garzoni C, Riva A, Snell G, Sallusto F, Fink K, Virgin HW, Lanzavecchia A, Corti D VD: Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell* 4, 1024-1042 (2020). 10.1016/j.cell.2020.09.037.
- 71 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez MG, Moreira ED, Zerbini Cr, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 27, 2603–2615 (2020). 10.1056/NEJMoa2034577.
- 72 Qi H, Liu B, Wang X, Zhang L: The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection. *Nature immunology* 7, 1008–1020 (2022). 10.1038/s41590-022-01248-5.

- 73 Qian H, Miao T, Liu L, Zheng X, Luo D, Li Y: Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air* 3, 639–645 (2020). 10.1101/2020.04.04.20053058.
- 74 Riou J, Althaus C. L.: Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* 4, 2000058 (2020). 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.
- 75 Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, Agudelo M, Barnes CO, Gazumyan A, Finkin S, Hägglöf T, Oliveira TY, Viant C, Hurley A, Hoffmann H-H, Millard KG, Kost RG, Cipolla M, Gordon K, Bianchini F, Chen ST, Ramos V, Patel R, Dizon J, Shimeliovich I, Mendoza P, Hartweg H, Nogueira L, Pack M, Horowitz J, Schmidt F, Weisblum Y, Michailidis E, Ashbrook AW, Waltari E, Pak JE, Huey-Tubman KE, Koranda N, Hoffman PR, West AP, Rice CM, Hatzioannou T, Bjorkman PJ, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC: Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 7821, 437–442 (2020). 10.1038/s41586-020-2456-9.
- 76 Robert Koch Institut: Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E7C68C88D0A55A25F686870DFA2FE2F9.internet061?nn=2386228#doc13776792bodyText10 (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 77 Robert Koch Institut: Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E05F5E7B1EAE8FB85FE19B908959C22B.internet111?nn=13490888#doc13776792bodyText8 (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 78 Robert Koch Institut: Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.pdf?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 79 Robert Koch Institut: Juli 2020: Archiv der Situationsberichte des Robert Koch-Instituts zu COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Archiv_Juli.html?nn=13490888 (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 80 Robert Koch Institut: Kontaktpersonen-Nachverfolgung (KP-N) bei SARS-CoV-2-Infektionen, Stand 14.1.2022, außer Kraft seit 2.5.2022. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html;jsessionid=8FA8F9E2F5E9226710C81137F1A60A65.internet092?nn=2386228 (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 81 Robert Koch Institut: STAKOB: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 82 Robert Koch Institut: SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=671C554017B64B57DAFCB83818636F81.internet102?nn=13490888#doc14716546bodyText11 (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 83 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 10, 970–971 (2020). 10.1056/NEJMc2001468.
- 84 Rötzer F: WHO ruft international Notlage aus. <https://www.telepolis.de/features/WHO-ruft-international-Notlage-aus-4650512.html> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 85 Rudnicka J: Bevölkerungsdichte in Schleswig-Holstein von 1995 bis 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/274545/umfrage/bevoelkerungsdichte-in-schleswig-holstein/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).

- 86 Salzberger B, Watzl C, Schulze zur Wiesch J: Immunkorrelat für Schutz vor symptomatischem COVID-19 nach Vaxzevria-Impfung. <https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/research-in-context/details/news/immunkorrelat-fuer-schutz-vor-symptomatischem-covid-19-nach-vaxzevria-impfung/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 87 Schiffner J: Infektiologische Ermittlungen des Lübecker Gesundheitsamtes.
- 88 Schiffner J, Backhaus I, Rimmele J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, Zapf D, Solbach W, Mischnik A: Long-Term Course of Humoral and Cellular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in public health*, 732787 (2021). 10.3389/fpubh.2021.732787.
- 89 Schiffner J, Eisemann N, Baltus H, Jensen S, Wunderlich K, Schuesseler S, Eicker C, Tee-gen B, Boniakowsky D, Solbach W, Mischnik A: Dynamics of immunity over time: decline of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies and T-cell responses after mRNA vaccination in residents and health care workers in nursing homes and homes with assisted living support. *GMS infectious diseases, Doc02* (2023). 10.3205/id000082.
- 90 Schneider P: Habe ich genügend Antikörper? Ärzte-Chef sagt, welcher Wert Sie vor Covid schützt. https://www.focus.de/gesundheit/news/endlich-faustregel-fuer-antikoerper-labor-aerzte-chef-erklaert-welcher-wert-sie-vor-covid-schuetzt_id_20895196.html (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 91 Schnirring L: New coronavirus infects health workers, spreads to Korea. <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/01/new-coronavirus-infects-health-workers-spreads-korea> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 92 Science Media Center Germany: Aktualisierter Steckbrief Coronavirus 2019-nCoV aus Wuhan. <https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/fact-sheet/details/news/aktualisierter-steckbrief-coronavirus-2019-ncov-aus-wuhan/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 93 Solbach W, Schiffner J, Backhaus I, Burger D, Staiger R, Tiemer B, Bobrowski A, Hutchings T, Mischnik A: Antibody Profiling of COVID-19 Patients in an Urban Low-Incidence Region in Northern Germany. *Frontiers in public health*, 570543 (2020). 10.3389/fpubh.2020.570543.
- 94 Süddeutsche Zeitung: Die Coronavirus-Pandemie in Bayern - die Monate Januar und Februar. <https://www.sueddeutsche.de/bayern/coronavirus-bayern-rueckblick-januar-februar-1.4794769> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 95 Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, Silva J, Mao T, Oh JE, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Liu F, Meir A, Sun Jonathan, Wang EY, Casanovas-Massana Ar, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Shaw A, Fournier JB, Odio CD, Farhadian S, Dela Cruz C, Grubaugh ND, Schulz WL, Ring AM, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A: Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 7837, 315–320 (2020). 10.1038/s41586-020-2700-3.
- 96 Taschwer K: Neue Erkenntnisse über Superspreader-Ereignisse. <https://www.derstandard.de/story/2000117603498/neue-erkenntnisse-ueber-superspreader-ereignisse> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 97 To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, Yip CC-Y, Cai J-P, Chan JM-C, Chik TS-H, Lau DP-, Choi CY-C, Chen L-L, Chan W-M, Chan K-H, Ip JD, Ng AC-K, Poon RW-S, Luo C-T, Cheng VC-C, Chan JF-W, Hung IF-N, Chen Z, Chen H, Yuen K-Y: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 5, 565–574 (2020). 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- 98 Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, Hansen L, Haile A, Klebert MK, Pusic I, O'Halloran JA, Presti RM, Ellebedy AH: SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 7867, 421–425 (2021). 10.1038/s41586-021-03647-4.

- 99 University of Sydney: Unlocking the Genetic Code of the Novel Coronavirus: How COVID-19 Made the Leap From Animals to Humans. <https://scitechdaily.com/unlocking-the-genetic-code-of-the-novel-coronavirus-how-covid-19-made-the-leap-from-animals-to-humans/> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 100 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 7809, 465–469 (2020). 10.1038/s41586-020-2196-x.
- 101 World Health Organization: Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 102 Xia W, Liao J, Li C, Li Y, Qian X, Sun X, Xu H, Mahai G, Zhao X, Shi L, Liu J, Yu L, Wang M, Wang Q, Namat A, Li Y, Qu J, Liu Q, Lin X, Cao S, Huan S, Xiao J, Ruan F, Wang H, Xu Q, Ding X, Fang X, Qiu F, Ma J, Zhang Y, Wang A, Xing Y, Xu S: Transmission of corona virus disease 2019 during the incubation period may lead to a quarantine loophole. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20031955v1> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 103 Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma W-L: Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 8, 1930–1934 (2020). 10.1093/cid/ciaa461.
- 104 Xinhua: New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 105 Zhang Y-Z, Wu F, Chen Y-M, Pei Y-Y, Xu L, Wang W, Zhao S, Yu B, Hu Y, Tao Z-W, Song Z-G, Tian J-H, Zhang .-L, Liu Y, Zheng J-J, Dai F-H, Wang Q-M, She J-L, Zhu T-Y: Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947.1> (Tag des Zugriffs: 15.04.2023).
- 106 Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z: Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 16, 2027–2034 (2020). 10.1093/cid/ciaa344.
- 107 Zohar T, Alter G.: Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology* 7, 392–394 (2020). 10.1038/s41577-020-0359-5.

8 Anhänge

8.1 Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Ich habe die schriftliche Studieninformation erhalten, gelesen und verstanden. Über die Freiwilligkeit wurde ich mündlich und schriftlich aufgeklärt. Ich wurde über die Erhebung und Nutzung der Daten und meine Rechte informiert.

Ich bin damit einverstanden, dass die Terminvergabe über die Plattform Timify koordiniert wird. Hiermit bestätige ich, dass ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Studie, Risiken und Nebenwirkungen, Komplikationen, Freiwilligkeit, Rücktrittsrecht und persönlichen Nutzen informiert wurde, weitere Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden und ich der Teilnahme an der Studie zustimme.

Des Weiteren erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine Entnahme einer Speichelprobe und eine Blutabnahme aus der Vene erfolgen und anschließende Analysen im Labor durchgeführt werden (nicht Zutreffendes bitte streichen).

Vor- und Nachname Studienteilnehmender

Ort, Datum Unterschrift Studienteilnehmender

Für Minderjährige:

Name und Unterschrift Erziehungsberechtigter

Name und Unterschrift Arzt

Informationen zum Datenschutz

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden gespeicherten personenbezogenen Daten (Art. 15 Datenschutz-Grundverordnung, DS-GVO). Wenn Sie feststellen, dass unrichtige Daten zu Ihrer Person verarbeitet werden, können Sie Berichtigung oder zweckbestimmte Ergänzung verlangen (Art. 16 DS-GVO).

Sie haben das Recht, die Löschung Ihrer Daten zu verlangen, wenn bestimmte Löschgründe vorliegen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn diese zu dem Zweck, zu dem sie ursprünglich erhoben oder verarbeitet wurden, nicht mehr erforderlich sind (Art. 17 DS-GVO). Sie haben das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung Ihrer Daten, was bedeutet, dass Ihre Daten zwar nicht gelöscht, aber gekennzeichnet werden, um Ihre weitere Verarbeitung oder Nutzung einzuschränken (Art. 18 DS-GVO). Sie haben ein Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20 DS-GVO) und ein allgemeines Widerspruchsrecht (Art. 21 DS-GVO). Der Datenverantwortliche ist Prof. Dr. med. Werner Solbach, Universität zu Lübeck. Die zuständige Landesbehörde ist der Landesbeauftragte für Datenschutz des Landes Schleswig-Holstein.

Nach den gesetzlichen Richtlinien zum Datenschutz haben Sie folgende Rechte:

Sie haben das Recht Auskunft über Ihre personenbezogenen Daten zu erhalten und fehlerhaft verarbeitete Daten zu berichtigen.

Sie haben das Recht auf Löschung Ihrer personenbezogenen Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind.

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, jedoch nicht verarbeitet werden.

Sie haben das Recht Ihre personenbezogenen Daten, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden.

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen.

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen, ohne dass die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung berührt wird.

8.2 Fragebogen zur 2. Studie

Fragebogen zur Studie „Immunreaktion nach SARS-CoV-2-Infektion“ (ISCOV-2)

Vom Gesundheitsamt auszufüllen:

Untersuchungs-Nr.: _____

Datum: _____ / _____ / _____

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bitten Sie, den folgenden Fragebogen auszufüllen und uns am Untersuchungstag gemeinsam mit der Einwilligungserklärung zu übergeben.

Name, Vorname: _____

Geschlecht: weiblich männlich divers

Geburtsdatum: _____ / _____ / _____

Adresse: _____

Erreichbarkeit: Tel.-Nr.: _____

E-Mail: _____

Körpermaße: Körpergröße: _____

Körpergewicht: _____

1) Haben Sie Vorerkrankungen? ja nein

➤ Wenn ja, welche Vorerkrankungen (bitte ankreuzen)?

Herz-Kreislaufkrankungen, KHK, hoher Blutdruck ja nein

Diabetes mellitus (Typ 1, Typ 2) ja nein

Lungenkrankheiten (z. B. COPD, Lungenfibrose etc.) ja nein

Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose) ja nein

Neurologische Erkrankungen (z. B. Parkinson) ja nein

Nierenerkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz) ja nein

frühere oder jetzige Krebserkrankungen ja nein

Immunologische Erkrankungen (z. B. Rheuma) ja nein

sonstige Erkrankungen (bitte angeben): ja nein

2) Rauchen Sie? ja nein

3) Nahmen Sie in den letzten 3 Monaten Medikamente ein? ja nein

➤ Wenn ja, welche Medikamente und wie häufig (bitte ausfüllen)?

Name des Medikamentes

Wie häufig am Tag?

4) Hatten Sie Krankheitszeichen bei Ihrer COVID-19-Erkrankung? ja nein

➤ Wenn ja, welche Krankheitszeichen lagen vor (bitte ankreuzen)?

Husten ja nein

Fieber (ab 38,5 °C)? ja nein

Geruchs- und/oder Geschmacksstörung ja nein

Kreislaufbeschwerden ja nein

Luftnot ja nein

Verwirrtheit und/oder das Gefühl, durcheinander zu sein ja nein

Magen-Darm-Beschwerden ja nein

sonstige Krankheitszeichen (bitte angeben): ja nein

5) Wie schwer war der Verlauf Ihrer Infektion mit SARS-CoV-2 (bitte ankreuzen)?

keine Beschwerden

allgemeines Krankheitsgefühl, kein Fieber

Beschwerden wie Husten, Atemnot und Fieber $\geq 38,5$ °C (Grippe)

stärkeres Krankheitsgefühl mit Lungenentzündung

6) Haben Sie derzeit noch Beschwerden (z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Atemnot, Geruchs- oder Geschmacksstörungen)? ja nein

➤ Wenn ja, welche Beschwerden liegen aktuell noch vor?

Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit.

9 Danksagungen

Ausdrücklich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Werner Solbach vom Zentrum für Infektions- und Entzündungsforschung der Universität zu Lübeck für die motivierende Betreuung und Unterstützung mit fachlicher Expertise, die maßgeblich zur Entstehung der Dissertation beigetragen hat.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz für die wertvollen Hinweise, insbesondere bei der Strukturierung und der Textverständlichkeit.

Ein besonderer Dank gilt dem Leiter des Gesundheitsamtes Lübeck, Herrn PD Dr. med. Alexander Mischnik, für die Unterstützung bei den Publikationen.

Ein Dank geht ebenso an die Mitarbeiter des Bereiches Statistik der Hansestadt Lübeck für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen der Fallzahlen für die Hansestadt Lübeck.

Des Weiteren bedanke ich mich bei dem Team der *Laborärztlichen Gemeinschaftspraxis Lübeck* für die Durchführung der Messungen sowie der *EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG* für die Bereitstellung der Reagenzien.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Staiger, *Gemeinschaftspraxis Hüxtertor Lübeck*, und seinem Praxisteam für die Mithilfe bei den Untersuchungen der Probanden.

Besonders bedanke ich mich bei allen Probanden, die ihre Daten zur Verfügung gestellt haben und damit diese Dissertationsarbeit erst ermöglichten.

Ich möchte mich zudem bei allen beteiligten Personen bedanken, die mit ihrer Unterstützung und großem Engagement dazu beigetragen haben, die Datenerhebungen zu organisieren.

Meiner Familie danke ich ebenso für den stetigen Rückhalt.

Publikationen

- 2020 Solbach W, Schiffner J, Backhaus I, Burger D, Stai-ger R, Tiemer B, Bobrowski A, Hutchings T, Mischnik A. Antibody Profiling of COVID-19 Patients in an Urban Low-Incidence Region in Northern Ger-many. *Front Public Health*. 2020 Sep 22;8:570543. doi: 10.3389/fpubh.2020.570543. PMID: 33072707; PMCID: PMC7536334.
- 2021 Schiffner J, Backhaus I, Rimmele J, Schulz S, Möh-lenkamp T, Klemens J, Zapf D, Solbach W, Mischnik A. Long-Term Course of Humoral and Cel-lular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. *Front Public Health*. 2021 Sep 27;9:732787. doi: 10.3389/fpubh.2021.732787. PMID: 34646805; PMCID: PMC8502872.
- 2023 Schiffner J, Eisemann N, Baltus H, Jensen S, Wunderlich K, Schuesseler S, Eicker C, Teegen B, Boniakowsky D, Solbach W, Mischnik A. Dynamics of immunity over time: decline of anti-SARS-CoV-2-IgG antibodies and T-cell re-sponses after mRNA vaccination in residents and health care workers in nursing homes and homes with assisted living support. *GMS Infectious Dis-eases*, Vol. 11. 2023, Sep 06. doi: 10.3205/id000082. ISSN 2195-8831.