

LISA MARIE MÖLLER

Literaturstudie über die Infektionsquellen und Übertragungswege von *Coxiella burnetii* unter besonderer Berücksichtigung der Kriterien der „evidenzbasierten Medizin“



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Aus dem Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. G. Baljer

Aus dem Landesbetrieb Hessisches Landeslabor Gießen

Betreuer: Dr. M. Zschöck

Literaturstudie über die Infektionsquellen und
Übertragungswege von *Coxiella burnetii* unter besonderer
Berücksichtigung der Kriterien der „evidenzbasierten Medizin“

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Lisa Marie Möller

Tierärztin aus Schwalmstadt-Ziegenhain

Gießen 2013

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. G. Baljer
Dr. M. Zschöck

Tag der Disputation: 22.05.2013

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Literaturstudie über die Infektionsquellen und Übertragungswege von *Coxiella burnetii* unter besonderer Berücksichtigung der Kriterien der „evidenzbasierten Medizin“

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungen	VI
1 Einleitung und Fragestellung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 <i>Coxiella (C.) burnetii</i>	3
2.1.1 Erreger	3
2.1.2 Erregergenom	3
2.1.3 Pathogenese	8
2.1.4 Immunantwort	15
2.2 Evidenz	20
2.2.1 „Evidence-based Medicine“	20
2.2.2 Studiendesign	23
2.2.3 „Critical Appraisal“	27
2.2.4 Validität	27
2.2.5 Begriffsbestimmungen aus der Statistik	28
2.2.6. Publikationen im Bereich Veterinärmedizin zur Nachweis-gestützten Medizin	31
3 Material und Methoden	33
3.1 Material	33
3.1.1 Die Literaturdatenbanken	34
3.1.1.1 „Pubmed“/„Medline“	34
3.1.1.2 „Veterinary Science CAB Abstracts“	35
3.1.1.3 „Web of Knowledge/Web of Science“	35
3.1.2 Synonymsuche.....	36
3.2 Methoden	41
3.2.1. Formulierung einer zu beantwortenden Frage	41
3.2.2 Die Literatursuche	41
3.2.2.1 Suche relevanter Literatur in den Datenbanken.....	41
3.2.2.2 Handsuche in ausgewählten Zeitschriften	43
3.2.2.3 Literaturbeschaffung.....	43
3.2.2.4 Auswahlkriterien	43
3.2.3 Kritische Beurteilung der Studien/Publikationen (Critical Appraisal) ..	45
3.2.3.1 Kritische Bewertung der identifizierten Fachartikel	45
3.2.4 Aussagekraft	51
3.2.5 Peer Review Verfahren	51
3.2.6 „Impact factor“	52
4 Ergebnisse.....	53
4.1 Literatursuche.....	53
4.1.1 Ein- und Ausschlussverfahren.....	53
4.1.2 Suche über Synonyme von „Übertragung/Transmission“	54
4.1.3 Handsuche	56
4.2 Einordnung nach dem Studiendesign.....	58

4.3	<i>Identifizierte Studien in Bezug auf Erscheinungsdatum, Journal, Sprache und Land</i>	63
4.4	<i>Auswertung der Fallzahlen und Untersuchungsmethoden beim Menschen</i>	68
4.5	<i>Beteiligte Tierarten an den menschlichen Q-Fieber-Erkrankungen in den ausgewählten Publikationen</i>	70
4.6	<i>Auswertung des Bewertungsschemas und Beurteilung der Aussagekraft</i> .	73
4.7	<i>Bewertung durch zwei Gutachter</i>	77
5	<i>Diskussion</i>	81
5.1	<i>Fragestellung</i>	81
5.2	<i>Suchmethode</i>	83
5.3	<i>Suchergebnis</i>	85
5.4	<i>Bewertung</i>	89
5.4.1	<i>Verwendetes Bewertungsschema</i>	91
5.5	<i>Identifizierte Studien</i>	95
5.5.1	<i>Qualität und Aussagekraft der Fallberichte und/oder -serien</i>	95
5.5.2	<i>Qualität und Aussagekraft der Fall-Kontroll-Studien</i>	97
5.5.3	<i>Qualität und Aussagekraft der Kohortenstudien</i>	99
5.5.4	<i>Qualität und Aussagekraft der Studien allgemein</i>	101
5.6	<i>Bewertung durch zwei Gutachter</i>	103
5.7	<i>Infektionsquellen wie in den bewerteten Studien beschrieben</i>	105
5.8	<i>Empfehlungen für zukünftige Forschungsansätze</i>	107
	<i>Zusammenfassung</i>	111
	<i>Summary</i>	113
	<i>Anhang</i>	115
	<i>Literaturverzeichnis</i>	146

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Internalisierung von <i>C. burnetii</i>	11
Abbildung 2: Unterschiedliche Immunglobulinklassen und ihr Auftreten bei humanem Q-Fieber (Laborlexikon, 2011).....	18
Abbildung 3: Evidenzpyramide nach Cardwell (2008)	22
Abbildung 4: Auflistung des primären Studiendesigns nach Einflussnahme/Handlung modifiziert nach Wolf-Oestermann (2010).....	24
Abbildung 5: Berechnung "Odds Ratio" und "Relatives Risiko" (Fletcher, 1999).....	29
Abbildung 6: Screenshot Pubmed 28.09.2012: Freitextsuche ((“q fever” AND transmission) OR (“Coxiella burnetii” AND transmission)) AND “case control studies”	42
Abbildung 7: Verteilung der identifizierten und ausgewerteten Studien nach der Suche in den Datenbanken	58
Abbildung 8: Einteilung der identifizierten Publikationen nach dem Studiendesign (n=73).....	59
Abbildung 9: Die Verteilung der Veröffentlichungen nach Erscheinungsdatum (n=73)	63
Abbildung 10: Verteilung der Tierarten in den ausgewerteten Publikationen (n=73)	71
Abbildung 11: Verteilung der Aussagekraft der untersuchten Studien (gemäß 3.2.4)	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Literatursuche	33
Tabelle 2: Verwendete deutsche Synonyme für die Begriffe „Übertragung“ und „Übertragungswege“	37
Tabelle 3: Englische Übersetzungen ausgewählter Synonyme zu Übertragung, Infektion, Übertragungswege und Sonstige	38
Tabelle 4: Englische Synonyme für Ausscheidung und deren Übersetzungen.....	39
Tabelle 5: Angewandte Begriffe zur Suche von „Übertragung“ und „Ausscheidung“ in den unterschiedlichen Datenbanken	40
Tabelle 6: Schema der Freitext-Suche in den Datenbanken	42
Tabelle 7: Das erarbeitete Bewertungsschema	48
Tabelle 8: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Fallberichte und –serien, aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift	59
Tabelle 9: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Fall-Kontroll-Studien, aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift	61
Tabelle 10: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Kohortenstudien aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift	62
Tabelle 12: Erscheinungsländer und Anzahl der Publikationen.....	67
Tabelle 13: Auflistung der identifizierten Publikationen und Bewertungskriterien bei denen die Bewertungen zutrafen/nicht zutrafen, auch im Vergleich mit den Ergebnissen der Gutachter.....	78
Tabelle 14: Auflistung der Anzahl der gefundenen Publikationen aufgrund von Synonymen und in Bezug auf ihr Studiendesign (gemäß Freitextsuche, Ergebnisteil 4.1.2).....	115
Tabelle 15: Kategorieeinteilung der einzelnen Publikationen (Ergebnisteil 4.1.2): .	117
Tabelle 16: Aufteilung der aufgefundenen Publikationen und deren Streichungen	118
Tabellen 17-19: Einteilung der Studien nach Studiendesign, Aussagekraft, Punktzahl, Infektionsquelle, eventuelle weitere Infektionsquellen und Literaturquelle (Ergebnisteil 4.1, 4.5, 4.6)	120

Tabelle 20: Auflistung der Studien nach Methode, Fallzahl, Studienaussage, Stärken und Schwächen der Studie und ihrer Aussagekraft (Ergebnisteil 4.4, 4.5, 4.6)	124
Tabelle 21: Bewertung der einzelnen Fallberichte und/oder –serien (Publikation 1-16 und 17-31, siehe Tabelle 8, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)	138
Tabelle 22: Bewertung der einzelnen Fall-Kontroll-Studien 1-21 (siehe Tabelle 9, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)	140
Tabelle 23: Bewertung der einzelnen Kohortenstudien (siehe Tabelle 10, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)	141
Tabelle 24: Liste der ermittelten Publikationen zu „evidence based veterinary medicine“ in Pubmed (Literaturübersicht 2.2.6).....	142
Tabelle 25: Errechnung von Recall und Precision (siehe 3.1, 5.2)	145

Abkürzungen

ADCC:	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
Ank:	Gensequenz für Ankyrine
ATP:	Adenosintriphosphat
Bax:	Bcl-2-assoziiertes-X-Protein
Bcl:	B-Cell-Lymphoma
BH3:	Bcl-2 Homologe Domäne 3
C:	Cytosin
Caspase:	Cysteinyll aspartase Protease
CCS:	Case Control studieS
CCY:	Case Control studY
CD:	Cluster of Differentiation
Cdc42	Cell Division Control protein 42 homolog
Com1:	Coxiella Outer Membran protein 1
CR:	Case Report
CR 3	Complement Receptor 3 (CD11b/CD18)
CRP:	C-Reaktives Protein
CS:	Cohort studieS
CSe:	Case Series
CY:	Cohort StudY
d.h.:	das heißt
DNS:	DesoxyriboNukleinSäure
Dot:	Defective organelle trafficking
EF:	ElongationsFaktor
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
F-Aktin:	Fibrillär organisiertes Aktin
FUR:	FerricUptakeRegulator
G:	Guanin
GTP:	GuanosinTriPhosphat
H:	Symbol für das chemische Element Wasserstoff
Hck:	Hemoporetic cell kinase
Hep:	Heptose
HIV:	Humanes Immundefizienz Virus

Hq1:	Histon-ähnliches DNS bindendes Protein 1
IAP:	Integrin-Assoziiertes Protein
Icm:	IntraCellular Multiplier
IFT:	ImmunFloureszenzTest
IL:	InterLeukin
IFN:	InterFeroN
IS:	InsertionsSequenz
ISI:	Institute for Scientific Information
KBR:	KomplementBindungsReaktion
kDA	Kilo-DALton
Kdo:	2-Keto-3-Desoxy-Octonat
LAMP:	Lysosom-Associated Membrane GlycoProteins
LC:	LightChain
LCV:	Large-Cell-Variant
LPS:	LipoPolySaccharid
Man:	Mannose
Mb:	Megabyte (8)
MHC:	Major Histocompatibility Complex
MIT:	MeerschweinchenInokulationsTest
MucZ:	Mucoidy Z
Nef:	Negative regulatoryfactor
NK:	Natürliche Killerzellen
o.g.:	oben genannte
ORF:	Open Reading Frame
PAMP:	pathogen-spezifische Molekularmuster
p.i.:	post infectionem
PCR:	Polymerase-Chain-Reaction
Qp:	Q fever plasmid
Rab:	Ras related in brain-Protein
RANTES/CCL:	Regulated on activation normal T cell expressed and secreted/chemokine (C-C Motiv) Ligand
Ras:	Rat sarcoma
RGD Motif:	Tripeptid Arginase-Glycin-Aspartase
Rho:	Ras homolog gene family

ROS:	Reactive OxygenSpecies
rRNA:	ribosomale Ribonukleinsäure
S:	Svedberg (Einheit)
SCV:	Small-Cell-Variant
ScvA:	Small-Cell-Variant A (Gen bei SCV)
Src:	Sarcoma
TGF:	Transforming GrowthFactor
TH:	T-Helferzellen
THP-1:	humane monozytische Leukämie Zell-Linie
TLR:	Toll-Like-Receptor
TNF:	TumorNekroseFaktor
rRNS:	ribosomale Ribonukleinsäure
tRNS:	transfer Ribonukleinsäure
u.a.:	unter anderem

1 Einleitung und Fragestellung

Q-Fieber ist eine durch *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) hervorgerufenen Erkrankung des Menschen, die eine klassische Zoonose darstellt. Der Erreger besitzt ein breites Wirtsspektrum, wird jedoch überwiegend bei Schaf, Ziege, Katze und Rind nachgewiesen. Bei diesen verläuft die als Coxiellose bezeichnete Erkrankung häufig symptomlos. Treten Symptome auf, handelt es sich meist um Fruchtbarkeitsstörungen und/oder Aborte. Die Hauptübertragung von *C. burnetii* auf den Menschen erfolgt aerogen. Durch Aufnahme kontaminierten Staubes oder über Aerosole in einer vom Tier kontaminierten Umgebung kommt es zu menschlichen Infektionen, die in Deutschland mit einer Inzidenz von jährlich zwischen 200 und 300 Fällen auftreten. Die Erkrankung ist in Deutschland nach dem Tierseuchenrecht sowie dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig. Der Erreger wird auch in Lebensmitteln tierischer Herkunft, insbesondere in Rohmilch- und Rohmilchprodukten oder auch im Fleisch infizierter Tiere gefunden. Obwohl sich der Mensch nach dem derzeitigen Kenntnisstand der Wissenschaft hauptsächlich aerogen infiziert, und der orale Infektionsweg aktuell als unwahrscheinlich gilt und allenfalls zur Serokonversion führt, kann dennoch eine orale Infektion nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Diese potentielle Übertragungsmöglichkeit führt bei der Überwachung des Verkehrs und des Handels mit Lebensmitteln immer wieder zu Unklarheiten in der rechtlichen Beurteilung positiver Untersuchungsbefunde. In der Urproduktion tierischer Produkte sind diese positiven Untersuchungsbefunde Ursache für die Anordnung von zum Teil regional unterschiedlichen, für die Rechtsunterworfenen oft schwer nachvollziehbaren Maßnahmen in den betroffenen Erzeugerbetrieben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der Darstellung aller bisher bekannten, in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Infektionswege für *C. burnetii* die Aussagekraft dieser Studien zu bewerten und eine Gewichtung durchzuführen. Mit dieser Studie soll ein weiterer Beitrag zur Beurteilung des Risikos einer Q-Fieber-Infektion des Menschen durch das Tier bzw. tierische Produkte geleistet werden. Eine Möglichkeit einer qualitativen Bewertung und Einstufung vorhandener Publikationen zu den Übertragungswegen von *C. burnetii* stellt die evidenzbasierte Medizin dar. „Evidence-based medicine“ ist seit Anfang der 1990er in der Humanmedizin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen, aber auch in der

Veterinärmedizin setzt sich der von Sackett (1996) formulierte Anspruch des gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauchs der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz als Grundlage für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten zunehmend durch. Evidenz bedeutet im Deutschen „Deutlichkeit, völlige Klarheit“ (Brumell und Scidmore, 2007) und evident ist gleichzusetzen mit „offenbar, einleuchtend“. Dem gegenüber steht der englische Begriff „evidence“, welcher mit „Beweis“, „Nachweis“ übersetzt werden kann (Andersson und Kurland, 1998). Der Begriff „evidenzbasierte Medizin“, übersetzt aus dem englischen „evidence-based medicine“, sollte daher im Sinne von „Nachweis-gestützte Medizin“ verwendet werden (Lehmacher, 2009). In der Veterinärmedizin ist der Anteil von Literatur zum Thema „Nachweis-gestützter Medizin“ viel geringer als in der Humanmedizin (Holmes und Cockcroft, 2004). Mit der vorliegenden Arbeit soll zu diesem Thema ein Beitrag aus der Veterinärmedizin geliefert werden. Der strukturierten Suche verfügbarer wissenschaftlicher Publikationen zum Thema „Übertragung von *C. burnetii*“ folgt eine eingehende Bewertung identifizierter wissenschaftlicher Publikationen in Form einer systematischen Übersicht.

2 Literaturübersicht

2.1 *Coxiella (C.) burnetii*

2.1.1 Erreger

Der Erreger des Q (Query)-Fiebers bzw. der Coxiellose ist das sich obligat intrazellulär vermehrende, gram-negative Bakterium *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) (Cox, 1938; Burnet, 1937; Giménez, 1965). Die Vermehrung erfolgt in den Phagolysosomen der Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten von Eukaryonten (Hackstadt und Williams, 1981).

2.1.2 Erregergenom

Abhängig vom jeweiligen Isolat variiert die Genomgröße von *C. burnetii* von 1,5 bis 2,4 mb (Willems et al., 1998). Die Entschlüsselung der Genomsequenz erbrachte unter anderem Informationen zur Adhäsion, Invasion und Beeinflussung der Wirtszellfunktionen durch *C. burnetii* (Seshadri et al., 2003).

C. burnetii besitzt ein kurzes, reduziertes Genom, das Folge einer strengen Selektion über Konservierung von Genen (notwendig für den Entwicklungszyklus und Pathogenesemechanismus) ist (Seshadri und Samuel, 2005). Die insgesamt 83 Pseudogene zeugen von einem Prozess der reduktiven Evolution (Seshadri et al., 2003).

Studien, die auf der Grundlage der 16S rRNS-Genanalyse basieren, zeigen, dass *C. burnetii* zusammen mit den Genera *Legionella* und *Francisella* in die γ -Subdivision der Proteobakterien einzuordnen ist (Weisburg et al., 1989; Stein et al., 1993; Maurin und Raoult, 1999). Tan und Owens (2000) beschrieben mit *Coxiella cheraxi* eine weitere Spezies der Gattung *Coxiella*.

Hendrix et al. (1991) differenzierten mittels *Restriktionslängenpolymorphismus* (RFLP) bei 23 untersuchten Isolaten zunächst sechs unterschiedliche genomische Gruppen, die auf unterschiedlichen Plasmiden beruhen. Diese Methode wandten auch Jäger et al. (1998) bei der Untersuchung von 80 Isolaten an, ermittelte jedoch nur vier genomische Gruppen.

Die sechs genomischen Gruppen wurden auch von weiteren Autoren genannt (Thiele et al., 1992; Heinzen et al., 1990; Glazunova et al., 2005). Die Stämme in den einzelnen Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Auslösung akuter oder chronischer Erkrankungen, der Virulenz und der Antigenität. Sie korrelieren nicht in Bezug auf die betroffene Wirtsspezies, die geographische Lokalisation des Erregernachweises oder den Zeitpunkt der Erregerisolierung (Seshadri et al., 2003). Acht genomische Gruppen wurden in neueren Untersuchungen von Jado et al. (2012) ermittelt. Diese Einteilung bestätigten frühere Untersuchungen von Beare et al. (2006), die durch einen Ganzgenomvergleich mittels Microarray ebenfalls acht Typen unterscheiden konnten.

Über die Gene *com1* (Hendrix et al., 1991; Sekeyová und Kováčová, 2006) und *MucZ* (Sekeyová und Kováčová, 2006) wurden ebenfalls Isolate eingeteilt.

Aufgrund von *Multispacer-sequence-typing* (MST) bei 173 Isolaten konnten zwischen zwei Leserastern innerhalb der DNS-Sequenz 10 Spacer ermittelt werden, welche innerhalb der unterschiedlichen Stämme die größte Variabilität aufwiesen. Daher eigneten sich diese Spacer ebenfalls für eine Genotypisierung (Glazunova et al., 2005). Die Autoren wendeten diese Methode bei Feldstämmen, die bei Erkrankungen von Tieren und Menschen aus verschiedenen geographischen Regionen isoliert worden waren, an. Die Sequenzanalyse dieser Isolate ergab 30 verschiedene Allelkombinationen, die sich phylogenetisch drei Hauptgruppen zuordnen ließen.

Genotypisch unterscheidbare Isolate von *C. burnetii* zeigen unterschiedliche Phänotypen bezüglich ihrer *in vitro*-Infektiosität oder Zytopathogenität und auch ihrer Pathogenität gegenüber Versuchstieren (Beare et al., 2006).

Die meisten Isolate beinhalten mindestens eins von vier bisher bekannten Plasmiden (Mallavia, 1991). Diese sind von unterschiedlicher Größe, haben jedoch alle eine gemeinsame 25kb Core-Region (Mallavia, 1991; Willems et al., 1997).

C. burnetii kann stammspezifisch die vier unterschiedlichen Plasmidtypen QpH1, QpRS, QpDG, QpDV oder ein QpRS ähnliches Plasmid besitzen (Beare et al., 2006). Die Plasmidtypen korrelieren mit den Genotypen. Dabei werden genotypspezifische Plasmidmuster festgestellt.

Die über RFLP ermittelten genomischen Gruppen I, II und III wurden von Patienten mit akutem Q-Fieber isoliert, wohingegen die Typen IV und V ausschließlich von Patienten mit chronischem Q-Fieber isoliert werden konnten (Mallavia, 1991; Valková

und Kazár, 1995). Das Plasmid QpH1 fand sich überwiegend bei den Feldstämmen der Genotypen I, II und III aus akuten Krankheitsgeschehen, allerdings gab es dieses auch vereinzelt bei *C. burnetii*-Isolaten, die bei chronischen Q-Fieber-Fällen nachgewiesen werden konnten (Glazunova et al., 2005).

Demgegenüber wird das Plasmid QpRS ausschließlich dem Genotyp IV zugeordnet, der bisher nur bei chronischen Infektionen isoliert werden konnte (Glazunova et al., 2005). Stämme ohne Plasmide tragen plasmid-homologe Sequenzen auf ihrem Chromosom (Lautenschläger et al., 2000).

Nach Untersuchungen von Seshadri et al. (2003) am *C. burnetii*-Stamm Nine Mile RSA493 beträgt der G/C-Gehalt der chromosomalen DNS 42,6% und der der Plasmid-DNS 39,3%. Die Zahl der Protein-kodierenden Gene, welche bisher nicht bei anderen Mikroorganismen bekannt sind, liegt bei 1022 (Chromosom) bzw. bei 11 (Plasmid).

Bei insgesamt 179 chromosomalen, proteincodierenden Genen und fünf Genen auf dem Plasmid waren die Funktionen unbekannt. Zusammen mit hypothetischen Genen (Gene, deren Funktionen sowohl bei *C. burnetii* als auch bei anderen Bakterien nicht bekannt sind) befinden sich auf dem analysierten *C. burnetii*-Chromosom insgesamt 2094 proteinkodierende Gene, auf dem Plasmid hingegen nur 40, deren Funktion derzeit unbekannt ist.

Durch die Genanalyse konnten Gene für Endonukleasen und Insertionssequenzen (IS) nachgewiesen werden (Seshadri et al., 2003). Im Gegensatz zu dem Genom anderer obligat intrazellulärer Bakterien, die keine oder nur wenige Insertionssequenzen besitzen (Ogata et al., 2001), verfügt *C. burnetii* über insgesamt 29 IS-Elemente – davon sind jedoch 21 Kopien eines IS110-verwandten Isotypen IS1111 (Hoover et al. 1992). Funktionell handelt es sich bei dieser Insertionssequenz um bewegliche DNS-Stücke mit sich gegenläufig wiederholenden Endsequenzen, den so genannten „inverted repeats“. Die IS-Elemente befinden sich auf dem Chromosom und konnten bisher nicht auf den bisher bekannten Plasmiden nachgewiesen werden (Seshadri et al., 2003). Mögliche Pathogenitätsinseln (Hacker, 1997) werden von zwei IS-Elementen umgeben, die wiederum an tRNS-Serin-Gene grenzen.

Außerdem sind in dieser Region Gene für einen möglichen Multidrug-Transporter (ein zugehöriges P-Glycoprotein, befindet sich in der Zellmembran), eine

Sterolreduktase (wichtig für die Cholesterinsynthese) und eine Vielzahl von Genen bisher noch unklarer Funktion zu finden (Seshadri et al., 2003).

Gene für vier mutmaßliche Natriumionen/Protonenaustauscher spielen möglicherweise eine wichtige Rolle im pH-Haushalt des Bakteriums und sind somit für das intra- und extrazelluläre Überleben von *C. burnetii* wichtig (Seshadri et al., 2003). Mehr als ein Viertel aller Transporter-Gene von *C. burnetii* werden sog. Drug-Effluxsystemen zugeordnet. Dies stellt im Vergleich zu anderen Proteobakterien eine Besonderheit dar (Seshadri et al., 2003).

Die Genomsequenzanalyse ergab ebenfalls genetische Elemente für den Transport von organischen Nährstoffen, ähnlich wie bei den Chlamydien und Rickettsien. Dabei wurden u.a. auch zwei Proton-betriebene Zuckertransportsysteme für Xylose und Glukose identifiziert (Seshadri et al., 2003). Allerdings besitzt *C. burnetii* offensichtlich keine ATP/ADP-Austauscher, um ATP der Wirtszellen zu nutzen, wie bei den Rickettsien und Chlamydien (Zomorodipour und Andersson, 1999; Miller und Thompson, 2002).

Im Vergleich zu anderen obligat intrazellulären Bakterien ist *C. burnetii* aufgrund seiner besonderen biosynthetischen Fähigkeiten vergleichsweise unabhängiger von Wirtssubstraten (Andersson und Kurland, 1998). Außerdem besitzt *C. burnetii* Enzyme z.B. für die Glykolyse und/oder den exogenen Aminosäureabbau. Coxiellen sind für 11 Aminosäuren auxotroph (Seshadri et al., 2003).

Polysaccharide wie Glukose, Galaktose oder Xylose in den parasitophoren Vakuolen (dem intrazellulären Lebensraum) können offensichtlich mittels geeigneter Enzyme metabolisiert werden. Die Genomanalysen ergaben, dass Abbauege für nur wenige Zucker (Glukose, Galaktose, Xylose und Glycerol) im Genom aufzufinden sind (Seshadri et al., 2003).

Die Synthese von Proteinen zur Eisenaufnahme wird bei gram-negativen Bakterien mittels eines Regressorproteins (Ferric uptake regulator (FUR) Box), das Fe²⁺-Ionen als Cofaktor benötigt und an entsprechende Promotoren bindet, reguliert (Briggs et al., 2008; Hantke, 1984; Escolar et al., 1999). Durch Untersuchungen von Briggs et al. (2008) konnte gezeigt werden, dass dieses FUR-Box-regulierte System bei Coxiellen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, da im *C. burnetii*-Genom nur wenige entsprechende Gene gefunden werden konnten. Da *C. burnetii* dennoch in der Lage ist, sich auch bei minimaler Eisenzufuhr zu vermehren, muss ein vergleichbares System vorhanden sein (Briggs et al., 2008). Eisen wird von den

Coxiellen zur Vermehrung und für die Hemmung der Erregerabtötung in den Makrophagen benötigt (Howe und Mallavia, 1999). Die Identifizierung entsprechender genetischer Strukturen für ein alternatives Eisenaufnahmesystem steht allerdings noch aus.

Bei weiteren Untersuchungen des *C. burnetii*-Genoms wurden Gene gefunden, die mit der Anheftung an Wirtszellen in Verbindung zu stehen scheinen. Offensichtlich sind diese Strukturen keine Adhäsine oder Pili (Seshadri et al., 2003). Die diese Proteinstrukturen codierenden Gene enthalten 13 Ankyrin-repeats oder RGD Motive. Das durch die RGD Motive codierte Tripeptid Arginase-Glycin-Aspartase interagiert insbesondere mit dem Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ myeloider Zellen (Capo et al., 1999). Ankyrine sind spektrinbindende Proteine, die hauptsächlich bei Eukaryonten auftreten (Voth et al., 2009) und die Interaktion zwischen Membranskelett und Plasmamembran vermitteln (Batrakova et al., 2000). Ankyrin-Repeat-Domänen sind zwar nicht typisch für *C. burnetii*, doch ist ihre Anzahl auffallend hoch (Seshadri et al., 2003). Die bisher isolierten *C. burnetii*-Stämme zeigen zudem eine Heterogenität der Ankyrin (Ank)-Genfamilie (Voth et al., 2009). Bisher wurden 60 Effektorproteine (transferierte Proteine) bei *C. burnetii* entdeckt. Von diesen 60 identifizierten Pan et al. (2008) die Ankyrine Anka, AnkB, AnkF und AnkG. Bisher ist nur die Funktion von AnkG bekannt. AnkG hemmt die Apoptose, indem es an das proapoptotische Wirtszellprotein p32 bindet (Lührmann et al., 2010).

Daneben besitzt der *C. burnetii*-Stamm Nine Mile RSA493 weitere bei Eukaryonten vorkommende Gene wie z.B. Fettsäuredesaturasen (Seshadri et al., 2003).

Durch Katalasen, Superoxiddismutasen und saure Phosphatasen inhibiert *C. burnetii* reaktiven Sauerstoff, um die mikrobizide Aktivität der Makrophagen zu unterbinden (Baca et al., 1993). Auch die Gene für diese Enzyme konnten identifiziert werden (Samuel et al., 2003).

Die Entschlüsselung des Genoms von *C. burnetii* ergab auch Homologien zu entsprechenden Genen von *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*; Segal und Shuman, 1999; Sexton und Vogel, 2002). Bei *L. pneumophila* sind die Gene für das Typ IV Sekretionssystem (z.B. IcmT, IcmS, IcmK) verantwortlich für die Bildung der Replikationsvakuole und für die frühe Autophagosomeninteraktion (Vogel et al., 1998). Das Sekretionssystem Typ IV ist eines von vier bei gramnegativen Bakterien bekannten DNS-Transportsystemen für den horizontalen Genaustausch durch die Zellwand (Christie et al., 2005; Juhas et al., 2008). Bei *C. burnetii* scheint das

Sekretionssystem Typ IV durch Konstanthaltung des intrazellulären Milieus dazu beizutragen, den Coxiellen das intrazelluläre Wachstum zu ermöglichen (Zamboni et al., 2003). Nach Howe et al. (2003) tritt dieses Sekretionssystem jedoch erst spät im Zyklus der Vakuolenbildung auf. Die genaue Funktion bleibt dennoch unklar. Effektorproteine sind die Proteine, die über das Typ IV Sekretionssystem transferiert werden.

Das Coxiellengenom beinhaltet 23 der 26 Legionella *dot/icm* Gene mit Ausnahme von *IcmR*, *dotJ* und *dotV* (Vogel, 2004). Teilweise sind die zugehörigen, exprimierten Proteine nicht vollständig komplementär, aber offensichtlich dennoch funktionell ähnlich (Feldman et al., 2005).

Morgan et al. (2010) stellten mit ihren Untersuchungen fest, dass die synthetisierten Proteine der Gene *IcmT*, *IcmV* und *dotH* an den Polen der Bakterien sichtbar werden.

2.1.3 Pathogenese

Hackstadt (1986) beobachtete als erster die Phasenvariation von *C. burnetii*, die der glatt-rauh-Variation der *Enterobacteriaceae* ähnelt. Dabei ist die Phase I, die *in vivo* virulente Form, vergleichbar der glatten Form. Die avirulente Form (Phase II), welche durch eine etwa 5-15 malige Passage in Hühnerembryonen *in vitro* entsteht, entspricht in etwa der rauhen Form der Enterobakterien (Hackstadt, 1986).

Lipopolysaccharide (LPS) sind bisher die einzigen bekannten Virulenzfaktoren bei *C. burnetii* (Moos und Hackstadt, 1987). Das LPS beinhaltet in Phase I die beiden O-Polysaccharide Virenose (6-deoxy-3-C-methylgulose) und Dihydrohydroxystreptose [3-C-(hydroxymethyl)lyxose] (Toman et al., 1998). Diese kommen bei den *Enterobacteriaceae* nicht vor (Mayer et al., 1988) und stellen somit einzigartige Biomarker von *C. burnetii* dar. Chromatographische Untersuchungen von Vadovic et al. (2005) belegen, dass Virenose und Streptose die entscheidenden Antigene bei der Immunantwort gegenüber *C. burnetii* zu sein scheinen.

Die O-Seitenkette des Lipopolysaccharids der Phase II ist bei verschiedenen Stämmen wie z.B. Phase II Nine Mile Isolat und Nine Mile Crazy durch eine Deletion der o.g. Zucker L-Virenose, Dihydrohydroxystreptose und Galactosaminuronyl-a-(1,6) Glucosamin verkürzt (Toman et al., 2003; Thompson et al., 2003; Hoover et al. 2002).

Demgegenüber beobachteten Denison et al. (2007), dass einige *C. burnetii*-Phase II Isolate keine nachweisbaren Deletionen aufweisen.

LPS spielen eine entscheidende Rolle in der Immunantwort gegenüber Bakterien. Sie lösen eine starke Antikörperantwort aus (Gajdosová et al., 1994).

Das *C. burnetii*-LPS ist 100- bis 1000-mal weniger endotoxisch als das der Enterobakterien (Williams und Waag, 1991; Amano et al., 1987). Die Produktion von Zytokinen in Maus- und Menschenmakrophagen wird dennoch ausgelöst (Dellacasagrande et al., 2000b).

Die Lipopolysaccharide der Phase II besitzen die Zucker Mannose (Man), Heptose (Hep), 2-Keto-3-Desoxy-Octonat (Kdo) im Verhältnis 2:2:3 (Toman und Skultéty, 1996).

Die Pathogenität von *C. burnetii* beruht u.a. auf der Fähigkeit des Erregers, in Makrophagen einzudringen und deren mikrobiziden Aktivitäten zu entkommen. Infektionsbedingt wird *C. burnetii* aerogen aufgenommen und in der Lunge von den dort vorkommenden Makrophagen phagozytiert (Lührmann, 2012). Im Gegensatz zu anderen Bakterien, die durch die Phagozytose eliminiert werden, kann sich *C. burnetii* sogar in diesen vermehren. D.h. abhängig von den unterschiedlichen Phasen von *C. burnetii*, werden Coxiellen der Phase I zwar durch Makrophagen internalisiert, können aber in den Zellen überleben. Demgegenüber werden Phase II Coxiellen eliminiert. Die Aufnahme der Coxiellen in Phase I erfolgt über das $\alpha_v\beta_3$ Integrin und das Integrin-assoziierte Protein (IAP), wohingegen Phase II-Coxiellen auch über CR3 (Komplementfaktor 3; $\alpha_M\beta_2$ Integrin) aufgenommen werden können (Capo et al., 1999; Ghigo et al., 2009).

Durch Maskierung ihres Lipopolysaccharides verhindern Phase I-Organismen diese CR3-Aktivierung (Beeinflussung der Lectinseiten; Capo et al., 1999).

C. burnetii wird nach der Aufnahme in die Wirtszelle in intrazelluläre Vesikel, die Phagosomen, aufgenommen. Diese reifen durch Fusion mit anderen Phagosomen und Lysosomen zum Phagolysosom.

Bevor *C. burnetii* in den Phagosomen aufgenommen werden kann, erfolgt ein Umbau des Zytoskeletts der myeloiden Zellen. Dieser Umbau ist offensichtlich von der Virulenz der *C. burnetii*-Stämme abhängig. Durch das Anhaften von Phase I-Coxiellen vor allem an den TLR4-Rezeptoren von humanen monozytenähnlichen Zellen (THP-1) erfolgt eine Umwandlung des Aktinzytoskeletts. An der Seite der

bakteriellen Anhaftung entstehen Membranausstülpungen, die bei avirulenten Coxiella-Stämmen nicht beobachtet werden können (Meconi et al., 2001).

Pathobiochemisch lässt sich eine Zunahme von filamentösem Aktin (F-Aktin), das wiederum durch die GTPasen RhoA und Cdc42 modifiziert wird, nachweisen (Aguilera et al., 2009). Folge ist ein intensiver und reversibler Umbau von F-Aktin, welches dann wie Myosin in den vorgenannten Membranausstülpungen vorzufinden ist.

Chemische Lockstoffe wie RANTES/CCL („regulated on activation normal t cell expressed and secreted“) bedingen eine gesteigerte Aufnahme von Phase II- *C. burnetii* durch den Einbau von CR3 in den Pseudopodien (Membranausstülpungen) (Capo et al., 2003). Dabei trägt insbesondere das HIV-1 Nef Protein der THP-1 Monozyten dazu bei, dass die CR3 Rezeptoren in den Pseudopodien vermehrt gebildet werden. Zusätzlich erhöht das Integrin-assoziierte Protein die Bindungseffektivität von CR3 (Ishibashi et al., 1994).

Obwohl inaktive CR3 Moleküle über Talin an Aktin gebunden sind, tritt eine direkte Verbindung der β -Kette von CR3 mit Filamin und α -Actinin in phagozytotischen Zellen mit aktivierten Integrinen auf (Sharma et al., 1995; Capo et al., 2003)

Der an das Zytoskelett gebundene Anteil von CR3 ist effektiver als derjenige diffundierender Rezeptoren (Graham et al., 1989). Die Pathogen-induzierte Aktinummwandlung in den Pseudopodien erhöht die Effektivität der Aufnahme (Capo et al., 1999).

Die unterschiedliche Aufnahme von Coxiellen der Phase I und II unter Beteiligung von CR3 ist in Abbildung 1 dargestellt:

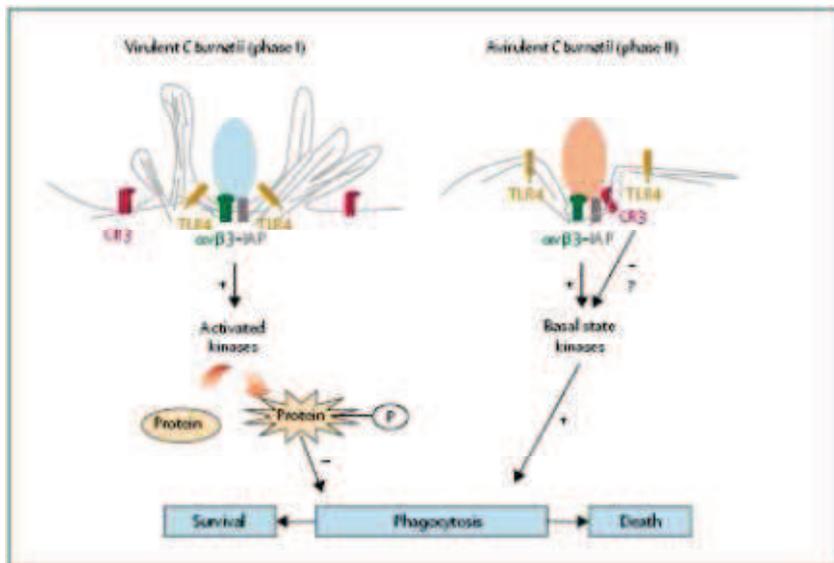


Abbildung 1: Die Internalisierung von *C. burnetii*

Auf der linken Seite ist die Aufnahme von *C. burnetii* über Integrin bzw. das Integrin-assoziierte Protein (IAP) und den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) sowie der Ausschluss des CR3 aus den Zellmembranausstülpungen dargestellt. Dies führt zur Umorientierung des Zytoskeletts, zur Tyrosin-Aktivierung und zur Phosphorylierung. Rechts ist die Aufnahme von Phase II-*C. burnetii* schematisch gezeigt. Hier kommt es weder zu einer Verbindung mit TLR4 noch zur Umwandlung des Zytoskeletts (Raoult et al., 2005).

Bei Phase I Partikeln werden Lyn und Hck, zwei src (Sarcoma)-verwandte Proteintyrosinkinasen aktiviert, die für die Reorganisation des Aktinzytoskeletts verantwortlich sind und die Phagozytose von Phase I Coxiellen beenden (Meconi et al., 2001). Die Aktivierung der Proteintyrosinkinase reflektiert offensichtlich ebenfalls den Grad der Virulenz, da *C. burnetii* Phase II diese nicht initialisieren kann.

Tyrosinphosphorylierte Moleküle treten zusammen mit F-Aktin innerhalb der Zellausstülpungen auf (Meconi et al., 2001).

Außerdem wurde festgestellt, dass das Überleben Phase I *C. burnetii* innerhalb der Monozyten auf eine unvollständige Fusion Bakterien-beladener Phagosomen mit den Lysosomen beruht. Diese entsteht durch die Hemmung von Cathepsin D, einer Asparginsäureaspartase, welche wichtig für den Fusionsvorgang ist (Honstetter et al., 2004).

Phagosomen Phase II *C. burnetii*-Stämme zeigen demgegenüber eine komplette Phagosomen-Lysosomen-Fusion (Ghigo et al., 2002).

Die Fusion mit den Lysosomen, welche durch die Anwesenheit der lysosomalen Enzyme Saure Phosphatase (Howe und Mallavia, 2000) und Cathepsin (Romano et al., 2007) eingeleitet wird, dauert ungefähr zwei Stunden (Howe und Heinzen, 2008). Der genaue Mechanismus der Etablierung der Vakuole ist bisher unbekannt (Lührmann, 2012).

Bei *C. burnetii* ist die Größe der parasitophoren Vakuole eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft. Mit einer Größe von 10 µm kann sie fast das gesamte Zytoplasma einnehmen (Voth und Heinzen, 2007 und 2009).

Die Fähigkeit, in der parasitophoren Vakuole zu überleben, ist, wie schon erwähnt, ein wichtiger Schritt im Rahmen der Pathogenese von *C. burnetii*.

Nach der Internalisierung (Aufnahme) von *C. burnetii* in Form ihrer „Small-Cell-Variant“ (SCV), der infektiösen, widerstandsfähigen Zellvariante, erfolgt innerhalb der ersten zwei Tage p.i. zunächst eine *lag* Phase (Anlaufphase; Coleman et al., 2004).

Die SCV sind 0,5 bis 1,2 µm lange stäbchenförmige Bakterienzellen mit einem elektronendichten Chromatin. Daneben gibt es eine Subpopulation der SCV, die extrem tolerant gegenüber Umwelteinflüssen ist (sporenähnliche Form) und als Small-Dense-Cell (SDC) bezeichnet wird (McCaul, 1991). Bei der Genomanalyse konnten jedoch bisher keine Sporulationsgene identifiziert werden (Seshadri et al., 2003; Burton et al., 1971).

Burton et al. (1971) vermuteten als Erste, dass sich *C. burnetii* in der parasitophoren Vakuole vermehrt. Der Vermehrungsort wurde inzwischen von weiteren Autoren bestätigt (u.a. Heinzen et al., 1996b; Howe et al., 2002).

Auf der Membran der parasitophoren Vakuole befinden sich die vakuoläre H⁺-ATPase (Heinzen et al., 1996b), Rab 7 (eine GTPase) (Ghigo et al., 2002; Romano et al., 2007), die drei lysosomalen Glycoproteinen LAMP 1, 2 und 3 (CD63; Heinzen et al., 1996b; Ghigo et al. 2002; Shannon et al., 2005; Sauer et al., 2005), Flotillin 1 und 2 (Proteine in Zellmembranen; Howe und Heinzen 2006), der Autophagosomenmarker LC3 (Romano et al. 2007) und Rab24 (GTPase; Gutierrez et al., 2005).

Während der exponentiellen Wachstumsphase von *C. burnetii* entwickeln sich die SCV durch binäre Teilung in die aktive, vermehrungsfähige Large-Cell-Variant (LCV; Coleman et al., 2004). Als Auslöser für diese Umwandlung werden der niedrige pH-Wert in der parasitophoren Vakuole und verschiedene Enzyme wie z.B. saure

Hydrolasen vermutet (Heinzen et al., 1999). Dieser Vorgang nimmt etwa vier Tage in Anspruch. Die LCV kann eine Größe von 1 μm überschreiten. Das elektronendichte Chromatin nimmt eher einen zerstreuten, filamentösen Charakter an (Heinzen, 1999).

Abhängig von der Untersuchungsmethode lagen die errechneten Generationszeiten von *C. burnetii* während der Exponentialphase bei 10,2 Stunden (PCR-Untersuchung) bzw. 11,7 Stunden (Untersuchung mittels fluoreszierendem focus-forming Unit Test; Coleman et al., 2004).

Die *Stationärphase* wird am sechsten Tag p. i. erreicht: aus den LCV entwickeln sich nun wieder SCV mit einem Ansteigen der Anzahl der SCVs bis zum achten Tag p.i.. Zwei DNS-bindende Proteine (ScvA und Hq1) haben vermutlich eine Funktion bei der Chromosomenkondensation (Heinzen et al., 1996a; Heinzen und Hackstadt, 1996). Die Expression von deren Genen (*scvA* und *hcbA*) konnte durch Coleman et al. (2004) nachgewiesen werden. Des Weiteren konnten McCaul et al. (1991) ein 29,5 kDa großes Protein, das P1, vor allem bei den LCVs ermitteln, das hier ebenfalls eine Rolle zu spielen scheint.

Weiterhin werden die Elongationsfaktoren EF-Tu und EF-Ts, der Sigmafaktor RpoS und ein Protein mit Porinaktivität (P1) von der Large-Cell-Variante gebildet (Varghees et al., 2002; Seshadri et al., 2003).

Im Gegensatz zur Nekrose ist die Apoptose nicht inflammatorisch (Jin und El-Deiry, 2005). Die Einleitung der Apoptose stellt daher eine Überlebensstrategie des Wirtsorganismus dar (Voth et al., 2007). Denn durch die Apoptose der Wirtszelle kann die Erregeranzahl vermindert werden, weil dem Krankheitserreger, hier den Coxiellen, der Lebensraum entzogen wird.

C. burnetii persistiert nach der Internalisierung als SCV in den Phagolysosomen (Coleman et al., 2007) und kann dort die Apoptose verhindern.

Die Apoptose lässt sich in den extrinsischen und intrinsischen Weg einteilen. Beim extrinsischen Weg binden Liganden – meist Zytokine – an Rezeptoren der infizierten Zelle, den so genannten Todesrezeptoren, welche dann die eigentliche Apoptose einleiten. Im weiteren Verlauf des extrinsischen Weges werden durch sog. Adaptorproteine Caspasen (Proteasen) aktiviert, welche daraufhin Proteine spalten (van Delft und Huang, 2006).

Im Gegensatz dazu wird der intrinsische Weg durch Tumor-Suppressoren wie z.B. p53 ausgelöst. p53 aktiviert die Bax-Proteingruppe (bax und bak), welche wiederum durch BH3-only (Aktivatorprotein) reguliert wird (van Delft und Huang, 2006; Willis und Adams, 2005).

Diese Aktivierung der proapoptotischen Proteingruppe Bax führt zur Oligomerisierung der Proteine mit der Folge der Permeabilisierung und Diffusion durch die Mitochondrienmembran. Dies wiederum führt zur Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytosol (Adams und Cory, 2002).

Lührmann und Roy (2007) konnten nachweisen, dass die Abgabe von Cytochrom c aus den Mitochondrien bei *C. burnetii*-infizierten Zellen eindeutig vermindert ist.

Weitere proapoptotische Proteine (u.a. die des Apoptosoms (Procaspase 9, Caspase-Rekrutierungs-Domäne, apoptotischer Protease-Aktivierungsfaktor-1)) werden über Konformationsänderung aktiviert. Durch autolytische Aktivierung der Caspase 9 wird die Caspase-Kaskade (stufenweise Aktivierung der folgenden Caspasen) eingeleitet (van Delft und Huang, 2006). So aktivieren z.B. die Initiatorcaspasen 8 oder 9 die Effektorcaspasen 3, 6 und 7 (Cory und Adams, 2002; Lührmann und Roy, 2007).

Diese aktivierten Caspasen lösen letztlich den Zelltod aus, indem sie spezifische zelluläre Strukturen spalten. So wird unter anderem auch die DNS gespalten (Dellacasagrande et al., 1999).

Lührmann und Roy (2007) stellten fest, dass *C. burnetii*-infizierte Zellen keine durch Staurosporine und UV-Licht bedingte Apoptose zeigten. Die Autoren spekulieren, dass diese Verhinderung der Apoptose möglicherweise durch eine fehlende Aktivierung der Caspase 3/7 hervorgerufen wird.

C. burnetii beeinflusst darüber hinaus zwei Regulatorproteine der Apoptose (Beclin 1 und Bcl-2; Vázquez und Colombo, 2010; Pattingre, 2005).

Das oben erwähnte AnkG bindet das proapoptotische Wirtszellprotein p32 und hemmt somit die Apoptose (Pan et al., 2008; Lührmann et al., 2010).

Darüber hinaus stellte Lange (1989) mittels Filipinfärbungen fest, dass die Membran der parasitophoren Vakuole der *C. burnetii* infizierten Zelle einen gleich hohen Cholesterolanteil besitzt wie die normalerweise cholesterolreichere Plasmamembran (Lange et al., 1989). Während der Vermehrung von *C. burnetii* kommt es offensichtlich zur einer Steigerung der Transkription bestimmter Wirtsgenen, die die

Cholesterolaufnahme bzw. deren Biosynthese codieren (Coleman et al., 2004). Die große parasitophore Vakuole wird durch den hohen Cholesterolanteil in der Phospholipiddoppelmembran verstärkt und ist somit widerstandsfähiger gegenüber mechanischer Beanspruchung (Heinzen und Hackstadt, 1997). Cholesterol vermindert darüber hinaus die Ionenpermeabilität der Membran. Somit können weniger Protonen entweichen und der lumenale für *C. burnetii* typische saure pH-Wert bleibt erhalten (Corvera et al., 1992; Maurin et al., 1992).

2.1.4 Immunantwort

Eine spezifische Abwehrreaktion des Wirtsorganismus gegenüber einer *C. burnetii*-Infektion ist die Immunantwort. Dies ist auch hier ein komplexes Geschehen, bei dem zunächst der Erreger über Rezeptoren erkannt werden muss (Lührmann, 2012). Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf dendritischen Zellen, Monozyten und Makrophagen fungieren als Rezeptoren für pathogen-spezifische Molekularmuster (PAMPs) (Takeuchi et al., 2002) und dienen der Aktivierung des unspezifischen, angeborenen Immunsystems (Medzhitov, 2001).

Es werden die Toll-like-Rezeptoren TLR 1 bis 10 unterschieden, wobei z.B. TLR2 Lipoproteine, Proteoglykane, Lipopeptide, gram-positive Bakterien und Mykobakterien erkennt (Medzhitov, 2001). TLR1, TLR2 und TLR6 können durch chemische Verbindung ein Heterodimer für die Erkennung von Lipoproteinen bilden (Takeuchi et al., 2002).

Demgegenüber erkennen TLR3, 7, 8 und 9 virale und bakterielle Nukleinsäuren, während TLR5 offensichtlich einen Liganden für bakterielles Flagellin besitzt. Der Ligand für TLR10 ist bisher unbekannt (Takeda und Akira, 2005). Insbesondere TLR4 spielt für die Erkennung von gram-negativen Bakterien eine wichtige Rolle (Medzhitov, 2001). Dieser hochspezifische Rezeptor steuert eine Signaltransduktion durch die Zellmembran (Alexander und Rietschel, 2001).

Bei der Infektion durch *C. burnetii* ist der TLR4 Rezeptor wichtig für die Aktivierung der Prozesse zur Erregeraufnahme. Durch diesen werden frühe Phasen der Infektion wie Makrophagenphagozytose, Granulomformation und Zytokinproduktion kontrolliert (Honstetter et al., 2004). TLR2 wird hauptsächlich von *C. burnetii* Phase II aktiviert. Im Laufe der Infektion werden die Lipoproteine von *C. burnetii* über die TLR2 aufgenommen, welche wiederum neben der Entstehung reaktiver Sauerstoff-

Zwischenprodukte, die Bildung des Major histocompatibility complex (MHC) und eine Entzündungszytokinproduktion (v.a. IL-12, TNF α) auslöst (Zamboni et al., 2004). Es wird vermutet, dass TLR4 allein an der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch Makrophagen und der damit induzierten TH1 Antwort (Shannon et al. 2005; Zamboni et al., 2004) beteiligt ist. Jedoch zusammen mit TLR2 beeinflusst dieser Rezeptor die Granulombildung (Honstetter et al. 2004). TLR2 induziert eine TH2 Antwort. Für die Stimulierung der TLR ist offensichtlich die Länge der Lipopolysaccharide verantwortlich (Shannon et al., 2005).

Mittels Tierversuchen wurde festgestellt, dass die Immunantwort T-Zell-vermittelt ist (Andoh et al., 2007). Bei der Immunantwort spielen verschiedene Zytokine eine Rolle. So ermöglicht Interferon γ eine Abtötung von Phase-I-Coxiellen durch naive Monozyten (Dellacasagrande et al., 1999). Durch die Präsenz von Interferon γ und LAMP-1 fusionieren die Phagosomen mit Lysosomen über Cathepsin D (Ghigo et al., 2004). Der pH-Wert wird nicht verändert. Durch Interferon γ und ein weiteres wichtiges Zytokin (Tumor Nekrose Faktor (TNF) α), das hauptsächlich durch mononukleäre Phagozyten gebildet wird (Flebbe et al., 1990), wird wiederum die Stickstoffoxid (NO)-Synthese stimuliert (Howe et al., 2002; Zamboni und Rabinovitch, 2003). Stickstoffoxide haben einen bakteriostatischen Effekt. Interferon γ begünstigt zudem die Apoptose (Dellacasagrande et al., 2002).

Eine TNF α -Überproduktion ist während des Überlebens von *C. burnetii* in Makrophagen beobachtet worden. Insbesondere bei Patienten mit *C. burnetii*-Endokarditis wurde diese, gegenüber anderen Zytokinen isolierte Überproduktion nachgewiesen (Dellacasagrande et al. 2000a).

Vor allem Phase II Coxiellen sind in der Lage eine derartige Überproduktion auszulösen (Dellacasagrande et al., 2000a). Dellacasagrande (1999) erklärt dieses Phänomen mit einer effizienteren Bindung der Phase II Coxiellen an Monozyten. Außerdem können unterschiedliche *C. burnetii*-Stämme in unterschiedlicher Weise TNF α aktivieren (Kubes et al., 2006).

Ein weiteres Immunantwort-auslösendes 28 kDa Protein (das äußere Membranprotein „acute disease Antigen“) wurde im Zusammenhang mit einer akuten Q-Fieber-Erkrankung beschrieben (Zhang et al., 2005). Ein Nachweis bei chronischen Q-Fieber-Fällen gelang bisher allerdings nicht. Es dient daher als Biomarker für akute Q-Fieber-Infektionen.

In Untersuchungen von Ghigo et al. (2004) wurde nachgewiesen, dass die Produktion von Interleukin 10 (IL-10) insbesondere bei Personen mit Q-Fieber-Endokarditis gesteigert ist. IL-10 erhöht die Produktion von Cathepsin D in peripheren Monozyten und begünstigt damit die Bildung der parasitophoren Vakuole (Lügering et al., 1998; Honstetter et al., 2006; Ghigo et al., 2004).

NK-Zellen sind ebenfalls ein Teil des Abwehrsystems, das für den Prozess der „antibody dependent cellular cytotoxicity“ (ADCC) verantwortlich ist (Delves und Roitt, 2008). Durch die NK-Zellen folgt die Lyse der Zelle. *In vivo* trägt auch die ADCC zur Infektabwehr gegenüber *C. burnetii* bei (Koster et al., 1984). NK-Zellen produzieren Interferon γ , das wiederum die Makrophagen aktiviert. Es kommt zu einer gesteigerten Phagozytoserate und zur Synthese reaktiver Sauerstoffgruppen (Kaufmann, 1993; Iben, 2010).

Faktoren der angeborenen Immunantwort wie z.B. C-Reaktives Protein (CRP) und das Komplementsystem werden neben den oben beschriebenen Abwehrmechanismen ebenfalls aktiviert. Das Zusammenwirken der angeborenen und erworbenen Immunität wird durch die Makrophagen gesteuert. Diese phagozytieren *C. burnetii* und präsentieren antigene Bestandteile auf den auf ihrer Zelloberfläche lokalisierten MHC-Komplexen (Norlander, 2000).

Es kommt zur Entwicklung der naiven T-Lymphozyten. Diese entwickeln sich weiter in die MHC Klasse I T-abhängigen CD 8+ Zellen und die MHC Klasse II-abhängigen CD 4+ Zellen. Weiterhin steuern IL-2 und IL-4 die Entwicklung in TH1- bzw. TH2-Zellen (Norlander, 2000).

CD4+ Zellen vom TH1-Typ haben eine Funktion bei der Eliminierung von Coxiellen. Demgegenüber produzieren die CD4+ Zellen bei TH2-Antwort TGF β 1 und IL-10. Diese beiden Zytokine unterdrücken die phagosomale Reifung und blockieren somit die Eliminierung phagozytierter Coxiellen (Iben, 2010). Die Coxiellen können sich vermehren, da TGF β 1 zudem die Phagozytenaktivität unterdrückt. Das Zytokin IL-1 vermittelt sogar über eine gesteigerte Expression von Oberflächenrezeptoren eine gesteigerte intrazelluläre Aufnahme der Coxiellen (Ghigo et al., 2001).

Demgegenüber sezernieren CD8+ Zellen Interferon γ und führen zur Lyse infizierter Phagozyten (Kaufmann, 1993).

Generell sind Neutrophile Granulozyten bei einer Entzündung die am häufigsten vorkommenden Zellen. Für die Infektabwehr müssen sie mehrere mikrobizide Produkte, wie z.B. Oxidantien und lytische Enzyme produzieren (Witko-Sarsat et al.,

2000). Die Bildung von reaktivem Sauerstoff (ROS) erfolgt mittels eines Multi-Protein-Komplexes (NADPH-Oxidase) (Brennan et al., 2004). Die Blockade dieser NADPH-Oxidase durch *C. burnetii* stellt nach Siemsen et al. (2009) ebenfalls einen möglichen Pathogenitätsmechanismus dar.

Neben den bisher beschriebenen zellulären Abwehrmechanismen treten, wie bei vielen Infektionskrankheiten üblich, als erste Antikörpersubklasse bei akuter Q-Fieber-Erkrankung nach etwa zwei Wochen IgM-Antikörper auf. Diese persistieren für Wochen bis zu drei Monaten (Hunt et al., 1983) und sind ausschließlich Phase II spezifisch (Serion, 2011).

Chronische Q-Fieber-Infektionen sind durch ein kontinuierliches Ansteigen von Phase I- und einer hohen Persistenz von Phase II-IgG-Antikörpern gekennzeichnet. Es sollten zur Differenzierung IgG-ELISA und Serumpaare verwendet werden (Wagner-Wiening et al., 2006). Außerdem ist die IgA-Antikörpersubklasse bei chronischen Q-Fieber-Erkrankungen als serologischer Marker ungeeignet.

Abbildung 2 zeigt die unterschiedlichen Immunoglobulinklassen und ihr Auftreten bei Q-Fieber des Menschen (Laborlexikon, 2011)

Phase1		Phase2		Interpretation
IgG-ELISA	IgA-ELISA	IgG-ELISA	IgM-ELISA	
(↑)	n	↑↑	↑ bis ↑↑	akute Infektion
				chronische Infektionen:
↑ bis ↑↑	n bis ↑	↑↑↑	↑↑ bis ↑↑↑	◆ granulomatöse Hepatitis
↑↑ bis ↑↑↑	↑↑ bis ↑↑↑	↑↑ bis ↑↑↑	↑ bis ↑↑	◆ Endokarditis

Erklärung: n: nicht erhöht, ↑ schwach erhöht, ↑↑ mäßig erhöht, ↑↑↑ stark erhöht

Abbildung 2: Unterschiedliche Immunoglobulinklassen und ihr Auftreten bei humanem Q-Fieber (Laborlexikon, 2011)

Etwa die Hälfte aller Q-Fieber-Erkrankungen verläuft asymptomatisch. Es tritt lediglich eine Serokonversion auf (Shannon und Heinzen, 2009).

Im Verlauf einer akuten Infektion treten Granulome auf. Das Zentrum eines typischen *C. burnetii*-Granuloms besteht aus einer zentralen Fettvakuole umgeben von einem fibrinoiden Ring (Maurin und Raoult, 1999). Im Granulom findet man keine oder nur wenige Coxiellen (Raoult et al., 2005). Vanin, ein 70 kDA Protein, dass von humanen

Phagozyten gebildet wird und bei der Leukozytenadhäsion und –migration beteiligt ist, beeinflusst die Granulombildung (Martin et al., 2001).

Die chronische Q-Fieber-Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine ineffiziente Immunantwort (Raoult et al., 2005). Sie tritt vorwiegend bei immunsupprimierten Personen und/oder bei solchen mit Vorschädigungen der Herzklappen auf (Tissot-Dupont und Raoult, 2008). Im Gegensatz zur akuten Infektion ist das CD4/CD8-Verhältnis und die Lymphozytenzahl vermindert (Sabatier et al., 1997). Maurin und Raoult vermuten darin die Ursache für die fehlende Granulombildung bei der chronischen Infektion. Stattdessen treten große, Coxiellen-beinhaltende Vakuolen auf (Maurin und Raoult, 1999).

Bei der chronischen Q-Fieber-Erkrankung sind die Monozyten nicht in der Lage durch das Endothel zu wandern (Meghari et al., 2006) um die Coxiellen erfolgreich abzutöten (Dellacasagrande et al., 2000b).

Insbesondere bei Patienten mit Endokardveränderungen auf den Herzklappen fanden die Autoren eine hohe Zahl zirkulierender apoptotischer Leukozyten. Dies läßt vermuten, dass die Phagozytose apoptotischer Zellen durch myeloide Zellen (Monozyten und Makrophagen) besonders bei chronischem Q-Fieber auftritt (Benoit et al., 2008). Monozyten bilden größere Mengen an IL-10, -6 und CD14. Demgegenüber wird wenig TNF gebildet. Die apoptotische Lymphozyten phagozytierenden Makrophagen sezernieren große Mengen von TGF β 1 und exprimieren Mannoserezeptoren an ihrer Oberfläche.

2.2 Evidenz

2.2.1 „Evidence-based Medicine“

Nach Sackett et al. (1996) ist „Evidence-based Medicine“ „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der „Evidence-based Medicine“ bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung (...)“.

Die „Evidence-based Medicine“ ist somit eine Kombination aus der klinischen (internen) Erfahrung des Experten und der besten verfügbaren externen Information (Lehmacher, 2009). „Evidence-based Medicine“ ist jedoch nicht gleichzusetzen mit „Evidenzbasierter Medizin“, da „evidence“ im Englischen „Nachweis, Beweis“ (Freese, 2000) und „Evidenz“ im Deutschen „Offensichtlichkeit“ bedeutet (Brumell und Scidmore, 2007). Aus diesem Grund sollte die „Evidence-based Medicine“ besser als „Nachweis-gestützte Medizin“ übersetzt werden (Lehmacher, 2009). Im Folgenden wird daher ausschließlich dieser Begriff verwendet.

Im Gegensatz dazu beruht die „Eminenz-basierte Medizin“ nur auf der Meinung von Experten (Lehmacher, 2009).

Die Anzahl medizinisch-wissenschaftlicher Informationen ist außerordentlich hoch: Es werden über 10 000 medizinische Fachzeitschriften mit mehr als 2 000 000 Artikeln jährlich veröffentlicht (Hall und Hamilton, 1998). Außerdem ist ein Großteil medizinischer Aktivitäten nicht durch Studien belegt (Lehmacher, 2009).

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen muss es Kriterien geben, eine Qualitätsschätzung dieser Vielzahl an Veröffentlichungen durchführen zu können.

Eine Vorgehensweise der Nachweis-gestützten Medizin erfolgt nach Sackett et al. (2000) in fünf Schritten:

1. Formulierung einer zu beantwortenden Frage,
2. Effizientes Suchen in medizinischen Datenbanken,
3. Kritische Beurteilung der identifizierten Studien („Critical Appraisal“),
4. Übertragung der Studienergebnisse auf die konkrete patientenbezogene Fragestellung,
5. Evaluation des eigenen Vorgehens, insbesondere in Bezug auf die Fragestellung, auf die effiziente Suche und die Bewertung

Evidenzstufen drücken den Grad der wissenschaftlichen Aussagekraft aus (Bartholomeyczik und Käppeli, 2008). Dabei stellt die Evidenz die Sicherheit dar, mit der Schlussfolgerungen und Ergebnisse einer Studie die wahren Sachverhalte darlegen (Arlt und Heuwieser, 2005).

Die graphische Darstellung der verschiedenen Evidenzstufen erfolgt anschaulich über eine Pyramide (siehe Abbildung 3).

Unter den verschiedenen Studiendesigns werden Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien (siehe 2.2.2) und randomisierte, kontrollierte Studien in die höchste Stufe der Evidenz eingeordnet. Resultate mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien werden durch Metaanalysen statistisch verglichen und zusammengefasst, sodass davon ausgegangen werden kann, dass diese Studien die größtmögliche Sicherheit darstellen, um deren Resultate auf die individuelle patienten- (oder fall-) bezogene Fragestellung anwenden zu können (Arlt, 2002). Nur wenige derartiger Studien existieren im veterinärmedizinischen Bereich (Cockcroft und Holmes, 2003).

In den darunter liegenden Evidenzstufen finden sich gut angelegte, kontrollierte Studien ohne Randomisierung und gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studien.

In der Mitte der Evidenzhierarchie befinden sich Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, gefolgt von Fallberichten und Meinungen sowie Erfahrungen von Experten (an der Basis, Cardwell, 2008).

Bei der Suche nach verwertbaren Ergebnissen sollte die Evidenzpyramide Berücksichtigung finden (Antes und Bassler, 2000).

Als Beispiel wird in Abbildung 3 die Evidenzpyramide nach Cardwell (2008) schematisch dargestellt.

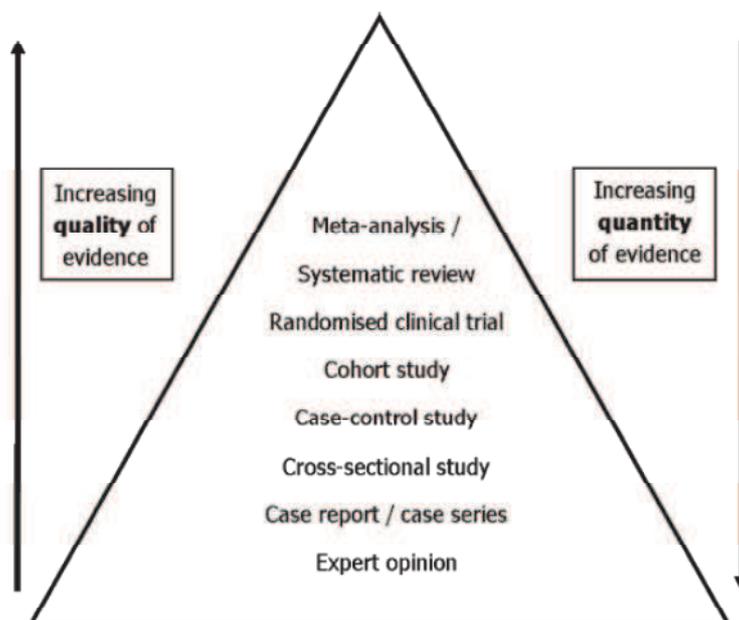


Abbildung 3: Evidenzpyramide nach Cardwell (2008)

Studiendesigns mit größerem Irrtumspotential und höherem Risiko für fehlerhafte Ergebnisse stehen in der Evidenzhierarchie weiter unten (Kunz, 2003). Da jedoch auch in randomisierten Doppelblindstudien systematische Fehler auftreten können (Berlin und Rennie, 1999), ist die niedrigste Evidenzstufe nicht gleichzusetzen mit einer unzutreffenden Information in einer Studie (Antes und Bassler, 2000). Vielmehr können durch aktuelle, anschauliche Fallberichte Hypothesen generiert werden, die durch nachfolgende systematische Studien verifiziert wurden und gewissermaßen das Anfangsglied einer Studienreihe mit zunehmender Evidenz darstellen. Als Beispiel soll der Fallbericht von McBride (1961) aufgeführt werden, der als erster die fatale Talidomid-Nebenwirkung (Contergan) beschrieb.

Die Einordnung einer wissenschaftlichen Veröffentlichung in einer höheren Evidenzstufe ist somit nicht gleichzusetzen mit einem höheren Wahrheitsgehalt der Studie. Publikationen darunter liegender Evidenzstufen besitzen allerdings eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, dass deren Aussagen allgemeingültig zutreffend sind (von Wichert, 2005).

2.2.2 Studiendesign

Unter dem Begriff „Studiendesign“ wird das generelle Konzept einer Studie verstanden (Auswahl der Probanden, die Randomisierung, die Methode der Datenauswertung u.a.).

Generell können die Studien anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden (Wolf-Oestermann, 2010):

zeitlich (prospektiv/retrospektiv),

nach Zielen (Hypothesen-generierend, Hypothesen-prüfend) und

nach Art der Einflussnahme/Handlung (beobachtend, experimentell).

Prospektiv bedeutet, dass erst nach der Erstellung der konkreten Fragestellung für die Studie Materialien für die Untersuchung gesammelt werden. Demgegenüber wird bei retrospektiven Studien schon vorhandenes Material verwendet (Müllner, 2005).

Hypothesen-generierende Studien werden eingesetzt, wenn noch zu wenige Informationen vorhanden sind. Diese Studien dienen zur Erkundung von Forschungsbereichen mit dem Ziel, Hypothesen zu formulieren. Diese Hypothesen können dann überprüft werden (Jannika, 2008).

Hypothesen-prüfende Studien dienen dazu, die aufgestellten Vermutungen zu verifizieren. Sie können statistisch geprüft werden (Wolf-Oestermann, 2010).

Es gibt Studien, bei denen die Probanden beobachtet werden (*Beobachtungsstudien*) und Studien, bei welchen neben der Beobachtung der Probanden ein Eingriff durch den Untersucher (Intervention) erfolgt (*Interventionsstudien, experimentelle oder kontrollierte Studien*; Schmidt et al., 1999; siehe Abbildung 4).

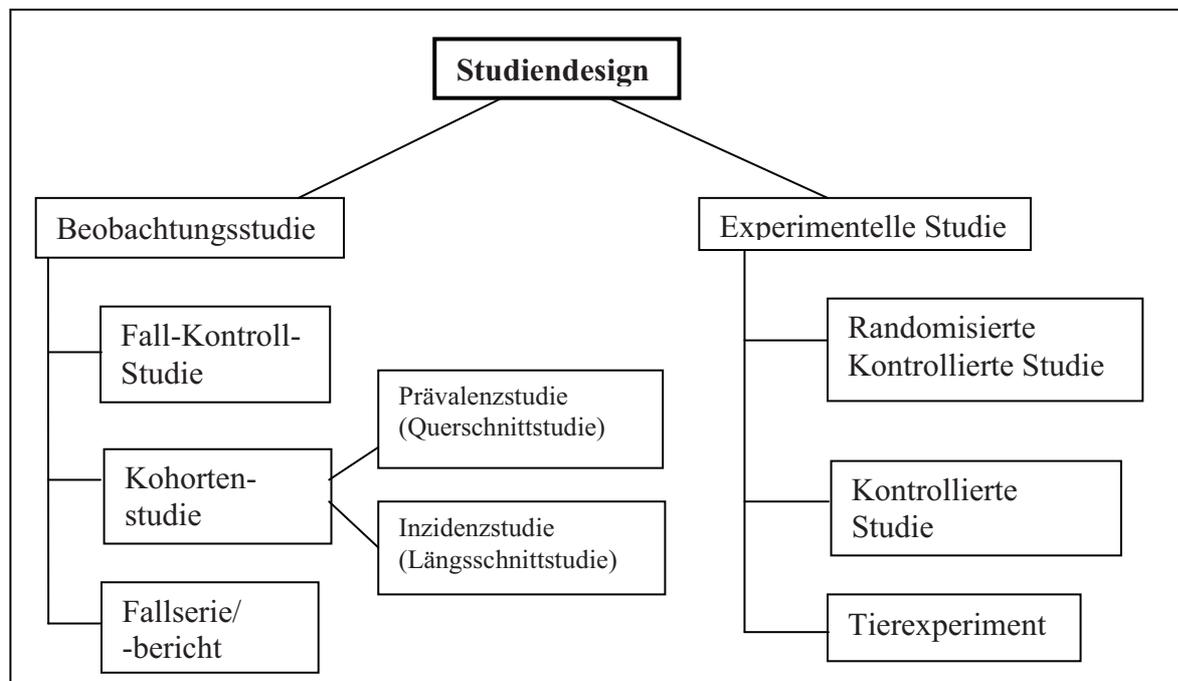


Abbildung 4: Auflistung des primären Studiendesigns nach Einflussnahme/Handlung modifiziert nach Wolf-Oestermann (2010)

Beobachtungsstudien können wiederum in Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien (Querschnittsstudien und Längsschnittstudien) und Fallserien und/oder –berichte unterteilt werden (Wolf-Oestermann, 2010). Mit einer Beobachtungsstudie kann z.B. eine Beziehung zwischen einer Krankheit und einer Exposition ermittelt werden.

Experimentelle Studien dienen der Klärung der aus Beobachtungen erstellten Hypothesen. Die Intervention (die unabhängige Variable, wie z.B. die Medikation) wird geplant und in verschiedenen Vergleichsgruppen der Untersuchungspopulation eingesetzt (Wolf-Oestermann, 2010).

Im Folgenden werden die wichtigsten Studientypen dezidiert erklärt:

Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial, clinical trial):

Randomisierte kontrollierte Studien sind immer prospektive, experimentelle Studien. Bezüglich der Einflussnahme/Handlung erfolgt die Exposition/Intervention mittels eines Zufallsverfahrens, um mögliche Störgrößen auszugleichen (Schmidt, 2009). Diese Studien sind Hypothesen-prüfend.

Kohorten Studie (cohort study, Longitudinalstudie, Follow-up Studien):

Bei diesen Studien werden die Patienten nach ihrer Exposition ausgewählt und dahingehend überwacht, wie das „outcome“ (z.B. die Erkrankung) auftritt (Günther,

2001). Die Studien sind sowohl Hypothesen-prüfend als auch -generierend. Zeitlich können sie als prospektive oder retrospektive Studie durchgeführt werden. Aus dem Studienergebnis („outcome“) kann das „Relative Risiko“ (siehe 2.2.5) berechnet werden (Müllner, 2005).

Längsschnittstudie

Bei diesem Studiendesign einer Kohortenstudie werden Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet. Unter diesen Studientyp fallen z.B. Inzidenzstudien (Trampisch et al., 2000).

Querschnittstudien

Querschnittstudien sind ebenfalls eine Untergruppe der Kohortenstudien. Bei einer Querschnittsstudie werden zeitgleich unterschiedliche Probanden untersucht (Wirtschaftspsychologische Gesellschaft, 2009). Unter diesen Studientyp fallen z.B. Prävalenzstudien (Schmidt et al., 1999). Eine Aufklärung der Krankheitsursache lässt dieser Studientyp nicht zu, weil der zeitliche Ablauf zwischen Auftreten der Krankheit und der vermuteten Krankheitsursache nicht dargestellt werden kann (Arlt und Heuwieser, 2005).

Fall-Kontroll-Studie (case control study):

Dieser beobachtende Studientyp ist unter zeitlichen Kriterien retrospektiv. Z.B. werden Erkrankte mit Nicht-Erkrankten (Kontrollen) in Bezug auf ihre Expositionen in der Vergangenheit verglichen. Damit ist eine Fall-Kontroll-Studie bezüglich ihrer Ziele Hypothesen-prüfend. Die statistische Berechnung der „Effektgröße“ erfolgt über „Odds Ratio“ (siehe 2.2.5; Müllner, 2005).

Fallbericht (Case report, Case Series):

Ein Fallbericht ist ein Report über eine Untersuchung einzelner (Case Report) oder mehrerer (Case Series) Patienten ohne Verwendung einer Kontrollgruppe (Melchart, et al. 2008).

Einzelne Studientypen können auch zusammengefasst werden:

Metaanalyse

Eine Metaanalyse ist die Zusammenfassung verschiedener experimenteller Primärstudien (Randomisierte kontrollierte Studien) zu einer identischen Fragestellung, mit dem Ziel, höhere Fallzahlen zu erhalten, und damit statistisch präzisere Ergebnisse (Tests und Konfidenzintervalle) zu erhalten (Lehmacher, 2009). Metaanalysen werden meist dort eingesetzt, wo Einzel-Studien zu klein sind oder eher uneinheitliche Ergebnisse liefern. Zur Durchführung einer Metaanalyse müssen relevante Studien zunächst identifiziert und dann genauere Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt werden (Bucher et al., 1997).

Systematische Übersichtsartikel (Reviews)

Systematische Übersichtsartikel sind eine Zusammenfassung über möglichst alle Primärstudien zu einer bestimmten Fragestellung. Die Suche erfolgt mit einem nachvollziehbaren, reproduzierbaren, detailliert beschriebenen Verfahren (Lehmacher, 2009).

Die Studien werden hinsichtlich ihrer Qualität mittels diverser Bewertungsschemata beurteilt und anschließend bezüglich ihrer Aussagekraft interpretiert (Begg et al., 1996a; Jüni und Altman, 2001).

Narrative Übersichtsartikel:

Narrative Übersichtsartikel zeigen das Spektrum der Primärstudien auf. Diese werden jedoch nicht objektiv und systematisch ausgewählt und analysiert (Lehmacher, 2009).

2.2.3 „Critical Appraisal“

Der Begriff „Critical Appraisal“ ist gleichzusetzen mit „Kritischer Bewertung“. Der Leser soll die in den Fachartikeln dargestellten Informationen hinsichtlich ihrer Qualität und Glaubwürdigkeit kritisch überprüfen (Arlt, 2002; Burls, 2009). Durch die Anwendung einer Art Checkliste können Schwachstellen in Artikeln erkannt und damit eine qualitative Bewertung der betreffenden Veröffentlichung durchgeführt werden.

Nach Moher et al. (1995) gibt es allein 25 Skalen und neun Checklisten um die Qualität von Randomisierten Klinischen Studien zu beurteilen.

2.2.4 Validität

Um eine Studie bewerten zu können, muss deren Validität (Gültigkeit) ermittelt werden. Validität meint in diesem Zusammenhang, in welchem Umfang die Ergebnisse einer Messung oder eine Aussage in der Studie der Wirklichkeit entsprechen (Fletcher et al., 1999).

Zur Ermittlung der Validität spielen die abhängige und die unabhängige Variable eine Rolle. „Abhängige Variable“ und „unabhängige Variable“ sind Begriffe der empirischen Wissenschaften. Die unabhängige Variable, eine Stellgröße in einem wissenschaftlichen Experiment, kann durch den Untersucher verändert werden. Die Auswirkung dieser Veränderung kann durch Messung der abhängigen Variablen beobachtet werden (Jacobs, 1998).

Validität wird in interne und externe Validität eingeteilt. Ein hoher Grad an interner Validität liegt dann vor, wenn die Veränderung der abhängigen Variablen eindeutig auf die Variation der unabhängigen Variablen zurückgeführt werden kann und es dazu keine Alternativerklärung gibt. Allerdings müssen möglichst alle in Frage kommenden Störvariablen kontrolliert bzw. eliminiert werden (Fletcher et al., 1999).

Ein hoher Grad an externer Validität liegt vor, wenn sich die Resultate der durchgeführten Studie verallgemeinern (auf die Grundgesamtheit übertragen) lassen (Fletcher et al., 1999).

Die Validität einer Studie ist daher nicht entweder vorhanden oder nicht vorhanden, vielmehr ist ein Ergebnis einer Studie mehr oder weniger valide (Fletcher et al., 1999).

2.2.5 Begriffsbestimmungen aus der Statistik

Um eine Studie zu bewerten, ist es ebenso wichtig, einige Begriffe aus der Statistik zu kennen. Im Folgenden wird daher kurz auf die wichtigsten Begriffe eingegangen:

Der P wert ist eine quantitative Schätzung der Wahrscheinlichkeit, ob beobachtete Differenzen z.B. in einer Therapiewirkung gegenüber einer Kontrollgruppe allein durch Zufall hätten auftreten können (Fletcher et al., 1999). Meistens wird ein p Wert kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Präzision eines beobachteten Effekts wird als Konfidenzintervall um die Punktschätzung bezeichnet. Wenn die Studie unverzerrt (ohne Störungen, d.h. keine Messfehler oder andere Fehler in der Durchführung aufgetreten sind) ist, besteht eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Intervall die wahre Effektgröße einschließt. Je schmaler das Konfidenzintervall ist, desto sicherer repräsentiert es die wahre Effektgröße. Das Konfidenzintervall ist nach Braitman (1991) wichtig für die Beurteilung eines Versuchs, da der Vertrauensbereich bekannt sein muss, der den tatsächlichen Effekt wahrscheinlich einschließt. Der p Wert ist in diesem Zusammenhang weniger brauchbar.

Die Odds Ratio (Chancenverhältnis) wird in retrospektiven Studien genutzt (Cardarelli und Seater, 2007). Odds Ratio stellt den Quotienten aus der Wahrscheinlichkeit, exponiert zu sein und der Wahrscheinlichkeit, nicht exponiert zu sein, dar (siehe Abb.5). Nimmt der Quotient den Wert „Eins“ an, bestehen keinen Unterschiede in der Exposition. Dementsprechend liegt bei Werten unterhalb „Eins“ eine Exposition vor (<1).

	Fälle	Nicht-Fälle	
Exponiert	A	B	A+B
Nicht-Exponiert	C	D	C+D
	A+C	B+D	

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{A/(A+C)}{C/(A+C)}}{\frac{B/(B+D)}{D/(B+D)}} = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC} \quad \text{Relatives Risiko} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Abbildung 5: Berechnung "Odds Ratio" und "Relatives Risiko" (Fletcher, 1999)

Das Relative Risiko – nach Cardarelli und Seater (2007) ausschließlich in prospektiven Studien genutzt – gibt das Verhältnis zwischen dem Risikofaktor und dem Vorliegen einer Erkrankung an. Es werden die Inzidenzen (Neuerkrankungen) bei exponierten und nichtexponierten Probanden verglichen (Medizinische Biometrie 2012; Fletcher et al., 1999). Ein schädigender Einfluss besteht, wenn die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung unter der Exposition größer ist. Dabei ist der Quotient kleiner „Eins“ (<1).

Die „Power“ einer Studie ist die Wahrscheinlichkeit, einen Effekt, der tatsächlich vorhanden ist, nicht zu übersehen (Müllner, 2005).

Einfache Randomisierung bedeutet eine für jeden Patienten zufällige Zuteilung. Alle Behandlungsgruppen können mit gleicher Wahrscheinlichkeit ausgewählt werden. Eine Blockrandomisierung heißt, dass alle Behandlungsgruppen gleich groß sind (Faller und Lang, 2010).

Neben den offenen Studien, bei denen die Versuchsdurchführung und die Exposition/Intervention allen an der Untersuchung Beteiligten bekannt ist, werden einfach- und doppelblinde Studien unterschieden. Bei der einfachblinden Studie sind die o.g. Parameter ausschließlich den Teilnehmern nicht zugänglich. Bei

doppelblinden Studien haben weder Teilnehmer noch Untersucher/Therapeuten Informationen über die Durchführung der Studie bzw. Exposition/Intervention. Bei dreifachblinden Studien sind diese Informationen auch dem Statistiker unbekannt (Fletcher et al., 1999).

Ein „Confounder“ ist ein Faktor, der sowohl mit der untersuchten Erkrankung als auch mit der untersuchten Exposition in Zusammenhang steht. Er stellt also einen Störfaktor dar, der den wahren Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Zielgröße verstärken oder abschwächen kann. Ein „Confounding“ kann somit durch „Matching“ (Zuordnung der Fälle und Kontrollen bezüglich ihrer Eigenschaften wie Alter und Geschlecht, damit eine homogene Verteilung in beiden Gruppen entsteht) und Randomisierung vermieden werden (Müllner, 2005).

Bias sind systematische Fehler, die zur Verzerrung von Studienresultaten führen (Arlt, 2002). In der Epidemiologie z.B. bedeutet das, dass das Ergebnis einer Studie nicht allein durch die Exposition/Intervention (oder allenfalls den Zufall) entstanden sein kann, sondern dass ein systematischer Fehler im Design der Studie oder in der Auswertung das Ergebnis beeinflusste (Bleuer et al., 2007). Im Gegensatz zu zufälligen Fehlern heben sich systematische Fehler bei mehreren Messungen nicht auf. Nach Jüni und Altman (2001) gibt es vier Haupttypen von Bias:

1. *Selection Bias* bedeuten, dass es Unterschiede in der Ausgangs- bzw. Teilnehmergruppe gibt. Dies ist meistens der Fall, wenn die Teilnehmer nicht zufällig ausgewählt werden.
2. *Performance Bias* treten durch Unterschiede in Rahmenbedingungen der zu vergleichende Gruppen auf, d.h. wenn die Gruppen unterschiedlich behandelt werden.
3. *Detection Bias* sind Unterschiede in der Bewertung der Ergebnisse.
4. *Attrition Bias* entstehen durch Nichteinhalten des Studienprotokolls und/oder vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie.

In der Literatur sind zahlreiche weitere Bias benannt. Eine Zusammenstellung weiterer häufig genannter Bias wird im Folgenden gegeben:

Publication Bias sind systematische Fehler, welche auftreten, wenn nur positive Publikationen gewählt werden - es kommt zur selektiven Verfügbarkeit. *Reader Bias* sind systematische Fehler, die bei der Beurteilung einer Studie auftreten, da jeder

Leser subjektiv beurteilt (Owen, 1982). *Language Bias* können durch die Auswahl von z.B. hauptsächlich englischsprachigen Texten entstehen. *Information Bias* kommen vor, wenn sich die Art der Messung und Datenerhebung zwischen den Vergleichsgruppen unterscheiden und dadurch ebenfalls das Studienergebnis beeinflussen (Kunz und Kunz, 2000). Bei *Reporting Bias* neigen z.B. erkrankte Personen eher als Gesunde dazu, sich an bestimmte Risikofaktoren zu erinnern und bei *Observer Bias* neigen Ärzte eher dazu, eine Krankheit zu entdecken, wenn ein verdächtiger Risikofaktor vorliegt (Müllner, 2005). Des Weiteren können *Beobachtungsbias*, *Behandlungsbias*, *zeitbedingte Bias*, *Personal Bias* und *Retrievalbias* (Auffinden der Studie) auftreten (Daniels et al., 2002).

2.2.6. Publikationen im Bereich Veterinärmedizin zur Nachweis-gestützten Medizin

Nach Holmes und Cockcroft (2004) gibt es Unterschiede der Nachweis-gestützten Medizin im Bereich Human- und Veterinärmedizin. Die Verfügbarkeit vorhandener Quellen und Hilfsmittel bezüglich der wissenschaftlichen Evidenz ist in der Veterinärmedizin weniger gegeben. Die Zahl an Metaanalysen, systematischen Reviews und qualitativ hochwertigen Studien ist dementsprechend ebenfalls geringer.

Im veterinärmedizinischen Bereich werden nach Holmes und Cockcroft (2004) medizinische Entscheidungen häufiger Eminenz-basiert, d.h. basierend auf Meinungen und Erfahrungen getroffen.

Im Bereich der Veterinärmedizin findet sich dementsprechend eine vergleichsweise geringe Zahl an Studien, die sich direkt mit „Evidence-based veterinary medicine“ beschäftigen.

Eine frühe Zusammenstellung von Studien zur Nachweis-gestützten Medizin im Veterinärbereich wurde von Whitaker (2009) erstellt und kann über die Homepage der „Evidence-based veterinary medicine association“ eingesehen werden (www.ebvma.org/?q=content/evidence-based-medicine-bibliography-susanne-whitaker). Dort werden aktuell insgesamt 67 Zeitschriftenaufsätze und elf Bücher über „evidence-based veterinary medicine“ (Stand 12.07.2011) zur Nachweis-gestützten Medizin genannt.

Deutschsprachige Veröffentlichungen können dort allerdings nicht gefunden werden. Eine Suche in Pubmed zu „evidence based veterinary medicine“ ergibt 20 Publikationen (Stand 12.07.2011). Die Liste findet sich im Anhang, Tabelle 24.

Die Internetseiten der "Evidence-based veterinary medicine association" und des "centrum of evidence based medicine" befassen sich mit dem Thema Nachweisgestützte Veterinärmedizin. Auf der Website des "centrum of evidence based medicine" ist ein Programm verfügbar („CATmaker“), mit dessen Hilfe Studien über „Critical Appraisal“ bewertet werden können (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>). Dieses Zentrum wurde 2009 von der Universität Nottingham, Vereinigtes Königreich, gegründet (University of Nottingham 2011).

3 Material und Methoden

3.1 Material

Gemäß der Fragestellung der vorliegenden Studie wurden über den vorgegebenen Zeitraum (siehe Tabelle 1) die weltweit publizierten wissenschaftlichen Arbeiten bezüglich der *C. burnetii*-Infektionswege vom Tier auf den Menschen zusammengetragen. Neben der reinen Zusammenstellung erfolgte die Prüfung der Evidenz und Aussagekraft einzelner Studien.

Um die Bewertung zu ermöglichen wurde ein Schema erarbeitet, mit dem Ziel, die unterschiedlichen Studiendesigns durch Gewichtung hinsichtlich ihrer Qualität zu vergleichen.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden zunächst definiert und dann angewandt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Literatursuche

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">○ Suchmaschinen/Datenbanken: „Pubmed/Medline“, „Ovid SP/CAB Abstracts“, „Web of Science“○ Sprache: Englisch/Deutsch○ Publikationszeitraum: 1936 bis 2010○ „Handsearching“: Recherche von Literatur nach Literaturanhängen oder Autoren und Sichtung ausgewählter Zeitschriften im Zeitraum von 1936 bis 1980.	<ul style="list-style-type: none">○ Sekundärliteratur○ unpassendes Thema○ Tierexperimentelle Studie○ Doppelnennung

3.1.1 Die Literaturdatenbanken

3.1.1.1 „Pubmed“/„Medline“

Als die größte Medizinbibliothek der Welt hat die „National Library of Medicine“ (NLM) von Bethesda (Maryland, USA) in den Sechziger Jahren das System „MEDLARS“ („MEDical Literature Analysis and Retrieval System“) entwickelt. „MEDLARS“ stellt ein über 40 Datenbanken umfassendes System mit bis zu 22 Millionen Artikeln zu den unterschiedlichen Themen dar. Aus dem o.g. System ist die Datenbank „Medline“ hervorgegangen. Die über das Internet zugängliche Datenbank (www.medline.de) enthält bibliographische Zitate und Autoren-„Abstracts“ von über 4.800 biomedizinischen Journalen aus den Bereichen Human-, Zahn- und Veterinärmedizin, Gesundheitswesen und Krankenpflege seit 1966 (Zomorodipour und Andersson, 1999) .

Eine Suchmaschine, der sich „Medline“ bedient, ist „Pubmed“ (<http://www.nlm.nih.gov/databases/index.html>). Diese Software ist seit dem 26. Juni 1997 als Gratissuchdienst im Internet zugänglich (Motschall und Falck-Ytter, 2005). Positive Suchergebnisse („Zitate“) repräsentieren einen Artikel einer wissenschaftlichen Zeitschrift. In „Medline“ gibt es aktuell bis zu 10 Millionen Zitate. Der Thesaurus (das Wörterbuch) dieser Datenbank heißt „Medical Subject Headings“ („MeSH“; Kulemeyer und Hafermeister, 2008). In „MeSH“ sind detaillierte Schlüsselwörter zusammengefasst, um ein schnelles Auffinden von Themenblöcken zu ermöglichen (Sackett, 1999; Türp et al., 2003; Motschall und Falck-Ytter, 2005). Suchergebnisse lassen sich durch „MeSH“ in der Datenbank eingrenzen (Türp et al., 2003; Motschall und Falck-Ytter, 2005). Die „MeSH“-Suchbegriffe sind hierarchisch aufgebaut, sodass bei einer allgemeinen Suche auch themenspezifischere Artikel gefunden werden können (Türp et al., 2003). Zusätzlich können zur Eingrenzung noch „Subheadings“ (Unterpunkte zu den Themen) ergänzt werden. Vor allem bei mehrdeutigen Begriffen gestaltet sich dadurch die Suche wesentlich effektiver (Kulemeyer und Hafermeister, 2008).

Mittels der Suchfunktion „Clinical Queries“ stehen mehrere Filter zur Verfügung, welche auf Fragen aus der Praxis zugeschnitten sind, z.B. ob es sich um eine diagnostische, ätiologische, prognostische oder therapeutische Fragestellung handelt. Jedoch sind durch eine hohe Spezifität, viele Artikel zum Thema

„Übertragungsweg von *C. burnetii*“ nicht im Suchraster vorhanden (Haynes und Wilczynski, 2005).

Über „Related Articles“ wird eine Liste mit inhaltlich verwandten Artikeln zusammengestellt (Walser, 2010).

Um die Qualität des Suchergebnisses darzustellen, kann sich der „Recall“- und „Precision“-Rate bedient werden (Lange, 2001). Die Berechnung beider Raten befindet sich im Anhang, Tabelle 25.

Neben „Pubmed“ gibt es weitere Dienstprogramme wie „Ovid“, „DIMIDI“, die ebenfalls auf die Datenbank „Medline“ zugreifen, sich jedoch in den verwendeten Suchmaschinen unterscheiden (Walser, 2010).

3.1.1.2 „Veterinary Science CAB Abstracts“

Der Datendienst „Commonwealth Agricultural Bureaux (CAB) International“ (CABI) bietet über die Datenbank „Veterinary Science CAB Abstracts“ ein Suchprogramm an. Die Datenbank enthält bibliographische Nachweise zur internationalen Fachliteratur für den gesamten Bereich der Veterinärmedizin und verwandter Fachgebiete. Sie greift auf 9.000 Fachjournale zu (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2012). Seit 1973 existiert die Datenbank mit einem Umfang von 6,3 Millionen wissenschaftlichen Artikeln – jährlich werden über 300.000 Abstracts hinzugefügt (<http://www.cabi.org/Default.aspx?site=170&page=1016&pid=2227>). Als Dienstprogramm für die Datensuche steht „OvidSP“ zur Verfügung. Dort kann ebenfalls ein Thesaurus angewandt werden (Kulemeyer und Hafermeister, 2008).

3.1.1.3 „Web of Knowledge/Web of Science“

Die Datenbank „Web of Science“ („ISI Web of Knowledge“) wurde ursprünglich vom „Institute for Scientific Information“ (ISI) erstellt und 1992 von dem Medienkonzern Thomson Reuters übernommen. Seit 1997 kann über das Internet auf die Datenbank zugegriffen werden. „Web of Knowledge“ ist eine Dachmarke für die ISI-Produkte (Stock und Stock, 2003). Literatur aus „Web of Knowledge“ geht bis ins Jahr 1900 zurück und enthält 46 Millionen Zitate aus 5.700 Journalen in 150 wissenschaftlichen und technischen Disziplinen aus Biologie, Chemie, Landwirtschaft, Medizin, Physik, Veterinärmedizin, etc. Ein Thesaurus ist nicht vorhanden (Kulemeyer und Hafermeister, 2008; Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 2011).

Durch die Suche in den obengenannten Datenbanken (n=3) konnte innerhalb von insgesamt 74,3 Millionen Artikeln aus 19.500 Journalen zur Fragestellung der vorliegenden Studie recherchiert werden. Die Qualität der Journale wird u.a. mittels des „Impact factors“ ausgedrückt. Dieser, 1960 von ISI erstmals genutzte „Impact factor“, dient dem Vergleich von Zeitschriften. Die „Impact factors“ werden jährlich im „Journal Citation Report“ von Thomson Reuters, ehemals ISI, veröffentlicht (Hell, 2009). Je höher der „Impact factor“, desto häufiger wird ein Artikel in einer anderen Zeitschrift zitiert. Demzufolge ist die Nachfrage von Autoren nach einer Veröffentlichung ihrer Studienergebnisse in Fachjournalen mit hohem „Impact factor“ größer als bei niedrigen. Zudem unterliegen Fachzeitschriften mit einem hohen „Impact factor“ häufig einem strengen Reviewing-Prozess (mehrere Gutachter bewerten die Studien bevor sie veröffentlicht werden). Daher kann zumindest tendenziell die Veröffentlichung eines Artikels in einer Zeitschrift mit hohem „Impact factor“ höherwertig angesehen werden als eine vergleichbare Veröffentlichung in einem Fachjournal mit niedrigem „Impact factor“.

3.1.2 Synonymsuche

Die *spezifische Suche* nach themenrelevanten wissenschaftlichen Publikationen wurde in der Art durchgeführt, dass zunächst zu den ausgewählten Stichwörtern „Übertragung“ und „Ausscheidung“ geeignete deutsche Synonyme und anschließend die zugehörigen englischen Übersetzungen betrachtet wurden. Neben den Webseiten www.leo.de und www.synonyme.woxikon wurden folgende Wörterbücher für die Synonymsuche und Übersetzung verwandt: Longman, Dictionary of Contemporary English, 2005, Langenscheidverlag; PONS Cambridge International Dictionary of English for Advanced Learners, 1995, Klettverlag; PONS Collins Deutsch – Englisch, Englisch – Deutsch, Großwörterbuch für Experten und Universität, 4. Auflage, 1999, Klettverlag; H. Freese, Langenscheidts Schulwörterbuch Englisch, 7. Auflage, 2000, Berlin; Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage 2001/September, de Gruyterverlag und M. Deschka, Medical Pocket Dictionary, 4. Auflage, 2009, Verlag Bibliomed, Melsungen.

Die im weiteren Suchprozess verwendeten Synonyme sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Verwendete deutsche Synonyme für die Begriffe „Übertragung“ und „Übertragungswege“:

Verwendete deutsche Synonyme für:	
Übertragung	Übertragungswege
<p>Sendung Aufnahme Übergabe Vergabe <u>Infektion*</u> Transplantation Übersetzung Transfer <u>Weitergabe*</u> <u>Kontamination*</u></p>	<p><u>Infektionswege*</u> <u>Übergabewege*</u> <u>Ansteckungswege*</u> Transfer <u>Weitergabe*</u> <u>Kontamination*</u></p>

*in die Studie einbezogene, relevante Begriffe

Dabei wurden die unterstrichenen Begriffe als relevant angesehen und in die Suche mit einbezogen. Die übrigen Synonyme wurden nicht berücksichtigt.

Englische Übersetzungen erfolgten für die Begriffe: Übertragung, Weitergabe, Infektion, Übertragungswege und für die sonstigen relevanten Synonyme. Unter den gewählten Synonymen mussten allerdings nach der Übersetzung erwartungsgemäß einige als nicht zutreffend gestrichen werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Englische Übersetzungen ausgewählter Synonyme zu Übertragung, Infektion, Übertragungswege und Sonstige

Englische Übersetzungen für:				
<i>Übertragung</i>	<i>Weitergabe</i>	<i>Infektion</i>	<i>Übertragungswege</i>	<i>Sonstige Synonyme</i>
Assignment cession coverage <u>carrier*</u> conferment devolution devolvement endorsement negotiation propagation <u>transfer*</u> <u>transmission*</u> transmittal transmitterence bringing forward <u>passing on*</u> <u>communication*</u>	dissemination propagation <u>transfer*</u> <u>transmission*</u>	<u>Infection*</u>	<u>way of transmission*</u> transmission path transmission route way of contagion way of contamination infection way <u>route of infection*</u> <u>way of passing on*</u> <u>mode of transmission*</u> <u>way of communication*</u>	surrender conveyance passing on delivery <u>spreading*</u> <u>source of infection*</u>

*in die Studie einbezogene, relevante Begriffe

Die gleiche Prozedur erfolgte mit Begriffen zur „Ausscheidung“ (Tabelle 4):

Tabelle 4: Englische Synonyme für Ausscheidung und deren Übersetzungen

Synonyme für Ausscheidung und verwandte Begriffe	Übersetzung Ausscheidung und verwandte Begriffe
<p style="text-align: center;">Absonderung Exkret Extraktion Sekret Sekretion</p>	<p style="text-align: center;">dispersion (Ausbreitung) expulsion (med. Austreibung) <u>elimination*</u> (Beseitigung) secretion exclusion (Ablehnung) separation (Absondern) <u>excretion*</u> dissociation (Abgrenzung) emission (Erguss) <u>exsudation*</u> (Ausschwitzen) isolation reject (Abfall) secession (Abtrennung) sequestration (Beschlagnahme) withdrawal (Austritt) <u>shedding*</u> setting apart</p>

* in die Studie einbezogene, relevante Begriffe

Im nächsten Schritt wurden mittels veterinärmedizinischer Wörterbücher (R. Mack, B. Mikhail, M. Mikhail: Wörterbuch der Veterinärmedizin und Biowissenschaften Deutsch-Englisch-Französisch, 3. Auflage, 2002, Parey Verlag; E. Bunjes, Wörterbuch der Medizin und Pharmazie Deutsch-Englisch, 3. Auflage, 1981, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, und M. Deschka, Medical Pocket Dictionary Wörterbuch Medizin und Pflege, 4. Auflage, 2009, Melsungen) die selektierten Begriffe auf die im Rahmen der vorliegenden Studie zu bearbeitenden, relevanten Begriffe eingegrenzt. Diese sind zusammenfassend in Tabelle 5 genannt.

Tabelle 5: Angewandte Begriffe zur Suche von „Übertragung“ und „Ausscheidung“ in den unterschiedlichen Datenbanken

Übertragungswege	Übertragung	Ausscheidung	Ausscheidungswege
“way of transmission“ “way of passing on” “route of infection” “mode of transmission” “source of infection” “way of communication”	communication contamination transfer spreading transmission	excretion shedding exsudation	“process of elimination” “route of elimination”

Ergänzend wurden weitere Begriffe, die aufgrund einer allgemeinfachlichen Einschätzung mit einer Übertragung von *C. burnetii* in Verbindung stehen können, in der Datenbanksuche verwendet. Es handelt sich dabei um die folgenden Begriffe: Milch (*milk*), Rohmilch (*“raw milk“*), Lebensmittel (*diet, food, nutrient*), Fleisch (*meat*), Inhalation (*inhalation*), Luft (*air, wind*), Staub (*dust*), aerogene Übertragung (*aerogen, airborne*) und orale Aufnahme (*oral, orally*).

Die ausgewählten Begriffe wurden mittels der eingangs beschriebenen Suchdienstprogramme (Suchmaschinen) für die Recherchen in den obengenannten Datenbanken verwendet.

3.2 Methoden

Gemäß den Vorgaben von Sackett (2000) wurde in fünf Schritten vorgegangen:

3.2.1. Formulierung einer zu beantwortenden Frage

Im Rahmen der Nachweis-gestützten Medizin wurde folgende zentrale Frage formuliert:

„Gibt es wissenschaftliche Publikationen, die eine Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen durch direkten oder indirekten Nachweis des Erregers belegen?“

3.2.2 Die Literatursuche

Die systematische Literatursuche erfolgte methodisch in Anlehnung an eine Studie über Morbus Crohn und *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (Schrauder et al., 2003) und eine Studie zu Q-Fieber und Schwangerschaft (Joanne M. Langley. Chapter 10 Seite 201 bis 212, Buch: Q Fever Volume I, The Disease Editor Thomas J. Marrie, M.D., CRC Press) aus dem Jahr 1990 (Marrie, 1990).

3.2.2.1 Suche relevanter Literatur in den Datenbanken

Die Literatursuche wurde über die Homepage der digitalen Bibliothek der Justus-Liebig-Universität in den Literaturdatenbanken „Pubmed“, „Web of Science“ und „CAB Abstracts“ jeweils mit identischer Methodik durchgeführt. In „Pubmed“ wurde zusätzlich die Suche über den Thesaurus „MeSH“ mit dem Begriff „transmission“ durchgeführt und die Suche über „Clinical queries“ über die Eingrenzung „Ätiologie“.

Die durchgeführte Suche gestaltete sich wie folgt:

1. In Pubmed:

- über den Thesaurus MeSH mit dem Subheading „transmission“
- über die Suche mittels Clinical queries mit der Eingrenzung zur Ätiologie
- über eine Freitextsuche (s.u., Tabelle 6), bei der zur Verknüpfung der Worte die „Boolschen“ Operatoren „AND“ und „OR“ angewandt wurden (Tabelle 6)

2. In „Web of Knowledge“

- über eine Freitextsuche (siehe Tabelle 6)

3. über den Datendienst CAB Abstracts mittels des Suchdiensts OvidSP

Die Freitextsuche in den Datenbanken wurde nach dem in Tabelle 6 aufgestellten Schema durchgeführt:

Tabelle 6: Schema der Freitext-Suche in den Datenbanken

Q fever	AND	[ausgewählte relevante Begriffe nach Tabelle 5]	AND	“Cohort studies”/
OR				“Cohort study”/
“ <i>Coxiella burnetii</i> ”				“Case Control Studies” / “Case Control Study”/ “Case Series”/ “Case Report”/ Case*/ “Randomised controlled trial”

Case* (Zusätzliche Suche von Case als Wortstamm)

Die Symbole “ “ kennzeichnen einen aus mehreren Wörtern zusammengesetzten Begriff.

Nachfolgend ein Beispiel mit den Begriffen „transmission“ und „case control studies“ in Pubmed (Abb. 6):

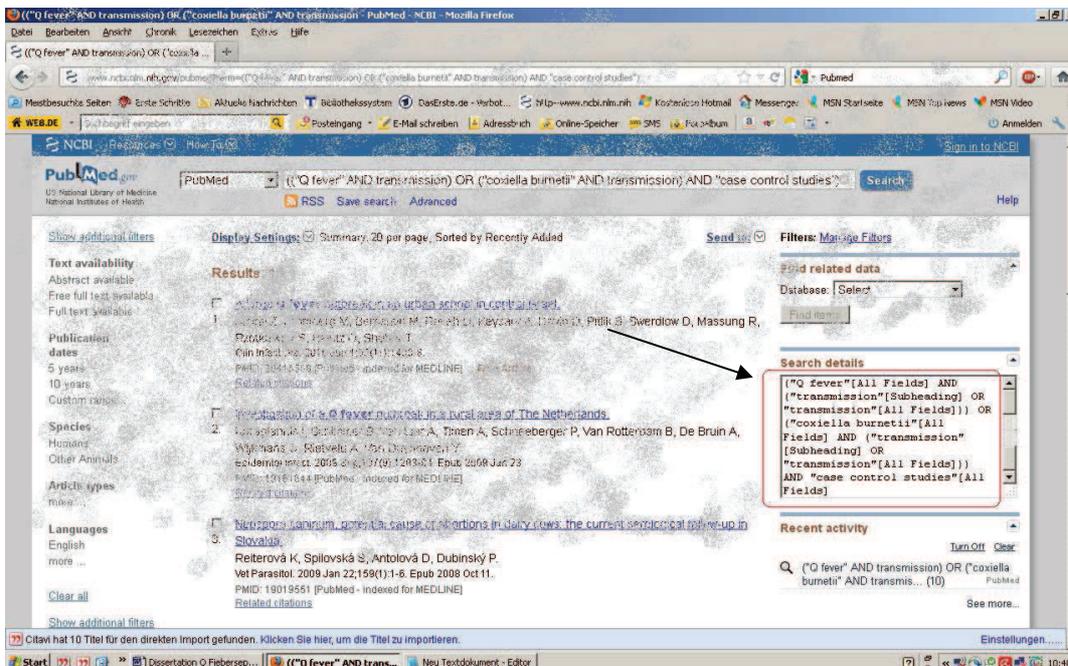


Abbildung 6: Screenshot Pubmed 28.09.2012: Freitextsuche ((“q fever” AND transmission) OR (“Coxiella burnetii” AND transmission)) AND “case control studies”

Anhand der Literaturanhänge und über „Related Articles“ wurden weitere eventuell relevante Artikel gesucht.

Eine zusätzliche Freitext-Suche mit dem Suchbegriff „*Rickettsia burnetii*“ zusammen mit den gewählten Synonymen wurde ebenfalls durchgeführt.

3.2.2.2 *Handsuche in ausgewählten Zeitschriften*

Mittels Zufallsprinzip wurden die deutschen Zeitschriften „Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift“, „Deutsche Tierärztliche Wochenschrift“, „Klinische Wochenschrift“ und die englischsprachigen Zeitschriften „Journal of Hygiene“ und „Lancet“ ausgewählt. Die Jahrgänge 1937-1980 wurden je nach Bestand in der Universitätsbibliothek Gießen nach den Begriffen „*Coxiella burnetii*“, „Q-Fieber“ bzw. „Q fever“ und „*Rickettsia burnetii*“ durchgesehen. Dies diente der Ermittlung weiterer Publikationen über das sog. „Handsearching“ (Handsuche).

3.2.2.3 *Literaturbeschaffung*

Die Suche erfolgte über die Homepage der Bibliothek der Justus-Liebig-Universität, Gießen. Auf online verfügbare Volltexte konnte direkt zugegriffen werden. Wissenschaftliche Artikel, die nicht über das Internet verfügbar waren, wurden mittels Fernleihe oder über die Bibliothek der Justus-Liebig-Universität Gießen bezogen.

3.2.2.4 *Auswahlkriterien*

Die in der jeweiligen Datenbank lokalisierten Suchergebnisse (Zitate) wurden zunächst auf Duplizität des Suchergebnisses in anderen Datenbanken geprüft. Die verbleibenden Artikel wurden mittels folgender Auswahlkriterien auf ihre Relevanz bezüglich der Fragestellung dieser Studie geprüft:

1. Erreger-, Antigen- und/oder Genomnachweis von *C. burnetii* bzw. *C. burnetii*-Antikörpernachweis bei Mensch und/oder Tier.
2. Prinzipielle zeitliche und geographische Möglichkeit der Erregerübertragung.

Im Laufe der Studie zeigte sich, dass zusätzliche Ausschlusskriterien formuliert werden mussten, um die thematisch relevante Literatur eindeutiger zu selektieren.

Als zusätzliche Ausschlusskriterien gelten und werden verwendet:

- Vorliegen einer Prävalenzstudie nur zu einer Tierart/Mensch
- Sekundärliteratur
- Thematisch (Übertragungswege) unzutreffende Publikationen

Die Literatursuche in den Datenbanken beschränkte sich auf den Zeitraum 1936 bis 2009 und wurde in den Monaten Mai bis Oktober 2009 durchgeführt. Die Handsuche erstreckte sich bis Ende Dezember 2011.

Es wurde ausschließlich deutschsprachige und englischsprachige Literatur berücksichtigt.

3.2.3 Kritische Beurteilung der Studien/Publikationen (Critical Appraisal)

3.2.3.1 *Kritische Bewertung der identifizierten Fachartikel*

3.2.3.1.1 Bewertung nach den Regeln der „Evidence-based medicine“

Die Studien wurden hinsichtlich ihres Designs nach den allgemeingültigen Definitionen (siehe 2.2.2) eingeteilt. Es wurde sich dabei an der Evidenzpyramide von Cardwell (2008) orientiert. Diese Pyramide stellt hierarchisch die einzelnen Studiendesigns dar. Dabei befinden sich Fallberichte und/oder -serien an der Pyramidenbasis und Metaanalysen an der Spitze. Die Aussagekraft der Studie und ihre interne Validität (siehe 2.2.4) werden von der Basis bis zur Spitze höher, es treten weniger systematische Fehler auf.

3.2.3.1.2 Bewertung mittels eines eigens erarbeiteten Bewertungsschemas

Um die Publikationen untereinander zu vergleichen und bezüglich ihrer wissenschaftlichen Qualität beurteilen zu können, wurden folgende Bewertungsbögen für Publikationen herangezogen, um ein eigenes Bewertungsschema für die in dieser Studie relevanten Fragestellung zu erarbeiten:

- Checkliste zur Bewertung veterinärmedizinischer Fachartikel aus www.buiatrik.de (Tierklinik für Fortpflanzung, 2009),
- Checkliste “critical appraisal” aus http://www.henet.ch/ebph/12_appraisal/appraisal_122.php (Bleuer et al., 2009),
- S. Arlt, V. Dicty, Heuwieser: Questionnaire for systematic assessment of quality of publications (Arlt et al., 2011),
- S. Arlt, 2001: Leitfaden für Bewertung veterinärmedizinischer Publikationen aus „Tipps zum Lesen veterinärmedizinischer Fachartikel“ (Arlt, 2001),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009.

Um Studien gleichen Designs untereinander vergleichen zu können, wurde weiterhin eine Gewichtung mit unterschiedlichen Punktzahlen vorgenommen.

Das erarbeitete Bewertungsschema (Tabelle 7) gliedert sich in Titel und Einleitung, Material und Methoden, Präsentation, praktischer Nutzen und Schlussfolgerungen.

Es stellt eine Entscheidungshilfe für die kritische Beurteilung eines wissenschaftlichen Fachartikels dar. Um die Publikationen innerhalb der einzelnen Studiendesigns (Fallbericht, Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie und Randomisierte

kontrollierte Studie) auf ihre Qualität hin zu vergleichen, wurde eine Gewichtung mit unterschiedlichen Punktzahlen eingeführt. Die Einteilung der Studiendesigns erfolgte definitionsgemäß (siehe 2.2.2). Die Punktzahlen wurden nach Qualität, der Aussage der Studien und Vermeidung von Bias (systematischen Fehlern) verteilt. Unterschiedliche Bewertungskriterien wurden mit unterschiedlicher Punktzahl gewichtet. Die für die Validität einer Studie wichtigen Kriterien wurden gemäß ihrer Relevanz mit -1 bzw. +1, -2 bzw. +2 oder -3 bzw. +3 bewertet. Die Summe der Punktzahlen korreliert mit der Qualität der Studie.

Der Titel bzw. die Einleitung wurde zunächst dahingehend geprüft, ob die *Fragestellung* klar und fokussiert formuliert und das Studienziel genannt wurde. Eine *allgemeine Einführung* in das Thema mit Benennung der Erkrankung „Q-Fieber“ und/oder des zugehörigen Krankheitserregers „*C. burnetii*“ sollte vorhanden sein. Ebenso sollte die Einleitung eine *Besprechung und Übersicht vorhandener relevanter Publikationen* anderer Autoren enthalten.

Im Abschnitt Material und Methoden wurde als erstes Kriterium das *Studiendesign* bewertet. Dabei wurden die Begriffe „Untersuchung“ und „serosurvey“ nicht als ausreichend für die Angabe des Studiendesigns erachtet.

Des Weiteren wurde bewertet, ob die *Anzahl der in die Untersuchung/Studie einbezogenen Probanden (Tier oder Mensch)* korrekt angegeben wurde.

Weniger stark gewichtet (Punktzahl +1 oder -1) wurden die Kriterien *Haltung der Tiere bzw. Umfeld des Menschen, Rasse* (bei Studien aus der Humanmedizin nicht von Bedeutung, daher 0), *Alter und Geschlecht*. Mittels Bewertungspunkten wurden eine *klare und detaillierte Beschreibung der angewandten Methode* und die Beurteilung, *ob diese in Bezug auf die Fragestellung zielführend* sind, stärker gewichtet. Bei diesem Kriterium wurde auch die eigentliche, angewandte Untersuchungsmethode beurteilt, d.h. ob z.B. verschiedene Diagnostika eingesetzt und verglichen wurden oder z.B. Serumpaare/verschiedenen Immunglobulinklassen untersucht wurden.

Bei der Beschreibung der Versuchsdurchführung wurden für die Nennung von „drop outs“ (Probanden, deren Untersuchungsergebnisse nicht berücksichtigt wurden) eine Punktzahl von 0 vergeben. Gab es keine „Drop outs“ erhielt dieses Bewertungskriterium die Punktzahl +2. Für die Nichtnennung trotz Vorliegen von „drop outs“ wurde die Punktzahl -2 vergeben. Noch stärker gewichtet wurden die

Bewertungskriterien „*Erhebung und Auswertung der Daten nachvollziehbar*“, „*Ergebnisse vollständig*“, „*Ergebnisse kritisch diskutiert*“ und „*die Objektivität des Autors*“. Hier ging es um die Verständlichkeit der Beschreibung der Resultate der Studie. Ebenso wurden Ergebnisse wenn möglich immer nachgeprüft (ergeben sich z.B. immer 100%).

Prinzipiell werden durch den Einbau von Kontrollen unterschiedliche Bias vermindert. Daher wurde die Bewertung der Frage nach einer *kontrollierten* Studie stark gewichtet. Unter dem Begriff „Kontrolle“ wurde in der vorliegenden Arbeit auch Matching (gleiches Alter, gleiches Geschlecht, passende Kontrolle, siehe 2.2.5) miteinbezogen.

Die nächsten Bewertungskriterien bezüglich der *Randomisierung und Verblindung* wurden ebenfalls stark gewichtet, da durch diese eine Minderung der Verzerrung am besten erreicht werden kann. War in der Studie die *Kontrollgruppe adäquat in ihrer Größe* (ein Fälle/Kontrollen-Verhältnis von mindestens 1:2 – basierend auf dem Beispiel von Karagiannis et al. (2009)) – und vergleichbar, wurde das mit einer Punktbewertung von +2 belegt. Bei Abweichung von diesem Standard wurden -2 Punkte vergeben. Eine *retrospektive Studie* erhielt die Punktzahl 1, eine *prospektive* +2; wurde in einer der beiden obengenannten Kategorien eine Punktzahl vergeben, so erhielt die jeweils andere 0 Punkte. Das *Vorhandensein der statistischen Auswertung* – nicht nur die Nennung von Prozentzahlen – ist ein relevantes Kriterium und musste daher dementsprechend stark gewichtet werden. Die Nennung eines *Konfidenzintervalls* stellt bei Beobachtungsstudien nach Cockcroft und Holmes (2003) und Braitman (1991) ebenfalls ein wichtiges Bewertungskriterium dar, da nur durch diese Angabe die Größe des Ergebnis-Intervalls und damit die Streuung der Ergebnisse beurteilbar sind. Je schmaler das Intervall ist, desto größer ist die Aussagekraft (Fletcher et al., 1999).

Auch die Art der Präsentation einer Studie ging in die Bewertung mit ein. Der Aufbau sollte nach dem IMRAD-System (Introduction, Methodic, Results and Discussion) erfolgen, wobei z.B. fehlende Überschriften unbewertet blieben. Gibt es eine *repräsentative Zusammenfassung*, ist die Publikation *allgemein verständlich* verfasst, werden die *Themenstellung der Überschrift diskutiert*, *entspricht die zitierte Literatur dem aktuellen Wissenstand* und *ist möglichst vollständig* sind relevante Bewertungskriterien und werden dementsprechend stark gewichtet. Sie tragen zu

einer Überschaubarkeit und damit zu einer besseren Beurteilung der Studie durch den Leser bei.

Die Relevanz für die Allgemeinheit ist für die externe Validität von hoher Bedeutung und wurde daher ebenso stark gewichtet. Sind die Daten ausreichend für stichhaltige Schlussfolgerungen bezüglich der Erreger-Übertragung, d.h. wurde eine Ursache für die Erkrankungsfälle ermittelt, ist ebenso wichtig für die Qualität der Studie und besonders für deren Aussagekraft. Dieses Bewertungskriterium erhielt daher wieder eine starke Gewichtung.

Die Bewertungskriterien *kontrollierten Studie, Randomisierung, Verblindung, die adäquate Anzahl an Kontrollen, vergleichbare Kontrollgruppe, statistische Ausarbeitung* und *Angabe des Konfidenzintervall* waren für Fallserien bzw. Fallberichte obsolet sowie die *adäquate Anzahl an Kontrollen* und *vergleichbare Kontrollgruppe* bei Kohortenstudien.

Nach Addition der ermittelten Bewertungspunkte wurde abschließend je nach Studiendesign – in Anlehnung an die Evidenzpyramide nach Cardwell (2008) – noch das *Level der Evidenz* hinzu addiert: für eine Metaanalyse eine Punktzahl von 6, für die Randomisierte Klinische Studie eine Punktzahl von 5, für eine eine Kohortenstudie die Punktzahl 4, für eine Fall-Kontroll-Studie die Punktzahl 3, für einen Fallbericht und/oder eine -serie 2 und für generelle Information oder die Beschreibung eines Experten die Punktzahl 1.

Tabelle 7: Das erarbeitete Bewertungsschema

<u>Bewertungsschema</u>		
	Ja/nein	Ihre Wahl
<u>1. Titel/ Einleitung:</u>		
B1. Ist die Fragestellung klar und fokussiert formuliert?	3/-3	
B2. Ist eine allgemeine Einführung in das Thema vorhanden?	2/-2	
B3. Sind relevante Publikationen anderer Autoren genannt?	3/-3	
<u>2. Material und Methoden:</u>		
B4. Ist das Studiendesign angegeben?	2/-2	
B5. Ist die Anzahl der Probanden (Tiere/Menschen) angegeben?	2/-2	
B6. Sind Einschlusskriterien vorgegeben?	2/-2	
B7. Ist die Haltung der Tiere/ ist das Umfeld des Menschen angegeben?	1/-1	
B8. Ist die Rasse der Tiere angegeben (bei Menschen 0 Punkte)?	1/-1	
B9. Ist das Alter der zu Untersuchenden angegeben?	1/-1	
B10. Ist das Geschlecht der zu Untersuchenden angegeben?	1/-1	
B11. Sind Konditionen wie z.B. Gewicht bei den Untersuchenden angegeben?	1/-1	

B12. Ist die Methodik klar und detailliert beschrieben?	3/-3
B13. Ist die angewandte Methode in Bezug auf die Fragestellung zielführend?	3/-3
2a. Versuchsdurchführung:	
B14. Sind „drop outs“ angegeben?	2/0/-2
B15. Sind die Erhebung und die Auswertung der Daten nachvollziehbar?	3/-3
B16. Sind die Ergebnisse vollständig?	3/-3
B17. Werden die Ergebnisse kritisch diskutiert?	3/-3
B18. Wird eine Objektivität gewahrt?	3/-3
2b. Studiendesign:	
B19. Ist das Studiendesign kontrolliert, d.h. gibt es eine Intervention des Untersuchenden auf die Probanden?	3/-3
B20. Ist das Studiendesign prospektiv oder B21 retrospektiv?	2/0 1/0
B22. Ist die Auswahl der Probanden randomisiert?	3/-3
B23. Ist die Versuchsdurchführung verblindet?	3/-3
B24. Gibt es eine adäquate Anzahl an Kontrollen (mindestens 1:2 bei Fällen zu Kontrollen)?	2/-2
B25. Ist die Kontrollgruppe mit den Fällen vergleichbar?	2/-2
Statistik:	
B26. Ist eine statistische Auswertung vorhanden?	3/-3
B27. Ist ein Konfidenzintervall angegeben?	2/-2
3. Präsentation	
B28. Ist die Publikation nach dem „IMRAD“ (introduction, methodic, results and discussion)-Schema aufgebaut?	2/-2
B29. Ist die Zusammenfassung repräsentativ?	3/-3
B30. Ist die Publikation allgemein verständlich?	3/-3
B31. Wird die Themenstellung der Überschrift diskutiert?	3/-3
B32. Ist der Literaturanhang aktuell und schließt die wichtigste Literatur ein?	3/-3
4. Praktischer Nutzen:	
B33. Ist die Studie für die Allgemeinheit relevant?	3/-3
5. Schlussfolgerungen:	
B34. Sind die Daten ausreichend für stichhaltige Schlussfolgerungen bzgl. der in der vorliegenden Arbeit gestellten Frage?	3/-3
Gesamtpunktzahl:	
*Evidenzlevel nach Studiendesign	
Summe insgesamt:	
Erklärungen:	
*Evidenzlevel:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Metaanalyse 6 Wertungspunkte, ○ Randomisierte kontrollierte Studie 5 Wertungspunkte, ○ Kohortenstudie 4 Wertungspunkte, ○ Fall-Kontroll-Studie 3 Wertungspunkte, ○ Fallbericht und/oder –serie 2 Wertungspunkte und ○ generelle Information, Beschreibung eines Experten 1 Wertungspunkt. 	

Kategorieeinteilung:

Für jede Kategorie gibt es eine unterschiedliche Gewichtung, da die Punkte von unterschiedlicher Relevanz für die Qualität einer Publikation sind. Eine Zustimmung wird mit positiven Bewertungspunkten beurteilt. Mit Qualität ist die Nähe zur optimalen Studie/Publikation gemeint. Je höher das Endergebnis ist, desto näher ist die Studie/Publikation an ihrem Ideal und es wurden am besten systematische Fehler vermieden.

Erklärung der mehrdeutigen Punkte:

- Allgemeine Einführung in das Thema: vorhanden, bezieht sie sich auch auf die Fragestellung. Wird die Erkrankung Q-Fieber und das auslösende Agens „*Coxiella burnetii*“ genannt.
- Übersicht vorhandener relevanter Publikationen: sind Publikationen mit Inhalt bezüglich Fragestellung genannt, werden mehr als nur eine Publikation genannt und diese nicht vom identischen Verfasser.
- Drop out: sind keine vorhanden werden 2 Punkte vergeben, sind sie vorhanden und angegeben erhält das Kriterium 0 Punkte und sind sie vorhanden, werden aber nicht angegeben ergibt diese -2 Punkte.
- Wenn die Studie prospektiv ist, erhält das Kriterium „Retrospektiv“ 0 Punkte und umgekehrt.
- Sind die Daten ausreichend für stichhaltige Schlussfolgerungen bezüglich der Übertragungswege: Sind die Kriterien Erreger(genom-)/Antigennachweis bei Mensch und Infektionsquelle oder ein Vierfachanstieg von Antikörpern in einer serologischen Untersuchung bekannt

3.2.4 Aussagekraft

Die Aussagekraft wurde folgendermaßen beurteilt:

- nicht oder wenig aussagekräftig (kein Zusammenhang ersichtlich, Nachweis nicht eindeutig)
- + geringe Aussagekraft (Antikörpernachweis vorhanden, geographischer oder zeitlicher Zusammenhang nicht deutlich, Methodik nicht beschrieben)
- ++ Aussagekraft deutlicher bzw. eher klar (Antikörpernachweis, Zusammenhang, Methodik relativ gut beschrieben)
- +++ Aussagekraft klar (Zusammenhang, Antikörper- und Erreger(genom)-/Antigennachweis, Nachweismethode eindeutig)

3.2.5 Peer Review Verfahren

Um eine gewisse Objektivität in die Bewertung einzubringen und die Handhabung des Bewertungsschemas zu überprüfen, wurden nach dem Zufallsprinzip 21 der Publikationen ausgewählt und durch zwei weitere Gutachter bewertet. Die Übereinstimmungen oder Uneinigkeiten wurden anschließend wiederum überprüft.

Die Zufallszahlermittlung erfolgte mit dem Windows®-Programm Microsoft Office Excel 2003. In einer Spalte wurden in den Feldern A3-A76 genau 73 Zufallszahlen von Excel erzeugt, entsprechend der Anzahl von Arbeiten aus denen ausgewählt werden soll. Die Funktion hierfür lautet =ZUFALLSZAHN(). Das Ergebnis der Formel ist ein Wert zwischen 0 und 1. In einer weiteren Spalte wurden die Felder B3-B24 (entspricht den 21 zufällig ausgewählten Arbeiten aus dem gesamten Literaturbestand von 73) mit der Funktion =RANG(Zahl; Bezug) gefüllt. [Beispiel für das Feld B3 ist: =RANG(A3;A\$3:A\$76)]. Da die Funktion (Fkt): ZUFALLSZAHN() bei jeder Zellenänderung im Arbeitsblatt neu ausgeführt wird und sich dadurch die Liste der ausgewählten Arbeiten ständig ändert, wurden die ermittelten Zahlen festgelegt und kopiert.

3.2.6 „Impact factor“

Der „Impact factor“ wurde über die Homepages der jeweiligen Journale bzw. Verlage bezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Literatursuche

Die Literatursuche ergab – zusammen mit der Handsuche – insgesamt 1444 Zitate (Studien, Publikationen). Aufgrund von Doppelnennungen mussten 763 Zitate gestrichen werden, sodass letztendlich 681 Publikationen für die weitere Untersuchung verwendet wurden. Eine detaillierte Auflistung der genauen Anzahl ermittelter Publikationen mittels der jeweils verwendeten Suchmaschinen/Handsuche findet sich in Anhang, Tabelle 15.

4.1.1 Ein- und Ausschlussverfahren

Bei den ausgeschlossenen Veröffentlichungen handelt es sich überwiegend um Sekundärliteratur bzw. thematisch nicht zutreffende Publikationen (n= 416). Außerdem können 191 der gefundenen Zitate zu Prävalenzstudien einer Tierart bzw. beim Menschen zugeordnet werden. Ein Großteil der Publikationen, die sich mit einer Tierart beschäftigte – so genannte Prävalenzstudien in einer Tierartpopulation – stellte die Kategorie „Publikationen, die sich mit einer/mehreren Tierart(en) beschäftigen“ dar. Des Weiteren gab es auch viele Seroprävalenzstudien beim Menschen, die in die Kategorie „Q-Fieber-Erkrankungen ausschließlich beim Menschen“ eingeordnet werden mussten. Sekundärliteratur und thematisch nicht zutreffende Publikationen wurden der Kategorie „Nicht zutreffend“ zugeordnet. Eine Publikation war nicht zugänglich (siehe Anhang, Tabelle 15).

Letztendlich verblieben 73 der ursprünglich 681 in den Datenbanken identifizierten, nicht doppelt genannten Publikationen, die dann mittels des im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstellten Bewertungsschemas (Tabelle 7) hinsichtlich ihrer Qualität überprüft werden konnten.

Unter den 73 Publikationen befand sich eine identische Studie, die in zwei unterschiedlichen Fachzeitschriften publiziert wurde. Eine weitere identische Studie wurde jeweils von unterschiedlichen Autoren in unterschiedlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Diese vorgenannten Studien wurden dennoch in die Bewertung

eingeschlossen, um ggf. Unterschiede in den Präsentationen identischer Studienresultate festzustellen.

Die Verteilung der aufgefundenen 73 Zitate auf die unterschiedlichen verwendeten Datenbanken ist in Abbildung 8 dargestellt.

4.1.2 Suche über Synonyme von „Übertragung/Transmission“

MeSH-Suche in Pubmed

Die Suche mittels der Synonyme (siehe Methodenteil, 3.1.2) ergab über die Suchstrategie „MeSH“ insgesamt 178 Publikationen (darunter 2 Doppelnennungen). Von diesen Publikationen konnten letztendlich 44 in die Bewertung einbezogen werden. Weitere 66 Publikationen befassten sich lediglich mit einer Tierart (n=25) bzw. mit Q-Fieber beim Menschen (n=41), ohne jeweils Bezug auf die jeweilige Infektionsquelle zu nehmen. Weitere 65 Publikationen wurden als Sekundärliteratur identifiziert bzw. als thematisch unpassend bewertet und aussortiert. Eine Publikation war nicht verfügbar.

Freitextsuche in Pubmed

Die mit „Pubmed“ verknüpfte Freitext-Suche ergab insgesamt 301 Treffer. 200 davon waren allerdings Doppelnennungen. Von den übrigen 101 Zitaten konnten 62 nur über die Suche in „Pubmed“ gefunden werden. Die restlichen 39 Referenzen wurden sowohl in der Suche mittels „MeSH“ als auch bei der Freitextsuche in „Pubmed“ identifiziert.

Diese 39 Zitate ließen sich mittels der Anwendung der Auswahlkriterien (3.2.1.4) in die verschiedenen Kategorien aufteilen. Es fielen dabei eine Publikation in die Kategorie „Publikationen, die sich mit einer/mehreren Tierart(en) beschäftigen“, 13 Publikationen in die Kategorie „Q-Fieber-Erkrankungen ausschließlich beim Menschen“ und sechs Publikationen wurden der Kategorie „nicht zutreffend“ zugeordnet. Es verbleiben insgesamt 19 Veröffentlichungen, die bei der Freitextsuche in „Pubmed“ sowie der Suche über „MeSH“ ermittelt wurden, die aufgrund zutreffender Einschlusskriterien in der vorliegenden Arbeit in die Bewertung einbezogen werden.

Von den 62 allein über die Freitextsuche mittels „Pubmed“ identifizierten Referenzen ließen sich fünf in die Kategorie „Publikationen, die sich mit einer/mehreren

Tierart(en) beschäftigen“, 22 in die Kategorie „Q-Fieber-Erkrankungen ausschließlich beim Menschen“ und 29 in die Kategorie „nicht zutreffend“ einteilen. Sechs Publikationen – ausschließlich über die Freitextsuche in Pubmed identifiziert – wurden im Rahmen der vorliegenden Studie bewertet.

„Clinical Queries“

Über die Suche mittels „Clinical Queries“ wurden insgesamt 104 Zitate erhalten. Es ergaben sich allerdings viele Doppelnennungen (n=76), sodass insgesamt nur 19 Publikationen in die Untersuchung einbezogen wurden. Neun Veröffentlichungen konnten nicht aufgefunden werden. Durch Anwendung der Auswahlkriterien mussten 16 weitere Zitate aufgrund von Sekundärliteratur bzw. eines unzutreffenden Themas ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen drei Publikationen konnte eine Publikation in die Kategorie „Publikationen, die sich mit einer/mehreren Tierart(en) beschäftigen“ und eine weitere Publikationen in die Kategorie „Q-Fieber-Erkrankungen ausschließlich beim Menschen“ eingeordnet werden. Somit konnte nur eine mittels „Clinical Queries“ identifizierte Publikation im Rahmen der vorliegenden Studie bewertet werden. Diese war allerdings auch schon über die „MeSH“-Suche aufgefunden worden.

„Web of Science“

Bei der Freitext-Suche über „Web of Science“ wurden insgesamt 189 Publikationen gefunden. Dabei handelt es sich um 112 Doppelnennungen, 36 Doppelnennungen innerhalb der verschiedenen Datendienste und 41 Publikationen, die ausschließlich mittels der Freitextsuche in „Web of Science“ identifiziert wurden. Von diesen mussten drei Referenzen in die Kategorie „Publikationen, die sich mit einer/mehreren Tierart(en) beschäftigen“, sechs in die Kategorie „Q-Fieber-Erkrankungen ausschließlich beim Menschen“ und 30 in die Kategorie „Nicht zutreffend“ eingeordnet werden. Somit konnten nur zwei Zitate in die weitergehende Untersuchung dieser Studie einbezogen werden.

Im Anhang (Tabellen 14 bis 16) befinden sich die Ergebnisse der Suchläufe in den unterschiedlichen Datenbanken.

„Ovid“/„CAB Abstracts“

Die Suche über die Datenbank „Ovid“/„CAB Abstracts“ ergab unter Ausschluss der Suche über die Suchanfrage „case*“ (Zusätzliche Suche von Case als Wortstamm, siehe 3.2.1.1) 17 Publikationen. Von diesen konnte letztendlich eine in die weitergehende Bewertung einbezogen werden. Sechs Publikationen waren bereits über andere Datenbanken bekannt, vier ließen sich nicht ermitteln und vier waren in „Ovid“/„CAB Abstracts“ Doppelnennungen. Eine Publikation musste der Kategorie „Publikationen, die sich mit einer oder mehreren Tierart(en) beschäftigten“ und eine weitere der Kategorie „Q-Fieber-Erkrankung ausschließlich beim Menschen“ zugeordnet werden.

4.1.3 Handsuche

Handsuche über Literaturanhänge

Die Handsuche (Handsearching, siehe 3.2.1.2) über die Literaturanhänge und „Related Articles“ ergab insgesamt 380 Publikationen, wovon 105 näher betrachtet wurden. 275 Publikationen wurden aufgrund des Vorliegens von Sekundärliteratur und Doppelnennungen aussortiert. Von den 105 Publikationen konnten allerdings nur 19 bewertet werden (Einschlusskriterien trafen zu), da sich weitere 44 nur auf eine Tierart bezogen und 42 Q-Fieber-Infektionen des Menschen betrafen.

Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift

Es konnten die Jahrgänge 1937 bis 1944 und 1946 bis 1979 durchgesehen werden. Der erste auffindbare Bericht bezüglich Q-Fieber ist eine Übersetzung und Zusammenfassung aus dem Jahre 1950. In den kommenden Jahren bis 1953 erfolgte jeweils ein Bericht über *C. burnetii*. Im Jahr 1953 konnten drei Übersetzungen und ein Bericht über Q-Fieber gefunden werden. Weitere Arbeiten wurden in den Jahren 1956, 1960, 1963, 1964, 1965, 1966, 1970, 1971, 1972, 1974, 1975, 1976 und 1977 veröffentlicht. Keine der aufgefundenen Veröffentlichungen beschäftigte sich thematisch mit der Erregerübertragung vom Tier auf den Menschen, sodass keine der identifizierten Publikationen in die vorliegende Studie einbezogen werden konnte.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift

Es lagen die Jahrgänge 1937 bis 1944 und 1946 bis 1979 vor. Dabei handelt es sich bei den aufgefundenen Artikeln größtenteils ebenfalls um Zusammenfassungen. Die Artikel wurden in den Jahren 1949, 1950, 1951, 1952, 1956, 1957, 1970, 1972 und 1973 veröffentlicht. Die Erregerübertragung auf den Menschen war ebenfalls nicht Gegenstand der aufgefundenen Veröffentlichungen, sodass auch hier keine Publikationen für die vorliegende Studie ausgewählt werden konnten.

Klinische Wochenschrift

Die verfügbaren Journale der „Klinischen Wochenschrift“ beschränken sich auf die Veröffentlichungen aus den Jahren 1922 bis 1944 (bis Heftnummer 23) und die Heftnummern 24 (1946) bis 57 (1979).

Veröffentlichungen zu Q-Fieber bzw. *C. burnetii* waren in den Jahren 1948 (drei Veröffentlichungen), 1949 (sieben Veröffentlichungen), 1950 (eine Veröffentlichung), 1951 und 1952 (ebenfalls eine Veröffentlichung) und 1955 (ebenfalls eine Veröffentlichung) vorhanden. Lediglich die Studie von Simrock (1949) entsprach den Auswahlkriterien und konnte somit zur Bewertung herangezogen werden.

Journal of Hygiene

Die Journale der Nummern 38 (1938), 45 (1947), 53 (1955) und 69 (1971) bis Nummer 83 (1978) waren verfügbar. Lediglich im Jahre 1955 konnten insgesamt zwei Veröffentlichungen zu Q-Fieber identifiziert werden, welche jedoch nicht den Auswahlkriterien der vorliegenden Studie entsprechen.

The Lancet

Die Ausgaben aus den Jahren 1947, 1952, 1953, 1954 bis 1957 und 1958 bis 1979 waren verfügbar. Ein erster Bericht bezüglich Q-Fieber fand sich im Jahr 1949. Insgesamt wurden diesbezüglich vier Publikationen in diesem Jahrgang veröffentlicht. In 1950 waren es ebenfalls vier Berichte. In 1951 war eine und in 1953 waren zwei Veröffentlichung über Q-Fieber auffindbar. Weitere zwei Veröffentlichungen lagen in 1955 und jeweils eine in 1956 und 1959 vor. Ebenfalls jeweils eine Publikation konnte in den Jahren 1959, 1960 und 1961 gefunden werden. Im Jahr 1968 wurden drei wissenschaftliche Arbeiten über Q-Fieber bzw. *C. burnetii* veröffentlicht. 1969 und 1970 waren es jeweils eine. Keine der gefundenen

Publikationen steht thematisch in Zusammenhang mit der Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen. Aufgrund fehlender Einschlusskriterien konnte somit keine Bewertung durchgeführt werden.

Abbildung 7 zeigt die Aufteilung der identifizierten, zu bewertenden Studien innerhalb der Suchmaschinen Pubmed, „Web of Science“, „CAB Abstracts“, mittels Handsuche und „Clinical Queries“:

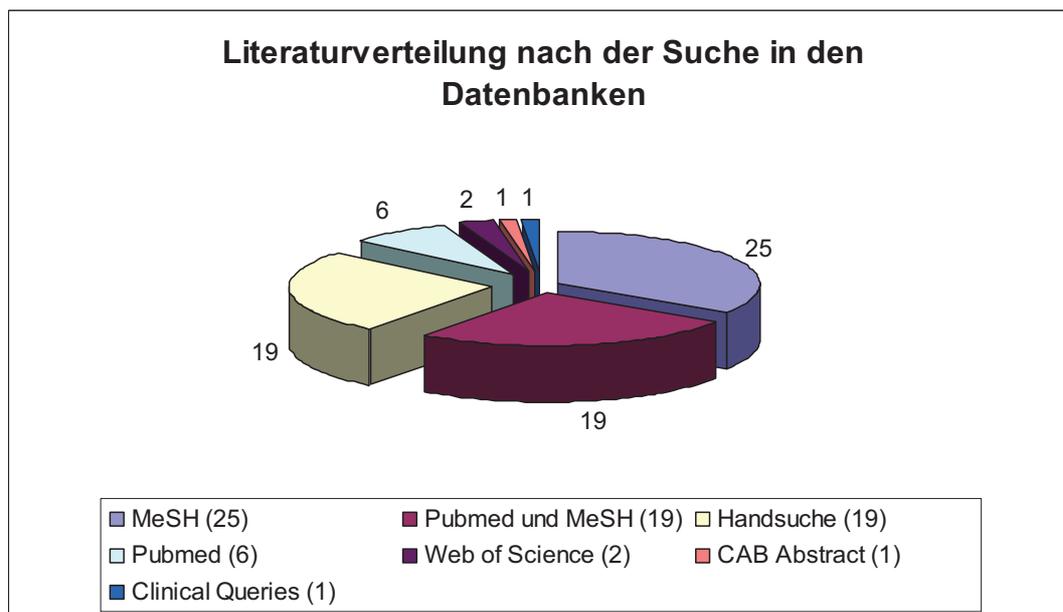


Abbildung 7: Verteilung der identifizierten und ausgewerteten Studien nach der Suche in den Datenbanken

Die Suche mit dem Synonym „*Rickettsia burnetii*“ und den oben aufgeführten Kombinationen erbrachte keine relevanten Treffer.

4.2 Einordnung nach dem Studiendesign

Die Einteilung der insgesamt 73 ausgewählten Studien gemäß dem Studiendesign ergab, dass 31 der Studien Fallberichte oder -serien, 21 Kohortenstudien und 21 Fall-Kontroll-Studien waren (siehe Abbildung 9). Metaanalysen und Reviews zum Q-Fieber konnten aufgrund der festgelegten Ausschlusskriterien nicht miteinbezogen werden. Randomisierte kontrollierte Studien wurden nicht gefunden.

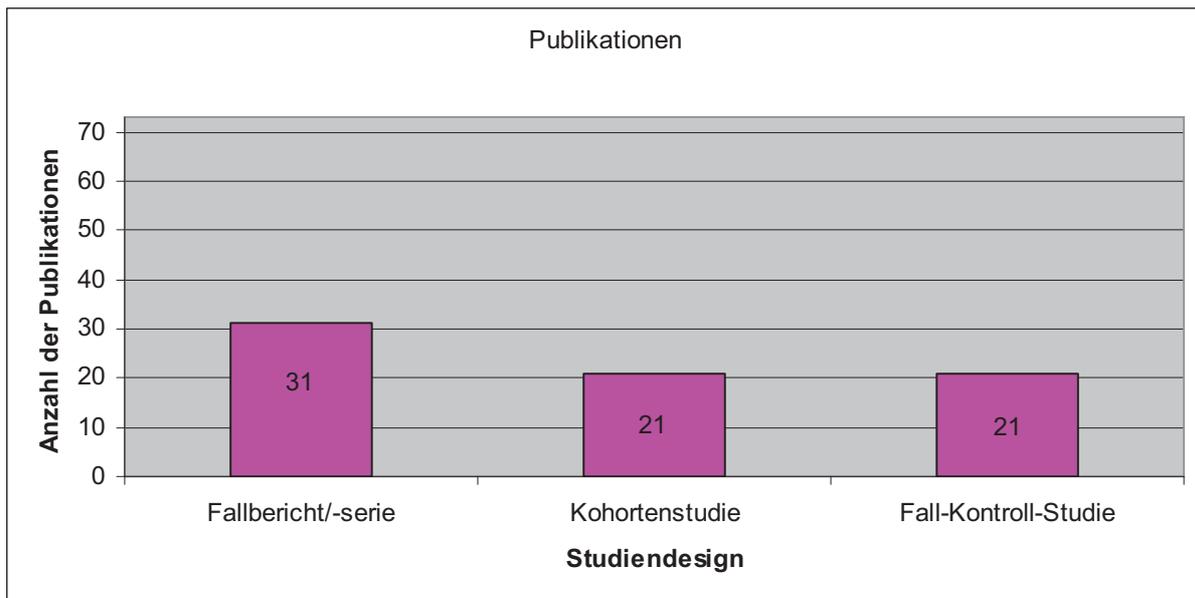


Abbildung 8: Einteilung der identifizierten Publikationen nach dem Studiendesign (n=73)

Eine Auflistung der 31 Fallberichte oder Fallserien ist in Tabelle 8 zusammengestellt. (die Studien von Mc Givern et al., 1988, Nr.22, und Schuil et al., 1985, Nr.27, stellen die einzigen Fallberichte dar):

Tabelle 8: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Fallberichte und –serien, aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift

Fallberichte und/oder -serien			
	Autor	Datum der Veröffentlichung	Zeitschrift
1	Brown	1968	The Journal of Hygiene
2	Buckley	1980	The medical journal of Australia
3	Buhariwalla	1996	Clinical Infectious Diseases
4	Clark	1951	American Journal of Hygiene
5	CDC	2002	JAMA
6	Deutsch	1950	JAMA
7	Engelhart	1992	Pneumologie

Fallberichte und/oder -serien			
8	Gerth	1982	DMW
9	Graham	1989	American journal of infection control
10	Hall	1982	Lancet
11	Henning	2004	Internet
12	Henning	2009	Berliner und Münchener Wochenschrift
13	Holland	1958	British medical Journal
14	Kosatsky	1984	Lancet
15	Kruszewska	1996	Clinical Infectious Diseases
16	Langley	1988	The New England Journal of Medicine
17	Laughlin	1991	Lancet
18	Mann	1986	Thorax
19	Marmion		
20	Marrie	1986	Lancet
21	Marrie	1989	Epidemiology and Infection
22	McGivern	1988	British Journal of Obstetrics and Gynaecology
23	Milazzo	2001	Clinical Infectious Diseases
24	Osorio	2003	The Journal of Hospital Infections
25	RKI	2004	Epidemiologisches Bulletin
26	Schneider	1993	DMW
27	Schuil	1985	The british journal of ophthalmology
28	Simmert	1998	European Association of Zoo- and Wildlife Veterinarians (Vortragsreihe)
29	Simrock	1949	Klinische Wochenschrift
30	Stoker	1957	British medical Journal
31	Webster	2009	Epidemiology and Infection

Die 21 in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Studien vom Fall-Kontroll-Studientyp sind in Tabelle 9 nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift zusammengestellt.

Tabelle 9: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Fall-Kontroll-Studien, aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift

Fall-Kontroll-Studien			
	Autoren	Datum der Veröffentlichung	Zeitschrift
1	Benson	1963	Public Health Report
2	Gardon	2001	Journal of Infectious Disease
3	Grilc	2007	Eurosurveillance
4	Hatchette	2001	Emerging Infectious Diseases
5	Jorm	1999	Epidemiology and Infection
6	Karagiannis	2009	Epidemiology and Infection
7	Julia Kopp geb. König	2000	Dissertation
8	Julia König	1999	Internetdokument
9	Manfredi Selvaggi	1996	Emerging Journal of Epidemiology
10	Marmion		Hygiene
11	Marrie	1988	Chest
12	Marrie	1988	The Journal of Infectious Diseases
13	Mazyad	2007	Journal of the Egyptian Society of Parasitology
14	Medic	2005	Croatian Medical Journal
15	Porten	2006	BMC Infectious Diseases
16	Rauch	1987	European Journal of Epidemiology und Archives of Internal Medicine
17	Reintjes	2000	Gesundheitswesen
18	Sienko	1988	Archives of Internal Medicine
19	Simor	1984	Canadian Medical Association
20	Stein	1999	Clinical Infectious Diseases
21	Sting	2002	Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift

Die ebenfalls 21 Kohortenstudien, die in der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung fanden, sind nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift in Tabelle 10 zusammengestellt. Nur zwei dieser Studien sind Inzidenzstudien (Nr. 3 und 11).

Tabelle 10: Zusammenstellung der identifizierten und untersuchten Kohortenstudien aufgelistet nach Autoren mit Angabe des Erscheinungsdatums und der herausgebenden Zeitschrift

Kohortenstudien			
	Autor	Datum der Veröffentlichung	Zeitschrift
1	Abinanti	1955	American Journal of Hygiene
2	Bektemirov	1957	Tropical Diseases Bulletin
3	Benenson	1950	Transactions of the Association of American Physicians
4	Boschini	1999	Clinical Infectious Diseases
5	Doerr	1980	Bundesgesundheitsblatt
6	Dupuis	1987	International Journal of Epidemiology
7	Fishbein	1992	The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene
8	Gilsdorf	2007	Epidemiology and Infection
9	Huebner	1982	Lancet
10	Kaufmann		Helvetica medica acta
11	Komiya	2003	Journal of infection and chemotherapy
12	Lyytikäinen	1997	Morbidity and Mortality Weekly Report
13	Lyytikäinen	1998	European Journal of Epidemiology
14	Marmion	1954	Lancet
15	Meiklejohn	1981	The Journal of Infectious Diseases
16	Santoro	2004	Emerging Infectious Diseases
17	Schaal	1978	Deutsche Tierärztliche Wochenschrift
18	Spicer	1977	Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene
19	Trüb	1959	Archiv für Hygiene und Bakteriologie
20	Varga	1977	Central European Journal of Public Health
21	Zarnea	1958	Rumanian Medical Review

Eine dieser Fall-Kontroll-Studien liegt es sich als Dissertation (Kopp, geb. König, 2000) vor. Die identische Studie wurde bereits ein Jahr zuvor (König, 1999) veröffentlicht. Ein weiterer Artikel befand sich in einem Tagungsband (Simmert, 1998) und ein weiterer lag als eine im Internet verfügbare Präsentation eines Vortrages vor (Henning, 2004). Die übrigen 68 Publikationen sind aus wissenschaftlichen Journalen. Ein Studienergebnis war ausschließlich als Abstract zugänglich (Bektemirov, 1957).

4.3 *Identifizierte Studien in Bezug auf Erscheinungsdatum, Journal, Sprache und Land*

Erscheinungsdatum

Die identifizierten Publikationen der Studien sind über die Jahre 1947 bis 2009 verteilt (Abbildung 9). Im Jahr 1988 lagen insgesamt vier Publikationen vor und damit die höchste Publikationsrate/Jahr.

Die Verteilung der Publikationen erscheint homogen, wobei die Jahre 1960 bis 1980 weniger Veröffentlichungen aufweisen als die übrigen Zeiträume. Die meisten der in der vorliegenden Studie einbezogenen Veröffentlichungen stammen jedoch aus den letzten 15 Jahren (Abbildung 9).

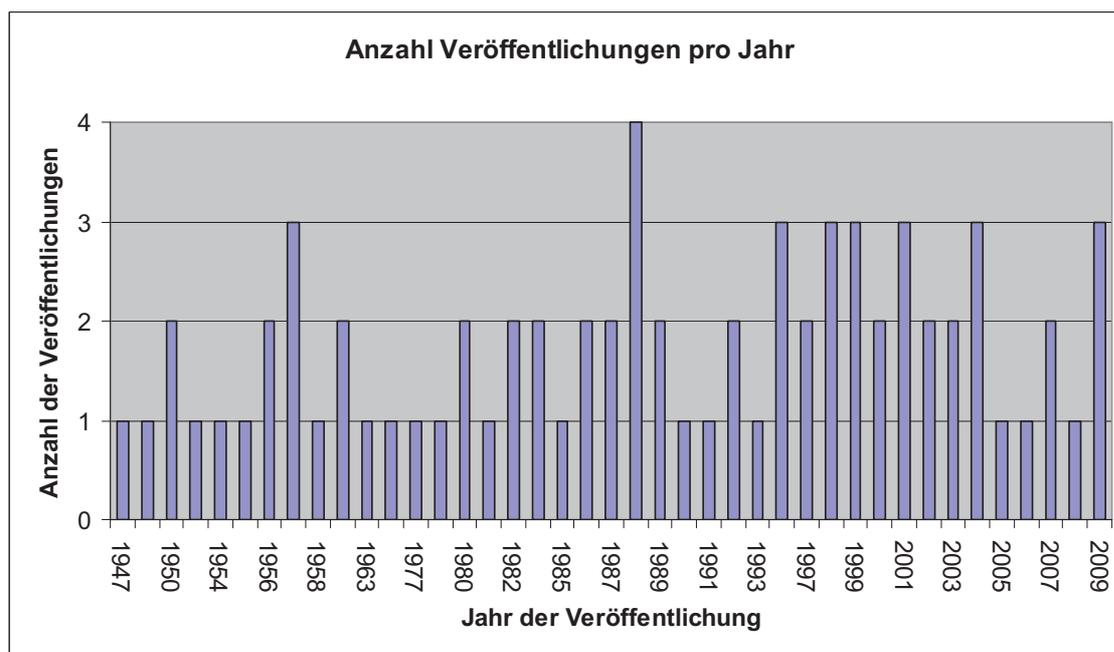


Abbildung 9: Die Verteilung der Veröffentlichungen nach Erscheinungsdatum (n=73)

Journalen

Die zu bewertenden Studien wurden in insgesamt 44 Journalen publiziert.

Die meisten Veröffentlichungen erschienen in „The Lancet“ (sieben Publikationen), gefolgt von „Clinical Infectious Diseases“ (fünf Publikationen) und „Epidemiology and Infection“ (fünf Publikationen), drei Publikationen wurden im „Journal of Infectious Diseases“ veröffentlicht und jeweils zwei im „Journal of Hygiene“, „American Journal of Hygiene“, „Deutsche Medizinische Wochenschrift“, „JAMA“ („Journal of the American Medical Association“), „Emerging Infectious Diseases“, „Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift“, „BMJ“ („British Medical Journal“), „Archives of Internal Medicine“.

Einzelveröffentlichungen wurden in 31 weiteren Journalen gefunden. Eine Zusammenstellung mit Angabe des jeweiligen „Impact factors“ ist der nachfolgenden Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Auflistung unterschiedlicher Journale und Anzahl der relevanten Veröffentlichungen sowie die Angabe des „Impact factors“ (2011)

Bezugsquelle	Anzahl Publikationen	Impact factor
The Lancet	7	38278
Clinical Infectious Diseases	5	9154
Epidemiology and Infection	5	2843
Journal of Infectious Diseases	3	6410
Journal of Hygiene	2	
American Journal of Hygiene	2	
Deutsche Medizinische Wochenschrift	2	528
Journal of the American Medical Association (JAMA)	2	30000
Emerging Infectious Diseases	2	6169
Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift	2	820
British medical journal (BMJ)	2	14093
Archives of Internal Medicine	2	16700
Canadian Medical Association	1	8220
European Journal of Epidemiology	1	4713

Bezugsquelle	Anzahl Publikationen	Impact factor
Tropical Diseases Bulletin	1	
Transactions of the Association of American Physicians	1	
Public Health Report	1	1350
The medical journal of Australia	1	2890
Bundesgesundheitsblatt	1	658
International Journal of Epidemiology	1	6414
Pneumologie	1	
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	1	2446 (2010)
American journal of infection control	1	2396
Eurosurveillance	1	6150
Rumanian Medical Review	1	
Central European Journal of Public Health	1	2728
Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	1	2162
Helvetia medica acta	1	1435

Bezugsquelle	Anzahl Publikationen	Impact factor
Journal of Infection and Chemotherapy	1	1796
Morbidity and Mortality Weekly Report	1	
Archiv für Hygiene und Bakteriologie	1	
Journal of the Egyptian Society of Parasitology	1	
Croatian Medical Journal	1	1370
BMC Infectious Diseases	1	3120
Epidemiologisches Bulletin	1	
The British Journal of Ophthalmology	1	2902

Bezugsquelle	Anzahl Publikationen	Impact factor
The New England Journal of Medicine	1	53298
Thorax	1	6840
Chest	1	6519
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	1	3349
The Journal of Hospital Infections	1	3393
Gesundheitswesen	1	937
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift	1	410
Klinische Wochenschrift	1	809

Sprache

Die meisten der aufgefundenen Publikationen (n=60) wurden in englischer Sprache veröffentlicht. Lediglich 13 Publikationen wurden in deutscher Sprache verfasst.

Länder

Die häufigsten Studien stammen aus der Bundesrepublik Deutschland. Es handelt sich um insgesamt 19 Veröffentlichungen. Eine zusammenfassende Darstellung einbezogener Publikationen nach ihren Ursprungsländern ist in Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 12: Erscheinungsländer und Anzahl der Publikationen

Land	Anzahl Veröffentlichungen
Bundesrepublik Deutschland	19
USA	11
Kanada	11
Vereinigtes Königreich	11
Italien	3
Australien	2
Frankreich	2
Schweiz	2
Ägypten	1
Französisch-Guinea	1
Japan	1
Kroatien	1
Niederlande	1
Polen	1
Rumänien	1
Russland	1
Slowakei	1
Slowenien	1
Spanien	1
Zypern	1

4.4 Auswertung der Fallzahlen und Untersuchungsmethoden beim Menschen

Fallzahlen

Bei den Fallberichten (n=31) wurden im arithmetischen Mittel 26 Personen untersucht (min. 1 bis max. 237), wovon durchschnittlich 13 (min. 1 bis max. 70) Probanden *C. burnetii* positiv bei direktem (Erreger(genom)-/Antigennachweis im Sperma, n=1) oder indirektem Erregernachweis (serologische Untersuchung, n=41) waren. Insgesamt wurden in den Fallberichten 804 Personen/Patienten untersucht, wobei in 396 Fällen der Q-Fiebererreger direkt (n=1) und/oder indirekt (n=395) nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren wurden eine Isolierung und ein Tierversuch ohne weitere Angaben durchgeführt.

In den Kohortenstudien (n=21) wurden insgesamt 11.431 menschliche Probanden untersucht. Insgesamt 3.170 Personen hatten einen Antikörpertiter (n=3.150) bzw. es konnten *C. burnetii*-Antigene bzw. -Erregergenom (n=20) nachgewiesen werden. In der kleinsten Studie wurden 5, in der Größten 5.446 Probanden untersucht. Im arithmetischen Mittel waren es 544 Untersuchte (min. 5 bis max. 5446) und 151 (min. 2 bis max. 895) Coxiellen-Antikörper bzw. -Antigen-positive Personen. Bei einer Studie ließ sich die genaue Zahl der Probanden nicht ermitteln.

Bei den Fall-Kontroll-Studien (n=21) wurden insgesamt 5.141 Personen in die Untersuchung einbezogen. Es handelte sich um 1.056 Coxiellen-positive Personen (Antikörpernachweis bei 1.020, Erreger(genom)-/Antigennachweis mittels PCR bei 36 Proben), d.h. im arithmetischen Mittel kommen auf 245 Untersuchte (min. 20 bis max. 1.000) 50 positive Probanden (min. 5 bis max. 167). Es wurden Kontrollgruppen mit einer Größe von 15 bis 150 Personen eingesetzt. Insgesamt wurden 1.439 Fälle mit 1.923 Kontrollpersonen verglichen.

Untersuchungsmethoden

In den 73 identifizierten Studien wurden insgesamt 100 Untersuchungsmethoden bei unterschiedlichem Probenmaterial vom Menschen angewandt. Dabei handelte es sich um 92 serologische Untersuchungsmethoden, fünf Erreger(genom)-/Antigennachweise mittels PCR und ein Meerschweincheninokulationstest. Des Weiteren wurde in zwei Fällen eine Erreger-Isolierung durchgeführt sowie ein Tierversuch, der nicht näher beschrieben wurde. Unter den serologischen Methoden wurde am häufigsten die *Komplementbindungsreaktion* (KBR, 46 Studien)

eingesetzt. In 16 Untersuchungen wurde die KBR mehrzeitig (davon 14-mal zweimalig) angewandt. Bei 25 der ausgewerteten Untersuchungsmethoden wurde eine einzeitige KBR durchgeführt. Bei fünf Studien wurde die Häufigkeit der Methodendurchführung nicht angegeben. In den verschiedenen Untersuchungen wurden Titer von 1:5 bis 1:80 als Cut-off-Werte festgesetzt. In fünf Studien mit mehrzeitigen Untersuchungen wurde ein vierfacher Titeranstieg als beweisend für das Vorliegen einer *C. burnetii*-Infektion angesehen.

Der *Immunofluoreszenztest* (IFT, n=28) wurde in 14 Studien mehrzeitig (13 Studien zweimalig) und in sieben nur einmal durchgeführt. In zehn Studien, davon drei mehrzeitig, erfolgte eine Differenzierung der Immunglobulinklassen (IgM, IgG, IgA). Der Cut-off reichte bei der Immunglobulinklasse M von 1:16 bis 1:50 und bei der Immunglobulinklasse G von 1:64 bis 1:256.

Ein *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) wurde insgesamt in 15 Studien angewandt, davon wurden in vier Studien die Probanden mehrmals mittels ELISA untersucht. In elf Studien erfolgte eine Untersuchung nur einzeitig. Lediglich in zwei Studien (eine einzeitig und eine zweizeitig) wurden unterschiedliche Immunglobulinklassen differenziert. Bei den mehrzeitigen Untersuchungen galt generell eine Erhöhung des Titers als beweisend für das Vorliegen einer Q-Fieber-Infektion.

In drei weiteren Studien wurden als Antikörpernachweis einmal ein Mikrokapillartest, ein Mikroagglutinationstest und ein Immunoadhärenztest verwendet. Diese Methoden wurden jeweils nur einzeitig durchgeführt. In einer Studie wurde die Methodik der Untersuchung der menschlichen Probanden nicht näher spezifiziert.

Bei den Erreger(genom)-/Antigennachweisen wurden hauptsächlich PCR-Untersuchungen durchgeführt (n=5 Studien). Der Tierversuch (Meerschwein-inokulationstest) wurde lediglich in einer Studie verwandt. In einer weiteren Studie wurde zwar ein Tierversuch durchgeführt, allerdings wird nicht näher beschrieben, um welchen Test es sich dabei genau handelte. Bei einer Publikation wurde bezüglich der Methodik auf eine vorherige Studie verwiesen.

In den meisten der vorgenannten Studien (n=20) wurden mehrere Untersuchungsmethoden gleichzeitig angewandt. In Tabelle 20 (im Anhang) sind zusammenfassend die Fallzahlen und Untersuchungsmethoden zu den ausgewerteten Studien zusammengestellt.

4.5 *Beteiligte Tierarten an den menschlichen Q-Fieber-Erkrankungen in den ausgewählten Publikationen*

In den Tabellen 17 bis 19 im Anhang wird zusammenfassend dargestellt, wie sich die Tierarten bzw. menschlichen Probanden in den 73 identifizierten Studien verteilen.

Mit insgesamt 25 Publikationen kommen Studien in Zusammenhang mit Schafen am häufigsten vor. 14 Studien beschreiben von Rindern ausgehende Infektionsketten, wobei in einer dieser Studien die Infektion sowohl vom Rind als auch vom Menschen ausging. In acht Veröffentlichungen wird als alleinige Infektionsquelle der Mensch angegeben. Ebenfalls acht Veröffentlichungen beschäftigen sich ausschließlich mit Ziegen als Infektionsquelle. In fünf Publikationen sind Katzen als möglicher Ausgangspunkt für die Infektion ermittelt worden, bei zwei Publikationen waren es Hunde und bei einer weiteren Publikation sowohl Hund als auch Katze. In einem Fall wird von einer Infektion ausgehend von einer Taube als Infektionsträger berichtet. Eine Studie ermittelt als Infektionsquelle Pferde, eine weitere Dammwild. Andere Studien befassen sich mit Nagern/Beutelratten als Ursache, wieder andere mit Schneeschuhhasen.

Es liegen jedoch auch Studien vor, die mehr als eine Tierart als Infektionsquelle diskutieren (n=11). Außerdem werden in zwei Studien (Gardon et al., 2001; Simor et al., 1984) weitere Tierarten (wie Grauschwalben und vier Rhesusaffen) in die Untersuchung einbezogen, die jedoch aufgrund der Studienresultate als Infektionsquelle unverdächtig blieben (siehe Anhang, Tabellen 17 bis 19).

Neben den oben genannten Tierarten werden in der verfügbaren Literatur auch Laborinfektionen häufig publiziert (7% der identifizierten Studien).

Meist ist die Übertragungsweise aerogen und/oder über Kontakt mit Tieren, eine orale Übertragung wird in neun Publikationen vermutet (aufgelistet in Tabellen 17 bis 19).

In Abbildung 10 ist die Verteilung der ausgewerteten Publikationen nach Tierarten zusammenfassend dargestellt:

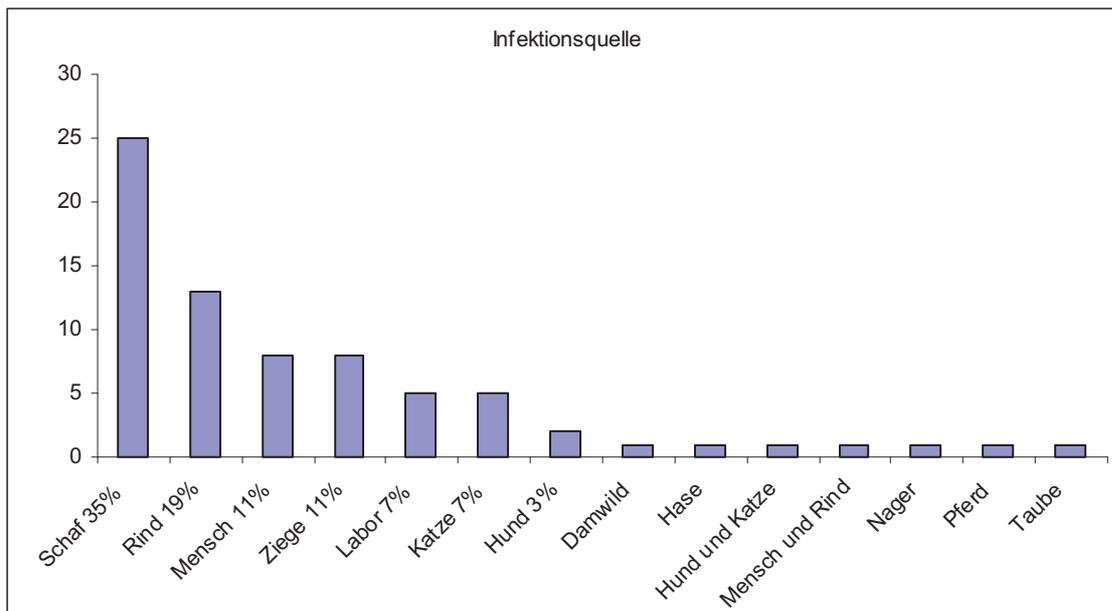


Abbildung 10: Verteilung der Tierarten in den ausgewerteten Publikationen (n=73)

Fallzahlen

Insgesamt wurden 4.420 *Schafe* (n=1 bis 828 pro Studie) untersucht. Bei den 1.137 positiven Reaktionen handelt es sich in 1.120 Fällen um Antikörpernachweise und in 17 um Erreger(genom)-/Antigennachweise.

In den ausgewerteten Studien wurden insgesamt 2.218 *Rinder* (n=1 bis 1167 pro Studie) mit 369 positiven Reaktionen untersucht. *Milchproben* von Rindern (Tank- und Einzelmilchproben) waren in neun Studien Gegenstand der Untersuchung. Insgesamt bezogen sich die Studien auf 471 Proben, von denen 146 Proben über Meerschweincheninokulation als positiv bewertet werden konnten.

Eine Studie mit 1868 Tieren untersuchte Rinder und Schafe, wobei die genaue Anzahl der einzelnen Tierarten nicht angegeben wurden. In 29 der untersuchten Seren konnten Antikörper gegen *C. burnetii* gefunden werden.

Die Anzahl der untersuchten *Ziegen* belief sich auf 956 Tiere (n=3 bis 646 pro Studie) wobei insgesamt 337 Tiere positive Reaktionen zeigten (Antikörpernachweise n=327/Erreger(genom)-/Antigennachweise=10).

Bei der Untersuchung von insgesamt 246 *Nagern/Beuteltieren* (Gardon et al., 2001) konnten neun Antikörper-positive Reagenten ermittelt werden. 20 von 192 untersuchte *Meerschweinchen* besaßen Antikörper gegen *C. burnetii* (Huebner 1947).

Drei Studien beschäftigten sich mit insgesamt 120 Untersuchungen bei *Pferden* (Studie 1 Marrie et al., 1988b, n1=9; Studie 2, Zarnea et al., 1958 n2=24 und Studie 3, Bektemirov, 1957, n3=87 pro Studie).

Hierbei konnten 30 positive Reagenten (n1=1, n2=24, n3=5) ermittelt werden. Drei, sich mit *Hunden* beschäftigende Studien, untersuchten insgesamt 85 Tiere (ein bis 57 Hunde) mit insgesamt 18 positiven Ergebnissen (darunter zwei Erreger(genom)-/Antigennachweise). In einer Studie (Marrie et al., 1988b) zeigten zwei untersuchte Hunde keine Antikörperreaktion.

Bei den 24 untersuchten *Katzen* (n= 1 bis 6 pro Studie) waren insgesamt neun Untersuchungen positiv. Es handelte sich um eine Isolierung, ein Nachweis über einen Tierversuch (Maus) und anschließendem ELISA, vier ELISA-Untersuchungen (Antikörpernachweis) und bei drei Katzen erfolgte ein Erreger(genom)-/Antigen-nachweis mittels PCR. In einer Studie traten bei sechs untersuchten Katzen ausschließlich negative Befunde auf (Gardon et al., 2001).

Des Weiteren befanden sich unter den 23 untersuchten *Schneeschuhhasen* zehn positive Tiere (Antikörpernachweis über ELISA und IFT).

Unter den 15 in die Untersuchung miteinbezogenen *Damwildproben* reagierten vier im ELISA positiv.

Das Ergebnis der zusammen 71 Untersuchungen bei *Vögeln* (Grauschwalben) ergab nur einmal einen positiven Antikörpernachweis (Gardon et al., 2001) und zwei positive PCR Ergebnisse (Stein und Raoult, 1999).

In drei identifizierten Studien wurden ebenfalls Reagenten gefunden, welche nicht als Haupt-Infektionsquelle gesehen wurden: Unter 20 untersuchten *Taubenzecken* fanden sich über die PCR sechs positive Reagenten (Stein und Raoult, 1999). Von vier untersuchten *Rhesusaffen* trat bei einem ein erhöhter Titer in der KBR auf (Simor et al., 1984). Die untersuchten *Pferdelausfliegen*, deren Anzahl unbekannt ist, führten zu einer Reaktion beim Meerschweincheninokulationstest (Zarnea et al., 1958).

Als weitere Tierarten wurden Schweine, Mäuse und Kamele untersucht. Diese waren jedoch, als Infektionsquelle unverdächtig, da die Untersuchung ausschließlich negative Befunde ergab (Gardon et al., 2001; Simor et al., 1984; Mazyad und Hafez, 2007).

Zwölf Publikationen der insgesamt 73 ermittelten Publikationen gaben die Anzahl untersuchter Tiere nicht an bzw. war sie nicht eindeutig ersichtlich.

Eine *Umgebungs*untersuchung (mittels PCR) durch Karagiannis et al. (2009) ermittelte 52 positive von 2773 Umweltproben.

Die Untersuchungsmethoden bei den Tierarten

Insgesamt handelte es sich um 59 Antikörpernachweise und 23-mal erfolgte ein Erreger(genom)-/Antigennachweis.

Bei den Antikörpernachweisen wurden die Tiere 27-mal mittels *Komplement-bindungsreaktion* untersucht. Davon erfolgte die Untersuchung hauptsächlich einzeitig (n=26) und nur bei einer Studie wurden Serumpaare untersucht (Dupuis et al., 1987). 16-mal wurde ein einzeitiger *ELISA* durchgeführt.

Der *Immunofluoreszenztest* wurde 14-mal einzeitig und zweimal mehrzeitig eingesetzt. Ein *Luototest* wurde in einer Studie eingesetzt, wobei Coxiellen in der Milch identifiziert werden konnten. In zwei Studien wurde ein Agglutinationstest eingesetzt.

Der Cut off wurde in den meisten Studien nicht angegeben.

Bei den direkten Nachweisverfahren wurde in zwölf Studien eine *PCR* durchgeführt. Bei neun weiteren Studien wurde ein *Meerschweinchen- oder Hamster-inokulationstest* eingesetzt. Ein *Capture-ELISA* diente in vier Studien dem Coxiellen-Antigennachweis. In insgesamt sieben Studien konnte *C. burnetii* isoliert werden (Anzüchtung in Zellkultur und Anfärbung). In acht Studien war die angewandte Untersuchungsmethode nicht eindeutig angegeben.

22 der 73 in der vorliegenden Arbeit relevanten Studien untersuchten mit mehr als einem Untersuchungsverfahren.

Tabelle 20 im Anhang zeigt die Untersuchungsmethoden und Fallzahlen zu den einzelnen Studien.

Die Angabe der *Sensitivität und Spezifität* der verwendeten Untersuchungsmethode erfolgte nur in der Studie von König (1999) bzw. Kopp geb. König (2000).

4.6 *Auswertung des Bewertungsschemas und Beurteilung der Aussagekraft*

Auswertung des Bewertungsschemas

Eine Metaanalyse konnte aufgrund fehlender statistisch ausgewerteter Daten und zu stark von einander abweichender Versuchsplanungen nicht durchgeführt werden.

Die Anwendung des Bewertungsschemas bei den 73 identifizierten Studien erbrachte folgende Ergebnisse:

Der erste Punkt des Bewertungsschemas befasst sich mit der *Fragestellung*. 62 Autoren (84,9 %) gaben eine konkrete Fragestellung an. Bei neun Publikationen, entsprechend 15,1 %, war die Fragestellung nicht klar formuliert bzw. deren Fokus richtete sich auf eine andere Fragestellung als die für die vorliegende Arbeit relevante.

55 Publikationen (75,3 %) führten allgemein in das Thema ein. Bei Berichten oder Präsentationen fehlte diese Einleitung erwartungsgemäß häufig.

53 Autoren (72,6 %) erwähnten in der Einleitung der Studie relevante Publikationen, die im Zusammenhang mit der Thematik von Bedeutung waren.

Die *Angabe des Studiendesigns* erfolgte nur bei 32,8 % (24 von 73), 49 Autoren erwähnten kein Studiendesign (67,1 %).

Die *Anzahl der Probanden* wurde ebenfalls bei den meisten Studien (67 bzw. 91,8 %) angegeben.

Ebenfalls formulierten die meisten Autoren (71 bzw. 97,3 %) *Einschlusskriterien*. 78,1 % (57 von 73) der Autoren beschrieben die *Haltung der Tiere bzw. das Umfeld des Menschen*, indem auf die Umgebung und die Beziehungen zur Infektionsquelle näher eingegangen wurde.

Die *Rasse* der Tiere bzw. die ethnische Gruppe der Menschen wurde nur bei den wenigsten Studien (4 bzw. 5,5 %) erwähnt. In drei Studien (4,11 %) fehlte diese Information, obwohl die Angabe der Rasse hier besonders sinnvoll gewesen wäre.

Alter und Geschlecht wurden in etwas mehr als der Hälfte der Studien (42 entsprechend 57,5 % bzw. 46 entsprechend 63,0 %) aufgeführt.

Die körperlichen Konditionen wurden nur von acht Autoren beschrieben (10,9 %). Eine *klare und detaillierte Methodenbeschreibung* war bei 47 der bewerteten Publikationen vorhanden (64,4 %).

Die Methode war bei 50 der 73 Publikationen (68,5 %) *in Bezug auf die formulierte Fragestellung* (der jeweiligen Studie) *zielführend*. Bei der Bewertung wurde dabei eine einmalige serologische Untersuchung zum Q-Fieber- bzw. Coxiellenachweis nicht für ausreichend erachtet.

Personen, die zwar zu Beginn der Studie teilnahmen, aber im Verlauf dieser ausschieden – so genannte „drop outs“ – gab es nur bei 14 Studien, wobei die meisten dieser Studien diese auch erwähnen (zwölf bzw. 16,4 %).

Bei 13 Publikationen (17,8 %) war eine *Nachvollziehbarkeit* nicht gegeben. *Vollständige Angaben zu den Ergebnissen* waren bei 28 Publikationen nicht vorhanden (38,4 %), d.h. es fehlten z.B. Angaben zu den untersuchten Tieren.

Die *Objektivität* der Autoren kann bei fast jeder Studie beurteilt werden. Bei drei Studien (Bektemirov, 1957; Engelhart et al., 1992; Marmion, 1956) musste das Fehlen der Objektivität beanstandet werden.

Bei dem überwiegenden Teil der untersuchten Publikationen (n=52, 71,2 %) wurden die *Ergebnisse kritisch diskutiert*.

Lediglich eine Studie konnte als *kontrollierte Studie* identifiziert werden (Benenson und Tigertt, 1956).

Bei sieben (9,6 %) der 21 identifizierten Fall-Kontroll-Studien lag zusätzlich ein „Matching“ (siehe 2.2.5) vor.

Die meisten der untersuchten Studien (n=70, 95,9 %) waren *retrospektiv*, d.h. sie dienten nach dem Ausbruch einer Q-Fieber-Erkrankung der Ursachenermittlung. Demgegenüber hatten drei Studien ein *prospektives Design* (4,1 %; Abinanti et al., 1955; Benenson und Tigertt, 1956; Komiya et al., 2003).

Bei den meisten der einbezogenen Studien war keine *Randomisierung* (91,8 % bzw. 67) vorhanden. Lediglich bei sechs Studien wurden die Kontrollen per Zufall ausgewählt (8,2 %). Bei den 31 Fallserien oder -berichten ist allerdings eine Randomisierung ohnehin obsolet.

Eine *Verblindung* konnte in keiner der untersuchten Studien nachgewiesen werden.

Eine angemessene *Anzahl von Kontrollen*, mindestens im Verhältnis von 1:2 war lediglich in acht Studien vorhanden (10,9 %), 13 der 21 Fall-Kontroll-Studien (61,9 %) wiesen eine zu niedrige Anzahl von Kontrollen auf.

Eine *Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen* war bei 15 der 21 Fall-Kontroll-Studien gegeben (71,4 %). Insgesamt betraf dies 20,55 % der bewerteten Studien.

Statistische Auswertungen wurden bei 28 der 73 Publikationen (38,3 %) durchgeführt bzw. erwähnt. In den meisten Studien (n=58, 79,4 %) erfolgte keine Angabe eines *Konfidenzintervalls*. Bei den Fallberichten oder -serien wäre dies ohnehin unüblich.

Bezüglich der Präsentation von Publikationen konnte bei 22 Publikationen (30,1 %) ein Mangel am *Aufbau* festgestellt werden. Diese 22 Publikationen waren teilweise unstrukturiert und wiesen kein „IMRAD“-Schema auf.

Eine repräsentative *Zusammenfassung*, welche den Inhalt der Studie kurz und knapp wiedergeben soll, war bei 56 Publikationen (76,7 %) vorhanden.

Nahezu alle Publikationen waren *allgemein verständlich*, wobei bei sechs Publikationen (8,2 %) geringe Mängel festgestellt wurden.

Die *Themenstellung der Überschrift* wurde beim überwiegenden Teil der Publikationen im Diskussionsteil erörtert. Lediglich neun Publikationen (12,3 %) gingen in der Diskussion nicht auf die anfängliche Thematik ein oder besaßen keine Diskussion.

Der *Literaturanhang* musste bei 16 der 73 Publikationen (21,9 %) als zu kurz, nicht vorhanden bzw. für den Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht aktuell beurteilt werden. Bei 57 Publikationen (78,1 %) war der Literaturanhang im Sinne von Aktualität und Länge angemessen.

Bei der Frage der *Relevanz für die Allgemeinheit* konnten einzelne Fallberichte und -serien von vornherein ausgeschlossen werden. Insgesamt waren diesbezüglich 24 Publikationen (32,8 %) relevant.

In *Bezug auf die Übertragungswege* lagen lediglich bei 46 der untersuchten 73 Publikationen (63,0 %) ausreichend Daten für eine stichhaltige Schlussfolgerung vor. In der Kategorie „Fallberichte und/oder -serien“ wurden die Studien in der Skala von -27 bis +37 eingeteilt. Bei zehn Publikationen war eine Gesamtpunktzahl von über 20 erreicht worden und bei zwölf eine Gesamtsumme von unter 0. Die restlichen neun Publikationen fielen in das Mittelfeld der Bewertung.

In der Kategorie „Kohortenstudien“ differierte die Gesamtsumme der einzelnen Publikationen zwischen -48 und +44. Sechs Publikationen erhielten eine Gesamtpunktzahl über 30, zehn zwischen 0 und 30 und fünf erhielten eine Gesamtpunktzahl von unter 0.

Bei der Kategorie „Fall-Kontroll-Studien“ ergab sich ein ähnliches Bild: Sieben Publikationen erhielten eine Gesamtpunktzahl von über 50, bei zehn Publikationen lagen die Gesamtpunktzahlen zwischen 10 und 50 und bei vier Publikationen lagen unter 10. Insgesamt variierten die Gesamtpunktzahlen bei den Fall-Kontroll-Studien von -15 bis +73.

Eine zusammenfassende Darstellung der unterschiedlichen Bewertungspunkte ist in Tabelle 13 dargestellt. Des Weiteren werden zu den einzelnen Autoren die Gesamtpunktzahl, die Aussagekraft, der Fundort, die Fallzahlen, die Untersuchungsmethoden sowie die wichtigsten Stärken und Schwächen der Publikation in Tabelle 20 (im Anhang) aufgeführt. Bewertungspunkte zu den einzelnen Autoren befinden sich in den Tabellen 21 und 22 (im Anhang).

Beurteilung der Aussagekraft

Gemäß der in 3.2.3 beschriebenen Kriterien wurde bei 14 der insgesamt 73 bewerteten Publikationen eine klare Aussagekraft (zeitlicher und geographischer Zusammenhang zwischen Q-Fieber-Erkrankten und vermuteter Infektionsquelle, Antikörper- und Erreger(genom)-/Antigennachweis, Nachweismethode eindeutig) festgestellt. Demgegenüber besitzen zehn Publikationen eine geringe Aussagekraft und sechs waren wenig bzw. nicht aussagekräftig. 43 Publikationen liegen bezüglich ihrer Aussagekraft im Mittelfeld. Eine Zusammenstellung der Beurteilung der Aussagekraft der einzelnen für die vorliegende Arbeit relevanten Publikationen ist in Tabelle 20 (im Anhang) aufgeführt. In Abbildung 11 ist die Verteilung der Aussagekraft der untersuchten Studien aufgeführt.

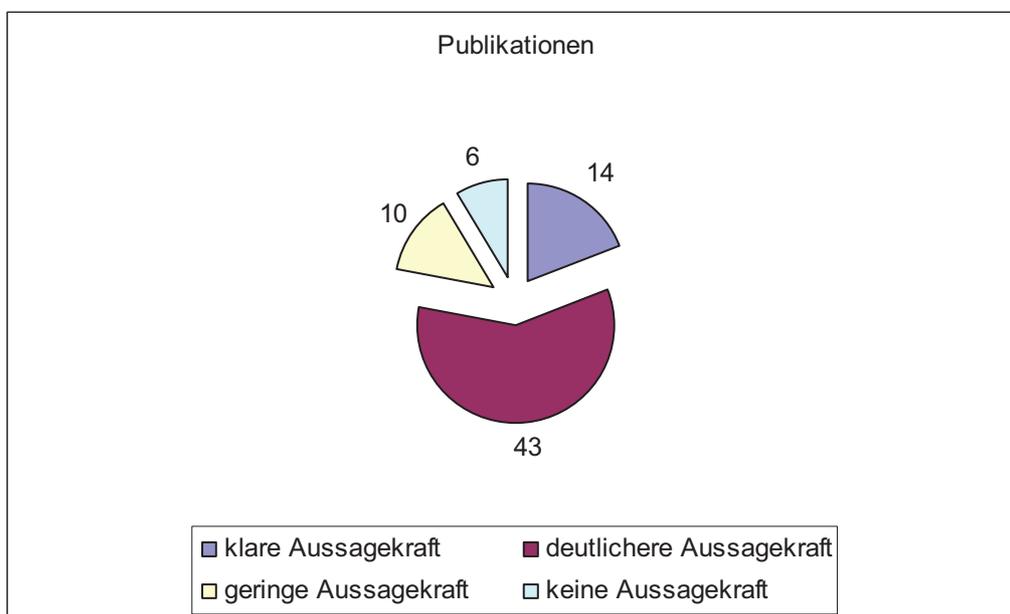


Abbildung 11: Verteilung der Aussagekraft der untersuchten Studien (gemäß 3.2.4)

4.7 Bewertung durch zwei Gutachter

Zwei Gutachter bewerteten 21 per Zufall ausgewählte Publikationen mittels des erstellten Bewertungsschemas. Damit wurden diese 21 Publikationen insgesamt von drei Personen bewertet. Bei allen Bewertungskriterien traten Unterschiede auf. In drei Fällen wurde die Einordnung in das Studiendesign von einem Gutachter unterschiedlich beurteilt. Tabelle 13 stellt die abweichenden Auffassungen von einem

bzw. zwei Gutachtern sowie die Anzahl der Publikationen mit Erfüllung des jeweiligen Bewertungskriteriums dar.

Insgesamt wurden die Studien überwiegend unterschiedlich bewertet. Nur bei fünf Publikationen (Bektemirov, 1957; Fishbein und Raoult, 1992; Hatchette et al., 2001; Manfredi Selvaggi et al., 1996; Sienko et al., 1988) gab es bei zwei Gutachtern 100 % Übereinstimmung. Neun der 21 Publikationen wurden mit stark abweichenden Punktzahlen bewertet. Davon waren zwei Fall-Kontroll-Studien (König, 1999; Marmion, 1956), vier Kohortenstudien (Boschini et al., 1999; Gilsdorf et al., 2008; Huebner, 1947; Marmion et al., 1954) und drei Fallserien (Brown et al., 1968; Holland et al., 1960; Stoker, 1957).

Tabelle 13: Auflistung der identifizierten Publikationen und Bewertungskriterien bei denen die Bewertungen zutrafen/nicht zutrafen, auch im Vergleich mit den Ergebnissen der Gutachter

Bewertungspunkt	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht zu beurteilen war	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis eines Gutachters	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis von zwei Gutachtern
Ist die Fragestellung klar und fokussiert formuliert?	62	11		5	1
Ist eine allgemeine Einführung in das Thema vorhanden?	55	18		2	1
Sind relevante Publikationen genannt?	53	20		3	0
Ist das Studiendesign angegeben?	24	49		1	0
Ist die Anzahl der Tiere/Menschen angegeben?	67	6		2	0
Sind Einschlusskriterien vorgegeben?	71	2		5	0
Ist die Haltung der Tiere/Umfeld des Menschen angegeben?	57	16		3	0
Ist die Rasse der Tiere angegeben (bei Menschen 0 Punkte)?	4	3	66	0	1
Ist das Alter der zu Untersuchenden angegeben?	42	31		0	0

Bewertungspunkt	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht zu beurteilen war	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis eines Gutachters	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis von zwei Gutachtern
Ist das Geschlecht der zu Untersuchenden angegeben?	46	27		3	0
Sind Konditionen wie z.B. Gewicht bei den zu Untersuchenden angegeben?	8	65		7	0
Ist die Methodik klar und detailliert beschrieben?	47	26		7	1
Ist die angewandte Methode in Bezug auf die Fragestellung zielführend?	50	23		10	1
Sind „drop outs“ angegeben?	12	2	59	7	0
Sind die Erhebung und die Auswertung der Daten nachvollziehbar?	60	13		8	0
Sind die Ergebnisse vollständig?	45	28		12	0
Werden die Ergebnisse kritisch diskutiert?	52	21		13	0
Wird eine Objektivität gewährt?	70	3		12	0
Ist die Studie kontrolliert?	8		65	0	0
Ist das Studiendesign prospektiv/oder retrospektiv?	3 70			0 2	0 0
Ist die Auswahl der Probanden randomisiert?	6	67		1	0
Ist die Versuchsdurchführung verblindet?	0	73		0	0
Gibt es eine adäquate Anzahl an Kontrollen (mindestens 1:2 bei Fällen zu Kontrollen)?	8	13	52	1	1
Ist die Kontrollgruppe mit den Fällen vergleichbar?	15	6	52	4	2
Ist eine statistische Ausarbeitung vorhanden?	28	45		1	1
Ist ein Konfidenzintervall angegeben?	15	27	31	0	0

Bewertungspunkt	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht gegeben war	Anzahl Publikationen, bei denen der Bewertungspunkt nicht zu beurteilen war	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis eines Gutachters	Anzahl Publikationen mit abweichendem Ergebnis von zwei Gutachtern
Ist die Publikation nach dem „IMRAD“-Schema aufgebaut?	51	22		7	0
Ist die Zusammenfassung repräsentativ?	56	17		6	0
Ist die Publikation allgemein verständlich?	67	6		3	0
Wird die Themenstellung der Überschrift diskutiert?	64	9		4	0
Ist der Literaturanhang aktuell und schließt die wichtigste Literatur ein?	57	16		7	0
Ist die Studie für die Allgemeinheit relevant?	24	18	31	8	1
Sind die Daten ausreichend für stichhaltige Schlussfolgerungen bzgl. der Übertragung von <i>C. burnetii</i> ?	46	27		15	1

5 Diskussion

5.1 Fragestellung

Wouda und Dercksen (2007) konnten mittels Immunhistochemie 2005 *C. burnetii* in der Plazenta einer abortierenden Milchziege im Bezirk Noord Brabant, Niederlande, nachweisen. Im gleichen Jahr trat ein weiterer Abort auf, in den Jahren 2006 folgten sechs, 2007 sieben und 2008 ebenfalls sieben Aborte, die mit *C. burnetii* in Zusammenhang standen.

Da in Noord Brabant zur gleichen Zeit Q-Fieber-Infektionen beim Menschen auftraten, wird angenommen, dass sich die Q-Fieberepidemie – ausgehend von diesen Milchziegenbetrieben – in den Niederlanden entwickelte (van Steenberg et al., 2007). Untersuchungen von Schimmer et al. (2010) zeigen eine Abhängigkeit der Infektionsrate von der Entfernung der Erkrankten zum Milchziegenbetrieb. Die Infektionsrate war beispielsweise innerhalb eines Radius von zwei Kilometern höher, als im Abstand von fünf Kilometern. Im Gegensatz dazu zeigte Hunink (2010), dass es in der Nähe von Betrieben, in denen Ziegenaborte auftraten, keine humanen Erkrankungsfälle gab.

Seit Juni 2008 müssen in den Niederlanden Aborte in Ziegenbetrieben gemeldet werden. Betriebe mit mehr als 100 Tieren müssen eine Abortrate über 5 % melden. Kleinere Betriebe mit weniger als 100 Tieren melden ab drei Aborte innerhalb von 30 Tagen (Schimmer et al., 2009). Im November 2008 wurde eine Impfkampagne durchgeführt, bei der 36 000 kleine Wiederkäuer geimpft wurden, und seit Oktober 2009 gibt es ein Tankmilchmonitoring, an dem alle Betriebe mit mehr als 50 Tieren teilnehmen müssen. Von Dezember 2009 an wurden 50.000 trächtige Ziegen und Schafe gekeult. Zusätzlich wurde eine Zuchtsperre erlassen (Radio netherlands worldwide, 2009).

Innerhalb der Q-Fieberepidemie von 2007 bis heute (Stand 25.07.2012) traten insgesamt 4162 Erkrankungsfälle beim Menschen (2007 168, 2008 1000, 2009 2354, 2010 506, 2011 81 und 2012 53) mit 25 Todesfällen auf (European Food Safety Authority, 2010; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012).

Seit Oktober 2009 wurden bei Ziegenbetrieben 93 Coxiellose-Infektionen und bei Schafbetrieben drei Coxiellose-Infektionen beschrieben (Stand 01.04.2011), davon sind drei neue Ausbrüche in der Lammsaison 2010-2011 (Bruschke, 2011).

Q-Fieber-Erkrankungen beim Menschen werden auch im hessischen Raum beobachtet. So werden in den Landkreisen Lahn-Dill und Waldeck-Frankenberg *C. burnetii*-Injektionen beobachtet (eigene Erfahrung). Eine Übertragung des Erregers von Schafen auf den Menschen wurde bei diesen Ausbrüchen ebenso vermutet. Oftmals kann jedoch die Quelle bei den Epidemien nicht eindeutig ermittelt werden.

Aufgrund der oben beschriebenen Aktualität des Themas und der Relevanz der Sammlung der bisher beleuchteten Daten wurde eine Literaturliteraturarbeit über das Thema „Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen“ verfasst. Vor allem die aktuelle Darstellung des Wissenstandes zum Infektionsweg beim Menschen und der Stellenwert der oralen Infektion, der bei der Beurteilung lebensmittelrechtlicher Tatbestände eine große Rolle spielt, sowie die Infektionsquellen standen im Vordergrund.

Gemäß der Kriterien einer Literaturliteraturarbeit (Taylor, 2011) fasst die vorliegende Studie die Ergebnisse vorhandener Literatur zu den speziellen, oben genannten Fragestellungen zusammen und wertet sie aus. Die Studie ist somit in ihrer Art als systematisches Review einzuordnen.

Informationen (Studienergebnisse) bester externer, wissenschaftlicher Evidenz wie sie nach Sackett et al. (1996) für den Gebrauch der Nachweis-gestützten Medizin benötigt werden, müssen nach den Regeln der „Evidence-based Medicine“ zunächst über die Formulierung einer zu beantwortenden Frage und anschließend über die Durchführung einer effizienten Suche in medizinischen Datenbanken ausgewählt werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie wurde wie folgt gewählt: „Gibt es wissenschaftliche Publikationen, die eine Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen durch direkten oder indirekten Nachweis des Erregers belegen?“

Diese Fragestellung wurde gewählt, damit die wesentlichen Übertragungswege und Infektionsquellen mit eingeschlossen werden konnten. Die Ergebnisse der Recherche ergaben, dass auch eine Übertragung des Erregers aus Umweltreservoir auf den Menschen bzw. das Tier nicht ausgeschlossen ist. Da jedoch die Frage einer Umweltübertragung nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, blieben diese Ergebnisse aufgrund des zu großen Spektrums unberücksichtigt. Der Hauptgegenstand der Arbeit ist die Sichtung und Validitätsbeurteilung der

Literatur zur Übertragung von *C. burnetii* vom Tier – sowie von Lebensmitteln – auf den Menschen. Dieser Punkt wird im Bezug auf den Verbraucherschutz und die Unbedenklichkeit überprüft, obwohl das Risiko der alimentären Übertragung stark umstritten ist (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2010). Daher wurden neben den erarbeiteten Synonymen zur Übertragung Tier-Mensch auch Begriffe aus dem Bereich Lebensmittel verwendet (siehe 3.1.2).

5.2 Suchmethode

Zur Durchführung einer systematischen Suche liegen leistungsstarke Suchtools („pubmed“, „Web of Science“, „Ovid/CAB Abstracts“) vor. Es wurde versucht, die Suchoptionen möglichst zu systematisieren. Dazu wurden Wörterbücher (Roy Mack, Bettina Mikhail, Michel Mikhail: Wörterbuch der Veterinärmedizin und Biowissenschaften Deutsch-Englisch-Französisch, 3. Auflage, 2002, Parey Verlag; Wörterbuch der Medizin und Pharmazentik Deutsch- Englisch, E. Bunjes, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1981 und Medical Pocket Dictionary, Wörterbuch Medizin und Pflege, Marc Deschka, 4. Auflage) verwendet, um möglichst vollständig alle Synonyme und Übersetzungen im Bereich „Übertragungswege“ zu finden.

Die anschließende systematische Suche in den Suchmaschinen erfolgte mit den erarbeiteten Synonymen und gewählten Kombinationen zusammen mit den Begriffen für die unterschiedlichen Studiendesigns. Die systematische Suche mit Kombinationen – so genannten Booleschen Operatoren – war notwendig, um die Suche sensitiv zu gestalten, da über die Freitext-Suche „*Coxiella burnetii* OR q fever“ in Pubmed 4694 Zitate aufgerufen wurden (Stand 11.8.2011).

Bei den digitalen Medien wurde vor allem mit „Pubmed“ gearbeitet, da diese Suchmaschine im Bereich der Medizin und Veterinärmedizin laut Sackett et al. (1996) die höchste Evidenz aufweist. Hier erfolgt eine ständige Aktualisierung und der Literaturumfang ist vergleichsweise groß. Demgegenüber ist Korwitz (2000) der Auffassung, dass die Suche in „Medline“ oder über „Pubmed“ allein auch bei geeigneter Kombination der Suchbegriffe nur die Hälfte aller in der Datenbank vorhandenen, relevanten Veröffentlichungen findet. Außerdem sind in der Datenbank „Medline“ (auf die „Pubmed“ zugreift) nur weniger als ein Viertel aller medizinischen Zeitschriften der Welt erfasst (Korwitz, 2000).

Neben der Freitext-Suche wurde über den Thesaurus „MeSH“ mit Hilfe des Unterpunktes „transmission“ eine präzisere Suchmethodik angestrebt. Die Thesaurus-Suche ist nach Motschall und Falck-Ytter (2005) eine genauere Suche, da durch die Indexierung der Begriffe die Effektivität des Suchergebnisses gesteigert werden könnte. Allerdings gibt Arlt (2002) zu Bedenken, dass aufgrund eines geringeren Literaturumfangs im Bereich der Veterinärmedizin im Gegensatz zur Humanmedizin die Datenindexierung eine geringere Bedeutung habe. Darüber hinaus muss damit gerechnet werden, dass durch das Auftreten von *Retrieval Bias* nicht alle in den Datenbanken publizierten Studien aufgefunden werden (Antes, 1998b).

Um dem entgegenzuwirken, wurde zusätzlich eine Handsuche durchgeführt. Über diese wurden Literaturanhänge identifizierter, relevanter Publikationen durchgesehen und zusätzlich über „Related Articles“ in der Suchmaschine „Pubmed“ weitere diesbezügliche Publikationen aufgesucht. Ebenso wurden in ausgewählten Zeitschriften der Universitätsbibliothek Gießen in den Suchmaschinen nicht gelistete Publikationen gefunden. Damit wurde dem Hinweis von Moher et al. (1999) genüge getan, dass die Suche in Bibliotheken eine wichtige zusätzliche Methode darstelle, um möglichst alle relevanten Veröffentlichungen zu der gewählten Fragestellung zu finden.

Taylor (2011) stellt dar, dass zum Auffinden möglichst aller relevanten Literaturangaben eine Suchstrategie notwendig sei. Dabei wird die Qualität eines Suchergebnisses mittels der „Recall“- und der „Precision“-Rate (siehe Tabelle 25, Anhang) ausgedrückt. Die Trefferrate und Genauigkeit („Precision“) stellt den Anteil relevanter Artikel an allen gefundenen Artikeln dar. Die Wiederfindungsrate oder Vollständigkeit („Recall“) ist hingegen der Anteil der relevanten, identifizierten Veröffentlichungen an allen relevanten Veröffentlichungen (Lange, 2001). Das Suchergebnis der vorliegenden Arbeit wurde auf Kosten der Spezifität (geringere Precision-Rate) durch eine relativ sensitive Suche (hohe Recall-Rate) beeinflusst, um zunächst möglichst viele relevante Studien zu erfassen. Die Recall-Rate des vorliegenden Suchergebnisses wurde bei der Freitext-Suche und bei der Suche über MeSH in Pubmed rechnerisch mit 0,71 bestimmt. Die Indexierung der Datenbank und damit die Qualität des Suchergebnisses könne nach Gaus (2005) auf einer Skala von 0 bis 1 bewertet werden, wobei 0 ein schlechtes und 1 ein gutes Ergebnis darstellt. In der vorliegenden Studie liegt die errechnete Precision-Rate

(Genauigkeit der Suche) bei 0,10; ist also vergleichsweise niedrig zu beurteilen (Kaiser, 1997).

Durch die geeignete Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien lässt sich diese niedrige Spezifitätsrate allerdings verbessern. Es sollte nach Fletcher et al. (1999) jedoch nicht zu stark selektiert werden, damit nur wenige nützliche Artikel übersehen werden. Der Autor ist der Auffassung, dass anfangs die Spezifität mit dem Ziel, zunächst eine hohe Sensitivität zu erzielen durchaus vermindert sein kann. Dennoch gibt Fletcher et al. (1999) zu bedenken, dass alle zu einem bestimmten Thema publizierten Artikel immer eine verzerrte Stichprobe aller vorhandenen Forschungsergebnisse darstellen würden.

Daher muss davon ausgegangen werden, dass aufgrund von *Retrieval bias*, *Personal Bias*, *Language Bias* und *Publication Bias* prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass in der vorliegenden systematischen Übersicht nicht alle vorhandenen, relevanten Veröffentlichungen aufgefunden wurden.

5.3 Suchergebnis

Das Suchergebnis (n=1444) zeigte zunächst eine Listung vieler Doppelnennungen zu Synonymen und Begriff-Kombinationen. Durch Streichen der Doppelnennungen konnten letztendlich 681 Publikationen näher betrachtet werden. Insgesamt 416 davon mussten aufgrund der Ausschlusskriterien (Sekundärliteratur, nicht zutreffendes Thema) aussortiert werden. Es handelte sich z.B. um Ergebnisse, die nicht die Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen, sondern die Pathogenese oder die Therapie zum Gegenstand hatten. Des Weiteren wurden in diesem Suchprozess Publikationen zu Rickettsien allgemein gefunden.

Die Sekundärliteratur zum Thema enthält überwiegend narrative Übersichtsartikel.

Diese hohe Zahl nicht zu berücksichtigender Arbeiten ist offensichtlich Ursache der Minderung der Spezifität aufgrund der erhöhten Sensitivität der durchgeführten Suche. Durch Kombination einzelner Synonyme mit den verschiedenen Studiendesigns traten vor allem in der Kombination mit dem Begriff „case“ viele Doppelnennungen auf.

Durch die weitere Einordnung der verbliebenen 265 Publikationen in die Kategorie „Publikationen, die sich ausschließlich mit Tieren befassen“ (n=78) und

„Publikationen, die sich ausschließlich mit Menschen befassen“ (n=113) wurde in der vorliegenden Arbeit eine verhältnismäßig geringe Anzahl von nur 73 ermittelt. Unter den für die Fragestellung der vorliegenden Studie relevanten, aber nachweislich keine Übertragung beschreibenden Publikationen befanden sich viele Seroprävalenzstudien. Darunter auch solche, bei denen sowohl Humansera als auch Seren von Tieren untersucht wurden, diese Erregerübertragung jedoch nicht nachgewiesen haben bzw. dies kein Gegenstand der jeweiligen Untersuchung war.

Der Großteil der relevanten Artikel (n=52, davon 25 mittels MeSH) wurde über die Suchmaschine „Pubmed“ gefunden. Bei den übrigen Suchmaschinen/Datenbanken wurden nur wenige Referenzen gefunden.

Unter den im Material- und Methodenteil genannten Suchmaschinen bzw. Suchstrategien erwies sich die Suche über „Pubmed“ am effektivsten. Damit konnte die Beurteilung von Sackett et al. (1996) bestätigt werden, dass „Pubmed“ die effektivste Suchmaschine darstelle.

Die Suchergebnisse zeigen einerseits, dass durch die Suche über die verschiedenen Suchmaschinen oft identische Publikationen gefunden werden. Andererseits konnten über die Suche mittels „Pubmed“ die meisten Ergebnisse erzielt werden – vor allem über die Suche mittels des Thesaurus „MeSH“. Die von Türp et al. (2003) erwähnten Vorteile wurden durch die in dieser Dissertation durchgeführten Suche über „MeSH“ bestätigt. Ein Vorteil ist, dass durch die Indexierung über „MeSH“ die Suche dahingehend optimiert wird, dass ein gesuchter wissenschaftlicher Artikel auch gefunden werden kann, wenn die Autoren den Suchbegriff nicht in der Überschrift oder im Abstract erwähnen. Die „MeSH“-Begriffe sind definierte Schlagwörter die eine effektive Suche auch ohne die Eingabe einer hohen Anzahl von Synonymen ermöglichen. Durch die Einordnung von Ober- und Unterbegriffen kann eine weitere Eingrenzung erfolgen (Türp et al., 2003). In der vorliegenden Suche wurde dies durch das „Subheading“ „transmission“ erreicht. Allerdings behinderten fehlerhafte Indexierungen (z.B. Herausfiltern von Studien mit nicht zutreffendem Thema) den Suchvorgang der vorliegenden Arbeit. Für die Freitext-Suche war erwartungsgemäß die effiziente Auswahl von Synonymen und die Verbindung mit den Booleschen Operatoren Voraussetzung für eine spezifische Suche.

Weitere Nachteile für die Auffindung relevanter Studienergebnisse stellen die zeitliche Verzögerung der Veröffentlichungen (Motschall und Falck-Ytter, 2005) und die Unerfahrenheit der Nutzer der Datenbanken dar.

Mittels Handsuche wurden insgesamt 376 Publikationen durchgesehen, wovon schließlich 19 in die Bewertung einbezogen wurden. Das bestätigt die Aussage von Moher et al. (1999), dass die Suche in Bibliotheken eine wichtige zusätzliche Methode darstellt. Nur auf diese Weise werden möglichst alle relevanten Veröffentlichungen zur gewählten Fragestellung gefunden. Die Suche sollte über die Durchsicht der Literaturanhänge von gefundenen relevanten Studien erfolgen.

Auch die Beschaffung der Literatur wird als weiteres Problem dargestellt: oftmals ist sie zeit- und kostenaufwändig und ihr Bezug über die Universitätsbibliothek für praktizierenden Ärzte bzw. Tierärzte in der Regel umständlich (Hersh et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit konnten alle aufgefundenen Studien dem in „Pubmed“ angegebenen Studiendesign zugeordnet werden.

Bezogen auf die Gesamtzahl selektierter Publikationen (n=73) wurde mit 42,5% ein hoher Anteil an Fallserien und –berichten ausgewählt. Kohorten und Fall-Kontroll-Studien waren mit je 28,8% vertreten. Bezüglich der kontrollierten Studien konnte nur eine gefunden werden, die jedoch, da in dieser Studie über Serokonversion durch *C. burnetii* berichtet wurde, den Kohortenstudien zugeordnet werden musste (Benenson und Tigertt, 1956). Die meisten Kohortenstudien gehören in den Bereich der Prävalenzstudien (Querschnittstudien). Die Einordnung in die einzelnen Studiendesigns in der vorliegenden Arbeit erwies sich teilweise als schwierig, da sieben Autoren mehrere Studiendesigns in ihrer Publikation angaben. In diesen Fällen wurde letztendlich das Studiendesign angenommen, auf das sich die Fragestellung der Studie bezog. Bei weiteren drei Studien musste zwischen einer Fall-Kontroll-Studie und einer Kohortenstudie mit Vergleich unterschieden werden. Es wurde sich für die Kohortenstudie mit Vergleich entschieden, da sich die Fragestellungen der betroffenen Studien hauptsächlich auf die Kohortenstudie bezogen und Vergleiche erst nach der Erstellung der Kohortenstudie durchgeführt wurden. Die Problematik der Einteilung wurde durch die zwei Gutachter bestätigt. Bei insgesamt drei Studien kam es zu einer abweichenden Beurteilung durch die Gutachter.

Durch den hohen Anteil an Fallberichte und –serien mussten dementsprechend die für diese Studie relevanten Arbeiten in eine niedrige Evidenzhierarchie eingeordnet werden. Die Hauptursache ist, dass aus ethischen Gründen Menschen nicht experimentell mit *C. burnetii* exponiert werden können. Demzufolge kann sich unter der Auswahl der vorliegenden Arbeit keine Randomisierte kontrollierte Studie (Goldstandard, höchste Stufe der Evidenzhierarchie) befinden. Dennoch kann bei

den Fallberichten und –serien nicht prinzipiell von einer mangelnden Qualität bzw. Aussagekraft ausgegangen werden. Nach der Auswertung von von Elm et al. (2008) wurden in der Vergangenheit ein Großteil der Krankheitsursachen durch Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ermittelt.

Nach Aussage von Cockcroft und Holmes (2003) basiere die Evidenzhierarchie auf der „Power“ (siehe 2.2.5) der unterschiedlichen Studiendesigns. Für Infektionsursachenerforschung seien jedoch Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien vorteilhafter, obwohl eine Randomisierte kontrollierte Studie die höchste „Power“ besitzt. Allerdings sollte möglichst eine „Power“ von 80 oder höher angestrebt werden.

Entfernt man sich vom Goldstandard der Randomisierten Kontrollierten Studie (in der Evidenzpyramide weiter nach unten), wird das Untersuchungsdesign – je weiter weg – von möglichen systematischen Fehlern beeinflusst und die Beweiskraft für eine Ursache-Wirkungs-Beziehung wird dementsprechend geringer (Fletcher et al., 1999). Jedoch können gut geplante Kohortenstudien das „*Confounding*“ (siehe 2.2.5) durch bekannte Faktoren sowie *Information* und *Selection Bias* reduzieren. Querschnittstudien belegen nicht die Abfolge der Ereignisse; sie sind anfällig, da *Information Bias* und „*Confounder*“ einwirken. Bei Fall-Kontroll-Studien tritt *Selection Bias* auf. Dennoch beeinflusst, unabhängig vom Studiendesign, die Art der Durchführung prinzipiell die Validität (Fletcher et al., 1999).

Dass sich der größte Teil aller Studiendesigns aus der Veterinärmedizin an der Basis der Evidenzpyramide befindet, haben schon Holmes und Cockcroft (2004) festgestellt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die meisten Publikationen in der Veterinärmedizin Fallberichte oder –serien darstellen. Diese sind nützliche Informationsquellen (Cockcroft und Holmes, 2003), jedoch generell nicht allgemein gültig (Opp et al., 1999). Bezogen auf die in der vorliegenden Studie untersuchten Publikationen zur Übertragung von *C. burnetii* fallen 42,5 % in diese Kategorie.

Die im Bereich der Veterinärmedizin zu anderen Themen durchgeführte Literatursuche von Arlt (2002), Dicty (2007) und Weigel (2010) konnten ebenfalls wenig Literatur von höherer Evidenz ausfindig machen.

Wissenschaftliche Artikel werden hauptsächlich in englischer Sprache veröffentlicht, um diese einer Vielzahl von Lesern zugänglich zu machen. In der vorliegenden Studie wurde daher eine zweisprachige Suche (deutsch und englisch) durchgeführt. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass wichtige Arbeiten, die in einer anderen als

den beiden berücksichtigten Sprachen veröffentlicht wurden, übersehen wurden (*Language Bias*).

Die Ergebnisse der Literatursuche in Bezug auf das Erscheinungsdatum der Publikationen zeigen, dass aktuelle Veröffentlichungen deutlich überwiegen. Dies lässt sich damit erklären, dass allgemein die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen exponentiell ansteigt und sich damit das Wissen im Zehnjahresturnus etwa verdoppelt (Gassmann und Kobe, 2006).

Das Ergebnis der Literaturrecherche in Bezug auf die Infektionsquellen möglicher Q-Fieber-Fälle stellt sich inhomogen dar, wobei Schafe als Infektionsquelle mit 25 Veröffentlichungen am häufigsten vorkamen. Werden die weltweit publizierten Daten betrachtet, fällt auf, dass länderspezifische Infektionsquellen häufiger genannt werden. So werden im deutschsprachigen Raum hauptsächlich Schafe als Infektionsquelle benannt, während z.B. in Kanada tragende Katzen als Quelle für Q-Fieber-Erkrankungen beim Menschen angegeben werden. Dies erweckt den Anschein von Subjektivität, da oft alternative Infektionsquellen nicht untersucht oder von vornherein ausgeschlossen werden.

Trotz einer geplanten Suchstrategie in den relevanten medizinischen Datenbanken konnten 19 für die Fragestellung der vorliegenden Studie relevante Publikationen ausschließlich über eine Handsuche ermittelt werden. Daher sollte gerade die Vollständigkeit einer Datenbankrecherche überprüft werden. Andererseits waren die mittels Handsuche aufgefundenen Arbeiten überwiegend älteren Datums, so dass davon ausgegangen werden kann, dass mittels der Datenbanksuche alle wichtigen neueren Arbeiten Berücksichtigung fanden. Das parallele Auftreten vieler Studien in unterschiedlichen Datenbanken bestätigt die weitestgehende Vollständigkeit der für diese Studie relevanten Literatur.

5.4 Bewertung

Um die Qualität einer Studie zu bewerten, sollten alle relevanten Punkte aus der zu untersuchenden Veröffentlichung betrachtet werden (Ziegler und Lange, 2004). Zur Beurteilung der Qualität der identifizierten relevanten Literatur wurden zunächst Bewertungskriterien erarbeitet, die durch die unterschiedliche Vergabe von Punktwerten zu einer Beurteilung führen sollten. Das Bewertungsschema diente als

Entscheidungshilfe und sollte auch einem nicht mit dieser Thematik befassten Leser die Möglichkeit geben, eine Einordnung der betreffenden Studie innerhalb des jeweiligen Studiendesigns in qualitativ hochwertig oder weniger hochwertig vorzunehmen.

Auf eine Bewertung unterschiedlicher Studiendesigns wurde in der vorliegenden Arbeit bewusst verzichtet, da eine grundsätzliche Bewertung bereits über die Evidenzpyramide gegeben war. Allerdings müssen einzelne Bewertungskriterien je nach Studiendesign unterschiedlich bewertet werden oder sogar wegfallen, da sie verständlicherweise nicht für alle Studiendesigns anwendbar sind.

Die Beurteilung wissenschaftlicher Publikationen mittels Bewertungsschemata wurde erstmals 1981 von Chalmers et al. (1981) eingeführt. Moher et al. (1995) fassten verschiedene Checklisten zur Bewertung der Qualität einer Veröffentlichung zusammen. Dabei wurden die verschiedenen Bewertungskriterien unterschiedlich gewichtet.

Weiterhin wurde versucht, den Wert einer Studie über das gewichtete Bewertungsschema zu quantifizieren (Jadad et al., 1996). Andere Autoren (Moher et al., 1995; Hornung, 1996 und Jüni et al., 1999) sahen diese Einordnung jedoch als prinzipiell problematisch an. Es könne keine sinnvolle Addition der Bewertungspunkte geben, da es mehrere unabdingbare Forderungen in einer wissenschaftlichen Veröffentlichungen gebe, die erfüllt werden müssen (Hornung, 1996). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass sich eine Einteilung nach Bewertungspunkten sowie die Handhabung der ermittelten Gesamtpunktzahl als problematisch darstellte.

Laut Begg et al. (1996) und Egger & Smith (1997) könne jede Bewertung prinzipiell subjektiv ausfallen. Daher kann in der vorliegenden Arbeit nicht der Anspruch erhoben werden, alle Kriterien objektiv beurteilt zu haben.

Da die Zusammenstellung des in der vorliegenden Studie verwendeten Bewertungsschemas aus mehreren, schon erprobten Checklisten bestand, wurde davon ausgegangen, dass die Checklisten prinzipiell praktikabel und weitestgehend objektiv sind. Trotzdem muss beachtet werden, dass auch diese Bewertung aufgrund einer *Personal Bias* prinzipiell nicht fehlerfrei sein kann.

Weiterhin erhebt das verwendete Bewertungsschema selbstverständlich nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, sondern sollte lediglich als Leitfaden für den

Beurteilenden dienen, die jeweiligen Studienergebnisse und das –design zu bewerten.

Es kann über das Bewertungsschema nur beurteilt werden, ob die Studie sorgfältig geplant und die Gegebenheiten der Studie transparent wiedergegeben wurden (Windeler und Holle, 1997). Beispielsweise zeigen die Ergebnisse von Lund et al. (1998), dass Randomisierte Klinische Studien in der Kleintiermedizin durch die fehlerhafte Darstellung der Gegebenheiten (Haltung, Fütterung) der untersuchten Tiere in ihrer Aussagekraft falsch eingeschätzt werden können.

Zusätzlich muss durch den überproportionalen Anteil an Fallberichten und/oder –serien, eine niedrigere externe Validität (siehe 2.2.4) der Studien festgestellt werden. Die besondere Schwierigkeit der gesamten Bewertung ergab sich aus der teilweise unvermeidbaren, subjektiven Betrachtung der Bewertungspunkte. Trotz der hohen Subjektivität kann davon ausgegangen werden, dass die Summe der Bewertungspunkte mit der Transparenz und der Grundinformationen der Studie korrelierte.

5.4.1 Verwendetes Bewertungsschema

Wie in 3.2.3.1.2 beschrieben, wurden die Kriterien nach ihrer Relevanz bezüglich der Beeinflussung der Validität der Studie bewertet. Dabei erfolgte die Bewertung der Relevanz teilweise subjektiv, wie zum Beispiel die Eigenschaft Berufung des Konfidenzintervalls.

Der erste Teil des verwendeten Bewertungsschemas bezog sich auf das Thema der Studie, dessen Darstellung (Titel) und die Einleitung. Die Beurteilung und damit die Beantwortung der Frage, ob diese Punkte deutlich und fokussiert dargestellt werden, kann nur subjektiv erfolgen. Zur Objektivierung in diesem Bereich wurde gefordert, dass der Erreger und die Erkrankung in der Einleitung genannt sein mussten. Die Nennung relevanter Publikationen in der Einleitung stellte ein weiteres wichtiges Bewertungskriterium dar, um dem Leser einen Überblick über vorhandene Literatur und zum Stand des Wissens zu diesem Thema zu ermöglichen. Der Studientitel hat eine wichtige Funktion bezüglich der Auffindung der Studie in einem möglichen Suchraster. Daher wurde dieser Punkt mittels einer höheren Zahl von Bewertungspunkten ebenfalls stärker gewichtet.

Der Material- und Methodenteil beschreibt die Durchführung der Studie. Es ist daher wichtig, alle relevanten Punkte der Versuchsdurchführung möglichst transparent wiederzugeben, damit der Leser sowohl die Studienpopulation als auch die verwendeten Untersuchungsmethoden eindeutig erkennen kann.

Die Angabe des Studiendesigns ist ein wichtiges Indiz für die intensive Auseinandersetzung des Autors mit seiner eigenen Studie. Dennoch darf dies nicht überbewertet werden, da die Nennung des Studiendesigns für die interne Validität unbedeutend ist.

Die nun folgenden Darstellungen weiterer Bewertungskriterien des angewandten Bewertungsschemas treffen nicht auf alle Studiendesigns zu. Daher sind sie z.B. beim Vorliegen einer Fallbeschreibung nicht oder weniger relevant. Dennoch erfolgte eine Bewertung, da eine Streichung dieser Punkte für den Nutzer eine Verunsicherung darstellen würde. Der Punkt erhielt dabei eine negative Bewertung.

Die Anzahl der Probanden (Tiere/Menschen) sollte immer angegeben werden. Bei dem Vorliegen einer Fall-Kontroll-Studie, können z.B. bei hohen Studienteilnehmerzahlen geringe Unterschiede (z.B. in der Krankheitsausprägung) erkannt werden (Röhrig et al., 2010). Bei einer Fall-Kontroll-Studie oder auch einer Kohortenstudie ist durch die Nennung von Einschlusskriterien eine eventuell vorliegende *Selection Bias* erkennbar. Diese Bewertungskriterien wurden aufgrund ihrer Relevanz stärker gewichtet. Die Bewertungspunkte zur Haltung der Tiere bzw. dem sozialen Umfeld der Menschen, Rasse, Alter, Geschlecht und Kondition, wurden nur gering gewichtet. Die Beurteilung dieser Kriterien konnte aufgrund einer eindeutigen Beantwortbarkeit der Fragen jedoch weitestgehend objektiv erfolgen. Da es bisher keinerlei Hinweise bzgl. einer Disposition einer bestimmten ethnischen Gruppe für die *C. burnetii*-Infektionen beim Menschen gibt, wurde dieser Bewertungspunkt bei menschlichen Q-Fieber Fällen als obsolet angesehen.

Die Methodik sollte klar und möglichst detailliert dargestellt werden, damit eine Wiederholbarkeit bzw. Nachvollziehbarkeit gegeben ist. Dass die Methodik in Bezug auf die Fragestellung zielführend sein muss, um die Aussage der Studie nicht zu verzerren, ist selbstverständlich. Daher wurden diese beiden Kriterien stärker gewichtet. Hier kann jedoch eine subjektive Beurteilung nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die eingesetzte Methodik wurde dann als ausreichend erachtet, wenn ein eindeutiger Nachweis einer akuten Q-Fieber-Erkrankung des Menschen erbracht wurde. Ein indirekter Nachweis war nur dann ausreichend, wenn

ein Titeranstieg in der Untersuchung eines Serumpaars vorlag. Dies belegt beispielsweise eine Serokonversion, wofür zwei Serumproben notwendig wären (Wagner-Wiening et al., 2006). Die Differenzierung der Antikörper in Bezug auf die unterschiedlichen Immunglobulinklassen, ihr Auftreten bei akuter oder chronischer Q-Fieber-Erkrankung und die Antwort auf Phase I oder II stellt eine ausreichende Verfahrensweise dar, um zwischen akuter und chronischer Erkrankung zu unterscheiden.

Bei der Ergebnisbeurteilung fielen weiterhin die Bewertungskriterien „Nachvollziehbarkeit“, „Vollständigkeit“, „Objektivität“ und „kritische Diskussion der Ergebnisse“ stark ins Gewicht, da bei Nichterfüllung dieser Kriterien die Resultate nicht exakt dargestellt werden. Diese Kriterien konnten nur teilweise subjektiv bewertet werden. Die Bewertung von „Drop-Outs“ (siehe 3.2.2.1) konnte weitestgehend objektiv erfolgen. Wurden beispielsweise Probanden, die im Laufe einer Studie ausschieden, benannt, hatte der betreffende Autor offensichtlich die „Drop-Outs“ berücksichtigt.

Fragen zum Studiendesign konnten ebenfalls zum größten Teil objektiv beurteilt werden. Da ein kontrolliertes Studiendesign, eine randomisierte Auswahl der Probanden und eine Verblindung zu einer verminderten Verzerrung der Studienergebnisse führen, wurden diese Kriterien stark gewichtet.

Eine prospektive Studie kann *Reporting Bias* vermeiden. Daher wird sie höherwertig beurteilt als retrospektiven Studien. Für Fallberichte und -serien waren die Bewertungspunkte zum Studiendesign ebenso wie zur Statistik nicht opportun. Die Bewertungspunkte „adäquate Anzahl der Kontrollgruppe“ und „vergleichbare Kontrollgruppe“ konnten nicht bei Fallberichten und/oder -serien sowie Kohortenstudien bewertet werden, jedoch waren diese für die Bewertung von Fall-Kontroll-Studien relevant. Sie unterlagen bei der Bewertung einer mittleren Gewichtung.

Allein die Nennung einer statistischen Methode in der Veröffentlichung zeigt, dass die Ergebnisse nicht nur ermittelt, sondern auch ausgewertet wurden, was für die Beurteilung der Transparenz einer Studie von Bedeutung ist. Da es sich hierbei wiederum um ein objektiv zu beurteilendes Bewertungskriterium handelte, wurde dieses stark gewichtet. Cockcroft und Holmes (2003) sind der Auffassung, dass für die Beurteilung von Studien immer ein Konfidenzintervall angegeben werden sollte, um die Ergebnisse kritisch zu bewerten. Ein breites Intervall weist auf eine große Streuung der Ergebnisse hin. Fällt die untere Grenze des Konfidenzintervalls unter

eins, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Daher wurde die Angabe eines Konfidenzintervalls in der Bewertung stärker gewichtet.

Die Art der Präsentation einer Studie ist ebenfalls ein Indikator für die Gründlichkeit mit der sich der Autor mit dem Thema auseinandergesetzt hat. Ein Aufbau nach dem IMRAD-Schema (siehe 3.2.2.1) sollte jedoch nur bedingt berücksichtigt werden, wie z.B. eine gute Zusammenfassung, die prinzipielle Verständlichkeit der Veröffentlichung, die kritische Diskussion des erwähnten Themas oder die Länge und die Aktualität des Literaturanhangs. Auch hier kann allerdings eine subjektive Beurteilung nicht ausgeschlossen werden. Eine Zusammenfassung konnte als repräsentativ angesehen werden, wenn sie die für den Leser relevanten Ergebnisse kurz und prägnant darstellte. Obwohl diese Verständlichkeit ausschließlich subjektiv beurteilt wurde, war bei der Diskussion eine Objektivierung dahingehend möglich, ob alle Ergebnisse und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen der Studie vor dem Hintergrund vorhandener wissenschaftlicher Erkenntnisse kritisch überprüft wurden. Die Länge des Literaturanhangs wurde dann als ausreichend angesehen, wenn mehrere relevante Publikationen zu finden waren. Die Aktualität wurde selbstverständlich ausgehend von dem Zeitpunkt der Veröffentlichung betrachtet.

Das Bewertungskriterium der „Relevanz für die Allgemeinheit“ wurde subjektiv bei der Beurteilung bewertet, jedoch war sie für die externe Validität ausschlaggebend. Dieser Bewertungspunkt kann bei Fallberichten und –serien keine positive Beurteilung erhalten, da ein Fallbericht oder eine Fallserie exemplarisch für einen Fall steht, der eingetreten ist.

Ob die Daten der Studie ausreichend für stichhaltige Schlussfolgerungen bezüglich der Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen sein können, wurde bei den meisten Bewertungen positiv beurteilt. Diese Beurteilung konnte allerdings ebenfalls meist nur subjektiv erfolgen.

Kohortenstudien mit anschließendem Vergleich und Fall-Kontroll-Studien ließen sich nur schwer unterscheiden. Daher wird in der vorliegenden Studie angenommen, dass bei den Fall-Kontroll-Studien die Kontrollgruppen prospektiv und gezielt ausgesucht wurden, während bei den Kohortenstudien mit Vergleich diese retrospektiv erst nach der Ermittlung der Prävalenz benannt wurden.

Im Großen und Ganzen kann auch hier bei der Bewertung eine Subjektivität nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

5.5 Identifizierte Studien

5.5.1 Qualität und Aussagekraft der Fallberichte und/oder -serien

Ein Fallbericht und/oder eine -serie ist eine exemplarische Darstellung eines Falles bzw. mehrerer Fälle. Der ideale Fallbericht oder die -serie sollte dennoch einigen wichtigen Qualitätsmerkmalen entsprechen. Nur so kann die interne Validität der Studie beurteilt werden. Diese Qualitätsmerkmale beziehen sich vor allem auf die Beschreibung des Probanden/Untersuchten. Je mehr Angaben zu diesem gegeben sind, desto mehr Hintergrundinformationen erhält der Leser. Dieser kann aus Hintergrundinformationen erkennen, ob der ihm vorliegende Fallbericht auch für seine Fragestellung relevant ist.

Die Qualität wurde bei den 31 Fallberichten und/oder -serien mittels des erarbeiteten Bewertungsschemas beurteilt. Es handelt sich um 29 Fallserien und zwei Fallberichte (McGivern et al., 1988, Schuil et al., 1985). Die Fallserien von Marrie et al. (1989) und Webster et al. (2009) gehen auf fast alle Hintergrundinformationen ein und entsprechen dem Ideal eines Fallberichts bzw. einer -serie weitestgehend.

Mängel in der Qualität der Fallberichte und/oder -serien (nicht zutreffend beim Bewertungsschema) wurden hauptsächlich in der Darstellung der Methodik und der Ergebnisse festgestellt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Betrachtung der Studien vor allem bei den relevanten Bewertungspunkten zu Methodik und Ergebnissen auch durch subjektive Einflüsse beeinträchtigt wurde, was wiederum die Validität der Beurteilung verringert. Eindeutig sind aber gute von schlechten Studien zu unterscheiden, wenn Hintergrundinformationen (objektive Bewertungspunkte) gegeben sind.

Im Stil gleichen die Fallberichte und/oder -serien oftmals einer „Erzählung“. Dieser negative Kritikpunkt kommt vor allem bei älteren Publikationen zum Tragen.

Kann ein zeitlicher und geographischer Zusammenhang zwischen Infektionsquelle und Q-Fieber-Erkrankten sowie ein wiederholter Antikörper- und/oder ein Erreger(genom)-/Antigennachweis in der Studie erbracht werden, stellt dies die höchste Aussagekraft dar.

Dieses Kriterium wird in den Studien von Henning (2004), Henning et al. (2009), Milazzo et al. (2001) und Robert Koch Institut (2004) erfüllt. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich bei der Präsentation von Henning (2004) und der des

Robert Koch Instituts (2004) um Ergebnisdarstellungen einer identischen Studie handelt. Diese wurden jeweils in unterschiedlicher Form veröffentlicht. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung unter Anwendung der beschriebenen Beurteilungskriterien ist die methodische Qualität beider Studien aber eher im unteren Bereich anzusiedeln. Bei der Präsentation von Henning (2004) konnte in der vorliegenden Studie nur eine Beurteilung anhand der verwendeten Vortragsfolien bzw. der Zusammenfassung erfolgen. Es ist also möglich und nicht aus zu schließen, dass der Autor weitere, für die Studientransparenz relevante Kommentare während des Vortrags gegeben hat.

Die Validität der Aussagen wird durch mangelnde Angabe von Hintergrundinformationen (z.B. Alter und Geschlecht) und eine geringe Anzahl von Untersuchungen möglicher Infektionsquellen geschwächt.

Bei dem Großteil der untersuchten Fallberichte und -serien fehlte eine klare Aussagekraft, da weder die Methodik nachvollzogen werden kann noch eine eindeutige Infektionsquelle angegeben wird. Die angewandten indirekten Erregernachweise mittels serologischer Methoden wurden weder zweizeitig durchgeführt, noch wurden verschiedene Immunglobulinklassen differenziert.

Bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Studie kann den beiden Fallserien von Milazzo et al. (2001) und Marrie et al. (1989) bzgl. ihrer Aussagekraft und Methodik eine hohe Qualität attestiert werden.

Es handelt sich bei diesen Fallserien um die Infektionsquellen Mensch und Katze. Als Übertragungswege werden Geschlechtsverkehr Kleidung oder kontaminierte Raumluft (bzw. verunreinigte Kleidung) vermutet. Der Fallbericht von Milazzo et al. (2001) bespricht die Übertragung über den Geschlechtsakt. In dem Sperma des Mannes konnten Erreger mittels PCR nachgewiesen werden. Bei seiner Ehefrau wurde ein Vierfach-Anstieg des Serumtiters im IFT nachgewiesen.

Die zwei ermittelten Fallberichte und/oder -serien besitzen eine hohe interne Validität (im Bereich der Fallberichte und/oder -serien) und obwohl sie nicht auf die Allgemeinheit übertragen werden können, stellen sie dennoch wichtige Grundlagen für weitere Forschungsaktivitäten dar. Die ermittelten Infektionsquellen sollten bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

5.5.2 Qualität und Aussagekraft der Fall-Kontroll-Studien

Bei Fall-Kontroll-Studien werden retrospektiv Fälle (Erkrankte) mit Kontrollen (Gesunden) verglichen. Bei den 21 in der vorliegenden Arbeit ermittelten Fall-Kontroll-Studien wurde nur in neun Studien ein Verhältnis von mindestens 1:2 (basierend auf den Angaben von Grimes und Schulz, 2005 und Karagiannis et al., 2009) erreicht. Auch die Stichprobengröße ist dabei von Bedeutung. Bei kleinen Stichproben kann durch Erhöhung des Verhältnisses von Fällen zu Kontrollen die Chance verbessert werden, relevante Unterschiede festzustellen (Grimes und Schulz, 2005). Die für die vorliegende Arbeit relevante, identifizierte Fall-Kontroll-Studie von Stein und Raoult (1999) hat zwar Fälle und Kontrollen im Verhältnis 1:3, jedoch ist die Studienpopulation mit 20 Probanden sehr klein.

Werden Fälle mit Kontrollen statistisch verglichen, sollte das Chancenverhältnis („Odds Ratio“, siehe 2.2.5) ermittelt werden. Bei den identifizierten Fall-Kontroll-Studien wurden bei 18 Studien acht unterschiedliche statistische Methoden (auch als Multi- oder Univariate Analyse) angewendet. Die Angabe eines Konfidenzintervalls sollte – wie schon erwähnt – immer vorhanden sein. Das Konfidenzintervall wurde bei insgesamt sechs der 21 Fall-Kontroll-Studien nicht ermittelt. Bei vier Studien zeigen die angegebenen Konfidenzintervalle eine starke Streuung. In der Diskussion dieser Studien wird jedoch nicht näher auf diesen Befund eingegangen. Dies wiederum gibt Anlass zu spekulieren, ob die betreffenden Studien nur unvollständig geplant wurden.

Neben den bereits genannten Kriterien ist die Angabe der Hintergrundinformationen (wie Alter, Geschlecht etc.) auch für die Bewertung einer Fall-Kontroll-Studie durchaus relevant.

Der Studie von Karagiannis et al. (2009) kann eine hohe Qualität attestiert werden. Der Autor befasst sich mit vielen Hintergrundinformationen und erörtert in der Diskussion sogar mögliche Fehlerquellen. Eine weitere Studie von methodisch guter Qualität ist die von Marrie et al. (1988).

Allgemein fällt auf, dass sich die Autoren der untersuchten Fall-Kontroll-Studien intensiver mit der Durchführung der Untersuchung sowie der Interpretation der Ergebnisse auseinandersetzen. Dies drückt sich u.a. auch in einer umfassenden Darstellung der Rahmenbedingungen in den Veröffentlichungen aus.

Dennoch musste bei der Vergabe der Bewertungspunkte auch bei den Fall-Kontroll-Studien Punktabzug erfolgen. Dies wird durch fehlende oder nicht ausreichend detaillierte Angaben zu Hintergrundinformationen und zur Methodik, aber vor allem auch durch allgemein schlechte Präsentation der Studie begründet.

Vier der insgesamt 21 in der vorliegenden Arbeit identifizierten Fall-Kontroll-Studien haben eine hohe Aussagekraft. Ein Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung konnte nachgewiesen werden. Ein Erreger(genom)-/Antigennachweis (PCR/Erregeranzüchtung) und ein Antikörpernachweis (Serumpaarmproben) konnten ebenfalls erbracht werden (Karagiannis et al., 2009; Marrie et al., 1988a; Porten et al., 2006; Stein und Raoult, 1999).

Für die Validität der Studien ist die Stichprobengröße von Bedeutung. Diese wurde nur bei Karagiannis et al. (2009) prospektiv statistisch ermittelt.

Zwei der Fall-Kontroll-Studien haben gemäß den in der vorliegenden Studie angewandten Beurteilungskriterien eine nur geringe Aussagekraft. Diese resultiert überwiegend aus der nur unvollständigen Angabe der Methodik und einem wenig ersichtlichen Zusammenhang zwischen beschriebener Infektionsquelle und den menschlichen Erkrankungsfällen.

Die übrigen 14 Fall-Kontroll-Studien weisen einen nachvollziehbaren Zusammenhang zwischen der Exposition und der Erkrankung des Menschen auf. Es erfolgt aber nur ein Antikörpernachweis bei Mensch und Tier. Ein Erreger(genom)-/Antigennachweis wurde nicht durchgeführt.

Als Infektionsquellen der vier aussagekräftigsten Studien werden Ziegen (Karagiannis et al., 2009), Katzen (Marrie et al., 1988a), Schafe (Porten et al., 2006) und Tauben (Stein und Raoult, 1999) benannt. Neben einer PCR-Untersuchung mehrerer Ziegen im Umfeld der menschlichen Erkrankungsfälle erfolgt bei Karagiannis et al. (2009) darüber hinaus eine Untersuchung von Umgebungsproben. Es konnte außerdem im untersuchten Abwasser der Betriebe, im Urin der Ziegen, in der Milch, im Stroh, in Oberflächenproben von Wänden und Böden sowie in Insekten *C. burnetii* nachgewiesen werden. Alle positiven Resultate stammten aus einem Betrieb, in dem vorher Aborte aufgetreten waren. Der Autor diskutiert u.a. den zum Zeitpunkt des Infektionsgeschehens auftretenden vergleichsweise starken Wind als möglichen Vektor für die Übertragung auf andere Betriebe. Es wurde jedoch keine weitergehende Erreger(-genom-) Untersuchung durchgeführt. Daher kann nicht sicher beurteilt werden, ob es sich bei diesem Infektionsgeschehen um einen

identischen Erregertyp handelte. Der Übertragungsweg wurde in keiner Studie kritisch diskutiert. Es wurde der aerogene Infektionsweg angenommen.

5.5.3 Qualität und Aussagekraft der Kohortenstudien

Eine ideale Kohortenstudie ist prospektiv und die Größe der Kohorte wird mittels eines statistischen Verfahrens errechnet. Neben der detaillierten Beschreibung der angewandten Methodik sind auch die Hintergrundinformationen zu den Probanden relevant, damit mögliche Risikofaktoren ermittelt werden können. Die Stichprobengröße (Anzahl der Probanden) muss dahingehend groß genug sein, um den Zufall für den beobachteten Effekt ausschließen zu können (Fletcher et al., 1999). Eine statistische Auswertung ist von Vorteil. Es wird das „Relative Risiko“ ermittelt (siehe 2.2.5)

Bei den identifizierten 21 Kohortenstudien handelt es sich um 18 Prävalenzstudien, die bei einem Q-Fieber-Ausbruch die Anzahl der menschlichen Erkrankten ermitteln. Bei den zwei prospektiven Inzidenzstudien (Benenson und Tigertt, 1956; Komiya et al., 2003) wurde eine schlechte und eine gute methodische Qualität über das erarbeitete Bewertungsschema ermittelt. In beiden Fällen wurde jeweils nur eine kleine Studienpopulation untersucht (Komiya et al., 2003, n=5) bzw. deren Größe wurde nicht erwähnt. Bei der Studie von Benenson und Tigertt (1956) handelt es sich um einen Infektionsversuch mit Freiwilligen, die einen *C. burnetii*-kontaminierten Trägerstoff unterschiedlicher Konzentration inhalierten und deren Titeranstieg anschließend ermittelt wurde.

Zwei weitere Studien (Dupuis et al., 1987; Fishbein und Raoult, 1992) erhalten über das angewandte Bewertungsschema eine hohe Gesamtpunktzahl aufgrund des guten Gesamtaufbaus der Veröffentlichung und der detaillierten Beschreibung sowohl der Methodik als auch der Ergebnisse. In vier Kohortenstudien werden Konfidenzintervalle, die eine geringe Streuung aufweisen, angegeben. Daher ermitteln nur wenige Studien das „Relative Risiko“ (siehe 2.2.5). Bei den übrigen vier Studien, die zwar die Ergebnisse statistisch auswerten, jedoch kein Konfidenzintervall angeben, entsteht der subjektive Eindruck, dass eine Vorabbeurteilung die Planung der Studie beeinflusste. Es werden beispielsweise p werte nur zu den Risiken benannt, die der Autor für erachtenswert hielt.

Schlechte Studien in der Kategorie Kohortenstudie stellen sich als kurze Zusammenfassungen dar, welche weder näher auf die Methodik noch auf die Probanden eingehen. Die Studie von Bektemirov (1957) war nur als Zusammenfassung zugänglich. Eine Bewertung war daher nur äußerst eingeschränkt möglich.

Bei den Veröffentlichungen von Lyytikäinen (1997) und Lyytikäinen et al. (1998) handelt es sich um eine identische, doppelt publizierte Studie. Aus der Bewertung beider Veröffentlichungen wird ersichtlich, wie wichtig die Angabe von Hintergrundinformationen für die Endbeurteilung ist. Während die Veröffentlichung älteren Datums mehrere methodische Mängel zeigt und somit nur eine niedrige Gesamtpunktzahl erhält, geht die neuere Veröffentlichung detaillierter auf die Versuchsdurchführung und die Probanden ein.

Eine klare Aussagekraft ist bei den Kohortenstudien Benenson und Tigertt (1956), Fishbein und Raoult (1992), Kaufmann et al. (1957) und Komiya et al. (2003) gegeben. D.h. in diesen vier Arbeiten kann sowohl ein zeitlicher und geographischer Zusammenhang als auch ein Antikörper- und Erreger(genom)-/Antigennachweis mittels Meerschweincheninokulationstest oder PCR gesehen werden. Die interne Validität der Studie von Benenson und Tigertt (1956) kann nur eingeschränkt beurteilt werden, da grundlegende Angaben über die Methodik und die Durchführung des Versuchs fehlen. Bei der Studie von Komiya et al. (2003) wird die Validität durch eine zu kleine Studienpopulation (fünf Probanden) verringert. Außer der Studie von Marmion et al. (1954) können alle identifizierten Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen Infektionsquelle und Q-Fieber-Erkrankung beim Menschen über den Nachweis von Antikörpern (Serokonversion) erbringen. Ein aerogener Übertragungsweg wird angenommen.

Die Infektionsquellen in den am besten bewerteten Kohortenstudien sind *C. burnetii*-infizierte Schafe (kein Erreger(genom)-/Antigennachweis (Dupuis et al., 1987)), Ziegen (Fishbein und Raoult, 1992), Rinder (Kaufmann et al., 1957), Hunde und Katzen (Komiya et al., 2003), sowie der Mensch selbst (Benenson und Tigertt, 1956). Die Übertragung von Hund und Katze auf den Menschen (Komiya et al., 2003) erfolgte in einer Tierklinik. Die vorgenannte Studie stellt die einzige der in der vorliegenden Arbeit in die Bewertung einbezogenen Studie dar, die einen Erregervergleich mittels Sequenzierung durchführte. In dieser Studie wird somit

zweifelsfrei bewiesen, dass es sich um den identischen *C. burnetii*-Stamm handelte. Da die PCR-Untersuchung bei den Q-Fieber-Erkrankten schon vor der Untersuchung der Hunde und Katzen ein positives Ergebnis erbrachte, bleibt zu diskutieren, in welche Richtung die Infektion erfolgte. Es wurde ein Sequenzvergleich der mittels PCR nachgewiesenen Stämme durchgeführt. In der COM1-Region sowohl bei den menschlichen als auch bei den Isolaten von Tieren traten 99,9% Homologien auf. Auch eine Übertragung vom Mensch auf Hund und Katze ist prinzipiell möglich und kann im vorliegenden Fall nicht ausgeschlossen werden. Dieser Aspekt wird jedoch in keiner der identifizierten Publikationen diskutiert. Er sollte zukünftig ebenfalls berücksichtigt werden.

Die meisten Kohortenstudien beschäftigen sich mit der aerogenen Erregerübertragung vom Schaf auf den Menschen und befinden sich in der Aussagekraft und in der Qualität im mittleren Bereich der Bewertung.

5.5.4 Qualität und Aussagekraft der Studien allgemein

Als Mängel stellen sich vor allem der jeweilige Studienaufbau und die z.T. fehlenden detaillierten Beschreibungen dar. So ist es dem Leser teilweise unmöglich, unbefangen die Qualität der an sich evidenzstarken Studien zu beurteilen. Dadurch können Fehler (z.B. falsche Angabe der Studienpopulation) leicht übersehen werden. Die Präsentation des Studiendesigns erfolgt über die Veröffentlichung. So wird bei weniger gut beschriebenen Studien ein schlecht geplantes Studiendesign assoziiert (Arlt, 2002).

Bei den Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien werden erst im Nachhinein wichtige Informationen (z.B. das Alter oder Geschlecht der Studienpopulation) genannt. Eine möglicherweise daraus resultierende *Selection Bias* (siehe 2.2.5) kann zu dem Problem führen, dass die Ergebnisse der Studie keine Allgemeingültigkeit besitzen. Gerade die Angaben zum sozialen Umfeld der Betroffenen, der Haltung der Tiere und mögliche Vorerkrankungen bzw. Vorbehandlungen sind mitentscheidend, um die jeweilige Studienpopulation beurteilen zu können. Faktoren wie Haltung und Fütterung beeinflussen die zu untersuchende Population und dürfen nicht vernachlässigt werden (Arlt, 2002).

Eine prospektive Studie vermindert „Confounding“ und Bias (Stegemann et al., 2007). Lediglich drei von 21 als prospektiv durchführbaren Kohortenstudien wurden tatsächlich derartig geplant.

Eine statistische Analyse ist für die Bewertung der Aussage einer Studie unerlässlich. Dennoch wird bei 16 (38,1 %) der 42 Publikationen, für die eine statistische Auswertung von Bedeutung sein könnte, diese nicht durchgeführt, obwohl z.B. über den Signifikanztest Unterschiede in den biologischen Variabilitäten hätten festgestellt werden können. Bei der verwendeten statistischen Methode sollte stets deren Qualität überprüft werden (Hornung, 1996). Ebenso ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang – nicht unbedingt mit einem kausalen gleichzusetzen. Durch eine statistische Signifikanz wird lediglich ausgesagt, dass der ermittelte Zusammenhang wenig wahrscheinlich ausschließlich über den Zufall erfolgte (Toschke und von Kries, 2005). Mittels statistischer Testverfahren lassen sich Ergebnisse einer Stichprobe gegebenenfalls auch auf die Grundgesamtheit verallgemeinern (Du Prel und Röhrig, 2009). Als Beispiel dient eine Studie von Senn (1988), die eine zuvor durchgeführte Studie von Dupuis et al. (1987) nachträglich statistisch überprüfte. Der von Dupuis et al. (1987) beschriebene Unterschied in der Exposition unterschiedlicher Personengruppen durch *Coxiella burnetii* konnte mittels retrospektiver statistischer Auswertung der Daten nicht bestätigt werden. Während Dupuis et al. (1987) aufgrund seiner Resultate postulierte, dass Q-Fiebrererkrankungen beim Menschen nach dem auftreten einer Coxiellose bei Schafen mit der Entfernung zum Abtriebsweg abnehmen, stellte Senn (1988) nach statistischer Auswertung der Daten dieser identischen Ergebnisse fest, dass prinzipiell eine Mensch zu Mensch Übertragung nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend ist kritisch anzumerken, dass die Kriterien gemäß dem verwendeten Bewertungsschema, die zur Auf- oder Abwertung einer untersuchten Studie führen, nicht immer auf einer vollständig objektiven Beurteilung beruhen. Demnach ist die Einteilung in valide bzw. weniger valide Studien vor diesem Hintergrund zu sehen.

Waren allerdings Angaben zur Methodik und Infektionsquelle vollständig, konnten zumindest diese Studien in Hinblick auf ihre Aussagekraft weitestgehend objektiv bewertet werden.

Der Einfluss von Störgrößen lässt sich am besten in einer Randomisierten kontrollierten Studie vermindern. Geht es allerdings um Ursachenforschung, kann allein aus ethischen Gründen eine Randomisierte kontrollierte Studie nicht gewählt werden. Daher sind Beobachtungsstudien das Mittel der Wahl, um Krankheitsursachen zu belegen. Bei der systematisch durchgeführten Literaturrecherche konnten ausschließlich Beobachtungsstudien ermittelt werden. Innerhalb der Beobachtungsstudien werden Kohortenstudien in der Evidenzpyramide nach Cardwell (2008) höher bewertet als Fall-Kontroll-Studien. Über die hier identifizierten Fall-Kontroll-Studien können – allerdings nur retrospektiv – Risikofaktoren ermittelt werden, welche für die Fragestellung eine große Aussagekraft besitzen. Die Einordnung nach Cardwell (2008) kann in Bezug auf die in der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegende Fragestellung daher als nicht effektiv angesehen werden.

Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass in randomisierten Doppelblindstudien systematische Fehler auftreten können (Berlin und Rennie, 1999) und damit die niedrigste Evidenzstufe nicht mit einem unzutreffendem Inhalt der Information gleichzusetzen ist (Antes und Bassler, 2000).

Wird der Fokus auf den Impact factor (siehe 3.1.1) der identifizierten besten Studien gelegt, wird deutlich, dass diese auch in den am meisten zitierten Journalen veröffentlicht wurden.

Bezüglich der Übertragungswege konnte keine zusammenfassende Darstellung der Risikofaktoren erfolgen. Dazu waren die Resultate der einzelnen Studien zu inhomogen und die Übertragungswege werden nicht eindeutig dargestellt. Ein Sequenzvergleich der gefundenen Erregergenome erfolgte ausschließlich in einer Kohortenstudie, in der offensichtlich Hunde und Katzen die *C. burnetii*-Infektionsquelle darstellten.

5.6 Bewertung durch zwei Gutachter

Nach Auffassung von Ziegler und Lange (2004) und Egger und Smith (1997) hat ein standardisierter Fragebogen Vorteile. Aus der Fülle von Checklisten wurde, um die Qualität der untersuchten Studien quantitativ zu bemessen, ein Bewertungsschema erstellt. Die mögliche Fehlerquote sollte durch zwei weitere unabhängige Gutachter

reduziert und die Handhabung des Schemas getestet werden (Egger und Smith, 1997; Hersh et al., 2002). Eine komplette Bearbeitung aller 73 für die vorliegende Fragestellung identifizierten Studien war aus Personal- und Zeitgründen leider nicht möglich. Daher wurden per Zufallsprinzip 21 Publikationen als Stichprobe ausgewählt. Bei der Beurteilung wurden in nur drei Fällen übereinstimmende Gesamtpunktzahlen erreicht. Ursachen für die Abweichungen in der Punktevergabe ließen sich meistens durch unaufmerksame Lektüre der Artikel durch den Gutachter oder durch einen gewissen Interpretationsspielraum sowie Personal Bias (unterschiedliches Verständnis von Textpassagen) erklären. Kritisch muss angemerkt werden, dass die vergebenen Punkte teilweise einen zu großen Spielraum für Interpretationen zuließen. Die Ergebnisse sind daher relativ inhomogen.

Die Bewertung der Gutachter verdeutlicht dennoch, dass Schwachstellen in den Studien zu finden sind. Da das Bewertungsschema als Hilfestellung dienen soll, kann sich der kritische Leser mit der jeweiligen Studie intensiver auseinandersetzen.

Zur Verbesserung könnte beispielsweise zukünftig eine Durchführung der Bewertung durch mehrere Gutachter erfolgen. Durch die große Spannweite möglicher Punktzahlen und das dadurch bedingte, z.T. stark differierende Ergebnis könnte ein genereller Verzicht auf Punktzahlen hilfreich sein. Hornung (1996) war sich der Schwierigkeit einer Punktevergabe bewusst und warnte vor der Nutzung der Punktzahlvergabe.

In Bezug auf das Bewertungsschema unterschiedlicher Studiendesigns, welches sich bei einer ersten Bearbeitung durch einen der Gutachter als zu unübersichtlich herausstellte, sollten zukünftig alle Studiendesigns über nur eine Bewertungstabelle, die alle relevanten Bewertungspunkte enthält, beurteilt werden.

Die große Anzahl von in der Literatur vorhandenen Checklisten zeigt, dass offensichtlich noch keine ideale Vorgehensweise gefunden werden konnte. Dies kann auch durch die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte zusätzliche Bewertung durch zwei Gutachter bestätigt werden.

Vor allem die Veröffentlichungen von Huebner (1947), Marmion et al. (1954), Marmion (1956), Stoker (1957) und König (1999) wurden durch die Gutachter bei den einzelnen Kriterien stark abweichend bewertet. Diese Veröffentlichungen wurden tendenziell einer schlechteren Qualität zugeordnet.

Eine seitens der Gutachter allgemein eher bessere oder schlechtere Beurteilung macht nochmals die mehrfach angesprochene Subjektivität der Bewertung deutlich.

Von der abweichenden Bewertung durch die beiden Gutachter waren erwartungsgemäß hauptsächlich nicht eindeutig zu beantwortende Fragen betroffen. Jedoch ist festzustellen, dass bezüglich der endgültigen qualitativen Einordnung der Studien bei allen Gutachtern dennoch eine Übereinstimmung erzielt wurde. Nur bei Veröffentlichungen, die unverständlich und wenig übersichtlich erschienen, wurden stark abweichende Bewertungen abgegeben.

Diese so genannten *Reader Bias* sind bekannte systematische Fehler, die bei jeder Bewertung auftreten und durch die Subjektivität des Lesers begründet sind (Owen, 1982).

5.7 *Infektionsquellen wie in den bewerteten Studien beschrieben*

Lebensmittelsicherheit wird auf Grundlage einer Risikobewertung („risk assessment“, Identifizierung der Gefahr) beurteilt, die auf möglichst wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen sollte. In dem folgenden Risikomanagement („risk management“) wird ein Konzept entwickelt, wie der Gefahr – sog. „Hazard“ (biologisches, chemisches oder physikalisches Agens, das unerwünschte gesundheitliche Wirkungen auslösen kann) – entgegengewirkt werden kann. Anschließend folgt die Risikokommunikation („risk communication“), die über die Gefahren informiert, denn ein „Null-Risiko“ existiert prinzipiell nicht (Heeschen, 2002). Von einem Risiko ist dann zu sprechen, wenn Personen in Kontakt mit einer „Gefahr“ kommen und einen „Schaden“ davontragen (Bayerisches Landesamt für Umwelt, 2012). Der Risikograd ist wiederum abhängig von Art und Dosis der Gefahr, sowie der Dauer der Exposition (Heeschen, 2002).

Bei *C. burnetii* wird derzeit die aerogene Übertragung als Hauptübertragungsweg angesehen (Carrieri et al., 2002; Hawker et al., 1998; Tissot-Dupont et al., 2004). Das Eintrocknen der Geburtsflüssigkeit oder des Zeckenfäzes und dessen Aerosolisierung kann dazu führen, dass erregerehaltiger Staub bis zu 18 km weit verbreitet wird (Tissot-Dupont et al., 2004). In allen in der vorliegenden Studie bewerteten Veröffentlichungen wurde über diesen Übertragungsweg zumindest spekuliert. Eine konkrete Untersuchung des Staubes bei der Schur von Schafen wurde nur von Schulz et al. (2005) durchgeführt. Lediglich die Studien von DeLay et al. (1950) und Rustscheff et al. (2000) konnten Coxiellen in Luft und Staub auf Schafbetrieben nachweisen. Diese Studien ermittelten jedoch ausschließlich den

Nachweis der Coxiellen und nicht deren Übertragung auf den Menschen. So wurden sie in der vorliegenden Arbeit nicht bewertet.

Ausschließlich in der Studie von Karagiannis et al. (2009) wurden Umgebungsproben untersucht, wobei *C. burnetii* im Heu, in Insekten und Oberflächenproben gefunden wurde. Weder die alimentäre Infektion noch die Übertragung mit Zecken besitzt eine größere Bedeutung (Robert Koch Institut, 2009; Cerf und Condron, 2006; Bundesinstitut für Risikobewertung, 2010). Stein und Raoult (1999) konnten jedoch Coxiellen mittels PCR in Zecken nachweisen. Experimentell infizierte Mutterschafe zeigten eine um den Faktor 100 bis 1000 geringere *C. burnetii*-Ausscheidung über die Milch als über den vaginalen Weg (Aborte; Rodolakis, 2009). Daher scheint die Ausscheidung über die Milch in der Epidemiologie eine geringere Rolle zu spielen als andere Übertragungswege wie z.B. der Geburtsweg. Kleinere Erregermengen können über Urin, Milch und Fäzes ggf. über Monate ausgeschieden werden (auch bei nicht graviden Kühen; Arricau-Bouvery et al., 2003; Guatteo et al., 2006; Hatchette et al., 2001).

Nach dem gehäuften Auftreten von Aborten in einer Milchziegenherde wurde im Vaginalsekret, in den Fäzes und im Kolostrum *C. burnetii* festgestellt. Sowohl in der Milch als auch in Vaginalsekreten konnte bis zu fünf Monate nach dem Ausbruch noch Erregergenom nachgewiesen werden (Berri et al., 2005). Rodolakis et al. (2007) untersuchten die Ausscheidung über Milch bei Rindern, Schafen und Ziegen mittels PCR in drei verschiedenen Herden. Hierzu wurden Tankmilchproben gezogen, die zum Zeitpunkt des Ausscheidens positiv waren. Ebenso wurde die Ausscheidung über Fäzes und Vaginalsekret quantifiziert, wobei die klinischen Symptome beobachtet wurden. Kühe schieden *C. burnetii* hauptsächlich über die Milch aus, wohingegen die Schafe, die z.T. auch abortierten, die Erreger überwiegend in den Vaginalsekreten und Fäzes enthielten. In den Ziegenherden traten Aborte auf und *C. burnetii* wurde über die Milch ausgeschieden. Diese Erregerausscheidung über die Milch erfolgte dabei teilweise intermittierend. Viele Tiere schieden trotz serologisch negativer Befunde (in den Schafherden gab es insgesamt 80% seronegative Reagenten) Coxiellen aus. Eine Zusammenfassung möglicher Risikofaktoren war nicht möglich, da in den verschiedenen Studien jeweils unterschiedliche Risikofaktoren benannt wurden.

Insgesamt befassten sich neun der untersuchten Studien mit der alimentären Übertragung über die Milch. Der insbesondere bei den Fall-Kontroll-Studien

durchgeführte Vergleich ergab jedoch übereinstimmend, dass Rohmilchkonsum nicht als Risikofaktor für eine *C. burnetii*-Infektion anzusehen ist. Eine zusätzliche, exemplarische Suche des Risikofaktors „Rohmilchkonsum“ konnte während der Literatursuche durchgeführt werden. Es zeigte sich auch hier, dass sich Rohmilchkonsum bei den Infizierten nicht als Risikofaktor darstellte (Beck und Bell, 1949; Carrieri et al., 2002; Fishbein und Raoult, 1992; Gardon et al., 2001, Jorm et al., 1990; Lyytikäinen et al., 1998; Manfredi Selvaggi et al., 1996; Porten et al., 2006; Reintjes et al., 2000; Stein und Raoult, 1999; Thomas et al., 1995; Tissot-Dupont et al., 2005). Dennoch benennen einige Studien den Rohmilchkonsum als einen Risikofaktor (Abelin und Bruppacher, 1983; Bektemirov, 1957; Bell et al., 1950; Benson et al., 1963; Brouqui et al., 1993; Karagiannis et al., 2009; Marmion, 1956; Suárez-Estrada et al., 1996). Cerf und Condrón (2006) gehen in ihrer Veröffentlichung auf die Effektivität der Pasteurisierung in Zusammenhang mit der Hitzeresistenz von *C. burnetii* ein.

Das Risiko der alimentären Übertragung ist noch immer stark umstritten (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2010). Als Beispiel der Unbedenklichkeit von Rohmilch dient die Studie von Rustscheff et al. (1970): beim Konsum von *C. burnetii*-haltiger Rohmilch durch 34 Freiwillige konnten weder klinische Erkrankungen noch eine Serokonversion nachgewiesen werden. Dieses Phänomen konnte durch die Studie von Benson et al. (1963) bestätigt werden. Der Autor wies nach, dass Betroffene trotz Serokonversion keine klinischen Symptome hatten.

5.8 Empfehlungen für zukünftige Forschungsansätze

In der Veterinärmedizin sind nur wenige Metaanalysen vorhanden (Arlt et al., 2005). Demgegenüber wurde in der Humanmedizin eine Zunahme von Metaanalysen beobachtet (Antes, 1998a). Metaanalysen basieren auf der statistischen Zusammenfassung von Randomisierten kontrollierten Studien (siehe 2.2.2). Da in der Veterinärmedizin nur wenige derartige Studiendesigns vorkommen, ist es wichtig, dass vorhandene Studien anderen Designs in Qualität und Aussagekraft stichhaltig sind. Die Nachweis-gestützte Medizin (evidence based medicine) weist auf mögliche Schwächen hin und soll Autoren bzw. Studienplaner animieren, transparente, qualitativ gute und geplante Untersuchungen durchzuführen.

Das Fehlen von (vergleichsweise) qualitativ hochwertigen Studien wurde im Rahmen der vorliegenden systematischen Literatursuche und -bewertung in Bezug auf die Infektionsquellen von *C. burnetii* dargelegt. Nach den Regeln der Nachweisgestützten Medizin und den in der vorliegenden Studie verwendeten Bewertungsmaßstäbe eignet sich der Großteil der bewerteten Veröffentlichungen nicht, um sichere Aussagen bezüglich ihrer Allgemeingültigkeit zu liefern. Dem praktizierenden Tierarzt ist es aus Zeitgründen im Berufsalltag verwehrt, eine systematische Literatursuche mit kritischer Bewertung durchzuführen. Aus diesem Grund sind Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von großer Bedeutung für die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in der veterinärmedizinischen Praxis. Trotz des Mangels an geeigneten Informationen, ist der Tierarzt – im Falle des Q-Fiebers beispielsweise der Amtstierarzt – gemäß seiner Pflicht zur Fortbildung trotzdem aufgerufen, sich mit den vorhandenen Veröffentlichungen auseinander zu setzen. Durch die inhaltlich unterschiedlichen Qualitäten einer Publikation, kann der Tierarzt unbeabsichtigt weniger valide Forschungsergebnisse in der Praxis umsetzen (Arlt, 2002).

Die diversen Checklisten können ihm dabei helfen, die Qualität einer Studie bzw. Veröffentlichungen besser zu bewerten, da in der Regel Fertigkeiten für eine kritische Bewertung nicht vorhanden sind (Bonnett, 1998). Das Studium der Veterinärmedizin vermittelt in der Lehre weder die Suche nach, noch die Bewertung von Studienergebnissen. Es wäre daher angebracht, den Umgang mit wissenschaftlichen Artikeln stärker in die Lehre einzubinden, da jeder praktische Tierarzt im Laufe seines Berufslebens mit derartigen Aufgaben konfrontiert werden wird.

Die prinzipielle Veröffentlichung eines wissenschaftlichen Artikels in einer veterinärmedizinischen Fachzeitschrift bedingt nicht automatisch deren praktische Anwendbarkeit mit z.B. brauchbaren Schlussfolgerungen für eine Klinik (Müllner, 2005).

Um über eine Standardisierung und Hilfestellung bei der Planung von Beobachtungsstudien für weitere Forschungen zu verfügen, wurde mit dem „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement“ eine diesbezügliche Checkliste erstellt (von Elm et al., 2008). Diese STROBE-Initiative wurde 2004 gegründet. Die Checkliste enthält 22 Punkte zu Titel, Abstract, Einleitung, Methoden, Ergebnissen und Diskussion, wovon allein 18 Punkte alle drei wichtigen Studiendesigns abdecken. Weitere vier sind für jedes Studiendesign

spezifisch (von Elm et al., 2008). Die Berücksichtigung dieser Anleitung wäre zukünftig von großem Vorteil, da der Autor damit zur intensiven Auseinandersetzung mit der Studienplanung und -durchführung angeregt würde und neuere Studien leichter untereinander verglichen werden können.

Im speziellen Fall „*C. burnetii*“ erbrachte die systematische Literatursuche nur bedingt valide wissenschaftliche Ergebnisse. Diese erhaltenen Daten ermöglichen lediglich die Formulierung von Hypothesen. Weitere Forschungsaktivitäten mit gut geplanten und durchgeführten Studien sind notwendig, um valide wissenschaftliche Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu erlangen. In Bezug auf die Übertragung von *C. burnetii* können Beobachtungsstudien hilfreich sein, um Hypothesen zu generieren. Interventionsstudien verbieten sich aus ethischen Gründen prinzipiell (Hanshuber, 1997).

Die optimale Studie in Bezug auf die Übertragungswege und Infektionsquellen von *C. burnetii* sollte eine Fall-Kontroll-Studie sein. Wichtig ist eine konkrete statistische Planung der Fallzahl. Neben der statistischen Ermittlung sollte die Studienpopulation von ausreichender Größe sein, da die Ergebnisse dann verlässlicher sind. Der Studienplaner sollte sich mit der Relevanz seiner Fragestellung auseinandersetzen und die Notwendigkeit der Studie kritisch hinterfragen. Der Studientitel sollte alle relevanten Begriffe beinhalten. Randomisierung der Probanden und eine Verblindung reduzieren zusätzlich die Einwirkung von Störfaktoren wie Selection Bias, Observer Bias u.v.m. (siehe 2.2.5).

Bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse sollte die Einleitung die aktuellen und relevanten Begriffe in Bezug auf Erreger und Krankheit beinhalten, sowie die diskutierten Übertragungswege und Infektionsquellen mit möglichst zeitgemäße und auch relevanten Literaturstellen hinterlegt werden. Die Nennung des Studiendesigns zeugt von einer intensiveren Planung der Studie. Sonstige anamnestische Angaben wie Alter, Umfeld und/oder Geschlecht der Studienpopulation sollten angegeben sein – ebenso, die ausführliche Beschreibung des Material- und Methodenteils. Der Ergebnisteil muss vollständig und auch für einen nicht intensiv mit dem Thema befassten Leser plausibel sein. Die Ergebnisse müssen aufgrund der Vergleichbarkeit mit anderen Studien statistisch ausgewertet werden. Subjektive Beurteilungen sollten möglichst nicht in eine Studie einfließen. Um beweiskräftige Aussagen und eine hohe Power (siehe 2.2.5) zu erhalten, müssen ausreichende Kontrollen (Verhältnis 1:2, Matching, siehe 2.2.5) eingesetzt werden. Die eigentliche

Präsentation der Studie – die Publikation – mit einem gutem Aufbau, einer repräsentativen Zusammenfassung, einer kritischen Diskussion mit Nennung der wichtigsten Ergebnisse (auch der nicht statistisch signifikanten) und ein aktuelles und ausreichend langes Literaturverzeichnis spiegeln die Ausführlichkeit der Planung und die Auseinandersetzung des Autors mit der Studie wider.

Bezüglich der Übertragung von *C. burnetii* auf den Menschen sollte eine mögliche Untersuchung dahingehend erfolgen, dass mittels einer Fall-Kontroll-Studie randomisiert Personen mit und ohne Kontakt zu möglichen Risikofaktoren ausgewählt und verglichen werden können. Dabei sollten bezüglich des Alters, des Geschlechts und des sozialen Umfeldes vergleichbare Kontrollen („Matching“), mindestens in einem Verhältnis von 2:1 zu den eigentlichen Fällen vorliegen.

Nach der Häufigkeit und Qualität sind in der vorliegenden Studie ermittelte Risikofaktoren Schafe, Rinder, Ziegen, Katzen, Hunde und Tauben. Der Zufall kann jedoch nur über eine Randomisierte kontrollierte Studie ausgeschlossen werden (Müllner, 2005). Mittels dieser Methoden können Störgrößen vermindert werden. Die Stichprobenzahl sollte ausreichend groß sein. Die Untersuchung auch von Umgebungsproben sowie nicht nur ein indirekter Erregernachweis sondern auch eine direkte Untersuchung auf *C. burnetii* in der Tierpopulation tragen zur Verifizierung der Hypothese bei. Die Ergebnisse sollten statistisch ausgewertet werden und ein Konfidenzintervall sollte immer angegeben sein.

Wildtiere gelten schon seit geraumer Zeit als Erregerreservoir (Astobiza et al., 2011; Castillo et al., 2010; Lloyd et al., 2010); dennoch konnten bisher nur wenige Studien (Gardon et al. (2001) und Simmert (1998)) gefunden werden, die mehr oder weniger valide die Infektion des Menschen ausgehend vom Wildtier beschreiben. Daher sind hier weitere Forschungsaktivitäten notwendig. Auch bei Wechselwarmen Tieren konnten *C. burnetii*-Antikörper (Yadav und Sethi, 1979) und bei Fliegen konnte *C. burnetii*-Antigen (Nelder et al., 2008) nachgewiesen werden. Kersh et al. (2010) untersuchte Umwelt-Sammelproben aus öffentlichen Gebäuden und stellte fest, dass zumindest *C. burnetii*-Genom offensichtlich ubiquitär vorzukommen scheint.

Weitergehende Untersuchungen sind notwendig, um die Rolle des Infektionswirtes näher zu beleuchten. Untersuchungen zur individuellen Empfänglichkeit des Menschen sind lange überfällig. Bei der Studiendurchführung sollte die „Good Clinical Practise“ eingehalten, auf Transparenz geachtet werden und eine sinnvolle Planung erfolgen.

Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Studie sollte die aktuell verfügbare Literatur im Zeitraum von 1936 bis 2010 zu den Infektionsquellen des Q-Fieber-Erregers (*Coxiella burnetii*) sowie die Übertragung vom Tier auf den Menschen und von Mensch zu Mensch zusammengestellt und hinsichtlich ihrer Qualität und Aussagefähigkeit geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine strukturierte Literaturrecherche unter Verwendung verschiedener Datenbanken und Suchmaschinen (Pubmed, Web of Science, Ovid/Cab Abstracts) durchgeführt. Diese wurde ergänzt durch eine Handsuche, die die wichtigsten medizinischen und veterinärmedizinischen Fachzeitschriften im vorgenannten Zeitraum berücksichtigte.

Durch die Literatursuche konnte gezeigt werden, dass neben einer systematischen Suche in Datenbanken eine Handsuche anhand der Literaturanhänge erfolgen muss. Die Suche über „Pubmed“ mit Hilfe des Thesaurus „MeSH“ stellte sich als die Effektivste dar.

Zur kritischen Bewertung („Critical appraisal“) wurden die identifizierten und relevanten Publikationen anhand der durch die „Evidence-based Medicine“ zu diesem Zweck aufgestellten Hierarchie von Kriterien, die sich an der Aussagekraft wissenschaftlicher Erkenntnismethoden orientieren, beurteilt. Weiterhin wurde für die kritische Bewertung dieser Publikationen unter Zuhilfenahme literaturbekannter Beurteilungskriterien ein additives Bewertungsschema erstellt und angewandt. 21 zufällig ausgewählte Publikationen wurden zudem durch zwei weitere Gutachter bewertet.

Es konnten insgesamt 73 Publikationen ermittelt werden, die eine Übertragung von *C. burnetii* vom Tier auf den Menschen oder eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung beschreiben. In diesen Studien erfolgte der Nachweis einer Infektion entweder durch einen Antikörper und/oder Erreger(genom-)/Antigennachweis.

Die meisten Publikationen (18) wurden in den letzten zehn Jahren veröffentlicht.

Es handelte sich bei den identifizierten Publikationen um 29 Fallserien, zwei Fallberichte, 21 Kohortenstudien und 21 Fall-Kontroll-Studien. Bezüglich der Infektionsquellen konnten 25 Publikationen ermittelt werden, die eine Übertragung von *C. burnetii* vom Schaf auf den Menschen (4 Fallserien, 1 Fallbericht, 8 Fall-Kontroll-Studien und 12 Kohortenstudien) beschrieben. 14 weitere Studien befassten sich mit der Infektionsquelle Rind (5 Fallserien, 1 Fallbericht, 4 Fall-Kontroll-Studien,

3 Kohortenstudien). Ziegen wurden in weiteren acht Publikationen als Infektionsquelle für den Menschen beschrieben (2 Fallserien, 4 Fall-Kontroll-Studien, 2 Kohortenstudien). Auch kleine Haustiere, wie Hund und Katze (5 Fallserien, 2 Fall-Kontroll-Studien, 1 Kohortenstudie) wurden in einigen wenigen Publikationen (n=8) berücksichtigt. Ebenfalls Gegenstand der Beschreibung als Infektionsquelle waren in fünf Publikationen Nager, Hasen, Damwild, Pferde und Tauben (2 Fallserien, 2 Fall-Kontroll-Studien, 1 Kohortenstudie). 13 Studien und Berichte betrafen auch die Mensch-zu-Mensch-Übertragung (8 Fallserien) und die Übertragung im Labor (3 Fallserien, 2 Kohortenstudien).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie unter Verwendung der beschriebenen Kriterien qualitativ hochwertige Studien mit klarer Aussagekraft nicht identifiziert werden konnten. Lediglich diejenigen Studien, die die Übertragung von *C. burnetii* von Hund und Katze auf den Menschen beschreiben, sind qualitativ höherwertig als die Anderen und haben dadurch eine vergleichsweise höhere Aussagekraft. Darunter befindet sich die einzige Studie, bei der ein Sequenzvergleich der *C. burnetii*-Stämme erfolgte. Bei der Bewertung waren vor allem fehlende Angaben zu der untersuchten Studienpopulation und methodische Mängel festzustellen, die zu dieser Beurteilung führten. Die Beurteilung einzelner Kriterien war teilweise subjektiv.

Die zusätzliche Bewertung von 21 Publikationen durch zwei weitere Gutachter ergab, dass es zwar unterschiedliche Bewertungen einzelner Beurteilungskriterien gab, die Gesamtbewertung jedoch nur wenig oder gar nicht differierte. Die Anwendung des erarbeiteten Bewertungsschemas führt zu einer intensiveren Auseinandersetzung des Lesers mit dem Inhalt der Veröffentlichung und ermöglicht das Erkennen von Schwachstellen.

Summary

This study aims to compile the currently available literature published in the period from 1936 to 2010 concerning the sources of infection of the causative agent (pathogen) of Q-fever and the transmission from animal to man. Furthermore the quality and significance of the publications was evaluated. For this purpose, a structured literature recherche was carried out by means of different databases and search engines ("Pubmed", "Web of Science", "Ovid"/"CAB Abstracts"). This was completed by a handsearch including the most important medical and veterinary professional journals in the above mentioned period of time.

As a result of this literature recherche it could be shown that besides a systematic research in databases handsearch with literary adnexes is absolutely necessary. The search via "Pubmed" with the help of the thesaurus MeSH" proved to be most effective.

Identified relevant publications were critically evaluated by means of a hierarchy of criteria by the "Evidence-based Medicine". Furthermore, for the evaluation of these publications with the aid of criteria known from literature, an additive assessment system was compiled and applied. 21 publications randomly selected were evaluated by two further experts.

All in all, 73 publications describing an animal-to-man or man-to-man transmission of *C. burnetii* could be identified. In these studies the infection was proven either by an antibody and/or a pathogene genome/pathogene antigen could be detection.

Most publications (18) were published during the last ten years.

The identified publications deal with 29 case series, 2 case reports, 21 case-control-studies and 21 cohort studies. Concerning the source of infection 25 publications could be identified that describe a transmission of *C. burnetii* from sheep to man (4 case series, 1 case report, 8 case-control-studies and 12 cohort studies). Another 14 studies dealt with cattle as a source of infection (5 case series, 1 case report, 4 case-control-studies and 3 cohort studies). Goats were described in additional 8 publications as sources of infection for man (2 case series, 4 case-control-series and 2 cohort studies). Smaller domestic animals like dogs and cats were also taken into account in a few publications (n=8, 5 case series, 2 case-control-studies and 1 cohort study).

In five publications rodents, hares, fallow deer, horses and pigeons were also objects of description (2 case series, 2 case-control-studies and 1 cohort study). 13 studies and reports described man-to-man transmission (8 case series) and transmission in the laboratory (4 case series and 2 cohort studies).

In summary, it can be stated that concerning the question of this study and according to the criteria described above, high-quality studies with clear validity could not be identified. Only those studies which describe the transmission of *C. burnetii*-strains from dog to cat are of higher quality than others and thus have a higher significance. It is the only study in which a sequence comparison of *C. burnetii*-genome was carried out.

Concerning the evaluation, especially missing details about the population of the study and methodical faults lead to the final judgement. The “critical appraisal” of some criteria was sometimes subjective.

The additional evaluation of 21 publications carried out by two further experts showed that some criteria were evaluated differently, the overall evaluation however differed little or not at all.

The use of this method of evaluation leads to the reader’s more intensive analysis of the contents of the publication and it enables him to recognize the weak points.

Anhang

Tabelle 14: Auflistung der Anzahl der gefundenen Publikationen aufgrund von Synonymen und in Bezug auf ihr Studiendesign (gemäß Freitextsuche, Ergebnisteil 4.1.2)

„q fever“ OR „Coxiella burnetii“

	CS	CY	CCS	CCY	CR	Cse	C	RCT	Gesamt	MeSH	DN	Gesamt
AND												
transmission	2	2	9	9	34	0	61	1	118	35		58
source of infection	0	0	1	2	3	0	7	0	13	1		7
communication	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0		3
contamination	0	0	1	1	1	0	4	0	7	0	2	4
transfer	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0		1
spreading	0	1	0	1	0	0	1	0	3	0	1	1
AND												
aerogen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
air	0	0	3	3	2	0	6	0	14	0	3	6
wind	0	1	2	4	0	0	5	0	12	0	4	5
dust	0	0	2	3	1	0	5	0	11	0	2	6
airborne	1	1	1	2	0	0	3	0	8	0	1	3
aerosol	0	0	2	2	4	0	11	0	19	1	4	9
milk	0	1	2	1	2	0	5	0	11	0	1	6
raw milk	0	1	1	0	0	0	1	0	3	0	0	2
food	1	0	1	1	2	0	6	0	11	0	2	8
diet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
inhalation	0	0	3	2	1	0	6	1	13	0	3	6
meat	0	0	0	0	1	1	4	0	6	0	2	4
oral	0	0	0	0	5	0	8	0	13	0	1	8
orally	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	2
nutrient	1	0	1	1	2	0	6	1	12	0	2	8
excretion	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
exsudation	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
secretion	0	0	1	1	3	0	8	1	14	0	3	9
shedding	0	0	1	1	0	0	3	0	5	0	0	3
elimination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
process of elimination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	5	7	31	34	61	1	157	5	301	3	198	161
Gestrichene Doppelnennungen	2	5	21	29	15	0	126	3	201	34	66	
Entfernte Publikationen (nicht zutreffend/Sekundärliteratur)	3	2	10	5	46	1	31	2	100	37	264	

Legende Tabelle 14:

CS: "cohort studies", CY: "cohort study", CCS: "case control studies", CCY: "case control study", Cse: "Case Series", CR: "Case Report", C: "case*", RCT: "randomised controlled trial", DN: Doppelnennungen, QF: "q fever", CB: "Coxiella burnetii"

Tabelle 15: Kategorieeinteilung der einzelnen Publikationen (Ergebnisteil 4.1.2):

	C	ohne MeSH	pubmed u MeSH	MeSH	X	CQ	CAB	Gesamt
+++								
Pubmed	25	6	19	44	19	1	1	
Web of Science	5	2						
Web of Science, MeSH	5							
Web of Science in Pubmed	5							
Web of Science in Pubmed und MeSH	5							
Gesamt	30	8	19	44	19	1	1	73
++								
Tier +								
Pubmed	6	5	1	25	44	1	0	
Web of Science	3	3						
Web of Science in MeSH	0							
Web of Science in Pubmed	0							
Web of Science in Pubmed und MeSH	0							
Gesamt	9	8	1	25	44	1	0	78
Mensch +								
Pubmed	35	22	13	41	42	1	1	
Web of Science	20	6						
Web of Science in MeSH	3							
Web of Science in Pubmed	8							
Web of Science in Pubmed und MeSH	3							
Gesamt	55	28	13	41	42	1	1	113
Nicht zutreffend								
Pubmed	35	29	6	65	275	16	1	
Web of Science	39	30						
Web of Science in MeSH	1							
Web of Science in Pubmed	6							
Web of Science in Pubmed und MeSH	1							
Gesamt	74	59	6	65	275	16	1	416
				1				681
Kategorien Gesamt	168	103	39	176	380	19	3	

Legende zu den einzelnen Kategorien:

+++ Publikationen, bei denen ein Nachweis einer Übertragung vom Tier auf den Menschen erbracht wurde und ein Erreger(genom-)/Antigennachweis oder Antikörpernachweis bei beiden vorlag.

++ Publikationen, die mit Übertragung in Zusammenhang standen, bei denen aber kein Erreger(genom-)/Antigennachweis oder Antikörpernachweis bei Mensch und Tier stattgefunden hat, Seroprävalenzstudien bei Mensch oder Tier.

Tier + Publikationen, bei denen ein Erreger(genom-)/Antigen- oder Antikörpernachweis beim Tier vorlag.

Mensch + Publikationen, bei denen ein Erreger(genom-)/Antigen- oder Antikörpernachweis beim Menschen vorlag.

Nicht zutreffend: Publikationen, die Sekundärliteratur waren oder bei denen das Thema nicht zutraf.

C: Publikationen, die über die Freitext-Suche in „Pubmed“ gefunden wurden.

Ohne MeSH: Publikationen aus der Freitext-Suche über „Pubmed“ und „Web of Science“ ohne Publikationen, die über die Suche mittels „MeSH“ gefunden wurden.

MeSH: Publikationen, eingeteilt in Gruppen, die über die Suche mittels „MeSH“ gefunden wurden.

X: Publikationen, die bei der Handsuche gefunden wurden.

CQ: Publikationen, die bei der Suche in „Clinical Queries“ gefunden wurden.

CAB: Publikationen, die bei der Suche über „Ovid“/„CAB Abstracts“ gefunden wurden.

Durch die Suche ergaben sich 101 aufgefundene Publikationen in der Freitext-Suche bei Pubmed und Suche über MeSH, 62 Publikationen in der Freitext-Suche in „Pubmed“ allein, 39 Veröffentlichungen in der Freitext-Suche in „Pubmed“ und in der Suche über MeSH, 67 Publikationen in der Freitext-Suche über „Web of Science“, „Pubmed“ und über die MeSH-Suche. 36 Publikationen waren in der Freitext-Suche „Web of Science“ doppelt. Neun Veröffentlichungen traten in der Freitext-Suche in „Web of Science“ und in MeSH auf. 19 Publikationen aus der Freitext-Suche in „Web of Science“ traten auch in der Freitext-Suche in „Pubmed“ auf und neun in MeSH und in der Freitext-Suche über Pubmed. In der Freitext-Suche über „Web of Science“ waren es 41 ermittelte Publikationen und über die Freitext-Suche in „Web of Science“ und der Freitext-Suche über „Pubmed“ ausschließlich 103 Publikationen.

Eine Publikation, die in „Clinical queries“ zur ersten Kategorie zugeordnet werden konnte, war auch über die MeSH-Suche zu finden. Diese wurde auch in die Suche mittels MeSH einsortiert.

Tabelle 16: Aufteilung der aufgefundenen Publikationen und deren Streichungen

Aufgefundene Publikationen	Darin enthaltene Doppelnennungen und Streichungen
Publikationen aus „Pubmed“: 301 (62 nutzbare Publikationen)	Doppelt in der Suche über MeSH: 39, Doppelnennungen in der Suche über „Pubmed“: 200
Publikationen Handsuche: 380, davon 105 Nutzbare	275 Publikationen wurden sofort aussortiert, da sie nicht zutreffend zum Thema waren
„Web of Science“: 189 (41 Nutzbare)	Doppelt in der Freitextsuche über „Web of Science“ und „pubmed“: 36, davon neun über die Suche mittels MeSH, 19 in der Freitextsuche über „Pubmed“ und neun über die Freitextsuche in „Web of Science“ und „Pubmed“ sowie mittels MeSH, innerhalb der Suchmaschine „Web of Sciene“ fanden sich 112 Doppelnennungen

Ovid/CAB Abstracts: 17 Publikationen ohne „case*“, drei Nutzbare	vier Publikationen sind nicht aufzufinden, vier wurden über die Suche mittels Ovid/CAB Abstracts doppelt zitiert, sechs sind doppelt bei der Suche über andere Suchmaschinen („pubmed“, „Web of Science“)
Clinical Queries: 104 (19 Nutzbare) Publikationen	Doppelt 76 Publikationen, neun sind nicht aufzufinden, von den 19 Nutzbaren wurden 16 aussortiert
MeSH: 178 Publikationen (175 Nutzbare)	zwei Doppelnennungen innerhalb der MeSH-Suche, drei „No Name“, eine nicht auffindbare Publikation
Gesamt: 1444 Publikationen (264 Nutzbare), 681 Publikationen wurden bewertet	763 Streichungen wegen Doppelnennungen oder Unzugänglichkeit

Tabellen 17-19: Einteilung der Studien nach Studiendesign, Aussagekraft, Punktzahl, Infektionsquelle, eventuelle weitere Infektionsquellen und Literaturquelle (Ergebnisteil 4.1, 4.5, 4.6)

Fallberichte und/oder -serien

Autor	Aussagekraft	Bewertungspunkte	Infektionsquelle	Weitere mögliche Infektionsquellen	Fundmethode
Brown et al., 1968	´++	21	Rind	Milch	Handsuche
Buckley, 1980	´-	-15	Ziege		MeSH
Buhariwalla et al. 1996	´++	17	Hund		MeSH
CDC, 2002	´+	-5	Rind	Ziegen	MeSH
Clark et al., 1951	´++	-1	Ziegen		MeSH, Clinical Queries
Deutsch und Peterson, 1950	´+	14	Mensch		Web of Science
Engelhart et al., 1992	´-	-27	Schaf		Pubmed
Gerth 1982	´++	21	Mensch		Handsuche
Graham et al. 1989	´+	18	Labor	Schaf	MeSH
Hall et al., 1982	´++	9	Labor	Schaf	MeSH
Henning, 2004 *	´+++	-29	Rind		Handsuche
Henning et al., 2009	´+++	24	Schaf		MeSH
Holland et al., 1960	´+	-11	Mensch		Handsuche
Kosatsky, 1984	´++	21	Katze		MeSH
Kruszewska et al., 1996	´++	21	Mensch		MeSH
Langley et al., 1988	´+++	25	Katze		MeSH
Laughlin et al., 1991	´+++	-13	Hund	Hirsch	MeSH
Mann et al., 1986	´+	5	Mensch		MeSH, Pubmed
Marmion und Stoker, 1950	´++	1	Rind	Milch	Handsuche
Marrie et al., 1986	´+	21	Hase		MeSH, Pubmed
Marrie et al., 1989	´++	37	Katze		Pubmed
McGivern et al., 1988	´-	-7	Schaf		Pubmed
Milazzo et al., 2001	´+++	31	Mensch		MeSH, Pubmed
Osorio et al., 2003	´+	-11	Mensch		MeSH
Robert Koch Institut, 2004 *	´+++	-19	Rind		Handsuche
Schneider, 1993	´++	7	Schaf		MeSH, Pubmed

Autor	Aussagekraft	Bewertungspunkte	Infektionsquelle	Weitere mögliche Infektionsquellen	Fundmethode
Schuil et al., 1985	'+	19	Rind		Pubmed
Simmert, 1998	'++	19	Damwild		Handsuche
Simrock, 1949	'++	-29	Mensch		Handsuche
Stoker 1957	'+	-27	Labor		MeSH
Webster et al., 2009	'++	31	Schaf		MeSH, Pubmed

* Bei der Präsentation von Henning (2004) und dem Bericht aus dem Robert-Koch-Institut (2004) handelt es sich um eine identische Studie, die an verschiedenen Stellen veröffentlicht wurde.

Fall-Kontroll-Studien

Autor	Aussagekraft	Bewertungspunkte	Infektionsquelle	Weitere mögliche Infektionsquellen	Fundmethode
Benson et al., 1963	'++	32	Rind	Milch	Handsuche
Gardon et al., 2001	'+	62	Nager/Beuteltieren		MeSH, Pubmed
Grilc et al., 2007	'-	-16	Schaf		MeSH, Pubmed
Hatchette et al., 2001	'-	50	Ziegen		MeSH, Pubmed (Kohortenstudie)
Jorm et al., 1990	'++	48	Ziegen		MeSH, Pubmed
Karagiannis et al., 2009	'+++	72	Ziegen		MeSH
König, 1999 *	'++	4	Rind	Milch	Handsuche
Kopp geb. König, 2000 *	'++	26	Rind	Milch	Handsuche
Manfredi Selvaggi et al., 1996	'++	64	Schaf		Pubmed
Marmion, 1956	'++	-4	Rind	Milch	Handsuche
Marrie et al., 1988a	'+++	66	Katze		MeSH
Marrie et al., 1988b	'++	48	Katze	Pferd, Rind	MeSH, Pubmed
Mazyad und Hafez, 2007	'++	33	Schaf	Ziege, Kamel	MeSH, Pubmed
Medić et al., 2005	'++	44	Schaf		Handsuche
Porten et al., 2006	'+++	52	Schaf		MeSH, Pubmed
Rauch et al., 1987	'++	7	Schaf	Hund	MeSH
Reintjes et al., 2000	'++	32	Schaf	Rind	MeSH, Pubmed
Sienko et al., 1988	'++	30	Ziegen		MeSH, Pubmed
Simor et al., 1984	'++	34	Schaf	Ziege, Affe	MeSH
Stein und Raoult, 1999 *	'+++	56	Taube		MeSH, Pubmed
Sting et al., 2002	'++	18	Rind		MeSH

* Bei der Dissertation von Kopp geb. König (2000) und dem Bericht von König 1999 und der Studie von Sting (2002) handelt es sich um eine identische Studie, die an verschiedenen Stellen veröffentlicht wurde.

Kohortenstudien

Autor	Aussagekraft	Bewertungspunkte	Infektionsquelle	Weitere mögliche Infektionsquellen	Fundmethode
Abinanti et al., 1955	'++	33	Schaf		MeSH
Bektemirov, 1957	'++	-45	Rind	Pferd, Milch	Handsuche
Benenson und Tigertt, 1956	'+++	8	Labor		MeSH
Boschini et al., 1999	'+	13	Schaf		Web of Science
Doerr, 1980	'++	7	Schaf		Handsuche
Dupuis et al., 1987	'++	45	Schaf		MeSH
Fishbein und Raoult, 1992	'+++	45	Ziege	Milch	Handsuche
Giltsdorf et al., 2008	'++	31	Schaf		MeSH
Huebner, 1947	'++	13	Labor		Handsuche
Kaufmann et al., 1957	'+++	19	Rind	Schaf, Milch	Handsuche
Komiya et al., 2003	'+++	33	Hund, Katze		MeSH
Lyytikäinen, 1997	'++	1	Schaf		Ovid
Lyytikäinen et al., 1998	'++	43	Schaf		MeSH, Pubmed
Marmion et al., 1954	'-	-7	Schaf		MeSH
Meiklejohn et al., 1981	'++	11	Schaf	Ziege	MeSH
Santoro et al., 2004	'++	-1	Schaf	Hund	MeSH
Schaal, 1974	'++	14	Schaf	Rind	Handsuche
Spicer et al., 1977	'++	39	Schaf		MeSH
Trüb, 1960	'++	7	Rind, Mensch		Handsuche
Varga, 1997	'++	17	Ziege		MeSH
Zarnea et al., 1958	'++	-27	Pferd	Pferdelausfliege	MeSH

Bei den Publikationen von König, Kopp und Sting handelt es sich um eine identische Studie, die an verschiedenen Stellen veröffentlicht wurde.

Tabelle 20: Auflistung der Studien nach Methode, Fallzahl, Studienaussage, Stärken und Schwächen der Studie und ihrer Aussagekraft (Ergebnisteil 4.4, 4.5, 4.6)

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Abinanti et al., 1955	KBR, Hamsterinokulation	1518 (83)	19 (3)	Schafscherer infizierten sich über Coxiellen-tragendes Vließ, Vergleich mit Bevölkerung	Methodik		Erreger(genom)-/Antigennachweis im Vließ und Antikörper bei Schaf-Scherern (Untersuchungsabstand lang) ++
Bektemirov, 1957	KBR, Isolierung	244 (75)	431(103) Rinder, 87 (5) Pferde	Feldstudien bei Tier und Mensch mit dem Risiko der Rohmilchübertragung		Nur Abstract, daher keine Einleitung, Methodik uvm.	Antikörper und Milchproben, kein geographischer Zusammenhang, ++
Benenson und Tigertt, 1956	KBR, MIT	?		Versuche mit Freiwilligen und aerogener Übertragung von Coxiellen		Methodik, Anzahl, keine Beschreibung der Personen	Antikörper, Zusammenhang, ++
Benson et al., 1963	KBR, Luoto	120 (40)	216 (117) Milchproben	Eine seroepidemiologische Studie in einem Gefängnis ergab bei einigen Insassen einen positiven KBR- Titer (zweizeitig oder hoch). Ein Vergleich von Rohmilchkonsumenten und Nicht-Rohmilchkonsumenten ergibt, dass die Rohmilchkonsumenten ein höheres Risiko besitzen, serologisch positiv zu werden		Einleitung, Alter, Statistik, Fälle 120 zu Kontrollen 112	Antikörper, Zusammenhang, keine Klinik ++
Boschini et al., 1999	KBR, IFT, ? (Tier)	591 (197)	?	Vergleich HIV-Infizierter und Nicht-Infizierter in einer Drogenklinik nach einem Ausbruch von Q-Fieber. Die dort gehaltenen Schafe sind positiv	Stratifizierung (Vergleich innerhalb von Subgruppen)	Methodik Schafe	Antikörper, zeitlicher Zusammenhang, es wird jedoch nicht auf die Untersuchung der Schafe eingegangen, +
Brown et al., 1968	KBR (2x, vf), MIT	29	20 (2) Milchproben	Q-Fieber-Erkrankungen nach Rohmilchkonsum		Zusammenfassung	Antikörper und Erreger(genom)-/Antigennachweis, Ausschluss-suche, retrospektiv ++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Buckley, 1980	KBR (2x, vf), ? (Tier)	95 (70)	?	Ursachenforschung: Erkrankungen nachdem auf Schlachthof Ziegen geschlachtet wurden		IMRAD, Literatur, Untersuchung der Ziegen	Angabe der Ziegen ungenau und nicht im Zusammenhang stehend, -
Buhariwalla et al., 1996	KBR(2x, vf), IFT (Tier)	3	1	Q-Fieber-Erkrankungen nach Geburt von Hundewelpen			Antikörper, Ausschluss anderer Expositionen und geographischer Zusammenhang ++
Clark et al., 1951	KBR, Agglutinationstest	26 (11)	646	Nach Schifffahrt erkrankt die Besatzung. Als Ursache werden transportierte Ziegen vermutet		Alter, Geschlecht, Einleitung, Diskussion	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Deutsch und Peterson, 1950	KBR (2x)	4		Die Übertragung erfolgt von einem Patient auf eine Krankenschwester in einem Krankenhaus		IMRAD	Antikörper, kein Titeranstieg nur serologischer Nachweis beim Patienten +
Doerr, 1980	KBR	69	458 (92)	Durch retrospektive Ermittlungen werden Schafe als Ursache von Q-Fieber-Erkrankungen gesehen		Anzahl, Diskussion, Statistik, IMRAD	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Dupuis et al., 1987	KBR (2x), IFT (2x)	5446 (415)	448 (116)	Drei Wochen nach dem Weideabtrieb mehrerer Schafe erkranken Menschen, welche in der Nähe des Triebweges wohnten eher an Q-Fieber als solche, die weiter weg wohnten.		Konfidenzintervall	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Engelhart et al., 1992	KBR, ? (Tier)	16	?	Eine Wanderschafherde wird als Infektionsquelle ermittelt		Literatur, Untersuchung Schafe	Antikörper?, nicht nachzuvollziehen, -

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Fishbein und Raoult, 1992	IFT (Diff), Anzüchtung, Isolierung, ? (Tier)	61 (41)	3 (2)	Risikofaktorenermittlung in einer psychiatrischen Anstalt mit Ziegenbetrieb und Q-Fieber-Erkrankungen.	drop out, Randomisierte Auswahl der Ziegen	Konfidenzintervall, Nachvollziehbarkeit	Antikörper, geographischer Zusammenhang, Antigen +++
CDC, 2002	IFT (2x)	6	48 Ziegen, 14 Rinder, 24 Schafe	Verschiedene Berichte von Q-Fieber-Erkrankungen, Zwei Personen über aerogenen Kontakt zu Ziegen, eine zu Rindern erkrankt		IMRAD, Literatur, Zusammenfassung	Antikörper, Zusammenhang nicht deutlich +
Gardon et al., 2001	PCR, KBR (Tier), IFT (2x, Diff, vf, Mensch)	132 (60)	69 (1) Schwalben, 57 (7) Hunde, 6 (0) Katzen, 21 (0) Ziegen, 246 (9) Nager/Beuterratten, 355 (6) Rinder, 25 (0) Schweine	Eine Fall-Kontroll-Studie ergab, dass Bewohner in der Nähe des Waldes und Berufe und Aktivitäten, die mit der Exposition von Staub zusammenhängen, Risikofaktoren für Q-Fieber sind. Die vermutliche Ursache wird - nachdem andere ausgeschlossen werden- im Wildreservoir (Nager/Beuterratten) gesehen.	Matching über Stratifizierung, randomisierte Findung der Kontrollgruppe	Fälle 60 zu 105 Kontrollen	Antikörper, Zusammenhang mit Erdarbeiten vermutet, +
Gerth, 1982	Mikrokap-pilartest	11		Teilnehmer einer Sektion erkrankten an Q-Fieber		Geschlecht, Alter nicht genannt	Antikörper vorhanden, Ursache ungeklärt, aber zeitlicher und geographischer Zusammenhang, ++
Gilsdorf et al., 2008	KBR, ELISA; PCR (Tier)	331 (160)	?	In einer Wohngegend nahe einer Schafweide gibt es mehrere Q-Fieber-Erkrankte. Die Attack-Rate (Sammlung von Infektionen in einer Gruppe, die über eine bestimmte Periode beobachtet wurde. Die Anzahl der exponierten, infizierten Personen wird durch die Gesamtanzahl der exponierten Personen geteilt) nimmt mit der Nähe zur Weide zu.		Methodik und Ergebnisse zu Schafen nicht genannt, Diskussion kurz	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Untersuchungsmethodik unbekannt geographischer Zusammenhang, ++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Graham et al., 1989	KBR, IFT (2x), ? (Tier)	29 (15)	3 (1) Schafe	Universitätsmitarbeiter infizieren sich an ablamdenden Mutterschaf		Zusammenfassung	Antikörper erwähnt, keine Methodik, aber geographischer Zusammenhang, +
Grlic et al., 2007	IFT, ? (Tier)	63 (36)	?	Veterinärstudenten und -dozenten entwickeln eine Q-Fieber-Erkrankung während ihres Aufenthalts bei einem Trainingskurs in einem Schafbetrieb.		Einleitungs-Publikationen, Alter, Geschlecht, IMRAD, Konfidenzintervall, Verständlichkeit, 36 Fälle: 20 Kontrollen	Antikörper bei Schafen am Ende erwähnt, jedoch keine Methodik und keine absoluten Zahlen, -
Hall et al., 1982	KBR (2x), MIT	91 (28)	2	Forschungsanstaltsmitarbeiter infizieren sich über Plazenta mit Coxiellen		Geschlecht, Literaturanhang, IMRAD	Erreger(genom)-/Antigennachweis in der Plazenta eines Schafes, dieses besitzt aber keine Antikörper, ++
Hatchette et al., 2001	IFT, PCR	179 (80)	?	Nach Aborten bei Ziegen und Q-Fieber-Klinik bei deren Besitzern werden durch eine seroepidemiologische Untersuchung die Anzahl, die Natur der Erkrankung und die Risikofaktoren (Beruf Landwirt, Ziegen melken, bei Geburt assistieren etc.) ermittelt.	drop out	Vollständigkeit der Untersuchungen, Alter, Geschlecht, Fälle 80 zu Kontrollen 154	Antikörper, nicht genau geklärt wie Ziegen untersucht wurden, wie viele positiv sind, -
Henning et al., 2009	KBR (2x), Tier: ELISA (2x), PCR, Anzüchtung	7 (5)	1	Infektion nach Arbeiten mit infiziertem Schaf in Forschungsanstalt	Rasse der Schafe genannt	Methodik Mensch-	Erreger(genom)-/Antigennachweis in Plazenta, Ausschluss anderer Ursachen, geographischer Zusammenhang, +++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Henning, 2004	KBR, Tier: ELISA, PCR, Zellkultur	15 (8)	1	Infektion nach Kontakt mit einem infizierten Kalb		nur Präsentation, daher kein Aufbau, Alter, Diskussion, Methodik uvm.	Erreger(genom)-/Antigennachweis über PCR und Zellkultur in obduzierten Kalb, epidemiologischer Zusammenhang +++
Holland et al., 1960	KBR (2x), MIT (Umgebung)	237 (27)		Patient als Ursache, keine andere Ursache ermittelbar		Anzahl, Einleitung, Geschlecht, Alter, Einleitungs-Publikationen nicht genannt, IMRAD	Antikörper, Übertragung vom Menschen vermutet +
Huebner, 1947	KBR (2x), MIT, Isolierung	142 (44)		In einer Forschungsanstalt über Q-Fieber kommt es zu einem Q-Fiebersausbruch bei den Mitarbeitern und Meerschweinchen		Einleitung, Publikationen, Statistik	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis im Urin, geographischer Zusammenhang, ++
Jorm et al., 1990	KBR	461 (87)	?	Risikofaktoren bei einem Ausbruch in einer Schule waren der Kontakt mit universitätseigenen Puten, Eier sammeln und der Besuch einer Ziege am Tag ihrer Lammung.	drop out+, Fälle 87 zu 352 Kontrollen	Alter, Geschlecht, Konfidenzintervall breit	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Karagiannis et al., 2009	IFT (Diff), PCR (Tier)	473 (111)	25 Ziegen positiv, insgesamt 75 Proben mit Umgebungsproben	Nach einem Ausbruch von Q-Fieber werden die Risikofaktoren über eine Fall-Kontroll-Studie ermittelt. Eine Gegend konnte lokalisiert werden. Dort gab es eine Reihe von Aborten bei Ziegen.	Matching, Fälle 35 zu 73 Kontrollen		Antikörper, Antigen, Umgebungsproben, Zusammenhang, +++
Kaufmann et al., 1957	KBR	475 (302)	1868 (20) Schafe und Kühe	Ausbruch von Q-Fieber in einer Anstalt. Anstalts-eigene Kühe sind serologisch positiv und scheiden Coxiellen über die Milch aus.		Einleitung, Publikationen, Statistik, Alter-	Antikörper, Antigen, aber Schafe nicht weiter untersucht, +++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Komiya et al., 2003	PCR, IFT (beides mehrmals)	5 (2)	4 (3) Katzen, 12 (5) Hunde	In einer Kleintierklinik wird bei zwei Pflegern und zwei Hunden über PCR und serologisch der Nachweis auf <i>C. burnetii</i> erbracht. Fünf Monate später sind drei Katzen infiziert.	Prospektiv, Methodik	Statistik-	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang, +++
König, 1999	ELISA, KBR (Tier)	262 (29)	1167 (133)	Ein Vergleich von Landwirten mit fortpflanzungsgestörten Rindern im Betrieb und Personen aus städtischem Gebiet ergibt ein erhöhtes Risiko für die Landwirte. Je höher die Seroprävalenzen (ELISA; KBR) bei den Rindern sind, desto wahrscheinlicher ist der Landwirt serologisch positiv (ELISA) und/oder klinisch krank. Auch die Rohmilchkonsumenten haben mehr Serokonversionen. Die bovinen Reagenten haben signifikant häufiger Vaginalausfluss und Aborte.	29 Fälle zu 96 Kontrollen	Nur Bericht, Publikationen, keine Angaben zum Landwirten, IMRAD, Zusammenfassung, Literaturanhang	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Kopp geb. König, 2000	siehe König	siehe König	1167 (133)	siehe König		Konfidenzintervall, keine Angaben zu Tier/Mensch	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Kosatsky, 1984	KBR	13 (10)	1	Hauskatze im Eingangsbereich als Infektionsquelle in einem Mehrfamilienhaus		Einleitung	Katze wird vier Wochen nach Ausbruch untersucht, geographischer, zeitlicher Zusammenhang und Antikörper, ++
Kruszewska et al., 1996	IFT, ELISA (beides 2x)	12		Sexuelle Übertragung von Schäfern auf deren Frauen vermutet		Alter, Methodenbeschreibung-	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis im Samen bei nur zwei Männern, von denen nur eine Frau serologisch positiv ist, ++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Langley et al., 1988	IFT (2x), ELISA (Tier)	12	1	Infektion einer Pokerspielrunde über eine im Raum der Runde sich befindende gebärende Katze		Zusammenfassung	Antikörper-, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang, Klinik +++
Laughlin et al., 1991	IFT (Mensch 2x)	7	1	Die Leber eines erlegten Hirsches wird an den Haushund verfüttert, der verwirft und infiziert Familienmitglieder		Alter, Geschlecht, IMRAD, Diskussion, Zusammenfassung, Literaturanhang	Antikörper, geographischer Zusammenhang, Ausschluss anderer Expositionen, Isolierung von <i>C. burnetii</i> aus Hunde-Uterus +++
Lyytikäinen, 1997	ELISA	300 (49)	20 (15)	In einem Ort erkranken mehrere Personen an Q-Fieber. Mittels Fragebogen werden zwei Schafherden als Infektionsquelle. Risikofaktoren werden ermittelt		Einleitung, Alter, Geschlecht, Zusammenfassung, Diskussion der Ergebnisse, IMRAD	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Lyytikäinen et al., 1998	siehe Lyytikäinen, 1997	300 (49)	20 (15)	siehe Lyytikäinen 1997			Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Manfredi Selvaggi et al., 1996	KBR (Mensch 2x, vf)	1000 (58)	100 (30)	Über diese Studie wird der Kontakt zu Schafen als Risikofaktor ermittelt	Matching, Fälle 58 zu 111		Antikörper, Risiko durch Ausschluss ermittelt, Zusammenhang, ++
Mann et al., 1986	KBR, MIT	3		Familienmitglieder infizieren sich vermutlich über Schäfer	Studiendesign genannt	IMRAD, Methodik, Diskussion	Antikörper, Kleidung wurde als Überträger ausgeschlossen, +

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Marmion, 1956	KBR, MIT	446 (23)	29 (3) gepoolte Milchproben	Ein Vergleich der Rohmilchkonsumenten und Nicht-Rohmilchkonsumenten ergab ein erhöhtes Risiko für erstere. Ebenso waren bei einer serologischen Untersuchung der Personen am Betrieb viele Seroreagenten und viele mit Pneumonien.		Methodik, Ergebnisse	Antikörper, Herdenmilch untersucht, teilweise schwer nachzuvollziehen, ++
Marmion und Stoker, 1950	KBR, MIT	5	2 Pool-Proben Milch	Infektion über Sektion und Rohmilch (Herde positiv)		Anzahl, Untersuchung Kuh	Antikörper und Erreger(genom)-/Antigennachweis, geographischer Zusammenhang, ++
Marmion et al., 1954	KBR	90 (62)	900 (15)	In einem Gebiet, welches endemisch für Q-Fieber bei Mensch und Schaf gilt, treten wieder Fälle auf. Ein Fallbericht deckt Rohmilchkonsum als vermutliche Infektionsquelle auf		Einleitung, Zusammenfassung, Statistik	Antikörper, Zusammenhang nicht verständlich erklärt, -
Marrie et al., 1986	ELISA, IFT	4	22 (10)	Nach der Jagd auf Schneehasen treten bei den Jägern Q-Fieber-Erkrankungen auf		Einführung, Kontakt unklar	Antikörper, Zusammenhang vermutet, +
Marrie et al., 1988a	IFT (Mensch Diff), KBR (Mensch, 2x), Tier IFT 1x	51	2	Eine Fall-Kontroll-Studie mit Atemwegserkrankten wird konstruiert, um die Risikofaktoren zu ermitteln, welche dazu beitragen, an Q-Fieber zu erkranken. Die stärkste Assoziation war die Exposition mit togeborenen Kätzchen bei dem Vergleich von Kontrollen und Fällen.	Matching, 51 Fälle zu 102 Kontrollen		Antikörper, Isolation Coxiellen, Zusammenhang nicht eindeutig, +++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Marrie et al., 1988b	IFT, KBR (Mensch 2x)	201 (24)	1 (1) Katze, 9 (1) Pferde, 2 (0) Hunde, 8 (1) Rinder	In einer Kleinstadt treten mehrere Fälle von Q-Fieber auf (IFT), worauf die Exposition zu einer gebärenden Katze mittels Fall-Kontroll-Studie ermittelt wurde.		Konfidenzintervall-, Anzahl der Kontrollgruppe unterschiedlich, Kontrollen 40, Fälle 24	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Marrie et al., 1989	IFT, KBR (Mensch), Isolierung	32 (16)	1	Infektion über Kontakt zu einer Person, die mit säugender serologisch-positiver Katzenmutter Kontakt hatte	Statistik, detaillierte Beschreibung der Umgebung		Antikörper bei Mensch und Katze, Kleidung vermutet ++
Mazyad und Hafez, 2007	IFT, PCR	180 (9)	? (20) Schafe, ? (12) Ziegen, ? (4) Kamele	Fall-Kontroll-Studie bei Schafen, Ziegen, Kamelen und deren Haltern sowie anderen Personen.	Matching, Zufallsermittelte Tierpopulationen	Fälle 150 im Vergleich zu 30 Kontrollen	Antikörper und Erreger(genom)-/Antigennachweis verglichen, ++
McGivern et al., 1988	IFT (Mensch 2x, Tier 1x)	1	13	Beim einem Abort können Chlamydien isoliert werden, die Frau hat jedoch Antikörper gegen Chlamydien und Coxiellen		Einleitung, Publikationen, IMRAD, Zusammenfassung	Antikörper, Klinik, aber eher Chlamydien als Ursache, -
Medić et al., 2005	KBR (Mensch 2x, vf, Tier 1x)	110 (14)	180 (20)	Ein Ausbruch von Q-Fieber in einer Kosmetikfabrik wird beschrieben. Eine Schafherde, welche in der Nähe der Fabrik weidete, ist in der KBR positiv. Die Übertragung erfolgte vermutlich aerogen.	14 Fälle im Vergleich mit 33 Kontrollen		Antikörper, Staub nicht untersucht, Zusammenhang, ++
Meiklejohn et al., 1981	KBR, Microagglutination	485 (81)	103 (27) Schafe, 9 (6) Ziegen	In einer Forschungsanstalt für Neugeborenenkunde kommt es zu einem Ausbruch von Q-Fieber. Trächtige Schafe werden als Infektionsquelle ermittelt		Einleitung, Publikationen, Alter, Statistik	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Milazzo et al., 2001	IFT; PCR	12		Frau erkrankt nach Koitus mit Q-Fieberekrankten Mann			Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang +++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Osorio et al., 2003	KBR	2		Mensch-zu-Mensch-Übertragung nach Besuch eines Q-Fiebererkrankten		Publikationen, Diskussion, Zusammenfassung, Methodik	Antikörper, geographischer Zusammenhang, Ausschluss anderer Expositionen aber lange Inkubationszeit, +
Porten et al., 2006	IFT (Mensch), ELISA (Mensch Diff 2x, Tier 1x)	299 (167)	67 (17)	Nach einem Ausbruch von Q-Fieber auf einem Viehmarkt werden Besucher des Marktes über eine Fall-Kontroll-Studie und die Aussteller über eine Kohortenstudie serologisch untersucht und hinsichtlich Risikofaktoren befragt. Die Untersuchung ergibt eine höhere Wahrscheinlichkeit erkrankt zu sein, wenn die Personen am zweiten Tag des Marktes - nachdem ein Schaf lammte - auf dem Markt waren und bei den Ausstellern erkrankten mehr, die sich in der Nähe des Schafstalles befanden.	Randomisierung, Methodik+	Unterschiedliche Angaben drop out, Kontrollgruppengrößen 22:45 und 20:36	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang, +++
Rauch et al., 1987	KBR, IFT, ELISA (Tier)	18	?	Bei einer Forschungsstation mit Schafen erkrankten mehrere, die in Kontakt mit den Schafen standen	Fünf Fälle im Vergleich zu 26 Kontrollen	Anzahl, Methodik, Konfidenzintervall, Diskussion	Antikörper, Methodik unklar, Zusammenhang, ++
Reintjes et al., 2000	KBR (Mensch), IFT (beide), ELISA (Tier)	82 (68)	200 (83)	Ursachenforschung: Die Exposition zu Schafen stellt ein Risiko dar, sowie Kontakt mit deren Kot.		Literatur-, Fälle 68 zu 100 Kontrollen	Antikörper, aerogene Übertragung vermutet, Zusammenhang ++
Robert Koch Institut, 2004	siehe Henning 2004	15 (8)	1	Infektion nach Kontakt mit einem infizierten Kalb, siehe Henning 2004		nur Präsentation, daher kein Aufbau, Alter, Diskussion, Methodik uvm.	Erreger(genom)-/Antigennachweis über und Zellkultur in obduzierten Kalb, epidemiologischer Zusammenhang +++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Santoro et al., 2004	IFT	33	4 (2) Hunde, 828 (255) Schafe	Als Infektionsquelle für Q-Fiebererkrankte werden Wanderschafe angesehen		Statistik, Alter, Geschlecht, Diskussion der Ergebnisse kurz	Antikörper, Taubenpopulation und Luft wurden nicht untersucht, ++
Schaal, 1974	?/Tier MIT	45	772 (254) Schafe	Nach einem Q-Fiebersausbruch werden Verlaufsuntersuchungen bei Wanderschafen durchgeführt. Im Uterus eines geschlachteten Schafes können Coxiellen nachgewiesen werden.		Alter, Einleitung, Statistik	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang nicht eindeutig, ++
Schneider, 1993	KBR, ? (Tier)	4	?	Q-Fieber-Ausbruch in einer Tierklinik. Ermittlung von Schafen als Ursache.		Methode Schafe	Antikörper, nicht beschrieben, geographischer Zusammenhang, ++
Schuil et al., 1985	IFT (Mensch, Diff, 2x), KBR (Mensch 2x, Tier 1x)	1	14 (3)	Fallbericht über einen Landwirt mit optischer Neuritis infolge einer Q-Fieber-Erkrankung. Als Ursache werden Kühe ermittelt.		Klinik im Vordergrund	Antikörper von Kühen aus dem Betrieb, aus denen der Landwirt seine Kälber bezieht, wenig stichhaltig, +

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Sienko et al., 1988	Immunadhärenztest, KBR (Tier)	140 (86)	123 (49)	Untersuchung von Ziegenbesitzern und einer Referenzpopulation, um die Prävalenz von Antikörpern von <i>Coxiella burnetii</i> zu ermitteln. Unter den Ziegenbesitzern waren dreimal so viele serologisch positive wie unter der Referenzpopulation. Risikofaktoren bei den Besitzern waren das Melken und Kontakt mit Staub aus den Betrieben.	Prospektiv	86 Fälle zu 47 Kontrollen	Antikörper, Zusammenhang, ++
Simmert, 1998	IFT (Mensch Diff), KBR, Capture ELISA (Tier)	13 (12)	15 (4)	Nach Aborten in einer Damwildherde werden die Kontaktpersonen untersucht. Zwölf Personen haben Antikörper, zwei sind an Q-Fieber erkrankt.		Einleitung, auf Vaginaltupferproben wird nicht eingegangen	Antikörper, Zusammenhang, ++
Simor et al., 1984	KBR	504 (61)	1 (0) Ratte, 3 (0) Hunde, 1 (0) Katze, 1 (0) Maus, 4 (0) Schweine, 37 (34) Schafe, 4 (1) Rhesus-Affe	Ursachenforschung in einer Forschungsanstalt: Quelle der Infektion sind die anstaltseigenen Schafe	Umgebungsbeschreibung, Fälle 61 zu 193 Kontrollen		Antikörper, Zusammenhang, ++
Simrock, 1949	KBR, Tierversuch	40		Mensch zu Mensch-Übertragung in einer medizinischen Fakultät		Methodik, IMRAD, Einleitung, Zusammenfassung, Literatur	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang, aber unklar, ++

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Spicer et al., 1977	KBR, ? (Tier)	961 (895)	199 (115) Schafe, 102 (45) Ziegen	Bei im Ausland stationierten Soldaten treten teilweise Q-Fieber-Pneumonien auf. Epidemiologische Untersuchungen ergaben eine Aborhäuftung in den umliegenden Schaf- und Ziegenherden.		Einleitung, Alter, Konfidenzintervall	Antikörper, Erreger/genom)/Antigennachweis (Methodik nicht beschrieben), geographischer Zusammenhang, ++
Stein und Raoult, 1999	IFT; PCR (Tier)	20 (5)	2 (2) Tauben, 20 (6) Zecken	In einer Familie trat Q-Fieber auf (IFT, Serokonversion) und nach der epidemiologischen Untersuchung lies sich Taubenkot als Ursache feststellen. In dem Kot konnte mittels PCR Coxiella burnetii nachgewiesen werden, nicht aber über Serologie (IFT, Mäuseversuch) der Tauben. Die fünf Patienten werden mit 15 randomisiert, Personen (gematched) und in Bezug auf die Epidemiologie verglichen: Der Kontakt mit Tauben ist ein signifikanter Risikofaktor.	Matching, Randomisierung, 5 Fälle zu 15 Kontrollen		Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Zusammenhang, +++
Sting et al., 2002	siehe König	262 (29)	1167 (133)	siehe König		Angaben zu Landwirten fehlen, Anzahl teilweise nicht nachzuvollziehen	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Stoker, 1957	KBR, Isolierung?	68 (24)		Nach einem Wasserrohrbruch in einer Forschungsanstalt erkranken Personen, die Kontakt mit infizierten Abwasser hatten		Einleitung, Diskussion, Methodik, Zusammenfassung	Antikörper, Erreger(genom)-/Antigennachweis, Untersuchungsmethode unklar, +

Autor	Untersuchungsmethode	Studienpopulation Mensch (Anteil Positiver)	Studienpopulation Tier (Anteil Positiver)	Studienaussage	Positive Merkmale Studie	Negative Merkmale Studie	Aussagekraft
Trüb, 1960	KBR	515	?	Es wird eine Q-Fieberepidemie analysiert. Ausgangspunkt für die Erkrankungen ist eine Viehausstellung. Kleidungsstücke der Aussteller werden als Vektoren ermittelt.		Anzahl, Statistik, Kleidung wurde nicht untersucht	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++
Varga, 1997	erst KBR dann ELISA, ? (Tier)	113 (95)	?	Als Ursache von Q-Fiebererkrankten werden Ziegen mit Aborten ermittelt. Die Übertragung wird über Kleidung vermutet.		Methodik Ziegen, Statistik-	Antikörper, Kleidung nicht untersucht, geographischer Zusammenhang, ++
Webster et al., 2009	ELISA (Diff), IFT (Diff), PCR (Milch)	1	46 (23)	Infektion eines Schäfers über abortierendes Schaf vermutet	Methodik		Antikörper, Zusammenhang vermutet, ++
Zamea et al., 1958	KBR, MIT (Fliege)	7	24 (5)	Auf einer Hengststation entwickeln einige Personen Q-Fieber. Bei Pferden gefundene Pferdelausfliegen im MIT positiv.		Einleitung Publikationen, Anzahl, Alter, Methodik, Diskussion, Literatur, IMRAD, Zusammenfassung, Konfidenzintervall	Antikörper, geographischer Zusammenhang, ++

Legende: ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay, MIT: Meerschweincheninokulationstest, KBR: Komplementbindungsreaktion, IFT: Immunofluoreszenztest, Diff: Differenzierte Betrachtung eines Tests, d.h. auf unterschiedliche Immunoglobuline durchgeführt, vf: Vierfachanstieg eines Titers als beweisend,
Die in Klammern stehenden Zahlen sind die anteilig positiven Personen oder Tiere, welche durch die Untersuchung in der Population ermittelt wurden.
Bei den positiven oder negativen Merkmalen der Studien wurden nur die relevantesten Merkmale genannt.

Tabelle 21: Bewertung der einzelnen Fallberichte und/oder –serien (Publikation 1-16 und 17-31, siehe Tabelle 8, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)

Publikation/ Bewertungs- kriterium	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
B1	na	a	a	na	na	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a
B2	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	na	a	a
B3	a	a	a	a	a	a	na	a	a	na	na	a	na	a	a	a
B4	na	na	a	na	na	a	na	na	a	na	a	na	na	na	na	a
B5	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a
B6	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
B7	a	a	a	na	na	a	na	a	a	na	a	a	a	a	a	a
B8	0	0	0	0	0	a	0	0	a	0	0	a	0	0	0	0
B9	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	na	na	na	a	na	a
B10	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	na	na	na	a	na	a
B11	a	na	na	na	na	a	na									
B12	a	na	na	na	a	na	na	a	a	na	na	a	a	na	na	a
B13	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a
B14	a	a	a	a	a	0	0	a	a	a	a	a	0	a	a	a
B15	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a
B16	a	na	a	a	a	a	na	a	na	a	na	na	na	a	a	a
B17	a	na	a	a	na	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a
B18	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a
B19	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B21	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
B22	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B23	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B24	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B25	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B26	na															
B27	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B28	na	a	na	na	na	na	a	a	a	na	a	a	na	a	a	a
B29	a	na	a	na	a	na	a	a	na	a	na	a	a	a	a	na
B30	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a
B31	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a
B32	na	na	na	na	na	a	na	a	a	na	na	a	na	a	a	a
B33	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B34	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a						

Fortsetzung Tabelle 21

Publikation/ Bewertungs- kriterium	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	na
B1	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	na	a	6
B2	a	a	a	na	a	na	a	a	na	a	a	na	na	na	a	8
B3	na	a	a	na	a	na	a	na	na	a	a	a	na	a	a	10
B4	na	a	na	na	na	a	na	na	na	na	na	a	na	na	a	22
B5	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B6	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	0
B7	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	6
B8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
B9	na	na	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	na	na	a	12
B10	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	na	na	a	10
B11	na	na	na	na	na	a	na	a	na	a	na	na	na	na	a	25
B12	na	na	na	a	a	a	a	na	na	a	a	a	na	na	a	16
B13	a	na	na	a	a	a	a	na	na	a	a	a	na	na	a	7
B14	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	0	a	a	1
B15	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	4
B16	na	na	na	a	a	na	a	na	na	na	a	na	na	na	a	16
B17	a	a	a	a	a	na	a	na	na	a	a	a	na	na	a	9
B18	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	1
B19	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B21	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	x
B22	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B23	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B24	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B25	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B26	na	na	na	na	a	na	30									
B27	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B28	na	na	a	a	a	na	a	a	na	na	a	a	na	na	a	14
B29	na	a	a	a	a	na	a	na	na	a	a	a	a	a	a	10
B30	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B31	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	4
B32	na	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	11
B33	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B34	a	na	a	a	a	na	a	na	a	na	na	a	a	a	na	14

Legende: a: Bewertungskriterium erfüllt, na: Bewertungskriterium nicht erfüllt, 0: für diese Studie nicht relevant

Tabelle 22: Bewertung der einzelnen Fall-Kontroll-Studien 1-21 (siehe Tabelle 9, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)

Publikation/ Bewertungs- kriterium	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	na
B1	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	a	a	na	3
B2	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	1
B3	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B4	na	a	a	na	a	a	a	na	a	na	a	a	na	na	a	na	a	a	na	a	na	9
B5	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	1
B6	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	0
B7	a	a	na	a	a	a	na	na	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	na	5
B8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	a	0	0	0	0	0	1
B9	a	a	na	a	na	a	na	na	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	na	6
B10	a	a	na	a	na	a	na	na	a	a	a	na	na	a	a	a	a	a	a	a	na	7
B11	na	a	na	na	na	na	20															
B12	a	a	na	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	na	a	a	a	na	a	4
B13	a	a	a	a	a	a	na	na	a	na	a	a	a	a	a	a	na	na	na	a	na	7
B14	0	a	a	0	0	a	a	a	0	a	a	a	a	a	na	a	0	a	a	a	a	1
B15	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	a	a	a	na	na	a	a	a	na	5
B16	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	2
B17	a	a	na	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	3
B18	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	1
B19	na	a	na	na	na	a	na	na	a	na	a	na	a	a	na	na	na	na	na	a	na	14
B20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B21	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	x
B22	na	a	na	na	na	a	na	a	na	a	na	na	a	na	16							
B23	na	x																				
B24	na	na	na	na	a	a	na	na	a	na	a	na	na	a	na	a	na	na	a	a	na	13
B25	a	a	a	a	a	a	na	na	a	a	a	a	na	a	a	a	na	na	a	a	na	6
B26	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	na	a	a	3
B27	na	a	na	a	a	a	na	na	a	na	a	a	na	a	a	na	a	na	na	na	na	11
B28	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B29	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B30	a	a	na	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B31	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	1
B32	a	a	na	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B33	a	a	na	a	na	a	na	na	a	na	a	a	na	14								
B34	a	na	na	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	na	a	na	a	a	a	a	a	5

Legende: a: Bewertungskriterium erfüllt, na: Bewertungskriterium nicht erfüllt, 0: für diese Studie nicht relevant

Tabelle 23: Bewertung der einzelnen Kohortenstudien (siehe Tabelle 10, 4.2) mit dem erarbeiteten Bewertungsschema (siehe 4.6)

Publikation/ Bewertungs- kriterium	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	na
B1	a	na	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B2	a	na	a	a	a	a	a	a	na	na	a	na	a	a	na	a	na	na	na	a	na	9
B3	a	na	a	na	a	a	a	a	na	na	a	na	a	a	na	a	a	a	na	a	na	8
B4	na	a	na	a	na	a	na	18														
B5	a	a	na	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	3
B6	a	na	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	2
B7	na	na	na	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	5
B8	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	na	0	0	0	0	0	na	0	0	0	0	3
B9	na	na	na	a	a	a	a	a	a	na	a	a	na	13								
B10	na	na	na	a	a	a	a	a	a	na	a	na	na	na	na	na	a	a	a	a	na	10
B11	na	na	na	a	na	20																
B12	a	na	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	na	a	a	na	a	na	6
B13	a	na	a	na	na	a	a	a	a	na	a	na	a	na	a	a	na	a	na	a	na	9
B14	a	a	a	0	a	a	a	a	a	a	0	a	a	a	0	a	a	a	a	a	a	x
B15	a	na	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	na	a	a	a	a	na	a	4
B16	a	na	na	na	a	a	a	na	na	a	na	a	a	na	na	a	a	a	na	a	na	10
B17	a	na	a	a	na	a	a	a	na	a	a	na	a	na	na	na	na	a	a	a	na	9
B18	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	1
B19	na	na	a	na	20																	
B20	a	0	a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
B21	0	a	0	a	a	a	a	a	a	a	0	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	19
B22	a	na	20																			
B23	na	21																				
B24	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B25	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
B26	na	na	na	a	na	a	a	a	na	na	na	a	a	a	a	na	na	a	na	na	na	12
B27	na	na	na	a	na	na	na	a	na	na	na	a	a	na	a	na	na	na	na	na	na	16
B28	a	na	a	a	na	a	a	a	na	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	na	na	6
B29	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	a	na	a	a	a	a	na	5
B30	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	na	a	2
B31	na	na	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	4
B32	a	na	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	na	3
B33	a	a	a	a	na	a	a	a	a	a	a	a	a	na	a	na	na	a	a	a	a	4
B34	a	a	a	na	na	a	a	na	a	a	a	na	na	na	a	na	a	a	a	na	a	8

Legende: a: Bewertungskriterium erfüllt, na: Bewertungskriterium nicht erfüllt, 0: für diese Studie nicht relevant

Tabelle 24: Liste der ermittelten Publikationen zu „evidence based veterinary medicine“ in Pubmed (Literaturübersicht 2.2.6)

1. Vet Rec. 2010 Oct 30;167(18):716.
Views sought on evidence-based veterinary medicine.
Brennan M, Dean R.
2. Berl Münch Tierarztl Wochenschr. 2010 Sep-Oct;123(9-10):377-84.
Evidence-based complementary and alternative veterinary medicine--a contradiction in terms? Arlt S, Heuwieser W.
3. Prev Vet Med. 2010 Dec 1;97(3-4):157-64. Epub 2010 Oct 14.
Epidemiological research and evidence based medicine: How do they fit and for whom. Slater MR.
4. J Feline Med Surg. 2010 Jul;12(7):561-8.
Clinical effectiveness: what does it mean for practitioners - and cats? Viner B.
5. Tijdschr Diergeneeskd. 2009 Sep 1;134(17):724-5. [Evidence based veterinary medicine, the translational reality to the individual patient].
van der Woude J.
6. J Vet Med Educ. 2009 Summer;36(2):186-95.
Practicing the skills of evidence-based veterinary medicine through case-based pharmacology rounds.
Fajt VR, Brown D, Scott MM.
7. Reprod Domest Anim. 2010 Dec;45(6):1052-8. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01492.x. Evidence-based medicine in canine reproduction: quality of current available literature.
Arlt S, Dicty V, Heuwieser W.
8. Vet Clin North Am Equine Pract. 2007 Aug;23(2):215-27.
Evidence-based respiratory medicine in horses.
Williamson KK, Davis MS.
9. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007 May;37(3):499-520.
Clinical reasoning and decision analysis.
Cockcroft PD.
10. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007 May;37(3):477-86.
Statistics and evidence-based veterinary medicine: answers to 21 common statistical questions that arise from reading scientific manuscripts.
Evans RB, O'Connor A.
11. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007 May;37(3):419-31.
Refining the clinical question: the first step in evidence-based veterinary

medicine.
Robertson SR.

12. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007 May;37(3):409-17.
Evidence-based veterinary medicine: evolution, revolution, or repackaging of veterinary practice?
Schmidt PL.

13. J Vet Med Educ. 2006 Fall;33(3):474-8.
Learning evidence-based veterinary medicine through development of a critically appraised topic.
Hardin LE, Robertson S.

14. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2006 Sep;36(5):943-59, v.
Evidence-based decision making in small animal therapeutics.
Kochevar DT, Fajt V.

15. Theriogenology. 2006 Aug;66(3):534-42. Epub 2006 May 23.
Critical evaluation of scientific articles and other sources of information: an introduction to evidence-based veterinary medicine.
Kastelic JP.

16. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2006 Mar;22(1):21-33.
Epidemiology: a foundation for dairy production medicine.
Kelton DF.

17. Dtsch Tierärztl Wochenschr. 2005 Apr;112(4):146-8.
[Evidence based veterinary medicine].
Arlt S, Heuwieser W.

18. Aust Vet J. 2003 Jul;81(7):412-5.
Evidence-based veterinary medicine: what it is, what it isn't and how to do it.
Doig GS.

19. Vet Res Commun. 2004 Jan;28(1):55-80.
Natural remedies and nutraceuticals used in ethnoveterinary practices in inland southern Italy.
Pieroni A, Howard P, Volpato G, Santoro RF

20. J Med Libr Assoc. 2003 Oct;91(4):484-9.
Research methodology search filters: are they effective for locating research for evidence-based veterinary medicine in PubMed?
Murphy SA.

21. J Med Libr Assoc. 2002 Oct;90(4):406-10.
Applying methodological search filters to CAB abstracts to identify research for evidence-based veterinary medicine.
Murphy SA.

22. J Vet Intern Med. 2000 Mar-Apr;14(2):118-9.

Towards evidence-based veterinary medicine.
Keene BW.

Tabelle 25: Errechnung von Recall und Precision (siehe 3.1, 5.2)

Dokumente	Gefunden	Nicht gefunden
Relevant	a	b
Nicht relevant	c	d

Precision: $a/a+c$, Recall: $a/a+b$

Recall: Fähigkeit, relevante Dokumente zu selektieren

Precision: Genauigkeit, unerwünschte Dokumente herauszufinden

Bezogen auf die ermittelte Literatur:

Dokumente	Gefunden	Nicht gefunden
Relevant	52	21
Nicht relevant	479	?

Precision: $52/52+479=0,10$

Recall: $52/52+21=0,71$

Literaturverzeichnis

- Abelin, T.; Bruppacher, R. (1983): Tierkontakte, Rohmilchkonsum und seropositive Befunde für Q-Fieber. In: *Medecine Militaire* (1), S. 15–18
- Abinanti, F. R.; Welsh, H. H.; Winn, J. F.; Lennette, E. H. (1955): Q fever studies. XIX. Presence and epidemiologic significance of *Coxiella burnetii* in sheep wool. In: *Am J Hyg* 61 (3), S. 362–370
- Adams, Jerry M.; Cory, Suzanne (2002): Apoptosomes: engines for caspase activation. In: *Curr. Opin. Cell Biol.* 14 (6), S. 715–720
- Aguilera, Milton; Salinas, Romina; Rosales, Eliana; Carminati, Sergio; Colombo, Maria I.; Berón, Walter (2009): Actin dynamics and Rho GTPases regulate the size and formation of parasitophorous vacuoles containing *Coxiella burnetii*. In: *Infect. Immun.* 77 (10), S. 4609–4620. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.00301-09
- Alexander, C.; Rietschel, E. T. (2001): Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. In: *J. Endotoxin Res.* 7 (3), S. 167–202
- Amano, K.; Williams, J. C.; Missler, S. R.; Reinhold, V. N. (1987): Structure and biological relationships of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharides. In: *J. Biol. Chem.* 262 (10), S. 4740–4747
- Andersson, S. G.; Kurland, C. G. (1998): Reductive evolution of resident genomes. In: *Trends Microbiol.* 6 (7), S. 263–268
- Andoh, Masako; Zhang, Guoquan; Russell-Lodrigue, Kasi E.; Shive, Heather R.; Weeks, Brad R.; Samuel, James E. (2007): T cells are essential for bacterial clearance, and gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and B cells are crucial for disease development in *Coxiella burnetii* infection in mice. In: *Infect. Immun.* 75 (7), S. 3245–3255. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.01767-06
- Antes, G. (1998a): Evidence-based Medicine. In: *Internist (Berl)* (39 (9)), S. 899–908
- Antes, G. (1998b): Wie erhalte ich Antworten auf meine Fragen? In: *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag.* Hg. v. M. Antes G. Perleth. München: MMV Medizin-Verl. (MMW-Taschenbuch, S.19-26). Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht008882843.pdf>
- Antes, G.; Bassler, D. (2000): [Evidence-based medicine, dissemination of research information and the role of the medical journal]. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 125 (38), S. 1119–1121. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-2000-7574
- Arlt, S. (2001): Tipps zum Lesen veterinärmedizinischer Fachartikel. Eigene Kopie
- Arlt, S. (2002): Entwicklung eines innovativen Konzeptes für die zeitnahe Bereitstellung und Bewertung von Literatur dargestellt am Beispiel alternativer Therapiemethoden für das internetbasierte Informationssystem "OekoVet.de". Dissertation. Freie Universität Berlin, Berlin. Tierklinik für Fortpflanzung Arbeitsgruppe VetMedia
- Arlt, S.; Heuwieser, W. (2005): Evidenz-Basierte Veterinärmedizin. In: *DTW. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 112 (4), S. 146–148
- Arlt, S.; Dicy, V.; Heuwieser, W. (2011): Questionnaire for systematic assessment of the quality of a publication. Clinic for Reproduction, Section of Production Medicine and Quality Management (Stand 11.01.2011). Online verfügbar unter

http://www.vetmed.fu-berlin.de/einrichtungen/kliniken/we19/forschung/schwerpunkte/Questionnaire_assessing_the_literature.pdf?1294734893

- Arlt, S.; Drillich, M.; Kluth, J.; Heuwieser, W. (2005): Mit kritischem Blick. In: *Praktischer Tierarzt* (86 (3)), S. 206–207
- Arricau-Bouvery, Nathalie; Souriau, Armel; Lechopier, Patrick; Rodolakis, Annie (2003): Excretion of *Coxiella burnetii* during an experimental infection of pregnant goats with an abortive goat strain CbC1. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990, S. 524–526
- Astobiza, I.; Barral, M.; Ruiz-Fons, F.; Barandika, J. F.; Gerrikagoitia, X.; Hurtado, A.; García-Pérez, A. L. (2011): Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area. In: *Vet. Microbiol.* 147 (1-2), S. 190–194. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.vetmic.2010.05.046
- Baca, O. G.; Roman, M. J.; Glew, R. H.; Christner, R. F.; Buhler, J. E.; Aragon, A. S. (1993): Acid phosphatase activity in *Coxiella burnetii*: a possible virulence factor. In: *Infect. Immun.* 61 (10), S. 4232–4239
- Bartholomeyczik, Sabine; Käppeli, Silvia (2008): Lexikon der Pflegeforschung. Begriffe aus Forschung und Theorie. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3072755&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Batrukova, M. A.; Betin, V. L.; Rubtsov, A. M.; Lopina, O. D. (2000): Ankyrin: structure, properties, and functions. In: *Biochemistry Mosc.* 65 (4), S. 395–408
- Bayerisches Landesamt für Umwelt (2012): Was versteht man unter Gefahren? - Definitionen. Online verfügbar unter www.lfu.bayern.de/geologie/massenbewegungen/definition-gefahren/index.htm, zuletzt aktualisiert am 19.10.2012
- Beare, Paul A.; Samuel, James E.; Howe, Dale; Virtaneva, Kimmo; Porcella, Stephen F.; Heinzen, Robert A. (2006): Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons. In: *J. Bacteriol.* 188 (7), S. 2309–2324. Online verfügbar unter doi:10.1128/JB.188.7.2309-2324.2006
- Beck, M. D.; Bell, J. A. (1949): Q fever studies in Southern California; an epidemiological study of 300 cases. In: *Public Health Rep* 64 (2), S. 41–56
- Begg, C.; Cho, M.; Eastwood, S.; Horton, R.; Moher, D.; Olkin, I. et al. (1996a): Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. In: *JAMA* 276 (8), S. 637–639
- Begg, C.; Cho, M.; Eastwood, S.; Horton, R.; Moher, D.; Olkin, I. et al. (1996b): Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. In: *JAMA* 276 (8), S. 637–639
- Bektemirov, T. A. (1957): A Study of an Epidemic Focus of Q Fever in the Crimea. In: *Tropical Diseases Bulletin* (54), S. 553–554
- Bell, J. A.; Beck, M. D.; Huebner, R. J. (1950): Epidemiologic studies of Q fever in southern California. In: *J Am Med Assoc* 142 (12), S. 868–872
- Benenson, A. S.; Tigertt, W. D. (1956): Studies on Q fever in man. In: *Trans. Assoc. Am. Physicians* 69, S. 98–104

- Benoit, Marie; Ghigo, Eric; Capo, Christian; Raoult, Didier; Mege, Jean-Louis (2008): The uptake of apoptotic cells drives *Coxiella burnetii* replication and macrophage polarization: a model for Q fever endocarditis. In: *PLoS Pathog.* 4 (5), S. e1000066. Online verfügbar unter doi:10.1371/journal.ppat.1000066
- Benson, W. W.; Brock, D. W.; Mather, J. (1963): Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a q fever infected herd. In: *Public Health Rep* 78, S. 707–710
- Berlin, J. A.; Rennie, D. (1999): Measuring the Quality of Tirals. In: *J. Am. Med. Assoc.* (282), S. 1083–1085
- Berri, M.; Rousset, E.; Hechard, C.; Champion, J. L.; Dufour, P.; Russo, P.; Rodolakis, A. (2005): Progression of Q fever and *Coxiella burnetii* shedding in milk after an outbreak of enzootic abortion in a goat herd. In: *Vet. Rec.* 156 (17), S. 548–549
- Bleuer, J. P.; Schoep-Chevalley, M.; Grossenbacher, F.; Walstra, K. M. (2007): Einleitung 2. Teil Bias. Hg. v. Bundesamt für Gesundheit Evidence-based Public Health. Online verfügbar unter http://www.henet.ch/ebph/09_bias/bias_091.php
- Bleuer, J. P.; Schoep-Chevalley, M.; Grossenbacher, F.; Walstra, K. M. (2009): Checkliste Critical Appraisal. Online verfügbar unter http://www.henet.ch/ebph/12_appraisal/appraisal_122.php, zuletzt aktualisiert am aufgerufen am 21.06.2009
- Bonnett, B. (1998): Evidence-based medicine: Critical evaluation of new and existing therapies. In: *Complementary and Alternative Veterinary Medicine*. Hrsg: Schoen, A.M.; Wynn, S.G. St. Louis: Mosby Inc. (S. 15-20)
- Boschini, A.; Di Perri, G.; Legnani, D.; Fabbri, P.; Ballarini, P.; Zucconi, R. et al. (1999): Consecutive epidemics of Q fever in a residential facility for drug abusers: impact on persons with human immunodeficiency virus infection. In: *Clin. Infect. Dis.* 28 (4), S. 866–872. Online verfügbar unter doi:10.1086/515192
- Braitman, L. E. (1991): Confidence intervals assess both clinical significance and statistical significance. In: *Ann. Intern. Med.* 114 (6), S. 515–517
- Brennan, Robert E.; Russell, Kasi; Zhang, Guoquan; Samuel, James E. (2004): Both inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase contribute to the control of virulent phase I *Coxiella burnetii* infections. In: *Infect. Immun.* 72 (11), S. 6666–6675. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.72.11.6666-6675.2004
- Briggs, Heather L.; Pul, Nicolein; Seshadri, Rekha; Wilson, Mary J.; Tersteeg, Claudia; Russell-Lodrigue, Kasi E. et al. (2008): Limited role for iron regulation in *Coxiella burnetii* pathogenesis. In: *Infect. Immun.* 76 (5), S. 2189–2201. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.01609-07
- Brouqui, P.; Dupont, H. T.; Drancourt, M.; Berland, Y.; Etienne, J.; Leport, C. et al. (1993): Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. In: *Arch. Intern. Med.* 153 (5), S. 642–648
- Brown, G. L.; Colwell, D. C.; Hooper, W. L. (1968): An outbreak of Q fever in Staffordshire. In: *J Hyg (Lond)* 66 (4), S. 649–655
- Brumell, John H.; Scidmore, Marci A. (2007): Manipulation of rab GTPase function by intracellular bacterial pathogens. In: *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 71 (4), S. 636–652. Online verfügbar unter doi:10.1128/MMBR.00023-07

- Bruschke, C. (2011): Follow-up report No.: 3. Hg. v. Office International des Epizooties. Online verfügbar unter http://web.oie.int/wahis/reports/en_fup_0000010269_20110401_171812.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.04.2011, zuletzt geprüft am aufgerufen am 21.05.2011
- Bucher, H. C.; Egger, M.; Schmidt, J. G.; Antes, G.; Lengeler, Ch (1997): Evidence Based Medicine: Ein Ansatz zu einer rationaleren Medizin. Schweizerische Ärztezeitung, Band 77, Heft 41 vom 9.10.96, S.1660-1667. Hg. v. www.admin@hanshuber.com. Schweizerische Rundschau für Medizin, zuletzt aktualisiert am 30.06.1997
- Buckley, B. (1980): Q fever epidemic in Victorian general practice. In: *Med. J. Aust.* 1 (12), S. 593–595
- Buhariwalla, F.; Cann, B.; Marrie, T. J. (1996): A dog-related outbreak of Q fever. In: *Clin. Infect. Dis.* 23 (4), S. 753–755
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2010): Q-Fieber: Übertragung von *Coxiella burnetii* durch den Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft unwahrscheinlich. Stellungnahme Nr. 018/2010 des BfR vom 15. März 2010. Internet. Online verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/cm/208/q_fieber_uebertragung_von_coxiella_burnetii_durch_den_verzehr_von_lebensmitteln_tierischer_herkunft_unwahrscheinlich.pdf
- Burls, A. (2009): What is critical appraisal? What is...? series. Online verfügbar unter <http://www.whatisseries.co.uk/whatis/default.asp>
- Burnet, F.M. Freeman M.: Experimental studies on the virus of “Q” fever. In: *Med J. Aust* 1937 (2), S. 299
- Burton, P. R.; Kordová, N.; Paretsky, D. (1971): Electron microscopic studies of the rickettsia *Coxiella burnetii*: entry, lysosomal response, and fate of rickettsial DNA in L-cells. In: *Can. J. Microbiol.* 17 (2), S. 143–150
- Capo, C.; Lindberg, F. P.; Meconi, S.; Zaffran, Y.; Tardei, G.; Brown, E. J. et al. (1999): Subversion of monocyte functions by *coxiella burnetii*: impairment of the cross-talk between $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin and CR3. In: *J. Immunol.* 163 (11), S. 6078–6085
- Capo, Christian; Moynault, Alix; Collette, Yves; Olive, Daniel; Brown, Eric J.; Raoult, Didier; Mege, Jean-Louis (2003): *Coxiella burnetii* avoids macrophage phagocytosis by interfering with spatial distribution of complement receptor 3. In: *J. Immunol.* 170 (8), S. 4217–4225
- Cardarelli, R.; Seater, M. M. (2007): Evidence-Based Medicine, Part 4. An Introduction to Critical Appraisal of Articles on Harm. In: *JAOA- special communication* 107 (8), S. 310–314
- Cardwell, J. M. (2008): An overview of study design. In: *Journal of Small Animal Practice* (49), S. 217–218
- Carrieri, M. P.; Tissot-Dupont, H.; Rey, D.; Brousse, P.; Renard, H.; Obadia, Y.; Raoult, D. (2002): Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21 (1), S. 17–21
- Castillo, Leticia; Fernández-Llario, Pedro; Carranza Almansa, Juan; Bermejo, Félix; Hermoso Mendoza, Javier de (2010): First seropositive cases of *Coxiella burnetii* in red deer populations in the southwest Iberian peninsula. In: *J. Zoo Wildl. Med.* 41 (3), S. 468–473

- CDC (2002): From the Centers for Disease Control and Prevention. Q fever-- California, Georgia, Pennsylvania, and Tennessee, 2000-2001. In: *JAMA* 288 (19), S. 2398–2400
- Cerf, O.; Condron, R. (2006): *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? In: *Epidemiol. Infect.* 134 (5), S. 946–951. Online verfügbar unter doi:10.1017/S0950268806005978
- Chalmers, T. C.; Smith, H.; Blackburn, B.; Silverman, B.; Schroeder, B.; Reitman, D.; Ambroz, A. (1981): A method for assessing the quality of a randomized control trial. In: *Control Clin Trials* 2 (1), S. 31–49
- Christie, Peter J.; Atmakuri, Krishnamohan; Krishnamoorthy, Vidhya; Jakubowski, Simon; Cascales, Eric (2005): Biogenesis, Architecture, and Function of Bacterial Type IV Secretion Systems. In: *Annu. Rev. Microbiol.*, 2005 (59), S. 451–485
- Clark, W. H.; Lennette, E. H.; Romer, M. S. (1951): Q fever in California. IX. An outbreak aboard a ship transporting goats. In: *Am J Hyg* 54 (1), S. 35–43
- Cockcroft, Peter D.; Holmes, Mark A. (2003): Handbook of evidence-based veterinary medicine. Oxford: Blackwell-Publ. Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/bowker/toc/9781405108904.pdf>
- Coleman, Sherry A.; Fischer, Elizabeth R.; Cockrell, Diane C.; Voth, Daniel E.; Howe, Dale; Mead, David J. et al. (2007): Proteome and antigen profiling of *Coxiella burnetii* developmental forms. In: *Infect. Immun.* 75 (1), S. 290–298. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.00883-06
- Coleman, Sherry A.; Fischer, Elizabeth R.; Howe, Dale; Mead, David J.; Heinzen, Robert A. (2004): Temporal analysis of *Coxiella burnetii* morphological differentiation. In: *J. Bacteriol.* 186 (21), S. 7344–7352. Online verfügbar unter doi:10.1128/JB.186.21.7344-7352.2004
- Corvera, E.; Mouritsen, O. G.; Singer, M. A.; Zuckermann, M. J. (1992): The permeability and the effect of acyl-chain length for phospholipid bilayers containing cholesterol: theory and experiment. In: *Biochim. Biophys. Acta* 1107 (2), S. 261–270
- Cory, Suzanne; Adams, Jerry M. (2002): The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. In: *Nat. Rev. Cancer* 2 (9), S. 647–656. Online verfügbar unter doi:10.1038/nrc883
- Cox, H.: A filter-passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments. In: *Public Health Rep* 1938 (53), S. 2270
- Daniels, Craig E.; Montori, Victor M.; Dupras, Denise M. (2002): Effect of publication bias on retrieval bias. In: *Acad Med* 77 (3), S. 266
- DeLay, P. D.; Lennette, E. H.; Deome, K. B. (1950): Q fever in California; recovery of *Coxiella burnetii* from naturally-infected air-borne dust. In: *J. Immunol.* 65 (2), S. 211–220
- Dellacasagrande, J.; Capo, C.; Raoult, D.; Mege, J. L. (1999): IFN-gamma-mediated control of *Coxiella burnetii* survival in monocytes: the role of cell apoptosis and TNF. In: *J. Immunol.* 162 (4), S. 2259–2265

- Dellacasagrande, J.; Ghigo, E.; Capo, C.; Raoult, D.; Mege, J. L. (2000a): Coxiella burnetii survives in monocytes from patients with Q fever endocarditis: involvement of tumor necrosis factor. In: *Infect. Immun.* 68 (1), S. 160–164
- Dellacasagrande, J.; Ghigo, E.; Hammami, S. M.; Toman, R.; Raoult, D.; Capo, C.; Mege, J. L. (2000b): alpha(v)beta(3) integrin and bacterial lipopolysaccharide are involved in Coxiella burnetii-stimulated production of tumor necrosis factor by human monocytes. In: *Infect. Immun.* 68 (10), S. 5673–5678
- Dellacasagrande, Jérôme; Ghigo, Eric; Raoult, Didier; Capo, Christian; Mege, Jean-Louis (2002): IFN-gamma-induced apoptosis and microbicidal activity in monocytes harboring the intracellular bacterium Coxiella burnetii require membrane TNF and homotypic cell adherence. In: *J. Immunol.* 169 (11), S. 6309–6315
- Delves, Peter J.; Roitt, Ivan Maurice (2008): Roitt's essential immunology. Chapter 15 Hypersensitivity. 11. ed., 3. [Reprint]. Malden, Mass.: Blackwell Science (S. 347). Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht014685641.pdf>
- Denison, Amy M.; Massung, Robert F.; Thompson, Herbert A. (2007): Analysis of the O-antigen biosynthesis regions of phase II isolates of Coxiella burnetii. In: *FEMS Microbiol. Lett.* 267 (1), S. 102–107. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1574-6968.2006.00544.x
- Deutsch, D. L.; Peterson, E. T. (1950): Q fever: Transmission from one human being to others. In: *J Am Med Assoc* 143 (4), S. 348–350
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2012): CAB Abstracts. Online verfügbar unter <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/cv72.htm>, zuletzt aktualisiert am 28.08.2012, zuletzt geprüft am 28.09.2012
- Dicty, V. (2007): Ein Beitrag zur wissenschaftlichen Bewertung der aktuell verfügbaren Evidenz veterinärmedizinischer Fachliteratur - exemplarisch dargestellt an der Disziplin Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung. Dissertation, Freie Universität Berlin, Berlin. Tierklinik für Fortpflanzung
- Doerr, H. W. (1980): Epidemiologische und klinische Erfahrungen anlässlich einer Q-Fieber-Epidemie. Zoonosen. In: *Bundesgesundheitsblatt* 23 (5/6), S. 57–63
- Du Prel, J-B; Röhrig, B. (2009): Critical Appraisal of Scientific Articles. Part 1 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. In: *Deutsches Ärzteblatt* (109 (1)), S. 100–105
- Dupuis, G.; Petite, J.; Péter, O.; Vouilloz, M. (1987): An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. In: *Int J Epidemiol* 16 (2), S. 282–287
- Egger, M.; Smith, G. D. (1997): Meta-Analysis. Potentials and promise. In: *BMJ* 315 (7119), S. 1371–1374
- Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (2011): Web of Science. Unter Mitarbeit von C. Reith K. Bärtsch. Hg. v. W. Neubauer. Online verfügbar unter <http://www.library.ethz.ch/de/Ressourcen/Datenbanken/Web-of-Science>, zuletzt geprüft am 28.09.2012
- Elm, E. von; Altman, D. G.; Egger, M. (2008): Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. In: *Der Internist* (6), S. 688–693

- Engelhart, S.; Wiebel, M.; Schulz, V. (1992): [Q fever endemic in the Palatinate]. In: *Pneumologie* 46 (4), S. 153–157
- Escolar, L.; Perez-Martin, J.; Lorenzo, V. de (1999): Opening the iron box: transcriptional metalloregulation by the Fur protein. In: *J. Bacteriol.*, 1999 (181), S. 6223–6229
- European Food Safety Authority (2010): Scientific Opinion on Q fever. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Parma, Italy. Online verfügbar unter <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1595.pdf>
- Faller, Hermann; Lang, Hermann (2010): Medizinische Psychologie und Soziologie. 3., vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12584-3>
- Feldman, Michal; Zusman, Tal; Hagag, Shelly; Segal, Gil (2005): Coevolution between nonhomologous but functionally similar proteins and their conserved partners in the Legionella pathogenesis system. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102 (34), S. 12206–12211. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.0501850102
- Fishbein, D. B.; Raoult, D. (1992): A cluster of Coxiella burnetii infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 47 (1), S. 35–40
- Flebbe, L. M.; Chapes, S. K.; Morrison, D. C. (1990): Activation of C3H/HeJ macrophage tumoricidal activity and cytokine release by R-chemotype lipopolysaccharide preparations. Differential effects of IFN-gamma. In: *J. Immunol.* 145 (5), S. 1505–1511
- Fletcher, Robert H.; Fletcher, Suzanne W.; Wagner, Edward H.; Haerting, Johannes; Eiselt, Erika; Fletcher-Fletcher-Wagner (1999): Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendung. Wiesbaden: Ullstein Medical. Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht009519889.pdf>
- Freese, Holger (2000): Langenscheidts Schulwörterbuch Englisch. Englisch-deutsch, deutsch-englisch. Neubearb., 7. Aufl., [neue Duden-Rechtschreibung]. Berlin: Langenscheidt
- Gajdosová, E.; Kováčová, E.; Toman, R.; Skultéty, L.; Lukáčová, M.; Kazár, J. (1994): Immunogenicity of Coxiella burnetii whole cells and their outer membrane components. In: *Acta Virol.* 38 (6), S. 339–344
- Gardon, J.; Héraud, J. M.; Laventure, S.; Ladam, A.; Capot, P.; Fouquet, E. et al. (2001): Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. In: *J. Infect. Dis.* 184 (3), S. 278–284. Online verfügbar unter doi:10.1086/322034
- Gassmann, Oliver; Kobe, Carmen (2006): Management von Innovation und Risiko. Quantensprünge in der Entwicklung erfolgreich managen. 2. Aufl. s.l.: Springer-Verlag
- Gaus, Wilhelm (2005): Dokumentations- und Ordnungslehre. Theorie und Praxis des Information Retrieval. Fünfte, überarbeitete Auflage. S.220. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (eXamen.press). Online verfügbar unter

<http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27518-5> / <http://www.gbv.de/dms/hebis-darmstadt/toc/125797265.pdf>

- Gerth, H. -J (1982): Q-Fieber-Epidemie in einem Institut für Humanpathologie. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 37 (107), S. 1391–1395
- Ghigo, E.; Capo, C.; Raoult, D.; Mege, J. L. (2001): Interleukin-10 stimulates *Coxiella burnetii* replication in human monocytes through tumor necrosis factor down-modulation: role in microbicidal defect of Q fever. In: *Infect. Immun.* 69 (4), S. 2345–2352. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.69.4.2345-2352.2001
- Ghigo, Eric; Capo, Christian; Tung, Ching-Hsuan; Raoult, Didier; Gorvel, Jean-Pierre; Mege, Jean-Louis (2002): *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN-gamma mediates its restoration and bacterial killing. In: *J. Immunol.* 169 (8), S. 4488–4495
- Ghigo, Eric; Honstettre, Amélie; Capo, Christian; Gorvel, Jean-Pierre; Raoult, Didier; Mege, Jean-Louis (2004): Link between impaired maturation of phagosomes and defective *Coxiella burnetii* killing in patients with chronic Q fever. In: *J. Infect. Dis.* 190 (10), S. 1767–1772
- Ghigo, Eric; Pretat, Lionel; Desnues, Benoît; Capo, Christian; Raoult, Didier; Mege, Jean-Louis (2009): Intracellular life of *Coxiella burnetii* in macrophages. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1166, S. 55–66. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04515.x
- Gilsdorf, A.; Kroh, C.; Grimm, S.; Jensen, E.; Wagner-Wiening, C.; Alpers, K. (2008): Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. In: *Epidemiol. Infect.* 136 (8), S. 1084–1087. Online verfügbar unter doi:10.1017/S0950268807009533
- Giménez, D. F. (1965): Gram Staining of *Coxiella burnetii*. In: *J. Bacteriol.* 90 (3), S. 834–835
- Glazunova, Olga; Roux, Véronique; Freylikman, Olga; Sekeyova, Zuzana; Fournous, Ghislain; Tyczka, Judith et al. (2005): *Coxiella burnetii* genotyping. In: *Emerging Infect. Dis.* 11 (8), S. 1211–1217
- Graham, I. L.; Gresham, H. D.; Brown, E. J. (1989): An immobile subset of plasma membrane CD11b/CD18 (Mac-1) is involved in phagocytosis of targets recognized by multiple receptors. In: *J. Immunol.* 142 (7), S. 2352–2358
- Grilc, E.; Socan, M.; Koren, N.; Ucakar, V.; Avsic, T.; Pogacnik, M.; Kraigher, A. (2007): Outbreak of Q fever among a group of high school students in Slovenia, March-April 2007. In: *Euro Surveill.* 12 (7), S. E070719.1
- Grimes, David A.; Schulz, Kenneth F. (2005): Compared to what? Finding controls for case-control studies. In: *Lancet* 365 (9468), S. 1429–1433
- Guatteo, Raphaël; Beaudeau, François; Berri, Mustapha; Rodolakis, Annie; Joly, Alain; Seegers, Henri (2006): Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. In: *Vet. Res.* 37 (6), S. 827–833. Online verfügbar unter doi:10.1051/vetres:2006038
- Günther, Judith (2001): Anleitung zur Bewertung klinischer Studien. Mit 17 Tabellen. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. (Reihe "Materialien für die Weiterbildung", S.67). Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht013130547.pdf>

- Gutierrez, Maximiliano G.; Vázquez, Cristina L.; Munafó, Daniela B.; Zoppino, Felipe C. M.; Berón, Walter; Rabinovitch, Michel; Colombo, María I. (2005): Autophagy induction favours the generation and maturation of the Coxiella-replicative vacuoles. In: *Cell. Microbiol.* 7 (7), S. 981–993. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1462-5822.2005.00527.x
- Hacker, J. Blum-Oehler G. Mühldorfer I. and Tschäpe H. (1997): Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. In: *Mol Microbiol* (23), S. 1089–1097
- Hackstadt, T. (1986): Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of Coxiella burnetii isolates. In: *Infect. Immun.* 52 (1), S. 337–340
- Hackstadt, T.; Williams, J.C (1981): Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by Coxiella burnetii. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981 (78), S. 3240
- Hall, C. J.; Richmond, S. J.; Caul, E. O.; Pearce, N. H.; Silver, I. A. (1982): Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. In: *Lancet* 1 (8279), S. 1004–1006
- Hall, G. H.; Hamilton, W. T. (1998): Use of medical information by UK insurers. In: *Lancet* 352 (9144), S. 1941
- Hanshuber (1997): Evidence Based Medicine: Ein Ansatz zu einer rationaleren Medizin. Grenzen und Möglichkeiten von "Evidence Based Medicine". Hg. v. Praxis Schweizerische Rundschau für Medizin. Online verfügbar unter <http://www.praxis.ch/ebm/intro6.html>, zuletzt geprüft am 30.06.1997
- Hantke, K. (1984): Cloning of the repressor protein gene of iron-regulated systems in Escherichia coli K12. In: *Mol. Gen. Genet.* 197 (2), S. 337–341
- Hatchette, T. F.; Hudson, R. C.; Schlech, W. F.; Campbell, N. A.; Hatchette, J. E.; Ratnam, S. et al. (2001): Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland. In: *Emerging Infect. Dis.* 7 (3), S. 413–419
- Hawker, J. I.; Ayres, J. G.; Blair, I.; Evans, M. R.; Smith, D. L.; Smith, E. G. et al. (1998): A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? In: *Commun Dis Public Health* 1 (3), S. 180–187
- Haynes, R. Brian; Wilczynski, Nancy (2005): Finding the gold in MEDLINE: clinical queries. In: *ACP J. Club* 142 (1), S. A8-9
- Heeschen, W. H. (2002): [BSE: milk and risk potential?]. In: *DTW. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 109 (8), S. 350–353
- Heinzen, R. A.; Hackstadt, T. (1996): A developmental stage-specific histone H1 homolog of Coxiella burnetii. In: *J. Bacteriol.* 178 (16), S. 5049–5052
- Heinzen, R. A.; Hackstadt, T. (1997): The Chlamydia trachomatis parasitophorous vacuolar membrane is not passively permeable to low-molecular-weight compounds. In: *Infect. Immun.* 65 (3), S. 1088–1094
- Heinzen, R. A.; Hackstadt, T.; Samuel, J. E. (1999): Developmental biology of Coxiella burnetii. In: *Trends in Microbiology*, 1999 (Vol.7, No.4), S. 149–154
- Heinzen, R. A.; Howe, D.; Mallavia, L. P.; Rockey, D. D.; Hackstadt, T. (1996a): Developmentally regulated synthesis of an unusually small, basic peptide by Coxiella burnetii. In: *Mol. Microbiol.* 22 (1), S. 9–19

- Heinzen, R. A.; Scidmore, M. A.; Rockey, D. D.; Hackstadt, T. (1996b): Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguish parasitophorous vacuoles of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia trachomatis*. In: *Infect. Immun.* 64 (3), S. 796–809
- Heinzen, R.; Stiegler, G. L.; Whiting, L. L.; Schmitt, S. A.; Mallavia, L. P.; Frazier, M. E. (1990): Use of pulsed field gel electrophoresis to differentiate *Coxiella burnetii* strains. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 590, S. 504–513
- Heinzen, Robert A. (1997): Intracellular development of *Coxiella burnetii*. Unter Mitarbeit von B. Anderson, M. Bendinelli und H. Friedman, Plenum Publishing Corp, New York, S. 99–129
- Hell, Andreas (2009): Methoden zur Identifikation und Bewertung von Trends. 1. Aufl. Bachelorarbeit, GRIN-Verlag, München
- Hendrix, L. R.; Samuel, J. E.; Mallavia, L. P. (1991): Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE. In: *J. Gen. Microbiol.* 137 (2), S. 269–276
- Henning, K. (2004): Coxielleninfektionen beim Tier und ihr zoonotisches Potential, Internetdokument, online verfügbar unter: cvuas.untersuchungsämter-bw.de/pdf/vortrag_cox_henning_frankfurt2004.pdf, zuletzt aktualisiert am 10.10.2008
- Henning, Klaus; Hotzel, Helmut; Peters, Martin; Welge, Peter; Popp, Walter; Theegarten, Dirk (2009): [Unanticipated outbreak of Q fever during a study using sheep, and its significance for further projects]. In: *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 122 (1-2), S. 13–19
- Hersh, William R.; Crabtree, M. Katherine; Hickam, David H.; Sacherek, Lynetta; Friedman, Charles P.; Tidmarsh, Patricia et al. (2002): Factors associated with success in searching MEDLINE and applying evidence to answer clinical questions. In: *J Am Med Inform Assoc* 9 (3), S. 283–293
- Holland, W. W.; Rowson, K. E.; Taylor, C. E.; Allen, A. B.; French-Constant, M.; smelt, C. M. (1960): Q fever in the R.A.F. in Great Britain in 1958. In: *Br Med J* 1 (5170), S. 387–390
- Holmes, Mark A.; Cockcroft, Peter D. (2004): Evidence-based veterinary medicine. 1. Why it is important and what skills are needed? In: *Practice* 26 (1), S. 28–33
- Honstetter, Amélie; Ghigo, Eric; Moynault, Alix; Capo, Christian; Toman, Rudolf; Akira, Shizuo et al. (2004): Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4. In: *J. Immunol.* 172 (6), S. 3695–3703
- Honstetter, Amélie; Meghari, Soraya; Nunès, Jacques A.; Lepidi, Hubert; Raoult, Didier; Olive, Daniel; Mege, Jean-Louis (2006): Role for the CD28 molecule in the control of *Coxiella burnetii* infection. In: *Infect. Immun.* 74 (3), S. 1800–1808. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.74.3.1800-1808.2006
- Hoover, T. A.; Culp, D. W.; Vodkin, M. H.; Williams, J. C.; Thompson, H. A. (2002): Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the *Coxiella burnetii* nine mile strain. In: *Infect. Immun.* 70 (12), S. 6726–6733

- Hoover, T. A.; Vodkin, M. H.; Williams, J. C. (1992): A *Coxiella burnetii* repeated DNA element resembling a bacterial insertion sequence. In: *J. Bacteriol.* 174 (17), S. 5540–5548
- Hornung, J. (1996): Signifikant-und sonst nichts? Über die Bewertung. Hg. v. J. Hornung. Forschung in der Komplementärmedizin Schattauer Verlag, Stuttgart
- Howe, D.; Mallavia, L. P. (1999): *Coxiella burnetii* infection increases transferrin receptors on J774A.1 cells. In: *Infect. Immun.* 67 (7), S. 3236–3241
- Howe, D.; Mallavia, L. P. (2000): *Coxiella burnetii* exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A.1 cells. In: *Infect. Immun.* 68 (7), S. 3815–3821
- Howe, Dale; Heinzen, Robert A. (2006): *Coxiella burnetii* inhabits a cholesterol-rich vacuole and influences cellular cholesterol metabolism. In: *Cell. Microbiol.* 8 (3), S. 496–507. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1462-5822.2005.00641.x
- Howe, Dale; Heinzen, Robert A. (2008): Fractionation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole. In: *Methods Mol. Biol.* 445, S. 389–406. Online verfügbar unter doi:10.1007/978-1-59745-157-4_25
- Howe, Dale; Barrows, Lorraine F.; Lindstrom, Nicole M.; Heinzen, Robert A. (2002): Nitric oxide inhibits *Coxiella burnetii* replication and parasitophorous vacuole maturation. In: *Infect. Immun.* 70 (9), S. 5140–5147
- Howe, Dale; Melnicáková, Jana; Barák, Imrich; Heinzen, Robert A. (2003): Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication. In: *Cell. Microbiol.* 5 (7), S. 469–480
- Huebner, R. J. (1947): Report of an Outbreak of Q Fever at the National Institute of Health. II. Epidemiological Features. In: *Am J Public Health Nations Health* 37 (4), S. 431–440
- Hunink, J. E. (2010): Q fever transmission to humans and local environmental conditions. Wageningen. Online verfügbar unter http://www.rivm.nl/en/Images/Q-fever%20transmission_tcm13-67109.pdf
- Hunt, J. G.; Field, P. R.; Murphy, A. M. (1983): Immunoglobulin responses to *Coxiella burnetii* (Q fever): single-serum diagnosis of acute infection, using an immunofluorescence technique. In: *Infect. Immun.* 39 (2), S. 977–981
- Iben, B. (2010): Eine weitere beängstigende Zoonose. Coxiellose bei Ziegen in den Niederlanden. In: *Großtierpraxis* 11 (01), S. 30–42
- Ishibashi, Y.; Claus, S.; Relman, D. A. (1994): Bordetella pertussis filamentous hemagglutinin interacts with a leukocyte signal transduction complex and stimulates bacterial adherence to monocyte CR3 (CD11b/CD18). In: *J. Exp. Med.* 180 (4), S. 1225–1233
- Jacobs, B. (1998): Einführung in die Versuchsplanung. Variablen. Version 1,0. Philosophische Fakultät der Universität des Saarlandes. Online verfügbar unter <http://www.whatisseries.co.uk/whatis/default.asp>
- Jadad, A. R.; Moore, R. A.; Carroll, D.; Jenkinson, C.; Reynolds, D. J.; Gavaghan, D. J.; McQuay, H. J. (1996): Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? In: *Control Clin Trials* 17 (1), S. 1–12
- Jado, Isabel; Carranza-Rodríguez, Cristina; Barandika, Jesús Félix; Toledo, Alvaro; García-Amil, Cristina; Serrano, Beatriz et al. (2012): Molecular method for the

- characterization of *Coxiella burnetii* from clinical and environmental samples: variability of genotypes in Spain. In: *BMC microbiology* 12 (1), S. 91
- Jäger, C.; Willems, H.; Thiele, D.; Baljer, G. (1998): Molecular characterization of *Coxiella burnetii* isolates. In: *Epidemiol. Infect.* 120 (2), S. 157–164
- Jannika (2008): Was sind hypothesengenerierende und hypothesenprüfende Untersuchungen? Online verfügbar unter <http://www.karteikarte.com/card/3650/was-sind-hypothesengenerierende-und-hypothesenpruefunde>, zuletzt aktualisiert am 16.11.2008, zuletzt geprüft am 27.09.2012
- Jin, Zhaoyu; El-Deiry, Wafik S. (2005): Overview of cell death signaling pathways. In: *Cancer Biol. Ther.* 4 (2), S. 139–163
- Jorm, L. R.; Lightfoot, N. F.; Morgan, K. L. (1990): An epidemiological study of an outbreak of Q fever in a secondary school. In: *Epidemiol. Infect.* 104 (3), S. 467–477
- Juhas, Mario; Crook, Derrick W.; Hood, Derek W. (2008): Type IV secretion systems: tools of bacterial horizontal gene transfer and virulence. In: *Cell. Microbiol.* 10 (12), S. 2377–2386
- Jüni, P.; Altman, D. G. Egger M. (2001): Assessing the quality of randomised controlled trials. 2. Aufl. Hg. v. Davey Smith G. Altman DG: *Systematic Reviews Health Care Meta-analysis context in Egger M.* London: BMJ Publishing Group (S. 87-108)
- Jüni, P.; Witschi, A.; Bloch, R.; Egger, M. (1999): The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. In: *JAMA* 282 (11), S. 1054–1060
- Kaiser, Alexander (1997): Die Maße Recall und Precision. Online verfügbar unter <http://www.wi.wu-wien.ac.at/~kaiser/diss/node48.html>, zuletzt aktualisiert am 12.02.1997
- Karagiannis, I.; Schimmer, B.; van Lier, A.; Timen, A.; Schneeberger, P.; van Rotterdam, B. et al. (2009): Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. In: *Epidemiol. Infect.* 137 (9), S. 1283–1294. Online verfügbar unter doi:10.1017/S0950268808001908
- Kaufmann, L.; Löffler, H.; Schmid, G. (1957): [Epidemiology of Q fever]. In: *Helv Med Acta* 24 (4), S. 416–421
- Kaufmann, S. H. E. (1993): Immunity to intracellular bacteria. In: *Raven Press* (Paul, New York, USA)
- Kersh, Gilbert J.; Wolfe, Teresa M.; Fitzpatrick, Kelly A.; Candee, Amanda J.; Oliver, Lindsay D.; Patterson, Nicole E. et al. (2010): Presence of *Coxiella burnetii* DNA in the environment of the United States, 2006 to 2008. In: *Appl. Environ. Microbiol.* 76 (13), S. 4469–4475. Online verfügbar unter doi:10.1128/AEM.00042-10
- Komiya, Tomoyoshi; Sadamasu, Kenji; Toriniwa, Hiroko; Kato, Kimitoshi; Arashima, Yasutomo; Fukushi, Hideto et al. (2003): Epidemiological survey on the route of *Coxiella burnetii* infection in an animal hospital. In: *J. Infect. Chemother.* 9 (2), S. 151–155. Online verfügbar unter doi:10.1007/s10156-003-0237-7
- König, J. (1999): Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen *Coxiella burnetii* und Chlamydien-Infektionen bei Landwirten und Rindern aus Betrieben mit

Fortpflanzungsstörungen. Hg. v. Ministerium für Ernährung und Ländlichen Raum. Chemiesches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart, Sitz Fellbach, Außenstelle Stuttgart. Online verfügbar unter <http://www.infodienst-mlr.bwl.de/mlr/forschung/2000/Boden/coxiella.htm>, zuletzt geprüft am 28.05.2003

- Kopp geb. König, J. (2000): Untersuchungen über Zusammenhänge von *Coxiella burnetii*- und Chlamydien-Infektionen in Rinderbeständen und der in diesen Betrieben tätigen Personen. Dissertation. Freie Universität Berlin, Berlin. aus dem chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart Sitz Fellbach, Außenstelle Stuttgart
- Korwitz, U. (2000): Datenbanken auf dem Prüfstand. Teil1: Ist MEDLINE eine Luftnummer? In: *Med. Information* (1), S. 4
- Kosatsky, T. (1984): Household outbreak of Q-fever pneumonia related to a parturient cat. In: *Lancet* 2 (8417-8418), S. 1447–1449
- Koster, F. T.; Kirkpatrick, T. L.; Rowatt, J. D.; Baca, O. G. (1984): Antibody-dependent cellular cytotoxicity of *Coxiella burnetii*-infected J774 macrophage target cells. In: *Infect. Immun.* 43 (1), S. 253–256
- Kruszewska, D.; Lembowicz, K.; Tylewska-Wierzbanowska, S. (1996): Possible sexual transmission of Q fever among humans. In: *Clin. Infect. Dis.* 22 (6), S. 1087–1088
- Kubes, M.; Kuzmová, Z.; Gajdosová, E.; Ihnatko, R.; Mucha, V.; Toman, R.; Kováčová, E. (2006): Induction of tumor necrosis factor alpha in murine macrophages with various strains of *Coxiella burnetii* and their lipopolysaccharides. In: *Acta Virol.* 50 (2), S. 93–99
- Kulemeyer, H.; Hafermeister, G. (2008): Quellen der Informationsrecherche. Jenseits des Lehrbuches, Anleitung zur Literatursuche für Doktoranden und Wissenschaftler. Freie Universität Berlin. Vetmed Bib. Online verfügbar unter http://www.vetmed.fu-berlin.de/einrichtungen/zentrale/bibliothek/allgemeines/doktoranden/Quellen_der_Informationrecherche.pdf
- Kunz, Olenschläger; Kunz, Regina (Hg.) (2000): Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Hans-Neuffer-Stiftung. Nachdr. Köln: Deutscher Ärzteverlag; Köln (Schriftenreihe Hans-Neuffer-Stiftung)
- Kunz, R. (2003): [Palliative care for patients with advanced dementia: Evidence-based practice replaced by values-based practice]. In: *Z Gerontol Geriatr* 36 (5), S. 355–359. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00391-003-0167-0
- Laborlexikon (2011): Laborlexikon, "Facharztwissen für alle!". e-Journal für Labormedizin. Hg. v. ISSN 1860-966X (Stand 27.07.2011). Online verfügbar unter <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/c/Coxiella.htm>
- Lange, S. (2001): Wie unterscheidet man gute von schlechten Studien? Online verfügbar unter http://www.medizinalrat.de/Med_Studien/med_studien.html
- Lange, Y.; Swaisgood, M. H.; Ramos, B. V.; Steck, T. L. (1989): Plasma membranes contain half the phospholipid and 90% of the cholesterol and sphingomyelin in cultured human fibroblasts. In: *J. Biol. Chem.* 264 (7), S. 3786–3793
- Langley, J. M.; Marrie, T. J.; Covert, A.; Waag, D. M.; Williams, J. C. (1988): Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a

- parturient cat. In: *N. Engl. J. Med.* 319 (6), S. 354–356. Online verfügbar unter doi:10.1056/NEJM198808113190607
- Laughlin, T.; Waag, D.; Williams, J.; Marrie, T. (1991): Q fever: from deer to dog to man. In: *Lancet* 337 (8742), S. 676–677
- Lautenschläger, S.; Willems, H.; Jäger, C.; Baljer, G. (2000): Sequencing and characterization of the cryptic plasmid QpRS from *Coxiella burnetii*. In: *Plasmid* 44 (1), S. 85–88. Online verfügbar unter doi:10.1006/plas.2000.1470
- Lehmacher, W. (2009): Methodik klinischer Studien. Evidence-based Medicine. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, Internetdokument, online verfügbar unter:imsieweb.uni-koeln.de/lehre/klinstud/klinstud07.pdf
- Lloyd, Christopher; Stidworthy, Mark F.; Ulrich, Wernery (2010): *Coxiella burnetii* abortion in captive dama gazelle (*Gazella Dama*) in the United Arab Emirates. In: *J. Zoo Wildl. Med.* 41 (1), S. 83–89
- Longman (2005), Dictionary of Contemporary English, Langenscheidverlag
- Lügering, N.; Kucharzik, T.; Stein, H.; Winde, G.; Lügering, A.; Hasilik, A. et al. (1998): IL-10 synergizes with IL-4 and IL-13 in inhibiting lysosomal enzyme secretion by human monocytes and lamina propria mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease. In: *Dig. Dis. Sci.* 43 (4), S. 706–714
- Lührmann, Anja (2012): Überlebenskampf zwischen *Coxiella burnetii* und Wirtszelle. Zelluläre Mikrobiologie. In: *BIOspektrum* 18 (04), S. 360–362
- Lührmann, Anja; Roy, Craig R. (2007): *Coxiella burnetii* inhibits activation of host cell apoptosis through a mechanism that involves preventing cytochrome c release from mitochondria. In: *Infect. Immun.* 75 (11), S. 5282–5289. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.00863-07
- Lührmann, Anja; Nogueira, Catarina V.; Carey, Kimberly L.; Roy, Craig R. (2010): Inhibition of pathogen-induced apoptosis by a *Coxiella burnetii* type IV effector protein. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107 (44), S. 18997–19001
- Lund, E. M.; James, K. M.; Neaton, J. D. (1998): Veterinary randomized clinical trial reporting: a review of the small animal literature. In: *J. Vet. Intern. Med.* 12 (2), S. 57–60
- Lyytikäinen, O. (1997): Q Fever Outbreak -Germany, 1996. In: *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* (Vol.46/No.2), S. 29–32
- Lyytikäinen, O.; Ziese, T.; Schwartländer, B.; Matzdorff, P.; Kuhnhen, C.; Jäger, C.; Petersen, L. (1998): An outbreak of sheep-associated Q fever in a rural community in Germany. In: *Eur. J. Epidemiol.* 14 (2), S. 193–199
- Mack, R., Mikhail, B.; Mikhail, M. (2002), Wörterbuch der Veterinärmedizin und Biowissenschaften, Deutsch-Englisch-Französisch, 3. Auflage, Parey Verlag
- Mallavia, L. P. (1991): Genetics of rickettsiae. In: *Eur. J. Epidemiol.* 7 (3), S. 213–221
- Manfredi Selvaggi, T.; Rezza, G.; Scagnelli, M.; Rigoli, R.; Rassa, M.; Lalla, F. de et al. (1996): Investigation of a Q-fever outbreak in northern Italy. In: *Eur. J. Epidemiol.* 12 (4), S. 403–408
- Mann, J. S.; Douglas, J. G.; Inglis, J. M.; Leitch, A. G. (1986): Q fever: person to person transmission within a family. In: *Thorax* 41 (12), S. 974–975

- Marmion, B. P. (1956): The varying epidemiology of q fever in the south-east region of great britain. I. In an urban area. In: *Hygiene* 54 (4), S. 533–546
- Marmion, B. P.; Stoker, M. G. P. (1950): Q fever in Great Britain. Epidemiology of an outbreak. In: *Lancet* 2 (6639), S. 611–616
- Marmion, B. P.; Stewart, J.; Richmond, P.; Barber, H.; Stoker, M. G. (1954): Q fever in Great Britain; sheep as a source of infection for man. In: *Lancet* 266 (6825), S. 1288–1291
- Marrie, T. J.; Durant, H.; Williams, J. C.; Mintz, E.; Waag, D. M. (1988a): Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. In: *J. Infect. Dis.* 158 (1), S. 101–108
- Marrie, T. J.; Langille, D.; Papukna, V.; Yates, L. (1989): Truckin' pneumonia--an outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. In: *Epidemiol. Infect.* 102 (1), S. 119–127
- Marrie, T. J.; MacDonald, A.; Durant, H.; Yates, L.; McCormick, L. (1988b): An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. In: *Chest* 93 (1), S. 98–103
- Marrie, T. J.; Schlech, W. F.; Williams, J. C.; Yates, L. (1986): Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. In: *Lancet* 1 (8478), S. 427–429
- Marrie, Thomas J. (1990): Q fever-a review. In: *Can. Vet. J.* 31 (8), S. 555-563
- Martin, F.; Malergue, F.; Pitari, G.; Philippe, J. M.; Philips, S.; Chabret, C. et al. (2001): Vanin genes are clustered (human 6q22-24 and mouse 10A2B1) and encode isoforms of pantetheinase ectoenzymes. In: *Immunogenetics* 53 (4), S. 296–306
- Maurin, M.; Raoult, D. (1999): Q fever. In: *Clin. Microbiol. Rev.* 12 (4), S. 518–553
- Maurin, M.; Benliel, A. M.; Bongrand, P.; Raoult, D. (1992): Phagolysosomes of *Coxiella burnetii*-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. In: *Infect. Immun.* 60 (12), S. 5013–5016
- Mayer, H.; Radziejewska-Lebrecht, J.; Schramek, S. (1988): Chemical and immunochemical studies on lipopolysaccharides of *Coxiella burnetii* phase I and phase II. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 228, S. 577–591
- Mazyad, Said A. M.; Hafez, Adel Omar (2007): Q fever (*Coxiella burnetii*) among man and farm animals in North Sinai, Egypt. In: *J Egypt Soc Parasitol* 37 (1), S. 135–142
- McBride, w. G.: Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letters to the Editor. In: *The Lancet* 1961 (2), S. 1358
- McCaul, T. F. (Hg.) (1991): The developmental cycle of *Coxiella burnetii*. p 223-258. Unter Mitarbeit von J. C. Williams und H. A. Thompson. *The Biology of Coxiella burnetii*. Boca Raton: CRC Press
- McCaul, T. F.; Banerjee-Bhatnagar, N.; Williams, J. C. (1991): Antigenic differences between *Coxiella burnetii* cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. In: *Infect. Immun.* 59 (9), S. 3243–3253
- McGivern, D.; White, R.; Paul, I. D.; Caul, E. O.; Roome, A. P.; Westmoreland, D. (1988): Concomitant zoonotic infections with ovine *Chlamydia* and 'Q' fever in

- pregnancy: clinical features, diagnosis, management and public health implications. Case report. In: *Br J Obstet Gynaecol* 95 (3), S. 294–298
- Meconi, S.; Capo, C.; Remacle-Bonnet, M.; Pommier, G.; Raoult, D.; Mege, J. L. (2001): Activation of protein tyrosine kinases by *Coxiella burnetii*: role in actin cytoskeleton reorganization and bacterial phagocytosis. In: *Infect. Immun.* 69 (4), S. 2520–2526. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.69.4.2520-2526.2001
- Medić, Alan; Dzelalija, Boris; Punda Polić, Volga; Gjenero Margan, Ira; Turković, Branko; Gilić, Vlasta (2005): Q fever epidemic among employees in a factory in the suburb of Zadar, Croatia. In: *Croat. Med. J.* 46 (2), S. 315–319
- Medizinische Biometrie (2012). Online verfügbar unter http://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen_Theor_und_Klin_Medizin/IMBEI/docs/pdf/FolienSS12_IB_Teil2.pdf, zuletzt aktualisiert am SS 2012, zuletzt geprüft am 28.09.2012
- Medzhitov, R. (2001): Toll-like receptors and innate immunity. In: *Nat. Rev. Immunol.* 1 (2), S. 135–145. Online verfügbar unter doi:10.1038/35100529
- Meghari, Soraya; Capo, Christian; Raoult, Didier; Mege, Jean-Louis (2006): Deficient transendothelial migration of leukocytes in Q fever: the role played by interleukin-10. In: *J. Infect. Dis.* 194 (3), S. 365–369. Online verfügbar unter doi:10.1086/505227
- Meiklejohn, G.; Reimer, L. G.; Graves, P. S.; Helmick, C. (1981): Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. In: *J. Infect. Dis.* 144 (2), S. 107–113
- Melchart, Dieter; Brenke, Rainer; Dobos, Gustav; Gaisbauer, Markus (2008): Naturheilverfahren. Leitfaden für die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung. 2. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften (S.613). Online verfügbar unter http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/14056/
- Milazzo, A.; Hall, R.; Storm, P. A.; Harris, R. J.; Winslow, W.; Marmion, B. P. (2001): Sexually transmitted Q fever. In: *Clin. Infect. Dis.* 33 (3), S. 399–402. Online verfügbar unter doi:10.1086/321878
- Miller, Jeffrey D.; Thompson, Herbert A. (2002): Permeability of *Coxiella burnetii* to ribonucleosides. In: *Microbiology (Reading, Engl.)* 148 (Pt 8), S. 2393–2403
- Moher, D.; Cook, D. J.; Eastwood, S.; Olkin, I.; Rennie, D.; Stroup, D. F. for the Quorum Group (1999): Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. In: *The Lancet* 354, S. 1896–1900
- Moher, D.; Jadad, A. R.; Nichol, G.; Penman, M.; Tugwell, P.; Walsh, S. (1995): Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. In: *Control Clin Trials* 16 (1), S. 62–73
- Moos, A.; Hackstadt, T. (1987): Comparative virulence of intra- and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the guinea pig model. In: *Infect. Immun.* 55 (5), S. 1144–1150
- Morgan, J. Kent; Luedtke, Brandon E.; Shaw, Edward I. (2010): Polar localization of the *Coxiella burnetii* type IVB secretion system. In: *FEMS Microbiol. Lett.* 305 (2), S. 177–183. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1574-6968.2010.01926.x

- Motschall, Edith; Falck-Ytter, Yngve (2005): Searching the MEDLINE literature database through PubMed: a short guide. In: *Onkologie* 28 (10), S. 517–522. Online verfügbar unter doi:10.1159/000087186
- Müllner, Marcus (2005): Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Evidence Based Medicine. Zweite, überarbeitete und erweiterte Auflage. Vienna: Springer-Verlag/Wien. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/3-211-27476-6> / <http://www.gbv.de/dms/hebis-mainz/toc/127730907.pdf>
- Nelder, Mark P.; Lloyd, John E.; Loftis, Amanda D.; Reeves, Will K. (2008): *Coxiella burnetii* in wild-caught filth flies. In: *Emerging Infect. Dis.* 14 (6), S. 1002–1004
- Norlander, L. (2000): Q fever epidemiology and pathogenesis. In: *Microbes Infect.* 2 (4), S. 417–424
- Ogata, H.; Audic, S.; Renesto-Audiffren, P.; Fournier, P. E.; Barbe, V.; Samson, D. et al. (2001): Mechanisms of evolution in *Rickettsia conorii* and *R. prowazekii*. In: *Science* 293 (5537), S. 2093–2098. Online verfügbar unter doi:10.1126/science.1061471
- Opp, Günther; Helbig, Paul; Speck-Hamdan, Angelika (1999): Problemkinder in der Grundschule. Bad Heilbrunn/Obb: Klinkhardt. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/76035492>
- Osorio, S.; Sarriá, C.; González-Ruano, P.; Casal, E. C.; García, A. (2003): Nosocomial transmission of Q fever. In: *J. Hosp. Infect.* 54 (2), S. 162–163
- Owen, R. (1982): Reader bias. In: *JAMA* 247 (18), S. 2533–2534
- Pan, Xiaoxiao; Lührmann, Anja; Satoh, Ayano; Laskowski-Arce, Michelle A.; Roy, Craig R. (2008): Ankyrin repeat proteins comprise a diverse family of bacterial type IV effectors. In: *Science* 320 (5883), S. 1651–1654
- Pattingre, S. Tassa A. Qu X. Garuti R. Liang XH Mizushima N. et al (2005): Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. In: *Cell*, 2005 (122), S. 927–939
- PONS Cambridge International (1995), International Dictionary of English for Advanced Learners, Klettverlag
- PONS Collins (199), Deutsch-Englisch, Englisch-Deutsch, Großwörterbuch für Experten und Universität, 4. Auflage, Klettverlag
- Porten, Klaudia; Rissland, Jürgen; Tigges, Almira; Broll, Susanne; Hopp, Wilfried; Lunemann, Mechthild et al. (2006): A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. In: *BMC Infect. Dis.* 6, S. 147-159 Online verfügbar unter doi:10.1186/1471-2334-6-147
- Pschyrembel (2001) Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage 2001/September, de Gruyterverlag
- Radio netherlands worldwide (2009): Dutch farmers resist culling of healthy goats. Online verfügbar unter <http://www.rnw.nl/english/article/dutch-farmers-resist-culling-healthy-goats>, zuletzt aktualisiert am 17.09.2009
- Raoult, D.; Marrie, Tj; Mege, JI (2005): Natural history and pathophysiology of Q fever. In: *Lancet Infect Dis* 5 (4), S. 219–226. Online verfügbar unter doi:10.1016/S1473-3099(05)70052-9

- Rauch, A. M.; Tanner, M.; Pacer, R. E.; Barrett, M. J.; Brokopp, C. D.; Schonberger, L. B. (1987): Sheep-associated outbreak of Q fever, Idaho. In: *Arch. Intern. Med.* 147 (2), S. 341–344
- Reintjes, R.; Hellenbrand, W.; Düsterhaus, A. (2000): [Q-fever outbreak in Dortmund in the summer of 1999. Results of an epidemiological outbreak study]. In: *Gesundheitswesen* 62 (11), S. 609–614. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-2000-13048
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012): Q-koorts. Online verfügbar unter http://rivm.nl/Onderwerpen/Ziekten_Aandoeningen/Q/Q_koorts, zuletzt aktualisiert am 25.07.2012
- Robert Koch Institut (2004): Ermittlungen zu einem Q-Fieber-Ausbruch in einer Großfamilie. In: *Epidemiologisches Bulletin* (26), S. 205–207
- Robert Koch Institut (2009): RKI Ratgeber Infektionskrankheiten- Merkblätter für Ärzte. Q-Fieber. Online verfügbar unter http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Q-Fieber.html, zuletzt aktualisiert am 31.07.2009
- Rodolakis, A.; Berri, M.; Héchard, C.; Caudron, C.; Souriau, A.; Bodier, C. C. et al. (2007): Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. In: *J. Dairy Sci.* 90 (12), S. 5352–5360. Online verfügbar unter doi:10.3168/jds.2006-815
- Rodolakis, Annie (2009): Q Fever in dairy animals. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1166, S. 90–93. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04511.x
- Röhrig, B.; Du Prel, J-B; Wachtlin, D.; Kwiecien, R.; Blettner, M. (2010): Fallahlplanung in klinischen Studien. In: *Deutsches Ärzteblatt* 107 (31-32), S. 552–556
- Romano, Patricia S.; Gutierrez, Maximiliano G.; Berón, Walter; Rabinovitch, Michel; Colombo, María I. (2007): The autophagic pathway is actively modulated by phase II *Coxiella burnetii* to efficiently replicate in the host cell. In: *Cell. Microbiol.* 9 (4), S. 891–909. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00838.x
- Rustscheff, S.; Norlander, L.; Macellaro, A.; Sjöstedt, A.; Vene, S.; Carlsson, M. (2000): A case of Q fever acquired in Sweden and isolation of the probable ethiological agent, *Coxiella burnetii* from an indigenous source. In: *Scand. J. Infect. Dis.* 32 (6), S. 605–607
- Sabatier, F.; Dignat-George, F.; Mège, J. L.; Brunet, C.; Raoult, D.; Sampil, J. (1997): CD4+ T-cell lymphopenia in Q fever endocarditis. In: *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 4 (1), S. 89–92
- Sackett, D. L. (1999): Die Suche nach der besten Evidenz. Unter Mitarbeit von W. M. Rosenberg R. B. Haynes W. S. Richardson. Germering: W. Zuckschwerdt-Verlag GmbH., S. 31–62
- Sackett, D. L.; Rosenberg, W. M.; Gray, J. A.; Haynes, R. B.; Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In: *BMJ* 312 (7023), S. 71–72
- Sackett, D. L.; Straus, S. E.; Richardson, W. S. (2000): Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. In: *Churchill Livingstone London*

- Samuel, J. E.; Kiss, K.; Varghees, S. (2003): Molecular pathogenesis of *Coxiella burnetii* in a genomics era. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990, S. 653–663
- Santoro, Domenico; Giura, Raffaele; Colombo, Maria Chiara; Antonelli, Paola; Gramegna, Maria; Gandola, Oscar; Gridavilla, Giulio (2004): Q fever in Como, Northern Italy. In: *Emerging Infect. Dis.* 10 (1), S. 159–160
- Sauer, John-Demian; Shannon, Jeffrey G.; Howe, Dale; Hayes, Stanley F.; Swanson, Michele S.; Heinzen, Robert A. (2005): Specificity of *Legionella pneumophila* and *Coxiella burnetii* vacuoles and versatility of *Legionella pneumophila* revealed by coinfection. In: *Infect. Immun.* 73 (8), S. 4494–4504. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.73.8.4494-4504.2005
- Schaal, E. (1974): Über Q-Fieber-Infektionen und deren Ursache unter der Bevölkerung des Raumes Simmerath/Eifel aus tierärztlicher Sicht. In: *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 81. (20), S. 477–481
- Schimmer, B.; Dijkstra, F.; Vellema, P.; Schneeberger, P. M.; Hackert, V.; ter Schegget, R. et al. (2009): Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. In: *Euro Surveill.* 14 (19)
- Schimmer, Barbara; Ter Schegget, Ronald; Wegdam, Marjolijn; Züchner, Lothar; Bruin, Arnout de; Schneeberger, Peter M. et al. (2010): The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. In: *BMC Infect. Dis.* 10, S. 69. Online verfügbar unter doi:10.1186/1471-2334-10-69
- Schmidt, A. (2009): Studententypen - Studiendesigns. Unter Mitarbeit von N. Donner-Banzhoff. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Spreu oder Weizen. Online verfügbar unter <http://www.degam.de/alt/spreu/design.htm>
- Schmidt, J. G.; Bucher, H. C.; Steuer, J. (1999): Zeitgemässe Beurteilung medizinischen Wissens. "Critical Appraisal" und Methoden der klinischen Epidemiologie für die praxisbezogene Bewertung von Studien. Kurs-Skriptum Version 2g Einsiedler Kurse, Internetdokument, online verfügbar unter: www.paracelsus-heute.ch/cws/stiftung/methodik_studien/kursskript.pdf
- Schneider, T. (1993): Q-Fieber-Epidemie in Berlin. Epidemiologische und klinische Aspekte. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 118 (19), S. 689–695
- Schrauder, A.; Ammon, A.; Stark, K.; Euler, U.; Brüning, J.; Weise, E. (2003): Morbus Chron und *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*- eine Literaturstudie. Hg. v. Robert Koch Institut und Bundesinstitut für Risikobewertung. Online verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/cm/208/morbus_crohn_und_mycobacterium_avium_ssp_paratuberculosis_literaturstudie.pdf
- Schuil, J.; Richardus, J. H.; Baarsma, G. S.; Schaap, G. J. (1985): Q fever as a possible cause of bilateral optic neuritis. In: *Br J Ophthalmol* 69 (8), S. 580–583
- Schulz, J.; Runge, M.; Schröder, C.; Ganter, M.; Hartung, J. (2005): [Detection of *Coxiella burnetii* in the air of a sheep barn during shearing]. In: *DTW. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 112 (12), S. 470–472
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009): Critical appraisal: Notes and checklists. Methodology Checklist. Online verfügbar unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>, zuletzt aktualisiert am 08/09

- Segal, G.; Shuman, H. A. (1999): Possible origin of the *Legionella pneumophila* virulence genes and their relation to *Coxiella burnetii*. In: *Mol. Microbiol.* 33 (3), S. 669–670
- Sekeyová, Z.; Kováčová, E. (2006): Identification and characterization of *Coxiella burnetii* strains and isolates using monoclonal antibodies. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1078, S. 557–560. Online verfügbar unter doi:10.1196/annals.1374.109
- Senn, S. (1988): A note concerning the analysis of an epidemic of Q fever. In: *Int J Epidemiol* 17 (4), S. 891–893
- Serion (2011): SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* IgG / IgM. Hg. v. Serion Immundiagnostica GmbH Friedrich-Bergius-Ring 19 97076 Würzburg Institut Virion\Serion GmbH. Online verfügbar unter http://www.virion-serion.de/uploads/mit_download/Flyer_ELISA_classic_Coxiella_burnetii_dt_V1.pdf, zuletzt geprüft am 27.07.2011
- Seshadri, Rekha; Samuel, James (2005): Genome analysis of *Coxiella burnetii* species: insights into pathogenesis and evolution and implications for biodefense. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1063, S. 442–450
- Seshadri, Rekha; Paulsen, Ian T.; Eisen, Jonathan A.; Read, Timothy D.; Nelson, Karen E.; Nelson, William C. et al. (2003): Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (9), S. 5455–5460. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.0931379100
- Sexton, Jessica A.; Vogel, Joseph P. (2002): Type IVB secretion by intracellular pathogens. In: *Traffic* 3 (3), S. 178–185
- Shannon, Jeffrey G.; Heinzen, Robert A. (2009): Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii*. In: *Immunol. Res.* 43 (1-3), S. 138–148. Online verfügbar unter doi:10.1007/s12026-008-8059-4
- Shannon, Jeffrey G.; Howe, Dale; Heinzen, Robert A. (2005): Virulent *Coxiella burnetii* does not activate human dendritic cells: role of lipopolysaccharide as a shielding molecule. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102 (24), S. 8722–8727. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.0501863102
- Sharma, C. P.; Ezzell, R. M.; Arnaout, M. A. (1995): Direct interaction of filamin (ABP-280) with the beta 2-integrin subunit CD18. In: *J. Immunol.* 154 (7), S. 3461–3470
- Siemsen, Daniel W.; Kirpotina, Liliya N.; Jutila, Mark A.; Quinn, Mark T. (2009): Inhibition of the human neutrophil NADPH oxidase by *Coxiella burnetii*. In: *Microbes Infect.* 11 (6-7), S. 671–679. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.micinf.2009.04.005
- Sienko, D. G.; Bartlett, P. C.; McGee, H. B.; Wentworth, B. B.; Herndon, J. L.; Hall, W. N. (1988): Q fever. A call to heighten our index of suspicion. In: *Arch. Intern. Med.* 148 (3), S. 609–612
- Simmert, J. (1998): Zoonotic aspects of a *Coxiella burnetii* infection in farmed fallow deer (*dama dama*) a case report, 1998 (May 21-24,)
- Simor, A. E.; Brunton, J. L.; Salit, I. E.; Vellend, H.; Ford-Jones, L.; Spence, L. P. (1984): Q fever: hazard from sheep used in research. In: *Can Med Assoc J* 130 (8), S. 1013–1016

- Simrock, W. (1949): Q-Fieber in Frankfurt a. M. In: *Klinische Wochenschrift* 27 (45/46), S. 799–800
- Spicer, A. J.; Crowther, R. W.; Vella, E. E.; Bengtsson, E.; Miles, R.; Pitzolis, G. (1977): Q fever and animal abortion in Cyprus. In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 71 (1), S. 16–20
- Stegemann, M. R.; Sherington, J.; Passmore, C. (2007): The efficacy and safety of cefovecin in the treatment of feline abscesses and infected wounds. In: *J Small Anim Pract* 48 (12), S. 683–689. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00390.x
- Stein, A.; Raoult, D. (1999): Pigeon pneumonia in provence: a bird-borne Q fever outbreak. In: *Clin. Infect. Dis.* 29 (3), S. 617–620
- Stein, A.; Saunders, N. A.; Taylor, A. G.; Raoult, D. (1993): Phylogenic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. In: *FEMS Microbiol. Lett.* 113 (3), S. 339–344
- Sting, Reinhard; Kopp, Julia; Mandl, Josef; Seeh, Christoph; Seemann, Gerd; Kimmig, Peter et al. (2002): [Studies of *Coxiella burnetii* infections in dairy herds with special regard to infections in men]. In: *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 115 (9-10), S. 360–365
- Stock, M.; Stock, W. G. (2003): Web of Knowledge. Wissenschaftliche Artikel, Patente und deren Zitationen: Der Wissenschaftsmarkt im Fokus (Praxis im Test, 10/2003). In: *Password*, S. 30–37. Online verfügbar unter http://www.phil-fak.uni-duesseldorf.de/infowiss/admin/public_dateien/files/1/password_10_2003_29-37.pdf
- Stoker, M. G. (1957): Q fever down the drain. In: *Br Med J* 1 (5016), S. 425–427
- Suárez-Estrada, J.; Rodríguez-Barbosa, J. I.; Gutiérrez-Martín, C. B.; Castañeda-López, M. R.; Fernández-Marcos, J. M.; González-Llamazares, O. R.; Rodríguez-Ferri, E. F. (1996): Seroepidemiological survey of Q fever in León province, Spain. In: *Eur. J. Epidemiol.* 12 (3), S. 245–250
- Takeda, Kiyoshi; Akira, Shizuo (2005): Toll-like receptors in innate immunity. In: *Int. Immunol.* 17 (1), S. 1–14. Online verfügbar unter doi:10.1093/intimm/dxh186
- Takeuchi, Osamu; Sato, Shintaro; Horiuchi, Takao; Hoshino, Katsuaki; Takeda, Kiyoshi; Dong, Zhongyun et al. (2002): Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. In: *J. Immunol.* 169 (1), S. 10–14
- Tan, C. K.; Owens, L. (2000): Infectivity, transmission and 16S rRNA sequencing of a rickettsia, *Coxiella cheraxi* sp. nov., from the freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus*. In: *Dis. Aquat. Org.* 41 (2), S. 115–122
- Taylor, D. (2011): The Literature Review: A Few Tips On Conducting It. Hg. v. University of Toronto. Online verfügbar unter <http://www.writing.utoronto.ca/advice/specific-types-of-writing/literature-review>, zuletzt aktualisiert am aufgerufen: 11.08.2011
- Thiele, D.; Willems, H.; Krauss, H. (1992): Neue Möglichkeiten zur Diagnose des Q-Fiebers und zur Differenzierung des Erregers. In: *Berl. Münch. Tierarztl. Wochenschr.* 105 (2), S. 45–49

- Thomas, D. R.; Treweek, L.; Salmon, R. L.; Kench, S. M.; Coleman, T. J.; Meadows, D. et al. (1995): The risk of acquiring Q fever on farms: a seroepidemiological study. In: *Occup. Environ. Med.* 52 (10), S. 644–647
- Thompson, H. A.; Hoover, T. A.; Vodkin, M. H.; Shaw, E. I. (2003): Do chromosomal deletions in the lipopolysaccharide biosynthetic regions explain all cases of phase variation in *Coxiella burnetii* strains? An update. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990, S. 664–670
- Tierklinik für Fortpflanzung, F. BerlinU (2009): Checkliste zum Bewerten veterinärmedizinischer Fachartikel. www.buiatrik.de. Kopie von Verfasser
- Tissot-Dupont, Hervé; Raoult, Didier (2008): Q fever. In: *Infect. Dis. Clin. North Am.* 22 (3), S. 505-14, ix. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.idc.2008.03.002
- Tissot-Dupont, Hervé; Amadei, Marie-Antoinette; Nezri, Meyer; Raoult, Didier (2004): Wind in November, Q fever in December. In: *Emerging Infect. Dis.* 10 (7), S. 1264–1269
- Tissot-Dupont, Hervé; Amadei, Marie-Antoinette; Nezri, Meyer; Raoult, Didier (2005): A pedagogical farm as a source of Q fever in a French city. In: *Eur. J. Epidemiol.* 20 (11), S. 957–961. Online verfügbar unter doi:10.1007/s10654-005-2336-5
- Toman, R.; Skultéty, L. (1996): Structural study on a lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* strain Nine Mile in avirulent phase II, 1996 (283), S. 175–185
- Toman, R.; Skultéty, L.; Ftáček, P.; Hricovíni, M. (1998): NMR study of virenose and dihydrohydroxystreptose isolated from *Coxiella burnetii* phase I lipopolysaccharide. In: *Carbohydr. Res.* 306 (1-2), S. 291–296
- Toman, Rudolf; Hussein, Ahmed; Palkovic, Peter; Ftáček, Peter (2003): Structural properties of lipopolysaccharides from *Coxiella burnetii* strains Henzerling and S. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990, S. 563–567
- Toschke, A. M.; Kries, R. von (2005): Zufall oder Signal? Statistische Bewertung von zeitlichen Zusammenhängen. In: *Kinderärztliche Praxis* (Sonderheft "Impfnebenwirkungen"), S. 8–11
- Trampisch, Hans Joachim; Ehle, Bernhard; Trampisch-Windeler (2000): Medizinische Statistik. Mit 89 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch, S.89). Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/hebis-mainz/toc/090402979.pdf>
- Trüb, C. L. P. (1960): Die Q-Fieber-Epidemie am Niederrhein 1958, Land Nordrhein-Westfalen. In: *Archiv für Hygiene und Bakteriologie*, 1960, S. 48–73
- Türp, J. C.; Motschall, E.; Antes, G.: Literatursuche in PubMed: Medical Subject Headings (MeSH). In: *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 2003 (58(10)), S. 655–656
- University of Nottingham (2011): Centre for Evidence-based veterinary medicine. Hg. v. Centre for evidence-based veterinary medicine. Online verfügbar unter <http://www.nottingham.ac.uk/cevm/index.aspx>, zuletzt aktualisiert am aufgerufen am 17.08.2011
- Vadovic, Pavol; Slaba, Katarina; Fodorova, Marcela; Skultety, Ludovit; Toman, Rudolf (2005): Structural and functional characterization of the glycan antigens involved in immunobiology of Q fever. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1063, S. 149–153. Online verfügbar unter doi:10.1196/annals.1355.023

- Valková, D.; Kazár, J. (1995): A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever. In: *FEMS Microbiol. Lett.* 125 (2-3), S. 275–280
- van Delft, Mark F.; Huang, David C. S. (2006): How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis. In: *Cell Res.* 16 (2), S. 203–213. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.cr.7310028
- van Steenberg, J. E.; Morroy, G.; Groot, C. A. R.; Ruikes, F. G. H.; Marcelis, J. H.; Speelman, P. (2007): [An outbreak of Q fever in The Netherlands--possible link to goats]. In: *Ned Tijdschr Geneeskde* 151 (36), S. 1998–2003
- Varga, V. (1997): An explosive outbreak of Q-fever in Jedl'ové Kostol'any, Slovakia. In: *Cent. Eur. J. Public Health* 5 (4), S. 180–182
- Varghees, Sunita; Kiss, Kati; Frans, Giovanni; Braha, Orit; Samuel, James E. (2002): Cloning and porin activity of the major outer membrane protein P1 from *Coxiella burnetii*. In: *Infect. Immun.* 70 (12), S. 6741–6750
- Vázquez, C. L.; Colombo, M. I. (2010): *Coxiella burnetii* modulates Beclin 1 and Bcl-2, preventing host cell apoptosis to generate a persistent bacterial infection. In: *Cell Death Differ.* 17 (3), S. 421–438. Online verfügbar unter doi:10.1038/cdd.2009.129
- Vishwanath, S.; Hackstadt, T. (1988): Lipopolysaccharide phase variation determines the complement-mediated serum susceptibility of *Coxiella burnetii*. In: *Infect. Immun.* 56 (1), S. 40–44
- Vogel, J. P.; Andrews, H. L.; Wong, S. K.; Isberg, R. R. (1998): Conjugative transfer by the virulence system of *Legionella pneumophila*. In: *Science* 279 (5352), S. 873–876
- Vogel, Joseph P. (2004): Turning a tiger into a house cat: using *Legionella pneumophila* to study *Coxiella burnetii*. In: *Trends Microbiol.* 12 (3), S. 103–105
- Voth, Daniel E.; Heinzen, Robert A. (2007): Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*. In: *Cell. Microbiol.* 9 (4), S. 829–840
- Voth, Daniel E.; Heinzen, Robert A. (2009): *Coxiella* type IV secretion and cellular microbiology. In: *Curr. Opin. Microbiol.* 12 (1), S. 74–80. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.mib.2008.11.005
- Voth, Daniel E.; Howe, Dale; Heinzen, Robert A. (2007): *Coxiella burnetii* inhibits apoptosis in human THP-1 cells and monkey primary alveolar macrophages. In: *Infect. Immun.* 75 (9), S. 4263–4271. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.00594-07
- Voth, Daniel E.; Howe, Dale; Beare, Paul A.; Vogel, Joseph P.; Unsworth, Nathan; Samuel, James E.; Heinzen, Robert A. (2009): The *Coxiella burnetii* ankyrin repeat domain-containing protein family is heterogeneous, with C-terminal truncations that influence Dot/Icm-mediated secretion. In: *J. Bacteriol.* 191 (13), S. 4232–4242. Online verfügbar unter doi:10.1128/JB.01656-08
- Wagner-Wiening, Christiane; Brockmann, Stefan; Kimmig, Peter (2006): Serological diagnosis and follow-up of asymptomatic and acute Q fever infections. In: *Int. J. Med. Microbiol.* 296 Suppl 40, S. 294–296. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ijmm.2006.01.045

- Walser, T. (2010): Internetrecherchen mit MEDLINE. Der informierte Arzt, 20:123-126. Online verfügbar unter <http://www.dr-walser.ch/medline.htm>, zuletzt aktualisiert am Februar 2010
- Webster, D.; Haase, D.; Marrie, T. J.; Campbell, N.; Pettipas, J.; Davidson, R.; Hatchette, T. F. (2009): Ovine-associated Q fever. In: *Epidemiol. Infect.* 137 (5), S. 744–751. Online verfügbar unter doi:10.1017/S0950268808001404
- Weigel, N. (2010): Untersuchungen zur Evidenzbasierten Auswertung therapeutischer Verfahren zur Behandlung des Ovarialzystensyndroms, der hypocalcämischen Gebärparese und der Nachgeburtsverhaltung beim Milchrind. Justus-Liebig-Universität, Gießen. Klinikum für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
- Weisburg, W. G.; Dobson, M. E.; Samuel, J. E.; Dasch, G. A.; Mallavia, L. P.; Baca, O. et al. (1989): Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. In: *J. Bacteriol.* 171 (8), S. 4202–4206
- Whitaker, S. (2009): An Evidence-Based Medicine Bibliography by Susanne Whitaker. Hg. v. evidence-based veterinary medicine association. Online verfügbar unter www.bvma.org/?q=node/590, zuletzt aktualisiert am aufgerufen am 12.07.2011
- Wichert, P. von (2005): Evidenzbasierte Medizin (EbM) Begriff entideologisieren. In: *Deutsches Ärzteblatt* 102 (22), S. 1569–1570
- Willems, H.; Jäger, C.; Baljer, G. (1998): Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. In: *J. Bacteriol.* 180 (15), S. 3816–3822
- Willems, H.; Ritter, M.; Jäger, C.; Thiele, D. (1997): Plasmid-homologous sequences in the chromosome of plasmidless *Coxiella burnetii* Scurry Q217. In: *J. Bacteriol.* 179 (10), S. 3293–3297
- Williams, J. C.; Waag, D. M. (1991): Antigens, virulence factors, and biological response modifiers of *Coxiella burnetii*: strategies for vaccine development. p. 175. Hg. v. J. C. Williams und H. A. Thompson. Boca Raton: CRC Press
- Willis, Simon N.; Adams, Jerry M. (2005): Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. In: *Curr. Opin. Cell Biol.* 17 (6), S. 617–625. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ceb.2005.10.001
- Windeler, J.; Holle, R. (1997): [Evaluating clinical studies. References for critical literature study]. In: *Internist (Berl)* 38 (4), S. 337–343
- Wirtschaftspsychologische Gesellschaft (2009): Forschungsdesigns in der Marktforschung. 7. Querschnittstudien und Längsschnittstudien als Forschungsansätze. Hg. v. F. Becker. aufgerufen am 22.12.2009. Online verfügbar unter <http://www.degam.de/alt/spreu/design.htm>
- Witko-Sarsat, V.; Rieu, P.; Descamps-Latscha, B.; Lesavre, P.; Halbwachs-Mecarelli, L. (2000): Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. In: *Lab. Invest.* 80 (5), S. 617–653
- Wolf-Oestermann, K. (2010): Studiendesign. alice salomon hochschule berlin. Online verfügbar unter <http://www.ash-berlin.eu/hsl/freedocs/93/studiendesign.pdf>

- Wouda, W.; Dercksen, D. P. (2007): [Abortion and stillbirth among dairy goats as a consequence of *Coxiella burnetii*]. In: *Tijdschr Diergeneeskd* 132 (23), S. 908–911
- Yadav, M. P.; Sethi, M. S. (1979): Poikilotherms as reservoirs of Q-fever (*Coxiella burnetii*) in Uttar Pradesh. In: *J. Wildl. Dis.* 15 (1), S. 15–17
- Zamboni, Dario S.; Rabinovitch, Michel (2003): Nitric oxide partially controls *Coxiella burnetii* phase II infection in mouse primary macrophages. In: *Infect. Immun.* 71 (3), S. 1225–1233
- Zamboni, Dario S.; Campos, Marco A.; Torrecilhas, Ana C. T.; Kiss, Kati; Samuel, James E.; Golenbock, Douglas T. et al. (2004): Stimulation of toll-like receptor 2 by *Coxiella burnetii* is required for macrophage production of pro-inflammatory cytokines and resistance to infection. In: *J. Biol. Chem.* 279 (52), S. 54405–54415. Online verfügbar unter doi:10.1074/jbc.M410340200
- Zamboni, Dario S.; McGrath, Susan; Rabinovitch, Michel; Roy, Craig R. (2003): *Coxiella burnetii* express type IV secretion system proteins that function similarly to components of the *Legionella pneumophila* Dot/Icm system. In: *Mol. Microbiol.* 49 (4), S. 965–976
- Zarnea, G.; Vasiliu, V.; Voiculescu, R.; Israel, H.; Peredery, S.; Tunaru, C. et al. (1958): A study on a Q fever focus due to horses as a source of infection. In: *Rum Med Rev* 2 (2), S. 20–21
- Zhang, Guoquan; To, Ho; Russell, Kasi E.; Hendrix, Laura R.; Yamaguchi, Tsuyoshi; Fukushi, Hideto et al. (2005): Identification and characterization of an immunodominant 28-kilodalton *Coxiella burnetii* outer membrane protein specific to isolates associated with acute disease. In: *Infect. Immun.* 73 (3), S. 1561–1567. Online verfügbar unter doi:10.1128/IAI.73.3.1561-1567.2005
- Ziegler, A.; Lange, S. (2004): Systematische Übersichten und Meta-Analysen. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* (129), S. T11-T15
- Zomorodipour, A.; Andersson S. G. (1999): Obligat intracellulär parasiten: *Rickettsia prowazekii* und *Chlamydia trachomatis*. In: *FEBS Lett.* (452), S. 11–15

Selbstständigkeitserklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Neukirchen, den 06.02.2013

Lisa Marie Möller

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Bärbel Kloppert sowie Herrn Prof. Dr. Baljer für die Überlassung des Themas. Ihre geduldige Betreuung und ihr Verständnis für berufs- und krankheitsbedingte Verzögerung haben mich sehr unterstützt und motiviert.

Vor Allem Herrn Dr. Zschöck danke ich für seine Hilfsbereitschaft und sein „offenes Ohr“ sowie seine ständige Unterstützung und seine Anregungen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Hamann und den Mitarbeitern aus dem Landesbetrieb Hessisches Landeslabor in Gießen (v.a. Frau Dr. Riße) für die vielen Anregungen.

Auch Herrn Schmitt aus der Universitätsbibliothek gilt mein Dank; Ebenso wie Herrn Dr. Heydel und Frau Wescher.

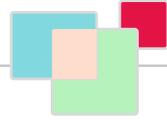
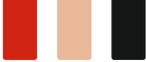
Vielen Dank auch den Peer Reviewern für die Mühe, die sie für die Bewertung der Studien aufgebracht haben.

Herrn Bierendempfel danke ich sehr für die Beschaffung der Literatur. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Weidemeyer, Herrn Dr. Arlt und Herrn Dr. Koberstein.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung.

Ebenso danke ich meinen Freundinnen Saskia, Kathrin, Nicola, Steffi und Carmen für ihren Beistand – egal zu welcher Tageszeit. Außerdem danke ich Hanna, Kathi und Schnückerl.

Meinem Freund Daniel danke ich, dass er an mich geglaubt hat und mich bei allen Höhen und Tiefen während der Dissertation unterstützt hat!



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de



ISBN: 978-3-8359-6039-8



9 783835 196039 8 2.Ed.

