

Tabelle 2: HGV-RNA-Nachweis in Patientenseren vor und nach Lebertransplantation

Präoperative Diagnose	n	n (%) HGV-Infektion	
		vor OLT	nach OLT
fulminante Hepatitis Non-A-E	16	1 (6 %)	9 (56 %)
kryptogene Zirrhose	45	2 (4 %)	14 (31 %)
dekomp. chron. Hep. B	58	6 (10 %)	21 (36 %)
dekomp. chron. Hep. C	72	6 (8 %)	14 (19 %)

schen Hepatitis, häufig aber zu einer anhaltenden Virämie. Eine persistierende HGV-Infektion geht aber meist mit normalen Transaminasewerten einher. Offensichtlich gibt es einen asymptomatischen Trägerstatus. Eine spontane Virus-Elimination ist auch nach jahrelanger Persistenz möglich.

Die klinische Signifikanz der HGV-Infektion wird sehr kontrovers diskutiert. So gibt es Berichte über einen möglichen kausalen Zusammenhang zur fulminanten Hepatitis, in denen z. B. drei von sechs Patienten mit fulminanter Non-A-E-Hepatitis HGV-positiv waren.

Andere Autoren können diesen Befund nicht bestätigen. So zeigten z. B. auch Untersuchungen am Virchow-Klinikum, daß nur ein Patient von 16 vor der Lebertransplantation HGV-positiv war. Zwölf Monate nach der Transplantation wurde in neun Patienten HGV nachgewiesen, aber bei keinem Patienten mit isolierter HGV-Infektion kam es zu einer Transplantathepatitis. Auch bei Patienten mit kryptogener oder dekompensierter Zirrhose (auf der Basis einer HBV- oder HCV-Infektion) spielt das HGV nur eine untergeordnete Rolle (Tab. 2).

Ursache für die hohe Zahl von HGV-Neuinfektionen nach Transplantation könnte die große Zahl von Bluttransfusionen im perioperativen Verlauf sein. Darüber hinaus gibt es Berichte über eine HGV-Beteiligung bei aplastischer Anämie, hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom und idiopathischer thrombozytopenischer Purpura bei HIV-1-positiven Patienten. Aber auch hier steht die Frage, ob die erhöhte HGV-Prävalenz nicht auf mehrfache Bluttransfusionen zurückzuführen ist. Möglicherweise ist das HGV nur ein Marker für ein bisher unbekanntes, ebenfalls parenteral übertragbares Virus. Auch nach der Entdeckung des HGV bleibt ein Teil der fulminanten, akuten oder chronischen Non-A-E-Hepatitis ungeklärt. Die Suche nach weiteren Hepatitis-Viren muß weitergehen.

Dr. Marina Höhne, Robert Koch-Institut, Molekulare Virologie, Non-A-, Non-B-Hepatitis, Berlin

## Laborgestützte Infektionsepidemiologie – Ziele und Aufgaben\*

### Einleitung und Definition

Die Epidemiologie versteht sich als Wissenschaftsdisziplin zum Studium des Auftretens und der Verbreitung von massenhaften (*epi demos*) Erkrankungen und beabsichtigt, aus diesem Sammeln von Daten eine Art Zustandsbericht über die Gesundheit (Krankheit) der Bevölkerung zu erstellen. Sie geht in ihrem Selbstverständnis auch davon aus, daß derartige Daten dazu dienen können, Hinweise zur Prävention, zu anti-epidemischen Maßnahmen und zu den Ursachen der Verbreitung von Krankheiten zu erhalten. Zum Arbeitsgegenstand erhebt die Epidemiologie die Analyse und Beschreibung des *epidemischen Prozesses*, ein aus vielen Faktoren zusammengesetzter Vorgang (der epidemische Grundvorgang), der eine Massen-

entwicklung von Krankheiten bedingt. Für die übertragbaren Krankheiten heißt das, daß der epidemische Prozeß als Infektkette zu verstehen ist. Die Infektkette ergibt sich einerseits durch die Übertragung und dadurch Ausbreitung der Krankheit, andererseits auch durch die Ausbreitung eines Erregers selbst, also einer eigenständigen biologischen Entität mit eigener Biologie und Ökologie. Verfolgt man die Ausbreitung eines Erregers, dann verfolgt man stets auch die Verbreitung der Erkrankung, die sich ja nur in Einzelfällen daraus ergibt. Deshalb läßt sich festhalten: Aussagen zur Verbreitung von Erkrankungen, zu Infektketten und -quellen, sowie die Analyse des epidemischen Prozesses erfolgt durch die Analyse der Ausbreitung des Infektionserregers selbst viel direkter, eindeutiger und zeitlich sofort. Man erhält somit direkte Beweise, Indizienbeweise, wie der Ablauf eines epidemischen Geschehens erfolgt. Dazu liegen Labormethoden vor, mit denen die Aus-

breitung des betreffenden Erregers beobachtet werden kann (Übersicht 1).

Zahlreiche populationsgenetische Untersuchungen zur Ausbreitung von Erregern belegen, daß ein epidemisches Geschehen stets von einem Erregerindividuum, einem Klon, unterhalten wird und nicht durch eine aus Subvarianten zusammengesetzte Erregerpopulation. Dies wird in einer Hypothese, einer Art Grundgesetz der Infektionsepidemiologie zusammengefaßt, und als Klonkonzeption in der Epidemiologie bezeichnet: »Eine Infektkette – ein Klon«, die in der Umkehrung gilt: stellt man die Klonalität von Erregerisolaten, also ihre genetische Identität fest, so müssen diese Isolate einer Infektkette, einem epidemischen Prozeß angehören. Somit lassen sich mit der klonalen Analyse von Erregerisolaten Indizienbeweise schaffen (ähnlich wie die Spurensuche in der Kriminologie), in welcher Art und Weise ein epidemischer Prozeß abläuft oder abgelaufen ist.

\* Vortrag gehalten auf der Fortbildungsveranstaltung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst vom 5. bis 7. 3. 1997 in Berlin

## Übersicht 1: Laboratoriumsmethoden zur epidemiologischen Subdifferenzierung

Methode	Aufgabe und Ziel
<i>Elektrotypie</i>	
MLE	Multi-Lokus-Enzym-Muster, elektrophoretische Trennung von Enzymen und Bestimmung der Laufgeschwindigkeit als Äquivalent der genetischen Heterogenität
OMP	OMP-Muster, äußere Membranproteine (outer membrane proteins), Bestimmung der Anzahl und Größe nach elektrophoretischer Trennung
WCP	Bestimmung des Ganzzellproteinmusters nach elektrophoretischer Auftrennung
LPS	elektrophoretische Bestimmung der Lipopolysaccharide (LPS) Muster durch die repeating units
<i>Genotypie</i>	
PMA	Plasmidmuster Bestimmung der Anzahl, Größe und Spezieszugehörigkeit der Plasmide,
RFLP	Restriktionsfragment-Polymorphismus Bestimmung des Fragmentmusters des Chromosoms nach Verdauung mit selten schneidenden Endonukleasen
ERIC	enterobacterial repitative Bestimmung der Anzahl und der Genomposition von bestimmten sich wiederholenden konservierten Sequenzmotiven im Chromosom
Ribotyp	Bestimmung der Anzahl und der Genomposition von rRNA Genen
LRM	»long range mapping«, Bestimmung der genomischen Position von relevanten Genen (z. B. Virulenz-assoziierte Gene, Insertionssequenzen, Resistenzgene) , z. B. IS200-Typisierung für Salmonellen
<i>sonstige Methoden</i>	
Serotypie	Bestimmung von Oberflächenantigenen mit Hilfe spezifischer Antikörper, Einteilung in Serovare
Biochemotypie	Bestimmung ausgewählter fermentativer Leistungen Einteilung in Biotypen
Colicinotypie	Bestimmung der Bildung von Colicinen
Colicinogenotypie	Bestimmung der Colicinogenie und Anwesenheit von Colicin-Determinanten
Lysotypie	Bestimmung der Empfindlichkeit gegen eine Kollektion von Bakteriophagen, Einteilung in Lysotypen nach unterschiedlichem Lysismuster
Resistotypie	Bestimmung der Resistenz gegen verschiedene antibakterielle Substanzen (z. B. Kupfersulfat)
Antibiogramm	Bestimmung der Resistenz gegen Antibiotika
Virulenzanalysen	Bestimmung der Virulenzmuster, Feintypisierung von Virulenzgenen mit Restriktions- und Sequenzanalysen

Die klonale Identitätsanalyse von Erregerisolaten erfolgt mit einer Reihe von Feindifferenzierungsmethoden, den sogenannten Typisierungsmethoden (typing methods, epidemiologische Labormethoden), die zum Ziel haben, Erregerisolat unterhalb der Spezies in ihrer Individualität (Klonalität) zu bestimmen.

Mit der Schaffung von Indizienbeweisen für die Aufklärung, Überwachung und Kontrolle von Infektketten und -quellen, für die Analyse des Auf und Ab der Erreger sowie des Erregerwandels und -wechsels mit Hilfe der Feindifferenzierung der Erregerisolat ist die indizien- oder laborgestützte Infektionsepidemiologie befaßt.

### Methoden zur Bestimmung der Klonalität (Typisierungen) von Erregerisolaten

In den letzten 40 Jahren sind zahlreiche Methoden zur Subdifferenzierung von

Erregerisolaten beschrieben und angewendet worden. Sie lassen sich in die klassischen Methoden wie die Seroty-

pie, Lysotypie, Biochemotypie etc. und in die molekularen Methoden, wie die Genotypie (Plasmidmuster, ERIC, Ri-

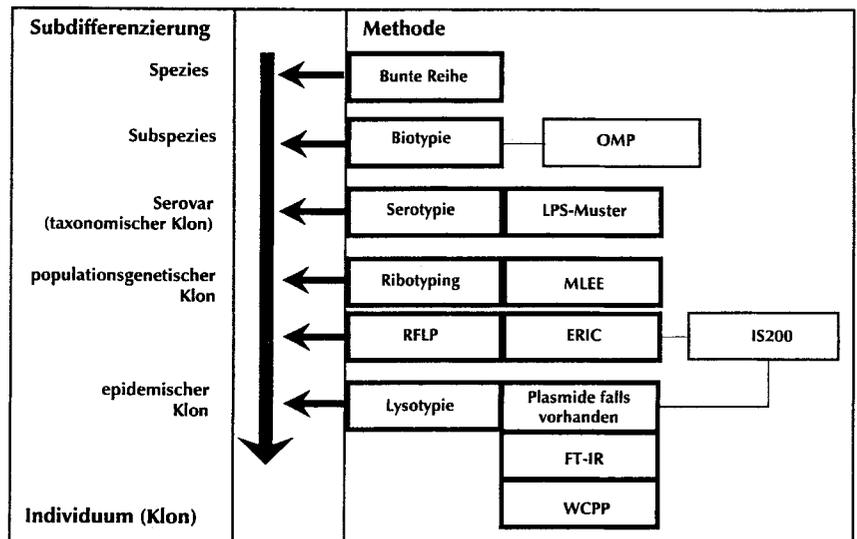


Abbildung 1: Hierarchie der Typisierungsmethoden am Beispiel der Art *Salmonella enterica*.

botyp etc.) und Elektrotypie (MLE, LPS, OMP, etc.), einteilen (Übersicht 1). Diese zahlreichen in der Übersicht 1 zusammengestellten Methoden stehen keinesfalls numerisch oder redundant nebeneinander. Vielmehr ist eine gewisse Hierarchie der einzelnen Subdifferenzierungsmöglichkeiten gegeben, wobei einige Typisierungsmethoden nur die Ebene der Subspezies, andere die Ebene der populationsgenetisch definierten und andere die der epidemiologisch relevanten Klone (Individuen) erfassen können (Abb. 1). Wörtlich genommen ist das allerdings widersinnig, denn ein Klon ist definitionsgemäß eine in allen Merkmalen identische »Ansammlung« von Bakterienzellen. Eine noch so kleine genetische Abweichung (z. B. Veränderung des Plasmidprofils durch Aufnahme eines Plasmides; Veränderung des Lysotyps durch Aufnahme eines Bakteriophagen) ließe einen neuen, wenn auch verwandten Klon entstehen. Im Rahmen einer populationsgenetischen Betrachtung können solche Abweichungen irrelevant bleiben, möglicherweise noch als Subklon aufgefaßt werden, für epidemiologische Zwecke jedoch den notwendigen Grad der Erfassung von Erregerindividuen darstellen. Die Hierarchie der angewendeten Methoden (Erreichung der Individualität bzw. Klonalität von Erregerisolaten) hängt jedoch sehr von der in Frage kommenden Erregerspezies und von der Aufgabenstellung ab, z. B. ob populationsgenetische oder epidemiologische Antworten zu geben sind.

In Abbildung 1 ist eine derartige Hierarchie der Typisierungen zusammengestellt, wie sie für Salmonellen gegenwärtig Anwendung findet. Dabei fällt auf, daß der Lysotypie eine hohe epidemiologische Wertigkeit zukommt, was ja auch übliche Praxis in der Tätigkeit des NRZ für Salmonellen und andere Enteritiserreger ist. Jedoch genügt es nicht, eine Methode allein für die klonale Identitätsanalyse anzuwenden, z. B. die Lysotypie, sondern nur in der komplexen und komplementären (kombinierten) Anwendung der Typisierung (Tab. 1) läßt sich die wahre klonale Natur der Erregerisolate erkennen, unabhängig ob epidemiologische, evolutionsgenetische oder populationsgenetische Fragen zu beantworten sind. So können sich z. B. verschiedene Genotypen mit einem Lysotyp bzw. verschiedene Lysotypen mit einem Genotyp assoziieren wie am Beispiel der weltweiten *S. enterica*-Serovar-Enteritidis-Epidemie gezeigt werden konnte (Tab. 1): *S. Enteritidis*-Stämme sowohl der Epidemie der Jahre 1992/93 als auch der gegenwärtigen weltweiten Epidemie gehörten zum Lysotyp PT4, jedoch erwiesen sie sich zwei verschiedenen Genotypen zugehörig. Andererseits ließen sich die in der weltweiten *S.*

Tabelle 1: Komplexe Typisierung von *S. enterica*-Serovar-Enteritidis-Stämmen verschiedener epidemiologischer und geographischer Herkunft

Herkunft	Lysotyp	RFLP <sup>1</sup>	ERIC <sup>1</sup>	LRM <sup>1</sup> (IS200)	Ribotyp <sup>1</sup>	MLE <sup>1</sup>	OMP
Gastroenteritis, 1984 Thüringen	PT4	1 <sup>2</sup>	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1995 Berlin	PT4	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1990 Bayern	PT4	1	1	1	1	1	1
Ei, 1988	PT4	1	1	1	1	1	1
Küken, 1986	PT4	1	1	1	1	1	1
Ei, 1996	PT4	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1988 Bayern	PT1	1	1	1	1	1	1
Ei, 1993	PT1	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1993 Nordrheinwestf.	PT21	1	1	1	1	1	1
Küken, 1995	PT14b	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1996 Nordrheinwestf.	PT14b	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1990 Thüringen	PT6	1	1	1	1	1	1
Schwein, 1990	PT6	1	1	1	1	1	1
Küken, 1993	PT25	1	1	1	1	1	1
Gastroenteritis, 1990 Berlin	PT7	1	1	1	1	1	1
1973 Gastroenteritis Thüringen	PT4	3 <sup>2</sup>	1	1	1	2 <sup>2</sup>	1
1973 Gastroenteritis Berlin	PT4	3	1	1	1	2	1
Kalb, 1973	PT4	3	1	1	1	2	1
Gastroenteritis <sup>3</sup> , 1996 Hessen	PT13	2	1	2	1	1	1
Gastroenteritis <sup>3</sup> , 1996 Sachsen	PT13	2	1	2	1	1	1
Gastroenteritis <sup>3</sup> , 1996 Sachsen	PT8	2	1	2	1	1	1
Kalb, 1996 <sup>3</sup>	PT8	2	1	2	1	1	1

1 Abkürzungen siehe Übersicht 1

2 Die Einteilung der Genotypen etc. erfolgte nach Daten des NRZ.

3 Identisch mit Isolaten aus den USA, epidemiologische Hinweise auf den Import liegen vor.

Enteritidis-Epidemie vorkommenden Lysotypen wie PT1, PT6, PT14b etc. (Tab. 1, vgl. aber PT8) alle zum gleichen Genotyp wie PT4 gehörend nachweisen, die aus PT4-Stämmen durch horizontalen Gentransfer von temperenten Bakteriophagen entstanden sind.

Enteritidis-Epidemie vorkommenden Lysotypen wie PT1, PT6, PT14b etc. (Tab. 1, vgl. aber PT8) alle zum gleichen Genotyp wie PT4 gehörend nachweisen, die aus PT4-Stämmen durch horizontalen Gentransfer von temperenten Bakteriophagen entstanden sind.

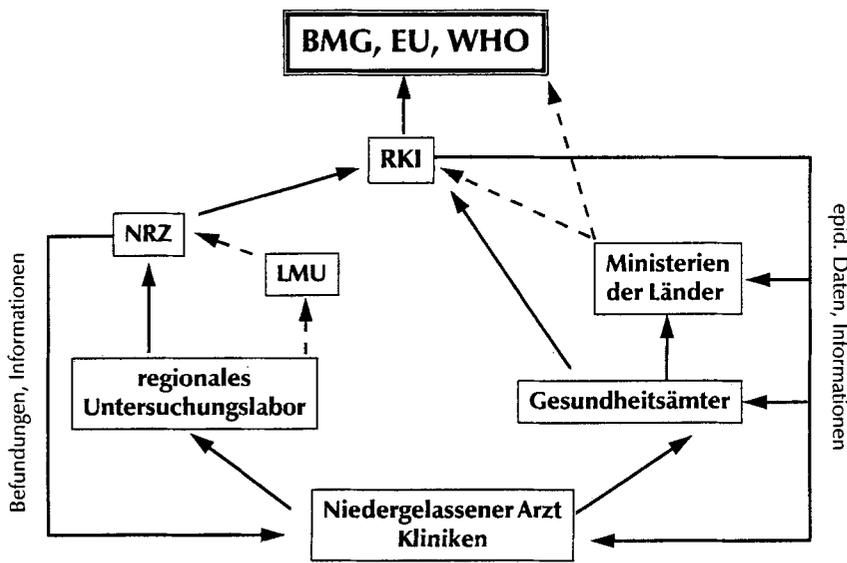


Abbildung 2: Stellung des NRZ im epidemiologischen Netzwerk.

**Aufklärung des epidemischen Prozesses mit Hilfe der labor-gestützten infektionsepidemiologischen Analysen**

In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche Beispiele der epidemiologischen Aufklärung von Infektionskrankheiten mit Hilfe laborgestützter Daten (Indizien) publiziert worden, wobei Einzelfälle, regionale Epidemien und Ausbrüche sowie überregionale und länderübergreifende Geschehen beschrieben und durch Indizienbeweise aufgeklärt worden sind. So konnte z. B. gezeigt werden, daß die gegenwärtig europaweit verlaufende *S. Enteritidis*-Epidemie (eigentlich Pandemie) von einem einheitlichen Epidemieklon mit dem Lysotyp

PT4 (zusätzlich den genotypisch und elektrotypisch gleichen PT1, PT14b, PT6 etc.) charakterisiert ist (Tab. 1). Im Gegensatz dazu sind die *S. Enteritidis*-Klone (PT8, PT13, PT34) aus den USA genotypisch von den europäischen Stämmen deutlich verschieden. Da die in Europa auftretenden PT8-Stämme mit den amerikanischen Stämmen genotypisch identisch sind, müssen diese über den Import von Zucht- oder Schlachtvieh (z. B. wie epidemiologisch ermittelt werden konnte durch Import von Truthahnfleisch, Import von Elternzuchtküken für die Ei-Produktion) von solchen Ländern nach Europa verbreitet worden sein.

Auch für den jetzt aufkommenden neuen Epidemiestamm, dem *S. enterica-*

Serovar Typhimurium DT104, der eine breite Antibiotika-Mehrfachresistenz aufweist, ließ sich durch die Indizienbeweise eine länderübergreifende Verbreitung zeigen und die Prognose aufstellen, daß er sich zum dominanten Epidemiestamm in Deutschland entwickeln wird.

**Aufgaben der NRZ**

Diese methodisch sehr umfangreichen laborgestützten infektionsepidemiologischen Arbeiten (Typisierungen) sind den Nationalen Referenzzentren für die jeweiligen Erregerarten zugeteilt worden. Die NRZ haben sich verpflichtet, das Spektrum der Subdifferenzierungsmethoden vorzuhalten und derartige Analysen in Zusammenarbeit mit den regionalen Untersuchungslabors bzw. den Landesuntersuchungsämtern oder anderen Institutionen des öffentlichen Gesundheitsdienstes durchzuführen. Damit ergibt sich eine zweite Säule der epidemiologischen Kommunikation zwischen den regionalen Stellen des öffentlichen Gesundheitswesens und der Zentrale (z. B. RKI), die zusätzlich zur Meldung von Fallzahlen auch Daten und Informationen über Stammsolate zur Aufklärung von Infektketten und -quellen und zur Überwachung der Erregerlandschaft (das Auf und Ab von Erregern, Erregerwechsel und -wandel) zusammenträgt (Abb. 2). Zum Aufbau eines epidemiologischen Netzwerkes für Deutschland sind die laborgestützten infektionsepidemiologischen Daten unbedingt erforderlich.

(Literatur beim Verfasser)

Prof. Dr. H. Tschäpe, Robert Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger

**Zusammenfassung der Ergebnisse der 4. WaBoLu-Innenraumtage in Berlin vom 26. bis 28. 5. 1997**

In der letzten Maiwoche fanden im Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes die WaBoLu-Innenraumtage zum vierten Mal in Folge statt. Generalthema der diesjährigen Tagung waren der Staub in Innenräumen und seine unbelebten und belebten Inhaltsstoffe. Die Tagung wurde erneut in

mehrere Sektionen unterteilt, in denen die verschiedenen Facetten dieses umfangreichen Themas beleuchtet werden sollten. Sektion I befaßte sich mit dem Vorkommen und der gesundheitlichen Bedeutung von Stäuben in Innenräumen. In Sektion II wurden speziell künstliche Mineralfasern und in Sektion IV Mikro-

organismen und biogene Innenraumluftverunreinigungen angesprochen. Sektion III wurde wie in der Vergangenheit den Teilnehmern zur Verfügung gestellt. Hier bestand an einem Nachmittag Gelegenheit, Fallbeispiele aus der Praxis vorzutragen. Die Ergebnisse der Vorträge in den einzelnen Sektionen werden im folgenden zusammengefaßt.