Aus dem Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe – Universität
Frankfurt am Main
Institut für Medizinische Virologie
(Direktor: Professor Dr. med. H. W. Doerr)

Untersuchungen zur Seroprävalenz der Virus-Hepatitiden im Krankengut des Institutes für Medizinische Virologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin der
Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dr. med. dent. Peter Kelemen
aus Budapest

Frankfurt am Main
2004

Tag der Disputation : 16.12.2004

Prüfungskommission:	Prof. Dr. phil. nat. D. Mebs	(Vorsitzender)
	Prof. Dr. med. H. W. Doerr	(Referent)
	PD Dr. med. Dr. med. dent. C. Klein	(Koreferent)
	Prof. Dr. rer. nat. J. Cinatl	

Inhaltsverzeichnis

1. 1.1 Abstract ... 6
1.2 Zusammenfassung ... 7
2. Einleitung ... 9
3. Hepatitis-Viren
3.1 Allgemeines ... 13
3.2 Hepatitis A ... 15
3.3 Hepatitis B ... 18
3.4 Hepatitis C ... 24
3.5 Hepatitis D ... 28
3.6 Hepatitis E ... 32
3.7 Hepatitis F ... 35
3.8 Hepatitis G ... 36
4. Methodik
4.1 Untersuchungsmaterial ... 38
4.2 Serologische Untersuchungen ... 38
4.2.1 Anti-HAV-Antikörper ... 39
4.2.2 Anti-HBs-Antikörper ... 40
4.2.3 HBs-Antigen ... 41
4.2.4 Anti-HBc-Antikörper ... 42
4.2.5 Anti-HCV-Antikörper ... 43
4.2.6 Anti-HDV-Antikörper ... 44
4.2.7 Anti-HEV-Antikörper ... 45
4.2.8 HGV-RNA ... 46
4.3 Datenbank des Institutes für Medizinische Virologie ... 47
5. Ergebnisse ... 48
5.1 Untersuchungen einzelner Hepatitis-Marker am Gesamtkollektiv ... 48
5.1.1 Anti-HAV-Antikörper ... 49
5.1.2 Anti-HBs-Antikörper ... 51
5.1.3 HBs-Antigen ... 53
5.1.4 Anti-HBc-Antikörper ... 55

5. Ergebnisse

5.1.5 Anti-HCV-Antikörper ... 57
5.1.6 Anti-HDV-Antikörper ... 59
5.1.7 Anti-HEV-Antikörper ... 61
5.1.8 HGV-RNA ... 63
5.2 Test-Gesamt-Zahlen ... 65
5.3 Untersuchungen an ausgewählten Risikogruppen ... 68
5.3.1 Anti-HAV-Antikörper ... 69
5.3.2 Anti-HBs-Antikörper ... 70
5.3.3 HBs-Antigen ... 71
5.3.4 Anti-HBc-Antikörper ... 72
5.3.5 Anti-HCV-Antikörper ... 73
5.3.6 Anti-HDV-Antikörper ... 74
5.3.7 Anti-HEV-Antikörper ... 75
5.3.8 HGV-RNA ... 76
5.4 Weitere Fragestellungen ... 77
5.4.1 Entwicklung der Anti-HBs-Prävalenz ... 78
5.4.2 Anti-HBc-Prävalenz bei Anti-HBs-Positiven ... 79
5.4.2 Entwicklung der Anti-HBs-Prävalenz bei Anti-HBs-Positiven ... 81

6. Diskussion ... 84
6.1 Die Ergebnisse im Überblick ... 85
6.2 Das Hepatitis-A-Virus ... 86
6.3 Das Hepatitis-B-Virus ... 88
6.4 Das Hepatitis-C-Virus ... 91
6.5 Das Hepatitis-D-Virus ... 93
6.6 Das Hepatitis-E-Virus ... 95
6.7 Das Hepatitis-G-Virus ... 96
6.8 Schlussbemerkung ... 97

7. Literaturverzeichnis ... 98

8. Danksagung ... 115

9. Ehrenwörtliche Erklärung ... 116

10. Lebenslauf ... 117

1.1 Abstract

Viral hepatitis is reported to have low or even very low rates generally in western Europe and particularly in Germany. In this paper the seroprevalence of different hepatitis-markers has been investigated in samples examined at the Institute of Medical Virology, University Clinic Frankfurt.

220,468 tests for hepatitis antibodies, HBs-antigen and HGV-RNA from 1995 to 2002 have been included. The average number of tests decreased from its highest level in 1996 at 30,566 to only 20,435 in 2002 (-33%). Of these 98% was performed on hepatitis A-C, but only 4,114 on hepatitis D-G.

For hepatitis A the prevalence of antibodies represented the age-dependent cumulative probability of viral confrontation (mean 48.02%), since they can be detected after infection for a lifetime and almost all affected individuals survive. The presence of viral antigen or genome showed actual infection for HBV in 3.90% and for HGV in 6.06%. In more severe cases or if the antibodies are only detectable for a short time their prevalence characterized the risk of contagion (mean levels: HBV 19.15%, HCV 11.51%, HDV 6.55%, HEV 3.98%).

These results showed higher rates than those found in other analyses for the German population in general. The reason for this was the fact that only samples from presumably infected individuals or those at high risk were sent to the Institute of Virology in Frankfurt and not from average or even healthy citizens.

Data for specific risk groups verified higher prevalence in almost all hepatitis viruses for HIV-positives and intravenous drug abusers. However patients after transplantation or transfusion often showed under average or at least decreasing levels compared with earlier analyses. This proves the positive effect of the mandatory screening methods. Similar conditions were found for medical personnel.

Only eight years after inventing hepatitis B immunisation as a standard procedure for children by the STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) the results were obvious: within this short period the prevalence of anti-HBs-antibodies in children under 10 years increased from 21.53% to 82.50%. Of these in 1995 only 40% had developed antibodies after immunisation but 60% after infection. By 2002 this proportion shifted to 96.49% immunisation versus 3.51% infection.

1.2 Zusammenfassung

Für Hepatitis-Viren sind für Westeuropa im allgemeinen und Deutschland im besonderen niedrige bis sehr niedrige Belastungen dokumentiert. In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz der serologischen Marker der verschiedenen Erreger in Proben, die dem Institut für Medizinische Virologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main vorgelegt wurden, untersucht.

Aus den Jahren 1995 - 2002 wurden 220.468 Tests auf Hepatitis-Virus-Antikörper sowie HBs-Antigen und HGV-RNA in die Analysen einbezogen. Dabei ließ sich ein starker Rückgang der jährlichen Testzahlen vom Höchststand in 1996 mit 30.566 auf nur noch 20.435 in 2002 (-33%) belegen. Außerdem wurden die Präferenzen bei den einzelnen Erregern deutlich: 98% aller Untersuchungen entfielen auf die Hepatitis-Viren A-C und ganze 4.114 Tests auf die Viren D-G.

Bei der Hepatitis-A-Infektion, die fast immer folgenlos ausheilt und eine lebenslange Immunität hinterlässt, spiegelten die Antikörper-Prävalenzen die kumulative Wahrscheinlichkeit für den Erregerkontakt mit einem altersabhängig hohen Gesamtdurchschnitt (48,02%) wider. Der Nachweis von viralem Antigen bzw. Genom zeigte die aktuelle Infektionslage (für HBV mit 3,9% und HGV mit 6,06%). Bei Erkrankungen, die zu einem komplizierten Verlauf neigen und/oder keine langfristige Immunität hinterlassen, standen unterschiedliche Antikörper-Prävalenzen für das jeweilige Risiko (im Mittel HBV 19,15%, HCV 11,51%, HDV 6,55%, HEV 3,98%).

Diese Zahlen liegen über den in anderen Untersuchungen für die deutsche Gesamtbevölkerung angegebenen Werten. Das ist insofern nicht verwunderlich, als hier kein Normalkollektiv untersucht wurde, sondern belastete Probanden, bei denen bereits eine Infektion vermutet wurde oder die einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt waren.

Die Auswertung der Daten für spezifische Risikogruppen belegte die höhere Belastung von HIV-Positiven und i.v.-Drogenabhängigen für fast alle Hepatitis-Viren, während sich für Empfänger von Organen, Blut- und Blutprodukten vielfach eine unterdurchschnittliche oder zumindest eine gegenüber früheren Untersuchungen gesunkene Belastung als Bestätigung für vorgeschriebene Screening-Methoden zeigte. Ein ähnliches Bild bot das medizinische Personal, das lediglich bei den akuten HBV-Erkrankungen über dem Durchschnitt lag.

Die Aufnahme der Hepatitis-B-Impfung in den Impfkalender der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) zeigte schon in den ersten acht Jahren einen beachtlichen Erfolg: bereits in dieser kurzen Zeit stieg die Anti-HBs-Prävalenz bei den Unter-10-Jährigen von anfangs 21,53% auf 82,50%. Dabei hatten in 1995 lediglich 40 % die Antikörper durch eine Immunisierung, folglich 60% aufgrund einer Infektion entwickelt. Bis zum Jahr 2002 verschob sich dieses Verhältnis auf 96,49% vs. 3,51% zu Gunsten der Impfung.

2. Einleitung

Weltweit gibt es immer wieder/mehr Infektionskrankheiten, diese treten immer wieder in Schüben auf und verbreiten sich ohne Einschränkung rasch um die ganze Erde. So scheint es zumindest, wenn man den Medien glaubt oder die Menschen auf der Straße fragt. Trotz der umgangssprachlichen Formulierung beschreibt diese Aussage genau die Grundlage und Notwendigkeit der Infektiologie und Epidemiologie.

Für dieses laienhafte „immer wieder/mehr“ wird im wissenschaftlichen Bereich der englische Ausdruck „emerging“ (emerge = auftauchen) verwendet und unter der Bezeichnung „emerging infectious diseases“ [70] werden verschiedene infektiöse Krankheiten zusammengefasst:

- viele Erkrankungen sind schon lange bekannt, aber erst die Entdeckung des jeweils verantwortlichen Erregers macht eine Klassifikation als Infektionskrankheit möglich, bezeichnet als „emerging diagnosis of infectious diseases“
  z. B. 1993 Helicobacter pylori → Gastritis, 1989 Hepatitis-C-Virus → Hepatitis C
- treten bereits verdrängte Infektionskrankheiten wieder (vermehrt) auf oder verbreiten sich erneut, spricht man von „re-emerging infectious diseases“
  z. B. Tuberkulose im Zusammenhang mit HIV-Infektion, Malaria in Asien und Südamerika
- Probleme für die Therapie stellen zunehmende Resistenzen der Erreger dar, was „emerging resistance“ genannt wird
  z. B. Malaria gegen Chloroquin, Hepatitis-B-Virus gegen Lamivudin
- und nur ein Teil der Krankheitserreger ist tatsächlich in der menschlichen Population neu aufgetaucht. Diese verursachen dann die „newly emerging infectious diseases“.
  z. B. 1981 AIDS, 1995 eine neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Beginnende Epidemien erwecken beim Nichtmediziner den gleichen Eindruck eines oben erwähnten „Schubes“ wie die steigende Zahl von Diagnosen bei einer erst jetzt durch wissenschaftlichen Fortschritt identifizierbaren Krankheit, auch wenn letztere schon wesentlich länger grassiert und viel mehr Menschen betrifft. Die Untersuchung beider Situationen fällt in den Aufgabenbereich der Infektionsepidemiologie. Sie beschäftigt sich aber nicht nur mit der Erfassung von Übertragungswegen, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern, und der Beschreibung der Durchseuchung der Bevölkerung, um Entwicklungen abschätzen zu können, sondern sie untersucht auch den Immunstatus, um Impflücken aufzudecken, und überprüft die Wirksamkeit von Strategien zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten [62].

Während noch zu Beginn des letzten Jahrhunderts Ausbrüche meist auf die betroffene Region beschränkt blieben oder sich verhältnismäßig langsam ausbreiteten, ist es bei der heutigen Mobilität möglich, binnen Stunden Wege zwischen weit entfernten Orten zurück zu legen, und das nicht nur für Menschen, sondern auch Erreger und Überträger von Infektionskrankheiten, die sie möglicherweise mit sich führen. Als Beispiele seien nur der Malaria-Kranke, der niemals in einem Risikogebiet gewesen ist, sondern von einer mit dem Flugzeug importierten Mücke infiziert wurde, und das Auftreten von SARS innerhalb von Tagen an den verschiedensten Orten der Welt genannt, als sowohl der Erreger als auch die exakte Infektionskette rasch identifiziert wurden. In diesem Zusammenhang sind kurzfristige Reisen in den Urlaub oder geschäftlich ebenso von Bedeutung wie Migrationsströme. In entwickelten Ländern ist die Mortalität von Infektionskrankheiten bis heute sehr weit zurückgegangen, während diese in Entwicklungsländern noch immer die Liste der Todesursachen anführen [62]. Das bedeutet zum einen für die Industrienationen eine verminderte Durchseuchung in der Bevölkerung mit der Gefahr größerer Ausbrüche und zum anderen in Verbindung mit der o. g. Mobilität den Wegfall der bisherigen natürlichen Trennung von hochbelasteten und weniger belasteten Gebieten. Deshalb ist Anlass zu „permanenter Wachsamkeit im Hinblick auf Ausbreitung und Trends bei der Anzahl von Neuerkrankungen“ (engl. surveillance = Überwachung) [66] gegeben.

Die Risikofaktoren Reisen bzw. Migration lassen sich nicht so weit einschränken, als dass sich damit ein relevanter Beitrag zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten erreichen ließe. Daher sind die Ansätze zur Prophylaxe Vorgaben zur persönlichen und Lebensmittelhygiene, zum Umgang mit möglichen Infektionsquellen und schließlich die aktive und passive Immunisierung. Durch die zielstrebige Umsetzung der Impfstrategie konnten z. B. die Pocken soweit zurückgedrängt werden, dass die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) sie 1982 für offiziell ausgerottet erklärte [81]. Unglücklicherweise wurde im vorletzten Jahrhundert, bevor die Impfstoffe auf mikrobiologische Verunreinigungen untersucht werden konnten, gerade durch diese Vorsorgemaßnahme eine andere Infektionskrankheit – Hepatitis-B – übertragen [109]. Den schematischen Verlauf eines Impfprogramms zeigt Abb. 2.1 ebenso wie dessen Abhängigkeit von der Akzeptanz in der Bevölkerung.

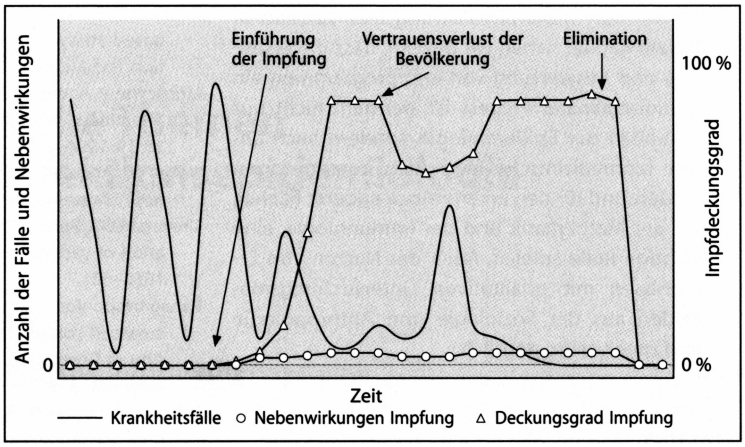


Abb. 2.1 Schematischer Verlauf eines Impfprogramms [81]

Als Reaktion auf Krankheitserreger produziert das Immunsystem vielfach Antikörper (Immunglobuline) und zytotoxische Lymphozyten, die auch nach der Ausheilung, teilweise lebenslang, weiter gebildet werden. Ähnliches passiert bei der aktiven Impfung, wenn der Organismus ausgewählten Teilen eines Erregers oder dem kompletten, abgetöteten (Totimpfstoff) oder abgeschwächten (Lebendimpfstoff) Erreger ausgesetzt wird. Dieser Vorgang bietet, ggf. als Grundimmunisierung mehrfach wiederholt, über einen Zeitraum von einem Jahr (z. B. bei Influenza) bis zu 10-15 Jahren (z. B. bei Tetanus) einen ausreichenden Schutz bei Exposition, bevor eine Auffrischimpfung (Booster-Impfung) durchgeführt werden muss. Bei Impfungen mit besonderer Relevanz (z. B. medizinischem Personal), schließt sich an die Immunisierung eine Erfolgskontrolle in Form einer Titerbestimmung (Konzentration und Aktivität der Antikörper im Blut) an und nötigenfalls wird gleich eine Booster-Impfung vorgenommen. Der Vorteil der aktiven gegenüber der passiven Immunisierung liegt in dem deutlichen längeren Schutz und dem geringeren Infektionsrisiko, da Impfstoffe zumeist in gentechnisch veränderten Zellkulturen hergestellt und nicht mehr von Infizierten gewonnen werden. Als Nachteil ist die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt von Wochen bzw. dem Abschluss der Grundimmunisierung von Monaten zu nennen. Ist die Exposition bereits erfolgt oder eine Reise in ein Risikogebiet zu kurzfristig geplant, kommt fast ausschließlich die passive Immunisierung in Frage. Dabei werden gereinigte und konzentrierte Antikörper (Hyper-Immunglobuline), von Tieren (z. B. Antitoxin gegen Diphtherie und Tetanus), menschlichen Spendern (z. B. homologes Antiserum gegen das Varizella-Zoster-Virus und das Tollwutvirus) oder gentechnisch hergestellt, gegen den Erreger verabreicht. Neben möglichen Unverträglichkeiten und dem Infektionsrisiko sind der rasche Abbau der Immunglobuline und die dadurch auf drei bis sechs Monate begrenzte Wirkdauer die Nachteile dieses Verfahrens. Der sofort mit der Injektion einsetzende Schutz – selbst bei Immunschwäche – stellt aber nach wie vor eine relevante Indikation dar [48].

Leider gibt es nicht bei jedem Erreger die Möglichkeit einer Immunprophylaxe. Hier sind dann umso mehr Maßnahmen angezeigt, die eine Übertragung verhindern, sei es durch Kontaminationsvermeidung, Desinfektion, Sterilisation, Isolierung von Erkrankten und Ausscheidern oder Testung von Blut- und Organspendern auf Infektionskrankheiten.

Die drei Institute des Zentrums für Hygiene an der Johann Wolfgang Goethe - Universität (Hygiene und Umweltmedizin, Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Virologie) ergänzen sich bei der Entwicklung, Durchführung und Überwachung der o. g. Maßnahmen im und rund um das Rhein-Main-Gebiet. Aber auch weit über die Grenzen des Landes hinweg sind die Mitarbeiter für verschiedene Organisationen tätig (z. B. WHO im Fall SARS).

In den letzten Jahren sind in Deutschland epidemiologische Erhebungen über Hepatitisviren praktisch nur auf der Basis der Meldepflicht durchgeführt worden. Hierbei werden jedoch viele subklinische Infektionen übersehen. Daher wird in der vorliegenden Arbeit diese Gruppe von Krankheitserregern, die weltweit verbreitet und durch den akuten wie chronischen, teils tödlichen Verlauf von großer Bedeutung ist, auf ihr Vorkommen im Krankengut des Institutes untersucht.

3. Hepatitis-Viren

3.1 Allgemeines

Die Gelbsucht ist als Sammelbegriff für verschiedene Erkrankungen, die mit einem Ikterus (Gelbfärbung, am deutlichsten an der Bindehaut der Augen) verbunden sind, schon lange bekannt. Für den Teil, der durch eine Entzündung der Leber verursacht wird, wurde durch das Wissen um die pathophysiologischen Zusammenhänge der Begriff der Hepatitis geprägt.

Wiederholt auftretende Epidemien ließen erwarten, dass es sich zumindest bei einem Teil der Erkrankungen um eine Infektionskrankheit handelt. So erfolgte die erste Einteilung in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts in die Untergruppen A und B nach den vermuteten Übertragungswegen („A“ mit Nahrung und Wasser bzw. „B“ über Blut und Blutprodukte). Die einzelnen Erreger wurden erst Jahrzehnte später entdeckt.

Nachdem man zunächst von dieser relativ einfachen Zweiteilung der viralen Hepatitiden ausgegangen war und die entsprechenden Erreger identifiziert hatte, wurde klar, dass es derartige Infektionen gab, die weder dem Hepatitis-A-Virus (HAV) noch dem Hepatitis-B-Virus (HBV) zugeordnet werden konnten. Folglich lautete die vorläufige Bezeichnung Non-A-Non-B-Hepatitis (NANB-Hepatitis). Doch schon bald entdeckte man, dass auch diese neue Art sich unterteilen ließ in eine enterale und eine parenterale Form. Letztere erhielt den Namen Hepatitis-C-Virus und so wurde das Alphabet der Virus-Hepatitiden fortgesetzt. Die Reihenfolge orientierte sich dabei weniger an der Identifizierung der einzelnen Arten, sondern vielmehr an deren Postulierung.

Alle primär hepatotropen Erreger der Virus-Hepatitiden werden einheitlich als Hepatitis-Viren bezeichnet, was sehr verallgemeinernd ist, denn genauer betrachtet handelt es sich dabei nicht nur um unterschiedliche Arten, sondern zumeist um unterschiedliche Familien von Viren. Manche haben noch nicht einmal die Nukleinsäure gemeinsam. Entsprechend der vielen verschiedenen Eigenschaften gibt es zahlreiche Möglichkeiten zur Sortierung.
Zwei Beispiele sind in Tabelle 3.1.1 dargestellt.

Beispiel 1	
Genom: DNA	Genom: RNA
HBV, HDV	HAV, HCV, HEV, HGV

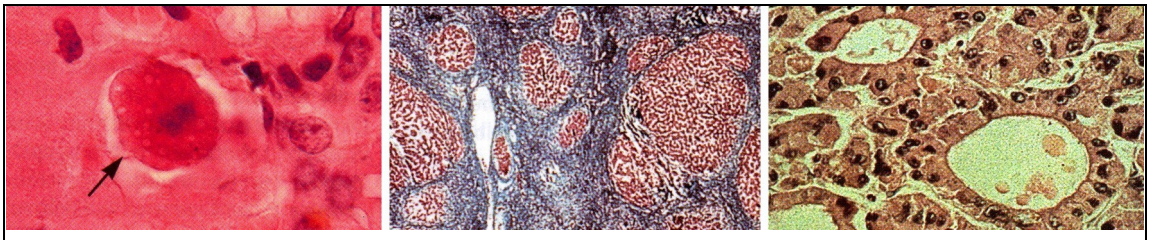
Beispiel 2	
Hülle: ja	Hülle: nein
HBV, HCV, HDV*, HGV (* Hülle des HBV)	HAV, HEV

Tab. 3.1.1 Beispiele von Hepatitis-Einteilungen

Eine weitere gängige Gruppierung folgt keinen generellen Regeln, vielmehr werden die Viren mit den größten Gemeinsamkeiten einander paarweise zu geordnet:

- HAV und HEV als fäkal-oral-übertragene Vertreter,
- HBV und HDV, da letzteres zur Vermehrung die Hülle des HBV benötigt,
- HCV und HGV aufgrund der engen phylogenetischen Verwandtschaft [57].

Mit Ausnahme der enteralen Viren, die höchstwahrscheinlich direkt zytopathisch sind, geht man bei den viralen Hepatitiden davon aus, dass die körpereigene Abwehr für die Zellzerstörung verantwortlich ist. Dabei erkennen zytotoxische (CD8+) T-Lymphozyten zellmembranassoziierte virale Antigene in Verbindung mit HLA-Klasse-I-Molekülen und bewirken die Zerstörung der befallenen Zellen [12]. Bei leichten Formen finden sich lediglich Einzelzellnekrosen, die sich mit zunehmender Schwere und Dauer der Erkrankung zu sog. Brückennekrosen verbinden. Die Regeneration des zerstörten Gewebes erfolgt durch Proliferation von Leberzellen (Funktionsgewebe) und die Reparation durch Fibroblasten (Narbengewebe). Bei einer chronischen Erkrankung kommt es so durch die Vermehrung von Bindegewebe zu einem knotigen Umbau des Organs mit entsprechender Funktionseinschränkung. Dieses Stadium wird als Zirrhose bezeichnet und kann je nach Ausprägung selbst schon zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen. Der anhaltende Proliferationsreiz mit hohen Mitoseraten der Hepatozyten kann bei einer lang andauernden chronischen Hepatitis in ein hepatozelluläres Karzinom münden. Solitäre Tumoren können durch eine Leberteilresektion, kleinere Tumoren evtl. durch eine arterielle Embolisation therapiert werden. Bei multiplen, auf das Organ begrenzten Herden wird eine Transplantation erwogen. In allen anderen Fällen bleibt nur die palliative Behandlung durch eine Chemotherapie. Ohne Behandlung versterben die meisten Patienten ca. 3-6 Monate nach Diagnosestellung [90].



Leberzellnekrose mit Councilman-Body (Pfeil) | Leberzirrhose | Hepatozelluläres Karzinom

Abb. 3.1.1 Folgen der Virus-Hepatitis [12]

Im Folgenden werden die einzelnen Hepatitis-Viren mit ihren Besonderheiten in Aufbau, Übertragungsweg, Krankheitsverlauf, Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten vorgestellt.

3.2 Hepatitis A

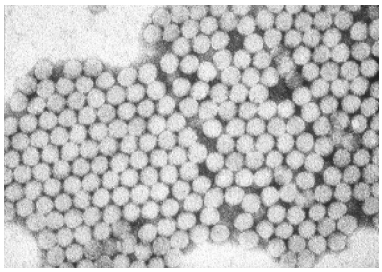


Abb. 3.2.1 Hepatitis-A-Virus [20]

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus, das der einzige Vertreter der Gattung Hepatovirus in der Familie der Picornaviridae (Pico-RNA-Viridae) ist [84]. Die ikosaedrischen Partikel (siehe Abb. 3.2.1) haben einen Durchmesser von etwa 27 nm und verfügen über keine Hülle [46]. Das Virus zeichnet sich durch eine hohe Stabilität – z. B. gegenüber pH-Änderungen und Hitze [102] – aus, so dass es in der Umwelt besser überleben kann als die meisten anderen Hepatitis-Viren. Dadurch erklärt sich der hauptsächlich fäkal-orale Übertragungsweg. Die Ursache der eher seltenen parenteralen Übertragung durch Blut und Blutprodukte liegt in der kurzen virämischen Phase (s. u.).

Die wichtigsten Infektionsquellen sind kontaminiertes Wasser und Muscheln sowie Reisen in die bekannten Hoch-Risiko-Gebiete [31] (siehe Abb. 3.2.2) und der enge Kontakt zu Infizierten. Entsprechend sind neben Reisenden mit o. g. Zielen die Risikogruppen: Kanalarbeiter und Arbeiter in Kläranlagen, medizinisches Personal und Mitarbeiter in Kindertagesstätten sowie Homosexuelle und Drogensüchtige, in geringerem Maße Hämophile [100].

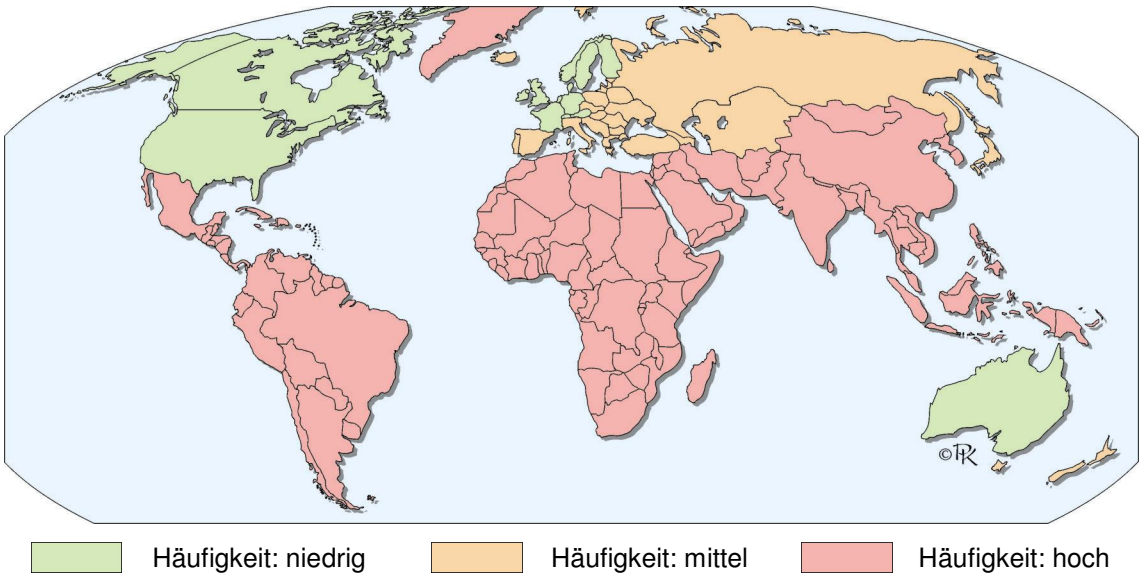


Abb. 3.2.2 Häufigkeit von Hepatitis-A-Virus-Infektionen - nach [45]

Je höher in einer Gegend die Durchseuchungsrate ist, umso früher kommen die Menschen dort zum ersten Mal in Kontakt mit dem Virus und umso weniger ausgeprägt sind die Symptome. Bei Kindern findet sich in 80-95% der Fälle ein subklinischer Verlauf [22]. Mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Infektion zeigen bis zu 85% der Patienten Symptome [93]. Diese beginnen nach einer Inkubationszeit von zwei bis sechs Wochen [39] mit plötzlich einsetzendem Fieber [102] [37], begleitet von Erbrechen, Durchfall, Myalgie und schwerer Abgeschlagenheit [46] [83]. Der Verlauf ist meist benigne und selbstlimitierend [64], kann jedoch selten auch fulminant sein mit einer Letalität von bis zu 1% [83] – wiederum altersabhängig [37]. Teilweise kommt es zu protrahierten Verläufen, bei denen auch die Ausscheidung verlängert ist. Eine Chronifizierung hingegen konnte bis heute nicht gesichert nachgewiesen werden.

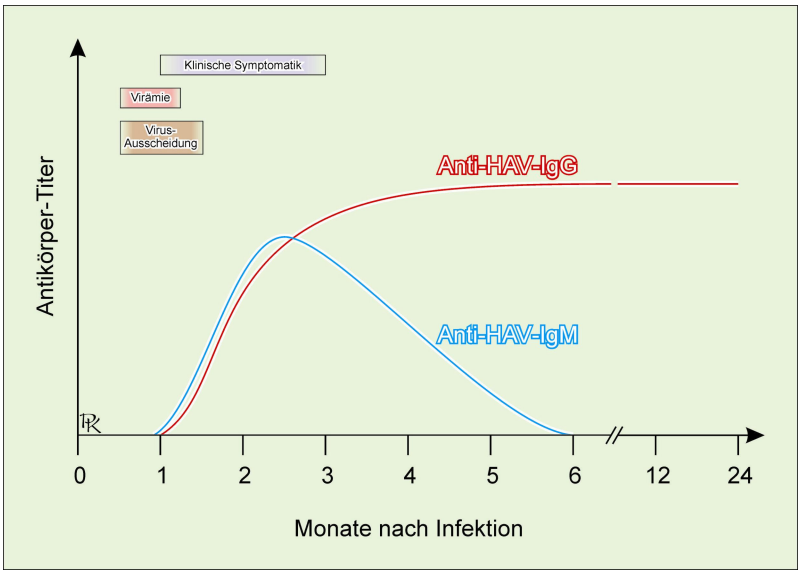


Abb. 3.2.3 Verlauf der HAV-Infektion - nach [83] ergänzt nach [37]

Abbildung 3.2.3 zeigt den schematischen Verlauf der Labormarker einer Hepatitis-A-Virus-Infektion. Im Stuhl und im Serum sind die Viren bereits zwei Wochen vor und bis kurze Zeit nach Erkrankungsbeginn nachzuweisen. Wenn die ersten Untersuchungen durchgeführt werden, sind in den meisten Fällen die Maximalkonzentrationen schon überschritten, so dass die Zeit der größten Ansteckungsgefahr nur nachträglich festgestellt wird, also für diese Phase keine Vorsorgemaßnahmen mehr getroffen werden können. Zeitgleich mit dem Auftreten der ersten Symptome können Antikörper der Klasse M (IgM) für mindestens drei Monate nachgewiesen werden [102]. Die etwas später gebildeten Antikörper der Klasse G (IgG) stellen nach überstandener Infektion eine lebenslange Immunität [46] dar. Dafür gibt es zweierlei Gründe:

Zum einen bleiben Anti-HAV-IgG für gewöhnlich dauerhaft in einem Konzentrationsbereich, der einen sicheren Schutz bietet, und zum anderen gibt es weltweit nur einen einzigen Hepatitis-A-Virus-Typ [102], der zudem nur eine geringe Variabilität aufweist, so dass Mutationen, durch die sich das Virus der körpereigenen Abwehr entziehen könnte, bis jetzt nur unter Laborbedingungen, nicht aber in der Natur beobachtet wurden [123]. Bis heute gibt es allerdings auch keine anerkannte spezifische Therapie [83], so dass lediglich supportive Maßnahmen eingesetzt werden.

Die o. g. Konstanz des viralen Genoms ist vorteilhaft für die Impfung, für die seit 1992 eine Vakzine (Impfstoff) aus inaktivierten Viren zur Verfügung steht [100]. Durch sie ist innerhalb von zwei bis fünf Wochen ein Infektionsschutz erreicht, der nach einer zweiten Impfung (sechs bis zwölf Monate nach der ersten) für mindestens fünf bis zehn Jahre [22] oder noch länger anhält [61]. Zusammen mit einer Ansprechrate von über 95% [49] [105] kann man von einer wirkungsvollen Prophylaxe sprechen. Da vor allem bei älteren Menschen bereits eine natürliche Immunität nach durchgemachter Infektion besteht, kann bei diesen eine serologische Untersuchung unnötige Impfungen vermeiden und Kosten sparen helfen [22]. Die in den fünf Jahrzehnten vor Einführung der aktiven Immunisierung gängige Anwendung von Immunglobulinen bleibt wegen der in der Einleitung genannten Nachteile und Risiken und der verfügbaren Impfstoffe auf Ausnahmen wie Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation) oder Immundefizienz (z. B. HIV) beschränkt.

Als einziger Nachteil der ansonsten erfolgreichen Maßnahmen gegen das HAV in den entwickelten Ländern sei das Problem des „relativ späten Erstkontaktes“ und der damit verbundene sinkende Immunstatus der Bevölkerung genannt, solange Impfmöglichkeiten nicht ausreichend genutzt werden. Während in Endemiegebieten (Regionen mit einer hohen Häufigkeit von Infektionen) die Ansteckung bereits im Kindesalter und damit komplikationsärmer abläuft, kommen die Menschen hier vor allem als Reisende in Endemiegebiete oder durch Kontakt zu solchen erst in höherem Alter in Berührung mit dem Erreger [105]. Die Folgen sind ein schwererer Verlauf und eine schlechtere Prognose (s. o.) [37].

3.3 Hepatitis B

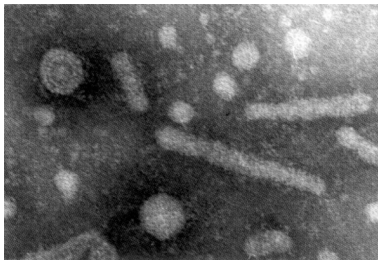


Abb. 3.3.1 Hepatitis-B-Virus [83]

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein doppelsträngiges DNA-Virus der Gattung Orthohepadnaviridae aus der Familie der Hepadnaviridae (Hepa-DNA-Viridae) [84]. Die Partikel haben zum Teil sehr unterschiedliche Formen (pleomorph), wie in Abb. 3.3.1 zu erkennen. Die sphärischen Virionen (kugelförmige, komplette Viren) haben einschließlich ihrer Hülle einen Durchmesser von etwa 42 nm [129], das darin enthaltene, ikosaedrische Kapsid misst etwa 27 nm [6]. Das HBV ist außerhalb des menschlichen Körpers weit weniger überlebensfähig als das zuvor beschriebene Hepatitis-A-Virus und wird parenteral durch Blut und Blutprodukte auch von der Schwangeren auf ihr Kind meist perinatal (unter der Geburt) [90] sowie durch andere Körperflüssigkeiten z. B. beim Sexualverkehr übertragen [39]. Außerdem ist eine Infektion von Säuglingen durch die Muttermilch möglich [83].

Dem Übertragungsweg entsprechend umfassen die Risikogruppen Personen, die besonders häufig in Kontakt mit Blut und Blutprodukten kommen oder häufig wechselnde Sexualpartner haben. Das sind vor allem Hämophile, Dialysepatienten und medizinisches Personal sowie bei intravenös Drogenabhängigen (z. B. Heroin) und Homosexuelle [55].

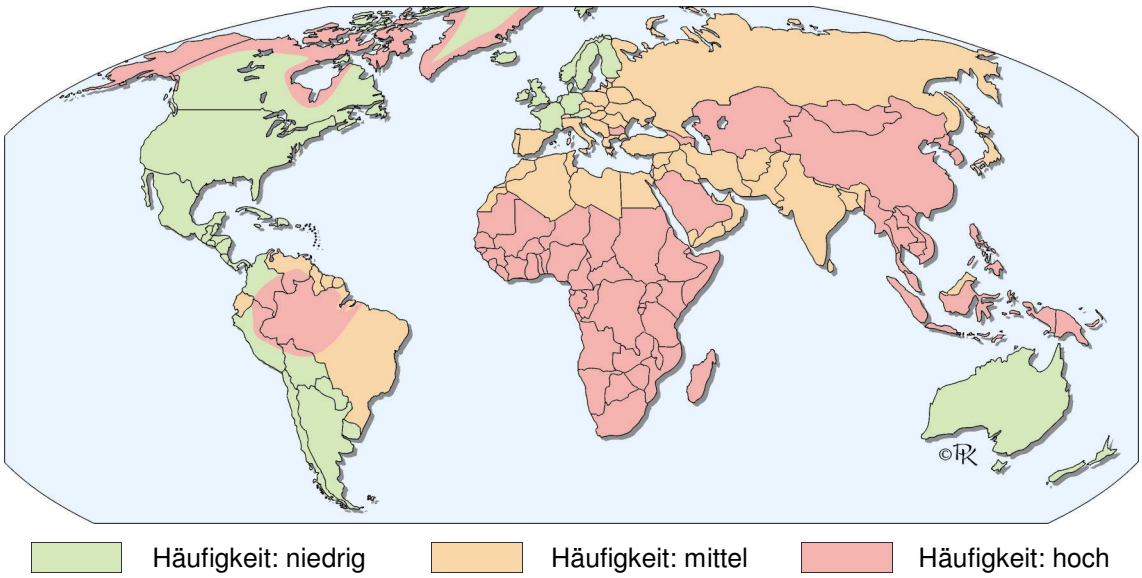


Abb. 3.3.2 Häufigkeit von Hepatitis-B-Virus-Infektionen - nach [129]

Bei der Hepatitis-B-Virus-Infektion entwickeln sich nach einer Inkubationszeit von 1,5 bis 3 [6], teilweise sogar 12 Monaten bei 65% der betroffenen Erwachsenen [83] langsam die typischen Symptome [37] mit leichtem Fieber, Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen etc., die nicht von denen einer akuten Hepatitis A zu unterscheiden sind [83]. Ein fulminanter Verlauf, bei dem der Patient in der Akutphase der Erkrankung verstirbt, wird in 1% der Fälle beobachtet [46].

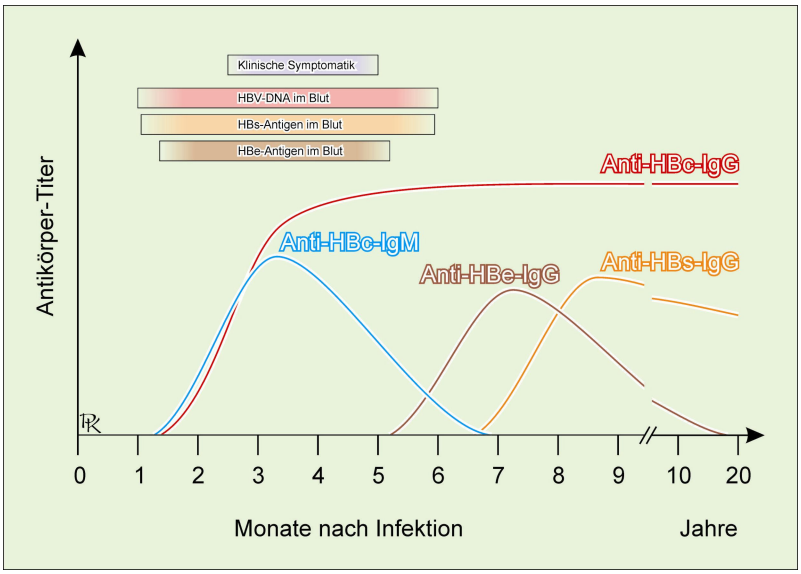


Abb. 3.3.3 Verlauf der akuten HBV-Infektion mit Ausheilung - nach [6]

Abbildung 3.3.3 zeigt den schematischen Verlauf einer akuten Hepatitis-B-Virus-Infektion mit anschließender Ausheilung. Die Virämie und damit die Ansteckungsgefahr beginnen schon Wochen vor den ersten Erkrankungszeichen. Im Gegensatz zur Hepatitis-A-Infektion dauert hier die virämische Phase aber wesentlich länger, so dass Schutzmaßnahmen ergriffen werden können. Als erste Zeichen der körpereigenen Abwehr sind mit Einsetzen der klinischen Symptomatik Antikörper gegen ein Protein des Virus-Kapsids, das Core-Antigen (HBc), nachweisbar – wieder in der Reihenfolge erst IgM, dann IgG. In 90% der Fälle persistieren letztere lebenslang [6] und sind somit zuverlässige Marker für eine Auseinandersetzung des Organismus mit dem Virus. Die sekretorische Variante des Kapsid-Proteins (nichtstrukturelles Protein, trägt nicht zum Aufbau des Kapsids bei) ist das Hepatitis-B-e-Antigen (HBe-Ag) [129]. Die Funktion des HBe-Ag ist bis heute nicht geklärt, das Auftreten von entsprechenden Antikörpern (Anti-HBe-Ak) wird jedoch mit einer sistierenden oder zumindest reduzierten Virusreplikation gleichgesetzt [40]. Als letztes werden Antikörper gegen das Oberflächen-Protein der Hülle, das Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Ag), gebildet, was meist die Elimination des Virus [56] und damit das Ende der Infektiosität [40] signalisiert.

Im Gegensatz zum Hepatitis-A-Virus gibt es beim HBV einen erheblichen Anteil an chronischen Verläufen, d. h. Nachweis von HBs-Ag oder HBV-DNA über mehr als sechs Monate [6]. Mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Infektion sinkt die Chronifizierungsrate: bei Neugeborenen beträgt sie über 90% [83], bei Kindern bis zum 2. Lebensjahr immer noch zwischen 50 und 60% [43] und bei Erwachsenen ca. 5% [128]. Allgemein zeigt sich bei inapparenten, subklinischen Verläufen sowie bei jeder Beeinträchtigung der Abwehrlage eine vermehrte Chronifizierung, seien es Säuglinge mit noch nicht reifem Immunsystem, Erkrankungen oder Medikamente, die das reife Immunsystem beeinträchtigen [40].

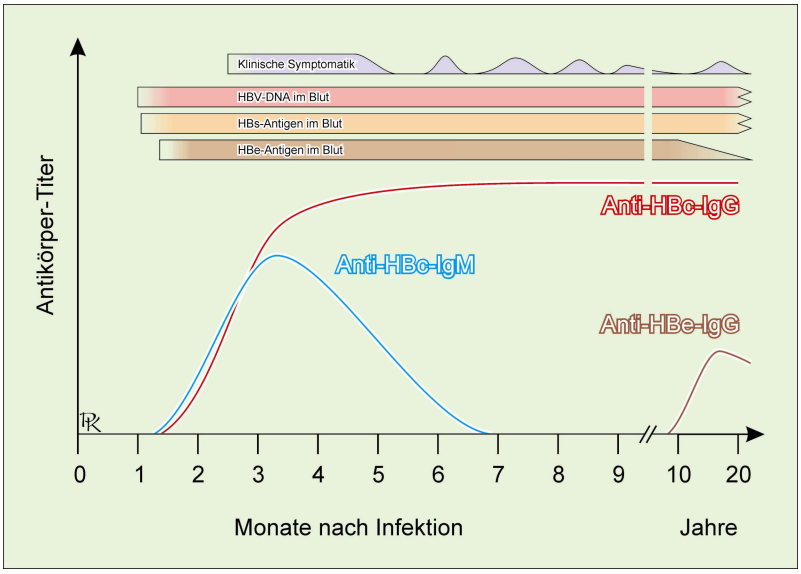


Abb. 3.3.4 Verlauf der chronischen HBV-Infektion - nach [83] ergänzt nach [6]

Abbildung 3.3.4 zeigt den schematischen Verlauf einer chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion. Er ist in den ersten sechs Monaten identisch mit dem zuvor beschriebenen akuten Verlauf, nachdem es zur Ausheilung kommt. Der entscheidende Unterschied ist die Persistenz des HBs-Antigens und der HBV-DNA über ein halbes Jahr hinaus sowie das Fehlen der Antikörper gegen das HBs-Antigen. Das bedeutet, dass dem Körper die Eliminierung des Virus nicht gelingt, sondern dieses sich kontinuierlich weitervermehrt. Schafft der Körper wenigstens die Produktion von Anti-HBe-Antikörpern und damit die Eliminierung des HBe-Antigens, wird dies als HBe-Serokonversion bezeichnet. Damit wird der Übergang von einer hohen zu einer niedrigen Infektiosität erreicht [83]. Das Verschwinden des HBe-Antigens bedeutet außerdem gleichzeitig eine bessere Prognose [127]. Die spontane Genesung von der chronischen Erkrankung wird dennoch insgesamt in nur 0,5% der Fälle pro Jahr beobachtet [6]. Der beste prognostische Parameter ist dabei die Viruslast.

Aus den beschriebenen serologischen Verläufen lassen sich verschiedene Konstellationen ableiten, anhand derer die Untersuchungsergebnisse einer Patientenprobe interpretiert werden können. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.3.1.

HBs-Ag	HBe-Ag	Anti-HBe	Anti-HBc-IgM	Anti-HBc-IgG	Anti-HBs	Interpretation	Infektiosität (Blut)
-	-	-	-	-	-	kein Infekt / kein Immunschutz ①	-
+	+	-	+	+	-	akute Hepatitis B ②	++++
-	-	+	(+)	+	+	Rekonvaleszenz ③	-
-	-	-	-	+	(+)	ausgeheilte Hepatitis B ④	-
-	-	-	-	-	+	Zustand nach Impfung ⑤	-
bei Verlauf länger als 6 Monate							
+	+	-	+	+	-	chronische Hepatitis B - hochinfektiös - ⑥	++++
+	-	+	+	+	-	chronische Hepatitis B - niedriginfektiös - ⑦	++

Tab. 3.3.1 Hepatitis-B-Virus-Serologie und deren Interpretation - nach [83] ergänzt nach [48]

Eine generelle Untersuchung auf alle serologischen Marker bei dem Verdacht auf eine Hepatitis-B-Infektion ist nicht nur kostspielig, sondern auch nicht nötig. Vielmehr kommt eine Stufendiagnostik zum Einsatz, mit der alle nötigen Informationen gewonnen werden können [46].

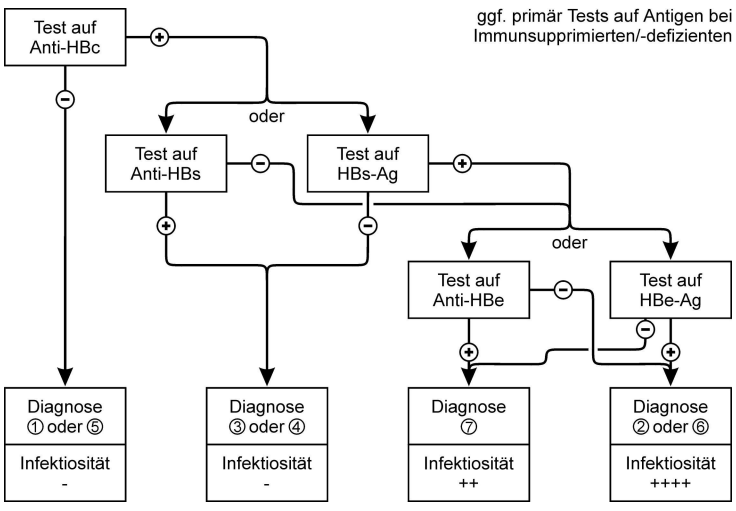


Abb. 3.3.5 Stufendiagnostik bei Verdacht auf Hepatitis-B-Virus-Infektion - nach [83] ergänzt nach [48]

Für die Therapie der akuten Infektion gibt es keine gesicherten Erkenntnisse über erfolgversprechende Maßnahmen [6], deshalb erfolgt in diesem Stadium die Behandlung rein supportiv [83]. Mit dem Übergang in eine chronische Erkrankung bzw. deren Dauer steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es zu strukturellen Schäden an der Leber – Zirrhose, Karzinom – kommt. Deshalb wurden und werden verstärkt Versuche unternommen, den natürlichen Verlauf abzuwenden. Eine Indikation zur Therapie ist gegeben bei Nachweis von HBe-Antigen, HBV-DNA, erhöhten Transaminasen, einer histologisch gesicherten Hepatitis und fehlenden Kontraindikationen [127]. Wie in der Übersicht über die Hepatitis-Viren beschrieben, ist hauptsächlich die körpereigene Abwehr für die Zerstörung der Leberzellen verantwortlich. Dennoch führt eine Unterdrückung der Immunantwort (Immunsuppression) zu einer verkürzten Lebenserwartung [65]. Wissenschaftlich belegt ist der positive Effekt von Interferon (IFN) [122], das die Immunreaktion zu modulieren scheint – der genaue Wirkmechanismus ist noch unklar. Leider sprechen nicht alle Patienten auf die Monotherapie mit IFN an. In 60-70% der Fälle kommt es nur zu einer vorübergehenden Besserung einzelner Messwerte. Bei den 30-40% der Patienten, denen eine HBe-Serokonversion (s. o.) gelingt, kommt es in 5-10% zu einem Rückfall, der erneut therapiert werden kann und muss. Lediglich bei 5-10% der mit IFN Behandelten kann unter oder kurz nach der Therapie eine komplette Viruseliminierung beobachtet werden [127]. Deshalb wird als Kombination der nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin zusätzlich mit Erfolg eingesetzt [83]. Die Tatsache, dass die Blockierung der RNA-abhängigen DNA-Polymerase (Enzym, das nach der Vorlage eines RNA-Stranges eine DNA-Kette herstellt) bei dem Hepatitis-B-Virus wirkt, das eigentlich schon über eine DNA verfügt, beruht darauf, dass die Replikation (identische Vermehrung) der HBV-DNA über die Zwischenstufe einer cRNA erfolgt [6].

Bei drohendem Leberversagen bleibt als letzte Therapieoption die Transplantation. Sie ist allerdings wegen der Möglichkeit eines Rezidiven oder besser Exazerbation (Wiederaufflammen) der Infektion umstritten. Nach einer akuten, fulminanten Hepatitis B sind die Aussichten recht gut, Patienten, die aufgrund einer chronischen HBV-Infektion ein neues Organ erhalten haben, zeigen jedoch in 80% der Fälle erneut eine Hepatitis B. Ein Überdauern des Virus in extrahepatischem Gewebe wird dafür als Grund angegeben. Leider lässt sich ein solches Rezidiv durch eine Impfung (s. u.) nicht verhindern, sondern nur verzögern. Problematisch ist außerdem, dass die Effekte der medikamentösen Therapie nach Transplantation und der HBV-Infektion einander ausschließen: eine Immunsuppression fördert die Virusreplikation (s. o.), Steroide aktivieren sogar ein Transkriptions-Enhancer-Element, und das antiviral wirksame Interferon fördert die Transplantatabstoßung. Die Prognose ist insgesamt von der Viruslast (Viruskonzentration) vor dem Einriff abhängig [76].

Wesentlich bessere Chancen, mit dem Virus fertig zu werden, haben die Menschen, die dagegen immun sind. Verabreicht man HBs-Antigen, provoziert das die Bildung von entsprechenden Antikörpern (Anti-HBs-Antikörper). Diese alleine reichen schon aus, um trotz Exposition eine Infektion, für die das HBs-Antigen wichtig ist, zu verhindern. Wie schon für die HAV-Impfung beschrieben, ist man auch beim HBV vom inaktivierten Plasma chronischer HBV-Träger als Vakzine abgekommen und verwendet stattdessen gentechnisch hergestellte Impfstoffe. Die Grundimmunisierung beinhaltet drei Dosen mit einer anschließenden Titerkontrolle, da mancher Patient erst bei der vierten oder fünften Wiederholung des Reizes hin einen ausreichenden Schutz aufbaut. Dieser hält je nach Literaturquelle bis zu 7 [55] oder auch über 15 Jahre [61]. Der Anteil von Non-Respondern liegt bei der HBV-Impfung mit dem Lebensalter steigend [83] zwischen 5 und 10% [55]. Als Post-Expositions-Prophylaxe (PEP) wird die simultane Gabe von HBs-Antigen und Anti-HBs-Antikörpern z. B. bei Neugeborenen von infizierten Müttern angewendet [90]. Leider gibt es HBV-Stämme, bei denen weder die aktive noch die passive Immunisierung wirkt, und bei denen auch labortechnisch kein HBs-Antigen nachgewiesen werden kann. Dies sind sogenannte Escape-Mutanten (engl. escape = entkommen), da sie sich der Prophylaxe ebenso entziehen wie der Diagnostik [32] [128].

3.4 Hepatitis C

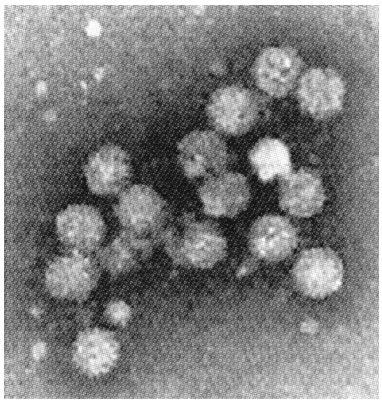


Abb. 3.4.1 Hepatitis-C-Virus [17]

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus der Gattung Hepacivirus aus der Familie der Flaviviridae [84]. Die sphärischen Virionen haben einschließlich ihrer Hülle einen Durchmesser von ca. 60 nm, das darin enthaltene, ikosaedrische Kapsid misst etwa 30 nm [6]. Wie das ebenfalls behüllte HBV übersteht auch das HCV nur kurze Zeit unbeschadet außerhalb des menschlichen Körpers. Während man zu Beginn der Untersuchungen zu diesem Virus eher von der alleinigen Übertragbarkeit durch Blut und Blutprodukte ausgegangen war, sind inzwischen Fälle von vertikaler Transmission (Mutter zu Kind während der Schwangerschaft oder Geburt) belegt [99] und überdurchschnittlich hohe Durchseuchungsraten bei Gruppen ohne vermehrten Blutkontakt gefunden worden. Die sexuelle Übertragung des HCV scheint jedoch eher selten zu sein [80].

Die typischen Risikogruppen sind entsprechend Empfänger von Transplantaten und Transfusionen [83], medizinisches Personal [49], Drogenabhängige (bei intravenöser Applikation) [46], Dialysepatienten [85] und Homosexuelle [43].

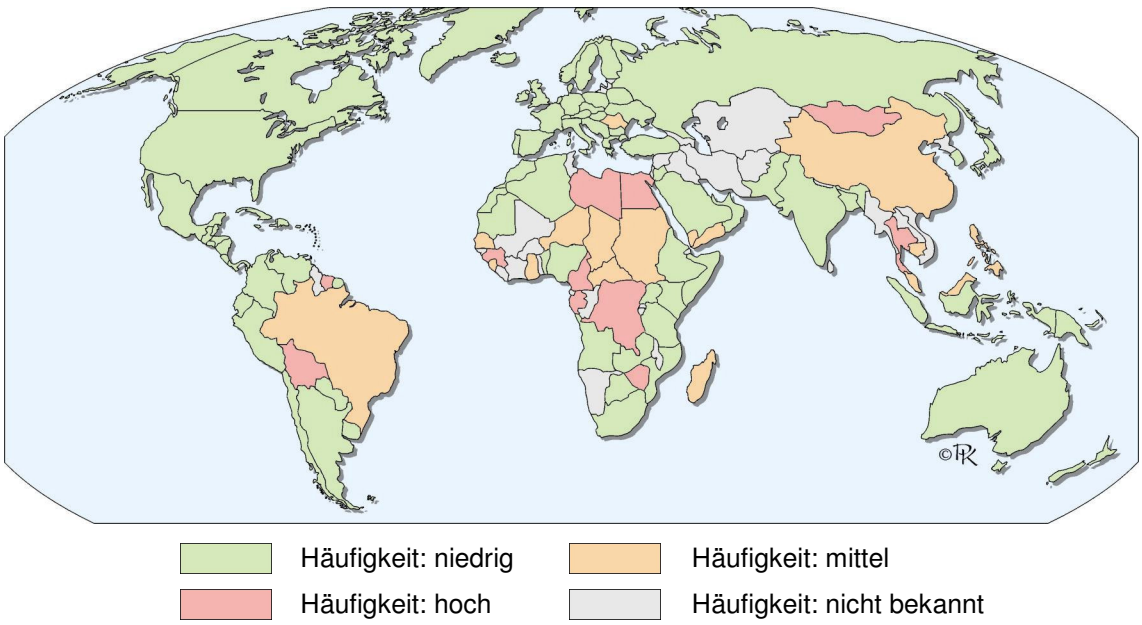


Abb. 3.4.2 Häufigkeit von Hepatitis-C-Virus-Infektionen - nach [121]

Nach einer Inkubationszeit von zwei Wochen bis 5 Monaten [39] beginnt die Erkrankung bei bis zu einem Viertel der Infizierten schleichend [82] mit den zuvor schon beschriebenen Symptomen wie Lethargie und Anorexie in milder Ausprägung. Die für den Laien so typische und imposante Gelbsucht tritt bei lediglich einem Zehntel der Patienten auf [83]. In den übrigen Fällen kommt es zu subklinischen Verläufen, bei denen die Diagnose erst durch eine Blutuntersuchung z. B. im Rahmen von Blutspenden, arbeits- oder sonstigen medizinischen Untersuchungen eher anhand eines Zufallsbefundes gestellt wird. Ähnlich den anderen schon vorgestellten Hepatitis-Virus-Erkrankungen werden in 1-2% fulminante Verläufe beobachtet.

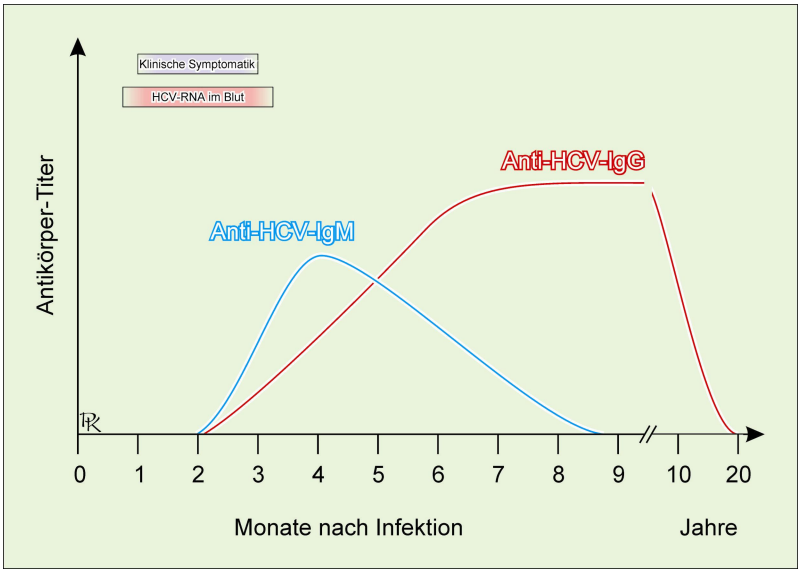


Abb. 3.4.3 Verlauf der akuten HCV-Infektion mit Ausheilung - nach [83]

Abbildung 3.4.3 zeigt den schematischen Verlauf einer akuten Hepatitis-C-Virus-Infektion mit anschließender Ausheilung. Das Virus zirkuliert bereits ab der ersten bis dritten Woche nach der Infektion für mehrere Monate im Blut des Patienten, deshalb ist ein großes Übertragungsrisiko gegeben. Das gilt insbesondere, weil Antikörper gegen das HCV erst ab der achten bis neunten Woche nachgewiesen werden können [6]. Nach einer ausgeheilten HCV-Infektion können Immunglobuline der Klasse G (IgG) über Jahre nachgewiesen werden. Als Durchseuchungsmarker sind sie jedoch nicht so zuverlässig wie z. B. bei HAV, da sie im Laufe der Zeit abnehmen und verschwinden können. Aber selbst in Phasen eines hohen Titers können die Antikörper keinen ausreichenden Schutz gegen erneute Infektionen bieten. Wenn es der Körper gar nicht erst schafft, das Virus zu eliminieren, sondern dieses sich durch Selektion neuer Mutanten der Immunreaktion entzieht („immune escape“), resultiert daraus eine chronische Infektion [129].

Die Chronifizierung ist das größte Problem bei der Hepatitis C. So gering der Anteil der symptomatischen Akutphase an allen HCV-Infektionen ist, so groß ist die Chance dafür, dass es nicht bei einer akuten Infektion über höchstens sechs Monate bleibt: in 50-80% der Fälle wird die Erkrankung chronisch [43]. Doch selbst dann zeigen nur 15% der Patienten Symptome [46], bevor sie in bis zu 20% der Fälle nach Jahrzehnten eine Zirrhose entwickeln [53]. Letztere wird außerdem durch Alkoholmissbrauch, Alter zum Zeitpunkt der Infektion und eventuell Viruslast als zusätzliche Risikofaktoren begünstigt [85]. In 2-6% entsteht auf dem Boden der Zirrhose ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) [129]. In diesem Zusammenhang zeigt sich die Bedeutung des Virus daran, dass z. B. in Europa 30-60% der Patienten mit HCC anti-HCV-positiv sind [43].

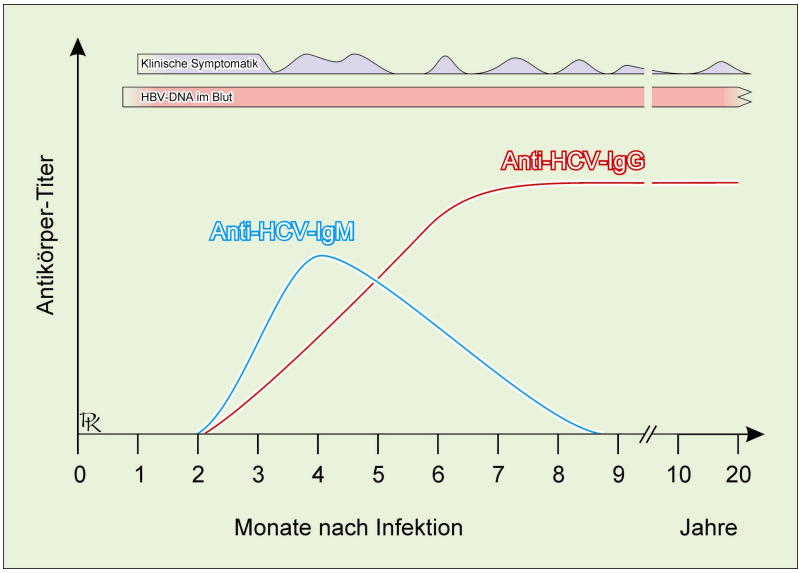


Abb. 3.4.4 Verlauf der chronischen HCV-Infektion - nach [83]

Abbildung 3.4.4 zeigt den schematischen Verlauf einer chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion. Er ähnelt zu Beginn dem akuten Verlauf, jedoch wird das Virus nicht eliminiert. Als prognostischer Marker dient neben der o. g. Bestimmung der Viruslast [83] auch die Genotypisierung [85] und der Verlauf der Leberenzymwerte [82].

Wie bei der Therapie der Hepatitis-B-Virus-Infektion wird versucht, durch den Einsatz von Interferon eine Chronifizierung zu verhindern oder – was häufiger ist – bei bereits chronischen Infektionen die körpereigene Abwehr bei der Eliminierung des Virus zu unterstützen. Tatsächlich wird so eine Normalisierung der Transaminasen in 50% und eine Dauerremission in 20% der Fälle erreicht [82]. Lediglich über den Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie wird noch kontrovers diskutiert:

Zum einen soll keine Zeit verloren werden, zum anderen sollen den Patienten Nebenwirkungen erspart werden, vor allem wenn sie wie z. B. Kinder, junge Erwachsene und ikterische Patienten eine höhere Rate an Spontanheilungen haben [4]. In Kombination mit Interferon wird das Virustatikum Ribavirin eingesetzt [11]. Es behindert die GMP-Synthese und die mRNA-Verkappung bei Viren. Durch letztere Wirkung blockiert das Medikament die Replikation der Viren [77].

Als Therapie der letzten Wahl besteht auch bei der Hepatitis-C-Infektion die Möglichkeit der Transplantation. Die Problematik gleicht der beim HBV. Allerdings kommt es bei chronischen HCV-Infektionen viel häufiger, nämlich in 80-90%, zu einem Rezidiv, das dann kaum therapierbar ist. Glücklicherweise sind die Verläufe dann meist mild und langsam und nur ein Drittel der Betroffenen entwickelt eine chronisch progrediente Hepatitis. Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt zwischen 80 und 85% [76].

Aufgrund der genetischen Vielfalt des Hepatitis-C-Virus ist eine aktive Impfung bis heute nicht möglich. Auch die passive Immunisierung ist aus den oben genannten Gründen wenig erfolgversprechend [6]. Also bleiben als Prophylaxe nur Maßnahmen, die der Exposition vorbeugen: der sorgfältige Umgang mit bekannt oder möglicherweise kontaminierten Materialien [46] sowie die Testung (Screening) von Blut und Blutprodukten (seit 1990 vorgeschrieben) [101].

3.5 Hepatitis D

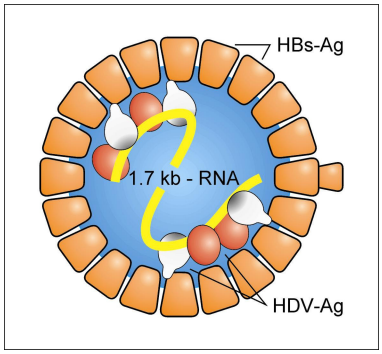


Abb. 3.5.1 Hepatitis-D-Virus [1]

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus, das der einzige Vertreter der Gattung Delta-Virus in der Familie der Arenaviridae ist [84]. Das HDV hat keine eigene Hülle und so mit seinem ikosaedrischen Kapsid einen Durchmesser von etwa 18 nm. Um Leberzellen infizieren zu können, benötigt es die Hilfe des Hepatitis-B-Virus in Form von dessen Hüllprotein (HBs-Antigen) [43]. Der Durchmesser der meist sphärischen, teilweise leicht pleomorphen Virionen (komplette Viren einschließlich Hülle) beträgt etwa 36 nm [6] (siehe Abb. 3.5.1). Sie werden hauptsächlich durch Blut und Blutprodukte übertragen [97]. Eine vertikale Übertragung (von der Schwangeren auf ihr Kind) oder durch sexuellen Kontakt ist seltener als bei HBV [46]. Folglich sind besonders solche Menschen gefährdet, die regelmäßig mit entsprechenden Präparaten behandelt werden müssen (Hämophile etc.) [91] oder häufiger in unkontrollierten Blutkontakt kommen (intravenöser Drogenmissbrauch = intravenous drug abuse = IVDA) [46] [127].

Aus der Unfähigkeit, aus eigener Kraft in Hepatozyten einzudringen, ergibt sich, dass eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus nur bei gleichzeitiger Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus

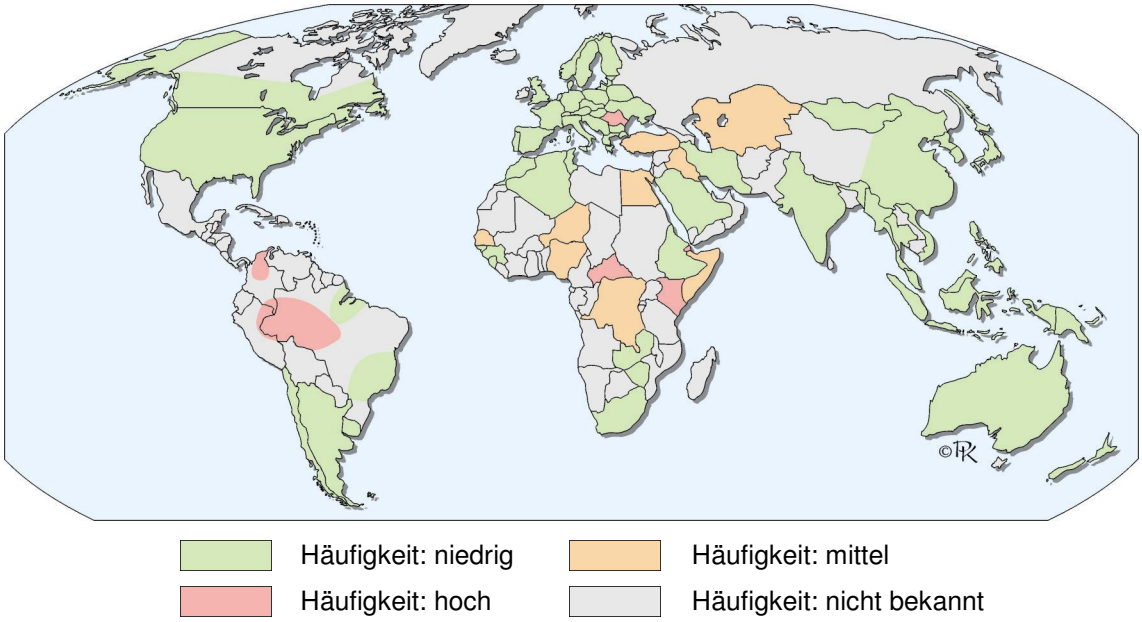


Abb. 3.5.2 Häufigkeit von Hepatitis-D-Infektionen - nach [129]

(Koinfektion) oder bei bereits bestehender, chronischer HBV-Infektion erfolgen kann (Superinfektion).

Je nach Konstellation resultieren unterschiedliche Verläufe. Bei einer Koinfektion steht nach einer Inkubationszeit von 30 Tagen bis acht Monaten die schwere Akutphase im Vordergrund, die in Verlauf und Chronifizierungrate (von unter 10% [16]) einer reinen HBV-Infektion ähnelt. Teilweise werden zwei aufeinander folgende Krankheitsphasen, zunächst durch HBV und 2-4 Wochen später durch HDV, beobachtet [97].

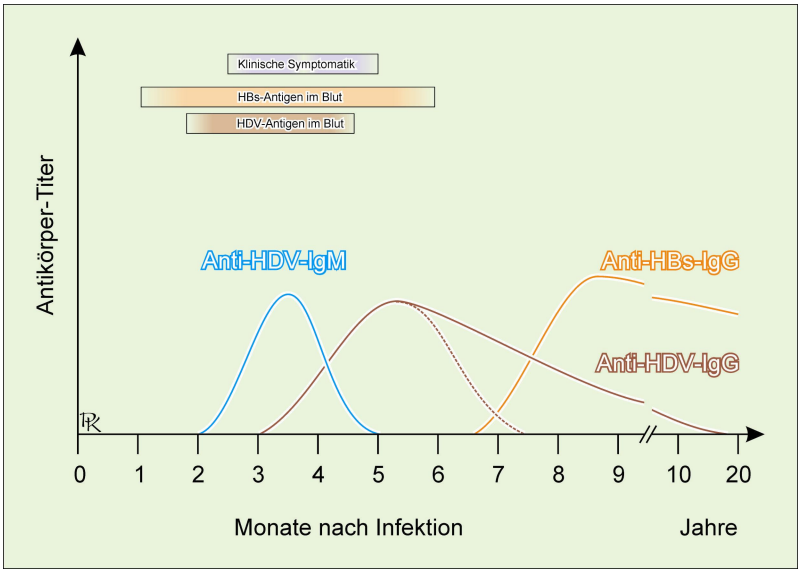


Abb. 3.5.3 Verlauf der HBV-HDV-Koinfektion - nach [97] ergänzt nach [83]

Abbildung 3.5.3 zeigt den schematischen Verlauf einer HBV-HDV-Koinfektion mit anschließender Ausheilung. Hier ist zu erkennen, dass das Hepatitis-D-Virus über einen deutlich kürzeren Zeitraum repliziert wird als das Hepatitis-B-Virus. Zusammen mir der niedrigeren Viruslast erklärt dies nicht nur die schwächere Immunantwort, sondern auch die deutlich geringere Wahrscheinlichkeit einer HDV-Infektion an sich – von der Abhängigkeit von dem Hepatitis-B-Virus ganz angesehen. In typischer Weise werden zunächst Immunglobuline der Klasse M gegen das HDV (Anti-HDV-IgM) gebildet, die aber auf Grund des niedrigen Titers (vgl. Abb. 3.3.3) nicht immer nachgewiesen werden können. Mit etwas Verzögerung werden dann Immunglobuline der Klasse G (Anti-HDV-IgG) gebildet. Die Persistenz dieser Antikörper variiert von Patient zu Patient zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren. Deshalb bieten nicht die Antikörper gegen das Hepatitis-D-Virus selbst den wirksameren Schutz gegen eine erneute Infektion, sondern die gegen das Helfer-Virus HBV gerichteten Anti-HBs-IgG-Antikörper, die deutlich länger persistieren [97].

Bei der Superinfektion eines chronischen Hepatitis-B-Virus-Trägers mit dem Delta-Virus liegt die Wahrscheinlichkeit für die Chronifizierung der zweiten Krankheit bei 70% [46] bis 95%. Wird das HDV für mehr als neun bis zwölf Wochen nachgewiesen oder taucht es wieder auf, ist dies der Fall [97]. Bei einer bis dahin asymptomatischen Erkrankung können neu die typischen Symptome einer Hepatitis auftreten (s. o.), vorher milde Formen können exazerbieren [43]. Der Verlauf ist häufig schwerer als bei alleiniger HBV-Infektion, da die Erkrankung schneller fortschreitet und so über eine Leberzirrhose zum Tod des Patienten führt. Ein Zusammenhang zwischen chronischer HDV-Infektion und dem hepatozellulären Karzinom ist jedoch (bis jetzt?) nicht bewiesen worden.

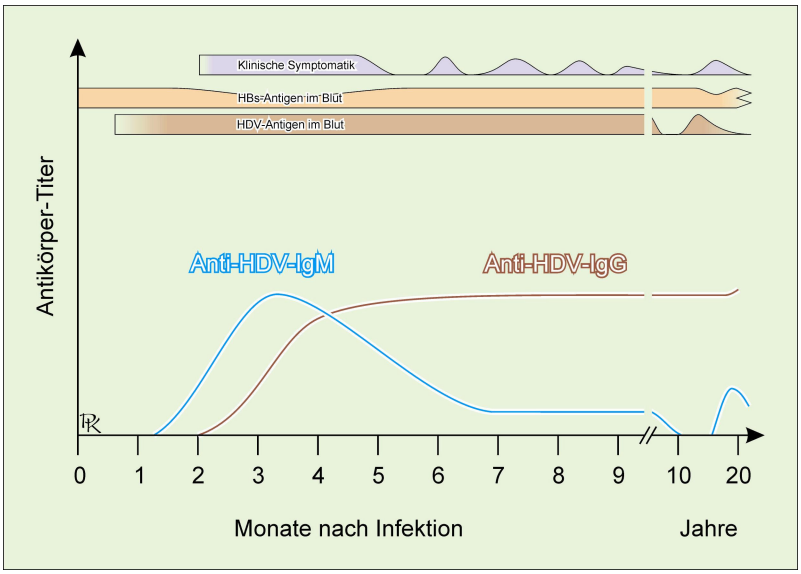


Abb. 3.5.4 Verlauf der HDV-Superinfektion - nach [97] ergänzt nach [83]

Abbildung 3.5.4 zeigt den schematischen Verlauf einer Hepatitis-D-Virus-Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion. Die einzelnen Antikörperklassen tauchen im gleichen Zeitrahmen auf wie bei der Koinfektion. Es zeigen sich jedoch zwei Besonderheiten im Verlauf der einzelnen Parameter. Einerseits hemmt die zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus vorübergehend die Replikation des Hepatitis-B-Virus [26], unter Umständen wird die Produktion des HBs-Antigens zeitweise ganz unterdrückt [92]. Andererseits kann im Anschluss an die Akutphase die serologische Untersuchung auf das HDV selbst sowie die entsprechenden Anti-HDV-IgM für längere Zeit negativ ausfallen und der Patient scheint bei fehlenden spezifischen Symptomen geheilt, bevor es in etwa 30% der Fälle ohne erkennbaren Anlass zu einer Reaktivierung der Erkrankung, wiederum mit HBV-Suppression, kommt [97].

Die Therapieansätze bei einer Hepatitis-D-Infektion ähneln denen beim Hepatitis-B-Virus. Bei beiden Erregern kommt es weniger durch ihre eigene zerstörerische Wirkung zu Zellschäden als vielmehr durch die körpereigene Abwehr. Deshalb versucht man auch beim HDV mit dem Immunmodulator Interferon (IFN), allerdings bei deutlich höheren Dosen und einer um ein Vielfaches längeren Therapiedauer als bei HBV alleine, in den Krankheitsverlauf einzugreifen [127], wenn auch mit mäßigem Erfolg. Die Behandlung mit dem bereits beschriebenen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Lamivudin, dem zweiten Standbein der HBV-Therapie, ist beim Delta-Virus gänzlich aussichtslos, da letzteres zwar auch eine Ribonukleinsäurekette als Genom besitzt, die Replikation aber ohne den Umweg über eine DNA-Zwischenkopie also auch ohne Einsatz einer reversen Transkriptase erfolgt [113]. Untersuchungen zu einer anderen Strategie, der Hemmung der Prenylierung – Voraussetzung für den Zusammenbau des Virions – durch spezifische Inhibitoren, befinden sich noch im präklinischen Stadium [13].

Zur Prophylaxe gibt es bis heute keine spezifische Impfung gegen das Hepatitis-D-Virus. Ein ausreichender Antikörpertiter gegen das HBV verhindert jedoch die Infektion, sei es nach überstandenem Kontakt (Ausheilung) mit oder einer erfolgreichen Impfung gegen das „Helfer-Virus". Gegebenenfalls kann bei „ungeschützten Personen" auch hier als Post-Expositions-Prophylaxe eine Simultanimpfung mit Antigen und Antikörpern gegen das HBV erfolgen.

3.6 Hepatitis E

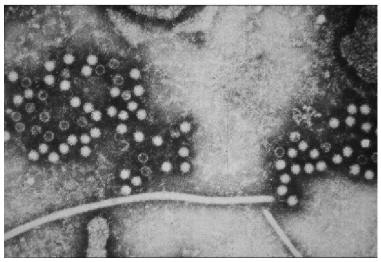


Abb. 3.6.1 Hepatitis-E-Virus [83]

Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus, das der einzige Vertreter der Gattung Hepatitis E-like viruses in der Familie der Caliciviridae [84] ist. Die ikosaedrischen Partikel (siehe Abb. 3.6.1) haben einen Durchmesser von ca. 35-40 nm und verfügen über keine Hülle. Sie ähneln darin dem viel kleineren Hepatitis-A-Virus und verkraften die Umweltbedingungen außerhalb eines Wirtes genauso gut, weshalb sie ebenfalls hauptsächlich fäkal-oral übertragen werden [58]. Besonders gefährdet sind Menschen, die in Gegenden mit schlechten hygienischen Bedingungen leben oder Reisen in solche Gebiete unternehmen. Infektionen durch Blut [25] sowie von Schwangeren auf ihre Kinder [60] sind aber auch beschrieben worden.

Genaue Daten über die Häufigkeit von Hepatitis-E-Infektionen in der Gesamtbevölkerung anhand ausreichend großer Stichproben sind nur für einige Länder verfügbar. Die höchste Prävalenz wird dabei für Teile Asiens berichtet [52]. In anderen werden lediglich beschriebene HEV-Ausbrüche erfasst bzw. sporadische Non-ABC-Hepatitisfälle, bei denen über 25% als HEV-Infektionen bestätigt wurden (s. Abb. 3.6.2).

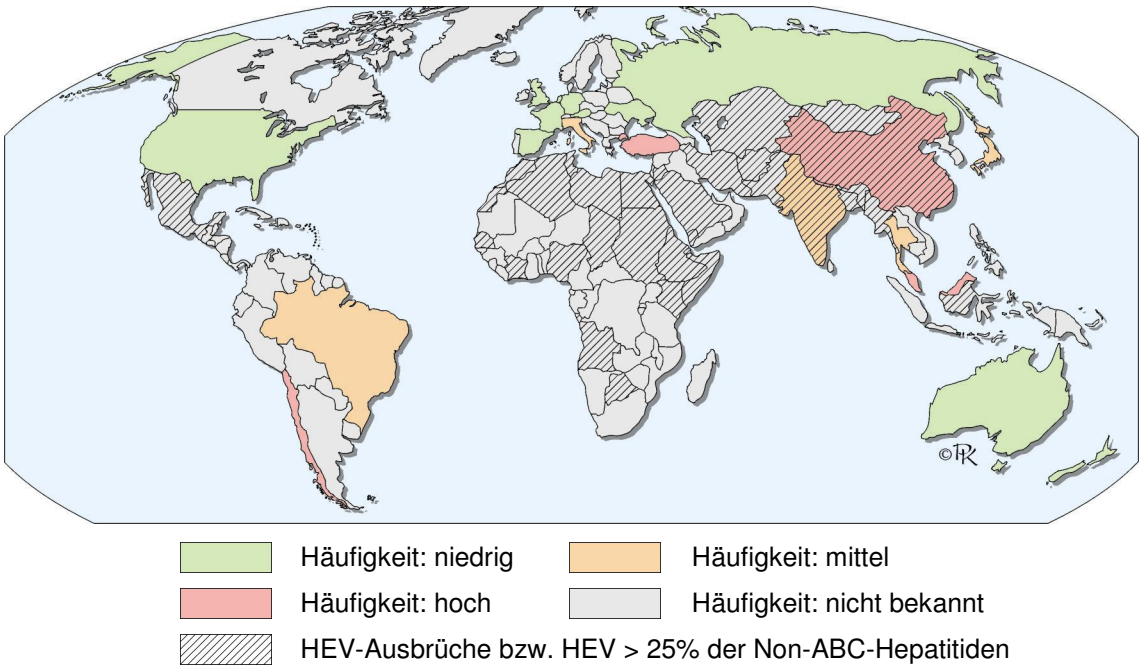


Abb. 3.6.2 Häufigkeit von Hepatitis-E-Virus-Infektionen - nach [124] ergänzt nach [20]

Auch in der Symptomatik und dem klinischen Verlauf ähnelt die HEV- der HAV-Infektion so sehr, dass sie ohne serologische Untersuchungen nicht von einander zu unterscheiden sind. Im Kindesalter kommt es meist zu subklinischen Verläufen [36], während sich bei älteren Patienten nach einer Inkubationszeit von drei bis acht Wochen die typischen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Fieber zeigen [46]. Eine Chronifizierung ist beim HEV nicht beschrieben worden, die Letalität liegt jedoch im Gesamtdurchschnitt bei 0,5 – 3% [73]. Eine Besonderheit des Hepatitis-E-Virus ist die überdurchschnittlich hohe Letalität von bis zu 20% bei Schwangeren im dritten Trimester [98]. Eine andere die scheinbar verminderte Empfänglichkeit von Kindern unter 15 Jahren, da diese auch in Epidemiegebieten bei umfangreichen Untersuchungen – nicht nur der symptomatischen Einwohner – eine deutlich geringere Infektionsrate zeigten als andere Altersgruppen [124]. Beide Phänomene konnten bis heute nicht ursächlich geklärt werden.

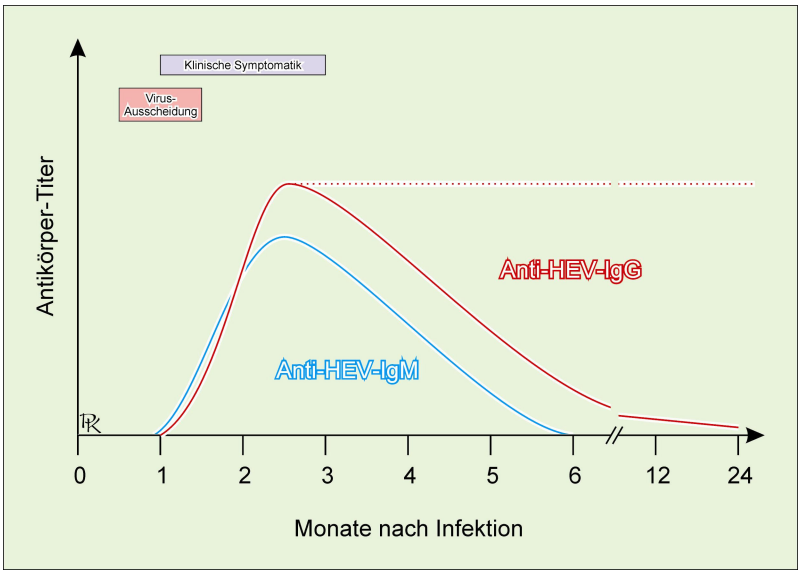


Abb. 3.6.3 Verlauf der HEV-Infektion - nach [83] ergänzt nach [105]

Abbildung 3.6.3 zeigt den schematischen Verlauf einer Hepatitis-E-Virus-Infektion. Im Stuhl sind die Viren zwei Wochen vor bis zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn nachzuweisen. Allerdings werden Untersuchungen auf das Hepatitis-E-Virus meist – wenn überhaupt – erst dann durchgeführt, wenn bei dem Verdacht auf eine Virushepatitis die serologischen Marker der anderen Hepatitisviren nicht nachzuweisen sind [37]. Dadurch verringert sich bei der selbstlimitierenden Erkrankung die Wahrscheinlichkeit einer Erkennung im infektiösen Stadium. Die Antikörper der Klassen M und G tauchen in gewohnter Reihenfolge auf, im Gegensatz zum HAV sind aber die Anti-HEV-IgG bei 90% der Patienten schon nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar [105].

Aufgrund der fehlenden Chronifizierung der Erkrankung ist beim Hepatitis-E-Virus lediglich eine supportive Therapie ausreichend, kausale Behandlungsmethoden gibt es ohnehin nicht [83]. Bislang gibt es auch keine Möglichkeit zur Impfung gegen das Virus, aber die aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Herstellung von immunogenen, d. h. eine Immunreaktion des Körpers hervorrufende, Partikeln zur aktiven Immunisierung [68]. Die ersten Impfstoffe werden bereits in klinischen Studien getestet [61].

3.7 Hepatitis „F“

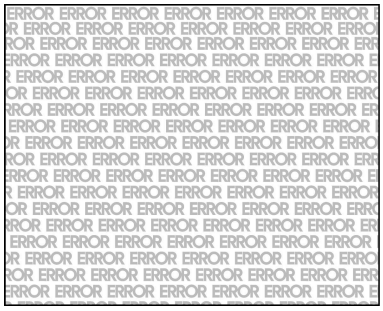


Abb. 3.7.1 „Hepatitis-F-Virus“

Wie bereits eingangs erwähnt wurden die Buchstaben für die einzelnen Hepatitis-Viren in der Reihenfolge vergeben, in der Vermutungen über und erste wissenschaftliche Belege für ihre Existenz auftauchten. Im Falle des „Hepatitis-F-Virus“, das man Mitte der 90er Jahre „entdeckt“ zu haben glaubte [29], konnten die ersten Untersuchungen nicht bestätigt werden. Zu diesen Forschungsergebnissen ist man allerdings erst gekommen, als der nächste Anwärter auf einen Buchstaben im Hepatitis-Alphabet bereits identifiziert war. So wurde das „F“ wieder aus der Liste der Virushepatitiden gestrichen. Nur die Lücke zwischen HEV und HGV erinnert an die letztlich nicht belohnte Mühe um die Erforschung des auch als „hepatitis French [origin]“ bezeichneten „Virus“.

3.8 Hepatitis G

Das Hepatitis-G-Virus (HGV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae [75] (siehe Abb. 3.8.1) eine Einordnung in eine bestimmte Gattung ist bis heute nicht erfolgt. Die sphärischen Virionen haben einschließlich ihrer Hülle einen Durchmesser von ca. 50 nm. Die Übertragung erfolgt vorwiegend über Blut und Blutprodukte [69], ist aber inzwischen auch durch Sexualkontakte [83] und von der Schwangeren auf ihr Kind nachgewiesen worden [117].

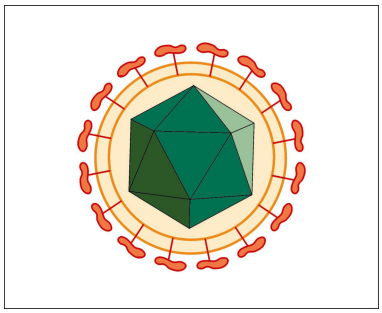


Abb. 3.8.1 Flavivirius [48]

Das Virus wurde zum ersten Mal vor knapp zehn Jahren aus dem Blut eines Patienten isoliert, dessen Hepatitis durch ein bis dahin unbekanntes Virus verursacht worden sein soll [103]. Diese Tatsache und die engen Verwandtschaft zum Hepatitis-C-Virus [125] ließen vermuten, dass es sich bei dem Erreger um ein weiteres Hepatitis-Virus handelt. Doch schon bald stellte sich heraus, dass die Leber nicht der primäre Replikationsort des HGV ist [67]. Inzwischen wird in Frage gestellt, ob dieses Virus überhaupt eine Krankheit [116] allgemein oder einen Schaden in der Leber [125] im Besonderen hervorruft.

Da die meisten Infektionen symptomlos verlaufen [57], werden sie häufig nur zufällig diagnostiziert und Daten über den „Krankheits“-Verlauf sind kaum vorhanden. Ebenso fehlen Zahlen zur

Abb. 3.8.2 Häufigkeit von Hepatitis-G-Virus-Infektionen

Verbreitung des Virus in der Gesamtbevölkerung, weil sie nicht flächendeckend erfasst wird. Im gesamten deutschsprachigen Raum besteht beispielsweise keine Meldepflicht für das HGV [46]. Einzig die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung für die gleichen Risikogruppen wie für Hepatitis B und C (Empfänger von Blut und Blutprodukten, i.v.-Drogenabhängige, Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern) [57] sowie die Möglichkeit einer Chronifizierung vor allem bei Immunsupprimierten/-defizienten [75] scheint gesichert zu sein.

Problematisch ist noch immer die serologische Untersuchung auf diesen relativ neuen Erreger. Für den Nachweis von Antikörpern gegen das HGV gibt es bis heute keine kommerziellen Testsysteme [34]. In einzelnen Studien werden zur Zeit von den jeweiligen Forschungsgruppen selbst entwickelte Verfahren angewendet [110]. Etwas fundiertere Daten stammen aus der schon länger eingesetzten Polymerasekettenreaktion (PCR). Leider gibt es aber auch hier keine Zahlen zur Prävalenz der Allgemeinbevölkerung, zum einen wegen der fehlenden Meldepflicht (s. o.) und zum anderen, weil in Studien zumeist bestimmte (Risiko-)Gruppen untersucht werden.

Eine ursächliche Therapie ist bei dem Hepatitis-G-Virus nicht möglich. Das Virus spricht zwar auf die Behandlung der meist gleichzeitig vorliegenden HCV-Infektion mit Interferon an, diese ist aber bei alleiniger HGV-Infektion nicht indiziert [46].

Bleibt als einzige Möglichkeit die der Primär-Prophylaxe durch das Screening von Blut und Blutprodukten sowie der sorgfältige Umgang mit infektiösem Material.

4. Methodik

4.1 Untersuchungsmaterial

Am Institut für Medizinische Virologie der Universitätsklinik Frankfurt werden Tag für Tag zahlreiche Proben unter speziellen Gesichtspunkten untersucht. In den meisten Fällen handelt es sich um Blutproben, die zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Viruserkrankung, zur Bestimmung des Immunstatus oder zur Impfkontrolle, aber auch zur Dokumentation eines Krankheits- oder Therapieverlaufes eingesendet werden. In den anderen Fällen werden auch Materialien wie Stuhl, Liquor etc. untersucht.

Die meisten Proben stammen von Menschen, die als Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt behandelt oder als Mitarbeiter durch den Personalarzt betreut wurden. Darüber hinaus werden aber auch viele Proben von anderen Krankenhäusern und niedergelassenen Kollegen nicht nur aus dem Stadtgebiet Frankfurt, sondern auch aus dem gesamten Bundesgebiet zur hoch qualifizierten und spezialisierten Untersuchung vorgelegt.

4.2 Serologische Untersuchungen

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Plasma- bzw. Serumproben verwendet, da hierbei die Seroprävalenzen untersucht werden sollten. Die einzelnen Laborverfahren werden im folgenden erläutert.

4.2.1 Anti-HAV-Antikörper

Das Testverfahren HAVAB® zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-A-Virus (Anti-HAV-Antikörper, Anti-HAV-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) für das AxSYM®-System ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA), das auf der konkurrierenden Bindung zwischen den Anti-HAV-Antikörpern der Probe und den mit alkalischer Phosphatase konjugierten Anti-HAV-Antikörpern des Testsystems basiert.

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma und die mit Hepatitis-A-Virus-Antigen beschichteten Mikropartikel werden miteinander vermischt. Enthält die Probe Anti-HAV-Ak, so binden diese an die Antigene auf der Oberfläche der Mikropartikel und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine sog. Matrixzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden. In einem weiteren Schritt werden die Enzym-markierten Anti-HAV-Antikörper des Testsystems zugegeben und binden an die nicht mit Antikörpern aus der Probe besetzten Antigen-Bindungsstellen. Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt und anschließend 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) zugegeben. Letzteres wird durch die alkalische Phosphatase umgesetzt zu 4-Methylumbelliferon, das als fluoreszierender Farbstoff optisch gemessen werden kann.

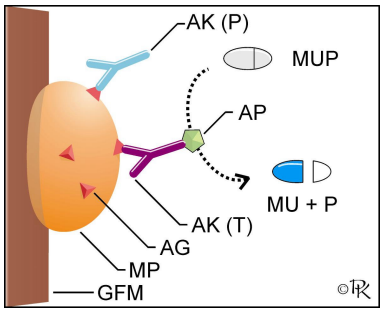


Abb. 4.2.1.1 HAVAB®-Test - nach [1]

AG	HAV-Antigen
AK (P)	Anti-HAV-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-HAV-Antikörper aus dem Testsystem
AP	alkalische Phosphatase
GFM	Glasfiebermatrix
MP	Mikropartikel
MUP	Methylumbelliferyl-Phosphat

Je weniger Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso mehr MUP wird zu Farbstoff umgesetzt. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes nicht größer als der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HAV-Antikörper.

4.2.2 Anti-HBs-Antikörper

Das Testverfahren AUSAB® zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-B-Virus-Oberflächen-Antigen (Anti-HBsurface-Antikörper, Anti-HBs-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) für das AxSYM®-System ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA), das eine quantitative Bestimmung (Antikörper-Titer) ermöglicht.

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma und die mit rekombinantem HBs-Antigen (rHBsAg) beschichteten Mikropartikel werden miteinander vermischt. Enthält die Probe Anti-HBs-Antikörper, so binden diese an die Antigene auf der Oberfläche der Mikropartikel und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine sog. Matrixzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden. Nun wird Biotin-markiertes rHBsAg zugegeben und es entstehen Antigen-Antikörper-Antigen-Komplexe. An das Biotin binden die im folgenden Schritt zugegebenen, mit alkalischer Phosphatase markierten Antikörper (von Kaninchen). Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt und anschließend 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) zugegeben. Letzteres wird durch die alkalische Phosphatase umgesetzt zu 4-Methylumbelliferon, das als fluoreszierender Farbstoff optisch gemessen werden kann.

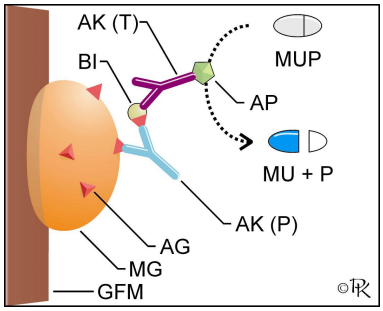


Abb. 4.2.2.1 AUSAB®-Test - nach [1]

AG	HBs-Antigen
AK (P)	Anti-HBs-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-Biotin-Antikörper aus dem Testsystem
AP	alkalische Phosphatase
BI	Biotin
GFM	Glasfiebermatrix
MP	Mikropartikel
MUP	Methylumbelliferyl-Phosphat

Je mehr Antikörper die Probe enthält, umso mehr Biotin-markiertes Antigen und damit auch Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso mehr MUP wird zu Farbstoff umgesetzt. Die Konzentration an Anti-HBs-Antikörpern in der Probe ist proportional zu der Bildungsrate des Fluoreszenzsignals und kann an der zuvor erstellten Kalibrierungskurve abgelesen werden. Ab einer Konzentration von 10,0 mIE/ml gilt die Probe als reaktiv für Anti-HBs-Antikörper.

4.2.3 HBs-Antigen

Das Testverfahren zum Nachweis von Hepatitis-B-Virus-Oberflächen-Antigen (Hepatitis-B-Virus-Surface-Antigen, HBs-Ag) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) für das AxSYM®-System ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA).

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma, die mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper (Anti-HBs-Ak) beschichteten Mikropartikel und freie Biotin-markierte Anti-HBs-Ak werden miteinander vermischt. Enthält die Probe HBs-Antigen, so bindet dieses an die Antikörper auf der Oberfläche der Mikropartikel und an Biotin-markierte Anti-HBs-Ak. Es entstehen Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine sog. Matrixzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden. An das Biotin binden die im folgenden Schritt zugegebenen, mit alkalischer Phosphatase markierten Antikörper (von Kaninchen). Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt und anschließend 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) zugegeben. Letzteres wird durch die alkalische Phosphatase umgesetzt zu 4-Methylumbelliferon, das als fluoreszierender Farbstoff optisch gemessen werden kann.

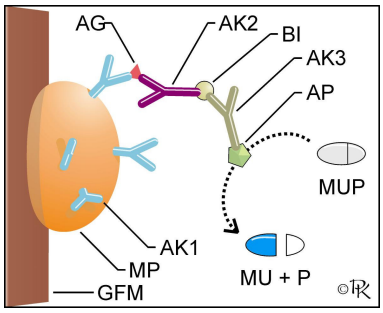


Abb. 4.2.3.1 HBs-Ag-Test - nach [1]

AG	HBs-Antigen
AK1	Anti-HBs-Antikörper aus dem Testsystem an Mikropartikel
AK2	Anti-HBs-Antikörper aus dem Testsystem - frei
AK3	Anti-Biotin-Antikörper aus dem Testsystem
AP	alkalische Phosphatase
BI	Biotin
GFM	Glasfiebermatrix
MP	Mikropartikel
MUP	Methylumbelliferyl-Phosphat

Je mehr Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso mehr MUP wird zu Farbstoff umgesetzt. Die Konzentration an HBs-Antigen in der Probe ist proportional zu der Bildungsrate des Fluoreszenzsignals und kann an der zuvor erstellten Kalibrierungskurve abgelesen werden. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes mindestens genau so groß wie der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HAV-Antikörper.

4.2.4 Anti-HBc-Antikörper

Das Testverfahren CORE™ zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-B-Virus-Kern-Antigen (Anti-HBcore-Antikörper, Anti-HBc-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) für das AxSYM®-System ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA), das auf der konkurrierenden Bindung zwischen den Anti-HBc-Antikörpern der Probe und den mit alkalischer Phosphatase konjugierten Anti-HBc-Antikörpern des Testsystems basiert.

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma und die mit rekombinantem HBc-Antigen beschichteten Mikropartikel werden miteinander vermischt. Enthält die Probe Anti-HBc-Antikörper, so binden diese an die Antigene auf der Oberfläche der Mikropartikel und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine sog. Matrixzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden. In einem weiteren Schritt werden die Enzym-markierten Anti-HBc-Antikörper des Testsystems zugegeben und binden an die nicht mit Antikörpern aus der Probe besetzten Antigen-Bindungsstellen. Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt und anschließend 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) zugegeben. Letzteres wird durch die alkalische Phosphatase umgesetzt zu 4-Methylumbelliferon, das als fluoreszierender Farbstoff optisch gemessen werden kann.

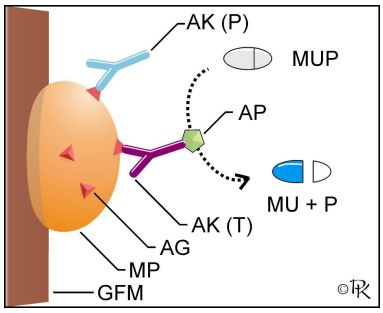


Abb. 4.2.4.1 CORE™-Test - nach [1]

AG	HBc-Antigen
AK (P)	Anti-HBc-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-HBc-Antikörper aus dem Testsystem
AP	alkalische Phosphatase
GFM	Glasfiebermatrix
MP	Mikropartikel
MUP	Methylumbelliferyl-Phosphat

Je weniger Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso mehr MUP wird zu Farbstoff umgesetzt. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes nicht größer als der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HBc-Antikörper.

4.2.5 Anti-HCV-Antikörper

Das Testverfahren zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV-Antikörper, Anti-HCV-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) für das AxSYM®-System ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA).

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma und die mit rekombinanten HCV-Antigen (rHCVAg) beschichteten Mikropartikel werden miteinander vermischt. Enthält die Probe Anti-HCV-Antikörper, so binden diese an die Antigene auf der Oberfläche der Mikropartikel und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine sog. Matrixzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden und können durch Waschen von nicht gebundenem Material gereinigt werden. In einem weiteren Schritt werden gegen humane Immunglobuline gerichtete und mit alkalischer Phosphatase markierte Ziegen-Antikörper zugegeben, die an die Antigen-Antikörper-Komplexe binden. Durch erneutes Waschen wird nochmals nicht gebundenes Material entfernt und anschließend 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) zugegeben. Letzteres wird durch die alkalische Phosphatase umgesetzt zu 4-Methylumbelliferon, das als fluoreszierender Farbstoff optisch gemessen werden kann.

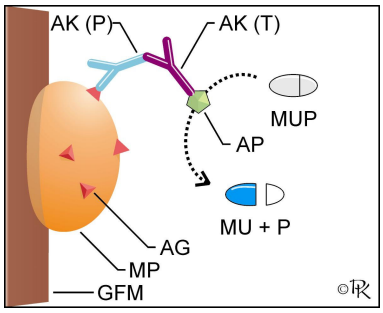


Abb. 4.2.5.1 Anti-HCV-Ak-Test - nach [1]

AG	HCV-Antigen
AK (P)	Anti-HCV-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-HCV-Antikörper aus dem Testsystem
AP	alkalische Phosphatase
GFM	Glasfiebermatrix
MP	Mikropartikel
MUP	Methylumbelliferyl-Phosphat

Je mehr Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso mehr MUP wird zu Farbstoff umgesetzt. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes mindestens genau so groß wie der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HCV-Antikörper.

4.2.6 Anti-HDV-Antikörper

Das Testverfahren zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-D-Virus (Anti-HDV-Antikörper, Anti-HDV-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) ist ein Enzymimmunoassay (EIA), das auf der konkurrierenden Bindung zwischen den Anti-HDV-Antikörpern der Probe und den mit Meerrettich-Peroxidase konjugierten Anti-HDV-Antikörpern des Testsystems basiert.

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma, die mit Enzym markierten Antikörper des Testsystems und die mit HDV-Antigen (HDV-Ag) beschichteten Kugeln werden inkubiert. In der Probe enthaltene Anti-HDV-Antikörper konkurriert mit dem oben beschriebenen Konjugat um eine begrenzte Anzahl von HDV-Antigen-Bindungsstellen. Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt und anschließend eine Wasserstoffperoxid-haltige o-Phenylendiamin-Lösung (OPD) zugegeben. Letzteres wird durch die Enzymreaktion zu Dinitrobenzol umgesetzt und entwickelt eine Gelbfärbung, die optisch gemessen werden kann.

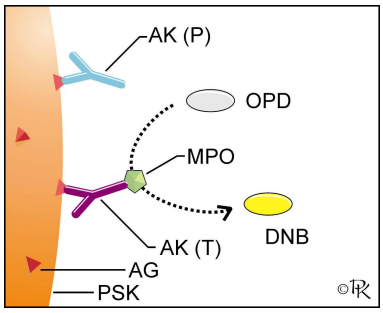


Abb. 4.2.6.1 Anti-HDV-Ak-Test - nach [1]

AG	HDV-Antigen
AK (P)	Anti-HDV-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-HDV-Antikörper aus dem Testsystem
DNB	Dinitrobenzol
MPO	Meerrettich-Peroxidase
OPD	o-Phenylendiamin
PSK	Polystyrol-Kugel

Je weniger Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso intensiver ist die Verfärbung. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes höchstens so groß wie der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HDV-Antikörper.

4.2.7 Anti-HEV-Antikörper

Das Testverfahren zum Nachweis von Gesamtantikörpern gegen das Hepatitis-E-Virus (Anti-HEV-Antikörper, Anti-HEV-Ak) der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) ist ein Enzymimmunoassay (EIA).

Die Probe aus Patientenserum oder -plasma und die mit rekombinanten HEV-Antigen (rHEVAg) beschichteten Kugeln werden inkubiert. Enthält die Probe Anti-HEV-Antikörper, so binden diese an die Antigene auf der Oberfläche der Kugel und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Durch Waschen wird nicht gebundenes Material entfernt. In einem weiteren Schritt werden gegen humane Immunglobuline gerichtete und mit Meerrettich-Peroxidase markierte Ziegen-Antikörper zugegeben, die an die Antigen-Antikörper-Komplexe binden. Durch erneutes Waschen wird nochmals nicht gebundenes Material entfernt und anschließend eine Wasserstoffperoxid-haltige o-Phenylendiamin-Lösung (OPD) zugegeben. Letztere wird durch die Enzymreaktion zu Dinitrobenzol umgesetzt und entwickelt eine Gelbfärbung, die optisch gemessen werden kann.

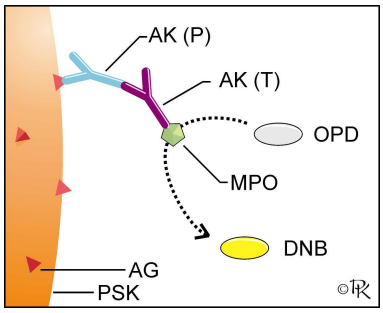


Abb. 4.2.7.1 Anti-HEV-Ak-Test - nach [1]

AG	HEV-Antigen
AK (P)	Anti-HEV-Antikörper aus der Probe
AK (T)	Anti-HEV-Antikörper aus dem Testsystem
DNB	Dinitrobenzol
MPO	Meerrettich-Peroxidase
OPD	o-Phenylendiamin
PSK	Polystyrol-Kugel

Je mehr Antikörper die Probe enthält, umso mehr Enzym-markierte Antikörper aus dem Testsystem werden gebunden und umso intensiver ist die Verfärbung. Ist der Messwert des Reaktionsproduktes mindestens genau so groß wie der mittels Kalibrierungslösung errechnete Grenzwert, so gilt die Probe als reaktiv für Anti-HDV-Antikörper

4.2.8 HGV-RNA

Der Nachweis von Hepatitis-G-Virus-Ribonukleinsäure (HGV-RNA) erfolgt mittels einer Reverse Transkription-Polymerase-Ketten-Reaktion (RT-PCR).

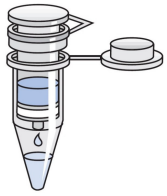


Abb. 4.2.8.1
RNA-Extraktion [86]

Zunächst wird die Probe aus Patientenserum oder –plasma lysiert, um RNasen zu inaktivieren und die Isolation viraler Ribonukleinsäuren (RNA) zu ermöglichen. Mittels des QIAamp® Viral RNA Mini Kit der Firma Qiagen (Hilden, Deutschland) wird die RNA extrahiert und anschließend ausgewaschen.

Das QIAGEN® OneStep RT-PCR Kit der Firma Qiagen (Hilden, Deutschland) erlaubt die Durchführung der reversen Transkription (RT) und der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in einem einzigen Reaktionsansatz. Die erforderlichen Temperaturzyklen werden im GeneAmp® PCR System 9600 der Firma Perkin Elmer (Langen, Deutschland) durchgeführt.

Durch reverse Transkriptasen wird zuerst die virale RNA bei einer Temperatur von 50°C(-60°C) in eine komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) umgeschrieben. Bei der anschließenden Erhitzung auf 95°C werden gleichzeitig die reversen Transkriptasen inaktiviert, die DNA-Polymerasen aktiviert und die cDNA denaturiert. Die PCR beginnt.

Die Polymerase-Ketten-Reaktion ist geeignet kleinste Mengen DNA (wenige Picogramm) auf das 10^{10}-fache zu vervielfältigen (amplifizieren). Dafür wird der Zyklus von drei Schritten

1. Denaturierung bei 94°C
   (Aufspaltung der DNA in Einzelstränge)
2. Anlagerung der Primer bei 50-68°C
3. Verlängerung der Primer bei 72°C

35 mal durchlaufen.

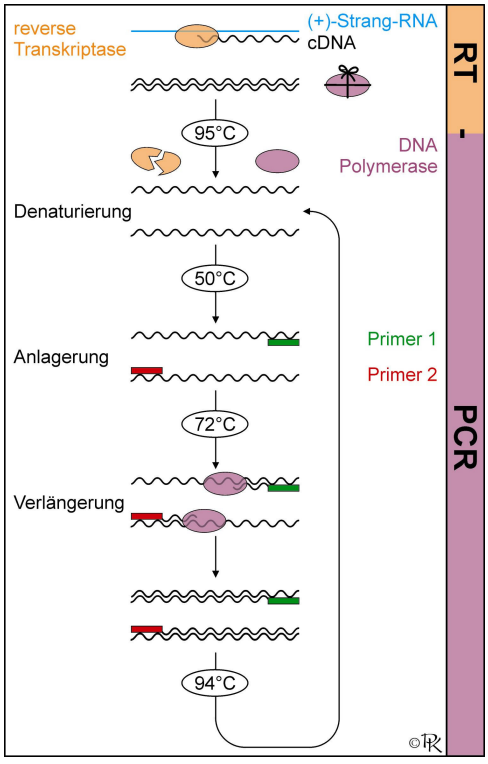


Abb. 4.2.8.2 RT-PCR - nach [86]

Der Einsatz spezifischer Primer (markieren Startbereich für die Polymerasen) für die beiden Enden einer ausgesuchten Region erlaubt die selektive Amplifikation spezifischer Abschnitte.

Für das HGV sind das:

Primer 1: `5′-Cgg-CCA-AAA-ggT-ggT-ggA-Tg-3′` (Positionen 101-120)

Primer 2: `5′-CgA-CgA-gCC-TgA-CgT-Cgg-g-3′` (Positionen 285-267)

so dass bei der PCR fast ausschließlich der Bereich von Position 101 bis 285 erfasst wird.

Abschließend wird eine Gelelektrophorese durchgeführt, bei der die in der Probe enthaltenen Moleküle nach ihrer Ladung und Größe aufgetrennt werden. Anschließend wird die DNA mit Ethidiumbromid angefärbt, das sich zwischen die benachbarten Basen einlagert und fluoreszierende Eigenschaften besitzt. Zeigt sich unter UV-Licht im Bereich von 185 Basenpaaren eine Bande, ist der Nachweis von HGV-RNA positiv (siehe Abb. 4.8.3 rechts).

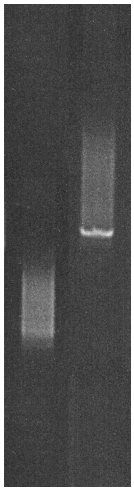


Abb. 4.2.8.3 Geleleketrophorese

4.8 Datenbank des Institutes

Seit 1989 werden im Institut für Medizinische Virologie die Untersuchungsergebnisse in einer Datenbank gespeichert und mit dem selben Computerprogramm, DBL-Viro, auch die Befunde erstellt. Der Statistikteil der Software, Viro-Stat, erlaubt es, Ergebnisse nach verschiedenen Kriterien wie Untersuchung, Untersuchungsmethode, Untersuchungsdatum, Altersgruppen, Einsendern, Nebenbefunden etc. ab zu fragen. Mit dieser Funktion wurden die nachfolgenden Datenübersichten erstellt.

5. Ergebnisse

Mit Hilfe des Computerprogramms Viro-Stat wurden die oben beschriebenen serologischen Untersuchungen für den Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2002 ausgewertet. Dabei wurden Prävalenzen der einzelnen serologischen Virus-Hepatitis-Marker ebenso erfasst wie die Anzahl der einzelnen Tests, sowohl für jedes Kalender Jahr (1995-2002) als auch für Altersgruppen von jeweils zehn Jahren (-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60+).

5.1 Untersuchungen einzelner Hepatitis-Marker am Gesamtkollektiv

Zunächst wurden alle oben beschriebenen serologischen Marker der Virus-Hepatitiden einzeln und ohne weitere Einschränkung in die Auswertung einbezogen, um eine Übersicht über das Gesamtkollektiv des Untersuchungsgutes des Institutes zu erhalten.

Dabei wurden die Anzahl der Tests sowie die Prävalenzen der einzelnen Untersuchungen den Kalenderjahren bzw. den einzelnen Altersgruppen zugeordnet.

Bei der Altersgruppe der unter 10-Jährigen wurden die Kinder unter 12 Monaten aus der Auswertung herausgenommen, da die Möglichkeit besteht, dass während der Schwangerschaft Antikörper der Mutter auf das ungeborene Kind übertragen werden und diese noch Monate lang serologisch nachweisbar sind. In der vorliegenden Arbeit sollte jedoch ausschließlich die Prävalenz eines direkten Kontaktes mit dem Erreger bzw. einem Impfstoff untersucht werden.

5.1.1 Anti-HAV-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	5.303	2.502	47,18%	39,01
1996	5.101	2.376	46,58%	40,41
1997	4.857	2.247	46,26%	41,05
1998	4.269	1.968	46,10%	40,83
1999	4.011	1.905	47,49%	40,78
2000	3.848	1.893	49,19%	40,20
2001	3.746	1.931	51,55%	40,86
2002	3.583	1.851	51,66%	39,90
1995 - 2002	34.718	16.673	48,02%	40,33

Tab. 5.1.1.1

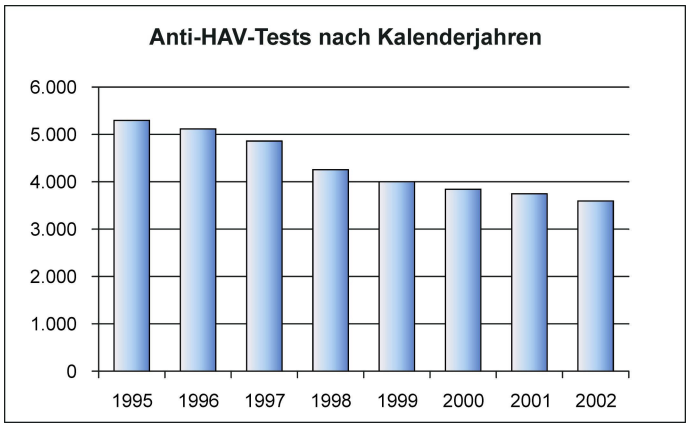


Abb. 5.1.1.1

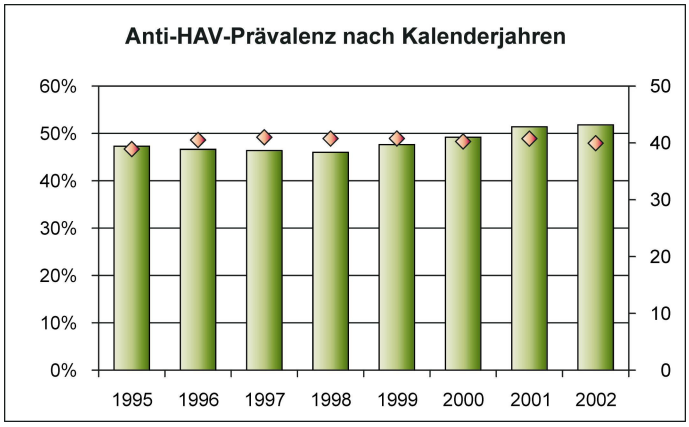


Abb. 5.1.1.2

5.1.1 **Anti-HAV-Antikörper** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	1.633	210	12,86%
10 - 19	1.896	473	24,95%
20 - 29	6.456	2.320	35,94%
30 - 39	8.817	3.482	39,49%
40 - 49	5.848	2.807	48,00%
50 - 59	4.902	3.096	63,16%
60 +	5.166	4.285	83,35%

Tab. 5.1.1.2

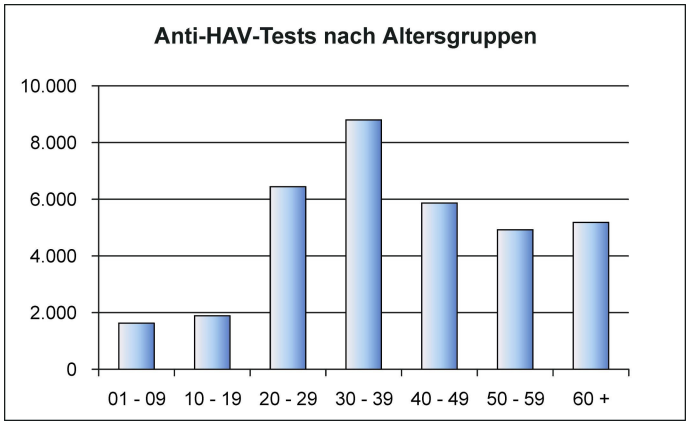


Abb. 5.1.1.3

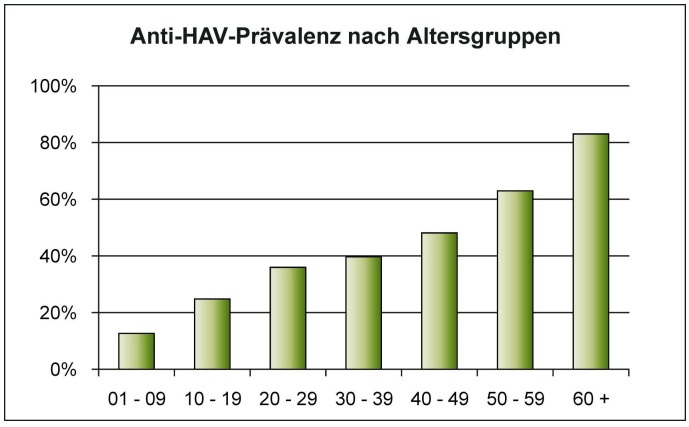


Abb. 5.1.1.4

5.1.2 Anti-HBs-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	4.780	2.179	45,59%	42,35
1996	4.088	2.066	50,54%	41,39
1997	4.188	2.189	52,27%	41,94
1998	3.600	2.094	58,17%	40,88
1999	3.294	2.063	62,63%	39,64
2000	3.149	2.057	65,32%	39,99
2001	3.594	2.196	61,10%	39,66
2002	4.129	2.584	62,58%	39,34
1995 - 2002	30.822	17.428	56,54%	40,87

Tab. 5.1.2.1

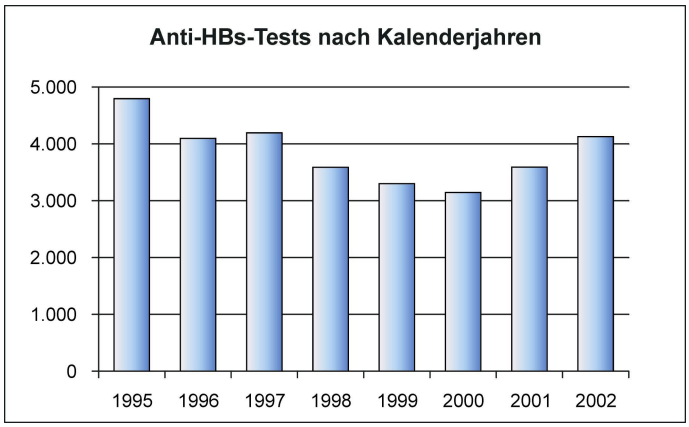


Abb. 5.1.2.1

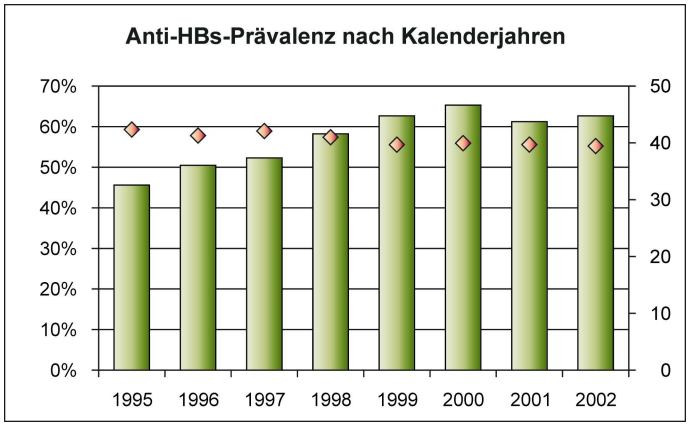


Abb. 5.1.2.2

5.1.2 **Anti-HBs-Antikörper** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	1.060	629	59,34%
10 - 19	1.311	715	54,54%
20 - 29	6.595	4.494	68,14%
30 - 39	8.068	4.686	58,08%
40 - 49	4.918	2.611	53,09%
50 - 59	3.902	1.859	47,64%
60 +	4.968	2.434	47,78%

Tab. 5.1.2.2

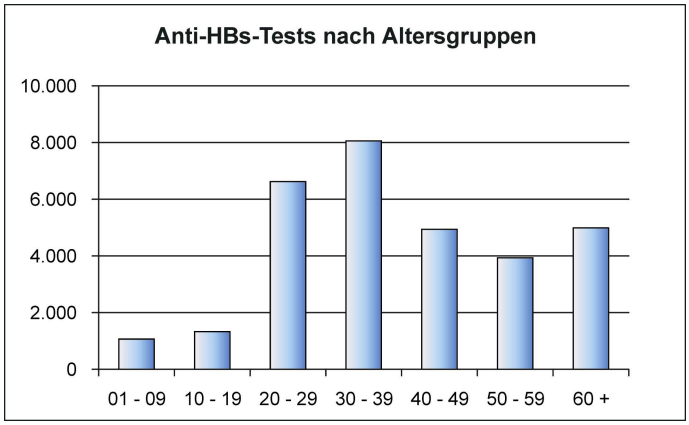


Abb. 5.1.2.3

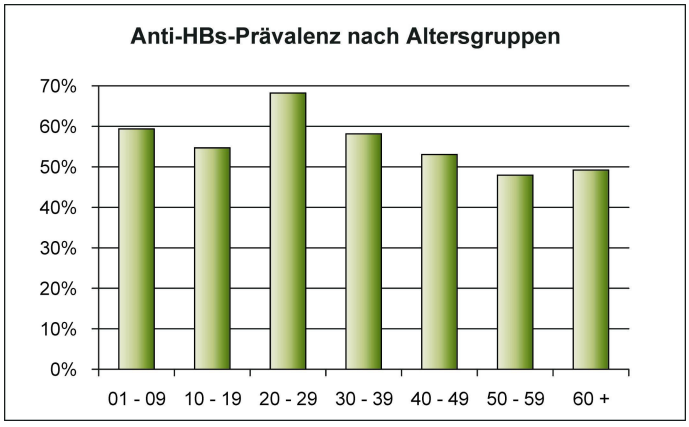


Abb. 5.1.2.4

5.1.3 HBs-Antigen nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	3.653	217	5,94%	43,23
1996	6.905	226	3,27%	44,45
1997	6.684	208	3,11%	45,87
1998	6.229	234	3,76%	45,72
1999	5.686	224	3,94%	45,96
2000	5.308	206	3,88%	46,67
2001	5.783	265	4,58%	48,12
2002	5.805	217	3,74%	47,56
1995 - 2002	46.053	1.797	3,90%	45,51

Tab. 5.1.3.1

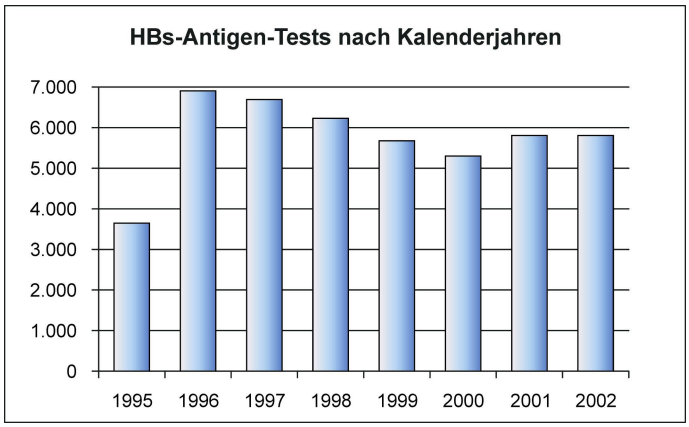


Abb. 5.1.3.1

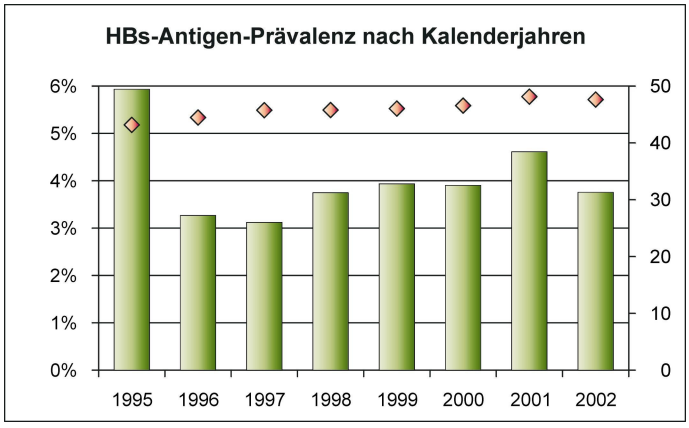


Abb. 5.1.3.2

5.1.3 HBs-Antigen nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	1.381	60	4,34%
10 - 19	1.663	116	6,98%
20 - 29	6.532	357	5,47%
30 - 39	10.047	481	4,79%
40 - 49	7.070	377	5,33%
50 - 59	6.702	237	3,54%
60 +	12.658	169	1,45%

Tab. 5.1.3.2

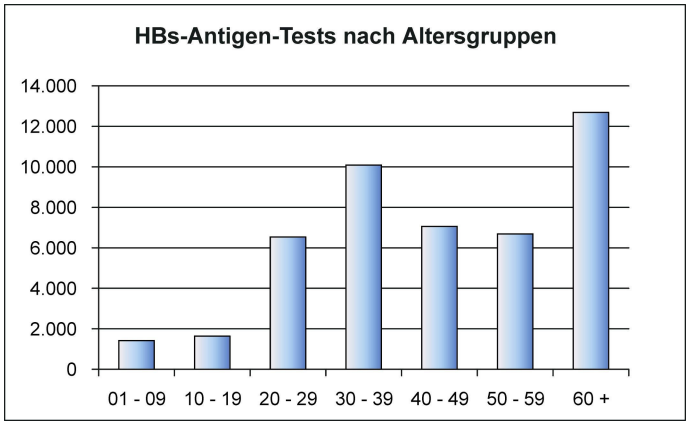


Abb. 5.1.3.3

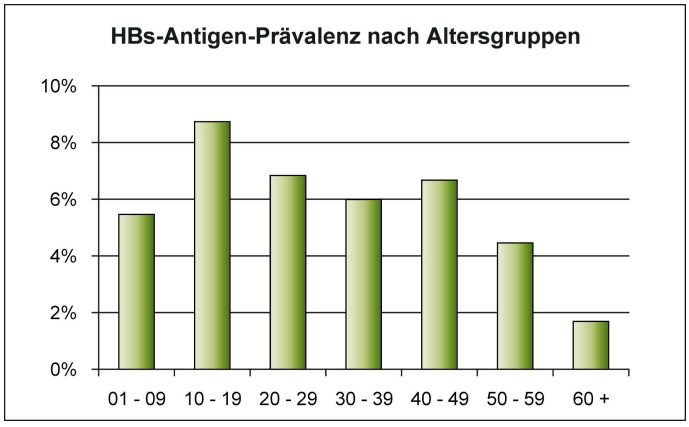


Abb. 5.1.3.4

5.1.4 Anti-HBc-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	7.811	1.589	20,34%	43,34
1996	7.535	1.503	19,95%	43,92
1997	7.608	1.457	19,15%	44,74
1998	7.154	1.394	19,49%	44,82
1999	6.493	1.215	18,71%	45,17
2000	5.961	1.100	18,45%	45,92
2001	6.408	1.192	18,60%	47,06
2002	6.516	1.175	18,03%	46,45
1995 - 2002	55.486	10.625	19,15%	44,70

Tab. 5.1.4.1

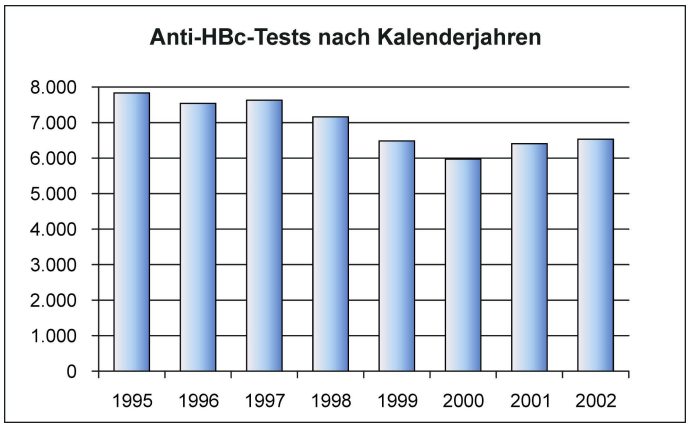


Abb. 5.1.4.1

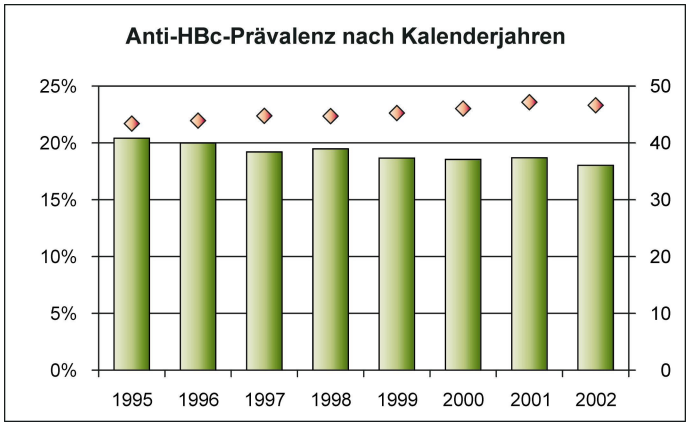


Abb. 5.1.4.2

5.1.4 **Anti-HBc-Antikörper** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	1.631	99	6,07%
10 - 19	2.298	239	10,40%
20 - 29	8.103	1.370	16,91%
30 - 39	12.430	2.554	20,55%
40 - 49	8.986	2.031	22,60%
50 - 59	8.372	1.589	18,98%
60 +	13.666	2.743	21,40%

Tab. 5.1.4.2

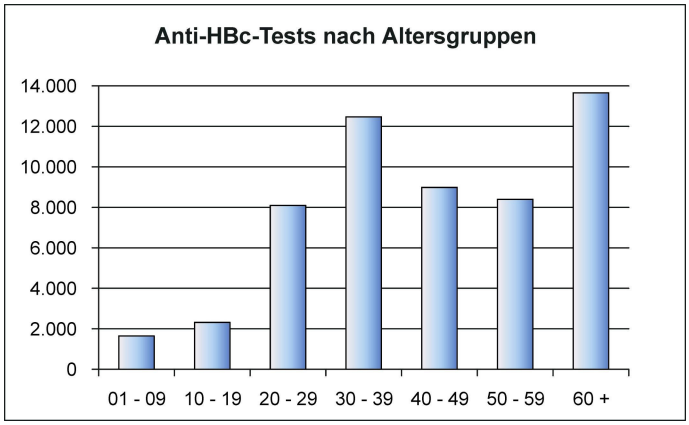


Abb. 5.1.4.3

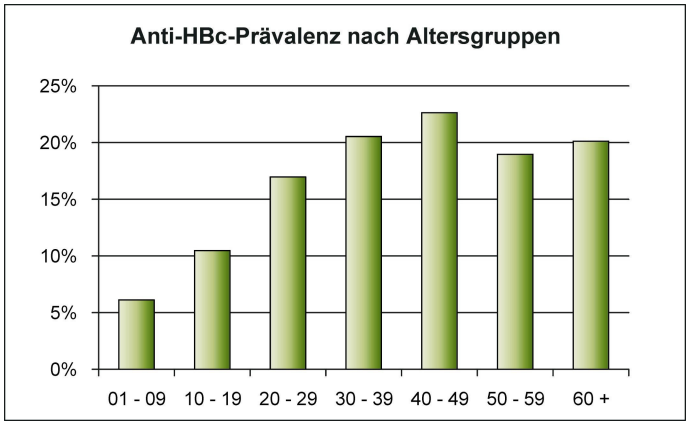


Abb. 5.1.4.4

5.1.5 Anti-HCV-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	6.166	651	10,56%	43,67
1996	6.311	742	11,76%	43,83
1997	6.197	792	12,78%	43,89
1998	6.485	730	11,26%	44,85
1999	5.469	651	11,90%	44,73
2000	5.503	663	12,05%	44,56
2001	3.930	382	9,72%	46,38
2002	9.214	868	9,42%	44,52
1995 - 2002	49.275	5.479	11,12%	43,72

Tab. 5.1.5.1

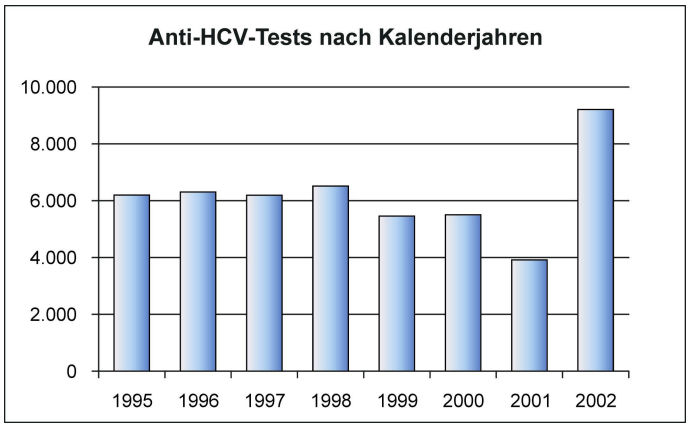


Abb. 5.1.5.1

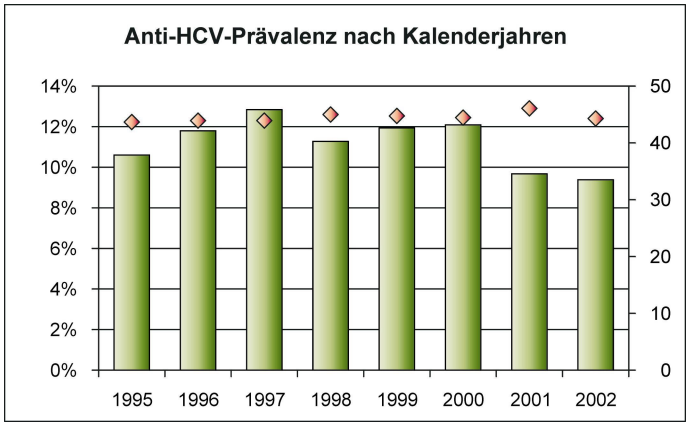


Abb. 5.1.5.2

5.1.5 Anti-HCV-Antikörper nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	1.543	25	1,62%
10 - 19	1.901	97	5,10%
20 - 29	7.672	933	12,16%
30 - 39	11.580	1.807	15,60%
40 - 49	7.802	1.250	16,02%
50 - 59	7.182	591	8,23%
60 +	11.595	776	6,69%

Tab. 5.1.5.2

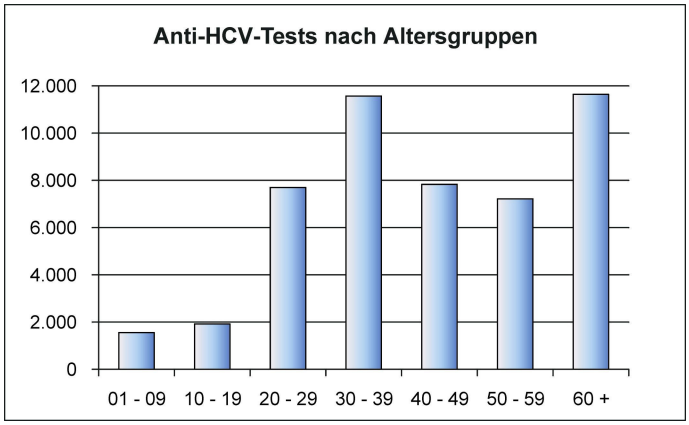


Abb. 5.1.5.3

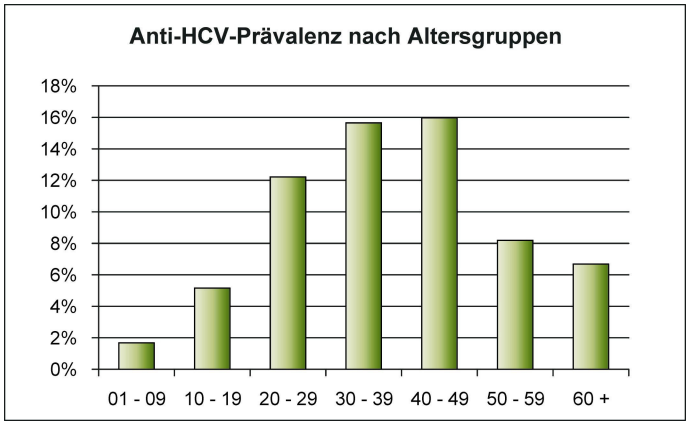


Abb. 5.1.5.4

5.1.6 Anti-HDV-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	176	13	7,39%	38,61
1996	268	24	8,96%	41,38
1997	210	15	7,14%	41,83
1998	176	10	5,68%	37,16
1999	160	7	4,38%	40,69
2000	181	17	9,39%	39,01
2001	256	17	6,64%	41,60
2002	207	4	1,93%	42,03
1995 - 2002	1.634	107	6,55%	41,02

Tab. 5.1.6.1

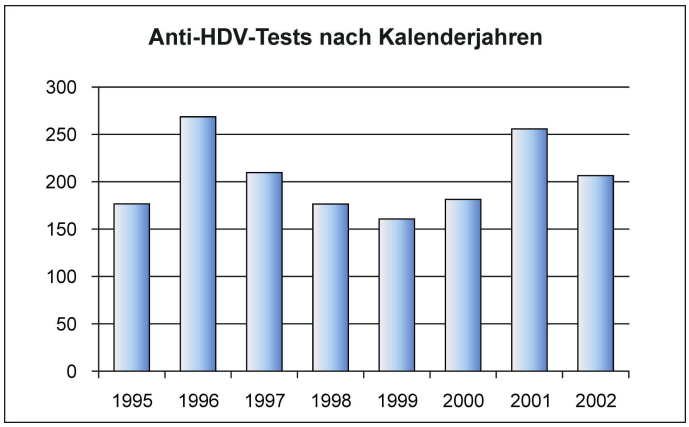


Abb. 5.1.6.1

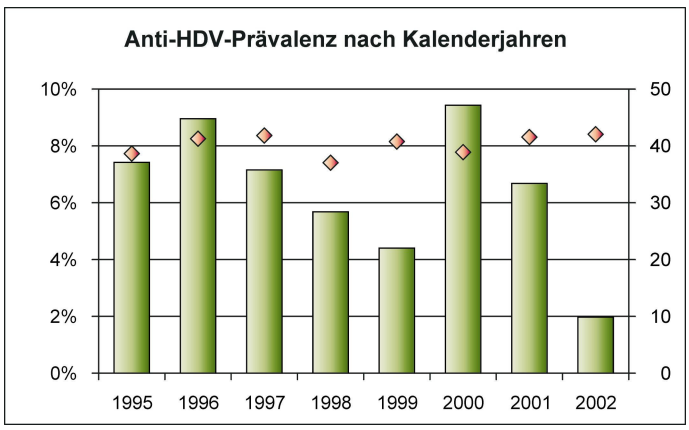


Abb. 5.1.6.2

5.1.6 **Anti-HDV-Antikörper** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	35	0	0,00%
10 - 19	90	8	8,89%
20 - 29	285	18	6,32%
30 - 39	439	29	6,61%
40 - 49	367	37	10,08%
50 - 59	244	12	4,92%
60 +	174	3	1,46%

Tab. 5.1.6.2

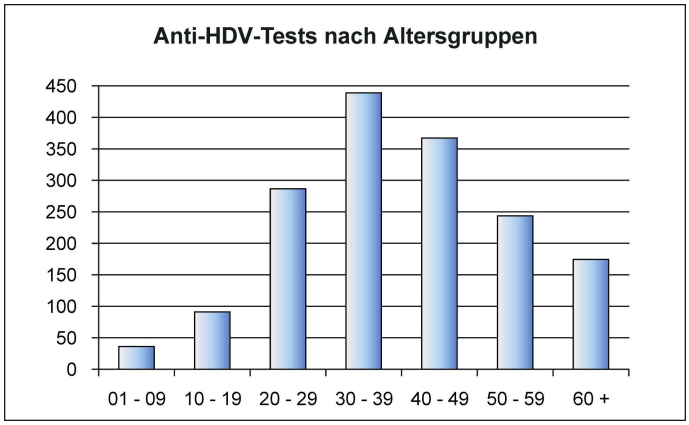


Abb. 5.1.6.3

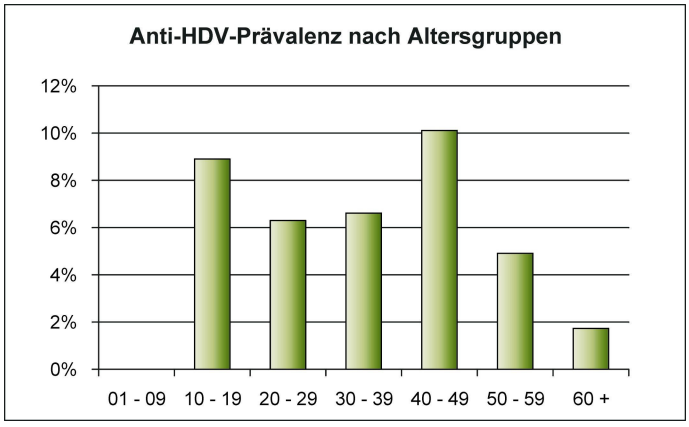


Abb. 5.1.6.4

5.1.7 Anti-HEV-Antikörper nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	186	7	3,76%	39,30
1996	269	7	2,60%	43,44
1997	307	18	5,86%	43,79
1998	470	20	4,26%	45,11
1999	246	3	1,22%	44,84
2000	126	6	4,76%	42,54
2001	163	11	6,75%	41,20
2002	119	3	2,52%	40,84
1995 - 2002	1.886	75	3,98%	43,52

Tab. 5.1.7.1

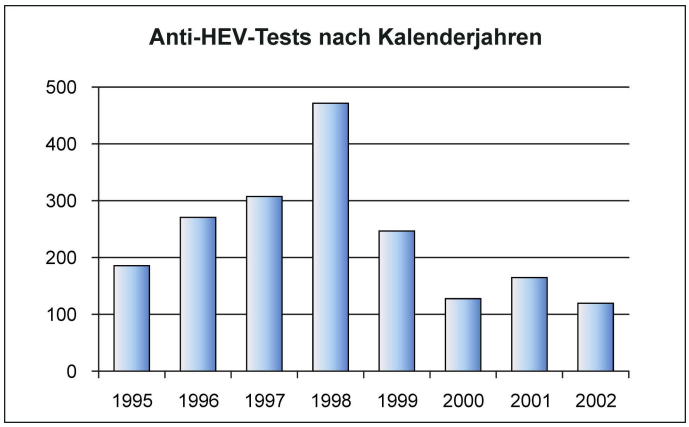


Abb. 5.1.7.1

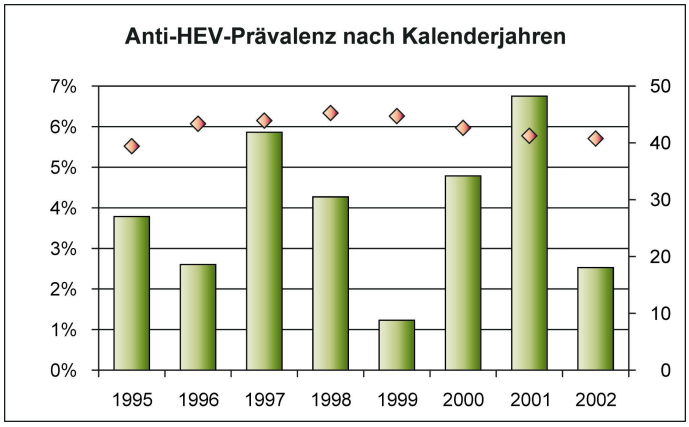


Abb. 5.1.7.2

5.1.7 **Anti-HEV-Antikörper** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	70	1	1,43%
10 - 19	110	3	2,73%
20 - 29	145	4	2,76%
30 - 39	414	11	2,66%
40 - 49	476	20	4,20%
50 - 59	460	28	6,09%
60 +	211	8	3,49%

Tab. 5.1.7.2

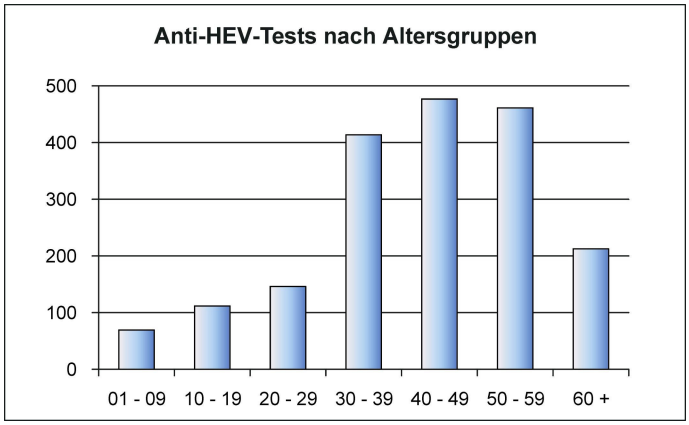


Abb. 5.1.7.3

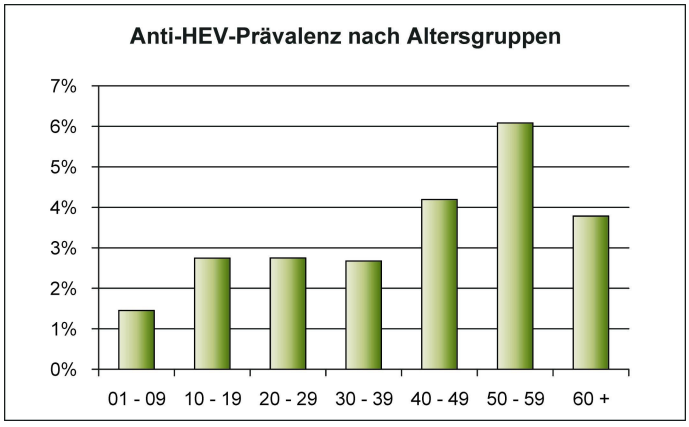


Abb. 5.1.7.4

5.1.8 HGV-RNA nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
1995	12	1	8,33%	41,67
1996	89	11	12,36%	37,30
1997	108	12	11,11%	26,11
1998	39	6	15,38%	31,79
1999	116	4	3,45%	31,55
2000	120	0	0,00%	37,08
2001	85	1	1,18%	36,59
2002	25	1	4,00%	42,60
1995 - 2002	594	36	6,06%	33,58

Tab. 5.1.8.1

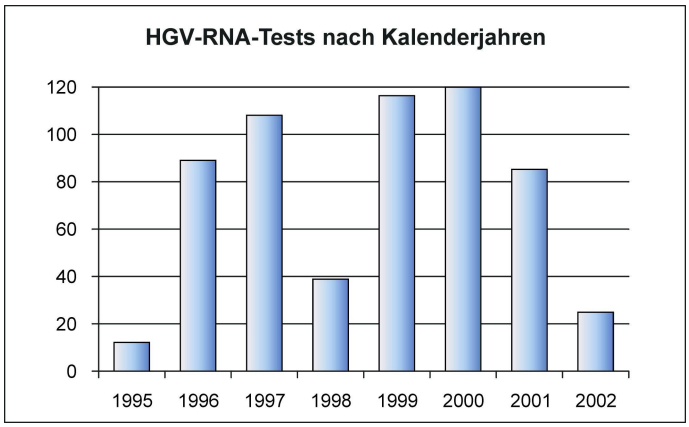


Abb. 5.1.8.1

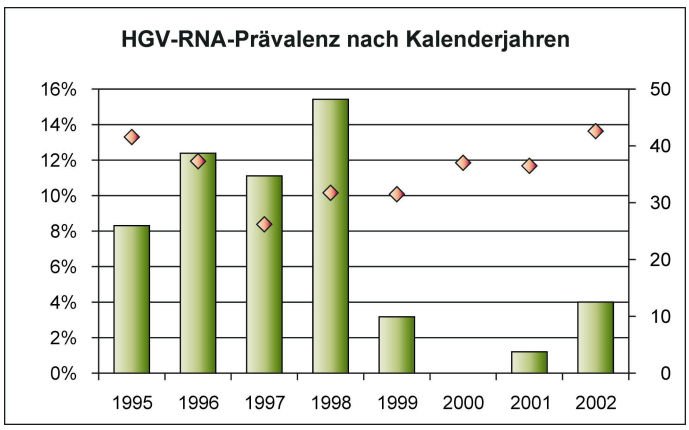


Abb. 5.1.8.2

5.1.8 **HGV-RNA** nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**
01 - 09	83	1	1,20%
10 - 19	80	3	3,75%
20 - 29	84	5	5,95%
30 - 39	131	16	12,21%
40 - 49	84	7	8,33%
50 - 59	77	3	3,90%
60 +	55	1	1,82%

Tab. 5.1.8.2

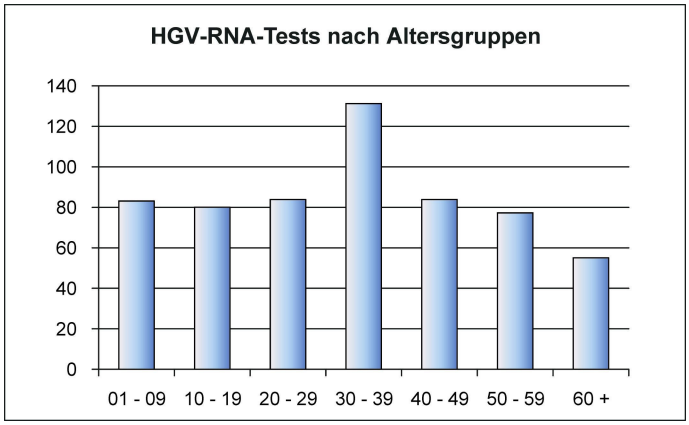


Abb. 5.1.8.3

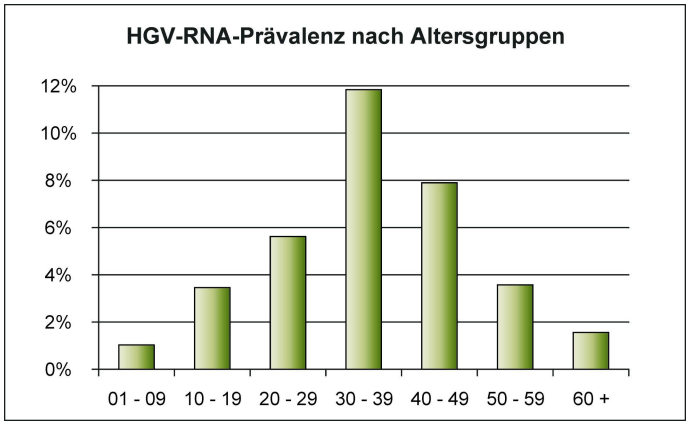


Abb. 5.1.8.4

5.2 Test-Gesamt-Zahlen nach serologischen Markern

Marker	Tests	Positive	Prävalenz	Alters-Ø
Anti-HAV	34.718	16.673	48,02%	40,35
Anti-HBs	30.822	17.428	56,54%	40,75
HBs-Antigen	46.053	1.797	3,90%	46,03
Anti-HBc	55.486	10.625	19,15%	45,09
Anti-HCV	40.111	4.616	11,51%	44,45
Anti-HDV	1.634	107	6,55%	40,47
Anti-HEV	1.886	75	3,98%	43,27
HGV-RNA	594	36	6,06%	33,95

Tab. 5.2.1

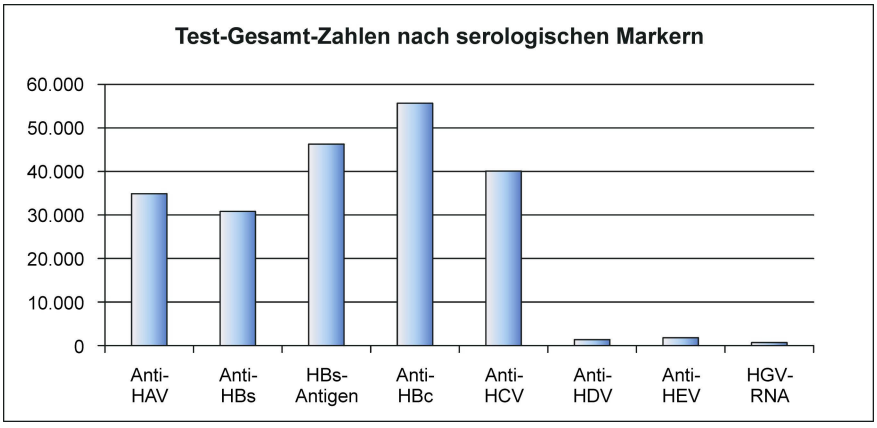


Abb. 5.2.1

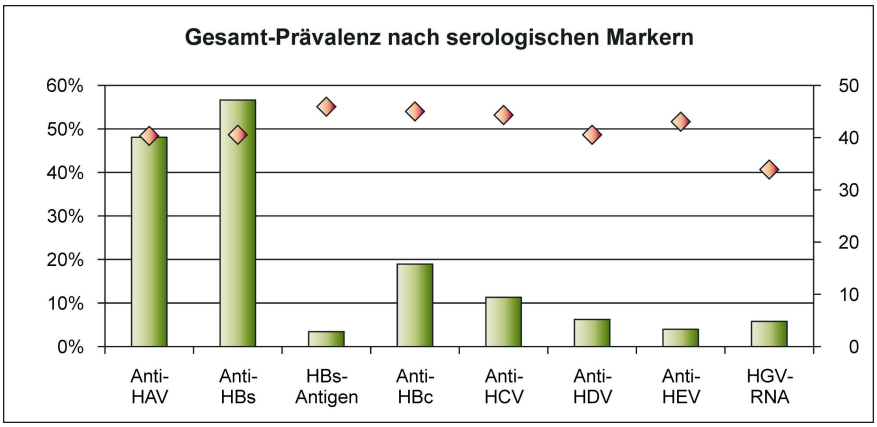


Abb. 5.2.2

5.2 Test-Gesamt-Zahlen nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	Test-Gesamt-Zahlen							
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
01 - 09	1.136	978	1.139	967	876	785	648	667
10 - 19	1.302	1.289	1.254	1.208	1.099	1.026	926	848
20 - 29	4.884	5.402	4.681	4.333	3.875	3.946	3.908	3.315
30 - 39	6.782	7.504	7.104	6.666	6.189	5.580	5.283	4.764
40 - 49	4.409	4.568	4.799	4.880	4.211	3.984	3.923	3.300
50 - 59	4.246	4.619	4.653	4.214	3.668	3.310	3.168	2.729
60 +	5.328	6.206	6.529	6.154	5.557	5.565	6.108	4.812
Σ	28.087	30.566	30.159	28.422	25.475	24.196	23.964	20.435

Tab. 5.2.2

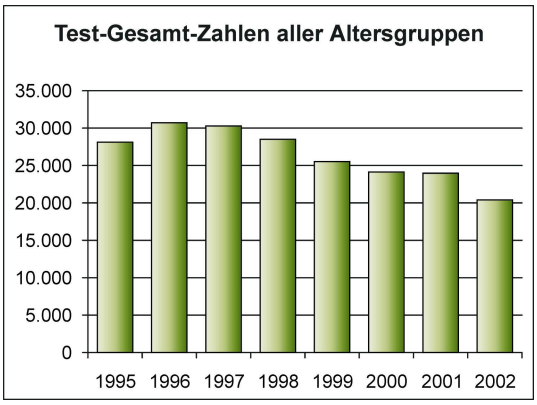


Abb. 5.2.3

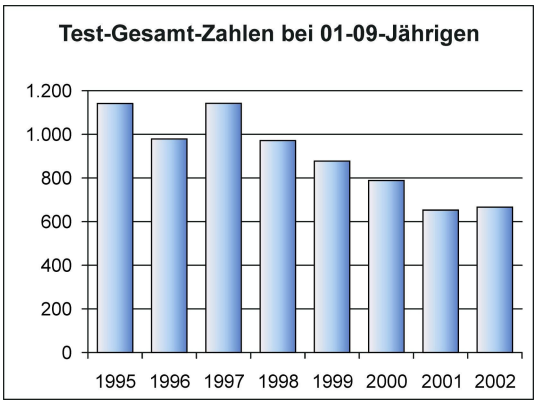


Abb. 5.2.4

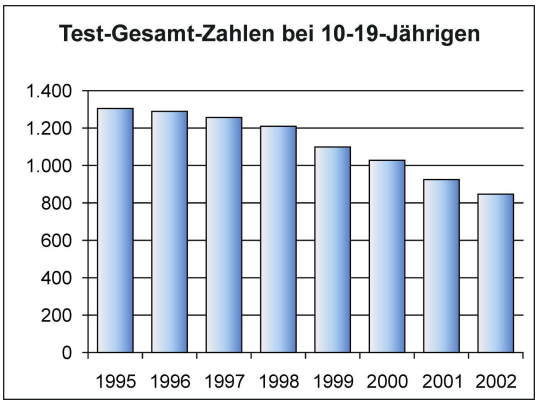


Abb. 5.2.5

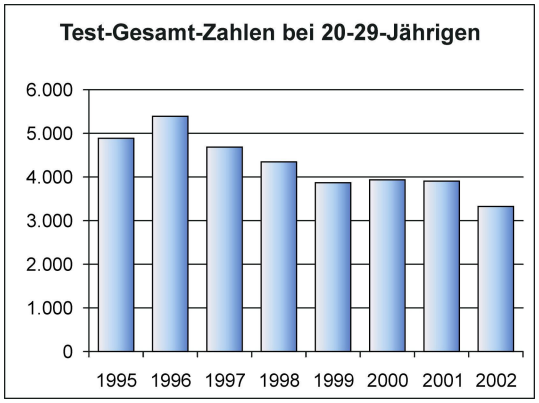


Abb. 5.2.6

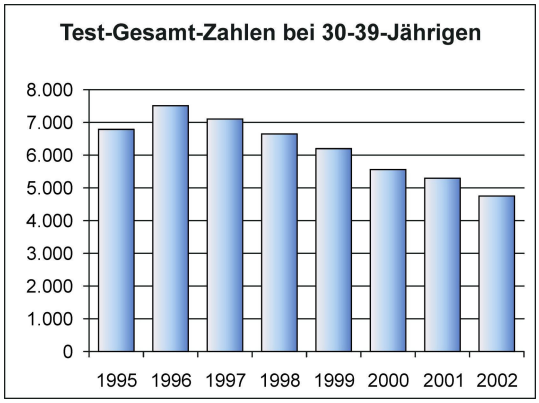


Abb. 5.2.7

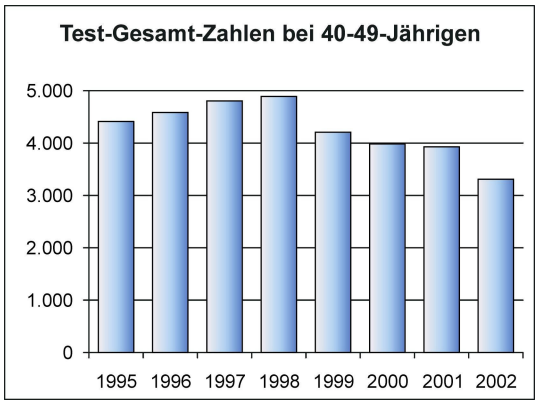


Abb. 5.2.8

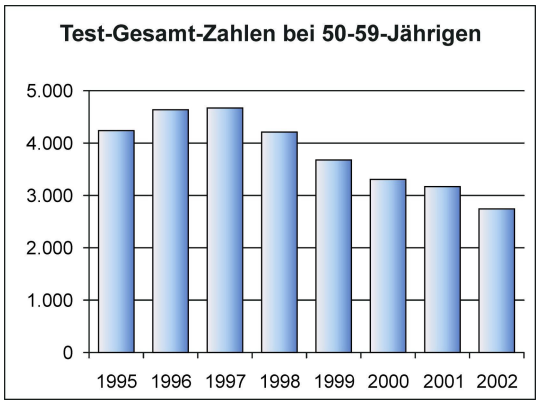


Abb. 5.2.9

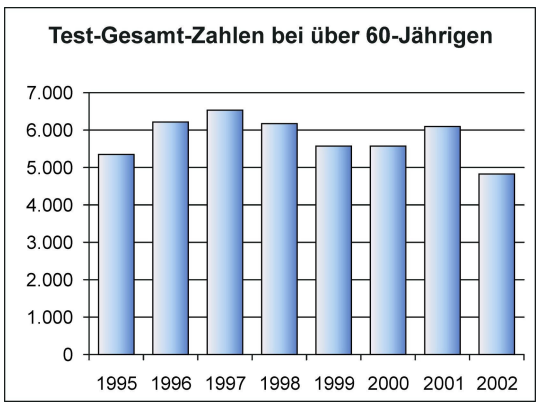


Abb. 5.2.10

5.3 Untersuchungen an ausgewählten Risikogruppen

Den in der Einleitung und in der Beschreibung der einzelnen Virushepatitiden erwähnten Risikogruppen entsprechend wurde das Probenmaterial des Institutes auf die entsprechenden Prävalenzen der serologischen Virus-Hepatitis-Marker hin untersucht.

Im Detail wurden die Untersuchungsergebnisse der Proben, bei denen mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt war

- Einsendung durch „Personalarzt“ = Risikofaktor „Tätigkeit im Gesundheitsdienst“
- Einsendung durch „Station B4“ der Universitätsklinik Frankfurt (Nephrologie)
- Zusatz-/Nebenbefund: „Dialyse“-pflichtige Nierenerkrankung – auch ambulante Patienten
- Zusatz-/Nebenbefund: Zustand nach „Transplantation“
- Zusatz-/Nebenbefund: Zustand nach Multi-„Transfusion“
- Zusatz-/Nebenbefund: substitutionspflichtige „Hämophilie“
- Zusatz-/Nebenbefund: „HIV-positiv“
- Zusatz-/Nebenbefund: Konsum intravenöser Drogen („IVD-Abusus“)

mit der durchschnittlichen Prävalenz aller untersuchten Proben für die jeweiligen Virus-Hepatitis-Marker verglichen.

5.3.1 Anti-HAV-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HAV-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	34.718	4.599	427	167	50	53	121	1.278	253
Positive	16.673	1.606	243	123	19	22	62	644	133
Prävalenz	48,02%	34,92%	56,91%	73,65%	38,00%	41,51%	51,24%	50,39%	52,57%
Alters-Ø	40,35	33,09	51,39	55,69	45,60	36,51	17,48	36,30	33,18

Tab. 5.3.1.1

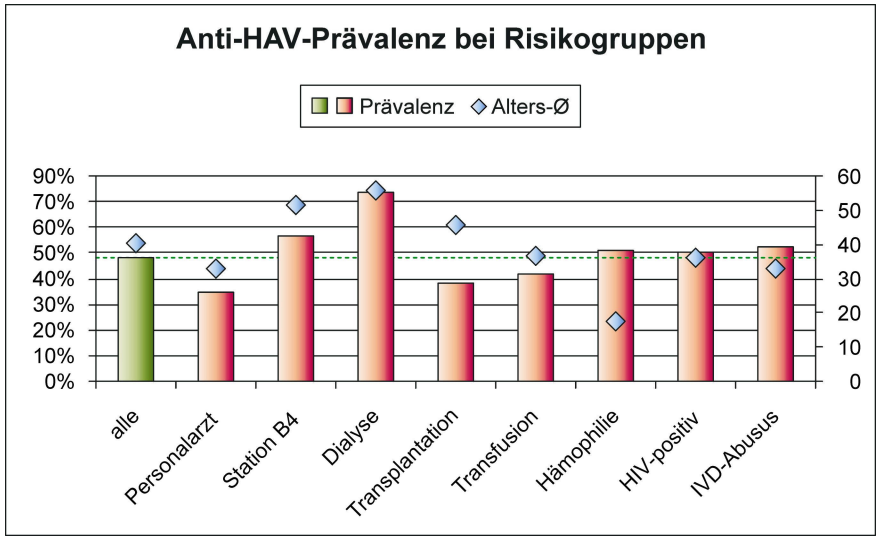


Abb. 5.3.1.1

5.3.2 Anti-HBs-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HBs-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	30.822	5.045	278	243	30	40	116	1.235	307
Positive	17.428	4.446	130	82	11	14	74	795	175
Prävalenz	56,54%	88,13%	46,76%	33,74%	36,67%	35,00%	63,79%	64,37%	57,00%
Alters-Ø	40,75	31,35	53,81	55,37	44,50	44,75	16,85	37,90	33,63

Tab. 5.3.2.1

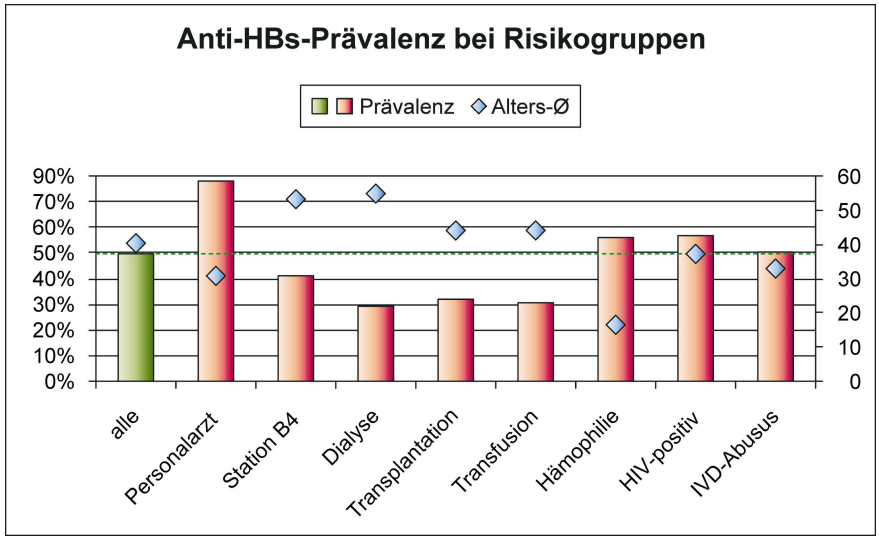


Abb. 5.3.2.1

5.3.3 HBs-Antigen-Prävalenz bei Risikogruppen

HBs-Antigen-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	46.053	619	626	560	76	106	178	2.050	500
Positive	1.797	34	23	25	2	2	6	131	21
Prävalenz	3,90%	5,49%	3,67%	4,46%	2,63%	1,89%	3,37%	6,39%	4,20%
Alters-Ø	46,03	37,56	53,67	55,09	42,83	34,86	23,34	37,22	32,46

Tab. 5.3.3.1

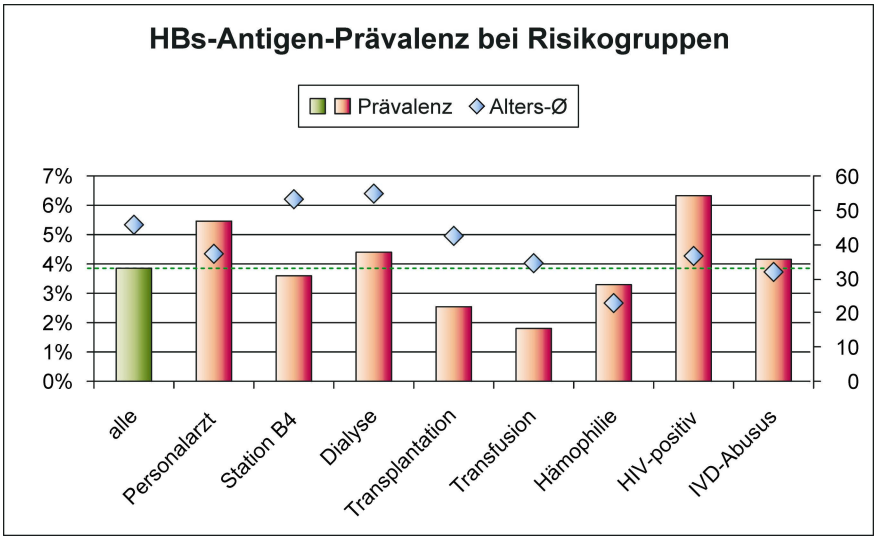


Abb. 5.3.3.1

5.3.4 Anti-HBc-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HBc-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	55.486	2.352	327	240	49	76	93	2.068	541
Positive	10.625	248	65	57	6	14	19	1.229	257
Prävalenz	19,15%	10,54%	19,88%	23,75%	12,24%	18,42%	20,43%	59,43%	47,50%
Alters-Ø	45,09	34,09	54,33	54,73	43,57	40,92	21,18	37,34	32,12

Tab. 5.3.4.1

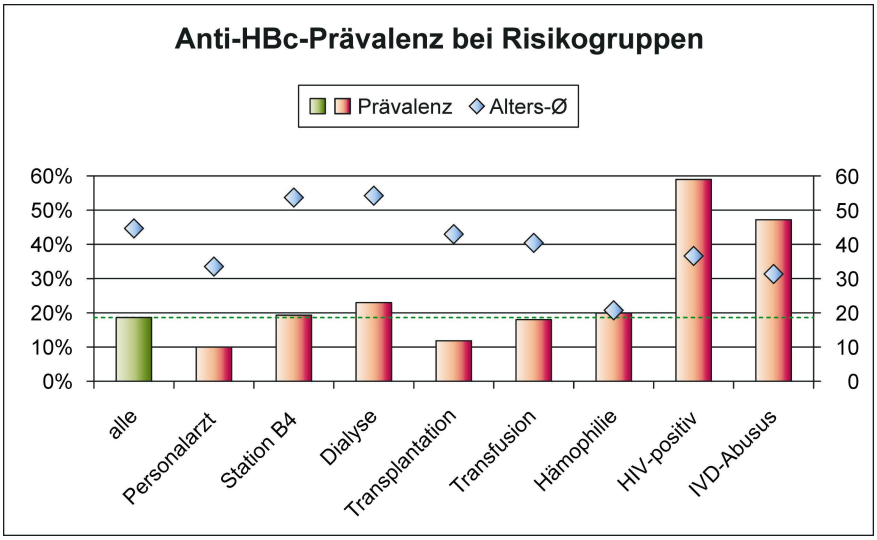


Abb. 5.3.4.1

5.3.5 Anti-HCV-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HCV-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	40.111	1.635	256	237	32	71	101	1.750	462
Positive	4.616	7	21	24	2	6	22	483	274
Prävalenz	11,51%	0,43%	8,20%	10,13%	6,25%	8,45%	21,78%	27,60%	59,31%
Alters-Ø	44,45	34,97	54,57	54,54	41,41	38,66	16,78	37,05	32,05

Tab. 5.3.5.1

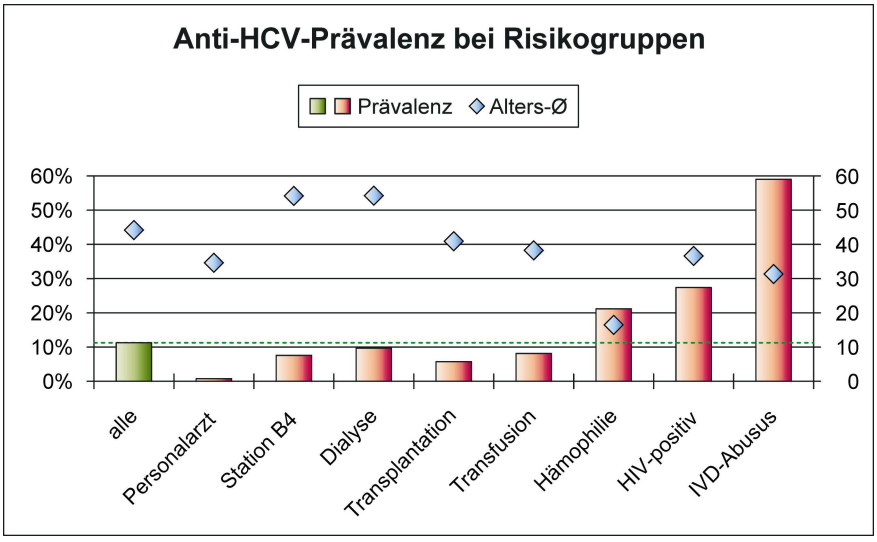


Abb. 5.3.5.1

5.3.6 Anti-HDV-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HDV-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	1.634	4	5	2	2	0	13	19	23
Positive	107	0	2	1	2	- - -	2	2	5
Prävalenz	6,55%	0,00%	40,00%	50,00%	100%	- - -	15,38%	10,53%	21,74%
Alters-Ø	40,47	35,00	35,00	62,50	35,00	- - -	45,38	37,37	29,35

Tab. 5.3.6.1

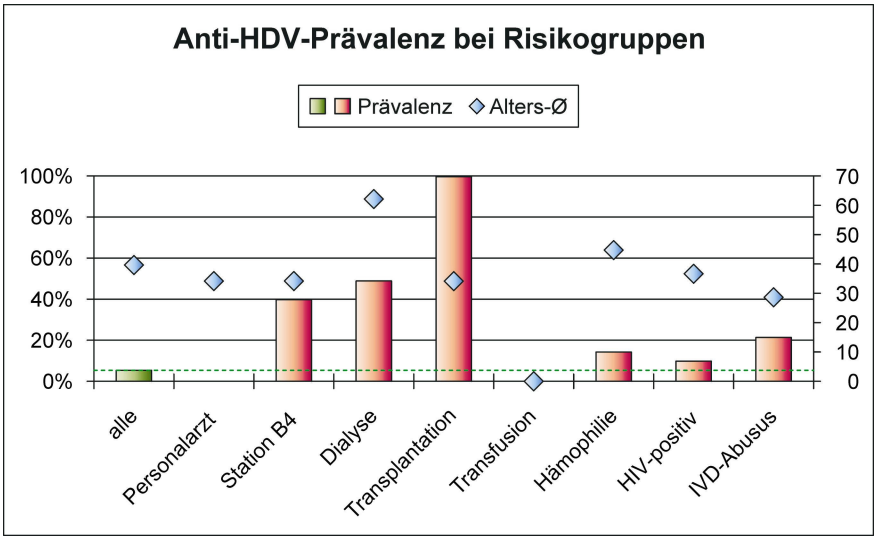


Abb. 5.3.6.1

5.3.7 Anti-HEV-Prävalenz bei Risikogruppen

Anti-HEV-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	IVD- A-busus
Tests	1.886	9	6	4	2	0	30	3	0
Positive	75	0	1	0	0	- - -	0	0	- - -
Prävalenz	3,98%	0,00%	16,67%	0,00%	0,00%	- - -	0,00%	0,00%	- - -
Alters-Ø	43,27	38,33	35,00	55,00	35,00	- - -	26,33	43,33	- - -

Tab. 5.3.7.1

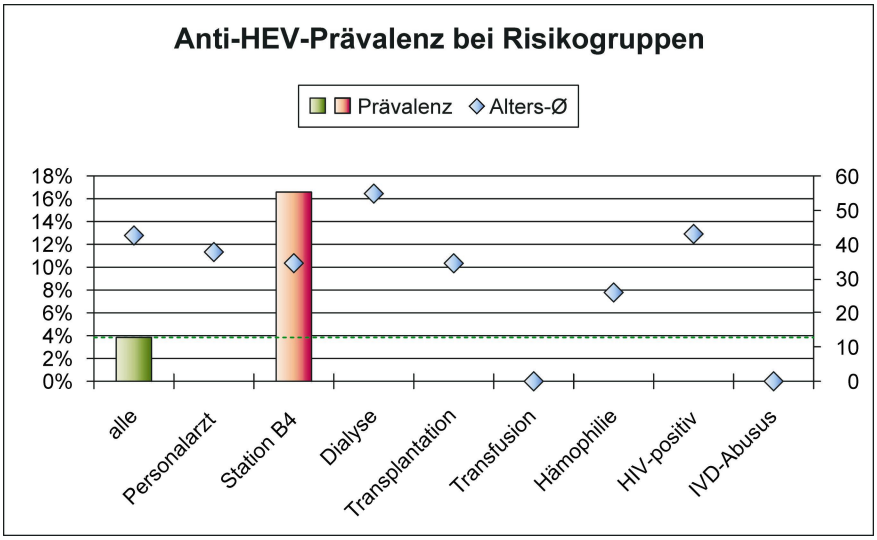


Abb. 5.3.7.1

5.3.8 HGV-RNA-Prävalenz bei Risikogruppen

HGV-RNA-Prävalenz bei Risikogruppen									
	alle	Personal-arzt	Station B4	Dialyse	Trans-plantation	Trans-fusion	Hämo-philie	HIV-positiv	BTM- A-busus
Tests	594	1	9	0	0	4	54	5	2
Positive	36	0	1	- - -	- - -	0	5	1	0
Prävalenz	6,06%	0,00%	11,11%	- - -	- - -	0,00%	9,26%	20,00%	0,00%
Alters-Ø	33,95	35,00	40,56	- - -	- - -	15,00	16,02	39,00	30,00

Tab. 5.3.8.1

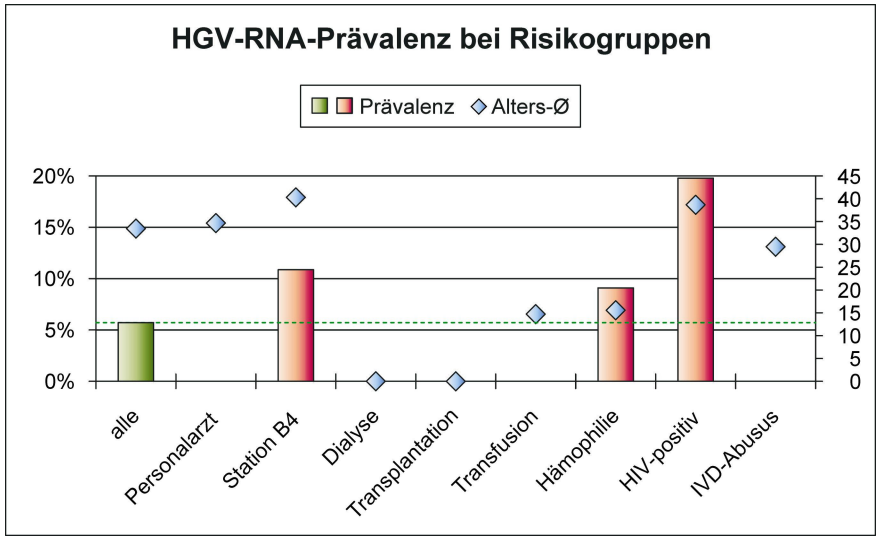


Abb. 5.3.8.1

5.4 Weitere Fragestellungen

Für das Hepatitis-B-Virus, bei dem sich zu Anfang des Untersuchungszeitraumes 1995 die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geändert haben, wurden spezielle Detail- bzw. Kombinationsinformationen ausgewertet.

5.4.1 Entwicklung der Anti-HBs-Prävalenz

nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	Prävalenz							
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
01 - 09	21,53%	38,33%	51,41%	60,66%	76,26%	70,64%	72,58%	82,50%
10 - 19	37,50%	37,50%	44,44%	51,05%	67,93%	65,56%	63,64%	60,00%
20 - 29	56,91%	62,46%	64,30%	68,73%	73,33%	77,06%	71,96%	73,50%
30 - 39	51,62%	51,28%	56,75%	60,71%	63,00%	64,54%	60,09%	60,73%
40 - 49	42,52%	50,83%	48,38%	54,10%	58,10%	61,09%	54,90%	59,18%
50 - 59	38,76%	45,06%	45,58%	52,78%	53,08%	53,42%	50,13%	50,70%
60 +	38,64%	42,88%	43,10%	49,66%	53,64%	61,12%	56,43%	58,00%

Tab. 5.4.1.1

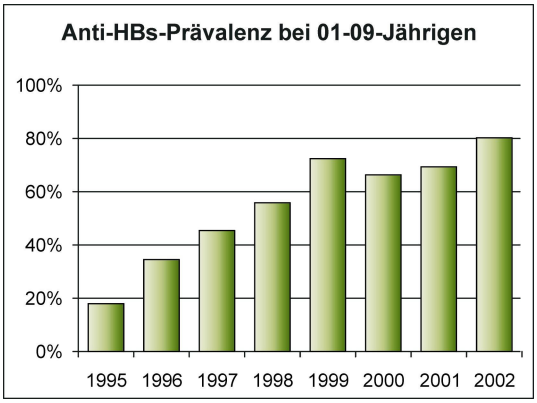


Abb. 5.4.1.1

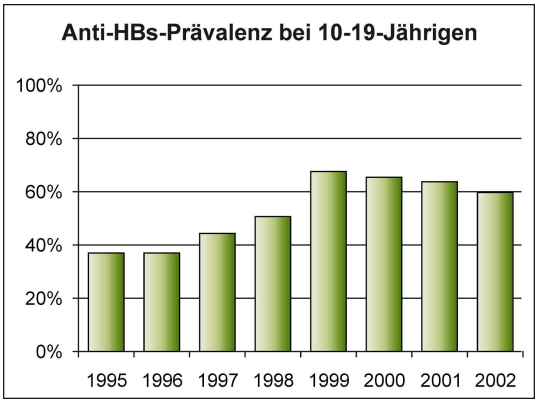


Abb. 5.4.1.2

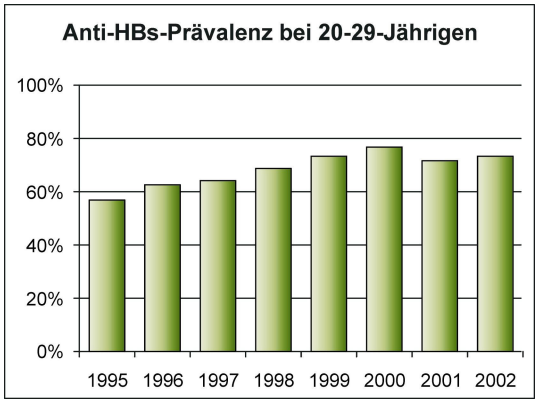


Abb. 5.4.1.3

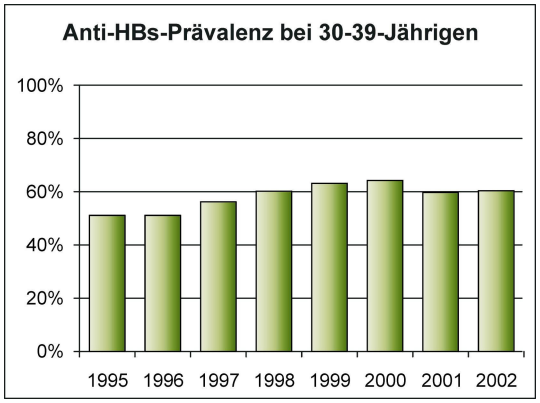


Abb. 5.4.1.4

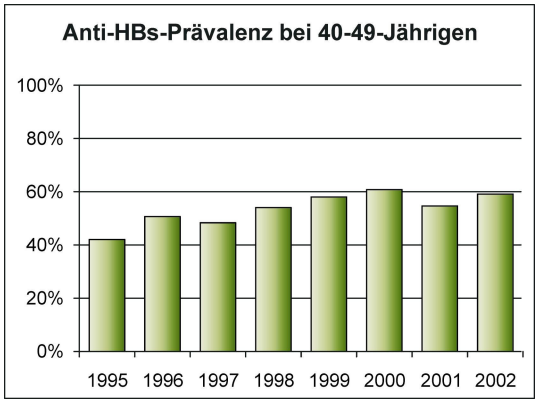


Abb. 5.4.1.5

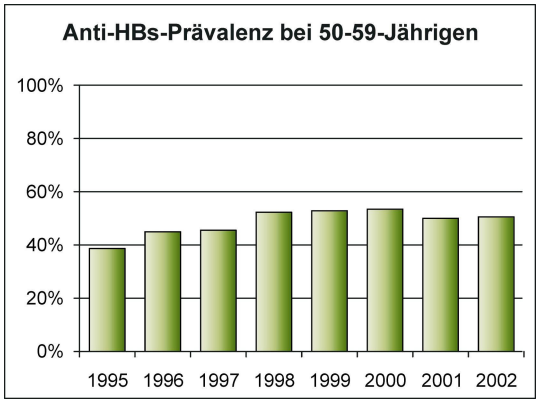


Abb. 5.4.1.6

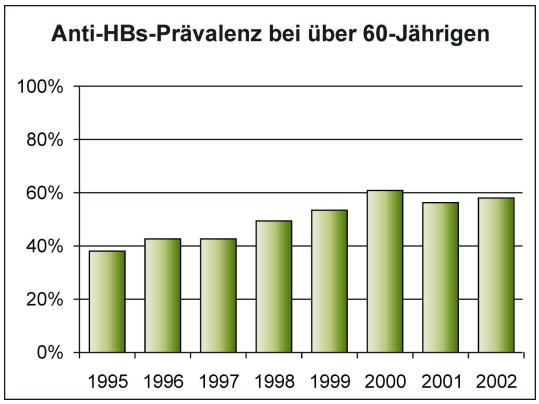


Abb. 5.4.1.7

5.4.2 Anti-HBc-Antikörper bei Anti-HBs-Positiven

nach Kalenderjahren

Jahr	Tests	Positive	Prävalenz	Negative	Alters-Ø
1995	1.394	1.087	77,98%	22,02%	45,27
1996	1.374	1.070	77,87%	22,13%	44,39
1997	1.375	1.060	77,09%	22,91%	45,11
1998	1.282	961	74,96%	25,04%	44,89
1999	1.068	803	75,19%	24,81%	44,63
2000	964	747	77,49%	22,51%	46,27
2001	1.009	759	75,22%	24,78%	45,82
2002	1.105	771	69,77%	30,23%	44,48
1995 - 2002	9.571	7.258	75,83%	24,17%	44,78

Tab. 5.4.2.1

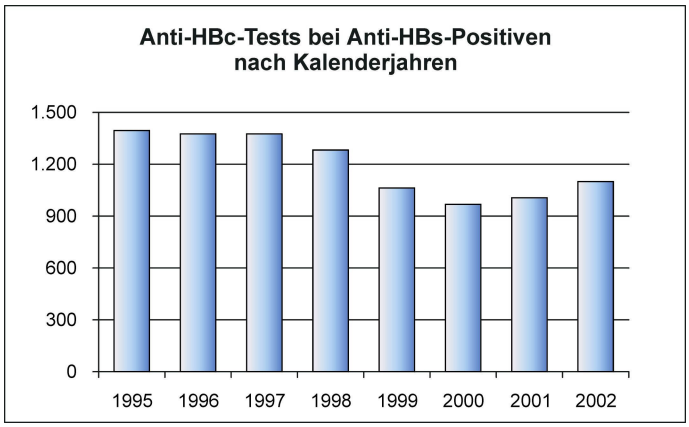


Abb. 5.4.2.1

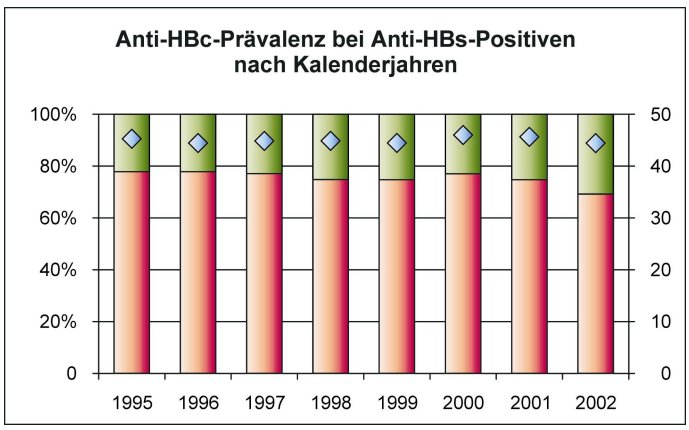


Abb. 5.4.2.2

5.4.2 Anti-HBc-Antikörper bei Anti-HBs-Positiven

nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	**Tests**	**Positive**	**Prävalenz**	**Negative**
01 – 09	274	49	17,88%	82,12%
10 – 19	269	111	41,26%	58,74%
20 – 29	1.357	823	60,65%	39,35%
30 – 39	2.349	1.673	71,22%	28,78%
40 – 49	1.671	1.316	78,76%	21,24%
50 – 59	1.400	1.150	82,14%	17,86%
60 +	2.251	2.136	94,89%	5,11%

Tab. 5.4.2.2

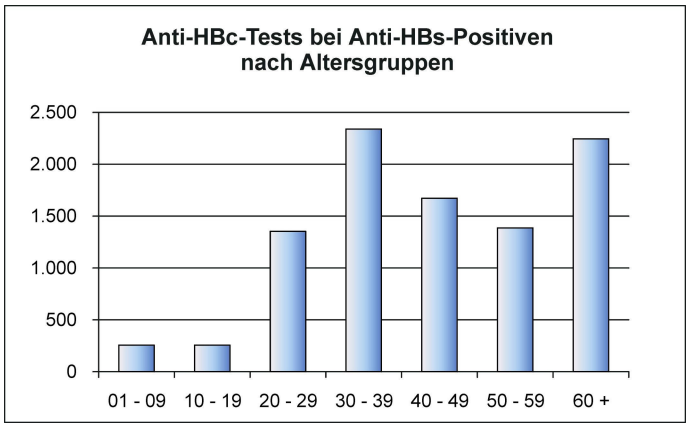


Abb. 5.4.2.3

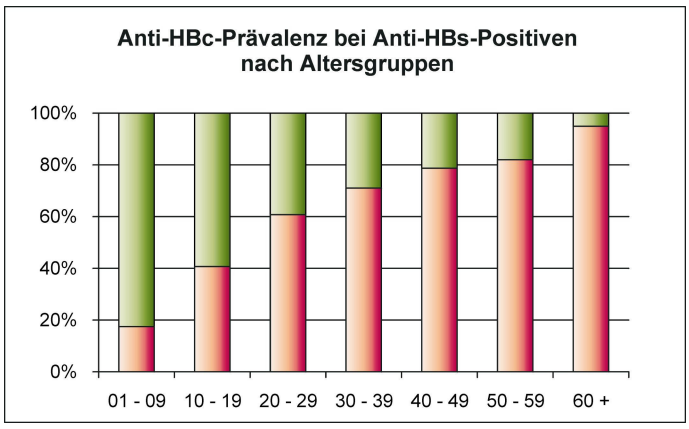


Abb. 5.4.2.4

5.4.3 Entwicklung der Anti-HBc-Prävalenz bei Anti-HBs-Positiven

nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	Prävalenz							
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
01 - 09	60,00%	34,38%	37,14%	12,50%	12,12%	6,06%	10,34%	3,51%
10 - 19	69,70%	67,74%	41,46%	45,16%	20,59%	30,00%	30,77%	27,50%
20 - 29	69,96%	66,35%	61,96%	64,85%	64,19%	57,81%	51,01%	41,45%
30 - 39	73,73%	70,51%	75,64%	69,85%	71,37%	71,24%	68,40%	66,67%
40 - 49	73,84%	82,40&	75,74%	78,30%	80,10%	81,71%	82,12%	77,14%
50 - 59	78,38%	83,33%	81,53%	78,53%	80,89%	87,59%	85,59%	85,42%
60 +	93,23%	93,82%	94,82%	93,66%	94,69%	97,03%	97,17%	94,68%

Tab. 5.4.3.1

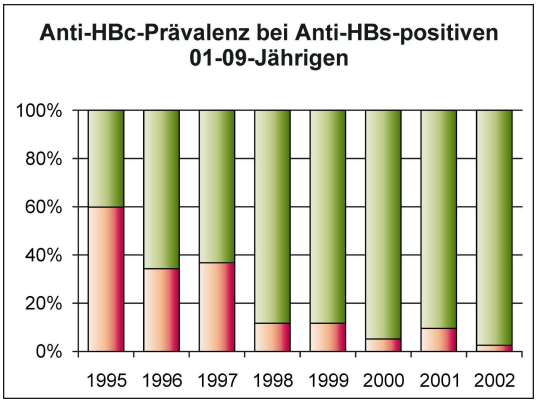


Abb. 5.4.3.1

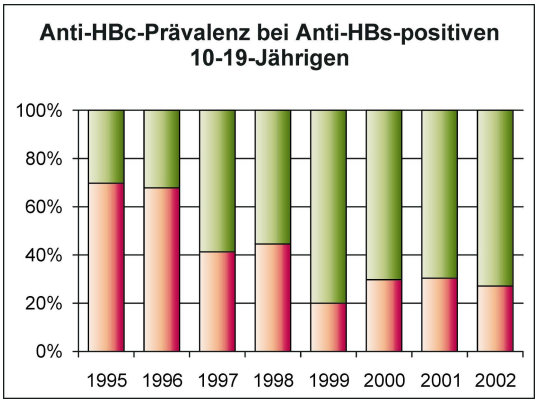


Abb. 5.4.3.2

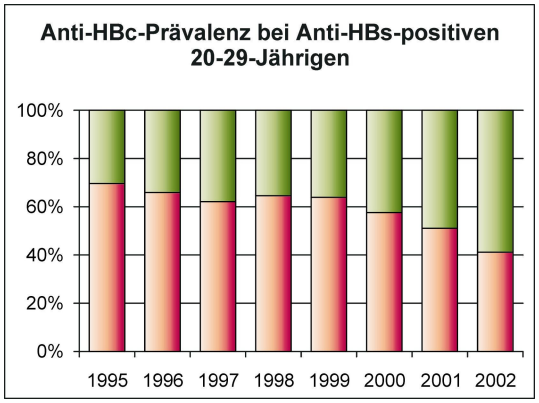


Abb. 5.4.3.3

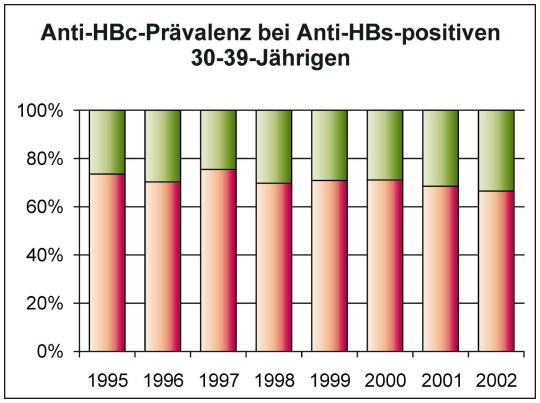


Abb. 5.4.3.4

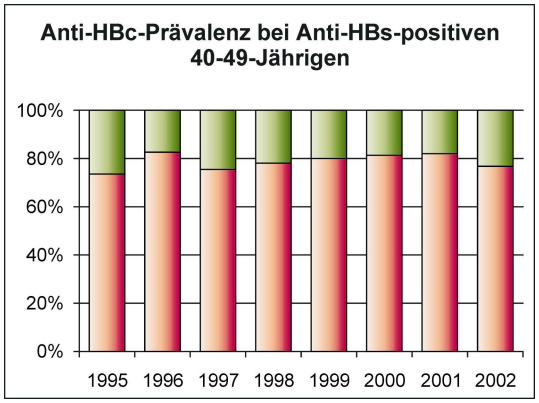


Abb. 5.4.3.5

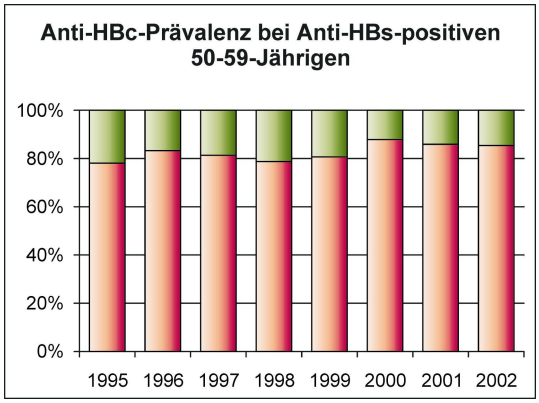


Abb. 5.4.3.6

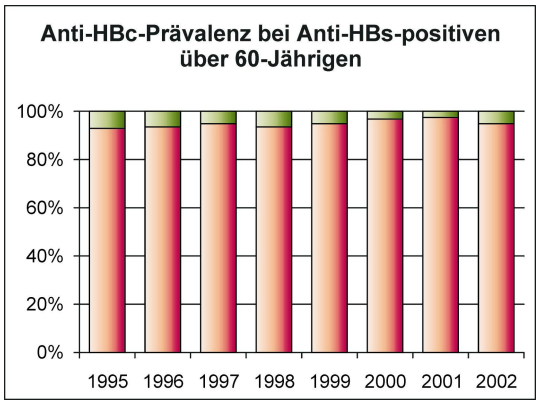


Abb. 5.4.3.7

6. Diskussion

Die im vorhergehenden Kapitel aufgelisteten Ergebnisse erlauben sowohl eine Vielzahl verschiedener Auswertungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes als auch die Gegenüberstellung mit vorangegangenen Daten des Institutes für Medizinische Virologie der Universitätsklinik Frankfurt (Longitudinal-Studien), ebenso wie den Vergleich mit Untersuchungen aus dem gleichen Zeitraum an anderen Kollektiven, z. B. an anderen Orten bzw. in anderen Ländern (Transversal-/Querschnitts-Studien). Außerdem lassen sich teilweise die Auswirkungen äußerer Einflüsse nachweisen – unter Umständen selbst bei einem kurzen Beobachtungszeitraum.

Während sich die Entwicklungen über die hier untersuchten acht Kalenderjahre relativ problemlos beschreiben lassen und auch der Vergleich mit früheren Studien des Institutes an ähnlichen Gruppen von Probanden noch recht unkompliziert ist, erweist es sich meist als schwierig, die gewonnenen Daten denen anderer Untersuchungen gegenüber zu stellen. Für bestimmte, weltweit für die verschiedenen Hepatitis-Viren bekannte Risikogruppen lassen sich noch vergleichbare Zahlen gewinnen, aber von einem Normalkollektiv kann bei den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen nicht gesprochen werden. Die Grundlage dafür wären zufällige Stichproben aus der nicht selektierten Bevölkerung beispielsweise einer Stadt, eines Landkreises o. ä. gewesen. Die hier untersuchten Proben stammen jedoch allesamt von „belasteten“ Probanden, die entweder

- Anlass zur Annahme einer möglichen Infektion boten, also krank (Ursachensuche) oder
- nachweislich infiziert (Verlaufskontrolle) waren oder
- als Angehörige von Risikogruppen untersucht wurden (Immunstatuskontrolle).

Die Herkunft der Proben lässt einen gewissen Rückschluss auf mögliche Risikofaktoren der Probanden zu. Zusätzliche Angaben über Erkrankungen, Behandlungen o. ä. ermöglichen eine weitere Analyse der Daten. Es lassen sich aber leider nicht alle für die einzelnen Hepatitis-Viren relevanten Risikogruppen identifizieren, da beispielsweise Informationen zu Beruf, Reisen oder gar Promiskuität in den seltensten Fällen vorliegen. Bei sehr kleinen Testzahlen ist außerdem die Aussagekraft der Untersuchungen eingeschränkt, da bereits der Wert einer einzigen Probe die Gesamtprävalenz stark verändert. Beispiele hierfür finden sich unter den Ergebnissen im vorhergehenden Kapitel insbesondere bei der Aufschlüsselung der Daten nach verschiedenen Kriterien. In solchen Fällen ist lediglich eine Beschreibung der Situation sinnvoll, nicht jedoch eine weiter gehende Interpretation oder der Vergleich mit anderen Studien.

6.1 Die Ergebnisse im Überblick

Die Gesamtzahl der von den verschiedenen Einsendern für die einzelnen Untersuchungen angeforderten Test zeigt über den Beobachtungszeitraum einen deutlichen Rückgang. Seit dem Höchststand im Jahr 1996 von 30.566 Tests im Zusammenhang mit Hepatitis-Viren war ein kontinuierliche Abnahme um 10.131 (33%) auf 20.435 im Jahr 2002 zu beobachten. Abbildung 5.2.4-10 ist zu entnehmen, dass allen Altersgruppen dieser Trend gemeinsam ist – lediglich über 60 Jahren ist die Entwicklung nicht so ausgeprägt.

Die Testzahlen der einzelnen serologischen Marker zeigen die bevorzugt untersuchten Hepatitis-Viren auf. Von den insgesamt 211.304 in dieser Arbeit ausgewerteten Tests entfallen 207.190 (98%) auf Hepatitis A-C und lediglich 4.114 auf die Viren D-G.

Der direkte Vergleich der Prävalenzen der einzelnen serologischen Marker gestaltet sich etwas problematisch, da die Antikörper unterschiedlich lange nachweisbar sind und zum Teil von einer vorausgegangenen Infektion, zum Teil aber auch von einer Impfung herrühren können. Im Gegensatz dazu zeigen Untersuchungen auf Antigene und Nukleinsäuren eine aktuelle Infektion an. Dennoch lassen sich gewisse Rückschlüsse aus den gewonnen Daten (s. Tab. 5.2.1 und Abb. 5.2.2) ziehen. Die höchsten Prävalenzen haben die Antikörper gegen das Hepatitis-A-Virus (Anti-HAV) mit 48,02% und das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (Anti-HBs) mit 56,54%. Im Falle des HAV dürfte dies an der hohen Überlebensquote der Patienten auch nach Erregerkontakt und der lebenslangen Nachweisbarkeit der Antikörper liegen – näheres siehe Kap. 6.2. Der große Anteil an Anti-HBs-Positiven hingegen ist auf die intensive Impfstrategie zurückzuführen, wie der deutlich geringere Anteil an Anti-HBc-Positiven (bedeutet Zustand nach Erregerkontakt und nicht Impfung) belegt. Die Durchseuchungsmarker für die Hepatitis-Viren B-E (Anti-HBs 19,15%, Anti-HCV 11,51%, Anti-HDV 6,55%, Anti-HEV 3,98%) repräsentieren neben der unterschiedlichen Häufigkeit der jeweiligen Infektionen auch die unterschiedlichen serologischen Verläufe der einzelnen Antikörpertiter (vgl. Kap. 3.3-6). Schließlich lassen sich die Ergebnisse der Akut-Indikatoren HBs-Antigen und HGV-RNA gegenüberstellen. Die Prävalenzen von 3,90% vs. 6,06% stehen nicht nur für die unterschiedliche Belastung des Untersuchungsgutes mit den beiden Viren und der jeweiligen Krankheitsdauer, sondern auch für den Erfolg der Immunisierung gegen das HBV.

Die Details der einzelnen Hepatitis-Viren werden in den folgenden Kapiteln besprochen.

6.2 Das Hepatitis-A-Virus

Wie in Kapitel 3.2 bereits erwähnt überleben gut 99% der Betroffenen eine HAV-Infektion und die gegen das Virus gebildeten Antikörper können für den Rest des Lebens nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass mit zunehmendem Alter allein aufgrund der zufälligen Wahrscheinlichkeit, mit dem Erreger in Kontakt gekommen zu sein, der Anteil der Anti-HAV-Positiven stetig zunehmen sollte. Die Querschnittsuntersuchung in der vorliegenden Arbeit konnte, früheren Analysen [22] [37] [38] [115] gleich, einen entsprechenden Zusammenhang (s. Abb. 5.1.1.4) belegen. Bei dem fäkal-oral übertragenen Virus sollte eine Verbesserung der hygienischen Bedingungen mit der Zeit zu einer geringeren Infektions- und entsprechend geringeren Prävalenz-Rate führen. Während bei älteren, zu einem Großteil bereits Seropositiven diese Präventivmaßnahme lediglich die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Erregerkontaktes mindert und deshalb keinen Einfluss auf den Immunstatus hat, sollten sich vor allem in den jüngeren Altersgruppen die Auswirkungen des verminderten Infektionsrisikos niederschlagen, da es hier seltener zu einer Erstinfektion kommt. Eine Bestätigung für diese Theorie durch serologische Untersuchungen ist jedoch schwierig, weil eine weitere Schutzmaßnahme, die Impfung, zum gleichen Testergebnis führt wie eine durchgemachte Infektion und sich – außer durch eine nicht immer sichere Anamnese – nicht von dieser unterscheiden lässt. In den hier untersuchten acht Kalenderjahren waren bei stark rückläufigen Testzahlen (von 5.303 in 1995 auf 3.583 in 2002, - 32,4%) schwankende Prävalenzen von 46,26% bis 51,66% mit einem Durchschnittswert von 48,02%, allerdings ohne eine deutliche Tendenz in eine bestimmte Richtung, zu beobachten. Das ist nur um ca. 1,5% mehr als ein 1998 in einer repräsentativen Stichprobe für das gesamte Bundesgebiet ermittelter Wert von 46,5%. Dabei wurden dort Risikobereiche wie Altenheime, Krankenhäuser, Justizvollzugsanstalten explizit ausgenommen [115] und damit die eingangs erwähnten „besonderen Belastungen“ der Probanden dieser Arbeit ausgeschlossen. Eine belgische Studie aus dem selben Jahr brachte eine Prävalenz von 51,3% hervor [10].

Durch die vorliegenden Angaben lassen sich zwar Reisende in Hoch-Risiko-Gebiete und andere, durch das HAV gefährdete Gruppen wie Personal in Kläranlagen oder Kindertagesstätten (s. Kap. 3.2) nicht direkt, durch den Einsender „Personalarzt“ aber zumindest im Gesundheitswesen Tätige identifizieren. Im Bereich der Universitätsklinik Frankfurt zeigte dieser Berufsbereich mit 34,92% eine deutlich geringere (-13,10%) Belastung als der Gesamtdurchschnitt von 48,02%. Aufgrund der altersabhängigen Verteilung der Prävalenzen sollten diese Zahlen aber nicht isoliert betrachtet werden. Das mittlere Alter aller auf Anti-HAV-Antikörper untersuchten Probanden betrug 40,35 Jahre, die Prävalenz für die entsprechende Altersgruppe zwischen 40

und 49 Jahren 48,00%, so dass hier eine Korrelation gegeben ist. Im Vergleich dazu waren die durch den Personalarzt untersuchten Probanden mit durchschnittlich 33,09 Jahren um 7,26 Jahre jünger, so dass eine geringere Prävalenz zu erwarten war. Bei der Gegenüberstellung mit der entsprechenden Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahren des Gesamtkollektivs mit einer Prävalenz von 39,49% zeigt sich so nur noch eine Minderbelastung von 4,57% für das medizinische Personal. Diese Zahlen lassen zumindest den Rückschluss zu, dass bei dieser „Risiko-Gruppe“ von der gegebenen Impfmöglichkeit kein verstärkter Gebrauch gemacht wird.

Bei den übrigen, in dieser Arbeit betrachteten Risiko-Gruppen steht eigentlich weniger der enterale als vielmehr der parenterale Übertragungsweg für die verschiedenen Erreger im Vordergrund. Rückschlüsse auf besonders hohe oder niedrige HAV-Belastungen wären zwar unter Einbeziehung des jeweiligen Durchschnittsalters möglich, fehlende Angaben über vorangegangene Impfungen ließen jedoch nur Vermutungen zu. Eine über dem Wert für die entsprechende Altersgruppe liegende Prävalenz könnte ebenso gut von einem gehäuften Erregerkontakt stammen wie von einer intensiveren Impfstrategie. Als Beispiel seien hier hämophile Patienten mit 51,24% Seropositiven bei im Mittel 17,48 Jahren gegenüber 24,95% der 10-19-Jährigen im Gesamtkollektiv. Eine besonders niedrige relative, d. h. altersbezogene, Prävalenz von 38% bei im Mittel 45,69 Jahren zeigen in dieser Untersuchung transplantierte Patienten gegenüber 48,00% bei den 40-49-Jährigen. Da ein vorausgegangener Kontakt mit dem Hepatitis-A-Virus keine Kontraindikation für eine Transplantation ist und sich die anschließende Immunsuppression auf T-Lymphozyten konzentriert, bleibt als einzige Erklärungsmöglichkeit die geringe und damit eventuell nicht repräsentative Fallzahl (50 Tests in 8 Jahren bei der Risikogruppe gegenüber 5.848 Anti-HAV-Tests bei 40-49-Jährigen insgesamt).

6.3 Das Hepatitis-B-Virus

Das Hepatitis-B-Virus bietet dank seiner verschiedenen Antigene viele Möglichkeiten zur serologischen Untersuchung. So lassen sich akute Infektionen von chronischen unterscheiden, bei letzteren hochinfektiöse von niedriginfektiösen, und schließlich auch geimpfte Probanden von solchen mit stattgefundenem Antigenkontakt. Die Details wurden im Kapitel 3.3, das diagnostische Vorgehen in Abbildung 3.3.5 erläutert.

Die Gesamtzahl der Tests in Verbindung mit dem HBV ist dem allgemeinen Trend folgend rückläufig, auch wenn in den letzten beiden beobachteten Jahren wieder vermehrt auf Anti-HBs-Antikörper getestet wurde (s. Abb. 5.1.2.1).

Der Anstieg der Prävalenz von Anti-HBs-Antikörpern von 45,59% in 1995 auf über 60% in 1999-2002 allein lässt noch offen, ob es sich dabei um einen gehäuften Erregerkontakt oder eine gestiegene Impfrate handelt. Einen ersten, wenn auch nicht sehr ausgeprägten, Hinweis liefern die Daten über Anti-HBc-Antikörper, die nur nach einer Auseinandersetzung des menschlichen Organismus mit dem HBV auftauchen und meist lebenslang nachgewiesen werden: es zeigt sich ein Rückgang von anfangs über 20% auf ca. 18%. Dabei ist zu beachten, dass die Prävalenz nur dann sinkt, wenn Neuinfektionen vermieden werden. Einmal seropositive Probanden bleiben der Statistik als solche erhalten. Die Analyse der anti-HBs-positiven Proben auf Anti-HBc-Antikörper gibt die direkte Antwort auf die Frage nach der Ursache. Im Jahre 1995 waren nur ca. 22% der Probanden durch aktive Immunisierung in den Besitz der Anti-HBs-Antikörper gekommen, während die übrigen knapp 78% bereits mindestens einmal infiziert worden waren. Bis 2002 verschob sich dieses Verhältnis auf über 30% zugunsten der Impfung. Noch deutlicher werden die Veränderungen bei der Aufschlüsselung nach den einzelnen Altersgruppen: während sich bei den Über-60-Jährigen der Immunstatus nach wie vor zu weit über 90% auf den natürlichen Kontakt mit dem Erreger gründet (s. Abb. 5.3.3.7), stieg bei den 1-9-jährigen Anti-HBs-Positiven der Anteil der Impflinge im Laufe von nur acht Jahren von 40% auf über 95% (s. Abb. 5.3.3.1). Das dürfte der beeindruckende Beweis für den Erfolg der im Jahre 1995 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut herausgegebenen generellen Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche sowie der damit verbundenen Aufnahme der HBV-Immunisierung in den Impfkalender [107] sein.

Wie bereits erwähnt „markieren“ die Antikörper gegen das HBc-Antigen ähnlich den Anti-HAV-Antikörpern den Träger als Überlebenden einer Auseinandersetzung mit dem Hepatitis-B-Virus. Entsprechend wäre zu erwarten, dass mit zunehmendem Alter die Durchseuchung für diesen

Antikörper zunimmt, weil die Wahrscheinlichkeit für einen Erregerkontakt kumuliert. Betrachtet man die Altersgruppen von 1-49 Jahren wird diese Erwartung bestätigt, nicht jedoch für Probanden von 50 und mehr Jahren, bei denen die Prävalenzen geringer sind (s. Abb. 5.1.4.4). Denkbare Erklärungen wären die größeren Risiken der mittleren Altersgruppen (sexuelle Übertragung auch anderer Krankheiten, i. v. Drogenmissbrauch, gefährdete Berufsgruppen etc.) in Verbindung mit einem möglichen Verschwinden der Antikörper im Laufe der Zeit, die akut bzw. chronisch letal verlaufenden Infektionen oder auch häufigere Tests bei letztendlich doch nicht HBV-infizierten älteren Patienten. Für eine fundierte Aussage diesbezüglich wäre allerdings eine speziell ausgelegte Studie mit weiteren Angaben zu Einsendern und Patienten notwendig, die als Grundlage dieser Arbeit nicht zur Verfügung standen.

Die durchschnittliche Anti-HBc-Prävalenz beträgt in dieser Untersuchung 19,15%. Damit hat ein deutlich größerer Anteil der Probanden Kontakt mit dem Virus gehabt, als die durchschnittliche Bevölkerung der Bundesrepublik in den Jahren 1990-92 mit 6,1% [114] bzw. im Jahr 1998 mit 7% [115]. Das sollte aber insofern nicht verwundern, als die Untersuchung auf diese Antikörper die erste Stufe bei der Diagnostik eines Patienten mit Verdacht auf eine HBV-Infektion darstellt (s. Abb. 3.3.5) und dies im Institut meist der Anlass für einen Anti-HBc-Test ist, nicht die Untersuchung gesunder Menschen.

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich beim Vergleich der aktuell am HBV Erkrankten, also HBs-Antigen-Positiven, in der vorliegenden Analyse mit einer Prävalenz von 3,9% gegenüber 0,8% für ganz Deutschland im Jahr 1998 [115]. Hier zeigt sich bei den 10-19-Jährigen die größte Belastung (6,98%) mit einem annähernd kontinuierlichen Abfall zum höheren Alter hin.

Auch bei der Untersuchung der Risikogruppen muss die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung bedacht werden. Deshalb sollte die Anti-HBs-Prävalenz ohne Angaben zu einer vorangegangenen Impfung nicht isoliert interpretiert werden. Unter Hinzuziehung der Anti-HBc-Antikörper-Tests, die allerdings nicht für jeden einzelnen Fall vorliegen, kann aber auch in der vorliegenden Analyse eine Aussage zum Immunisierungsgrad bzw. zur Erregerbelastung getroffen werden. So wurden beispielsweise bei 88,13% der durch den Personalarzt eingesendeten Proben Anti-HBs-Antikörper nachgewiesen. Das ist viel mehr als der Durchschnitt des Gesamtkollektivs mit lediglich 56,54%. Berücksichtigt man den deutlich niedrigeren Anteil an Anti-HBc-Positiven von nur 10,54% gegenüber 19,15% im Gesamtdurchschnitt, ist sofort klar, dass es sich zum Großteil um Geimpfte handelt. In diesem Bereich werden bekanntlich – neben den Kinderärzten (vgl. Impfkalender) – die meisten Immunisierungen durchgeführt, außerdem deren Kontrollen sowie die Bestimmung des Immunstatus überhaupt.

Die Testergebnisse für das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen spiegeln sehr gut die aktuellen Risikoquellen wider. Während vor einer Transplantation sowie der Anwendung von Blut und Blutprodukten die Spender und/oder das Blut auf das HBV untersucht und so potentielle Empfänger vor einer Übertragung geschützt werden, haben Personen, die gehäuft ungeplant oder unbedacht in Kontakt mit infektiösem Material kommen eine größere Wahrscheinlichkeit, sich mit dem Erreger anzustecken. Entsprechend haben Patienten mit dem Zusatz „Transplantation", „Transfusion" oder „Hämophilie" mit 1,89-3,37% keine höhere Seroprävalenz für das HBs-Antigen als der Gesamtdurchschnitt mit 3,9%, während dies vor allem bei HIV-Positiven aber auch bei durch den Personalarzt Betreuten (medizinisches Personal) sehr wohl der Fall ist (5,49-6,39%) – s. Abb. 5.2.3.1.

Das bestätigen ebenfalls die Prävalenzen für Anti-HBc-Antikörper, dem Marker für einen vorausgegangenen Erregerkontakt. Empfänger von Organen und Blut/-bestandteilen liegen kaum über dem Gesamtdurchschnitt (12,2-20,43% vs. 19,12%), HIV-Positive und i.v.-Drogenabhängige schon (47,50-59,43%). Einzig das zuvor als stärker belastet identifizierte medizinische Personal weist nur einen halb so hohen Anteil an Anti-HBc-Positiven (10,54%) auf. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass in diesem Beruf bei nachgewiesener Infektion öfter ein Wechsel in einen außerklinischen Bereich erfolgt und somit die Statistik quasi bereinigt wird.

6.4 Das Hepatitis-C-Virus

Während sich beim Hepatitis-C-Virus die Testzahlen über die ersten Jahre des Beobachtungszeitraumes kaum verändern (Ø 5.977 ±508), gingen diese in 1999-2001 zunächst zurück und stiegen in 2002 auf den Höchstwert von 9.214 in 2002.

Die weltweite Prävalenz für das HCV wird zwischen unter 1% (in einzelnen Staaten Europas, Nordamerikas und Australien) [121] und bis zu 20% (in einzelnen Staaten Afrikas) [6] mit einem Gesamtdurchschnitt von 3% angegeben [85]. Dem wird der Mittelwert der Patienten der Universitätsklinik und weiterer Einsender von Proben an das virologische Institut mit 11,12% nicht gerecht. Dennoch stimmt die Belastungsverteilung der einzelnen Altersgruppen weitgehend mit denen anderer Untersuchungen überein: in entwickelten Ländern werden die höchsten Prävalenzraten für 20-49-Jährige beschrieben [21], wie auch Abbildung 5.1.5.4 zu entnehmen ist. Über alle Altersgruppen hinweg betrachtet zeigt sich ein ähnliches Bild wie für das HBV. Für Probanden zwischen 1 und 49 Jahren steigen die Prävalenzen mit dem Alter fast kontinuierlich, bleiben allerdings bei den älteren noch deutlicher hinter diesem Trend zurück (vgl. Abb. 5.1.4.4 u. 5.1.5.4). Die Ähnlichkeit erklärt sich durch den gleichen Übertragungsweg und der damit verbundenen erhöhten Übertragungsrisiken der mittleren Altersgruppen (sexuelle Aktivität, i. v. Drogenmissbrauch, gefährdete Berufsgruppen etc.). Der deutlichere Abfall jenseits der 50 Jahre dürfte zum einen in der nachweislich geringeren Tendenz zur Persistenz der Antikörper gegen das HCV, zum anderen in dem mit bis zu 2% doppelt so hohen Anteil fulminanter und mit bis zu 80% mehr als zehnmal so häufiger chronischer Verläufe einschließlich letaler Komplikationen begründet sein. Alle diese Faktoren tragen zu einer gewissen Klärung der Statistik bei, so dass bei derartigen Infektionen die Prävalenzen eher dem Risikoprofil der Altersgruppen gleichen als einer kumulativen Wahrscheinlichkeit für den Erregerkontakt wie bei der HAV-Infektion.

Die Risikogruppen für eine parenterale Übertragung des HCV sind denen beim HBV gleich. Folglich wäre eine ähnliche Verteilung der Prävalenzen, wenn auch nicht deren exakte Höhe zu erwarten. Transplantierte, Transfundierte und Hämophile waren jedoch erst Ende der '90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts durch eine vorgeschriebene Testung der Spender auf das Hepatitis-C-Virus ähnlich gut geschützt [87] [88]. Die Auswirkungen dieser Präventivmaßnahme zeigen sich schon bei den erstgenannten Gruppen mit einem Rückgang von 16,8% auf 6,25% bzw. 18,4% auf 8,45% - jeweils im Vergleich zu Analysen des Frankfurter Institutes aus den Jahren 1991-1993. Am beeindruckendsten sind jedoch die Veränderungen für Hämophile: von ehemals 87% in o. g. Analyse ist der Anteil an Anti-HCV-Seropositiven bis zum Untersuchungszeitraum dieser Arbeit auf nur noch 21,78% zurück gegangen (s. Tab. u. Abb. 5.2.5.1). Eine

nach wie vor überdurchschnittlich hohe Belastung zeigen HIV-Positive und i.v.-Drogenabhängige. Letztere wurden bereits in der oben erwähnten Arbeit erfasst und lassen ebenfalls einen Rückgang (von 78,9% auf 59,31%) erkennen. Das Gegenstück dazu bilden wiederum die durch den Personalarzt eingesandten Proben: hier konnten in lediglich 0,43% der Fälle Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden. Ob dies nun an der größeren Sorgfalt im Berufsalltag, der geringeren Infektiosität oder an einer zurückhaltenderen postexpositionellen Vorstellung der Betroffenen beim Personalarzt – aus Angst vor den Konsequenzen – liegt, bleibt dahingestellt. Jedenfalls hat sich das Risiko anscheinen in den vergangenen Jahren nicht verändert (1991-1993: 0,8%).

6.5 Das Hepatitis-D-Virus

Während am Institut für Medizinische Virologie in den acht untersuchten Jahren bei den Hepatitis-Viren A-C die einzelnen serologischen Parameter im Durchschnitt 300-600 mal pro Monat untersucht wurden, wurden diese Testzahlen für das Hepatitis-D-Virus noch nicht einmal pro Kalenderjahr erreicht. Es gehört offensichtlich nicht zu den Standarduntersuchungen bei Hepatitis-Verdacht. Da es bis heute keine spezifischen Medikamente gegen das HDV gibt, sondern hauptsächlich die HBV-Infektion therapiert wird (s. Kap. 3.5), wird meist auf die Anforderung entsprechender Analysen verzichtet. Auf manchen Laborvordrucken sind ohnehin nur serologische Tests für die Hepatitis-Viren A-C vorgegeben.

Eine bestimmte Tendenz im Verlauf des Beobachtungszeitraumes war nicht fest zu stellen. Die Datenlage erlaubt zwar noch immer eine Situationsbeschreibung und den Vergleich mit anderen Ländern, aber eine detaillierte Analyse der einzelnen Altersgruppen scheitert an den geringen Fallzahlen bei einer so feinen Aufschlüsselung. Leider ist damit auch die Auswirkung der geänderten Impfsituation bezüglich des Hepatitis-B-Virus für die jüngeren Altersgruppen (siehe dort), die eine verminderte Prävalenz des HDV erwarten lassen würde, nicht nachzuweisen.

Wie die Übersicht der verschiedenen Virus-Hepatitiden in Kapitel 3 zeigt, liegen für das HAV und das HBV weltweit Informationen zu deren Häufigkeit vor. Für das HCV tun sich die ersten Lücken auf und für das Delta-Virus sind viel weniger Daten verfügbar (s. Abb. 3.5.2) – wie auch in Frankfurt. Dort, wo es solche Angaben gibt, liegen die Prävalenzen für das HDV zwischen 0,5-2% z. B. in Nordamerika und Nordeuropa und 20-60% z. B. in Teilen Südamerikas[6]. Im Vergleich dazu liegen die in dieser Arbeit gefundenen Zahlen mit einem Mittelwert von 6,55% über den Angaben für die Durchschnittsbevölkerung dieser Gegend. Sicherlich spielen auch hier die Unterschiede zwischen den Probanden eine Rolle. Sieht man von den Jahren 2000 und 2001 ab, so zeigt sich seit 1996 dennoch eine sinkende Prävalenz (s. Abb. 5.1.6.2) mit einem Wert von zuletzt 1,93%, was der „Normalbevölkerung“ schon wieder näher kommt. Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen rückläufiger Anti-HDV-Antikörper-Prävelanz und nicht rückläufiger HBs-Antigen-Prävalenz, lässt sich ein unmittelbarer Zusammenhang mit einem verbesserten Immunstatus durch die Hepatitis-B-Impfung nicht bestätigen.

Ein mit dem Alter zunehmender Anteil an Seropositiven unter den Probanden war auch für das HDV nicht zu finden. Angesichts der Tatsache, dass die Antikörper nur einige Monate bis Jahre nachzuweisen sind, war dies ohnehin nicht anders zu erwarten gewesen.

Bei fünf und weniger Proben innerhalb von acht Jahren lässt sich aus den hier gewonnen Daten für medizinisches Personal, stationäre und ambulante Dialyse ebenso wenig eine sinnvolle Aussage treffen wie für Transplantierte und Transfundierte. Lediglich für Hämophile, HIV-Positive und i.v.-Drogenabhängige werden Testzahlen im zweistelligen Bereich erreicht. Diese drei Gruppen liegen mit 15,38%, 10,53% bzw. 21,74% mehr oder weniger deutlich über dem Gesamtdurchschnitt. Die Ursachen liegen auf der Hand: Blutspenden werden nicht auf das HDV untersucht und Patienten, die sich bereits mit dem ebenfalls parenteral übertragenen HIV infiziert haben oder Drogen intravenös anwenden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Zumindest für Transplantations- und Transfusionspatienten wäre eine Verringerung der Infektionsgefahr insbesondere bei bestehender Hepatitis-B-Infektion durch die Einführung einer Routinetestung möglich.

6.6 Das Hepatitis-E-Virus

Für das Hepatitis-E-Virus liegen Analysen in ähnlichem Umfang vor wie für das HDV. Jährliche Untersuchungszahlen von zuletzt nur noch etwa 120-160 lassen eine nähere Analyse des Verlaufes über den Beobachtungszeitraum für die einzelnen Altersgruppen nicht sinnvoll erscheinen. Von den insgesamt 1886 getesteten Proben finden sich in 75 Proben (3,98%) Antikörper gegen das HEV mit Prävalenzen zwischen 1,22% und 6,75% in den einzelnen Kalenderjahren. Eine eindeutige Tendenz lässt sich dabei nicht erkennen. Über die gesamten acht Jahre gesehen zeigen die 50-59-Jährigen mit 6,09% die höchste, die 1-9-Jährigen mit 1,43% die geringste Belastung. Eine möglicherweise geringere Empfänglichkeit, wie sie in anderen Studien gefunden wurde [124], kann hierbei nicht nachgewiesen werden.

Die globale Datenlage weist noch mehr Lücken auf, als dies bei allen bisher abgehandelten Hepatitis-Viren der Fall war (s. Abb. 3.6.2). Die vorliegenden Zahlen reichen jedoch von beispielsweise 0,4% in Australien bis über 20% in China [27] – jeweils für die Gesamtbevölkerung. Zieht man wiederum die Besonderheiten des hier untersuchten Kollektives in Betracht, zeigt sich mit nur 1,88% eine relativ geringe Abweichung von dem für Deutschland angegebenen Wert (2,1%) [123].

Leider waren bei nur 54 der 1886 Proben Angaben zur Herkunft oder zu Nebendiagnosen bzw. Zusatzinformationen verfügbar, die eine Zuordnung zu einer der acht untersuchten Risikogruppen ermöglicht haben. Lediglich in einem einzigen Fall wurden Antikörper gegen das HDV nachgewiesen, so dass sich hier eine weitere Analyse erübrigt.

6.7 Das Hepatitis-G-Virus

Die aktuell schlechteste Informationslage im Bereich der Hepatitis-Viren ist diejenige des Hepatitis-G-Virus. Dies trifft sowohl auf internationale Untersuchungen zu, es gibt noch keine repräsentativen Zahlen über die Häufigkeit solcher Infektionen in den unterschiedlichen Gegenden der Welt (s. Abb. 3.7.2), als auch für die vorliegende Arbeit. Innerhalb von acht Jahren wurden hier lediglich 594 PCR auf der Suche nach HGV durchgeführt. Dabei wurde das Virus in 36 Fällen (6,06%) nachgewiesen.

Die Ergebnisse verschiedener Studien an gesunden Blutspendern schwanken zwischen 2-3,4% [106] [74]. Dabei sollte man allerdings bedenken, dass als „gesund“ nur diejenigen in die Untersuchung einbezogen wurden, die für HBV, HCV und HIV negativ waren. Da diese Viren den gleichen Übertragungsweg bevorzugen wie das HGV, ist davon aus zu gehen, dass dadurch auch viele HGV-Träger als „nicht gesund“ von der Auswertung ausgeschlossen wurden und somit die tatsächliche (durchschnittliche) Durchseuchung der Gesamtbevölkerung ohnehin höher liegen dürfte [75].

Aktuell lässt sich sagen, dass die höchste Prävalenzrate bei den 30-39-Jährigen zu finden und zu den jüngeren sowie älteren Altersgruppen ein Abfall festzustellen ist (s. Abb. 5.1.8.4). Dies dürfte der Verteilung des Infektionsrisikos entsprechen (erhöht bei sexueller Aktivität, Bluttransfusionen, Drogenmissbrauch), wenn es selten zu einer Chronifizierung kommt und das Virus häufiger vollständig eliminiert wird. In der Tat sind chronische Verläufe von HGV-Infektionen möglich [117], verlässliche Zahlen zu ihrem Anteil fehlen jedoch bis heute.

Die Analyse der einzelnen Risikogruppen gestaltet sich in den meisten Fällen aufgrund der geringen Fallzahlen schwierig (s. Kap. 5.2.8). Immerhin waren 54 Proben als von Hämophilen stammend gekennzeichnet, davon wurde in 5 Fällen das Virus nachgewiesen. Das entspricht einer Prävalenz von 9,26% und liegt damit über 50% höher als der Gesamtdurchschnitt, aber immer noch niedriger als in anderen Studien, in denen 15-35% [35] [54] gefunden wurden.

6.8 Schlussbemerkung

Wo prophylaktische Maßnahmen wie Impfung, Screening etc. möglich sind, sollten diese auch angewendet werden, denn ihre Wirkung wird eindeutig belegt. Trotzdem stellen die Hepatitis-Viren noch immer eine Quelle zahlreicher Erkrankungen mit unterschiedlichen, teils chronischen, teils schweren oder auch fulminanten Verläufen dar. Das Schicksal des einzelnen Betroffenen sollte dabei ebenso wie die mögliche Vermeidung aufwendiger und im Effekt doch relativ bescheidener Therapien Ansporn sein für die weitere Erforschung und Entwicklung von Vorsorge-, Erkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten. Denn noch immer gibt es auf diesen Gebieten Defizite, oder positiv ausgedrückt: Entwicklungspotential.

7. Literaturverzeichnis

[1] Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road – Abbott Park, IL 60064-3500 – United States of America
www.abbott-diagnostics.com

[2] Abraham, B.; Baine, Y.; De-Clercq, N.; Tordeur, E.; Gerard, P. P.; Manouvriez, P. L.; Parenti, D. L.
Magnitude and Quality of Antibody Response to
a Combination Hepatitis A and Hepaitits B Vaccine
Antiviral Research, 2002, Vol. 53: p. 63-73

[3] Aggarwal, R., Kini, D.; Sofat, S.; Naik, S. R.; Krawczynski, K.
Duration of Viraemia and Fecal Viral Excreation in Acute Hepatitis E
Lancet, 23. 09.2000, Vol. 356: p. 1081-1082

[4] Alberti, A.
Therapy of Acute Hepatitis C
Hepatology, 2002, Vol. 36, No. 5, Suppl. 1: p. S195-S200

[5] Balayan, M. S.; Andjaparidze, A. G.; Savinskaya, S. S.; Ketildaze, E. S.; Braginsky, D. M.; Savinov, A. P.; Poleschuk, V. F.
Evidence for a Virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via Fecal-Oral Route
Intervirology, 1983, Vol. 20, No. 1: p. 23-31

[6] Bendinelli, M.; Pistello, M.; Maggi, F.; Vatteroni, M.
Blood-borne Hepatitis Viruses: Hepatitis B, C, D and G Viruses and TT Virus
in Clinical Virology Manual – 3rd Edition, p. 295-305
American Society for Microbiology (ASM) Press, Washington, D. C., 2000

[7] Berger, A.; Doerr, H. W.; Rabenau, H. F.; Weber, B.
High Frequency of HCV Infection in Individuals
with Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen
Intervirology, 2000, Vol. 43: p. 71-76

[8] Berger, A.
Aktuelle Perspektiven der Hepatitis Infektion (Epidemiologie, Diagnostik und Therapie)
Journal of Laboratory Medicine, 2001, Vol. 25: p. 218-222

[9] Berger, A.; Doerr, H. W.; Scharrer, I.; Weber, B.
Follow-up of four HIV-infected Individuals after Administration of Hepatitis C Virus
and GBV-C/Hepatitis G Virus Contaminated Intravenous Immunoglobulin
Journal of Medical Virology, 1997, No. 53: p. 25-30

[10] Beutels, M. et al.
The Shift in Prevalence of Hepatitis A Immunity in Flanders, Belgium
Acta Gastroenterologica Belgica, 1998, No. 61: p. 4-7

[11] di Bisceglie, A. M.; Shindo, M.; Fong, T. L.; Fried, M. W.; Swain, M. G.; Bergasa, M. V.;
Axiotis, C. A.; Waggoner, J. P.; Hoofnagle. J. A.
A Pilot Study of Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C
Hepatology, 1992, Vol. 26: p. 649-654

[12] Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, P. U.
Pathologie
Urban & Fischer, München, 2001

[13] Bordier, B. B.; Ohkanda, J.; Liu, P.; Lee, S.-Y.; Salazar, F. H.; Marion, P. L.; Ohashi, K.;
Meuse, L.; Kay, M. A.; Caxey, J. L.; Sebti, S. M.; Hamilton, A. D.; Glenn, J. S.
In ivo Antiviral efficacy of Prenylation Inhibitors against Hepatitis Delta Virus
Journal of Clinical Investigation, August 2003, Vol. 112, No. 3: p. 407-414

[14] Boss, N.
Roche Lexikon Medizin
Urban und Schwarzenberg, München, 1993

[15] Brack, K.; Berk, I.; Magulski, T.; Lederer, J.; Dotzauer, A.; Vallbracht, A.
Hepatitis A Virus Inhibits Cellular Antiviral Defense Mechanisms
Induced by Double-Stranded RNA
Journal of Virology, December 2002, Vol. 76, No. 23: p. 11920-11930

[16] Buti, M.; Esteban, R.; Jardi, R.; Allende, H.; Esteban, J. I.; Genesca, J.; Guardia, J.
Clinical and Serological Outcome of Acute Delta Infection
Journal of Hepatology, 1987, Vol. 5: p. 59-64

[17] C. Everette Koop Institute
1 Rope Ferry Road – Hanover, New Hempshire 03755 – United States of America
www.epidemic.org

[18] Cacopardo, B.; Nunnari, G.; Berger, A.; Doerr, H. W.; Russo, R.
Acute on A-E Hepatitis in Eastern Sicily: The Natural History and the Role of Hepatitis G Virus
European Revue for Medical and Pharmacological Science, 2000, Vol. 5: p. 117-121

[19] Carman, W. E.; Zanetti, A. R.; Karayiannis, P.; Waters, J.; Manzillo, G.; Tanzi, E.;
Zuckerman, A. J.; Thomas, H. C.
Vaccine-induced Escape Mutant of Hepatitis B Virus
Lancet, 1990, Vol. 336: p. 325-329

[20] Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
1600 Clifton Road – Atlanta, Georgia 30333 – United States of America
www.cdc.gov

[21] Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Recommendations for Prevention and Controle of Hepatitis C (HCV) Infection
and HCV-Related Chronic Disease
Morbidity and Mortality Weakly Report, 1998, Vol. 48: p. 1-39

[22] Chenot, J. F.; Franck, S.; Allwinn, R.; Spielhofen, A.; Doerr, H. W.
Indikation zur Hepatitis-A-Impfung in Deutschland
Münchener Medizinische Wochenschrift, 1999, 141: S. 31-33

[23] Choo, Q. L.; Kuo, G.; Weiner, A. J.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M.
Isolation of a cDNA Clone Derived from a Bloodborne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome
Science, 1989, Vol. 244: p. 359-362

[24] Chow, W. C.; Lee, S. G.; Seo, Y. C.; Tan, C. K.; Ng, H. S.
Prevalence of Hepatitis G Virus Infection in Patients with Liver Diseases in Singapore
Singapore Medical Journal, 2002, Vol. 43, No. 2: 067-069

[25] Clayson, E. T.; Myint, K. S.; Snitbahn, R.; Vaughn, D. W.; Innis, B. L.; Chan, L.; Cheung, P.; Shrestha, M. P.
Viremia, Fecal Shedding, and IgM and IgG Responses in Patients with Hepatitis E
Journal of Infectious Diseases, October 1995, Vol. 172, No. 4: p. 927-933

[26] Colledan, M.; Grendele, M.; Gridelli, B.
Long-term Results after Liver Transplantation in B and Delta Heaptitis
Transplantation Proceedings, 1989, Vol. 21: p. 2421-2423

[27] Dawson, G. J.; Chau, K. H.; Cabal, C. M.; Yarbough, P. O.; Reyes, G. R.; Mushahwar, I. K.
Solid-Phase Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Hepatitis E Virus IgG
and IgM Antibodies Utilizing Recombinant Antigens and Synthetic Peptides
Journal of Virological Methods, July 1992, Vol. 38, No. 1: p. 175-186

[28] Degos, F.
Therapies for Viral Heaptitis
New England Journal of Medicine, 1999, Vol. 340, No. 17: p. 1374

[29] Deka, N.; Sharma, M. D.; Mukerjee, R.
Isolatoin of the Novel Agent from Human Stool Samples
that is Associated with Sporadic Non-A, Non-B hepatitis
Journal of Virology, December 1994, Vol. 68, No. 12: p. 7810-7815

[30] Dobler, G.; Frösner, G. G.
Hepatitiden bei besonderer reisemedizinischer Exposition:
Medizinische Bedeutung, Klinik, Diagnostik
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 145-160
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[31] Dobler, G.; Nitschko, H.; Frösner, G. G.; Langer, B. C. A.
Hepatitis A: Medizinische Bedeutung, Klinik, Diagnostik, Aussagewert diagnostischer Verfahren
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 21-33
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[32] Drosten, C.; Weber, M.; Seifried, E.; Roth, W. K.
Evaluation of a New PCR Assay with Competitive Internal Control Sequence
for Blood Donor Screening
Transfusion, 2000, Vol. 40, p. 718-724

[33] Fainboim, H.; González, J.; Fassio, E.; Martínez, A.; Otegui, L.; Eposto, M.; Cahn, P.; Marino, R.; Landeira, G.; Suaya, G.; Gancedo, E.; Castro, R.; Brajterman, L.; Laplumé, H.
Prevalence of Hepatitis Viruses in an Anti-Human Immunodeficiency Virus-Positive Population from Argentina. A Multicentre Study.
Journal of Viral Hepatitis, 1999, Vol. 6: p. 53-57

[34] Feucht, H.-H., Schröter, M.; Zöllner, B.; Polywka, S.; Laufs, R.
Age-Dependent Acquisition of Hepatitis G Virus / GB Virus C in a Nonrisk Population: Detection of the Virus by Antibodies
Journal of Clinical Microbiology, May 1999, Vol. 37, No. 5: p. 1294-1297

[35] Feucht, H.-H.; Zöllner, B.; Polywka, S.; Knödler, B.; Schröter, M.; Nolte, H.; Laufs, R.
Prevalence of Hepatitis G Viremia Among Healthy Subjects, Individuals with Liver Disease, and Persons at Risk for Parental Transmission
Journal of Clinical Microbiology, 1997, Vol. 35: p. 767-768

[36] Frösner, G. G.; v. Brunn, A.; Nitschko, H.; Langer, A.; Seebach, J.
Hepatitis-E-Diagnostik: Nachweisempfindlichkeit von Anti-HEV und Anti-HEV IgM, Western-Blot und Peptidassay als Bestätigungstest, Diagnosestellung durch PCR, Sequenzvarianten des HEV in verschiedenen Regionen der Welt
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 123-130
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[37] Frösner, G. G.
Epidemiologie der Hepatitis A und E
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 18-29
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[38] Frösner, G. G.; Overby, L. R.; Flehmig, B
Seroepidemiological Investigation of Patients and Family Contacts in an Epidemic of Hepatitis A
Journal of Medical Virology, 1977, No. 1, p. 162-172

[39] Gerken, G.; Knolle, P.
Klinik der Virushepatitiden A bis E
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 53-63
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[40] Gerlich, W. H.; Repp, R.
Abschätzung der Infektiosität von Hepatitis-B-Virusträgern
durch serologische und molekularbiologische Methoden
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 77-91
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[41] Ghuman, H. K.; Kaur, S.
Delta-Hepatitis
Indian Journal of Pediatrics, November-December 1995, Vol. 62, No. 6: p. 691-693

[42] Grigorescu, M.; Pascu, O.; Acalovischi, M.; Radu, C.
What is the Real Prevalence of the D Virus Infection in Chronic Hepatitis
and Liver Cirrhosis in Romania?
Romanian Journal of Gastroenterology, September 2003, Vol. 12, No. 3: p.179-182

[43] Grob, P. J.
Epidemiologie der Hepatitis B, C und D
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 30-44
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[44] Grundmann, E.; von Rudorff, K.
Kursus der Allgemeinen Histopathologie, 2. Aufl.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1994

[45] Hadler, D. C.
Global Impact of Hepatitis A Virus Infection: Changing Pattern
in Viral hepatitis and liver disease (Hollinger, F. B.; Margolis, H. S.)
Williams and Willkins, Baltimore, 1991

[46] Haller, O. A.; Mertens, T.
Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten
Urban & Fischer Verlag, München, 1999

[47] Harten, H. U.; Nägerl, H.; Schulte, H. D.
Statistik für Mediziner
Chapman Hall GmbH, Weinheim, 1994

[48] Hof, H.; Müller, R. L.; Dörries, R.
Mikrobiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000

[49] Hofmann, F.; Berthold, H.
Zur Virushepatitisprävention aus arbeitsmedizinischer Sicht
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 168-179
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[50] Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen
Infektionsschutzgesetz – IfSG

[51] Jaiswal, S. P.; Chitnis, D. S.; Jain, A. K.; Inamdar, S.; Porwal, A.; Jain, S. C.
Prevalence of Hepatitis Viruses among Multi-Transfused Homogenous Thalassaemia Patients
Hepatological Research, 26.03.2001, Vol. 19, No. 3: p. 247-253

[52] Janisch, T.; Preiser, W.; Berger, A.; Mikulicz, U.; Thoma, B.; Hampl, H.; Doerr, H. W.
Emerging Viral Pathogens in Long-Term Extrapatriates (I): Hepatitis E Virus
Tropical Medicine and International Health, 1997, Vol. 2, No. 9: p. 885-891

[53] Jármay, K.; Karácsony, G.; Ozsvár, Z.; Nagy, I.; Lonovics, J.; Schaff, Z.
Assessment of Histological Features in Chronical Hepatitis C
Hepato-Gastroenterology, 2002, Vol. 49: p. 239-243

[54] Jarvis, L. M. F.; Davidson, F.; Hanley, J. P.; Yap, P. L.; Ludlam, C. A.; Simmonds, P.
Infection with Hepatitis G Virus among Recipients of Plasma Products
Lancet, 1996, No. 348: p. 1352-1355

[55] Jilg, W.
Immunpropylaxe der Hepatitis B
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 160-167
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[56] Jung, M. C.; Pape, G. R.
Aspekte zur Pathogenese der HBV-Infektion: Charakterisierung und mögliche Bedeutung der t-Zellantwort gegen Produkte der Precore-/Core Region
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 46-52
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[57] Kekulé, A. S.; Frösner, G. G.
Das Hepatitis-G-Virus (HGV, GBV-C)
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 131-144
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[58] Khuroo, M. S.
Study of an Epidemic of Non-A, Non-B Hepatitis. Possibility of Another Human Hepatitis Virus Distinct from Post-Transfusion Non-A, Non-B type
American Journal of Medicine, June 1980, Vol. 68, No. 6: p. 818-824

[59] Khuroo, M. E.; Kamili, S.
Aetiology, Clinical Course and Outcome of Sporadic Acute Viral Hepatitis in Pregnancy
Journal of Viral Hepatitis, 2003, Vol. 10: p. 61-69

[60] Khuroo, M. S.; Kamili, S.; Jameel, S.
Vertical Transmission of Hepatitis E Virus
Lancet, 22.04.1995, Vol. 345, No. 8956: p. 1025

[61] Korff, R. S.
Hepatitis Vaccines: Recent Advances
International Journal of Parasitology, May 2003, Vol. 33, No. 5-6: p. 517-523

[62] Krämer, A.
Bedeutung und Aufgaben der Infektionsepidemiologie
in Infektionsepidemiologie (Krämer, A; Reintjes, R.), S. 7-14
Springer Verlag, Berlin, 2003

[63] Kreek, M. J.; Des Jarlais, D. C.; Trepo, C. L.; Novick, D. M.; Abdul-Quader, A.; Raghunath, J.
Contrasting Prevalence of Delta Hepatitis Markers in Parenteral Drug Abusers with and without AIDS
Journal of Infectious Diseases, 1990, Vol. 162: p. 538-541

[64] Kyrlagkitsis, I.; Cramp, M. E.; Smith, H.; Portmann, B.; O'Grady, J.
Acute Hepatitis – A Virus Infection: A Review of Prognostic Factors from 25 Years Experience in a Tertiary Referral Center
Hepato-Gastroenterology, 2002, Vol. 49: p. 524-528

[65] Lam, K. C.; Lai, C. L.; Trepo, C.; Wu, P. C.
Deleterious Effect of Prednisolone in HBsAg-Positive Chronic Active Hepatitis
New England Journal of Medicine, 1981, Vol. 304: p. 380-386

[66] Langumir, A. D.
The Surveillance of Commjnicable Diseases of National Importance
New England Journal of Medicine, 1963, Vol. 268: p. 182-192

[67] Laskus, T.; Radkowski, M.; Wang, L.-F.; Vargas, H.; Rakela, J.
Lack of Evidence for Hepatitis G Virus Replication in the Livers of Patients
Coinfected with Hepatitis C and G Virus
Journal of Virology, Oct. 1997, Vol. 71, No. 10: p. 7804-7806

[68] Li, T.-C.; Yamakawa, Y.; Suzuki, K.; Tatsumi, M.; Azeez Razak, M. A.; Uchida, T.;
Takeda, N.; Miyamura, T.
Expressoin and Self-Assembly of Empty Virus-Like Particles of Hepatitis E Virus
Journal of Virology, Oct. 1997, Vol. 71, No. 10: p. 7207-7213

[69] Linnen, J.; Wages, J.; Zhang-Keck, Z. Y.; Fry, K. E.; Krawczynski, K. Z.; Alter, H.; Koonin, E.;
Gallagher, M.; Alter, M.; Hadziyannis, S.; Karayiannis, P.; Funkg, K.; Nakatsuji, Y.; Shih, J. W.;
Young, L.; Piatak, M.; Hoover, C.; Fernandez, J.; Chen, S.; Zou, J. C.; Morris, T.; Hyams, K. C.;
Ismay, S.; Lifson, J. D.; Kim J. P. et al.
Molecular Cloning and Disease Association of Hepatitis G Virus:
a Transfusion-Transmissible Agent
Science, 26.01.1996, Vol. 271, No. 5248: p. 505-508

[70] Löscher, T.; Prüfer-Krämer, L.
Alte und neue Infektionskrankheiten mit Public-Health-Relevanz
in Infektionsepidemiologie (Krämer, A; Reintjes, R.), S. 7-14
Springer Verlag, Berlin, 2003

[71] Makhmudov, O. S.; Inoyatova, F. I.; Kadirov, B. A.; Abdumadjidova, S. U.
Delta Infection in Children with Chronic Viral Hepatitis B
Turkish Journal of Pediatrics, January-March 1997, Vol. 39, No. 1: p. 75-80

[72] Marcos, M. M.; Mikhail, T. H.; Hanna, W. M.; Abdel-Fattah, S.; el-Rasad, M. M.; Wassef, E. L.
The Prevalence of Delta Virus Infection in Chronic Liver Disease in Egyptian Children in Comparison with Some Other Countries.
Panminerva Medica, June 2000, Vol. 42, No. 2: p. 97-100

[73] Mast, E. E.; Alter, M. J.
Epidemiology of Viral Hepatitis: an Overview.
Seminars in Virology, 1993, No. 4, p. 273-283

[74] Mercier, B.; Barclais, A.; Botte, D.; Cantalube, J. F.; Coste, J.; Defer, C.; Gautreau, C.; Halfon, P.; Lepot, I.; Loiseau, P.; Martial, J.; Montcharmont, P.; Merel, P.; Ouzan, D.; Ravera, N.; Follana, J.; Césaere, R.; Jannot, C.; Lemaire, J. M.; De Micco, P.; Vezon, G.; Férec, C.
Prevalence of GBV C/HGV RNA and GBV C/HGV Antibodies in French Volunteer Blood Donors: Results of a Collaborative Study
Vox Sanguinis, 1999, No. 76: p. 166-169

[75] Miyakawa, Y.; Mayumi, M.
Hepatitis G Virus – A True Hepatitis Virus or an Accidental Tourist?
New England Journal of Medicine, 1997, Vol. 336, No. 11: p. 795-796

[76] Müller, R.
Virushepatitis und Lebertransplantation – Indikation und Resultate
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 141-148
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[77] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M.
Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8. Aufl.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001

[78] Nissen, K.-H.
Pädiatrie – 6. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001

[79] Nitschko, H.; Mairhofer, H.; Seebach, J.
PCR, quantitative PCR und Genotypisierung: Methoden, Indikation, Aussagekraft
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 79-94
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[80] Okano, H.; Shiraki, K.; Inoue, H.; Ito, T.; Yamanaka, T.; Deguchi, M.; Sakai, T.; Ohmori, S.; Fujikawa, K.; Takase, K.; Tameda, Y.; Nakano, T.
Long-term Follow-up of Chronic Heaptitis C in Japan
Hepato-Gastroenterology, 2002, Vol. 49: p. 1632-1635

[81] Pebody, R.; Kretzschmar, M.
Grundlagen und Praxis von Impfungen
in Infektionsepidemiologie (Krämer, A; Reintjes, R.), S. 95-106
Springer Verlag, Berlin, 2003

[82] Porst; H, Meisel, H; Schmidt, D
Langzeitprognose und Therapie der Virushepatitis C
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 138-140
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[83] Preiser, W.; Rabenau, H. F.; Doerr, H. W.
Viren – Viruserkrankungen
Zett Verlag, Steinen, 2002

[84] Pringle, C. R.
Virus Taxonomy – 1999
Archive of Virology, Vol. 144, No. 2: p. 421-429

[85] Purcell, R. H. (WHO Consultation)
Global Surveillance and Control of Hepatitis C
Journal of Viral Hepatitis, 1999, Vol. 6: p. 35-47

[86] Qiagen GmbH
Max-Volmer-Str. 4, 40724 Hilden, Deutschland
www.qiagen.com

[87] Rabenau, H. F.; Kawara, H.; Doerr, H. W.; Weber, B.
Prävalenzbestimmung von Hepatitis G Virus in Plasmapools und Plasmapoolpräparaten
Journal of Laboratory Medicine, 2000, Vol. 24, No. 3: p. 146-152

[88] Rabenau, H. F., Weber, B.; Kawara, H.; Doerr, H. W.
Viral Contamination of Plasma Preparations: Determanation of the Prevalence of Transfusion-transmissible Viruses (HAV, HBV, HCV, GB Virus C and HIV) in Plasma Pools and Products
Infusion Therapy and Transfusion Medicine, 2000, Vol. 27: p. 182-188

[89] Reintjes, R.; Krämer, A.
Epidemiologische Surveillance
in Infektionsepidemiologie (Krämer, A; Reintjes, R.), S. 57-72
Springer Verlag, Berlin, 2003

[90] Renz-Polster, H.; Braun, J.
Basislehrbuch Innere Medizin – 2. Auflage
Urban & Fischer, München, 2001

[91] Rizzetto, M.; Canese, M. G.; Arico, S.
Immunofluorescence Detection of a New Antigen/Antibody System (Delta-Antidelta) Associated with the Hepatitis B Virus in the Liver and in the Serum of HBsAg Carriers
Gut, 1977, Vol. 18: p. 997-1003

[92] Rizzetto, M.; Canese, M. G.; Gerin, J. L.; London, W. T.; Sly, D. L.; Purcell, R. H.
Transmission of the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees
Journal of Infectious Diseases, 1980, Vol. 141: p. 590-602

[93] Rosenthal, P.
Cost-Effectiveness of Hepatitis A Vaccination in Children, Adolescents, and Adults
Hepatology, 2003, Vol. 37, No. 1: p. 44-51

[94] Sarrazin, C.; Teuber, G.; Kokka, R.; Rabenau, H. F.; Zeuzem, S.
Detection of Residual Hepatitis C Virus RNA by Transcription-Mediated-Amprification in Patients with Complete Virological Response According to Polymerase Chain Reaction-Based Asseay
Journal of Hepatology 2000, Vol. 32, No. 4: p. 818-823

[95] Schätzl, H. M.
Methodik und Aussagekraft der Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 112-123
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[96] Schlauder, G. G.; Mushahwar, I. K.
Genetic Heterogeneity of Hepatitis E Virus
Journal of Medical Virology, 2001, No. 65: p. 282-292

[97] Schmalzbauer, E.; Langer, B. C. A.;, Frösner, G. G.; Nitschko, H.
Hepatitis-D-Diagnostik: Medizinische Bedeutung, Übertragung, Virologie, Klinik und verfügbare Nachweismethoden der Hepatitis-D-Infektion
PCR, quantitative PCR und Genotypisierung: Methoden, Indikation, Aussagekraft
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 103-121

[98] Schofield, D. J.; Glamann, J.; Emerson, S. U.; Purcell, R. H.
Identification by Phage Display and Characterization of Two Neutralizing Chimpanzee Monoclonal Antibodies to Hepatitis E Virus Capsid Protein
Journal of Virology, June 2000, Vol. 74, No. 12: p. 5548-5555

[99] Schreier, E.; Höhne, M.
Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention
Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2001, 44: 554-561
Springer Verlag, Berlin, 2001

[100] Shouval, D.
Immunoprophylaxis of Hepatitis A: an Update
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 150-159
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[101] Sibrowski, W.
Prävention der Posttransfusionshepatitis (PTH)
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 180-187
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[102] Siegl, G.
Virologie und Diagnostik der Hepatitis A
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 67-76
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[103] Simons, J. N.; Pilot-Matias, T. J.; Leary, T. P.; Dawson, G. J.; Desai, S. M.;
Schlauder, G. G.; Scott Mürhoff, A.; Erker, J. C.; Buijk, S. L.; Chalmers, M. L.; van Sant, C. L.;
Mushahwar, I. K.
Identification of Two Flavivirus-like Genomes in the GB Hepatitis Agent
Proceedings of the National Academy of Sciences
Medical Science, April 1995, Vol. 92: p 3401-3405

[104] Simons, J.; Leary, T. P.; Dawson, G. J.; Pilot-Matias, T. J.; Mürhof, A. S.; Schlauder, G. G.;
Desai, S. M.; Mushahwar, I. K.
Isolation of Novel Virus-like Sequences Associatid with Human Hepatitis
Natural Medicine, June 1995, Vol. 1, No. 6: p. 564-569

[105] Specter, S.
Waterborne Hepatitis
in Clinical Virology Manual – 3rd Edition, p. 295-305
American Society for Microbiology (ASM) Press, Washington, D. C., 2000

[106] Stark, K.; Bienze, U.; Hess, G.; Engel, A. M.; Hegenscheid, B.; Schluter, V.
Detection of the Hepatitis G Virus Genome Among Injecting Drug Users,
Homosexual and Bisexual Men, and Blood Donors
Journal of Infectious Diseases, December 1996, Vol. 174, No. 6: p. 1320-1323

[107] Ständige Impfkommission am Robert Koch – Institut
Epidemiologisches Bulletin, 04.12.1995, Heft 48, S. 2

[108] Ständige Impfkommission am Robert Koch – Institut
Epidemiologisches Bulletin, 12.07.2002, Heft 28, S. 228-240

[109] Stück, B.
Epidemiologie, Pathogenese, Klinik
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 180-187
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[110] Tacke, M.; Kiyosawa, K.; Stark, K.; Schlüter, V.; Ofenloch-Hänle, B.; Hess, G.; Engel, A. M.
Detection of Antibodies to a Putative Hepatitis G Virus Envelope Protein
The Lancet, 01.02.1997, Vol. 349: p. 318-320

[111] Takács, M.; Szomor, K. N.; Szendröi, A.; Denchs, A.; Brojnás, J.; Rusvai, E.; Berencsi, G.
Prevalence of GB Virus C / Hepatitis G Virus in Hungary
Immunology and Medical Microbiology, 2002, 34: p.283-287
Federation of European Microbiological Societies

[112] Takata, Y.; Tominaga, K.; Naito, T.; Kurokawa, H.; Sonoki, K.; Goto, D.; Wakisaka, M.; Fukuda, J.; Yokota, M.; Takahashi, T.;
Prevalence of Hepatitis Viral Infection in Dental Patients
with Impacted Teeth or Jaw Deformities
Oral Surgery – Oral medicine – Oral Pathology – Oral Radiology – Endodontology,
July 2003, Vol. 96, No. 1: p. 26-31

[113] Taylor, J. M.
Replicaton of Human Hepatitis Delta Virus: Recent Developments
Trends in Microbiology, 04.08.2003, Vol. 11, No. 4: p. 185-190

[114] Thefeld, W.; Dortschy, R.; Seher, C.
Hepatitis-B-Durchseuchung in der deutschen Bevölkerung
Bundesgesundheitsblatt, 1994, Nr. 37: S. 374-377

[115] Thierfelder, W.; Meisel, H.; Schreier, E.; Dortschy, R.
Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren
in der deutschen Bevölkerung
Gesundheitswesen 61, 1999, Sonderheft 2: S. 110-114
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999

[116] Tillmann, H. L.; Heiken, H.; Knapik-Botor, A.; Heringlake, S.; Ockenga, J.; Wilber, J. C.; Görgen, B.; Detmer, J.; McMorrow, M.; Stoll, M.; Schmidt, R. E.; Manns, M. P.
Infection With GB Virus C And Reduced Mortality Among HIV-Infected Patients
New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 345, No. 10: p. 715-724

[117] Versalovic, J.
Hepatitis G Virus
Clinical Microbiology Newsletter, 01.11.1997, Vol. 19, No. 21: p. 161-168

[118] Weber, B., Rabenau, H. F.; Berger, A.; Scheuermann, E. H.; Staszewski, S.; Kreuz, W.; Scharrer, I.; Schoeppe, W.; Doerr, H. W.
Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCVM and HIV
in High Risk Groups / Frankfurt a. M., Germany
Zentralblatt für Bakteriologie, 1995, 282: S. 102-112

[119] Weber, B.; Melchior, W.; Gehrke, R.; Doerr, H. W.; Berger, A.; Rabenau, H. F.
Hepatitis B Virus (HBV) Markers in Anti-HBc Only Positive Individuals
Journal of Medical Virology, 2001, 64: S. 312-319

[120] Wiedmann, M.; Liebert, U. W.; Oesen, U.; Heiner, P.; Wiese, M.; Schröder, S.; Halm, U.; Mössner, J.; Beer, F.
Decreased Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine in Chronic Hepatitis C
Hepatology, 2000, Vol. 31, No. 1: p.230-234

[121] World Health Organization
Hepatitis C – global prevalence (update)
Weekly Epidemiological Record, No. 3, 21. January 2000: p. 18-19

[122] Wood, A. J. J.; Hoofnagle, J. H.; di Bisceglie, A. M.
The Treatment of Chronic Viral Hepatitis
New England Journal of Medicine, 1997, Vol. 336, No. 5: p. 347-356

[123] Wood, A. J. J.; Lemon, S. M.; Thomas, D. L.
Vaccines to Prevent Viral Hepatitis
New England Journal of Medizine; 1997, Vol. 336, No. 3: p. 196-204

[124] Worm, H. C., van der Poel, W. H. M.; Brandstätter, G.
Hepatitis E: An Overview
Microbes and Infection, 2002, Vol. 4, No. 6: p. 657-666

[125] Xiang, J.; Wünschmann, S.; Diekema, D. J.; Klinzman, D.; Patrick, K. D.; George, S. L.; Stapleton, J. T.
Effect of Coinfection With GB Virus C on Survival Among Patients With HIV Infection
New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 345, No. 10: p. 707-714

[126] Yurdaydin, C.; Bozkaya, H.; Gurel, S.; Tillmann, H. L.; Aslan, N.; Okcu-Heper, A.; Erden, E.; Yalcin, K.; Iliman, N.; Uzunalimoglu, O.; Manns, M. P.; Bozdayi, A. M.
Famciclovirr treatment of chronic delta hepatitis
Journal of Hepatology, August 2002, Vol. 37, No. 2: p. 266-271

[127] Zachoval, R.
Interferontherapie der chronischen Hepatitis B und D
in Virushepatitis A bis E – Diagnose, Therapie, Prophylaxe (Maass, G.; Stück, B.), S. 127-137
Kilian Verlag, Marburg, 1994

[128] Zachoval, R.; Langer, B.; v. Brunn, A.; Frösner, G. G.
Hepatitis-B-Diagnostik
in Moderne Hepatitisdiagnostik (Frösner, G. G.), S. 35-57
Kilian Verlag, Marburg, 1996

[129] Zeuzem, S.
Chronische Virushepatitiden – Biologie, Diagnostik und Therapie
Uni-Med Verlag, Bremen, 2000

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. W. Doerr danke ich für die Überlassung
und die wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Regina Allwinn für die Einarbeitung in die virologisch-diagnostischen Techniken und die stete, freundliche Hilfsbereitschaft bei allen Fragen sowie allen Mitarbeitern des Institutes für medizinische Virologie für ihre bereitwillige Kooperation.

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main
zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Untersuchungen zur Seroprävalenz der Virus-Hepatitiden
im Krankengut des Institutes für Medizinische Virologie
der Universitätsklinik Frankfurt am Main**

in dem Institut für Medizinische Virologie unter Betreuung
und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. H. W. Doerr
mit Unterstützung durch Frau Dr. med. R. Allwinn
selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen
als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Peter Kelemen

Oberursel, 01.08.2004

10. Lebenslauf

Am 22.10.1972 wurde ich, Peter Kelemen, in Budapest als Sohn der Lehrerin Andrea Kelemen, geb. Szabó, und des Musikers József Kelemen geboren.

Im August 1978 kamen meine Eltern und ich nach Deutschland und wurden am 18.01.1984 eingebürgert. Seit diesem Tag besitze ich als einzige die deutsche Staatsangehörigkeit.

Von August 1979 bis Juni 1983 besuchte ich die Grundschule (heute Geschwister-Scholl-Schule) in Steinbach am Taunus und anschließend, von August 1983 bis Mai 1992, das Lessing-Gymnasium in Frankfurt am Main, an dem ich am 25.05.1992 die Prüfung für die allgemeine Hochschulreife ablegte.

In der Zeit von Juni 1992 bis August 1993 leistete ich meinen Zivildienst im Krankentransport und Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes - Kreisverband Hochtaunus e. V. und legte am 03.07.1993 die Prüfung zum Rettungssanitäter ab.

Von Oktober 1993 bis Juni 1999 studierte ich Zahnmedizin an der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main und legte am 18.06.1999 die zahnärztliche Prüfung ab.
Am 19.06.1999 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt.

Zwischen August 1999 und Februar 2002 arbeitete ich bei Herrn Professor Dr. med. R. H. W. Schubert im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main an meiner ersten Dissertation. Die Disputation und die Verleihung des Grades Doktor der Zahnmedizin erfolgten am 27.02.2002.

Seit Oktober 1999 studiere ich Humanmedizin, ebenfalls an der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main.

Im November 2001 begann ich bei Herrn Professor Dr. med. H. W. Doerr im Institut für Medizinische Virologie der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main die Arbeiten zur vorliegenden Dissertation.

Oberursel, 01.08.2004