

Guido Engelmann
Dr.med.

Molekulargenetische Variabilität der Tuberkulose in Namibia

Geboren am 09.08.1968 in Burgsteinfurt
Reifeprüfung am 08.05.1988 in Münster
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis SS 1998
Physikum am 14.09.1992 an der Universität Göttingen
Klinisches Studium in Göttingen und Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 05.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H.J. Bremer

Mit Hilfe einer molekulargenetischen Methode, dem Mixed-Linker-DNA-Fingerabdruck, wurde erstmals versucht, in einem Entwicklungsland in Afrika über den Zeitraum von einem Jahr eine systematische Typisierung aller *M. tuberculosis*-Isolate von Patienten mit offener Tuberkulose in einer definierten Region zu untersuchen. Der große Vorteil der angewendeten Methode besteht in der im Vergleich zur Standardmethode um den Faktor 10^5 höheren Sensitivität. Hieraus resultiert die Möglichkeit, ohne aufwendige und in Entwicklungsländern schwer durchführbare Subkultivierung Molekulargenetische Fingerabdruckanalysen größerer Populationen durchzuführen. Für den Mixed-Linker-DNA-Fingerabdruck benötigt man lediglich wenige Zellen einer positiven Kultur. Die geernteten Zellen können noch im Lande abgetötet und ohne Infektionsrisiko transportiert werden.

Es wurden 70% aller erkrankten Personen des Untersuchungszeitraumes erfasst. Mit Ausnahme der HIV-Daten, der Daten über den Geburtsort und den Aufenthaltsort während der letzten sechs Monate waren 99% der erhobenen Daten verwertbar. HIV-Daten standen bei 81% der untersuchten Patienten zur Verfügung und ermöglichten somit die Untersuchung der Neuinfektionen mit Tuberkulose bei der größten bislang beschriebenen Gruppe von HIV positiven Patienten in einem Entwicklungsland.

Von den untersuchten Patientencharakteristika war keines ein Risikofaktor dafür, im Rahmen einer Infektionskette an Tuberkulose zu erkranken. Insbesondere wurden keine Regionen mit überdurchschnittlich hoher Neuinfektionsrate gefunden und auch keine MDRTB-Stämme mit einem charakteristischen genetischen Fingerabdruck.

Die Untersuchung der genetischen Fingerabdrücke zeigte eine niedrige Variabilität der Fingerabdrücke mit einer relativ hohen Rate von Isolaten in Clustern, d.h. einer hohen Rate von aufgrund einer Neuinfektion erkrankten Patienten von 36%. Als Definition des Clusters wurde eine Übereinstimmung der DNA-Fingerabdruckmuster von 100% gewählt. Bei Ausschluss der 33 Isolate mit 1-5 *IS1610*-Kopien sank die Gesamtrate der Neuinfektionen auf 34% und war damit immer noch höher als in den wenigen vergleichbaren Studien aus Afrika.

Auffällig bei der Untersuchung der genetischen Fingerabdrücke war ein großes Cluster, bestehend aus Isolaten von 39 Patienten, die alle mit dem gleichen *M. tuberculosis*-Stamm infiziert waren. Dieser Stamm trug 11 *IS1610*-Kopien mit einer Größe zwischen 100 und 450 bp, die durch Hybridisierung bestätigt wurden. Insgesamt zeigten 26 weitere Isolate eine starke Übereinstimmung mit dem Stamm. Es wurden weder patienten- noch erregerspezifische Faktoren gefunden, welche eine Infektion mit diesem Stamm begünstigten. Zur weiteren Untersuchung der isolierten Erreger wurde eine Stammsammlung etabliert.

Als Schlussfolgerung der vorgelegten Studie ergibt sich die Forderung nach einem landesweit verstärkten Einsatz der Instrumente der TB-Kontrolle und die Nachuntersuchung der zu einem

der großen Cluster gehörenden Patienten, um besondere Risikofaktoren zu identifizieren. Darüber hinaus sollte die Virulenz des 15% aller Patienten mit offener Tuberkulose infizierenden Stammes näher charakterisiert werden. Die anhaltende Tuberkulose-Epidemie in Namibia ist ganz wesentlich Folge der fortgesetzten Übertragung weniger MTB-Klone in der Bevölkerung und nicht so sehr Folge von Reaktivierung vor Jahren erworbener MTB-Infektionen. Somit wäre die derzeit in Namibia grassierende Tuberkulose-Epidemie durch intensiven Einsatz aller zur Verfügung stehenden Mittel der TB-Bekämpfung kontrollierbar. Eine effektive Unterbindung der Neuinfektionen mit Tuberkulose könnte die Inzidenz mittelfristig um mindestens 30% senken.