

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 115–128

Institut für Allgemeine Hygiene und Tropenhygiene der Universität Göttingen

(Leiter: Prof. Dr. med. W. Bommer) (1)

Abteilung für Medizinische Statistik der Universität Göttingen (Leiter: Prof. Dr. Brunner) (2)

## Untersuchung über die Durchseuchung von Frauen im gebärfähigen Alter mit Toxoplasmose und Hepatitis in Kalkutta/Indien

Eva-Maria Christophel<sup>1</sup>, N. Neumann<sup>2</sup>

### Einleitung

Kalkutta – 10 Millionen Menschen fassende indische Metropole mit einer Einwohnerdichte von teils mehr als 30.000 Menschen/km<sup>2</sup> – in unseren Medien meist Synonym für Armut, Hunger, Krankheit, Unterentwicklung. Infektionskrankheiten sind nach wie vor die größte gesundheitliche Bedrohung für die Bevölkerung. Diagnosen müssen häufig mangels diagnostischer Möglichkeiten rein „klinisch“ gestellt werden, so daß epidemiologische Daten oft nur spärlich vorhanden sind.

Toxoplasmose und Hepatitis sind weltweit verbreitete Infektionen, die bekanntlich oft inapparent verlaufen, deren Prävalenz somit nur durch den serologischen Nachweis von spezifischen Antikörpern erfaßt werden kann. Die Prävalenz der Toxoplasmose ist in verschiedenen geographischen Regionen äußerst unterschiedlich: FELDMAN (1982) ermittelte Infektionsraten von 0% bei Eskimos bis 68% in Tahiti, GIBSON und COLEMAN fanden 1958 in Guatemala sogar in 94% der Untersuchten Toxoplasma-Antikörper. Zudem sind innerhalb einer Population beträchtliche Varianzen möglich nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit (WALLACE 1976), Ernährungsweise (DESMONTS et al. 1965), Katzenkontakt (WALLACE et al. 1974) und anderen zum Teil noch nicht genau bekannten Faktoren; nicht zuletzt spielt die Art des verwendeten Sero-Tests und seine Bewertung eine Rolle.

Auch für die Hepatitis A existieren extreme Unterschiede in den Prävalenzen (Beispiel: Schweden 13% – Taiwan 100%), vor allem zwischen Entwicklungsländern und Industrieländern, wo die Hepatitis A seit Jahren rückläufig ist. Wie bei allen fäkal-oralen Infektionen wurden Abhängigkeiten vom Alter und den sozio-ökonomischen und hygienischen Verhältnissen beobachtet (FRÖSNER und DEINHARDT 1978).

Das Hepatitis B Virus ist unter vielen Populationen verbreitet und das häufige Vorkommen von Trägern des Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) unter anscheinend gesunden Personen in manchen tropischen Regionen, z. B. Südostasien und Westafrika (Republik Niger: 19% HBsAg-Träger, SOUBIRAN und SEKOU 1984), ist bekannt. Die umfassende Beurteilung der Prävalenz der Hepatitis B setzt die Kenntnis der HBV-Antikörper-Häufigkeit voraus, über die aber für viele Länder keine Daten vorhanden sind.

In dem vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse einer sero-epidemiologischen Studie an 553 indischen Frauen dargelegt. Wegen der besonderen Bedeutung der vertikalen Übertragung sowohl der Toxoplasmose (DESMONTS und COUVREUR 1974) wie der Hepatitis B (BEASLEY und STEVENS 1978) wurden vorwiegend

Frauen im gebärfähigen Alter, in der Mehrzahl Schwangere, ausgewählt. Aus Kalkutta liegen keine Untersuchungen mit den hier verwendeten Testmethoden vor. Ziel war es, die Prävalenz der Toxoplasmose und der Hepatitis A und B unter Frauen in Kalkutta zu bestimmen und das Risiko perinataler Toxoplasma- und Hepatitis B-Infektionen abzuschätzen. Die Ergebnisse werden hinsichtlich möglicher epidemiologischer Zusammenhänge diskutiert.

### Untersuchtes Kollektiv

Es wurden Serumproben von 553 Frauen im Alter von 15–60 Jahren, darunter 9 Frauen älter als 45 Jahre, gesammelt. 410 Frauen (74%) waren nach eigenen Angaben schwanger. Die Frauen besuchten die Schwangerenberatungsstelle oder die gynäkologische Ambulanz an zwei Krankenhäusern Kalkuttas: dem Eden Hospital, Medical College, (14,4%) und dem Institute of Post Graduate Education and Medical Research (S.S.K.M. Hospital) (85,5%). Bis auf 17 Frauen (3,1%), die aus der Augenklinik oder B.O.H. Clinic (bad obstetric history) kamen, waren die Frauen rein zufällig ausgewählt, obwohl sie, das impliziert das Thema der Studie, nicht repräsentativ für die weibliche Bevölkerung Kalkuttas sind. Die Behandlung in Eden war kostenlos, im S.S.K.M. Hospital wurde ein Eigenbeitrag von 5 Rps. erhoben, was möglicherweise eine andere soziale Schichtung der Patienten bedingt.

Eine des Hindi, Bengali, Urdu und Englischen mächtige Dolmetscherin füllte für die meisten Frauen einen Fragebogen aus mit Angaben zu Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Religion, Einkommensschicht, Ernährungsgewohnheiten, Katzen-/Tierhaltung; eine genaue Schwangerschaftsanamnese wurde erhoben, nach Vorerkrankungen gefragt. Die Seren wurden sofort tiefgefroren und nach dem Rückflug nach Deutschland bei  $-30^{\circ}\text{C}$  gelagert.

### Testmethoden

Die Toxoplasma-Antikörper wurden bestimmt mittels

- des indirekten Immunfluoreszenztestes der Fa. B.A.G. („Biologische Arbeitsgemeinschaft Licht“) (IIFT). Alle Seren wurden in Vierfach-Verdünnungen ab einem Titer von 1:4 getestet unter Verwendung eines polyvalenten FITC-markierten Antihumanglobulins (molarer F/P-Quotient: 1,64); bei Titern von  $\geq 1:4.000$  wurde der IgM-IIFT mit Anti-Human-IgM-Konjugat durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im Zeiss Auflicht-Fluoreszenzmikroskop (Objektiv Plan 40/0,17) abgelesen. Als positiv bewertet wurde ein IIFT  $\geq 1:16$  und jeder Titer im IgM-IIFT. Die Anwesenheit von antinukleären Antikörpern und Rheumafaktor als Ursache falsch positiver Reaktionen im IgM-IIFT (ARAUJO et al. 1971) wurde bei den IgM-IIFT positiven Seren jeweils ausgeschlossen.
- des indirekten Hämagglutinations-Tests (IHA) der Fa. Wellcome, unter Verwendung sensibilisierter Truthahnerythrozyten. Als positiv wurden Titer  $\geq 1:16$  gewertet.
- der Komplementbindungsreaktion (KBR) der Fa. Behring, beginnend bei einer Serumverdünnung von 1:5. Für jede Serumprobe erfolgte ein Ansatz mit Kontrollantigen; eine positive KBR mit Reaktion mit dem Kontrollantigen wurde als unspezifische Reaktion, sog. „Eigenhemmung“, bewertet.
- des IgG-ELISA und IgM-ELISA der Fa. Organon (IgM-capture nach WIELAARD et al. 1983), mit Meerrettich-Peroxidase-markiertem Antihumanglobulin vom Schaf.

Serum-Verdünnung 1:101, Ablesen bei 450 nm; semi-quantitative Auswertung durch das Microelisa Computer-Programm des Herstellers; Angabe der Ergebnisse in „Titern“ von 1:100 in Zweierschritten bis  $\geq 1:3.200$ .

Seren mit negativem Ergebnis im IIFT und positivem IgG-ELISA wurden erneut mit dem IgG-IIFT, diesmal der Fa. Bio-Mérieux, getestet. Die früheren IIFT-Ergebnisse waren reproduzierbar.

Stichproben der Kalkutta-Seren wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Seitz und Mitarbeitern, Bonn, sowie von Herrn Prof. Poetschke, München, auf Toxoplasma-Antikörper untersucht (u. a. mit dem Sabin-Feldman-Test); die Ergebnisse korrelierten miteinander.

Die Hepatitis-Serologie wurde von Herrn Prof. Thomssen und Herrn Prof. Gerlich und Mitarbeitern vom Hygiene-Institut Göttingen nach den dort üblichen Testverfahren mit größtenteils selbst hergestellten Reagenzien durchgeführt.

Antikörper gegen Hepatitis A Virus, anti-HAV Gesamtantikörper, wurden durch Inhibition eines ELISA für HAV-Antigen nachgewiesen. IgM anti-HAV wurde durch IgM-capture nach der Methode von GERLICH und LUER (1979) bestimmt.

HBsAg, Antikörper gegen HBsAg (anti-HBs) und e-Antigen (HBeAg) wurden durch direkte Sandwich Radio-(RIA) oder Enzymimmunteste (ELISA) ermittelt. Antikörper gegen core-Antigen (anti-HBc) und gegen HBeAg (anti-HBe) wurden durch Inhibition der betreffenden Antigen-ELISAs nachgewiesen. IgM anti-HBc wurde quantitativ durch IgM-capture bestimmt. Bei allen HBsAg-positiven Seren wurde die quantitative Immunelektrophorese (QiE) nach LAURELL zur Ermittlung der HBsAg-Konzentration (in  $\mu\text{g/ml}$ ) durchgeführt (GERLICH und THOMSEN 1975). Die HBsAg-Subtypen wurden mit der Immundiffusion ermittelt (GERLICH 1975). Die Ergebnisse, außer die der QiE und des anti-HBc IgM-Tests, wurden qualitativ angegeben.

Die statistische Beurteilung der Signifikanz gefundener Ergebnisse erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test ( $p < 5\%$ ), z. T. auch mit dem Kullback-Test.

## Ergebnisse

### Toxoplasma-Antikörper

IIFT-Titer von 1:16 und darüber wurden bei 22,6% ( $n = 125$ ) der untersuchten Frauen gefunden. Die Mehrzahl der Seren war im Bereich 1:16 und 1:64 positiv, nur 37 Seren (6,7%) zeigten höhere Titer  $\geq 1:256$  (Abb. 1).

Mit der IHA wurden 17,5% ( $n = 97$ ) positive Ergebnisse ( $\geq 1:16$ ) erzielt, was eine Übereinstimmung mit dem IIFT von 93% bedeutet; ab einem IIFT-Titer  $\geq 1:256$  besteht eine 100%ige Übereinstimmung. Bemerkenswert ist, daß alle IIFT-negativen Seren eine negative IHA hatten.

Mit dem IgG-ELISA wurden 40% positive Ergebnisse erzielt. Es fiel die relativ große Anzahl von 97 IIFT-negativen Seren mit positivem, vorwiegend niedrigen, IgG-ELISA auf (23%), was eine Ko-Negativität von 77% ergibt. Die Ko-Positivität betrug 82%.

Hohe IIFT-Titer in Verbindung mit in der KBR, dem IgM-IIFT und/oder dem IgM-ELISA nachweisbaren Antikörpern wurden bei 5 Frauen (0,9%) gefunden (Tab. 1). Alle waren Rheumafaktor und ANA-negativ. Alle Frauen hatten keine klinische Sympto-

matik, waren schwanger, stammten aus Bengalen, wohnten im Stadtbereich von Kalkutta und gehörten mittleren Einkommensschichten an. Es fällt auf, daß keine dieser 5 Frauen die „typische Antikörper-Konstellation“ einer frischen Toxoplasma-Infektion hatte. Die hochpositive IHA in allen Fällen und die niedrigen bzw. negativen Werte für KBR, IgM-IIFT und IgM-ELISA, wobei die IgM-IIFT- und IgM-ELISA-Ergebnisse teils diskrepant sind, sprechen eher für das Vorliegen einer zeitlich schon etwas weiter zurückliegenden, abklingenden Infektion. Eine der 5 Frauen, Frau R. S., Drittgravida, gab einen frühen Spontanabort in der Anamnese an; da dieser in der ersten Schwangerschaft auftrat, besteht wohl kein Zusammenhang mit einer Toxoplasmose. Eine Frau, D. S., aß kein Fleisch, eine Frau, K. G., hielt mehrere Katzen. Zwei Frauen berichteten von einer 1–2 Jahre zurückliegenden „Gelbsucht“, die natürlich mannigfaltige Ursachen haben kann; beide waren HBsAg und HBV-Antikörper negativ und hatten anti-HAV-IgG ohne anti-IgM.

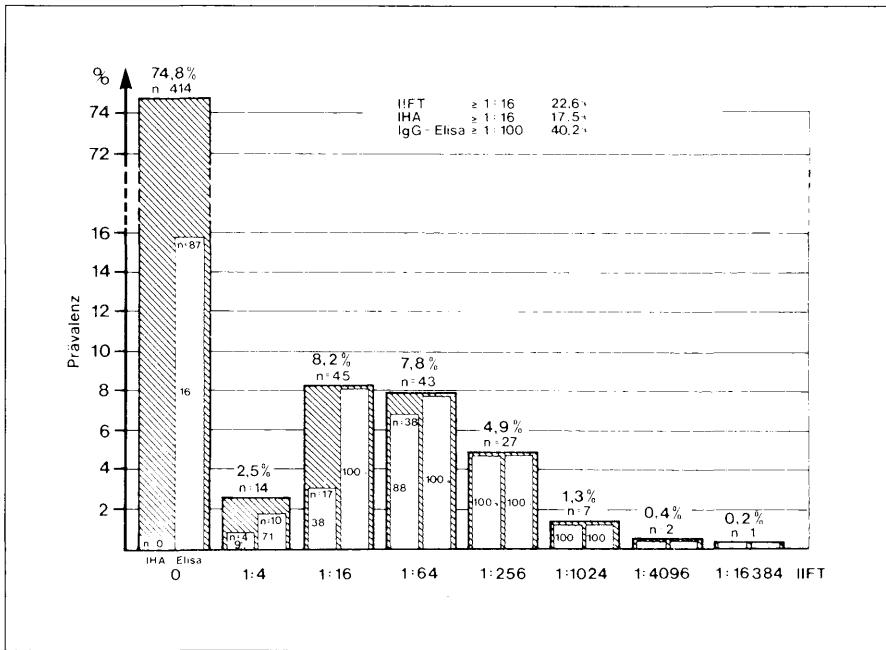


Abb. 1: Prävalenz von Toxoplasma-Antikörpern im IIFT. Vergleich mit den positiven IHA- und IgG-Elisa-Ergebnissen

Der positive IIFT ( $\geq 1:16$ ), dessen gute qualitative Übereinstimmung mit dem Sabin-Feldman-Test mehrfach beschrieben ist (z. B. WALTON et al. 1966), wurde den nachfolgenden epidemiologischen Betrachtungen zu Grunde gelegt.

Die Altersabhängigkeit des Nachweises von Toxoplasma-Antikörpern gibt Abbildung 2 wieder. Es zeigt sich, daß der Anteil der IIFT-positiven Frauen innerhalb einer Altersgruppe mit steigendem Alter signifikant zunimmt (im Kullback-Test ist  $p = 4,5\%$ ); mit ca. 35 Jahren scheint ein Plateau erreicht zu sein; danach steigt die Antikörperhäufigkeit nicht mehr an, was mit der geringen Zahl der Untersuchten in den höheren Altersgruppen zusammenhängen mag. Keine der Frauen mit noch aktiver Infektion war älter als 30 Jahre.

**TABELLE 1: Serologische Parameter bei 5 Frauen mit Verdacht auf akute Toxoplasma-Infektion**

Patientin Alter	IHA	IIFT	IgM-IIFT	KBR	IgG-Elisa	IgM-Elisa
R. S., 22	1:1000	1:1000	1:64	E	≥ 1:3200	neg.
D. S., 26	1:1000	1:4000	neg.	1:10	≥ 1:3200	1:100
P. R. D., 20	1:1000	1:4000	neg.	1:10	≥ 1:3200	neg.
K. G., 19	1:4000	1:16000	neg.	E	≥ 1:3200	+/-
R. D., 30	1:1000	1:1000	1:64	1:20	≥ 1:3200	neg.

E = Eigenhemmung

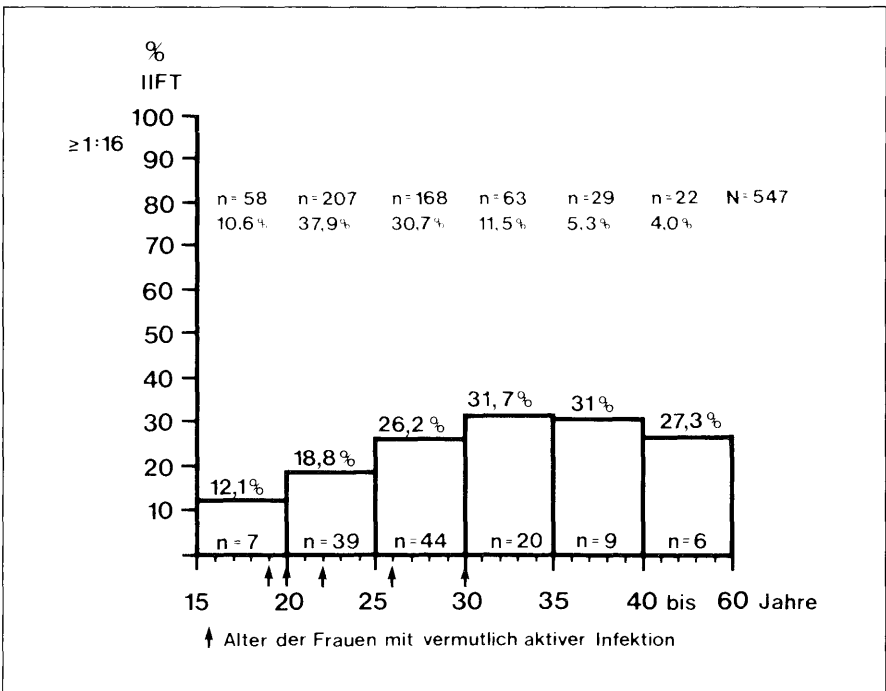


Abb. 2: Altersabhängigkeit der Toxoplasma-Antikörper

75 Frauen (13,6%) gaben spontane Aborte in der Anamnese an; es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Toxoplasma-Infektionen gefunden werden. Ebenso hatten die schwangeren Frauen in gleichem Maße Antikörper wie die nicht schwangeren Frauen. Unter den 553 Untersuchten waren 17 Vegetarierinnen; sie hatten nicht signifikant weniger Antikörper als Frauen, die tierisches Eiweiß zu sich nahmen. Auch spielte die Art des gegessenen Fleisches sowie der ausschließliche Genuß von Fisch, Eiern oder Milch als tierische Eiweißquellen für die Durchseuchung keine Rolle. Es ergaben sich für die Toxoplasma-Prävalenz keine Unterschiede hin-

sichtlich der beiden untersuchten Krankenhäuser, der Herkunft aus ländlichen oder städtischen Gebieten, der Religions- und der ethnischen Zugehörigkeit, der Einkommenschichten oder des Haltens von Haustieren incl. Katzen.

### Antikörper gegen Hepatitis A Virus

Von 550 untersuchten Seren hatten 97,6% (n = 537) anti-HAV-IgG. Die 13 Frauen ohne anti-HAV-IgG waren zwischen 20 und 45 Jahre alt. Bei einer einzigen, 30-jährigen Frau, war als Zeichen einer akuten Infektion anti-HAV-IgM nachweisbar (0,2%). Die Durchseuchung war in allen Altersgruppen nahezu vollständig (Abb. 3).

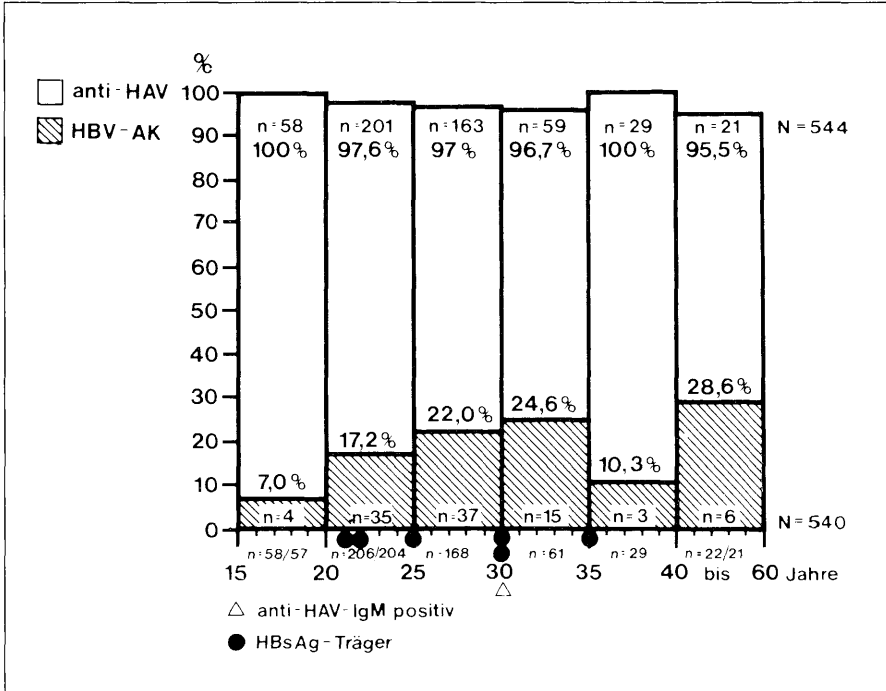


Abb. 3: Altersabhängigkeit von Anti-HAV-IgG und HBV-Antikörpern

### Virusserologische Parameter der Hepatitis B

Die Prävalenz der Hepatitis B Virusinfektion wurde durch die Bestimmung der HBV-Antikörper, des anti-HBs und des anti-HBc-IgG, ermittelt. Alleinige anti-HBs-Bestimmungen in epidemiologischen Studien erfassen gerade ablaufende Infektionen nicht. Anti-HBs wird erst relativ spät im Infektionsverlauf gebildet im Gegensatz zum anti-HBc, das bereits in der akuten Phase der Hepatitis B-Infektion zu finden ist und zuverlässiger als anti-HBs persistiert, u. U. aber ebenfalls nach einigen Jahren nicht mehr nachweisbar ist (GERLICH 1978). Auch in Kalkutta war anti-HBc-IgG insgesamt mit 15,8% häufiger nachzuweisen als anti-HBs mit 13,2%. Beide Parameter wurden gemeinsam in 10,4% der untersuchten Seren gefunden, anti-HBc ohne anti-HBs nur in 5% und anti-HBs allein nur in 2,8%. Die HBV-Antikörperhäufigkeit in Kalkutta betrug 18,7% (n = 102).

Abbildung 3 zeigt die Altersabhängigkeit der HBV-Antikörper. Vom 15. bis zum 35. Lebensjahr kann eine signifikante Zunahme der HBV-Antikörperhäufigkeit beobachtet werden (im  $\chi^2$ -Test ist  $p = 4,3\%$ ), danach bleibt die Durchseuchung scheinbar konstant, möglicherweise hat sich ein dynamisches Gleichgewicht eingestellt. Die Bewertung der auffallend niedrigen HBV-Prävalenz in der Altersgruppe der 35–40-Jährigen ist problematisch; ein Artefakt aufgrund der relativ geringen Anzahl der untersuchten Frauen ist möglich, zumal in der nächsten Altersgruppe das vorherige Niveau wieder erreicht wird. Unter den 22 Frauen, die einen Ikterus in der Anamnese angaben, kamen HBV-Antikörper nicht häufiger vor.

In 75% der IgM anti-HBc-Positiven wurde gleichzeitig anti-HBs nachgewiesen, so daß eine weitgehend abgeklungene Infektion angenommen werden kann. Bemerkenswert ist das relativ häufige Auftreten von anti-HBe ( $n = 29$ , 33% der anti-HBc-IgG-Positiven), das in der Regel nach einer Hepatitis B-Infektion nur in ca. 60% nachweisbar gebildet wird (THOMSEN 1980).

HBsAg als Parameter einer aktiven Hepatitis B-Infektion wurde bei 6 Frauen (1,1%) gefunden. Keine dieser Patientinnen gab internistische Beschwerden an, genaue klinische Angaben liegen allerdings nicht vor. Nach den aus Tabelle 2 ersichtlichen serologischen Ergebnissen sind 4 Frauen mit niedrigen HBsAg-Konzentrationen  $< 10 \mu\text{g/ml}$  und fehlendem HBeAg vermutlich als „gesunde HBsAg-Träger“ zu betrachten (THOMSEN et al. 1980). Die Virusaktivität der Frau mit  $16,7 \mu\text{g/ml}$  HBsAg bei fehlendem HBeAg oder anti-HBe ist ohne klinische Informationen schwer zu beurteilen. Bei einer Frau besteht eine hohe Infektionsaktivität mit  $278 \mu\text{g/ml}$  HBsAg und positivem HBeAg; eine chronische Hepatitis-Erkrankung ist anzunehmen, da das IgM anti-HBc zwar positiv ist, aber nicht Werte für eine frische oder kürzlich abgelaufene Infektion zeigt. Sie ist eine der wenigen untersuchten Muslim-Frauen (insgesamt 24), eine V. gravida III. para mit zwei Spontanaborten. Von den 6 Frauen gaben drei Aborte oder Schwierigkeiten bei der Geburt an, was zumindest auf Krankenhauskontakt schließen läßt. Der HBsAg-Subtyp war dreimal ad und einmal ay.

TABELLE 2: Virusserologische Parameter bei HBsAg-Trägern

Patientin Alter	HBs Ag	QiE $\mu\text{g/ml}$	Sub- typ	aHBc IgG	aHBc IgM	aHBs	aHBe	HBe Ag
A. N., 21	+	16,7	ad	++	0	0	0	0
B. D., 25	+	$< 0,5$	n. b.	0	0	(+)	0	0
K. D., 30	+	$< 1$	n. b.	++	0	0	++	0
H. K., 35	+	278	ad	+	(+) 10E	0	0	+++
P. D., 30	+	1,6	ad	++	0	0	+	0
D. S., 22	+	9,2	ay	++	0	0	++	0

n. b. = nicht bestimmbar

## Diskussion

Die in dieser Studie gefundene niedrige Prävalenz von Toxoplasma-Antikörpern im IIFT von 22,6% unter 553 Bewohnerinnen einer der bevölkerungsreichsten Städte der Welt überrascht. Zumal wir aus unserem eigenen hochindustrialisierten Land Infektionsraten unter einem vergleichbaren Kollektiv von 60–70% kennen (BERGER und

PIEKARSKI 1973). JIROVEC und JIRA waren unter den ersten, die in Kalkutta epidemiologische Toxoplasma-Studien durchführten, und sie fanden 1959 bei 51 Personen mit dem Toxoplasmintest nur 10% positive Reaktionen. MUKHERJEA (1967) ermittelte unter 76 verdächtigen ophthalmologischen Patienten 15,8% Positive. GHOSH entdeckte 1975 in Kalkutta unter 574 Patienten ebenfalls mit dem Hauttest 17,1% infizierte Personen. In den meisten mir zugänglichen sero-epidemiologischen Untersuchungen aus anderen Städten Indiens wurden, vorwiegend mit Hilfe der IHA, niedrige Durchseuchungsraten zwischen 0 und 25% – vergleichbar also mit der hier gefundenen – festgestellt. Dies legt die Vermutung nahe, daß diese Parasitose in Indien zwar prävalent ist, aber eine bei weitem geringere epidemiologische Bedeutung besitzt als z. B. in Europa. Es stellt sich die Frage nach dem dort vorherrschenden Übertragungsweg.

Bedenkt man die Hauptquellen der Toxoplasma-Infektion, den Genuß von zystenhaltigem, rohem Fleisch – ein Infektionsweg, der für die z. T. sehr hohe Durchseuchung in unseren Regionen hauptverantwortlich ist (DESMONTS et al. 1965) – sowie die orale Aufnahme von Oozysten aus dem Katzenkot über kontaminierte Nahrung oder direkt aus dem Staub, so ergibt sich für Kalkutta Folgendes: Inder lehnen v. a. aufgrund ihrer hinduistischen Religionszugehörigkeit den Genuß von rohem Fleisch strikt ab. Zwar wurden in Indien in fast allen Nutztieren serologisch Toxoplasma-Antikörper nachgewiesen (zahlreiche Veröffentlichungen von GILL und PRAKASH), Fleisch, vorwiegend Ziegenfleisch, wird aber üblicherweise stundenlang gekocht; außerdem ist es teuer. RAWAL (1959) konnte in Bombay keinen signifikanten Unterschied in der Toxoplasma-Durchseuchung zwischen Vegetariern und Fleischessern mit dem Sabin-Feldman-Test finden.

Demgegenüber ist die Möglichkeit der Übertragung durch Oozysten in Kalkutta im Übermaß gegeben. Katzen werden nur in geringem Maße als Haustiere gehalten, dafür gibt es um so mehr streunende Katzen, die vom Großstadtmüll und den Bewohnern der teils offenen Kanalisation leben. Es gibt viele nicht asphaltierte Bezirke in Kalkutta und im feucht-heißen Klima haben die Oozysten eine lange Überlebenschance.

Die endemischen Voraussetzungen für oral-fäkale Infektionen sind sicher gegeben; auch spielen möglicherweise Insekten wie Kakerlaken oder Fliegen (WALLACE 1971, 1972) als Oozysten-Überträger epidemiologisch eine Rolle. Falls die Oozyste die alleinige Infektionsquelle darstellte, wäre eine hohe Toxoplasma-Durchseuchung der Kinder zu erwarten, worüber jedoch keine Informationen vorliegen. Die in Kalkutta gewonnenen Daten zeigen allerdings eine signifikante Zunahme der Durchseuchung mit steigendem Lebensalter bis zum 35. Lebensjahr. Auch MAHAJAN et al. (1974) fanden in Chandigarh/Nordindien bei 641 gesunden Erwachsenen eine altersabhängige Seropositivität (17%, IHA  $\geq$  1:32) mit Gipfel im jungen Erwachsenenalter.

Ob die in Indien beobachtete niedrige Infektionsrate auf den überwiegenden Verzicht auf den Genuß von rohem Fleisch zurückzuführen ist und Infektionen somit vorwiegend durch Oozysten, evtl. auch über das Hantieren mit rohem Fleisch verursacht werden, bleibt Spekulation. Es müßte in weiteren Studien die Toxoplasma-Durchseuchung der Katzen und ihrer Beutetiere bestimmt werden. Eine Untersuchung von Kindern und auch von strengen Vegetariern würde ebenfalls wertvolle weitere Informationen bringen.

In dem untersuchten Kollektiv hatten nur sehr wenige Frauen (0,9%) Parameter einer noch aktiven Toxoplasma-Infektion. Die Interpretation der serologischen Ergebnisse



sprach in allen Fällen für ein abklingendes Infektionsgeschehen. Die Gefahr einer fetalen Infektion dürfte aufgrund der niedrigen Durchseuchung in Indien geringer sein als bei uns. Allerdings müßte auch dies durch eine prospektive Studie verifiziert werden.

Ein Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen zur Toxoplasma-Antikörper-Bestimmung verwendeten Testmethoden ergibt eine gute Übereinstimmung von IIFT und IHA (93%); auch PICHER und ASPÖCK fanden 1981 eine Korrelation von 95% (IHA  $\geq$  1:64). Die Diskrepanz zwischen IIFT und IgG-ELISA (Ko-Positivität 82%, Ko-Negativität 77%) wurde auch von anderen Autoren wie AMBROISE-THOMAS und CHUNPI-TAZI (1984), TETI et al. (1981) und TOZZI et al. (1984) beobachtet. TOZZI folgert, daß u. U. einige falsch positive Resultate mit dem IgG-ELISA erzielt werden. Es ist zu bedenken, daß in beiden Tests ein unterschiedliches Antigen verwendet wird; zudem ist der ELISA sicher der sensitivere Test und erfaßt möglicherweise Antikörper, die unter die IIFT-Nachweisgrenze abgesunken sind.

Die Diskrepanz der Ergebnisse in den IgM-Tests (IIFT und ELISA) zeigt erneut die ganze Problematik der Sero-Diagnose einer akuten Toxoplasmose.

Die Untersuchung auf Hepatitis A-Antikörper ergab für Kalkutta eine Durchseuchung von 97,1% mit annähernd gleicher Verteilung in allen Altersgruppen; in nur einem Fall konnte eine akute Infektion mittels anti-HAV-IgM nachgewiesen werden (0,2%). Daß die 15 bis 20-Jährigen bereits zu 100% Antikörper aufweisen, bestätigt die Erfahrung, daß in Regionen mit schwierigen hygienischen und sozio-ökonomischen Verhältnissen bereits die Kinder erkranken. TANDON et al. (1984 a) fanden in Nordindien das Hepatitis A Virus in 67% als Ursache akuter kindlicher Hepatitiden; diese verlaufen in ca. 30% der Fälle inapparent (TANDON et al. 1984 b), so daß diese Kinder eine bedeutende Infektionsquelle darstellen. In der BRD nimmt die Durchseuchung seit Anfang der 50er-Jahre ab (FRÖSNER und DEINHARDT 1978).

Die in Kalkutta ermittelte Hepatitis B-Durchseuchungsrate ist im Vergleich mit anderen tropischen Ländern überraschend niedrig; HBsAg wurde nur in 1,1% der Frauen gefunden, die HBV-Antikörperhäufigkeit betrug 18,7%. Tabelle 3 zeigt Vergleichswerte von SOBESLAVSKY (1984) für München, Bangkok und Poona, einer südwestindischen Ein-Millionen-Stadt.

TABELLE 3:  
Vergleich der Hepatitis B-Prävalenz in Großstädten verschiedener Länder

% positiv	München N = 1966	Bangkok N = 605	Poona N = 700	Kalkutta N = 550
HBsAg	1,1	9,3	5,9	1,1
aHBs	4,6	42,4	28,1	13,2
HBsAg:aHBs	1:4,2	1:4,5	1:4,8	1:12
Subtyp	ad 81% ay 18%	ad 55% adw 18% adr 26%	ayw	ad 50% ay 17%

(SOBESLAVSKY 1984)

Die von DUTTA und DUTTA (1977) zusammengefaßten, in mehreren indischen Städten an Blutspendern festgestellten HBsAg-Prävalenzen liegen zwischen 0,04% für Kalkutta bis 4% anderswo. PRINCE (1974) findet in Bihar und Delhi in 2,5% und 1%, TANDON (1984 a) in Nordindien in 5% der untersuchten Männer und Frauen HBsAg. SOBESLAVSKY (1984) ermittelt bei 700 Gesunden in Poona, darunter 333 Frauen, insgesamt 6% HBsAg-Träger (5% unter den Frauen, 7% unter den Männern).

Über die Verteilung der HBsAg-Subtypen in Indien gibt es verschiedene Aussagen: bei DUTTA und DUTTA herrscht je nach Kollektiv ad oder ay vor, bei COUROUCE-PAUTY et al. (1983) ad<sub>2</sub> (55% der untersuchten Träger) gegenüber ayw<sub>3</sub> (35%). SOBESLAVSKY findet nur ayw. Es scheinen also in Indien zwei HBsAg-Subtypen regional unterschiedlich zu dominieren.

Angaben über die HBV-Antikörperhäufigkeit in Indien sind in der Literatur nicht zu entdecken. TANDON stellte in verschiedenen Bevölkerungsgruppen bei 10–38% anti-HBs fest, SOBESLAVSKY in Poona bei 28%; von höheren Durchseuchungsraten, durch anti-HBc-Bestimmung erfaßt, kann ausgegangen werden. Ob diese Differenzen zu den in Kalkutta gefundenen niedrigeren Werten durch andere Zusammensetzung der Kollektive oder durch regionale Unterschiede bedingt ist, läßt sich ohne nähere Angaben nicht entscheiden. Trotzdem kann man auf Grund der vorliegenden Werte Indien den Ländern mit einer mittleren Hepatitis B-Träger- und Durchseuchungsrate zuordnen.

Betrachtet man das Alter der HBsAg-Trägerinnen so fällt auf, daß alle älter als 20 Jahre sind. TANDON et al. (1984 a) fanden das Hepatitis B Virus als Ursache von 42% der Erwachsenen-Hepatitis in Indien, hingegen nur von 9% der kindlichen Hepatitis. Dies bestätigt die Beobachtung von SZMUNESS (1975), daß in Ländern mit hohen HBsAg-Trägerquoten HBsAg am häufigsten bei 4- bis 8-jährigen Kindern nachzuweisen ist, während in Ländern mit niedrigen HBsAg-Prävalenzen HBsAg vorwiegend bei jungen Erwachsenen auftritt.

Über vertikale HBV-Infektionen in Indien gibt es wenig Informationen. Unter den untersuchten Frauen konnte nur eine Frau mit HBeAg ermittelt werden. Aufgrund des Verhältnisses von HBsAg-Trägerinnen zu HBV-Antikörper-Positiven in Kalkutta von 1:12 läßt sich wohl eine günstige Prognose der Hepatitis-Infektion hinsichtlich der Chronizität für dieses Kollektiv stellen.

Es stellt sich die Frage nach den Ursachen der relativ geringen Hepatitis B-Durchseuchung. Wie TANDON schon sagt, sind einige Faktoren, die die Ausbreitung der Hepatitis B in vielen anderen Ländern begünstigen wie Drogenabhängigkeit und Homosexualität, in Indien weniger verbreitet. Man sollte betonen, daß es sich hier um ein weibliches untersuchtes Kollektiv handelt; es ist bekannt, daß die HBsAg-Prävalenz bei Männern höher ist, was auch SOBESLAVSKYs Werte aus Poona andeuten. Ein m.E. wichtiger Grund für die niedrige Durchseuchung ist das rigide soziale System, in dem in Indien die Frauen, v.a. aus der Mittelschicht, leben und das fast ihr gesamtes Handeln, auch das Sexualverhalten, festlegt. Sexuelle Freizügigkeit ist für die allermeisten Frauen nicht existent. Dabei ist die soziale Kontrolle in den Städten zwar geringer als auf dem Land, aber Kalkutta scheint stärker als andere indische Großstädte Traditionen eng verbunden. Es wäre interessant, das HBV-Vorkommen bei den Männern zu untersuchen, die in vieler Hinsicht mehr Freiheiten haben.

Eine weitere Erklärung für die niedrige Durchseuchung könnte die Tatsache sein, daß viele indische Frauen, soweit das zu beobachten war, wenn möglich den Kontakt zum Arzt/Krankenhaus meiden; auch Impfkampagnen oder Familienplanungsprogrammen,

z. B. mittels parenteral verabreichter Antikonzeptiva, steht man allgemein zurückhaltend gegenüber, wodurch iatrogene Hepatitis-Infektionen trotz des Mangels an Einweg-Instrumentarium sicher in gewissem Maße vermieden werden.

### **Zusammenfassung**

Bei 553 Frauen aus Kalkutta / Indien im gebärfähigen Alter, vorwiegend Schwangeren, wurden die Durchseuchungsraten mit Toxoplasmose sowie mit Hepatitis A und B ermittelt.

Die mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz ( $\geq 1:16$ ) gefundene Toxoplasmose-Prävalenz war mit 23% im Vergleich zu den Durchseuchungsraten z. B. in Mitteleuropa auffallend niedrig. Für noch aktive Infektionen fand sich nur bei 0,9% der Untersuchten ein Hinweis. Der indirekte Immunfluoreszenztest stimmte mit den Ergebnissen der indirekten Haemagglutination gut überein, während mit dem weit empfindlicheren IgG-Enzym-Immuntest 18% mehr positive Ergebnisse erzielt wurden.

Die niedrige Prävalenz von Toxoplasma-Antikörpern könnte mit der – überwiegend religiös bedingten – Ablehnung des Genusses von rohem Fleisch begründet werden. Andererseits sind unter den dort herrschenden klimatischen und hygienischen Verhältnissen alle Voraussetzungen für die Verbreitung von aus der Katze stammenden Oozysten durchaus gegeben.

Hinsichtlich der Infektion mit dem Hepatitis A Virus wurde eine nahezu vollständige Durchseuchung (98%) in allen untersuchten Altersgruppen (>15 Jahre) festgestellt. Diese dürfte durch die schwierigen hygienischen und sozio-ökonomischen Verhältnisse in Kalkutta zu erklären sein.

Die Hepatitis B-Prävalenz war mit 1% Hepatitis B surface Antigen-Trägerinnen sowie mit 19% Hepatitis B Virus-Antikörper-positiven Frauen für tropische Regionen unerwartet niedrig. Als Gründe hierfür mögen die strengen Verhaltensregeln für Frauen mit ihren Auswirkungen auch auf das Sexualverhalten in Betracht kommen. Ferner wäre es möglich, daß in Folge der allgemeinen Zurückhaltung gegenüber Krankenhauskontakten, Impfkampagnen oder Familienplanungsprogrammen iatrogene Hepatitis-Infektionen weniger häufig sind.

### **Summary**

#### **Sero-Epidemiological survey on toxoplasmosis and hepatitis in Calcutta/India**

The prevalence rates of toxoplasmosis and of hepatitis A and B were determined in 553 women of child-bearing age, most of whom were pregnant, from Calcutta/India.

The toxoplasma prevalence rate of 23% found by the indirect fluorescent antibody test ( $\geq 1:16$ ) was remarkably low compared with the rates in Central Europe. Indications of active infections were found in only 0.9%. There was a good agreement between the results gained by the fluorescent test and those by the indirect hemagglutination test, whereas 18% more positive results were attained by the more sensitive IgG-enzyme-linked immunosorbent assay.

The low prevalence of toxoplasma antibodies may be explained by the rejection of eating meat among many Indians, mainly on religious grounds. On the other hand, in

view of the prevailing climatic and hygienic conditions the requirements for the spread of oocysts shed by cats are present.

Regarding the infection with the hepatitis A virus, a heavy infection (98%) among all age groups examined (over 15 years) was found which is probably due to the difficult hygienic and socio-economic circumstances in Calcutta.

The hepatitis B prevalence rate of 1% hepatitis B surface antigen carriers and 19% hepatitis B virus antibody-positive women was unexpectedly low for tropical regions. One reason may be the strict conservative rules of behaviour for Indian women with respect to their sexual activities. Furthermore, another reason can be the general reserve attitude against hospital treatment, vaccination and family planning programmes. So much so, iatrogenic hepatitis infections may be less frequent.

## Danksagung

Für die Kooperation, ohne die diese Studie nicht durchführbar gewesen wäre, möchte ich mich bedanken bei Dr. N. S. Deodhar, Director of All India Institute of Hygiene and Public Health, Calcutta, Prof. Dr. N. Chowdhury, Director of Obstetrics and Gynaecology, Eden Hospital, Prof. K. P. Sengupta, Director of S.S.K.M. Hospital, insbesondere bei Dr. (Mrs) Kalpana Sarkar, R.M.O. cum tutor, S.S.K.M. Hospital, und Miss Maitrayee Roy als exzellenter Dolmetscherin. Ferner danke ich Herrn Generalkonsul Dr. W. Handke, damals am Deutschen Konsulat in Calcutta, und seinen Mitarbeitern Herrn Dr. P. Stanchina und Herrn O. Iversen und ganz besonders Frau Erna Bose und meinem Reisegefährten Sixtus Kirchhof. Mein Dank gilt Prof. Dr. Thomssen und dem Hepatitis-Labor, Prof. Gerlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und allen Mitarbeitern des Göttinger Hygiene-Instituts, Frau Müller und Fräulein Papke für die mühevoll technische Hilfe und vor allem Herrn Prof. Dr. med. W. Bommer, der das Projekt überhaupt erst ins Leben gerufen hat.

## Literatur

- AMBROISE-THOMAS, P., CHUNPITAZI, B.: Detection of specific IgG and IgM anti-toxoplasma antibodies by the ELISA Toxonostika test in comparison with indirect immunofluorescence and indirect haemagglutination in a study of more than one thousand human sera. In: Hrsg. Organon-Teknika, State of the art in toxoplasmosis diagnostic testing and the value of the Toxonostika Microelisa tests for anti-toxoplasma IgM and IgG. Medical Media International, Brüssel 1984, 63–70.
- ARAUJO, F. G., BARNETT, E. V., GENTRY, L. O., REMINGTON, J. S. (1971): False – positive anti-toxoplasma fluorescent-antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl. Microbiol.* 22, 270–275.
- BEASLY, R. P., STEVENS, C. E.: Vertical transmission of HBV and interruption with globulin. In: VYAS, G. N. et al.: *Viral hepatitis*. The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978, 333–345.
- BERGER, J., PIEKARSKI, G. (1973): Epidemiologisch-serologische Beobachtungen über die Infektion mit *Toxoplasma gondii* anhand einer prospektiven Untersuchungsreihe. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A* 224, 391–411.
- COUROUCÉ-PAUTY, A.-M., PLANÇON, A., SOULIER, J. P. (1983): Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox. Sang.* 44, 197–211.
- DESMONTS, G., COUVREUR, J., ALISON, F., BAUDELLOT, J., GERBEAUX, J., LELONG, M. (1965): Etude épidémiologique sur la toxoplasmose: De l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.* 10, 952–958.
- DESMONTS, G., COUVREUR, J. (1974): Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 290 (90), 1110–1116.

- DUTTA, R. N., DUTTA, A. K. (1977): Prevalence of Australia antigen and antibody and its subtypes in India. *J. Ind. Med. Ass.* 69, 165–173.
- FELDMAN, H. A. (1982): Epidemiology of toxoplasma infections. *Epidemiol. Rev.* 4, 204–213.
- FRÖSNER, G. G., DEINHARDT, F. (1978): Die Epidemiologie der Hepatitis A-Infektion. *Bundesgesundhbl.* 21, 270–276.
- GERLICH, W., THOMSEN, R. (1975): Standardized detection of hepatitis B surface antigen: Determination of its serum concentration in weight units per volume. *Develop. Biol. Standard* 30, 78–87.
- GERLICH, W. (1978): Laboratoriumsdiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion. *Bundesgesundhbl.* 21, 344–356.
- GERLICH, W., LUER, W. (1979): Selective detection of IgM-antibody against core antigen of the hepatitis B virus by a modified enzyme immune assay. *J. Med. Virol.* 4, 227–238.
- GIBSON, C. L., COLEMAN, N. (1958): The prevalence of Toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica. *A. J. Trop. Med. Hyg.* 7., 334–338.
- GHOSH, T. N. (1976): Toxoplasmin skin sensitivity in Calcutta area. *Trop. Geogr. Med.* 28, 145–149.
- JÍROVEC, O., JÍRA, J., SCHUHOVÁ, V., BOZDĚCK, V. (1959): Studien mit dem Toxoplasminstest II. *Centralbl. Bakt. Abt. I (Orig.)* 175, 141–157.
- MAHAJAN, R. C., CHITKARA, N. L., JOLLY, J. G. (1974): Serological survey of toxoplasma antibodies in Chandigarh area (Northern India). *Indian J. Med. Res.* 62, 1–6.
- MUKHERJEA, A. K., GHOSH, T. N. (1967): Some observations on human toxoplasmosis. *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.* 15 (2), 50–51.
- PICHER, O., ASPÖCK, H. (1981): Die diagnostische Bedeutung des indirekten Hämagglutinationstests für die Toxoplasmoseüberwachung während der Schwangerschaft. *Wien. Med. Wochenschr.* 1, 14–22.
- PRINCE, A. M. (1970): Prevalence of serum-hepatitis-related antigen (SH) in different geographic regions. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 19 (5), 872–879.
- RAWAL, B. D. (1959): Toxoplasmosis. A dye-test survey on sera from vegetarians and meat eaters in Bombay. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 53, 61–63.
- SOBESLAVSKY, O. (1980): Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO Collaborative Study. *Bull. WHO* 58, 621–628.
- SOUBIRAN, G., SEKOU, H. (1984): Enquête sérologique sur l'hépatite virale B au Niger. *Ann. Virol.* 135, 213–218.
- SZMUNESS, W. (1975): Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am. J. Pathol.* 81, 629–642.
- TANDON, B. N., GANDHI, B. M., JOSHI, Y. K. (1984 a): Etiological spectrum of viral hepatitis and prevalence of markers of hepatitis A und B virus infection in north India. *Bull. WHO* 62, 67–73.
- TANDON, B. N., GANDHI, B. M., JOSHI, Y. K., GUPTA, H., IRSHAD, M. (1984 b): Subclinical hepatitis A in north Indian children. *Lancet* 2, 335–336.
- TETI, G., LEONARDI, M. S., GAZZARA, D. (1981): Comparison of indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Toxoplasma antibody. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* LVII, 561–567.
- THOMSEN, R., GERLICH, W., BÖTTCHER, H.: Virusserologische Diagnostik der Hepatitis B. In: *Virusdiagnostik*, Verlag Deutsches Grünes Kreuz, 1980, 117–150.
- TOZZI, C., PERSIA, C., PENTIMALLI, H., AMICI, C., DI SALVIO, R.: Antitoxoplasma IgG and IgM – A comparison between classical serological methods and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In: *Hrsg. Organon – Teknika. State of the art in Toxoplasmosis diagnostic testing and the value of the Toxonostika Microelisa tests for anti-toxoplasma IgM and IgG. Medical Media International, Brüssel, 1984, 31–39.*
- WALLACE, G. D. (1971): Experimental transmission of Toxoplasma gondii by filth-flies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20, 411–413.

- WALLACE, G. D. (1972): Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by cockroaches. *J. Infect. Dis.* 126, 545–547.
- WALLACE, G. D., ZIGAS, V., GAJDUSEK, D. C. (1974): Toxoplasmosis and cats in New Guinea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23, 8–14.
- WALLACE, G. D. (1976): The prevalence of toxoplasmosis on pacific islands, and the influence of ethnic group. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25, 48–53.
- WALTON, B. C., BENCHHOFF, B. M., BROOKS, W. H. (1966): Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 15 (2), 149–152.
- WIELAARD, F., GRUIJTHUIJSEN, H. v., DUERMEYER, W., JOSS, A. W. L., SKINNER, L., WILLIAMS, H., ELVEN, E. H. v. (1983): Diagnosis of acute toxoplasmosis by an enzyme immunoassay for specific immunoglobulin M antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 17 (6), 981–987.

#### ANSCHRIFT DER AUTOREN

Eva-Maria Christophel  
Institut für Allgemeine Hygiene und Tropenhygiene  
Windausweg 2  
D-3400 Göttingen

Dr. Norbert Neumann  
Abteilung für Medizinische Statistik  
Windausweg 2  
D-3400 Göttingen

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Christophel Eva-Maria, Neumann Norbert

Artikel/Article: [Untersuchung über die Durchseuchung von Frauen im gebärfähigen Alter mit Toxoplasmose und Hepatitis in Kalkutta/Indien. 115-128](#)