Genetische Diversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Fakultät Naturwissenschaften
Universität Hohenheim

Institut für Zoologie
Fachgebiet Parasitologie

vorgelegt von
Dennis Alexander Ebi
aus *Leonberg*
2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Heinz Breer
1. berichtende Person:	Prof. Dr. rer. nat. Ute Mackenstedt
2. berichtende Person:	Prof. Dr. rer. nat. Johannes Steidle
Eingereicht am:	18.07.2017
Mündliche Prüfung am:	28.11.2017

Die vorliegende Arbeit wurde am 09.10.2017 von der Fakultät Naturwissenschaften der Universität Hohenheim als „Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften“ angenommen.

"Science is not only a disciple of reason but, also, one of romance and passion."

- Stephen Hawking -

Inhalt

Seite

Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis 1

1. Einleitung 5

1.1 *Echinococcus* granulosus (Batsch, 1786) sensu stricto 5

1.1.1 Historischer Exkurs 5

1.1.2 Systematik 6

1.1.2.1 Systematische Stellung der Gattung *Echinococcus* 6

1.1.2.2 Systematik innerhalb der Gattung 8

1.1.3 Biologie von *Echinococcus* 12

1.1.4 Wirtsspektrum von *E. granulosus* sensu stricto 19

1.1.4.1 Domestizierung und Verbreitung des Hausschafs in Bezug zu *E. granulosus* sensu stricto 20

1.1.5 Verbreitung 22

1.2 Cystische Echinococcose (*E. granulosus* s.s.) 24

1.3 Mikrodiversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto 27

1.3.1 Allgemeines 27

1.3.2 Bisherige Erkenntnisse zur Mikrodiversität von *E. granulosus* sensu stricto 27

1.4 Ziel dieser Arbeit 30

2. Material und Methoden 31

2.1 Material 31

2.1.1 Naher Osten 31

2.1.1.1 Armenien 31

2.1.1.2 Irak 32

2.1.1.3 Türkei 32

2.1.2 Europa 32

2.1.2.1 Rumänien 32

2.1.2.2 Frankreich 33

2.1.3 Afrika 34

2.1.3.1 Kenia 34

2.1.3.1.1 Nordkenia 35

Seite

2.1.3.1.2 Mittelkenia ... 35
2.1.3.1.3 Südkenia ... 35
2.1.3.2 Äthiopien ... 36
2.1.3.3 Sudan ... 37
2.1.3.4 Algerien ... 37
2.1.4 Australien ... 37
2.1.5 Südamerika ... 38
2.1.5.1 Chile ... 38
2.1.5.2 Brasilien ... 39
2.1.6 Zusätzliche Probensätze ... 40
2.1.6.1 China ... 40
2.1.6.2 Gemeinschaftsstudie ... 40
2.1.6.3 Patientenproben des Universitätsklinikums Heidelberg ... 42
2.2 Methoden ... 43
2.2.1 Gewinnung der Ausgangs-DNA ... 43
2.2.1.1 Lyse von Probenmaterial ... 43
2.2.1.2 Proteinase-K-Verdau und Phenol-Chloroform-Extraktion ... 43
2.2.2 PCR ... 44
2.2.2.1 Amplifikation des cox1-Gens ... 45
2.2.2.1.1 Problematiken bei der Amplifikation ... 46
2.2.2.1.2 Amplifikation von cox1 in zwei Teilen ... 47
2.2.2.1.3 Amplifikation von cox1 in drei Teilen ... 50
2.2.2.1.4 Zusätzliche Techniken und unterstützende Maßnahmen ... 52
2.2.2.1.4.1 Alternative Amplifizierung des vorderen cox1-Fragments ... 52
2.2.2.1.4.2 Zusatz von PCR-Additiven ... 52
2.2.2.1.4.3 Taq-Amplifikation und Sequenzierung von beiden Seiten ... 53
2.2.3 Gelelektrophorese ... 53
2.2.4 Aufreinigung der PCR-Produkte ... 55
2.2.5 Sequenzierung ... 55
2.2.5.1 Überprüfung von ungewöhnlichen Sequenzmustern ... 56

Seite

2.2.6 Bearbeitung der Rohdaten 56
2.2.7 Auswertung der Sequenzdaten 57
2.2.7.1 Einteilung der einzelnen Sequenzen in Haplotypen 57
2.2.7.2 Vergleich mit bereits bekannten Sequenzen 58
2.2.7.3 Konstruktion von Haplotypennetzwerken 58
2.2.7.4 Berechnung von Indices 59
2.2.7.4.1 Diversitätsindices 59
2.2.7.4.1.1 Haplotype Diversity (Hd) 59
2.2.7.4.1.2 Nucleotide Diversity (π) 59
2.2.7.4.1.3 Maximale Anzahl an Basenunterschieden (d_{max}) 60
2.2.7.4.1.4 Mittlerer Abstand aller Haplotypen vom Zentrum (d_c) 60
2.2.7.4.1.5 Mittlere Anzahl an Basenunterschieden zwischen zwei Haplotypen (k_0) 62
2.2.7.4.2 Neutralitätsindices 63
2.2.7.4.2.1 Tajima's D 63
2.2.7.4.2.2 Fu's F_s 65
2.2.7.4.3 Pairwise Fixation Index F_{ST} 66
2.2.7.5 Transmembrandomänen-Architektur-Analyse 67
2.3 Statistisch-theoretische Experimente zur genetischen Diversität 68
2.3.1 Allgemeines Experiment 68
2.3.2 Spezielles Experiment 70
2.4 Chemikalien, Geräte, Software und Verbrauchsmaterialien 71
2.4.1 Chemikalien 71
2.4.2 Lösungen für PCR und Gelelektrophorese 71
2.4.3 Laborgeräte 72
2.4.4 Software 73
2.4.5 Verbrauchsmaterialien 73

3. Ergebnisse 75
3.1 Ergebnis des PCR-Additiv-Tests 75
3.2 Ergebnisse der Haplotypisierungen der einzelnen Probensätze 76

Seite

3.2.1 Naher Osten 76
3.2.1.1 Armenien 76
3.2.1.2 Irak 83
3.2.1.3 Türkei 84
3.2.2 Europa 86
3.2.2.1 Rumänien 86
3.2.2.2 Frankreich 88
3.2.3 Afrika 89
3.2.3.1 Kenia 89
3.2.3.1.1 Nordkenia 92
3.2.3.1.2 Mittelkenia 94
3.2.3.1.3 Südkenia 95
3.2.3.1.4 Ein Blick auf den gesamten kenianischen Datensatz 97
3.2.3.2 Äthiopien 102
3.2.3.3 Sudan 104
3.2.3.4 Algerien 106
3.2.4 Australien 112
3.2.5 Südamerika 113
3.2.5.1 Chile 113
3.2.5.2 Brasilien 116
3.2.6 Spezielle Datensätze 117
3.2.6.1 China 117
3.2.6.2 Gemeinschaftsstudie 118
3.2.6.2.1 Großbritannien 120
3.2.6.2.2 Irak 121
3.2.6.2.3 Italien 122
3.2.6.2.4 Osteuropa 124
3.2.6.2.5 Tunesien 126
3.2.6.2.6 Analyse des gesamten Datensatzes 128
3.2.6.3 Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg 129
3.3 Zusammenfassende Analysen aller Datensätze 132
3.3.1 Diversitäts- und Neutralitätsindices 132

Seite

3.3.2 Pairwise Fixation Indices (F_{ST}) 134
3.4 Biogeografische Analyse aller bekannten Haplotypen 135
3.4.1 Zusammenfassende Kombinationsnetzwerke 135
3.4.1.1 Naher Osten 135
3.4.1.2 Osteuropa 137
3.4.1.3 Restliches Europa 139
3.4.1.4 Nordafrika 140
3.4.1.5 Ostafrika 142
3.4.1.6 Asien 143
3.4.1.7 Russland 145
3.4.1.8 Ausralien 146
3.4.1.9 Südamerika 146
3.4.1.10 Zusammenfassende Analyse der Kombinations-netzwerke 148
3.4.2 Zusammenfassende Analysen aller bekannten Haplotypen 149
3.4.2.1 Allgemeine Analyse 149
3.4.2.2 Biogeografische Analyse des Gesamtnetzwerks 156
3.5 Ergebnisse des statistischen Experiments 162
3.5.1 Ergebnisse des allgemeinen Experiments 162
3.5.1.1 Gleichverteilung der Ziehungen 163
3.5.1.2 Zusammenhang zwischen Probenanzahl und Anzahl an Haplotypen 164
3.5.1.3 Aussagen zur Diversität 165
3.5.2 Ergebnisse des speziellen Experiments 168

4. Diskussion 171
4.1 Diskussion der angewandten Methoden und Fehleranalyse 171
4.1.1 Probennahme 171
4.1.2 Aufbereitung der Proben, PCR, Sequenzierung und Bearbeitung der Rohsequenzen 172
4.1.3 Verwendetet Indices 173
4.1.3.1 Haplotypdiversität (Hd) 174
4.1.3.2 Nukleotiddiversität (π) 175

Seite

4.1.3.3 Die maximale Anzahl an Basenunterschieden (d_{max}) 176
4.1.3.4 Der mittlere Abstand vom Zentrum des Netzwerkes (d_c) ... 177
4.1.3.5 Der Mittelwert an Basenunterschieden (k_0) 178
4.1.3.6 Die Neutralitätsindices Tajima's D und Fu's F_s 179
4.1.3.7 Pairwise Fixation Index (F_{ST}) 179
4.2 Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit 180
4.2.1 Ergebnisse des Resampling-Experiments 180
4.2.2 Ergebnisse der untersuchten Probensätze 181
4.2.2.1 Ergebnisse aus den einzelnen Datensätzen 181
4.2.2.2 Interpretation der F_{ST}-Werte der Datensätze 183
4.2.2.3 Variabilitätsanalyse des cox1-Gens 184
4.2.2.4 Wirtsspezifität und Fertilität von *E. granulosus* s.s. 185
4.2.2.5 Zur Translationstabelle für *E. granulosus* s.s. 186
4.2.2.6 Interpretation der Insertions- und Deletions-Haplotypen EgAlg01X und EgK01D 188
4.2.2.6.1 EgAlg01X 188
4.2.2.6.2 EgK01D 189
4.2.2.7 Ergebnisse des Gesamtnetzwerks 192
4.2.2.7.1 Interpretation des Gesamtnetzwerks in Bezug auf die Diversität und Verbreitung von *E. granulosus* s.s. 192
4.2.2.7.2 Grad-Verbreitungs-Analyse des Gesamtnetzwerks und Interpretation in Bezug zur Verbreitung von *E. granulosus* s.s. 193
4.2.2.7.3 TMD-A-Analyse des Gesamtnetzwerks 198
4.3 Weiterführende Betrachtungen. 202
4.3.1 Bewertung des Mitochondrioms in Bezug zu Variabilitäts-analysen der Gattung *Echinococcus* 202
4.3.2 Berwertung der Genotypeneinteilung für *E. granulosus* s.s. 203
4.3.3 Interpretation der nahen Verwandtschaft von *E. granulosus* s.s. zu *E. felidis* und G_{Omo} („out-of-Africa-Paradoxon") 204
4.4 Erweiterte Out-of-Middle-East-Hypothese zur historischen Ausbreitung von *E. granulosus* s.s. 205

Seite

4.5 Zusammenfassende Betrachtung aller Ergebnisse 209

5. Zusammenfassung 213

6. Summary 215

7. Abbildungen, Tabellen und Literatur 217

7.1 Abbildungsverzeichnis 217

7.2 Tabellenverzeichnis 234

7.3 Literaturverzeichnis 240

8. Anhang 265

8.1 Listen der untersuchten Proben 265

8.1.1 Armenien 265

8.1.2 Irak 268

8.1.3 Türkei 269

8.1.4 Rumänien 269

8.1.5 Frankreich 270

8.1.6 Kenia 270

8.1.7 Äthiopien 281

8.1.8 Sudan 282

8.1.9 Algerien 282

8.1.10 Australien 284

8.1.11 Chile 285

8.1.12 Brasilien 286

8.1.13 China 287

8.1.14 Gemeinschaftsstudie 287

8.1.15 Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg 290

8.2 Liste aller bekannten Haplotypen 291

8.3 Zusammenfassende Fertilitätsanalysen 307

8.3.1 Armenien 307

8.3.2 Kenia 309

8.3.3 Algerien 312

Seite

8.4 Transmembrandomänen-Architekturen 314

Danksagung 317

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Acc.-Nr.	Accession number
Anm.	Anmerkung
ATP	Adenosintriphosphat
Bez.	Bezeichnung
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
ca.	Latein: circa: ungefähr
CE	Cystische Echinococcose
cox1/CO1	Gen, das für die erste Untereinheit der Cytochrom-c-Oxidase codiert
ddNTP(s)	Didesoxyribonukleosid-Trisphosphat(e)
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP(s)	Desoxyribonukleosid-Tripshosphat(e)
DTT	Dithiothreitol
ebd.	ebenda
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	Latein: et alii: und andere
etc.	Latein: et cetera: und die übrigen (und so weiter)
FASTA	fast all: urspr. Bez. für eine Alignmentsoftware von Lipman & Pearson
G	Guanin
GB	Großbritannien
ggfs.	gegebenenfalls
gr.	griechisch
i.d.R.	in der Regel
in litt.	Latein: in litteris: brieflich (oder per Email)
Kap.	Kapitel
mind.	mindestens
MSE	Mittlerer quadratischer Fehler
mtDNA	mitochondriale DNA

nad1/ND1	Gen, das für die erste Untereinheit der NADH-Dehydrogenase codiert
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
n. Chr.	nach Christus
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH(-Wert)	Latein: pondus Hydrogenii: Maß für die Hydroniumionenkonzentration
®	Registered Trademark
RNA	Ribonukleinsäure
s.	siehe
S.	Seite
SDS	Natriumdodecylsulfat
s.l.	sensu lato (Latein: im weiteren Sinne)
SNPs	single nucleotide polymorphisms (Einzelbasenabweichungen)
s.o.	siehe oben
s.s.	sensu stricto (Latein: im engeren Sinne)
SSCP	Single Strand Conformation Polymorphism
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TAE	Tris-Acetat-EDTA-Puffer
TBE	Tris-Borat-EDTA-Puffer
teilw.	teilweise
™	Unregistered Trademark
TMD	Transmembrandomäne
TMD-A	Transmembrandomänenarchitektur
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
u.a.	unter anderem
unpubl.	unpubliziert
URL	Uniform Resource Locator
urspr.	ursprünglich
US$	US-Dollar
UV	ultraviolett(es) (Licht)
v. Chr.	vor Christus
Ver.	Version
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

Verwendete Einheiten (mit Umrechnung auf SI-Einheiten)

%	Prozent (= 1/100)
°C	Grad Celsius (0 °C = 273,15 K)
AA	Aminosäuren
bp	Basenpaare
g	Erdbeschleuinigung (bei Rotationsangaben) (g ≈ 9,81 m/s^2)
g	Gramm (bei Gewichtsangaben) (1 g = 10^{-3} kg)
l	Liter (1 l = 10^{-3} m^3)
m	Meter
M	Molar (≙ mol/l)
min	Minute (1 min = 60 s)
mol	Mol
s	Sekunde
U	unit

Verwendete Präfixe

p	10^{-12} (Piko-)
n	10^{-9} (Nano-)
µ	10^{-6} (Mikro-)
m	10^{-3} (Milli-)
c	10^{-2} (Zenti-)
k	10^{3} (Kilo-)

1. Einleitung

1.1 *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) sensu stricto

Der dreigliedrige Hundebandwurm *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) sensu stricto ist ein nahezu weltweit verbreiteter intestinaler Parasit, dessen Larvenstadien im Zwischenwirt zu einer gefährlichen Parasitose führen können. Besondere Aufmerksamkeit genießt der Parasit auch deswegen, weil der Mensch ebenfalls als Zwischenwirt (Fehlwirt) infiziert werden kann. Diese Zoonose, die als Cystische Echinococcose bezeichnet wird, kann, je nach Lage der Cysten, unbehandelt zum Tode führen oder zumindest die Lebensqualität stark einschränken. In den letzten Jahren rückte daher besonders die Epidemiologie des Parasiten in den Fokus der Forschung, wozu nun auch die hier vorliegende Arbeit zählt.

1.1.1 Historischer Exkurs

Schon in der Antike waren Cysten von *Echinococcus* bekannt und gefürchtet. So diagnostizierte bereits Hippokrates (etwa 370 v. Chr.) u.a. beim Menschen eine „Leber gefüllt mit Wasser“ und dass diese Krankheit tödlich sei, besonders, wenn das Wasser in den Körper austreten würde, und auch Aristoteles (384 - 322 v. Chr.) beschrieb eine Penetration der Lunge und/oder Leber durch „runde Würmer“ (Abuladze, 1964). Später benannte Galenos von Pergamon (etwa 129 - 201 n. Chr.) diese Strukturen als Hydatiden, die man hin und wieder bei geschlachteten Tieren auffinden konnte (ebd.). Die Naturforscher dieser Zeit erklärten sich diese Cysten als Ansammlung von verschiedenen Körperflüssigkeiten, als bestimmte Drüsen oder als blind endende und veränderte Blutgefäße (ebd.). Der parasitäre Ursprung wurde erst sehr viel später erkannt. Petrus Simon Pallas (1741 - 1811) war der erste, der den parasitischen Charakter der Cysten erkannte, und 1786 beschrieb August Batsch (1761 - 1802), dass die Cysten in geschlachteten Tieren und die Würmer, die man im Darm von Hunden findet, zwei verschiedene Stadien desselben Cestoden darstellen könnten und er bezeichnete diesen Parasiten als *Hydatigena granulosa* (Abuladze, 1964; Romig et al., 2015). Der Gattungsname *Echinococcus* wurde schließlich 1801 von Karl Asmund Rudolphi (1771 - 1832) eingeführt, der damit die Form der Protoscolices beschrieb (echin- = stachelig, von gr. ἐχῖνος: der Igel; cocc- = kugelig, von gr. κόκκος: der Fruchtkern), die sich in der Cystenflüssigkeit

befinden (Romig et al., 2015). Der Lebenszyklus wurde letztendlich 1853, fast zeitgleich, durch Verfütterungsexperimente von Cystenmaterial an Hunde, ausgeführt von Carl von Siebold (1804 - 1885) und Friedrich Küchenmeister (1821 - 1890), offengelegt und beschrieben (Abuladze, 1964; Romig et al., 2015).

1.1.2 Systematik

1.1.2.1 Systematische Stellung der Gattung *Echinococcus*

Vertreter der Gattung *Echinococcus* Rudolphi, 1801 ordnen sich taxonomisch gesehen in die Familie der Taeniidae ein, die zur Ordnung der Cyclophyllidea, und damit zu den echten Bandwürmern, den Eucestoda, gehört (Tab. 1.1).

Tabelle 1.1:
Systematische Stellung der Gattung *Echinococcus*
(nach: Lucius & Loos-Frank, (2008)).

Phylum (Stamm)	Platyhelminthes (Plattwürmer)
Classis (Klasse)	Cestoda (Bandwürmer)
Subclassis (Unterklasse)	Eucestoda
Ordo (Ordnung)	Cyclophyllidea
Familia (Familie)	Taeniidae
Genus (Gattung)	*Echinococcus*

Klassischerweise bildeten *Taenia* Linnaeus, 1758 und *Echinococcus* Rudolphi, 1801 die einzigen Gattungen der Familie Taeniidae, doch seit kurzem beinhaltet sie zusätzlich die Gattungen *Hydatigera* Lamarck, 1816, die aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse und einer unterschiedlichen Wirtspräferenz wiedererweckt wurde, und die neue Gattung V*ersteria* Nakao et al., 2013, deren Vertreter nicht nur genetisch stark von Vertretern der Gattung *Taenia* abweichen, sondern auch große morphologische Unterschiede zu ebendiesen aufweist (Nakao et al., 2013a). So ist *Versteria mustelae* Gmelin, 1790 (ehemals *Taenia mustelae*) beispielsweise durch Anpassung an seine typischen Wirte, Angehörige der Marderartigen (Mustelidae), sehr viel kleiner und kürzer als typische Vertreter der Gattung *Taenia* und auch der Scolex, mit seinen Saugnäpfen und dem Hakenkranz, ähnelt eher dem adulter *Echinococcus*-Bandwürmer, deren nahe Verwandtschaft auch durch die Position von *Versteria* als Schwestertaxon zu *Echinococcus* deutlich wird (Abb. 1.1) (Nakao et al. 2013a).

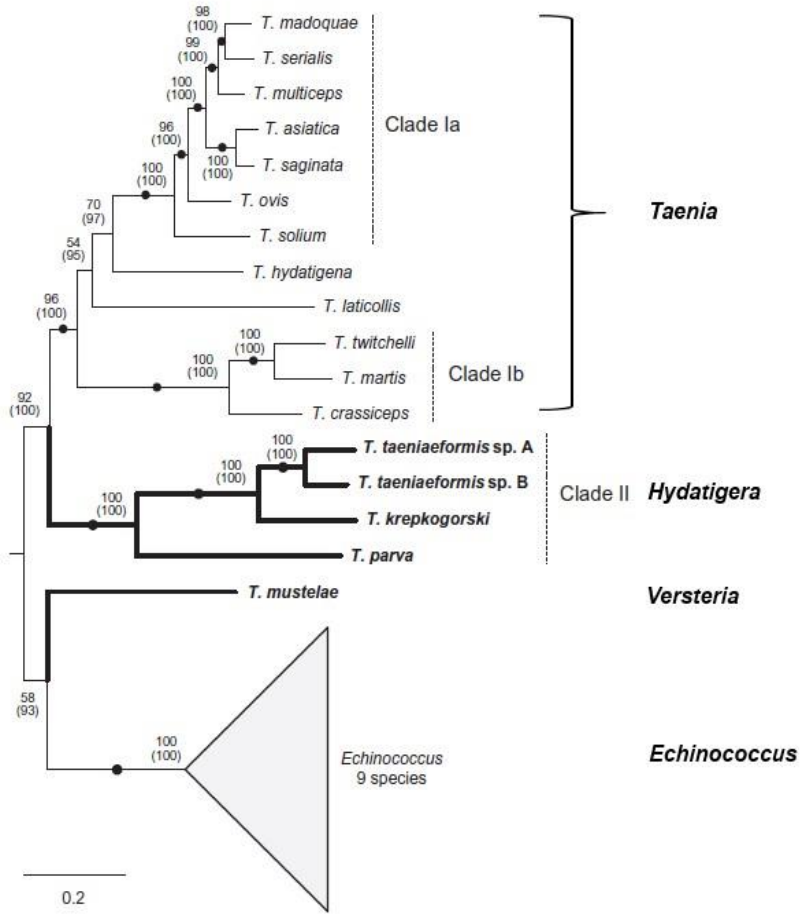


Abbildung 1.1:
Stammbaum von Vertretern der Familie der Taeniidae, basierend auf Sequenzen des gesamten mitochondrialen Genoms. Dicke Linien heben die neuen Gattungen *Hydatigera* und *Versteria* hervor (aus: Nakao et al., (2013a), erweitert um die Gattungsnamen, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages).

Diese neuen Erkenntnisse lösen auch das Problem der Paraphylie, das die Gattung *Taenia* lange Zeit betraf. Es wird nun deutlich, dass alle bisher bekannten Arten eine monophyletische Stellung im Stammbaum haben, auch wenn die genaue kladistische Einteilung der Gruppen Ia und Ib (Abb. 1.1: Clade Ia und Ib) von *Taenia* noch nicht gänzlich geklärt ist (Nakao et al., 2013a). Die Monophylie von *Taenia* und die eher basale Stellung der Gattung *Echinococcus* und der Art *Versteria mustelae* (damals natürlich noch *Taenia mustelae*) wurden allerdings bereits im Jahr 2000 durch morphologisch-statistische Untersuchungen vermutet (Hoberg et al., 2000).
Dass alle Spezies der Gattung *Echinococcus* ebenfalls einen monophyletischen Ursprung besitzen, wurde durch vor einigen Jahren publizierte Studien, die auf mitochondrialen und nukleären Daten beruhen, gezeigt (Lavikainen et al., 2008; Knapp et al., 2011).

1.1.2.2 Systematik innerhalb der Gattung

Die Erforschung der taxonomischen Verhältnisse innerhalb der Gattung *Echinococcus* ist bereits seit längerem Gegenstand biologischer Forschung. So wurden beispielsweise bis zum Ende des 19. Jahrhunderts, aufgrund morphologischer Beobachtungen und/oder dem Auffinden von Parasitenstadien in unterschiedlichen Wirtstieren, mindestens 85 verschiedene Spezies beschrieben und veröffentlicht (Abuladze, 1964; Romig et al., 2015). Den ersten Versuch, Ordnung in dieses Chaos an Speziesbeschreibungen zu bringen, unternahmen Rausch & Nelson, (1963), die einige bis dahin beschriebene Spezies, wie z.B. *E. intermedius* Lopez-Neyra & Soler Planas 1943, *E. longimanubrius* Cameron 1926 und *E. lycaontis* Ortlepp 1934, als Synonyme zu *E. granulosus* Batsch 1796 einstuften. Außerdem wurde der Speziesstatus von *E. multilocularis* Leuckart 1863 und *E. oligarthra* Diesing 1863 aufgrund ausreichend großer Unterschiede beibehalten und der Status von *E. felidis* Ortlepp 1937 und *E. patagonicus* Szidat 1960, einer Spezies, die heute nicht mehr anerkannt ist, aufgrund der damaligen Datenlage als sehr unsicher bewertet (Rausch & Nelson, 1963; Romig et al., 2015). Dies tat der weiteren Erforschung und Beschreibung aber keinen Abbruch. So wurden in den folgenden Jahrzehnten immer wieder neue Arten beschrieben, darunter auch die heute als valid geltenden Arten *E. vogeli* Rausch und Bernstein, 1972 und *E. shiquicus* Xiao et al., 2005, oder, aufgrund neuer Daten, wie im Falle von *E. felidis*, alte Arten wiederbelebt (Xiao et al., 2005; Hüttner et al., 2008).

Ein weiterer großer Schritt wurde von Bowles et al., (1992) und Bowles & McManus, (1993) unternommen, die anhand partieller Sequenzen des mitochondrialen cox1- und nad1-Gens sieben Genotypen (G1 bis G7) von *E. granulosus*, zwei Genotypen (M1 und M2) von *E. multilocularis* und jeweils einen Genotypen von *E. vogeli* (V) und *E. oligarthra* (O) neu definierten. Die Genotypen von *E. granulosus* wurden auch, nach ihrem Vorkommen im Wirt, als „strains“ bezeichnet, wobei G1 als „common sheep strain“, G2 als „Tasmanian sheep strain“, G3 als „buffalo strain“, G4 als „horse strain“, G5 als „cattle strain“, G6 als „camel strain“ und G7 als „pig strain“ bezeichnet wurden (Eckert & Deplazes, 2004). In den Jahren 1994 bis 2003 wurde diese Liste dann schließlich um die Genotypen G8 (cervid strain), G9, einem bisher nur einmal beschriebenen „strain“ aus einem menschlichen Patienten aus Polen, und G10 (Fennoscandian cervid strain) erweitert (Bowles et al., 1994; Scott et al., 1997; Lavikainen et al., 2003). 2008 wurde dann, wie bereits oben erwähnt, *E. felidis*

wiederentdeckt und genetisch beschrieben, der bis dahin als „lion strain“ geführt wurde und zusammen mit den Genotypen G1 bis G10 den Genotypen-Komplex *Echinococcus granulosus* sensu lato bildet, wobei er aber ohne Genotypennummer geführt wird (s. Tab. 1.2) (Hüttner et al., 2008).

Einige dieser Genotypen, oder auch eine Gruppe von Genotypen, werden mittlerweile als eigenständige Spezies geführt. Zum jetzigen Zeitpunkt werden die folgenden neun Spezies aufgrund genetischer, morphologischer und epidemiologischer Daten anerkannt (Tab. 1.2).

Tabelle 1.2:
Zusammenstellung der zum jetzigen Zeitpunkt als valid geltenden *Echinococcus*-Arten (nach: Romig et al., (2015)).

Spezies	Genotyp	
E. granulosus (Batsch, 1796) sensu stricto	G1 - G3	*E. granulosus* sensu lato
E. equinus (Williams & Sweatman, 1963)	G4	
E. ortleppi Lopez-Neyra & Soler Planas, 1943	G5	
E. canadensis (Webster & Cameron, 1961)	G6 - G10	
E. felidis Ortlepp, 1937	-	
E. multilocularis (Leuckart, 1863)		
E. shiquicus Xiao et al., 2005		
E. oligarthra (Diesing, 1863)		
E. vogeli Rausch & Bernstein, 1972		

Dies sind zum einen alle Arten, unter dem Komplex *E. granulosus* sensu lato zusammengefasst, die unilokuläre Cysten im Zwischenwirt bilden, wie u.a. humanpathogene Arten wie *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) oder *E. canadensis*. Zum anderen zählen dazu aber auch *E. multilocularis*, der Erreger der Alveolären Echinococcose beim Menschen, und die zu diesem sehr nah verwandte Art *E. shiquicus,* die bisher nur in einem Wildtierzyklus nachgewiesen wurde. Zuletzt sind noch die beiden neotropischen Arten *E. oligarthra* (oft fälschlicherweise bezeichnet als *E. oligarthrus)* und *E. vogeli*, die Erreger der eher seltenen Polycystischen Echinococcose, zu erwähnen.

Anzumerken ist hier, dass sich die Definition einer Art bei *Echinococcus* etwas schwierig gestaltet, da man bisher nicht sicher ist, ob sich klassische Artkonzepte, wie beispielsweise das nach Ernst Mayr, überhaupt auf einen sich wahrscheinlich hauptsächlich durch Selfing und asexueller Vermehrung fortpflanzenden parasitischen Wurm anwenden lassen (Thompson et al., 1995). Früher wurden hauptsächlich morphologische Merkmale, wie z.B. eine variable Anzahl oder Form von Scolexhaken, eine verschiedene Anzahl an Proglottiden oder eine abweichende Anzahl, Ausprägung oder Position von inneren und/oder äußeren Strukturen, in

Kombination mit epidemiologischen Daten, wie z.B. Wirtspräferenz und geografischer Verbreitung zur Definition einer *Echinococcus*-Art verwendet. Allerdings wurde mittlerweile festgestellt, dass morphologische Merkmale, besonders die Länge und Anzahl der Scolexhaken, nur bedingt geeignet sind, eine Art innerhalb von *Echinococcus* zu definieren, da diese vielleicht auch vom internen Wirtsmilieu abhängen können und sich daher auch von Wirt zu Wirt unterscheiden können (Hobbs et al., 1990).

Die Verwandtschaftsverhältnisse aller validen Arten wurden in den letzten Jahren intensiv auf mitochondrialer oder nukleärer Ebene untersucht. Abbildung 1.2 stellt einen solchen Stammbaum dar. Auch wenn die Topologie der einzelnen publizierten Stammbäume im Einzelnen etwas voneinander abweichen können, gehen die meisten doch mit den folgenden drei Aussagen konform: (1) Schwestertaxa sind jeweils paarweise *E. granulosus* s.s. und *E. felidis*, *E. canadensis* und *E. ortleppi* und *E. multilocularis* und *E. shiquicus*, (2) die neotropischen Arten *E. vogeli* und *E. oligarthra* sind eher als basale Arten einzuordnen und (3) *Echinococcus* ist ein monophyletisches Taxon (Hüttner et al., 2008; Lavikainen et al., 2008; Saarma et al., 2009; Nakao et al., 2013b). Bei Stammbäumen, die aus nukleären Genen berechnet worden sind, kann sich die Topologie aber leicht unterscheiden. Beispielsweise publizierten Saarma et al., (2009) einen Stammbaum, der auf fünf nukleären Markern

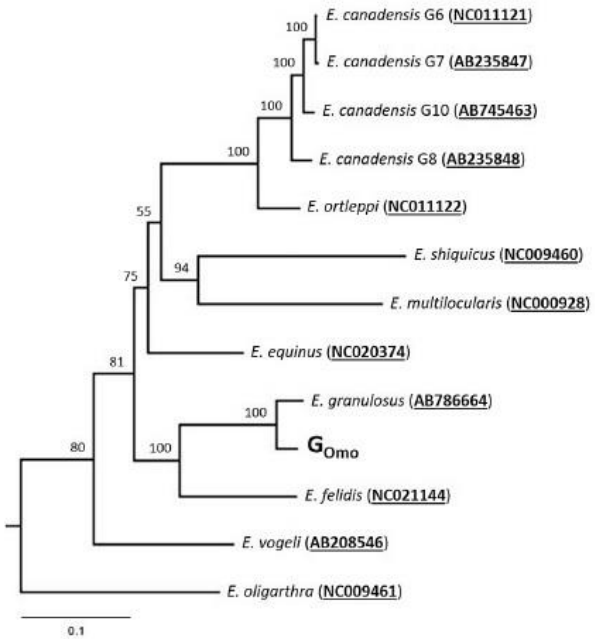


Abbildung 1.2:
Mitochondrialer Stammbaum aller bekannten Arten und Genotypen der Gattung *Echinococcus* (aus: Wassermann et al., (2016), mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages).

basierte. Die einzelnen Gruppierungen innerhalb der Schwestertaxone waren weitgehend identisch, aber deren Lage wich teilweise stark von der mitochondrialen Topologie ab. Die stärkste Abweichung war die basale Stellung von *E. multilocularis* als Schwestertaxon zu allen anderen Arten. Aufgrund dessen wird von manchen Arbeitsgruppen diskutiert, ob das nur maternal vererbte mitochondriale Genom für phylogenetische Studien aussagekräftig genug ist, oder ob vielleicht eher das nukleäre Genom verwendet werden sollte (Saarma et al., 2009). Allerdings zeigten Knapp et al., (2011) auch auf, dass sich bei einem aus Exons der nukleären Gene rpb2 (RNA Polymerase, zweite Untereinheit), pepck (Phosphoenolpyruvat-Carboxylase) und pold (DNA Polymerase Delta) berechneten Stammbaum die mitochondriale Topologie wiederfinden lässt, aber dass bei Betrachtung der gesamten Gene mit Introns und Exons die Topologie wiederum auch von den von Saarma et al., (2009) publizierten Daten leicht abweicht, weil dann die neotropischen Arten zu allen anderen in einem Schwesterverhältnis liegen. Somit ist diese Grundsatzfrage bis heute noch nicht zufriedenstellend geklärt.

Besonders heftig wird in den letzten Jahren die Stellung der *E. canadensis*-Genotypen diskutiert. Unumstritten ist die Tatsache, dass G6 und G7 sehr nah miteinander verwandt sind und dass diese beiden wiederrum in naher Verwandtschaft zu G10 stehen, während G8 eher weiter von diesem Cluster entfernt ist. Dieser Umstand ist auch in der Topologie des Stammbaums in Abbildung 1.2 zu erkennen. Des Weiteren werden die Genotypen G6 und G7 in der Regel nur in domestischen Lebenszyklen (Lebenszyklen, die zwischen domestizierten Tieren ausgeprägt sind) zwischen Hund und Kamel oder Schwein beobachtet und G8 und G10 wurden bisher ausschließlich in silvatischen Zyklen zwischen Wölfen und Hirschartigen gefunden. Da aber auch eine unterschiedliche geografische Verbreitung einzelner Genotypen und morphologische Unterschiede beobachtet wurden, sind einige Autoren der Meinung, dass die einzelnen Genotypen in eigenständige Arten aufgespalten werden sollten. So schlagen beispielsweise Lymbery et al., (2015) vor, G10 als *E. canadensis* beizubehalten, G8 in *E. borealis* und G6/7 in *E. intermedius* umzubenennen. Nakao et al., (2013b) dagegen sind der Meinung, dass man, wenn überhaupt, G6/7 und G10 als eine gesonderte Spezies neben G8 ansehen könnte, plädieren aber dafür, dass man alle Genotypen als Mitglieder von *E. canadensis* beibehalten sollte, da die Datenlage allgemein noch zu

ungewiss sei und sich die einzelnen Genotypen gerade erst in der Entwicklung zu eigenständigen Arten befinden könnten (Nakao et al., 2013b).
Die Systematik innerhalb der Gattung *Echinococcus* ist weiterhin ein stark diskutiertes Thema und weit davon entfernt, vollständig aufgeklärt zu sein. Dies zeigt auch der erst kürzliche Fund eines bis dahin völlig unbekannten, wahrscheinlich humanpathogenen Genotyps der Gattung *Echinococcus* in Äthiopien, der bislang als G_{Omo} bezeichnet wird. Dieser steht verwandtschaftlich betrachtet zwar am nächsten zu *E. granulosus* s.s. und *E. felidis* (s. Abb. 1.2), aber die genetischen Unterschiede zwischen diesen sind genau betrachtet sogar etwas höher, als die Unterschiede zwischen den verschiedenen *E. canadensis*-Genotypen (Wassermann et al., 2016).

1.1.3 Biologie von *Echinococcus*

Adulte Bandwürmer der Gattung *Echinococcus* haben eine Länge von 2 bis 7 mm und deren Strobila umfasst maximal sieben Proglottiden (Abb. 1.3: linke Seite) (Thompson & Lymbery, 1995; Craig et al., 2003). Damit sind sie bedeutend kleiner und kürzer als die meisten anderen Bandwürmer. Wie bei fast allen bekannten Taeniiden besitzt der Scolex ein Rostellum, vier Saugnäpfe und einen doppelten Hakenkranz aus großen und etwas kleineren, alternierend gesetzten Haken (Abb. 1.3: rechte Seite). Die Anzahl, Länge und Form der Haken dient als wichtiges morphologisches Identifizierungssmerkmal für die Taeniiden im Allgemeinen (Lucius & Loos-Frank, 2008), aber nicht zwingend für *Echinococcus* (s. Kap. 1.1.2.2).
Die Proglottiden sind, wie bei allen Bandwürmern, jeweils zwittrig mit Geschlechts-



Abbildung 1.3:
links: Adulter *E. granulosus* (gefärbt)
(aus dem Fundus des Fachgebiets Parasitologie der Universität Hohenheim).
rechts: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Scolex von *E. multilocularis*
(aus: Romig et al., (2002), mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Hanns Seitz).

organen ausgestattet, wobei es aber durchaus morphologische Unterschiede der einzelnen Strukturen zwischen den verschiedenen Spezies geben kann. So ist der Uterus in der hintersten, graviden Proglottis bei *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) eher sacculär geformt, während er bei *E. multilocularis* oft eine sphärische Form besitzt (Abuladze, 1964). Dieser Umstand führte früher zu einer Spaltung der Gattung in *Echinococcus* Rudolphi, 1801 und *Alveococcus* Abuladze, 1960, die besonders bei russischen Wissenschaftlern Verwendung fand (Abuladze, 1964). Diese Unterteilung ist aber schon lange nicht mehr aktuell (Rausch & Nelson, 1963).
In Tabelle 1.3 sind alle bisher bekannten *Echinococcus*-Arten mit häufigen Zwischen- und Endwirten aufgelistet. Larvenstadien von *E. granulosus* s.s. werden weltweit in den verschiedensten Zwischenwirten gefunden. Man findet *E. granulosus* s.s. zwar meistens in Zyklen zwischen domestizierten Tieren, wie Hund und Schaf, aber auch rein silvatische Zyklen sind bekannt, wie z.B. zwischen Känguru und Dingo in Australien (McManus & Thompson, 2003). In Rindern werden zwar sehr häufig Cysten von *E. granulosus* s.s. gefunden, allerdings sind sie oft steril, enthalten also keine Protoscolices, daher ist es fraglich ob Rinder zur Verbreitung des Parasiten und zur Aufrechterhaltung des Lebenszyklus überhaupt beitragen können (McManus & Thompson, 2003; Romig et al., 2017).

Tabelle 1.3:
Auflistung der Echinococcus-Arten mit häufigen End- und Zwischenwirten (nach: Lucius & Loos-Frank, (2008); Thompson & Lymbery, (1995); Xiao et al., (2005); Hüttner et al., (2009) und Romig et al., (2015)).

Spezies	typischer Zwischenwirt	typischer Endwirt	Wuchsform im Zwischenwirt	humanpathogen?
E. granulosus	Schaf, Ziege, Schwein, Kamel, (Rind)	Hund	cystisch	Ja
E. equinus	Pferdeartige	Hund	cystisch	(Nein)
E. ortleppi	Rind	Hund	cystisch	Ja
E. canadensis	Kamel, Schwein, Ziege, Cerviden	Hund, Wolf	cystisch	Ja
E. felidis	(Warzenschwein)	Löwe	cystisch	unbekannt
E. multilocularis	Nagetiere, v.a. Microtiden	Rotfuchs, Polarfuchs	alveolär	Ja
E. shiquicus	Pfeifhase (Pika)	Tibet-Fuchs	cystisch	unbekannt
E. vogeli	Nagetiere (Paka)	Waldhund	polycystisch	Ja
E. oligarthra	Nagetiere (Paka, Aguti)	südamerikanische Großkatzen	unicystisch	Ja

Von *E. felidis* und *E. shiquicus* ist bisher nicht bekannt, ob sie auch Menschen infizieren können. Dies liegt natürlich hauptsächlich darin begründet, dass diese Arten bislang nur in einem silvatischen Zyklus entdeckt wurden und der Mensch dort normalerweise kaum einen Kontaktpunkt besitzt, um sich infizieren zu können. Die meisten bisher untersuchten Isolate von *E. felidis* stammen aus Löwen. Über den Zwischenwirt dieser Art ist bisher nicht viel bekannt. Durch verschiedene

unabhängige Funde des Parasiten in Uganda und Namibia verdichten sich allerdings die Hinweise, dass das Warzenschwein der reguläre Zwischenwirt für diese Spezies sein könnte (Hüttner et al., 2008, 2009; Marion Wassermann & Ortwin Aschenborn, unveröffentlichte Daten).

E. equinus ist die bislang einzige *Echinococcus*-Art, von der angenommen wird, dass sie vielleicht überhaupt nicht, oder, wenn, dann nur sehr selten Menschen infizieren kann. Hier hat der Zyklus zwischen beiden domestizierten Tieren (Hund, Pferd) zwangsläufig eine starke Nähe zum Menschen zufolge, aber trotzdem wurde bisher noch nie eine humane Infektion mit dieser Art beschrieben. Daher gehen manche Autoren davon aus, dass *E. equinus* vielleicht schlichtweg nicht humanpathogen ist (Thompson & Lymbery, 1988). Zwei Fälle von infizierten Lemuren in Zoos in Großbritannien zeigen allerdings auf, dass man eine potentielle Infektionsmöglichkeit auch anderer Primaten, wie des Menschen, doch besser nicht gänzlich ausschließen sollte (Boufana et al., 2012; Denk et al., 2016). In Namibia wurde *E. equinus* außerdem in einem völlig silvatischen Zyklus zwischen Löwen und Schakalen und Zebras gefunden (Wassermann et al., 2015).

Der Lebenszyklus von Bandwürmern der Gattung *Echinococcus* besteht taeniiden-typisch in einem Räuber-Beute-Verhältnis zwischen Säugetieren, wobei typische Carnivoren wie Hundeartige oder auch Katzenartige als Endwirte, und deren Beutetiere als Zwischenwirte fungieren (Abb. 1.4). Die Wirtsspezifität wird dabei im Endwirt als weit höher als im Zwischenwirt beschrieben. So sind Angehörige der Caniden häufig als typische Endwirte bei verschiedenen Spezies in den Lebenszyklus eingebunden (*E. granulosus* s.s.: Haushund, *E. multilocularis*: Rotfuchs, *E. canadensis*: Wolf), während dann in der Regel eine Infektion von Katzenartigen sehr schlecht funktioniert oder überhaupt nicht zustande kommen kann. Demgegenüber findet bei Arten, die typischerweise Katzenartige als Endwirt rekrutiert haben (*E. felidis*: Löwe, *E. oligarthra*: Jaguar, Puma) eine Infektion von Hundeartigen kaum bis gar nicht statt (Thompson & Lymbery, 1995; Lucius & Loos-Frank, 2008). Worin diese recht hohe Wirtsspezifität im Endwirt begründet ist, ist bisher unbekannt. Vermutet werden physiologische Unterschiede im Wirt, wie z.B. eine unterschiedliche Form der Darmkrypten, oder auch Unterschiede im Darmmilieu, die z.B. durch eine unterschiedliche Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit begründet sein könnten (Thompson & Lymbery, 1995). Aber auch das Immunsystem scheint bei der Etablierung des adulten Wurms im Wirt eine große Rolle zu spielen.

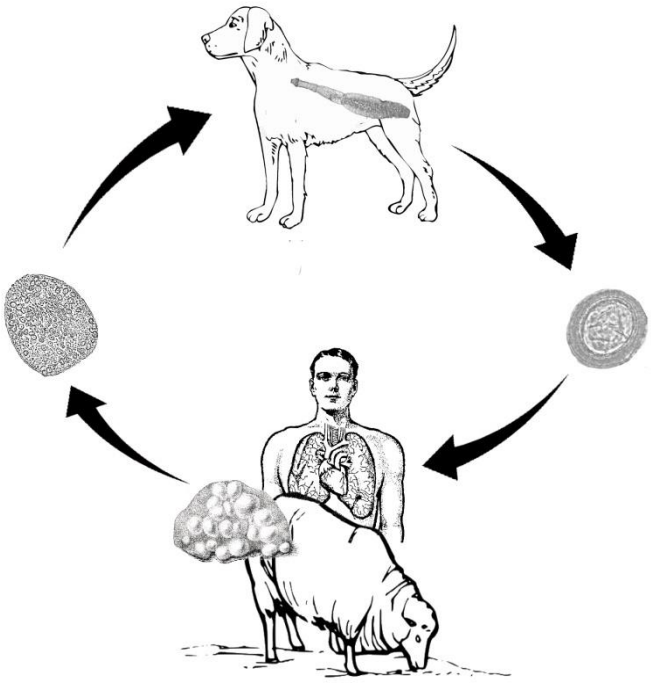


Abbildung 1.4:
Lebenszyklus von *Echinococcus granulosus* sensu stricto.

So konnten z.B. immunsupprimierte Wüstenrennmäuse (*Meriones unguiculatus*) mit adulten *E. multilocularis* infiziert werden und der Parasit produzierte sogar Eier, die allerdings nicht infektiös für Wüstenrennmäuse waren (Kamiya & Sato, 1990).

Die adulten Bandwürmer leben im Dünndarm des Endwirtes. Sie heften sich mit ihrem Scolex ans Darmepithel an und nehmen Nährstoffe direkt über ihre Körperoberfläche auf. *Echinococcus*-Würmer heften sich sehr tief in die Lieberkühnschen Krypten des Darmepithels an, im Gegensatz zu anderen Taeniiden, die sich in der Regel nur recht oberflächlich an die Darmmucosa anheften. Dies könnte aber auch nur einfach in der unterschiedlichen Größe der Adulti begründet sein, da sie aufgrund ihrer viel kleineren Körpergröße besser in die Krypten hineinpassen, als viel größere Würmer (Thompson & Lymbery, 1995).

Wie alle Bandwürmer sind auch die Vertreter des Genus *Echinococcus* hermaphroditisch mit Geschlechtsorganen ausgestattet. Die Proglottiden entspringen einer Proliferationszone direkt hinter dem Scolex und reifen linear zum Verlauf des Körpers in Richtung des Hinterendes des Bandwurms hin weiter. Die Anzahl der Proglottiden kann sich von Art zu Art unterscheiden. Bei *E. granulosus* s.s. finden sich typischerweise drei Proglottiden, wobei die erste, direkt nach der Proliferationszone hinter dem Scolex, noch nicht differenziert ist, die zweite bereits fertig ausdifferenzierte Geschlechtsorgane enthält und in der die Befruchtung der Eizellen stattfindet, und die letzte, die nur noch aus einem mit befruchteten Eiern gefülltem Uterus besteht.

Die letzte, gravide Proglottis ist hierbei größer als die vorhergegangenen (s. Abb. 1.3: links).

Eine Selbstbefruchtung ist prinzipiell möglich und wurde auch bereits in vivo beobachtet. Dabei wird der Cirrus in die direkt angrenzend gelegene Vagina eingeführt und die Spermien übertragen (Kumaratilake et al., 1986). Beobachtungen eines gehäuften aggregierten Auftretens von adulten Würmern legen aber nahe, dass auch eine gegenseitige Befruchtung stattfinden könnte (Lymbery et al., 1989). Eine erst kürzlich beobachtete gegenseitige Anlagerung zweier Adulti in Kultur scheint diese Hypothese zu unterstützen, auch wenn keine fertilen Eier gewonnen werden konnten (Mohammadzadeh et al., 2014). Zudem weisen molekulare Untersuchungen darauf hin, dass eine Kreuz-Fertilisation auch in der Natur stattfinden könnte (Haag et al., 2011). Bis heute ist aber nicht bekannt, welcher der präferierte Modus der Befruchtung bei *Echinococcus* in freier Natur ist. Es wird aber häufig postuliert, dass ein Selfing viel öfter stattfindet, als eine wechselseitige Befruchtung (Lymbery, 2017; Thompson, 2017).

Die befruchteten und gegenüber Umwelteinflüssen extrem resistenten Eier sind morphologisch nicht von denen anderer Taeniiden zu unterscheiden. Sie haben einen Durchmesser von 30 - 50 µm, und gelangen mit dem Kot in die Außenwelt. Sie sind bereits vollständig embryoniert und enthalten damit also bereits das voll entwickelte erste Larvenstadium: die Onkosphäre. Diese besitzt die bandwurmtypischen sechs Embryonalhaken, weshalb man dieses Stadium auch als Hexacanth-Larve bezeichnet (Abb. 1.5). Wie oft und wie lange gravide Proglottiden und damit auch Eier in freier Natur abgegeben werden, ist nicht gesichert, kann sich aber von Spezies zu Spezies im Labor unterscheiden. Beispielsweise wurde bei experimentell mit *E. granulosus* sensu lato infizierten Hunden festgestellt, dass es Pausen zwischen den Eiausscheidungen von sechs bis acht Wochen gab und, dass die Infektion für mindestens 64 Tage bestehen blieb, während bei *E. multilocularis* die Eiausscheidung allgemein schneller vonstattenging und die Infektion auch kürzer bestehen blieb (Thompson & Lymbery, 1995).

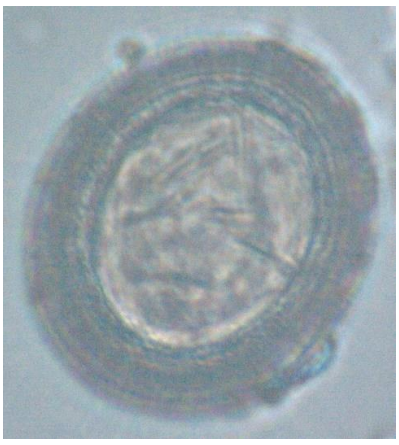


Abbildung 1.5:
Ei von *E. granulosus* s.s. in 1000-facher Vergrößerung. Erkennbar ist die innenliegende Onkosphäre mit den sechs Embryonalhaken.

Die Eier werden vom Zwischenwirt zusammen mit kontaminierter Nahrung oder Wasser aufgenommen und die Onkosphäre schlüpft im Magen oder im Dünndarm. Zur Auflösung der Embryophore sind proteolytische Enzyme wie z.B. Pepsin oder Pankreatin notwendig, die im Verdauungstrakt des Zwischenwirtes vorhanden sind. Tatsächlich wird aber kein spezifisches Enzym für den Schlupf benötigt (Thompson & Lymbery, 1995). Denn bei experimentell durch intrahepatisch injizierte Eier infizierten Tieren wurde beobachtet, dass z.B. auch die hydrolysierenden Enzyme der körpereigenen Immunzellen diese Funktion erfüllen können (Sakamoto et al., 1982). Ob eine Infektion im Zwischenwirt erfolgreich verlaufen kann oder nicht, hängt also nicht nur damit zusammen, ob der Schlupf an sich stattfinden kann, sondern auch, und wahrscheinlich vor allem, von Einflüssen, die direkt auf die Onkosphäre einwirken (Thompson, 2017).

Die Onkosphäre heftet sich mit ihren Haken an die Darmwand und durchbricht diese um mit dem Blutstrom in den Körper zu gelangen. Es wird vermutet, dass eine Kombination aus Körperbewegungen einerseits und sekretierten Enzymen andererseits diese Penetration ermöglichen (Thompson & Lymbery, 1995).

Die Onkosphäre erreicht mit dem Blutstrom die inneren Organe, in der Regel Leber oder Lunge, siedelt sich dort an und entwickelt sich weiter zum Metacestoden, der bei verschiedenen Spezies, wie z.B. bei *E. multilocularis* eine modifizierte Wuchsform haben kann, als sie nachfolgend als Grundform für die Cystische Echinococcose beschrieben ist. Die Onkosphäre durchlebt in dieser Phase eine grundlegende Veränderung der Körperstruktur und eine massive asexuelle Vermehrung findet statt. Innerhalb der ersten 14 Tage werden die Haken zurückgebildet, Muskeln werden abgebaut und wieder andere Zellen proliferieren heftig und es wird eine zentrale flüssigkeitsgefüllte Aushöhlung mit einer äußeren, sehr widerstandfähigen Laminarschicht (laminated layer) und einer inneren, proliferationsfähigen Keimschicht (germinal layer) ausgebildet (Thompson, 2017). Diese so gebildete Cyste wird im Laufe der Zeit von Immunzellen des Wirtes attackiert und schließlich von einer Schicht Bindegewebe umschlossen und abgekapselt, die im Englischen als „adventitial layer“ bezeichnet wird. Diese Reaktion variiert von Wirt zu Wirt. Verläuft die Immunreaktion zu heftig, kann der Parasit auch absterben (Thompson & Lymbery, 1995).

Durch Sprossung entwickeln sich aus der Keimschicht schließlich Brutkapseln, in denen die Cysticercen ausgebildet werden, die für den Endwirt infektiösen Stadien. Diese Larvenstadien werden bei *Echinococcus* als Protoscolices bezeichnet. Ein Protoscolex besitzt bereits den typischen Scolex des adulten Bandwurms, nur dass er nach innen eingestülpt (invaginiert) ist (Abb. 1.6). Die fertig entwickelten Protoscolices lösen sich schließlich von der Cystenwand und verbleiben im inneren der Cyste als sogenannter „Hydatidensand“.



Abbildung 1.6:
Protoscolex von *E. granulosus* s.s.. Der Scolex ist noch eingestülpt (aus Enz, 2015, bearbeitet).

Bei *E. granulosus* s.s. können sich meist bei größeren Cysten auch Tochtercysten im Inneren absprossen, in denen sich dann wiederrum die Protoscolices entwickeln. *E. multilocularis* bildet dagegen keine großkammerigen Cysten aus, sondern die Keimschicht durchwuchert geschwürartig das Wirtsgewebe und es werden viele kleine, dicht an dicht liegende Brutkammern gebildet, in der sich die Protoscolices in einer gallertartigen Substanz befinden (Lucius & Loos-Frank, 2008). Diese Wuchsform wird im Gegensatz zu der eben beschriebenen cystischen Wuchsform, als alveolär bezeichnet.

Eine eher seltenere Form der Echinococcose wird von den neotropischen Arten *E. vogeli* und *E. oligarthra* ausgelöst, die als Polycystische Echinococcose bezeichnet wird. Bei einer Infektion mit *E. vogeli* werden typischerweise viele mittelgroße Cysten ausgebildet, die die verschiedensten Organe befallen (Thompson & Lymbery, 1995). Eine Infektion mit *E. oligarthra* resultiert dagegen in mittelgroßen Einzelcysten oder auch mehreren Cysten. Bisher sind allerdings nur vier humane Fälle beschrieben worden, von denen zwei Patienten jeweils eine Cyste im Auge, einer eine Cyste im Herzen, und der letzte zahlreiche Cysten in der Leber aufwies (D’Alessandro & Rausch, 2008; do Carmo Pereira Soares et al., 2013).



Abbildung 1.7:
Evaginierter Protoscolex von *E. granulosus* s.s.
(aus: Enz, 2015, bearbeitet).

Werden die Cysten schließlich vom Endwirt aufgenommen, werden die Protoscolices im Magen frei, werden in den Darm verdriftet, stülpen ihren Scolex aus und heften sich

mit den Haken an die Darmwand an. Ein evaginierter Protoscolex besitzt bereits das typische Aussehen des adulten Bandwurmes, nur dass sich die Proglottiden und dann natürlich auch die Eier noch ausbilden müssen (Abb. 1.7). Damit ist der Lebenszyklus des Parasiten abgeschlossen.

1.1.4 Wirtsspektrum von *E. granulosus* sensu stricto

Wie bereits erwähnt wurde, hat *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) einen Lebenszyklus, der in einem Räuber-Beute-Verhältnis zwischen End- und Zwischenwirt etabliert ist. Der Lebenszyklus besteht in der Regel zwischen domestizierten Tieren, wobei der Hund als Endwirt und Nutztiere als Zwischenwirte dienen. Das Schaf gilt als wichtigster Zwischenwirt für den Parasiten. Die Prävalenz- und Fertilitätsraten sind beim Schaf in der Regel sehr hoch, was zeigt, dass der Parasit besonders gut an diesen Wirt angepasst ist (Romig et al., 2017). Zahlreiche Cysten von Ziegen, Rindern, Schweinen, Kamelen und Menschen wurden allein im Zuge dieser Arbeit untersucht, was zeigt, dass *E. granulosus* s.s. eine Vielzahl weiterer potentieller Zwischenwirte infizieren kann und dass der Parasit nicht sehr spezifisch auf Zwischenwirtsebene zu sein scheint. Allerdings gibt es Unterschiede in den Fertilitätsraten und/oder Prävalenzen. Ziegen schienen in verschiedenen Studien weniger häufig infiziert zu sein als andere Tiere, und die Fertilitätsraten in Rindern werden häufig als sehr gering beschrieben, so dass bei diesen Wirten nicht ganz sicher ist, in wie weit sie für die Aufrechterhaltung des Lebenszyklus des Parasiten eine Rolle spielen (ebd.). Menschen können zwar als Zwischenwirte infiziert werden, und die Cysten sind auch oft fertil, aber da er durch seine Bestattungsriten nicht mehr von Raubtieren gefressen wird, ist der Mensch eine Sackgasse für den Parasiten und der Zyklus kann nicht abgeschlossen werden.

In der Regel werden domestizierte Tiere für den Lebenszyklus rekrutiert, aber es gibt in manchen Regionen der Welt Hinweise, dass es den Parasiten auch in silvatischen Zyklen geben könnte. Australien ist bisher das einzige Land, in dem ein ganz eigenständiger silvatischer Zyklus zwischen z.B. Dingo und Wallaby nachgewiesen wurde, während bei Funden in Europa und Afrika in Wildtieren oft nicht ganz sicher ist, ob es sich hier nicht nur um eine Verschleppung aus dem domestischen Zyklus handelt (Romig et al., 2017). So wurden z.B. in Europa infizierte Wölfe und Wildschweine gefunden, was nahe legt, dass auch hier vielleicht ein ganz

eigenständiger silvatischer Lebenszyklus existieren könnte, aber in wie weit dieser Zyklus tatsächlich eine Rolle für die Aufrechterhaltung des Lebenszyklus des Parasiten spielt ist nicht geklärt (ebd.). In Afrika wurde der Parasit in einer vergleichsweise geringen Prävalenz u.a. im Gnu, Warzenschwein und im Kot von Löwen, Leoparden und Hyänen gefunden, wo er sympatrisch mit anderen *Echinococcus*-Arten vorkommt (Hüttner et al., 2009; Kagendo et al., 2014). Aber auch hier ist nicht geklärt in wie weit der Zyklus eigenständig silvatisch persistiert (Romig et al., 2017).

1.1.4.1 Domestizierung und Verbreitung des Hausschafs in Bezug zu *E. granulosus* sensu stricto

Das Hausschaf (*Ovis gmelini aries*) gilt als der wichtigste Zwischenwirt von *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.). Untermauert wird dies durch vergleichsweise hohe Prävalenz- und Fertilitätsraten im Schaf (Deplazes et al., 2017; Romig et al., 2017). In Südkenia z.B. wurden in 16,5 % der untersuchten Schafe Cysten von *E. granulosus* sensu lato gefunden, wovon wiederrum 98,5 % als Cysten von *E. granulosus* s.s. identifiziert wurden (Addy et al., 2012). Die Fertilitätsraten im Schaf liegen je nach Studie zwischen 21 und 100 %, wobei Raten, die eher im höheren Bereich liegen, etwas häufiger auftreten (Romig et al., 2017). Dies zeigt, dass der Parasit gut an das Schaf als Zwischenwirt angepasst zu sein scheint (ebd.). In Rindern können die Prävalenzraten zwar auch sehr hoch sein, aber die Fertilitätsraten sind, wie bereits erwähnt wurde, oft nicht besonders hoch (ebd.).

Daher ist es ratsam, wenn man die Verbreitung von *E. granulosus* s.s. untersucht, sich mit der Geschichte und Ausbreitung des Hausschafes zu befassen.

Der Hund, als Endwirt im vorwiegend domestischen Lebenszyklus des Parasiten, wurde vom Menschen wahrscheinlich als erstes Tier überhaupt domestiziert und begleitet den Menschen damit schon eine sehr lange Zeit. Knochenfunde in der Ukraine, in Russland und Belgien in den letzten paar Jahren belegen, dass die Domestizierung des Wolfes vermutlich bereits vor etwa 30000 Jahren begann (Germonpré et al., 2009; Ovodov et al., 2011; Druzhkova et al., 2013). Die Domestizierung von Wildschafen, wahrscheinlich des asiatischen Mufflons (*Ovis orientalis*), als Nutztiere begann dagegen wahrscheinlich erst vor etwa 11000 bis 12000 Jahren, vermutlich im Gebiet des sogenannten „Fruchtbaren Halbmonds“ (Fertile Crescent)

im Nahen Osten (Groeneveld et al., 2010; Rannamäe et al., 2016). Zu etwa derselben Zeit fing der Mensch wahrscheinlich auch an Ziegen, Rinder und Schweine als Nutztiere zu halten (Groeneveld et al., 2010; Decker et al., 2014).

Der Parasit dagegen ist wahrscheinlich bereits sehr viel älter. Eine Untersuchung mit der Molekularen-Uhr-Technik, die mit Sequenzen von 26 verschiedenen Arten der Taeniidae durchgeführt wurde, belegt, dass die Art *E. granulosus* s.s. wahrscheinlich bereits seit ca. 1,5 Millionen Jahren existiert (Knapp et al., 2011). D.h. vor der Domestizierung des Schafes war der Parasit sehr wahrscheinlich in einen rein silvatischen Lebenszyklus zwischen z.B. Wölfen und Wildschafen eingebunden. Erst danach erschien der Parasit in einem domestischen Lebenszyklus. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Tatsache, dass die Domestizierung von Wildschafen im Nahen Osten stattfand (s.o.), und dass dort auch die höchste genetische Diversität des Parasiten gefunden wurde (Yanagida et al., 2012).

Vom Nahen Osten aus wurde das Schaf schließlich, zusammen mit Wanderungen des Menschen, in der restlichen Welt eingeführt, aber wie und wann genau sich das vollzog ist heute durch die fortschreitende Durchmischung verschiedener Schafsrassen oft sehr schwierig nachzuweisen.

Man klassifiziert Hausschafe heute in zwei grundlegende Gruppen, die als Dünnschwanzschafe (thin-tailed sheep) und Fettschwanzschafe (fat-tailed sheep) bezeichnet werden. Studien belegen, dass es sehr wahrscheinlich die Dünnschwanzschafe waren, die zuerst gezüchtet wurden und die sich vom Nahen Osten aus nach Europa, Asien und Nordafrika ausbreiteten (Gifford-Gonzalez & Hanotte, 2011). Dies kann man beispielsweise, zusätzlich zu genetischen Nachweisen, auch daran festmachen, dass es hier auch heute oft noch Rassen gibt, bei denen auch die Weibchen Hörner tragen, was als ursprüngliches Merkmal gilt (Chessa et al., 2009). In den Norden und Westen Afrikas kamen die Schafe vor ca. 7500 Jahren vermutlich über das Gebiet des heutigen Suezkanals und das Mittelmeer (Gifford-Gonzalez & Hanotte, 2011; Muigai & Hanotte 2013). Erst später (vor etwa 4500 bis 3500 Jahren) wurden dann die Fettschwanzschafe gezüchtet, die dann, wahrscheinlich über das Horn von Afrika, in Ost- und Südafrika verbreitet wurden (ebd.). Heute gibt es allerdings auch im Nahen Osten fast nur noch Fettschwanzschafe (ebd.).

Für Europa konnte außerdem in einer groß angelegten Studie, in der in der Schafs-DNA integrierte Retrovirus-DNA verschiedener Rassen verglichen wurde, gezeigt werden, dass die Schafe, die für Fleisch und Milch gezüchtet wurden, vermutlich

früher mit dem Menschen nach Europa einwanderten, als die Rassen, die für die Produktion von Wolle Verwendung fanden (Chessa et al., 2009). Später kam es dann aber auch dort wiederum zu Durchmischungen mit Schafen aus asiatischen oder afrikanischen Züchtungen, woraus beispielsweise das meist vierhörnige Jakobschaf resultierte (ebd.).

Nach Australien und die Neue Welt kamen die Hausschafe dann schließlich erst vor ca. 200 Jahren (im Falle von Australien) oder ca. 500 Jahren (im Falle von Südamerika) mit den ersten europäischen Siedlern, die diese Ländereien in Besitz nahmen (Alvarez Rojas 2016, 2017).

1.1.5 Verbreitung

Die in Abbildung 1.8 dargestellte Karte stellt die Verbreitung von *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) anhand gesicherter genetischer Nachweise auf Länderebene dar.

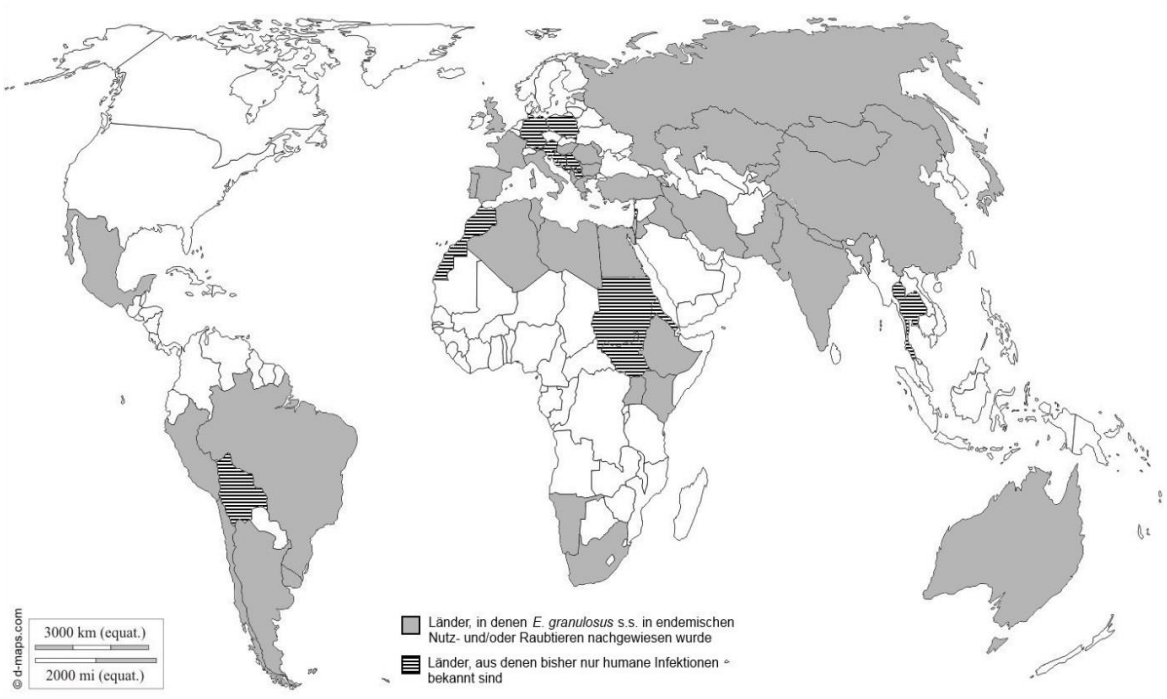


Abbildung 1.8:
Weltweite Verbreitung von *E. granulosus* s.s. auf der Ebene von Landesgrenzen (nach: Cardona & Carmena, (2013), erweitert durch Daten aus: Alvarez Rojas et al., (2014); Amer et al., (2015); Aschenborn (unpubl.); Boufana et al., (2015); Carmena & Cardona, (2013); Cucher et al., (2016); Dybicz et al., (2015); Hüttner et al., (2009); Laurimaa et al., (2015); Umhang et al., (2014); Xhaxhiu et al., (2011); Yanagida et al., (2012) und Daten der vorliegenden Arbeit, Originalkarte von www.d-maps.com, bearbeitet, für die genaue URL, siehe Abbildungsverzeichnis).

Die Cystische Echinococcose (CE) gilt als eine weltweit verbreitete Zoonose. Ausgelöst wird sie, wie bereits erwähnt wurde, von Larvenstadien verschiedener *Echinococcus*-Arten, wobei die meisten Fälle *Echinococcus granulosus* s.s. zugeschrieben werden (Alvarez Rojas et al., 2014). Wie auf der Karte ersichtlich ist, wurde der Parasit in sehr vielen Ländern Eurasiens, Südamerikas und Afrikas und auch in Australien genetisch nachgewiesen und stellt dort eine potentielle Bedrohung für den Menschen dar. Während von einem Großteil der Länder bekannt ist, dass der Parasit in der endemischen (Nutztier-)Fauna vorkommt, sind aus einigen wenigen Ländern, wie z.B. Deutschland, Österreich, Thailand oder Bolivien, bisher nur humane Fälle publiziert worden. Da dort der definitive genotypisierte Nachweis in endemischen Nutz- und/oder Raubtieren bisher nicht erbracht wurde, darf nur vermutet werden, dass *E. granulosus* s.s. dort vielleicht auch beheimatet sein könnte.
Dass ein Land in Abbildung 1.8 weiß erscheint, kann natürlich verschiedene Ursachen haben, und muss nicht zwingend bedeuten, dass der Parasit dort nicht vorkommt. So ist beispielsweise im Falle der USA, Irland oder der Schweiz zwar bekannt oder es wird vermutet, dass es humane oder auch tierische Fälle von CE gibt, aber der genetische Nachweis der dafür verantwortlichen Spezies ist bislang nicht erbracht und publiziert worden. Von Neuseeland beispielsweise ist bekannt, dass die Echinococcose in Mensch und Tier existiert, allerdings wurden schon einige Zeit keine genetischen Studien mehr veröffentlicht. Canada und die skandinavischen Länder gelten als Endemiegebiet von *E. canadensis* und *E. granulosus* s.s. wurde bislang nicht gefunden oder nicht genotypisiert, derweil beispielsweise von Armenien, Kenia und Russland bekannt ist, dass beide Spezies dort sympatrisch vorkommen (diese Arbeit, Konyaev et al., 2013). Von einigen Ländern Afrikas, Lateinamerikas, Südostasiens und des Nahen Ostens sind ebenfalls keine Daten zu finden. Von Afghanistan, Tadschikistan, Usbekistan und Turkmenistan ist aber zumindest bekannt, dass es Fälle von humaner Echinococcose gibt, auch wenn die Spezies des Zoonoseerregers bisher noch unbekannt ist (Zhang et al., 2015). Im Sudan und in Mauretanien dagegen wurden schon einige Studien durchgeführt, allerdings konnte dort bislang nur *E. canadensis* nachgewiesen werden auch wenn in direkt angrenzenden Ländern (Tunesien, Äthiopien, Kenia) beide Spezies sympatrisch leben (Cardona & Carmena, 2013). Und schließlich bleibt noch als Spezialfall Island, wo der Parasit innerhalb von etwas mehr als 100 Jahren durch Kontrollmaßnahmen und Aufklärung der Bevölkerung vollständig ausgerottet wurde (Beard, 1973).

1.2 Cystische Echinococcose (*E. granulosus* s.s.)

Die Cystische Echinococcose (CE) ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die von den Larvenstadien der Arten des *Echinococcus granulosus* sensu lato-Komplexes ausgelöst wird. Die jährliche Inzidenz, also die Anzahl an Neuerkrankungen, variiert je nach Endemiegebiet zwischen weniger als 1 und 200 von 100000 Einwohnern (Brunetti et al., 2010). Für den größten Teil der Fälle einer humanen Infektion (88,44 %) zeichnet *E. granulosus* sensu stricto verantwortlich, während eine humane Erkrankung durch *E. canadensis* weit seltener auftritt (11,07 %) (Alvarez Rojas et al., 2014). Allerdings sollte beachtet werden, dass bei vielen veröffentlichten Daten, besonders bei älteren Publikationen, die verantwortliche Spezies nicht bekannt ist. Humane Infektionen mit anderen *Echinococcus*-Arten des Komplexes gehören eher zu den medizinischen Raritäten. Von einigen Arten des Komplexes ist sogar bislang nicht bekannt, ob sie potentiell humanpathogen sind oder nicht (s. Kap. 1.1.3).

Die Infektion erfolgt, wie bereits oben beschrieben, durch die orale Aufnahme von *Echinococcus*-Eiern aus mit diesen kontaminierter Nahrung oder Wasser, aus denen sich Cysten und Protoscolices entwickeln (ebd.).

Es existieren verschiedene Kategorien von Cysten, die von aktiven, also lebendigen Cysten, über transitionelle Cysten, bis hin zu inaktiven Cysten geht (Menezes da Silva, 2010; Kern et al., 2017). Aktive Cysten sind wachstumsfähig und haben mitunter einen regen Kontakt und Stoffwechsel mit dem umgebenden Gewebe (Brunetti et al., 2010).

Anhand dieser Einteilung und unter Berücksichtigung der Lokalität und Anzahl der Cysten und unter Berücksichtigung der Symptomatik des Patienten wird dann über die wahrscheinlich aussichtsreichste Behandlungsweise entschieden (ebd.). Die krankmachende Wirkung und damit auch die Symptomatik hängen von der Lokalisation, der Anzahl und der Größe der einzelnen Cysten ab. Durch große Cysten in der Leber kann es beispielsweise zu Störungen des Blut- oder Gallenflusses kommen, was zu einer Ascites führen kann (Lucius & Loos-Frank, 2008). Cysten in der Lunge können dagegen zu schwerer Atemnot führen (ebd.). Wenn die Cysten in anderen Körperregionen sitzen kann es selbstverständlich auch zu anderen Symptomen kommen, die für eine Störung des jeweils betroffenen Gewebes charakteristisch sind.

CE ist also eine mitunter sehr gefährliche Zoonose, die nicht nur Schäden am jeweils befallenen Menschen, sondern auch große ökonomische Schäden, z.B. durch

Verlust an Fleisch der befallenen Tiere verursachen kann. Der weltweite jährliche Schaden am Menschen wird mit 285000 DALYs (disability-adjusted life years) oder umgerechnet auf 194 Millionen US$ geschätzt (Brunetti et al., 2010). Der gesamtwirtschaftliche Schaden wird auf etwa 2,2 Milliarden US$ geschätzt, wenn man eine Schätzung über die Untererfassung der CE (Dunkelziffer) mit einbezieht (Budke et al., 2006).

Die Diagnostik der Krankheit beruht zunächst einmal auf bildgebenden Verfahren, wie z.B. Ultraschall für Cysten in Leber und anderen abdominalen Lokalisationen; Lungencysten können aufgrund der isolierenden Luftschicht nur dargestellt werden, wenn sie peripher im Gewebe liegen (Brunetti et al., 2010). Für Cysten in der Lunge, Knochen oder anderen Regionen können andere bildgebende Verfahren, wie Röntgen, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie angewendet werden (ebd.). Des Weiteren werden serologische Verfahren, wie ELISA oder Immunoblots, eingesetzt um eine Infektion zu diagnostizieren. Allerdings gilt ein serologisch positiver Befund, wie bei vielen anderen Infektionen auch, nicht allein als definitiver Nachweis der Infektion, und sollte durch andere Nachweisverfahren unterstützt werden (Brunetti et al., 2010; Siles-Lucas et al., 2017). Als eindeutigster Nachweis einer *Echinococcus*-Infektion gilt die mikroskopische Darstellung von Protoscolices im Cysteninhalt. Hier ist allerdings zu beachten, dass natürlich nur Larvenstadien vorhanden sein können, wenn die Cyste fertil und in einem aktiven Stadium ist. Außerdem sollte beachtet werden, dass die Punktion der Cyste mitunter sehr gefährlich sein kann, weil durch den Austritt von Cysteninhalt eine sekundäre Echinococcose und/oder eine starke Immunreaktion, bis hin zum Anaphylaktischen Schock, ausgelöst werden könnte (Brunetti et al., 2010). Auch eine spezifische PCR kann natürlich zur eindeutigen Diagnosestellung verwendet werden.

Die Behandlung wird, wie bereits oben erwähnt, stets individuell dem jeweiligen Patienten und der Art und Lage der Cysten angepasst. Zunächst einmal gibt es natürlich chirurgische Eingriffe, bei denen immer versucht wird die ganze Cyste vollständig zu entfernen. Die Cyste wird dabei entweder direkt entfernt oder sie wird vorher punktiert und der Cysteninhalt entleert. Wichtig hierbei ist wiederum, dass der Cysteninhalt nicht durch eine Ruptur in den Körper gelangt. Bei manchen Cysten kann eine perkutane Behandlung erfolgen. Ein sehr bekanntes perkutanes Verfahren ist PAIR (**P**uncture, **A**spiration, **I**njection, **R**e-aspiration). Hierbei wird die Cyste direkt durch die Haut mit einer Kanüle punktiert und der Cysteninhalt abgepumpt. Dann

wird durch die gleiche Kanüle eine protoscolicide Flüssigkeit (z.B. 20 % NaCl mit 95 % Ethanol) hineingepumpt und für ca. 10 - 15 min darin belassen. Dadurch werden eventuell noch vorhandene Protoscolices und vor allem die Germinalschicht abgetötet, so dass die Cyste danach nicht mehr in der Lage ist, neue Larvenstadien auszubilden. Schlussendlich wird die Flüssigkeit wieder abgesaugt und die Kanüle entfernt. Die Cystenhülle wird im Körper belassen und vernarbt schließlich (Brunetti et al., 2010). Bei tiefer liegenden Cysten z.B. können oft nur andere perkutane Methoden angewendet werden, wie z.B. das Legen eines Katheters mit angeschlossener Saugvorrichtung (ebd.).

Eine weitere Methode ist eine rein medikamentöse Behandlung. Hierbei werden oft über viele Jahre Antiparasitika, wie z.B. Albendazol, Praziquantel oder andere Benzimidazole, oft auch in Kombination, verabreicht und die Entwicklung der Cysten kontinuierlich beobachtet. Es kann hier zu einem Absterben der Cysten kommen und diese können dann, wenn sie nicht weiter stören, im Körper belassen werden. Auch vor und nach einer chirurgischen Resektion der Cyste oder Anwendung eines perkutanem Verfahren werden diese Medikamente meist verabreicht, um das Wachstum des Parasiten zu hemmen oder ein mögliches Wiederaufflammen der Infektion zu verhindern (Brunetti et al., 2010).

Die letzte Möglichkeit verfolgt einen klassischen Watch-and-Wait-Ansatz. Bei inaktiven Cysten, wenn sie ansonsten aufgrund ihrer Position unproblematisch für den Patienten sind, kann entschieden werden, dass zunächst einmal keine Behandlung erfolgt, aber der Zustand in regelmäßigen Intervallen kontrolliert wird (Brunetti et al., 2010; Kern et al., 2017). Solange sich an den inaktiven und wahrscheinlich abgestorbenen Cysten nichts verändert, und der Patient keine Beschwerden hat, können sie auch im Körper verbleiben, ohne dass sie Schaden anrichten.

1.3 Mikrodiversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto

1.3.1 Allgemeines

Untersuchungen zur intraspezifischen Diversität haben zum Ziel, Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen ein und derselben Spezies herauszuarbeiten und anhand dieser Ergebnisse weitere Erkenntnisse, wie beispielsweise über die Populationsentwicklung, die Auslotung und Definition von Artgrenzen oder die Ausbreitungswege der jeweiligen Spezies in der Vergangenheit, zu gewinnen. Dies kann selbstverständlich nur über Merkmale geschehen, die sich innerhalb einer Population und/oder zwischen den zu vergleichenden Populationen unterscheiden. Dies können prinzipiell auch morphologische Merkmale sein, aber der weitaus größte Teil der heute publizierten Studien bedient sich genetischer Daten, weil diese oft eindeutiger sind und meist auch weniger zeitaufwendige Arbeit nötig ist, um aussagekräftige Daten zu erhalten.

Im Falle von *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) werden in der Regel Sequenz- oder Mikrosatelliten-Daten verwendet, um neue Erkenntnisse zur Mikrodiversität der Spezies zu erhalten, wobei die Studien mit PCR und anschließender Sequenzierung deutlich überwiegen. Diese erfolgen anhand von Amplifikation und Sequenzierung mitochondrialer oder nukleärer Gene, oder deren Fragmente, und anschließender Auswertung der Daten anhand statistischer Methoden, wie z.B. der Berechnung von Stammbäumen, Haplotypennetzwerken und/oder Diversitäts-, Neutralitäts- und/oder Fixationsindices. Der Großteil der veröffentlichten Daten zu *E. granulosus* s.s. wurden anhand Sequenzen des mitochondrialen cox1-Gens (erste Untereinheit der Cytochrom-c-Oxidase, auch CO1 genannt) erstellt und daher wurde dieses Gen auch für diese Arbeit verwendet, um einen möglichst gute Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

1.3.2 Bisherige Erkenntnisse zur Mikrodiversität von *E. granulosus* sensu stricto

Eine der ersten systematischen Studien zur genetischen Diversität von *Echinococcus* wurden 1992 und 1993 von der australischen Arbeitsgruppe um Josephine Bowles und Donald McManus veröffentlicht. Hierin wurden 56 Isolate weltweiten Ursprungs untersucht und anhand eines 366 bp-langen cox1-Fragments und eines 471 bp-

langen nad1-Fragments (NADH-Dehydrogenase, erste Untereinheit, auch ND1 genannt) Genotypen innerhalb des Genus *Echinococcus* definiert. Die Genotypen G1 bis G3 („sheep strain“, „Tasmanian sheep strain“ und „buffalo strain“) wurden hierbei anhand jeweils dreier variabler Nukleotidbasen in cox1 und nad1 und einer vermuteten unterschiedlichen Wirtspräferenz definiert, die heute in den Komplex *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) eingegliedert werden (Bowles et al., 1992; Bowles & McManus, 1993, s. Kap. 1.1.2.2: Tab. 1.2).

Auf diesen Daten basierend wurden in den folgenden Jahren viele Arbeiten in den verschiedensten Regionen der Welt durchgeführt, beispielsweise u.a. 1998 im Iran (Zhang et al., 1998), 1999 in Argentinien (Rosenzvit et al., 1999) und 2002 in Spanien (González et al., 2002), welche das Wissen über die molekulare Epidemiologie von *Echinococcus* beträchtlich erweiterte. Es wurden entweder die von Bowles et al., (1992) und Bowles & McManus, (1993) beschriebenen Techniken verwendet, ganz eigene PCRs konstruiert, die andere Gene amplifizierten oder die bekannten Fragmente noch etwas erweiterten, oder auch ganz andere Techniken, wie z.B. SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) oder die Mikrosatelliten-technik verwendet, was die Vergleichbarkeit aller Ergebnisse mitunter etwas schwierig gestaltete.

In etwa den letzten zehn Jahren wurden immer mehr Studien veröffentlicht, die sich nun schließlich auch allein mit der Mikrodiversität von *E. granulosus* s.s. befassten. Allerdings wurden wiederrum oft ganz verschiedene Techniken verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit zwischen den jeweiligen Ergebnissen erschwert wurde. Außerdem ist bis heute die Probenzahl in vielen Studien oft sehr gering, was die statistische Verlässlichkeit der Ergebnisse natürlich ebenfalls etwas einschränkt. Zudem wurden die Bezeichnungen für die Genotypen G1 bis G3 manchmal auf andere Gene oder Genabschnitte übertragen, was für eine klare Definition dieser Genotypen nicht unbedingt zuträglich war (Romig et al., 2015). In den letzten Jahren wurde des Öfteren dargelegt, dass die Genotypen-Einteilung für *E. granulosus* s.s. als allgemein unzureichend erscheint (Nakao et al., 2013c; Romig et al., 2015). Z.B. zeigten Romig et al., (2015) auf, dass bei 137 Haplotypen von cox1 eine Vielzahl von Genotypen-Varianten existieren, die bislang nicht bekannt sind. Außerdem zeigten sie, dass alle Genotypen sehr nah beieinander in einem Netzwerk liegen, und man daher eher dazu übergehen sollte, allgemein den Cluster aller Haplotypen und im Speziellen auch den Genotypen-Komplex G1 - G3 eher als eigenständige Spezies zu

behandeln, als die Einteilung in Genotypen beizubehalten (Romig et al., 2015). Auch konnten Kinkar et al., (2016) allein in G1 eine sehr große Variationsbreite aufzeigen, indem sie ein 8274 bp-langes mtDNA-Fragment verwendeten. Dies belegt zusätzlich noch einmal, dass die Genotypen-Einteilung für den Parasiten ungenügend erscheint. Nichtsdestotrotz konnten viele neue Erkenntnisse über die Epidemiologie des Parasiten gewonnen werden. Ein umfassenderes Bild der genetischen Variabilität des dreigliedrigen Hundebandwurms entstand allerdings erst in den letzten Jahren.

Yanagida et al., (2012) untersuchten systematisch je ungefähr 30 Proben aus dem Iran, aus Jordanien, aus China und aus Peru mit fast der gesamten Länge des cox1-Gens (1609 bp) und fanden heraus, dass die genetische Diversität im Nahen Osten wesentlich höher zu sein scheint als in China und Peru. Zudem wurde gezeigt, dass ein spezieller Haplotyp, EG01 genannt, in allen Regionen vorkam. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde postuliert, dass der Ursprung des Parasiten in der Region um den Nahen Osten sein könnte, und dass EG01 in die anderen Regionen der Welt durch die Wanderungen von Menschen, die natürlich ihr Nutzvieh mitnahmen, verdriftet wurde, und sich daraus die heute bestehende geringere Diversität des Parasiten dort etablierte (Yanagida et al., 2012). Diese Hypothese bildet die Basis für diese hier vorliegende Arbeit.

Casulli et al., (2012) zeigten außerdem auf, dass die Diversität des Parasiten in Osteuropa größer ist als in Italien, auch wenn das cox1-Fragment, dass verwendet wurde kürzer war. Diese Ergebnisse passen trotzdem sehr gut zu der Hypothese von Yanagida et al., (2012).

Mittlerweile wurden Studien von *E. granulosus* s.s.-Populationen in verschiedenen Ländern veröffentlicht. U.a. wurde in der Mongolei und Russland eine relativ hohe Diversität beschrieben, auch wenn die Probenzahl sehr gering war (Konyaev et al., 2013; Ito et al., 2014). Und auch die Daten über Australien und Chile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Alvarez Rojas et al., (2016, 2017) veröffentlicht, was zu einem immer genaueren Bild der Verbreitung und Diversität des Parasiten führt. Ein umfassendes Bild der Parasiten-Diversität, die auf größeren Datensätzen auf weltweiter Basis beruhen, fehlt aber bislang noch.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Die in dieser Arbeit untersuchten Proben sollen ein genaueres Bild über die Diversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto in allen untersuchten Gebieten liefern. Zudem soll die „out-of-Middle-East"-Hypothese von Yanagida et al., (2012) anhand der hier erarbeiteten Ergebnisse überprüft werden. Der Grundstein für diese Untersuchungen bildet dabei der armenische Probensatz. Armenien lässt, durch seine geografische Nähe zum Iran, einen direkten Vergleich zur besonders hohen Diversität im Nahen Osten, die von Yanagida et al., (2012) beschrieben wurde, zu. Die hier gewonnen Daten aus allen untersuchten Regionen sollen zusammengefasst, mit bereits veröffentlichten Daten ausgewertet und anhand dessen eine mögliche Ausbreitungsrichtung des Parasiten in der Vergangenheit dargelegt werden. Ausgehend von den in dieser Arbeit dargelegten Einzelergebnissen kann dann ein umfassenderes Bild der Diversität und Verbreitung des Parasiten erstellt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Material

In dieser Arbeit wurde eine Gesamtanzahl von 1597 Proben untersucht, wovon der weitaus größere Teil im Hause der Parasitologie in Stuttgart Hohenheim gelagert wurde. Bis auf 175 Proben, die bereits als isolierte DNA vorlagen, bestanden die meisten Proben aus in Ethanol fixiertem Cystenmaterial von geschlachteten Nutztieren oder menschlichen Echinococcose-Patienten. Die genauen Daten aller untersuchten Proben sind im Anhang unter Kapitel 8.1 aufgelistet. Im Folgenden wird die Herkunft der einzelnen Probensätze geordnet betrachtet.

2.1.1 Naher Osten

2.1.1.1 Armenien

Aus Armenien wurde eine Gesamtzahl von 234 Proben untersucht, die allesamt von Dr. Hasmik Gevorgyan (National Academy of Sciences und Scientific Centre of Zoology and Hydroecology, Yerevan) über fast ganz Armenien verteilt von 2004 bis 2015 gesammelt wurden (Abb. 2.1, für eine Auflistung der Proben, siehe Anhang: Tab. 8.1). Etwa die Hälfte dieser Proben wurden zunächst von Dr. Hasmik Gevorgyan persönlich und dann auch von Dr. Sargis Aghayan (Faculty of Biology - Scientific-research laboratory of General Biology, Yerevan State University) bearbeitet, amplifiziert und ein Teil des cox1-Gens sequenziert. Die Vervollständigung der Sequenzen und eine nochmalige Amplifizierung des 1609-bp-langen cox1-Fragments erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Dies war bei einigen Proben nötig, weil Doppelpeaks oder eine allgemein schlechte

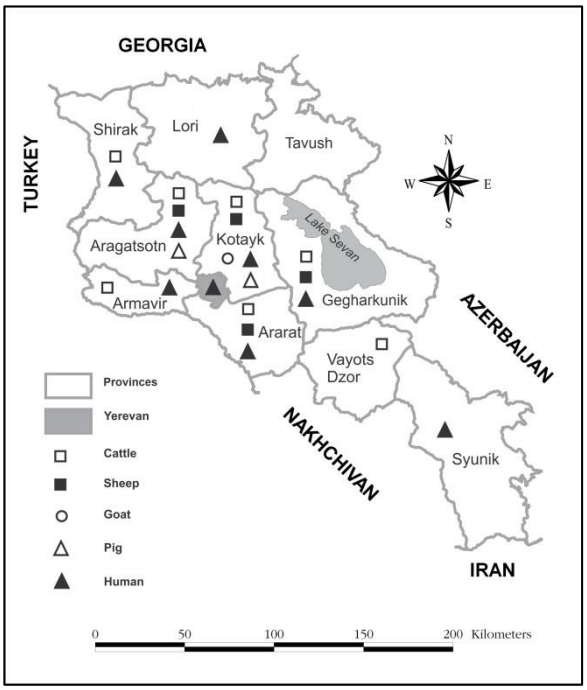


Abbildung 2.1:
Geografische Übersicht über die Herkunft aller aus Armenien bearbeiteten Isolate
(Karte: Hasmik Gevorgyan, in litt.).

Qualität der Sequenzen in den Außenbereichen des Gens die komplette Erfassung der Sequenz verhinderten. Ein Teil dieser nochmaligen Amplifikation und Sequenzierung wurde im Zuge eines Praktikums von Sabrina Haußmann durchgeführt.

2.1.1.2 Irak

Weiterhin wurden 15 Proben aus dem Jahr 2002 bearbeitet, die ursprünglich von Dr. Monyer A. A. Taher vom Veterinary Medicine College der Universität von Bagdad stammen, und die das Institut über Prof. Dr. Peter Deplazes, dem Leiter des Instituts für Parasitologie an der Universität Zürich, erreicht haben (Probenliste siehe Anhang: Tab. 8.2). Es handelte sich ausschließlich um in 70 %-igem Ethanol gelagerte Protoscolices, von denen jeweils fünf Proben aus Lebercysten von fünf infizierten Kamelen, aus Lungencysten von fünf infizieren Rindern, und aus Lungencysten von fünf infizierten Schafen stammten. Es ist unbekannt aus welcher Region des Iraks die Proben genau stammen.

2.1.1.3 Türkei

Außerdem wurden 22 Proben aus der Türkei bearbeitet (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.3). Diese Proben wurden dem Institut 2005 von Prof. Dr. Mehmet Tanyuksel (University of Ankara) zugesandt, wobei zehn dieser Proben humanen Ursprungs sind und die restlichen zwölf aus Nutztieren (Schaf oder Rind) stammen. Der genaue Herkunftsort dieser Proben in der Türkei ist nicht bekannt, nur dass sie aus verschiedenen Regionen der Türkei stammen.

2.1.2 Europa

2.1.2.1 Rumänien

Aus Rumänien wurden 14 Proben aus dem Jahre 2011 bearbeitet (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.4). 13 dieser Proben stammen aus Lungen- und Lebercysten von Schafen und Rindern. Mit elf Tieren stammt der größte Anteil der Proben aus der Region Vâlcea, das in der Mitte des Landes liegt. Zwei weitere Isolate kommen aus

der Region Satu Mare, im Nordwesten von Rumänien und die verbliebene Probe entstammt der Lungencyste eines menschlichen Patienten aus der Region Iasi, das ganz im Nordosten des Landes liegt (Abb. 2.2).

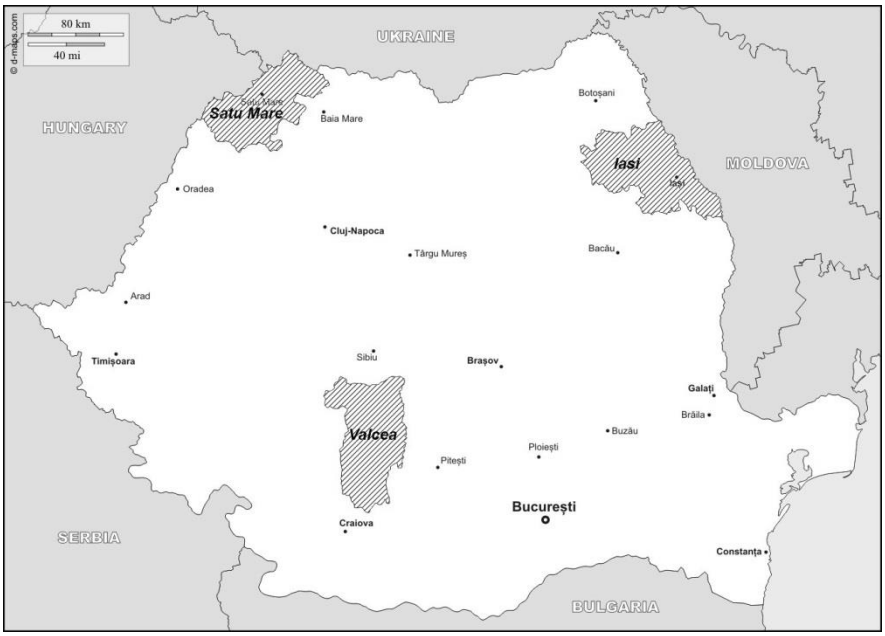


Abbildung 2.2:
Herkunft der Isolate aus Rumänien. Schraffiert hervorgehoben sind die Distrikte, aus denen die Proben stammen (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

2.1.2.2 Frankreich

Neun französische Proben, die bereits als isolierte DNA vorlagen, wurden in dieser Arbeit haplotypisiert (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.5). Sie wurden von Herrn Dr. Gérald Umhang (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), Malzéville) zur Verfügung gestellt. Zu beachten ist, dass dieser Probensatz keine zufällige Auswahl an Proben darstellt. Sondern es wurde bei Dr. Umhang vor Beginn nach einer Auswahl der Genotypen G1 - G3 angefragt, um die genetische Bandbreite des Parasiten in Frankreich grob abschätzen zu können. Diese Isolate stammen alle aus/von Schaflungen und -lebern, die in einem Schlachthaus in Sisteron, der Hauptstadt des gleichnamigen Kantons im äußersten Südosten Frankreichs, entnommen worden waren.

2.1.3 Afrika

2.1.3.1 Kenia

Dank des bereits seit einigen Jahren laufenden CESSARi-Projektes (**C**ystic **E**chinococcosis in **S**ub-**S**aharan **A**frica **R**esearch **i**nitiative) stellt Kenia den größten Datensatz dar. Insgesamt wurden 749 Proben bearbeitet, von denen nur bei zwei Proben der Wirt unbekannt ist (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.6). Bei allen Proben ist zumindest der Distrikt Kenias bekannt, aus der sie stammen. Die Isolate wurden über die Jahre 2000 bis 2015 von einer Vielzahl von Personen gesammelt. Dr. Eberhard Zeyhle, Dr. Cecilia Mbae, Francis Addy, Erastus Mulinge, Prof. Dr. Japhet Magambo und Dorothy Kagendo seien hier nur stellvertretend für alle genannt. Abbildung 2.3 stellt eine Übersicht der Regionen in Kenia dar, aus denen die Isolate stammen. Im Folgenden werden die untersuchten Isolate der besseren Übersicht halber in Proben aus Nordkenia, Mittelkenia und Südkenia unterteilt.

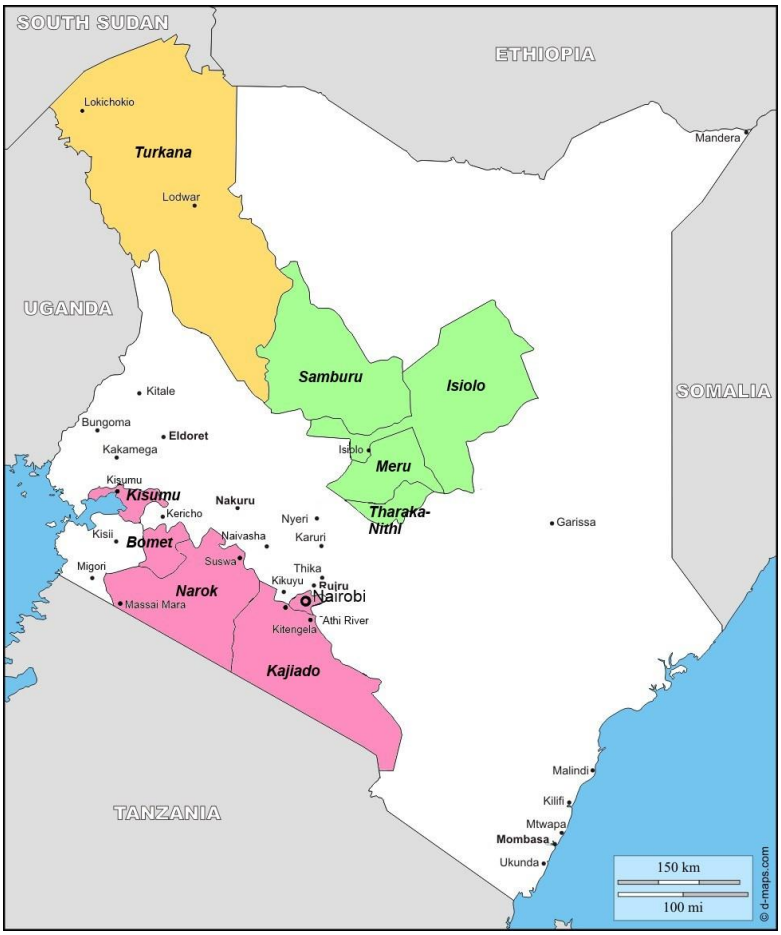


Abbildung 2.3:
Herkunft der kenianischen Proben. Gelb: Nordkenia (Distrikt: Turkana), grün: Mittelkenia (Distrikte: Samburu, Isiolo, Meru und Tharaka-Nithi), rosa: Südkenia (Distrikte: Kisumu, Bomet, Narok, Nairobi und Kajiado) (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

2.1.3.1.1 Nordkenia

Aus dem Norden Kenias (Turkana-Distrikt) stammen insgesamt 299 Proben, von denen der weitaus größte Anteil (n = 275) aus humanen Isolaten besteht, während die restlichen Proben (n = 24) aus tierischen Zwischenwirten stammen. Die Bearbeitung etwa der Hälfte (n = 146) dieser Proben wurde von Sandra Enz im Zuge ihrer Masterarbeit durchgeführt (Enz, 2015). Die Amplifikation der übrigen 153 Proben erfolgte zum einen im Rahmen der vorliegenden Arbeit (ca. 103 Proben) und zum anderen durch Francis Addy (ca. 50 Proben) im Rahmen seiner Doktorarbeit (Molecular epidemiology of Cystic Echinococcosis (CE) in selected countries in Sub-Saharan Africa, in Bearbeitung). Die Auswertung und eine erneute Amplifikation und Sequenzierung dieser Proben, falls diese nötig war, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

2.1.3.1.2 Mittelkenia

Die zentrale Region Kenias rund um Isiolo und Meru ist mit 165 Isolaten vertreten. Dieser Datensatz besteht fast ausschließlich aus Isolaten von geschlachteten Nutztieren, von denen der weitaus größte Teil von Rindern stammt. Diese Proben wurden zum einen im Rahmen dieser Arbeit (ca. 50 %) und zum anderen von Francis Addy (ca. 50 %) amplifiziert. Die Auswertung und eine etwaige Nachamplifikation und Sequenzierung erfolgte im Rahmen dieser Arbeit.

2.1.3.1.3 Südkenia

Der südliche Teil Kenias, hauptsächlich der nördliche Teil des Massailandes und Umgebung, wird von den restlichen 285 Proben abgedeckt. Der weitaus größte Teil dieser Proben (n = 247) war ursprünglich Bestandteil der Masterarbeit von Francis Addy und wurde im Jahr 2011 in Schlachthäusern in Kitengela-Town und Suswa gesammelt (Addy, 2012). Dieser Probensatz wurde von Sonja Dumendiak (Bachelorarbeit 2015) und Sabrina Klenk (Zulassungsarbeit Höheres Lehramt 2015) bearbeitet. Die restlichen 38 Isolate wurden von Francis Addy amplifiziert, sequenziert und für die vorliegende Arbeit überlassen. Von diesen Proben wurden im Rahmen dieser Arbeit einige Proben (ca. 30) erneut amplifiziert und sequenziert, da

die zur Verfügung gestellten Sequenzen nicht vollständig für das 1609-bp-lange cox1-Stück auswertbar waren.

2.1.3.2 Äthiopien

Im Rahmen der Masterarbeit von Sarah Wagner (Wagner, 2014) wurden 62 Proben aus Äthiopien untersucht, die bereits als isolierte DNA vorlagen (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.7). Sie wurden im Zuge der Doktorarbeit von Dr. P. K. Koskei im Jahre 1998 in Schlachthäusern gesammelt und in Ethanol gelagert. Die DNA-Isolierung erfolgte später am Institut für Parasitologie der Universität Bern unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Bruno Gottstein. Diese Proben stammen von geschlachteten Rindern und Schafen, die in drei verschiedenen Schlachthäusern entnommen worden waren. 13 dieser Proben stammen entweder direkt aus der Hauptstadt Addis Abeba, die zentral in Äthiopien liegt, oder aus der sehr nah daran gelegenen Stadt Debre Zeyit (Abb. 2.4). Des Weiteren kommen 25 Proben aus Assela, einer Stadt, die sich ungefähr 170 km südlich von Addis Abeba in der Region Oromia befindet. Die restlichen 24 Isolate hingegen sind aus Makale, das ca. 500 km nördlich von Addis Abeba in der Region Afar liegt (Koskei, 1998; Wagner, 2014).



Abbildung 2.4:
Herkunft der Isolate aus Äthiopien (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

2.1.3.3 Sudan

Von Dr. Rihab Ali Omer (Institut für Parasitologie, Universität Leipzig) wurden 18 humane Proben aus dem Sudan zur Haplotypenanalyse zur Verfügung gestellt (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.8). Viel mehr ist über diese Proben leider nicht bekannt, allerdings sind sie von großer wissenschaftlicher Bedeutung, da *E. granulosus* sensu stricto bisher noch nicht im Sudan nachgewiesen wurde.

2.1.3.4 Algerien

Weitere 109 Proben dieser Arbeit stammen aus Algerien. Diese wurden von Laatamna Abd El Karim (Université Zian Achour Djelfa et ENSV, chercheur en parasitologie, Djelfa, Algerien) für eine Kooperation mit dem Fachgebiet Parasitologie in Hohenheim gesammelt. 72 dieser Proben entstammen Schafen und 37 Rindern aus der Provinz Djelfa im zentralen Norden Algeriens (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.9).
Zunächst wurden die Proben im Rahmen eines Praktikums von Benjamin Schleicher bearbeitet. Fertiggestellt und ausgewertet wurde der Datensatz im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

2.1.4 Australien

Im Zuge eines Gemeinschaftsprojektes gefördert durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) wurden zusammen mit Dr. Cristian Alvarez Rojas (Faculty of Veterinary and Agricultural Sciences, Centre for Animal Biotechnology, University of Melbourne) 43 Proben aus Australien bearbeitet, die aus den Jahren 1992 bis 2012 stammten (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.10). 35 dieser Proben stammen aus den auf Abbildung 2.5 farblich hervorgehobenen Bundestaaten bzw. Territorien Australiens, die alle im Osten des Kontinents liegen. Leider ist bei einem Großteil dieser Isolate keine genauere Ortsangabe genannt. Von den restlichen acht Proben ist nur bekannt, dass sie aus Australien stammen. Bei allen Proben handelt es sich um Isolate verschiedenster Parasitenstadien aus sehr verschiedenen Zwischen- und Endwirten, wie beispielsweise Dingo, Wildhund, Rind, Schaf, Mensch, Känguru oder Wallaby.

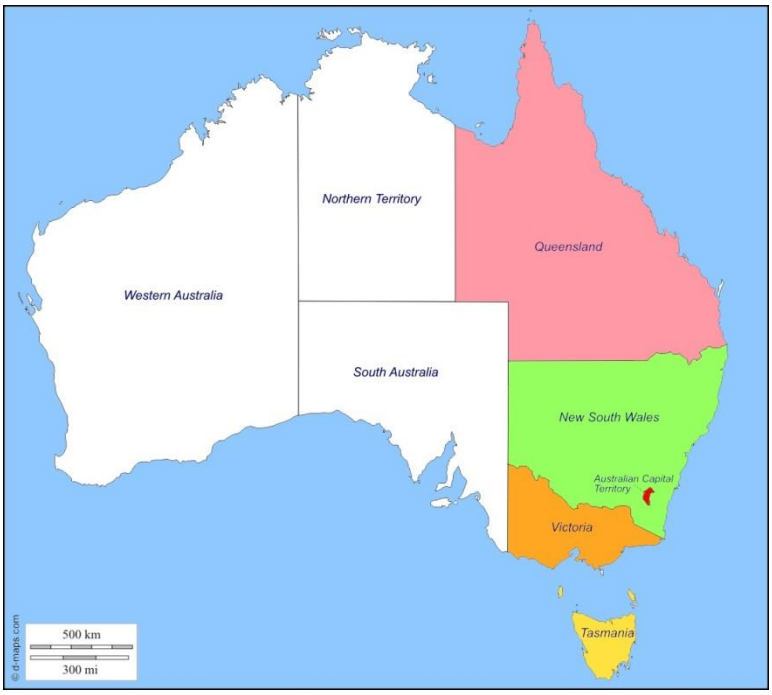


Abbildung 2.5:
Herkunft der untersuchten australischen Isolate. Farblich markiert sind die Bundesstaaten oder Territorien, aus denen die Proben stammen (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

2.1.5 Südamerika

2.1.5.1 Chile

Ein Probensatz von 77 Isolaten (Rind: 49, Mensch: 15, Hund: 7, Schaf: 5, Ziege: 1) aus Chile wurden ebenfalls gemeinsam mit Dr. Cristian Alvarez Rojas bearbeitet (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.11). Von den meisten Proben sind nur die Herkunftsregionen bekannt, die in der zentralen Region Chiles liegen (Abb. 2.6). Alle Proben wurden 2015 von Dr. Cristian Alvarez Rojas gesammelt und bearbeitet. Die spätere Auswertung der Daten erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

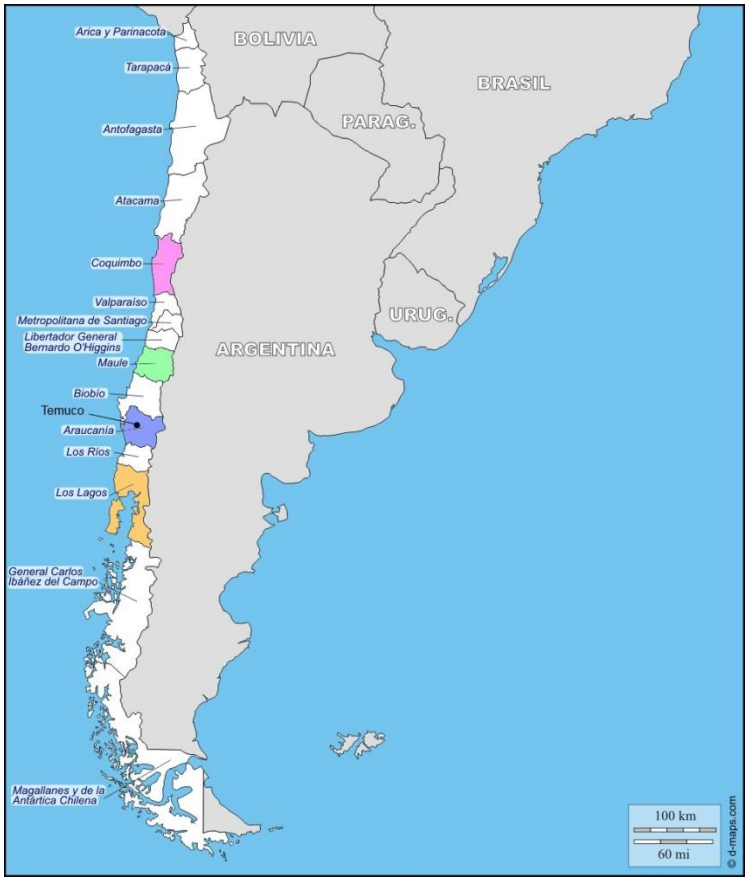


Abbildung 2.6:
Herkunft der Proben aus Chile. Farblich markiert sind die Regionen, aus denen die untersuchten Isolate stammen (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

2.1.5.2 Brasilien

Ergänzt wird der südamerikanische Datensatz durch fünf DNA-Proben, die freundlicherweise 2016 von Prof. Dr. Mario Luiz de la Rue (Depto. de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de S. Maria) zur Verfügung gestellt wurden (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.12). Von diesen Proben ist nur bekannt, dass sie aus den zentral-westlichen Regionen Brasiliens, etwa um den Bundesstaat Mato Grosso herum, stammen. Aus welchen Regionen und aus welchem Wirt die Proben aber genau stammen ist bisher nicht bekannt.

2.1.6 Zusätzliche Probensätze

2.1.6.1 China

Vier DNA-Proben, die aus der Qinghai-Provinz in China stammen wurden untersucht und bilden daher den einzigen Probensatz dieser Arbeit, der aus Asien stammt (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.13). Da dieser Probensatz außerdem nur sehr klein ist, wurde er in dieses Kapitel aufgenommen.
Qinghai liegt im Nordosten des tibetischen Hochlandes. Die Isolate wurden von Dr. Minoru Nakao (Asahikawa Medical University, Japan) zur Verfügung gestellt. Diese wenigen Proben sind daher interessant, weil allgemein nicht sehr viele Daten über Asien zur Verfügung stehen.

2.1.6.2 Gemeinschaftsstudie

Eine große Studie wurde unter mithilfe verschiedener Partner ins Leben gerufen, die zum Ziel hatte, die Herkunft und Verbreitung von *E. granulosus* sensu stricto, in Hinsicht auf die Ergebnisse aus Australien und Chile, etwas genauer zu beleuchten und diese Ergebnisse später zu publizieren. Dieser Probensatz umfasst insgesamt 199 Proben verschiedener geografischer Regionen, wobei der Fokus auf Europa und Nordafrika liegt, weil die ursprüngliche Wirtspopulation und damit auch die ursprüngliche Parasitenpopulation von Australien und Chile in diesen Regionen vermutet werden (Tab. 2.1, Abb. 2.7, Liste der Einzelproben: siehe Anhang: Tab. 8.14).
Tabelle 2.1 fasst in Kürze die einzelnen Proben und die Teilnehmer an dieser Studie zusammen. Die Proben wurden mit großer Unterstützung durch Dr. Adriano Casulli (Istituto Superiore di Sanità, Rom) und seinem großen Netzwerk an Wissenschaftlern

Tabelle 2.1:
Tabellarische Auflistung aller untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie.

Land (Region)	n	Wirte	zur Verfügung gestellt von:
Bulgarien	30	Rind (29), Schaf (1)	Adriano Casulli
Großbritannien	8	Rind (1), Schaf (7)	Belgees Boufana
Irak (Kurdistan)	12	Rind (3), Schaf (4), Ziege (5)	Zuber Ismael Hassan
Italien (Basilikata)	14	Schaf (14)	Adriano Casulli
Italien (Sizilien)	65	Rind (65)	Adriano Casulli
Rumänien	23	Rind (19), Schaf (2), unbekannt (2)	Adriano Casulli
Serbien	14	Rind (6), Schaf (6), Schwein (2)	Zoran Debeljak
Tunesien	32	Rind (3), Schaf (18), Ziege (11)	Samia Lahmar
Ungarn	1	Schaf (1)	Tamás Sréter
Gesamt	199	Rind (126), Schaf (53), Ziege (16), Schwein (2), unbekannt (2)	

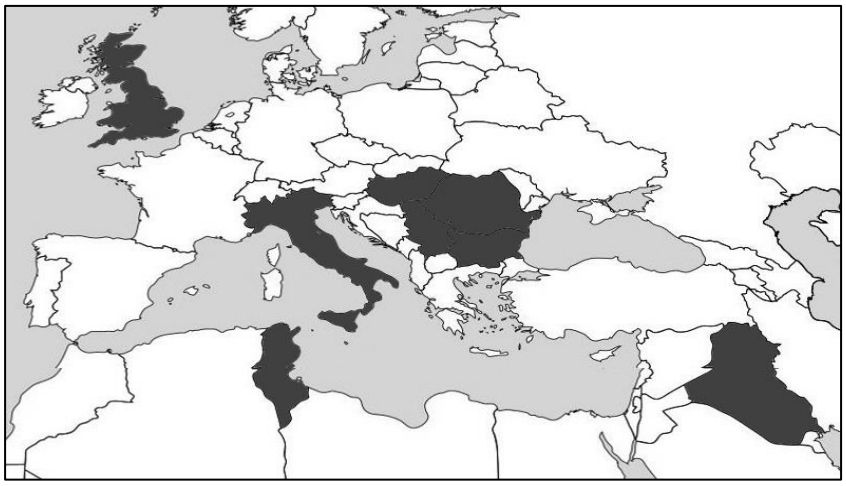


Abbildung 2.7:
Herkunft der Proben der Gemeinschaftsstudie. Länder, aus denen Proben stammen, sind dunkel eingefärbt (Kartenmaterial von weltkarte.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

zusammengetragen und ans Fachgebiet Parasitologie, Universität Hohenheim geschickt. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass der Großteil der Isolate (n = 132) aus dem Fundus seiner Arbeitsgruppe stammt, wobei ein Großteil (n = 79) wiederum aus zwei verschiedenen Regionen Italiens stammen, der Insel Sizilien und der Region Basilikata in Süditalien.

Weitere Teilnehmer waren Zoran Debeljak aus Serbien (Veterinary Specialistic Institute Kraljevo, Kraljevo, Serbien) mit 14 Proben, Zuber Ismael Hassan aus dem Irak (Department of Biology, Faculty of Science, Zakho University, Kurdistan, Irak) mit zwölf Proben, Dr. Belgees Boufana aus Großbritannien (zurzeit: Istituto Superiore di Sanità, Rom) mit acht Proben und Samia Lahmar aus Tunesien (Parasitology Laboratory, National School of Veterinary Medicine, Sidi Thabet, Tunesien) mit 32 Isolaten. Zusätzlich wurden für die Doktorarbeit von Francis Addy 20 *E. canadensis*-Proben mitgeschickt, die hier nur deswegen Erwähnung finden, weil eines dieser Isolate sich als *E. granulosus* sensu stricto entpuppte und daher in diese Arbeit mit aufgenommen wurde. Es handelt sich hierbei um ein Isolat aus Ungarn, das von Tamás Sréter (Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Budapest, Ungarn) bereitgestellt worden war.

Etwas mehr als die Hälfte der Proben (n = 110), wovon die meisten (n = 95) bereits in Form isolierter DNA vorlagen, wurden von Dominic Wanke im Zuge seiner Bachelorarbeit amplifiziert und sequenziert (Wanke, 2016). Die restlichen 89 Proben waren als Cystenmaterial vorhanden und wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysiert.

2.1.6.3 Patientenproben des Universitätsklinikums Heidelberg

Ebenfalls im Rahmen der Masterarbeit von Sarah Wagner (Wagner, 2014) wurden 37 Patientenisolate bearbeitet, die dem Institut freundlicherweise vom Universitätsklinikum in Heidelberg, Sektion Klinische Tropenmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Junghanss zur Verfügung gestellt worden waren (Probenliste: siehe Anhang: Tab. 8.15). Es handelt sich hierbei um Patientenmaterial, d.h. operativ isolierte Cysten (oder deren Cysteninhalt), das in den Jahren 1999 bis 2011 entnommen und direkt bei - 20 °C eingefroren worden war. Die Patienten stammten aus verschiedenen Ländern in Eurasien und Nordafrika. Man kann sie grob in die fünf Regionen: Zentral- und Südeuropa, Osteuropa, Nordafrika, Vorderasien und Russland/Kasachstan einteilen (Abb. 2.8).

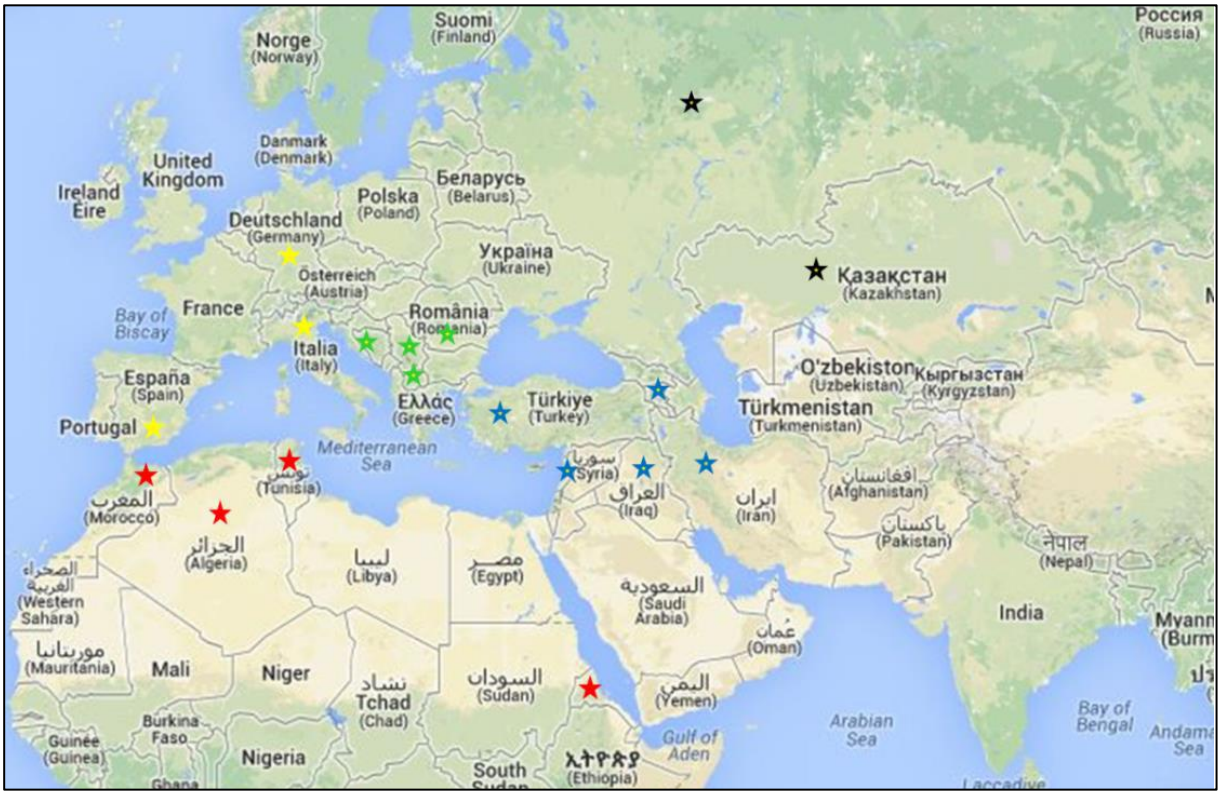


Abbildung 2.8:
Herkunft der Proben des Heidelberger Universitätsklinikums (rot: Nordafrika, gelb: Süd-/Zentraleuropa, grün: Osteuropa, blau: Vorderasien, schwarz: Russland/Kasachstan) (aus: Wagner, 2014).

2.2 Methoden

2.2.1 Gewinnung der Ausgangs-DNA

2.2.1.1 Lyse von Probenmaterial

Von jeder Probe wurden kleinere Volumina (ca. 10 µl) entnommen und mit Wasser (reinst, bidest) verdünnt. Anschließend wurde die Probe mit einem Binokular unter Durchlicht auf Anwesenheit von Parasitenstadien hin untersucht. Es wurde jeweils ein einzelner Protoscolex, oder eine äquivalente Menge an Cystenmembran, wenn keine Protoscolices vorhanden waren, mit einer Pipette entnommen und in 10 µl einer 0,02 M NaOH-Lösung nach der von Nakao et al., (2003) beschriebenen Methode für 10 min bei 95 °C in einem Thermocycler erhitzt. Dabei platzen die Zellen auf und der Zellinhalt, darunter auch die DNA, ist anschließend im Lysat enthalten und kann so direkt als Matrize in die PCR eingesetzt werden.

2.2.1.2 Proteinase-K-Verdau und Phenol-Chloroform-Extraktion

Wenn die Lyse-Methode nach Nakao et al., (2003) misslang, weil möglicherweise z.B. die DNA-Ausbeute zu gering war, wurde ein klassischer Verdau des Gewebes, mit anschließender Phenol-Chloroform-Extraktion und Ethanolfällung der DNA nach Dinkel et al., (1998) durchgeführt. Dazu wurde zunächst jeweils ein etwa 2 mm^2-großes Stück Cystenwand in einem Gemisch aus 500 µl Lysepuffer (10 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM EDTA pH 8,0, 50 mM NaCl und 2 % SDS pH 7,5), 60 µl Proteinase K und 10 µl 1 M DTT (Dithiothreitol) bei 56 °C in einem Hybridisierungsofen unter ständiger Durchmischung verdaut. Das Gewebe wird während dieses Vorgangs aufgelöst, und die DNA von Proteinen befreit, weil diese durch die Proteinase K hydrolysiert werden. Das DTT unterstützt diese Reaktion indem es die besonders stabilen Disulfidbrücken auflöst. Außerdem werden DNAsen inaktiviert, so dass die DNA nach dem erfolgten Verdau frei und vollständig im Lysat vorhanden ist (Dinkel, 1998). Anschließend an diesen Verdau wurde eine Phenol-Chloroform-Extraktion der DNA durchgeführt. Nach Zugabe des gleichen Volumens an Phenol-Chloroform-Isoamylalkohol im Mischungsverhältnis 25:24:1 in das Safe-Lock-Eppendorf-Gefäß wurde entweder durch Invertierung oder (sehr vorsichtig) mit einem Vortex gemischt. Nach Zentrifugation bei 16000 g bilden sich drei Phasen (Abb. 2.9). Eine untere

Phase, die weitgehend aus Phenol, Chloroform und darin gelösten Zellbestandteilen besteht, eine schmale Zwischenphase, in der sich Proteinbestandteile befinden und schließlich die obere, wässrige Phase in der sich die DNA in Lösung befindet (Dinkel, 1998).

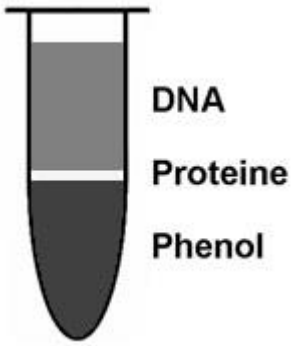


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Phasentrennung bei der Phenol-Chloroform-Extraktion.

Nach vorsichtiger Überführung der oberen Phase in ein neues Gefäß wurde die DNA nach Zugabe von 1 ml eiskaltem Ethanol (abs.) und 50 µl einer 3-molaren Natriumacetat-Lösung über Nacht bei -20 °C gefällt. Nach Zentrifugation für 30 min bei 4 °C mit 14000 g wurde das entstandene DNA-Pellet einmal mit 70 %-igem Ethanol gewaschen, um etwaige Salze zu entfernen, und dann für etwa 20 min bei 55 °C im Ofen getrocknet, damit möglichst kein Rest-Ethanol mehr vorhanden war, der die spätere PCR inhibieren könnte. Das DNA-Pellet wurde in 50 µl nukleasefreiem H_2O über Nacht gelöst und vor Verwendung in der PCR jeweils für 20 min im Wasserbad bei 50 °C erwärmt, damit die DNA in einer gleichmäßigen Lösung vorlag.

2.2.2 PCR

Das Verfahren der Polymerasekettenreaktion (**P**olymerase **C**hain **R**eaction: PCR) wurde von Kary Banks Mullis entwickelt und 1986 zum ersten Mal veröffentlicht. Für die Erfindung dieser bahnbrechenden Technologie wurde er schließlich 1993 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Die PCR dient der Vervielfältigung ganz spezifischer DNA-Abschnitte, welche man anschließend mit anderen molekularbiologischen Techniken weiter untersuchen kann. Da die PCR sehr schnell und präzise anhand einer DNA-Matrize eine große Menge an spezifischem Amplifikat produziert, ist sie heute als Standardtechnik in den biologischen Wissenschaften nicht mehr weg zu denken (Ebi, 2012).

Ein PCR-Zyklus besteht aus drei Teilabschnitten: Denaturierung, Annealing und Elongation. Bei der Denaturierung wird die Temperatur im Reaktionsgefäß auf bis zu 96 °C angehoben. Dies bewirkt, dass sich die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den sich gegenüberliegenden Basen der Matrizen-DNA lösen und die beiden komplementären Stränge daraufhin getrennt vorliegen. In der

Annealingphase wird die Temperatur bis sehr nahe an die Schmelztemperatur der Primer, kurze Oligonukleotide, welche die Ansatzstelle für die Polymerase bilden, abgesenkt. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für die spezifische Bindung dieser Primer an den jeweiligen komplementären Matrizenstrang stark. Schließlich wird bei der Elongationsphase die Temperatur auf 72 °C angehoben, weil die verwendete Polymerase bei dieser Temperatur optimal arbeitet. In der Regel wird eine besonders temperaturstabile Taq-Polymerase verwendet, die ursprünglich aus dem thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* isoliert wurde. Das Enzym bindet an die Primer und synthetisiert in 5´-Richtung, gesehen vom Matrizenstrang, die komplementäre Sequenz zur Matrize. In der Regel werden 30 bis 40 dieser Zyklen durchlaufen. Am Ende der PCR liegt dann das gewünschte Amplifikationsprodukt millionenfach in der Lösung vor (Ebi, 2012).

Mit einer sogenannten nested-PCR, also einer zweiten PCR, die direkt im Anschluss an die erste PCR durchgeführt wird, kann die Sensitivität und Spezifität noch einmal stark gesteigert werden (Newton & Graham, 1997). Dies liegt daran, dass für die zweite PCR nun mehr Ausgangs-DNA vorliegt, weil diese ja schon vorher einmal amplifiziert wurde. Die Primer müssen hierbei selbstverständlich innerhalb des mit der ersten PCR amplifizierten DNA-Stückes binden (Ebi, 2012).

Wie aus den einzelnen PCR-Phasen ersichtlich ist, muss, bei Voreinstellung aller anderen Parameter, wie z.B. Gefäßgröße und Reaktionsvolumen, eigentlich nur noch die Temperatur in bestimmten Zeitintervallen genau geregelt werden, was den technischen Aufwand überschaubar gestaltet. Daher wurden auch sehr schnell (Thermo-)„Cycler“, entwickelt, die dies vollautomatisch, nach ihrer Programmierung, erledigen (Ebi, 2012).

2.2.2.1 Amplifikation des cox1-Gens

Zur Haplotypisierung aller Proben wurde eine fast vollständige Sequenz des mitochondrialen cox1-Gens mit einer Länge von 1609 bp verwendet. Es codiert für die erste Untereinheit der Cytochrom-c-Oxidase. Der membranständige Enzym-komplex IV, der bei Eukaryoten aus insgesamt 13 Untereinheiten besteht, von denen nur die ersten drei mitochondrial und der Rest nukleär codiert sind, katalysiert einen grundlegenden Schritt der mitochondrialen Atmungskette. Er oxidiert einerseits Cytochrom c, und reduziert dabei molekularen Sauerstoff zu Wasser, andererseits

fungiert er als Protonenpumpe und schleust die Protonen, die für die eben genannte Reaktion benötigt werden, über die innere Mitochondrienmembran in den Intermembranraum, dessen Energie schlussendlich zur ATP-Synthese benötigt wird (Müller-Esterl, 2011).

2.2.2.1.1 Problematiken bei der Amplifikation

Bei der Amplifikation des 1609-bp-zählenden cox1-Genfragments von *Echinococcus granulosus* sensu stricto kann es zu gewissen Problemen kommen. Es befindet sich nämlich eine 10 bp-lange Poly-T-Sequenz im vorderen Bereich des Gens zwischen den Positionen 206 und 215. Dieses Sequenzmuster von direkt aufeinander folgenden Thymin-Basen ist bei beinahe allen bisher beschriebenen Spezies der Gattung *Echinococcus* vorhanden (eigene Beobachtung). Die einzigen Ausnahmen bilden *E. multilocularis*, bei dem diese Region durch je einen Basenaustausch hinten und vorne 11 bp lang ist und um zwei Basen nach hinten verschoben erscheint, und *E. oligarthra*, bei dem die Region durch einen Basenaustausch im vorderen Bereich der Region nur noch acht Basen umfasst. Gängige Taq-Polymerasen verrutschen (Polymerase Slippage) an solchen Poly-Nukleotid-Regionen oft und es werden Produkte mit der korrekten Anzahl an Basen und welche, mit einer oder mehr Basen weniger produziert. Dies führt schlussendlich zu Doppelpeaks in der Sequenzierung (Abb. 2.10), die die Lesbarkeit und damit die Auswertbarkeit stark einschränken können (Su et al., 1996, Fazekas et al., 2010).

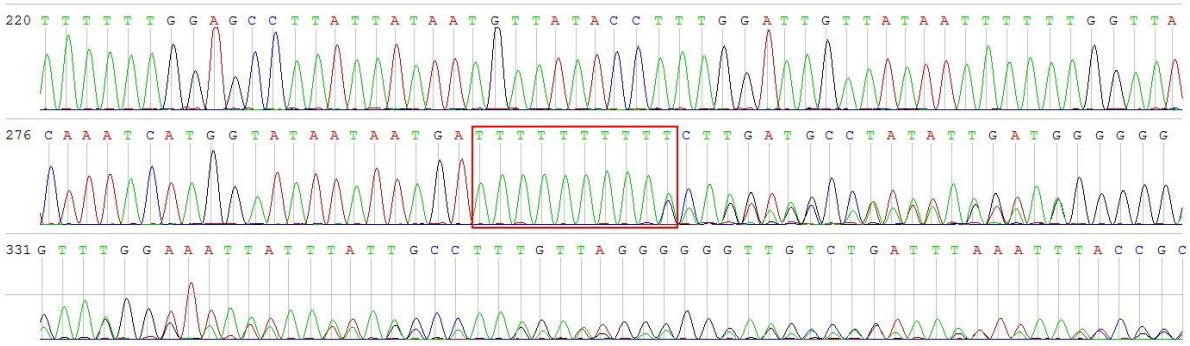


Abbildung 2.10:
Ausschnitt eines Elektropherogramms einer Sequenzierung von *E. granulosus* sensu stricto mit poly-T-induzierten Doppelpeaks. Rot umrahmt sind die direkt aufeinander folgenden 10 T's der Sequenz. Durch Polymerase Slippage entstehen Amplifizierungsprodukte mit 10 oder 9 T's. Dies ist deutlich beim Doppelpeak des letzten T's zu erkennen. Es ist außerdem klar erkennbar, dass vor diesem Sequenzmotiv die Sequenz deutlich lesbar ist, während sich die Lesbarkeit direkt danach deutlich verschlechtert (Elektropherogramm erstellt mit GENtle 1.9.4).

2.2.2.1.2 Amplifikation von cox1 in zwei Teilen

Um dem Problem des Polymerase Slippage zu begegnen und die Amplifikation des cox1-Gens dennoch möglichst kostensparend zu bewerkstelligen, wurde im Zuge dieser Arbeit eine PCR entwickelt, mit der das gewünschte Fragment in zwei Stücken vollständig amplifiziert und sequenziert werden konnte. Beim vorderen Teilstück wurde die Taq-Polymerase durch eine Pfu-Polymerase ersetzt, die ursprünglich aus dem thermophilen Archaebakterium *Pyrococcus furiosus* stammt. Diese Polymerase hat durch ihre 3‘→ 5‘-Exonuclease-Aktivität eine zusätzliche Proof-Reading-Funktion, was das Zustandekommen von Doppelpeaks sehr stark vermindern kann. Das Enzym arbeitet im Schnitt mit zwölfmal höherer Genauigkeit, verglichen mit den gängigen Taq-Polymerasen, arbeitet deswegen aber auch deutlich langsamer, weshalb man längere Elongationszeiten einplanen muss (Newton & Graham, 1997).
Das vordere Teilstück (im Weiteren cox1 V genannt), das in der ersten PCR eine Länge von 1132 bp und in der nested PCR eine Länge von 800 bp aufweist, wurde wie folgt amplifiziert.
(Anmerkung: Die Primerpaare für diese zweiteilige PCR wurden, wenn keine explizite Veröffentlichung dahinter angegeben ist, von den in Klammern genannten Personen konstruiert. Sie wurden aber in der Zwischenzeit in Alvarez Rojas et al., (2016) veröffentlicht.).

Primer, der ersten PCR:

5‘ - TTACTGCTAATAATTTTGTGTCAT - 3‘ (cox1 A) (Hüttner et al., 2008)

5’ - TGGATCACTAACATTAACACTAGA - 3’ (Efel D) (Marion Wassermann)

Primer der nested PCR:

5’ - GTTAGTTTTGACTGTACGTTTTCA - 3’ (cox1 B) (Marion Wassermann)

5‘ - ATCAACACATAAACCTCAGG -3‘ (cox1 walk LH) (Dennis Ebi)

Die Cyclerprogramme und die Reaktionsansätze beider PCR-Schritte waren:

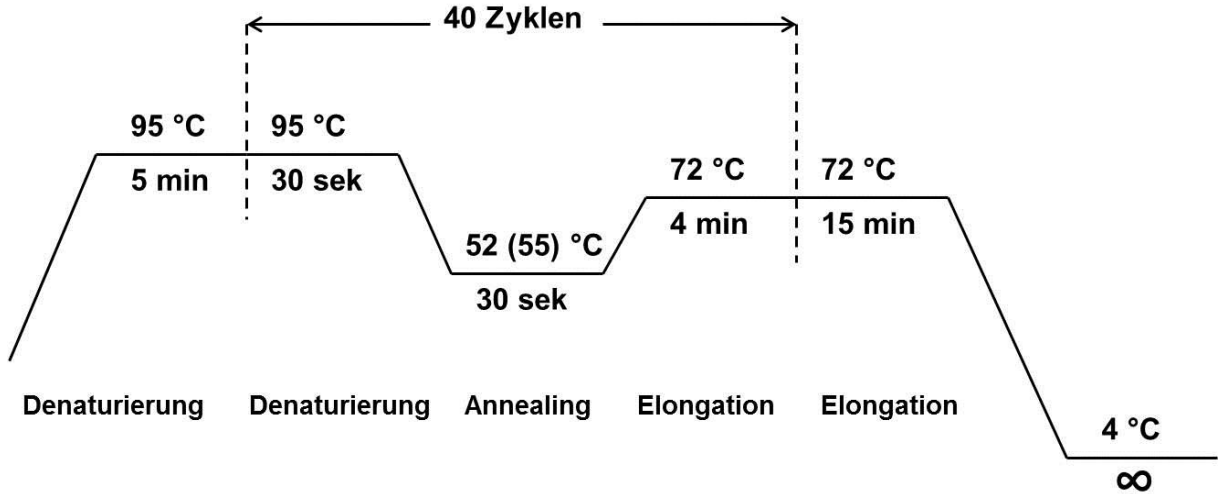


Abbildung 2.11:
Cyclerprogramme des ersten Teilstückes von cox1. In Klammern ist die Annealing-Temperatur des nested-Schrittes angegeben.

Tabelle 2.2:
Reaktionsansatz beider PCR-Schritte des ersten cox1-Teilstückes.

	1. PCR		nested PCR	
	Einsatz je Probe	Endkonzentration	Einsatz je Probe	Endkonzentration
10x Pfu PCR Buffer	5 µl	20 mM Tris-HCl 10 mM KCl 10 mM $(NH_4)_2SO_4$ 2 mM $MgSO_4$	5 µl	20 mM Tris-HCl 10 mM KCl 10 mM $(NH_4)_2SO_4$ 2 mM $MgSO_4$
dNTPs (je 10 mM)	1 µl	je 200 µM	1 µl	je 200 µM
cox1 A (10 pmol/µl)	1,25 µl	0,25 pmol/µl		
Efel D (10 pmol/µl)	1,25 µl	0,25 pmol/µl		
cox1 B (10 pmol/µl)			1,25 µl	0,25 pmol/µl
cox1 walk LH (10 pmol/µl)			1,25 µl	0,25 pmol/µl
Pfu-Polymerase (2,5 U/µl)	0,25 µl	0,0125 U/µl	0,25 µl	0,0125 U/µl
DNA/Amplifikat	variabel		variabel	
H_2O	Differenz zu 50 µl		Differenz zu 50 µl	

Das hintere cox1-Fragment (im Weiteren cox1 H genannt) wurde ebenfalls in einer nested-PCR amplifiziert. Der erste Amplifikationsschritt lieferte ein Teilstück von 1323 bp Länge. Der nested Schritt vervielfältige dann ein Fragment von 1104 bp Länge.
Die verwendeten Primer waren:

Primer der ersten PCR:

5‘ - GTTGTCCTCGTCGTATTTTTCTAG -3‘ (cox1 F) (Dennis Ebi)

5‘ - GCATGATGCAAAAGGCAAATAAAC -3‘ (cox1 C) (Hüttner et al., 2008)

Primer der nested PCR:

5‘ - CTGTTTTGTTATTGGTTACGTTGC - 3‘ (cox1 G) (Dennis Ebi)

5‘ - CACAATTAAACAACCAGGTCAATG - 3‘ (cox1 Dnew) (Dennis Ebi)

Das Cycler-Temperaturprofil war hierbei bei beiden PCRs:

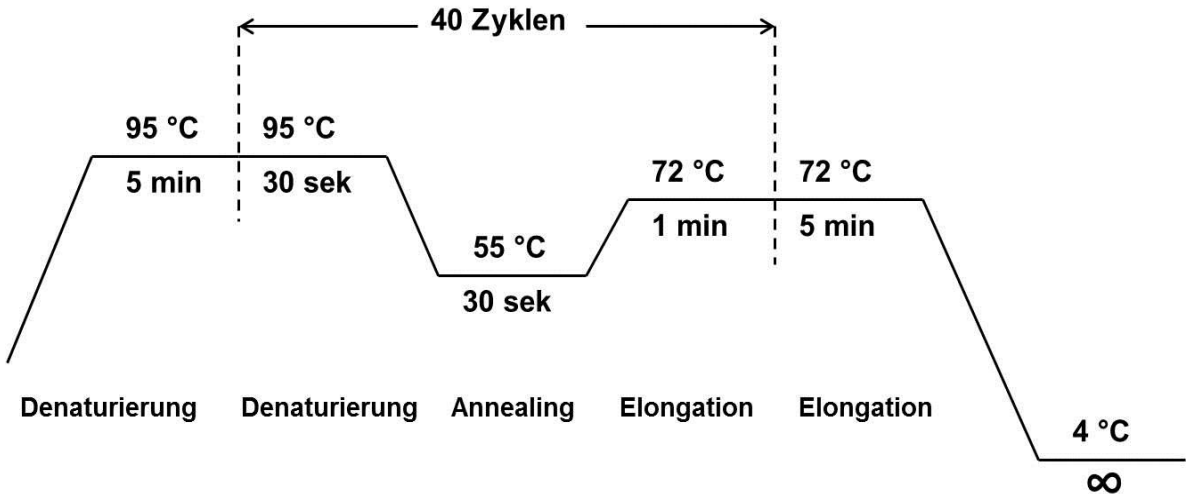


Abbildung 2.12:
Temperaturprofil beider Teil-PCRs zur Vervielfältigung des hinteren Fragments von cox1.

Der Reaktionsansatz wurde wie folgt angesetzt:

Tabelle 2.3:
Reaktionsansatz beider PCR-Schritte des hinteren cox1-Teilstückes.

	1. PCR		nested PCR	
	Einsatz je Probe	Endkonzentration	Einsatz je Probe	Endkonzentration
10x PCR Puffer	5 µl	10 mM Tris-HCl 50 mM KCl	5 µl	10 mM Tris-HCl 50 mM KCl
$MgCl_2$ (25 mM)	4 µl	2 mM	5 µl	2,5 mM
dNTPs (je 10 mM)	1 µl	je 200 µM	1 µl	je 200 µM
cox1 F (10 pmol/µl)	1,25 µl	0,25 pmol/µl		
cox1 C (10 pmol/µl)	1,25 µl	0,25 pmol/µl		
cox1 G (10 pmol/µl)			1,25 µl	0,25 pmol/µl
cox1 Dnew (10 pmol/µl)			1,25 µl	0,25 pmol/µl
Taq-Polymerase (5 U/µl)	0,25 µl	0,025 U/µl	0,25 µl	0,025 U/µl
DNA/Amplifikat	variabel		variabel	
H_2O	Differenz zu 50 µl		Differenz zu 50 µl	

Beide Teilfragmente bilden einen großzügigen Überlappungsbereich der Sequenzen von 166 bp.

2.2.2.1.3 Amplifikation von cox1 in drei Teilen

Je länger biologisches Material in einem Fixiermedium lagert, desto mehr wird die DNA degradiert. Formaldehyd hat dabei aber eine weitaus größere Wirkung, hinsichtlich der Zerstörung der DNA, als Ethanol (Srinivasan et al., 2002). Deswegen nimmt mit dem Alter der Proben nicht nur die maximal amplifizierbare Länge der DNA, sondern auch der Amplifizierungserfolg im Allgemeinen stetig ab (Ebi, 2012; Enz, 2015) (Abb. 2.13).

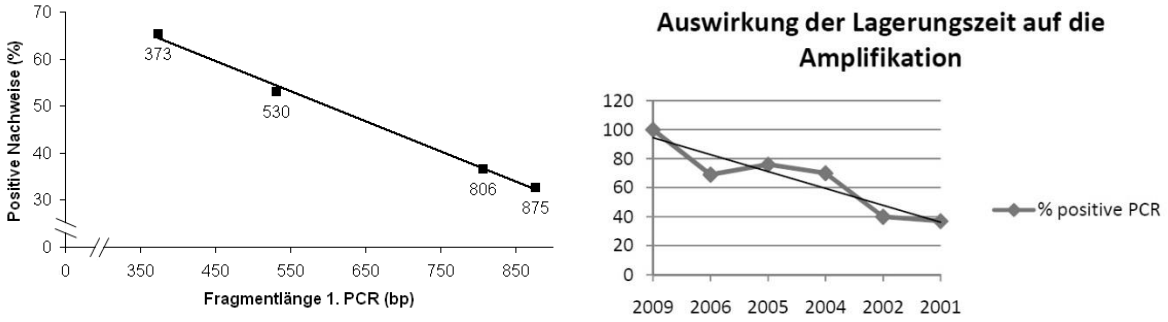


Abbildung 2.13
Linke Seite: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Probenalter und amplifizierbarer Fragmentlänge (aus: Ebi, 2012).
Rechte Seite: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lagerungszeit und allgemeinem Amplifizierungserfolg (aus: Enz, 2015).

Einige Proben zeigten aufgrund ihres Alters Schwierigkeiten bei der Amplifikation auf. Für diese konnte das cox1-Gen-Fragment in drei Teilen, jeweils in einer nested-PCR, vollständig amplifiziert werden. Alternativ konnten auch nur beim Fehlen eines einzelnen Teilstückes der im vorigen Kapitel beschriebenen PCR, dieses dann durch zwei kürzere Stücke ersetzt werden.

Das erste Teilstück des Gens wurde mit denselben Cyclereinstellungen und PCR-Bedingungen wie für cox1 V durchgeführt. Das mittlere und hintere Stück wurde dagegen mit demselben Programm und Reaktionsansätzen wie für cox1 H durchgeführt. Der erste PCR-Schritt des vorderen Stücks lieferte ein Fragment mit einer Länge von 555 bp, der zweite Schritt eines der Länge 461 bp. Die PCR des mittleren Stückes amplifizierte in der ersten PCR ein Fragment der Länge 771 bp; das der nested-PCR war 667 bp lang. Die letzte PCR amplifizierte schließlich ein DNA-Stück von 848 bp, respektive eines von 764 bp Länge nach dem nested-Schritt. Die verwendeten Primer sind im Folgenden aufgelistet:

Vorderes Stück:

1. PCR:

5‘ - TTACTGCTAATAATTTTGTGTCAT - 3‘ (cox1 A) (Hüttner et al., 2008)

5’ - TCAACACCACAACTACTAG - 3’ (cox1 walk 2) (Ebi, unpubl.)

nested PCR:

5’ - GTTTTGACTGTACGTTTTCAAGACG - 3’ (cox1 walk V) (Ebi, unpubl.)

5’ - CGAGGACAACGGCGGATAAAATGT - 3’ (cox1 walk 1) (Ebi, unpubl.)

Mittleres Stück:

1. PCR:

5’ - TTGAATTTGCCACGTTTGAATGC - 3’ (CO1 for) (Xiao et al., 2003)

5’ - CAAACGTAAACAACACTATAAATG - 3’ (coxnest C) (Wassermann, unpubl.)

nested PCR:

5’ - GAATGCTTTGAGTGCTTGA - 3’ (cox1 M for) (Ebi, unpubl.)

5’ - AAGTAAACACCTTTATACCAGTAG - 3’ (cox1 f rev) (Ebi, unpubl.)

Hinteres Stück:

1. PCR:

5‘ - ACTGTTGGGTTGGATGTTAAGACG - 3‘ (Efel A) (Wassermann, unpubl.)

5‘ - ACTCCGTTAAGCATGATGCAAAAG - 3‘ (cox1 b rev) (Ebi, unpubl.)

nested PCR:

5‘ - TTGGGTGGATGTGAAGACGGCTG - 3‘ (cox1 H) (Ebi, unpubl.)

5‘ - CACAATTAAACAACCAGGTCAATG - 3‘ (cox1 Dnew) (Dennis Ebi, s.o.)

2.2.2.1.4 Zusätzliche Techniken und unterstützende Maßnahmen

Die in diesem Kapitel beschriebenen Techniken wurden nur angewandt, wenn bereits beinahe das ganze Genfragment amplifiziert war, und nur noch ein Teilstück fehlte. Dies geschah nur bei einigen wenigen Proben und nur nach Ausschöpfung aller vorher beschriebenen Methoden.

2.2.2.1.4.1 Alternative Amplifizierung des vorderen cox1-Fragments

Wie bereits in den vorhergehenden Kapiteln gezeigt wurde, musste aufgrund der poly-T-induzierten Doppelpeaks in der Sequenzierung das jeweils vordere Gen-Fragment, ob nun in zwei oder drei Stücken, mit Pfu-Polymerase amplifiziert werden. Im Laufe dieser Arbeit wurde aber auch eine PCR-Modifikation verwendet, die trotz der Verwendung von Taq-Polymerase, die Entstehung von besagten Doppelpeaks zwar nicht gänzlich verhindern, aber zumindest stark vermindern konnte. Nach dieser bei Su et al., (1996) beschriebenen Methode wurde die Elongationstemperatur auf 60 °C verringert (normalerweise 72 °C) und die Elongationszeit verdreifacht auf 3 min gesetzt. Alle anderen Parameter blieben unberührt.

2.2.2.1.4.2 Zusatz von PCR-Additiven

Einige PCR-Additive, die die Sensitivität einer PCR steigern sollen, und die im Internet oder auch in Newton & Graham, (1997) aufgelistet stehen, wurden im Zuge dieser Arbeit empirisch auf deren Wirksamkeit getestet. Für den Test wurden Proben verwendet, deren Amplifizierungserfolg durch vorherige PCRs bekannt gewesen ist. Es wurde jeweils eine Probe verwendet, die sich sehr gut, mittelmäßig gut und bisher gar nicht amplifizieren ließ. Zur Kontrolle wurde eine PCR parallel ohne jegliches Additiv durchgeführt. Für den Test wurde die oben beschriebene cox1 H-PCR verwendet. Die getesteten Substanzen und deren Konzentrationen sind im Folgenden aufgelistet.

Tabelle 2.4:
Substanzen, die auf ihre sensitivitätssteigernde Wirkung hin, getestet wurden.

Substanz	Endkonzentration
DMSO (reinst)	2 %
Betain (5 M)	1,2 M
Triton-X-100 (25 %)	0,5 %
Tween 20 (reinst)	2 %
Harnstoff (5 M)	1 M
Gelatine (1 %)	0,1 %
Formamid (25 %)	5 %
BSA (100 ng/µl)	2 ng/µl
Tris (10 mM, pH 8,3)	1,34 mM

2.2.2.1.4.3 Taq-Amplifikation und Sequenzierung von beiden Seiten

In sehr wenigen Fällen, wenn alle anderen Techniken fehlschlugen, wurde der vordere Teil von cox1 mit Taq-Polymerase amplifiziert und von beiden Seiten sequenziert, so dass eine vollständige Sequenz erhalten werden konnte. Eine beidseitige Sequenzierung wurde auch durchgeführt, wenn die Sequenz trotz der in Kapitel 2.2.2.1.4.1 beschriebenen Technik immer noch starke Doppelpeaks aufwies.

2.2.3 Gelelektrophorese

Die Gelelektrophorese ist ein physikalisches Verfahren, mit dem geladene Teilchen der Größe nach aufgetrennt werden können. Ein Gel, das in der Regel aus Agarose oder Polyacrylamid besteht, dient hierbei als stationäre Phase. Agarosegele finden in der Regel bei der Auftrennung von größeren DNA-Fragmenten Anwendung, während Polyacrylamidgele für die Auftrennung von Proteinen oder deren Verdauprodukten verwendet werden. Dies liegt darin begründet, dass deren Maschenweite sehr viel enger ist und damit viel kleinere Moleküle aufgetrennt werden können. Daher können Gele aus Polyacrylamid auch zur Feinauftrennung von sehr kurzen DNA-Fragmenten verwendet werden. Die Maschenweite des Gels kann aber auch durch verschiedene Konzentrationen von Agarose bzw. Polyacrylamid noch leicht modifiziert werden. Höherprozentige Gele sind dabei in der Regel engmaschiger als niederprozentige, weil einfach mehr Fasern den zu trennenden Stoffen im Weg sind (Ebi, 2012).

Das Gel liegt in einer elektrisch leitfähigen Pufferlösung, die als mobile Phase dient. Gängige Pufferlösungen sind u.a. TBE (Tris-Borat-EDTA-Puffer) oder TAE (Tris-Acetat-EDTA-Puffer) (Mülhardt, 2009).

Die Proben, die aufgetrennt werden sollen, werden in Taschen hineinpipettiert, die durch Platzhalter beim Gießen des Gels entstanden sind. Zuvor muss allerdings das Probenvolumen mit einem Ladepuffer (Loading Dye) gemischt werden, der eine höhere Dichte hat, als der Elektrophoresepuffer. Erst so präpariert kann die Substanz in die Tasche hinuntersinken und verbleibt auch dort. Zusätzlich ist der Loading Dye i.d.R. mit einem Farbstoff, wie z.B. Bromphenolblau versetzt, so dass die Lauffront mit bloßem Auge verfolgt werden kann (Ebi, 2012).

Das Gel und der Laufpuffer befinden sich in einer Kammer, an die ein homogenes elektrisches Feld angelegt wird. Daher wandern die geladenen Teilchen, dem elektrischen Gradienten folgend, zum jeweilig entgegengesetzten Pol. Im Falle von DNA also zur Anode, weil DNA in wässriger Lösung als Poly-Anion vorliegt. Die Homogenität des elektrischen Feldes ist deshalb wichtig, weil die laufenden Substanzen gleichmäßig und parallel zu den Feldlinien im Gel wandern sollen, ohne dass sich die einzelnen Bahnen kreuzen. Dies würde die Ablesbarkeit des Gels stark verschlechtern oder gar unmöglich machen. Da größere Teilchen aufgrund ihrer Masse langsamer durch die sie behindernde Gelmatrix wandern als kleinere, trennen sich die Moleküle nach einiger Zeit der Größe nach auf (Ebi, 2012).

Schließlich wird noch ein Farbstoff benötigt, der die DNA-Fragmente sichtbar macht. Im Falle von DNA erfüllt meist ein unter UV-Licht fluoreszierender Farbstoff diesen Zweck. Er interkaliert sich unspezifisch an/in die DNA-Moleküle an/ein, wodurch die aufgetrennten DNA-Fragmente als leuchtende Banden unter UV-Beleuchtung sichtbar werden (Abb. 2.14). Bis vor ein paar Jahren wurde standardmäßig Ethidiumbromid als Farbstoff verwendet. Da es aber giftig und karzinogen ist, wird es heute immer mehr durch andere, als ungiftig geltende, Farbstoffe ersetzt (Ebi, 2012).

Ein als „DNA-Ladder“ bezeichneter Größenmarker kann, wenn er mit auf ein Gel aufgetragen wird, als Maßstab dienen. Dadurch kann die Länge der amplifizierten DNA-Stücke durch einfachen Vergleich mit dem Marker abgeschätzt werden (vgl. Abb. 2.14 (Marker: M)) (Ebi, 2012).

In dieser Arbeit wurden ausschließlich 1,5 %-ige Agarosegele und TBE für die Gelelektrophorese verwendet. Eingefärbt wurde die DNA mit GelRed™, einen ungiftigen Ersatz für Ethidiumbromid.

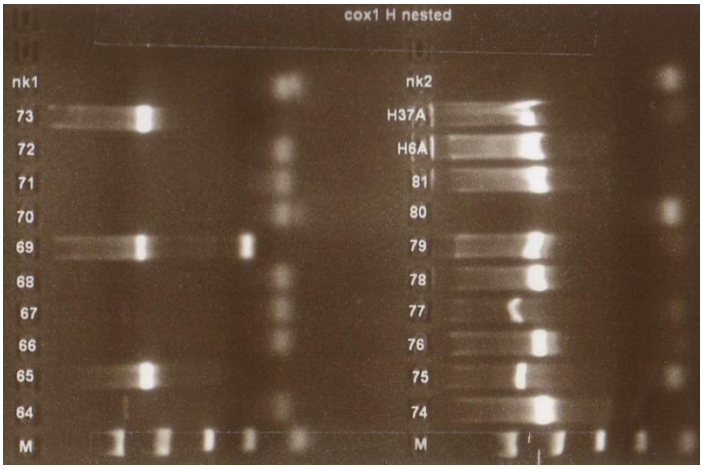


Abbildung 2.14:
Beispiel einer durchgeführten Gelektrophorese.

2.2.4 Aufreinigung der PCR-Produkte

Vor der Sequenzierung wurden alle Amplifikate aufgereinigt, weil nach mehreren Sequenzierungs-Tests ganz deutlich feststand, dass, verglichen zu unaufgereinigten Proben, nicht nur die Sequenzierungsqualität erheblich verbessert, sondern auch die Länge des auslesbaren Bereichs vergrößert wurde. Hierzu wurden sogenannte Spin-Column-Kits der Firmen Qiagen (QiaQuick® PCR Purification Kit) oder Roche (High Pure PCR Product Purification Kit) genau nach Anleitung des jeweiligen Herstellers verwendet.

Die amplifizierte DNA wird bei einem ersten Zentrifugationsschritt an einer Membran gebunden. Folgend wird die DNA durch Waschen mit einem stark Ethanol-haltigen Waschpuffer von Primerresten, unverbrauchtem Enzym und sonstigen, die Sequenzierung möglicherweise störenden, Substanzen befreit. Schließlich wird das reine Amplifikat wieder von der Membran gelöst und kann so zur Sequenzierung verwendet werden. Zur Kontrolle wurden die aufgereinigten Amplifikate vorher nochmals auf ein Gel aufgetragen.

2.2.5 Sequenzierung

Die aufgereinigten PCR-Produkte wurden zur Sequenzierung zunächst zu den Seqlab Sequence Laboratories Göttingen GmbH und später zur GATC Biotech AG

nach Konstanz geschickt. Dort wurde die Sequenzierung mit der heute gängigen fluoreszenzgestützten Kettenabbruchmethode nach Sanger durchgeführt.
Hierbei wird zunächst, mit dem aufgereinigten Amplifikat als Matrize, erneut eine PCR durchgeführt. Bei dieser werden aber zusätzlich zu den regulären dNTPs auch ddNTPs (Didesoxynukleosid-Triphosphate), die sich nur durch eine bei letzteren fehlende Hydroxygruppe am 3‘-Kohlenstoffatom der Ribose unterscheiden, verwendet. Dies führt dazu, dass die Nukleotidbasenkette nicht verlängert werden kann, weil der Ansatzpunkt für die Polymerase fehlt. Dadurch entstehen also in der PCR Fragmente, deren Elongation statistisch verteilt an allen möglichen Stellen abgebrochen wurde und somit verschiedene Längen aufweisen. In einer anschließenden Kapillarelektrophorese werden diese Stücke der Größe nach aufgetrennt und dann anhand vier verschiedener, an die ddNTPs gekoppelten Fluoreszenzsonden, nach Anregung der Fluoreszenz mit einem Laser ausgelesen. Man erhält Fluoreszenz-Messdaten, die in einem Elektropherogramm dargestellt werden können (für ein Beispiel-Elektropherogramm siehe Abb. 2.10). Die Sequenz des Amplifikats lässt sich daraus anhand aufeinanderfolgender Peaks ablesen. Natürlich wird heutzutage Software zum schnelleren und fehlerfreieren Auslesen der Daten verwendet.

2.2.5.1 Überprüfung von ungewöhnlichen Sequenzmustern

Wenn in Sequenzen ungewöhnliche Muster, wie z.B. Insertionen, Deletionen oder Stoppcodons gefunden wurden, wurden die betreffenden Proben zur Bestätigung mindestens noch ein weiteres Mal amplifiziert, und die betreffende Sequenzstelle von beiden Seiten sequenziert.

2.2.6 Bearbeitung der Rohdaten

Die so erhaltenen Sequenz-Daten wurden mit GENtle Ver. 1.9.4 ausgelesen und bearbeitet. GENtle ist eine kostenlose Software, die von Magnus Manske (Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, GB) geschrieben wurde. Die Software erstellt ausgehend von den Fluoreszenz-Messdaten Elektropherogramme und ordnet

automatisch die ausgelesenen Basen zu. Außerdem bietet es zahlreiche praktische Zusatzfunktionen, um die Sequenzen weiter zu bearbeiten.
Alle Sequenzierungen wurden zum leichteren Auffinden der Ränder der cox1-Sequenz direkt mit der Sequenz des Haplotypen EG01 (Acc.-Nr.: JQ250806) nach Yanagida et al., (2012) als Referenz aligniert. Die Elektropherogramme wurden ausnahmslos visuell überprüft, um etwaige Doppelpeaks und/oder fehlende oder fehlerhaft ausgelesene Basen zu erkennen und ggfs. zu korrigeren. Schließlich wurden die Sequenzen kopiert und jeweils zu einer vollständigen Sequenz von cox1 zusammengefügt. Diese Sequenzen wurden zur weiteren Analyse in einer .txt-Datei im FASTA-Format gespeichert.

2.2.7 Auswertung der Sequenzdaten

2.2.7.1 Einteilung der einzelnen Sequenzen in Haplotypen

Zur schnellen, exakten und effizienten Auswertung der Sequenz-Datensätze wurde im Laufe dieser Arbeit eine Software im Code der grafischen Programmieroberfläche LabVIEW von National Instruments geschrieben. Nach mehrfachen Tests im Laufe der Programmierphase, und auch danach, konnte die Genauigkeit der Ergebnisse des Programms nachgewiesen werden. Sequence-o-matic.vi vergleicht innerhalb weniger Augenblicke alle eingelesenen Sequenzen gleicher (oder verschiedener) Länge miteinander und zeigt auf, welche Sequenzen identisch sind und welche nicht. Bei Verwendung einer Referenzsequenz wird zusätzlich genau dargelegt, welche Basenunterschiede an welchen Positionen vorhanden sind. Zudem kann automatisch eine .phy-Datei erstellt werden, die im späteren Verlauf der Analyse für die Konstruktion der Haplotypennetzwerke benötigt wird. Durch automatische Translation aller Sequenzen und den direkt folgenden Vergleich können auch Unterschiede in der Aminosäurensequenz analysiert werden. Zudem wird sogleich berechnet wie hoch der maximale Basenunterschied zwischen allen Sequenzen zueinander ist. Zusätzlich bietet ein eigens dafür entwickelter Algorithmus die Möglichkeit die Konsens-Sequenz von verschieden langen Sequenzen zu finden, auf dieselbe Länge zu schneiden und neu abzuspeichern. Ebenso können Diversitätsindices, wie d_{max} und k_0 (s. Kap. 2.2.7.4.1) berechnet und eine

Haplotypentabelle mit allen gefundenen Sequenzunterschieden vollautomatisch erstellt werden.

2.2.7.2 Vergleich mit bereits bekannten Sequenzen

Um die gefundenen cox1-Sequenzvarianten mit bereits in den öffentlichen Datenbanken hinterlegten Haplotypen zu vergleichen, wurden alle gefundenen Haplotypen mit BLAST (**B**asic **L**ocal **A**lignment **S**earch **T**ool) ausgewertet. Aus allen bekannten Haplotypen wurde zusätzlich eine .txt-Datei im FASTA-Format erstellt, die als Referenz- und Vergleichsliste für Sequence-o-matic.vi diente. Hier wurden auch immer alle neu gefundenen Haplotypen eingetragen, damit man bei der Analyse von neuen Datensätzen, die erhaltenen Sequenzen automatisch mit allen bereits bekannten Haplotypen vergleichen konnte.

2.2.7.3 Konstruktion von Haplotypennetzwerken

Anhand der Sequenzdaten wurden Haplotypennetzwerke mit TCS Version 1.21 (Clement et al., 2000) erstellt. Das Programm basiert auf der statistischen Methode der Maximalen Parsimonie, dem maximalen Sparsamkeitsprinzip, das in Templeton et al., (1992) zum ersten Mal für die Berechnung von Netzwerken umgesetzt wurde. Darauf basierend werden viele verschiedene Netzwerke berechnet, mit dem Ziel, dass die Verbindungen zwischen allen Haplotypen minimal werden sollten, da man davon ausgehen kann, dass die meisten einzelnen Basenunterschiede zwischen den Sequenzen immer aus zeitlich getrennten Einzelmutationen hervorgegangen sind. Das Netzwerk mit der höchsten Gesamt-Wahrscheinlichkeit wird dann als Ergebnis ausgegeben.
Alle Netzwerke wurden mit einer Mindestwahrscheinlichkeit der einzelnen Verbindungen von 95 % berechnet.

2.2.7.4 Berechnung von Indices

2.2.7.4.1 Diversitätsindices

2.2.7.4.1.1 Haplotype Diversity (Hd)

Die Haplotype Diversity (Hd) wurde mit DnaSP Version 5.10.1 (Librado & Rozas, 2009) errechnet. Implementiert wurde sie darin nach der in Nei, (1987) veröffentlichten Formel:

$$Hd = \frac{N}{N-1}\left(1 - \sum_i {x_i}^2\right) \quad (1)$$

Dabei stellt N die Gesamtanzahl aller Sequenzen und $x_i = n_i/N$ die Frequenz des jeweiligen Haplotyps, also die Anzahl im Verhältnis zum Gesamtdatensatz, dar. Hd wird maximal (Hd = 1,0), wenn die Anzahl an Haplotypen der Anzahl an Sequenzen entspricht und minimal (Hd = 0), wenn nur eine einzige Sequenzvariante im Datensatz existiert.

2.2.7.4.1.2 Nucleotide Diversity (π)

Die Nucleotide Diversity (π) wurde ebenfalls mit DnaSP Version 5.10.1 (Librado & Rozas, 2009) berechnet. Sie ist im Programm nach der Formel aus Nei, (1987) implementiert, erweitert um den Faktor N/N-1:

$$\pi = 2\frac{N}{N-1}\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{i-1} x_i\, x_j\, \pi_{ij} \quad (2)$$

Es werden jeweils alle Haplotypen paarweise miteinander verglichen. N ist hierbei wiederum die Gesamtanzahl aller Sequenzen, x_i bzw. x_j die Frequenz der jeweiligen Sequenzvariante, die gerade verglichen wird, und π_{ij} die Anzahl der Basenunterschiede geteilt durch die Sequenzlänge.

Der Wert von π ist bei der Untersuchung von Mikrovariationen von Genen in einer Population einer einzigen Spezies typischerweise nicht besonders groß, weil es nur sehr wenige Basenaustausche in einer Sequenz gibt. Er befindet sich in der Regel zwischen 0,0005 und 0,002.

2.2.7.4.1.3 Maximale Anzahl an Basenunterschieden (d_{max})

Für diese Arbeit wurden drei völlig neue Diversitätsindices erarbeitet, die ein leicht einsichtiges Maß für die genetische Diversität eines Probensatzes darstellen sollen. Der erste Index ist definiert als die maximale Anzahl an Basenunterschieden zwischen allen untersuchten Sequenzen (d_{max}). Beim paarweisen Vergleich aller Haplotypen miteinander werden die jeweiligen Sequenzunterschiede gezählt. Somit erhält man einen Wert für die jeweilige genetische Distanz zwischen den jeweiligen Haplotypen. Mathematisch gesehen wird eine Distanzmatrix D errechnet:

$$D = \begin{pmatrix} d_{11} & d_{12} & \dots & d_{1n} \\ d_{21} & d_{22} & \dots & d_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ d_{m1} & d_{m2} & \dots & d_{mn} \end{pmatrix} = \left(d_{ij}\right) \quad (3)$$

Mit d_{ij} als die genetischen Distanzen der jeweilig betrachteten Sequenz-Paare. d_{max} ist dann der maximale Wert aller einzelnen Matrixelemente:

$$d_{max} = max(D) = max\left(\left(d_{ij}\right)\right) \quad (4)$$

Es ist hierbei nicht wichtig, ob mehrere Maxima vorhanden sind; allein der Wert ist ausschlaggebend. Er entspricht der maximalen genetischen Distanz aller untersuchten Sequenzen zueinander. d_{max} ist somit zwar ein sehr eindeutiges und gutes, aber auch ein recht grobes Maß für die genetische Diversität einer Sequenzpopulation. Die Grobheit von d_{max} ist der Tatsache geschuldet, dass nur natürliche Zahlen als Werte angenommen werden können.
Die Haplotypen-Distanzmatrix wird beispielsweise direkt von TCS Version 1.21 in einer separaten Datei ausgegeben. Alternativ wird sie von Sequence-o-matic.vi errechnet und das Maximum bestimmt.

2.2.7.4.1.4 Mittlerer Abstand aller Haplotypen vom Zentrum (d_c)

Der zweite neue Diversitätsindex d_c ist der mittlere Abstand aller gefundenen Haplotypen vom Zentrum des Netzwerkes. Er basiert also direkt auf der Struktur des

errechneten Netzwerkes und damit indirekt auf den Sequenzdaten, weil das Netzwerk diese Daten in seiner Struktur widerspiegelt.

Um den zentralen Punkt in jedem Netzwerk zu finden, müssen theoretisch nur die Distanzen von jedem Punkt zu jedem anderen Punkt aufsummiert werden. Und da die Punkte von linear strukturierten Außenzweigen eines Netzwerkes immer einen längeren Weg zu den anderen Knotenpunkten haben als die Punkte in der Mitte, genügt es die Distanzen im sogenannten Rumpf des Netzwerkes aufzusummieren (Abb. 2.15). In sternförmig strukturierten Netzwerken ist der zentrale Punkt in der Regel direkt ersichtlich, weil es der Punkt im Netzwerk mit dem höchsten mathematischen Grad (= Anzahl an direkten Nachbarn) ist. In einem überwiegenden Großteil der veröffentlichten Netzwerke von *Echinococcus granulosus* sensu stricto ist der zentrale Knotenpunkt identisch mit der Position des weltweit verbreiteten Haplotyps EG01.

d_c ist definiert als mittlerer Abstand aller Haplotypen von diesem zentralen Knotenpunkt:

$$d_c = \frac{1}{Hn^*} \sum_i d_i \quad (5)$$

Dabei stellt Hn^* die Anzahl der Haplotypen, die sich nicht im Mittelpunkt befinden, dar. Würde sich also ein Haplotyp im zentralen Punkt des Netzwerkes befinden, müsste dieser von der Gesamtanzahl an gefundenen Haplotypen (Hn) abgezogen werden, also durch Hn-1 geteilt werden.

Aufgrund der unendlichen Menge an möglichen Netzwerken kann nicht immer ausgeschlossen werden, dass es mehrere Mittelpunkte in einem Netzwerk gibt. In einem solchen Fall sollte der Mittelwert aller Werte von d_c gebildet werden.

Der Vorteil dieses Diversitätsindices liegt darin, dass er feiner abstufbar als d_{max} ist, weil dessen Werte im gesamten Bereich der positiven reellen Zahlen liegen. Somit können Haplotypennetzwerke mit identischen Werten von d_{max} genauer miteinander verglichen werden. Außerdem trägt er direkt der Struktur eines Netzwerkes Rechnung, die sich bei verschiedenen Netzwerken natürlich mitunter stark unterscheiden kann.

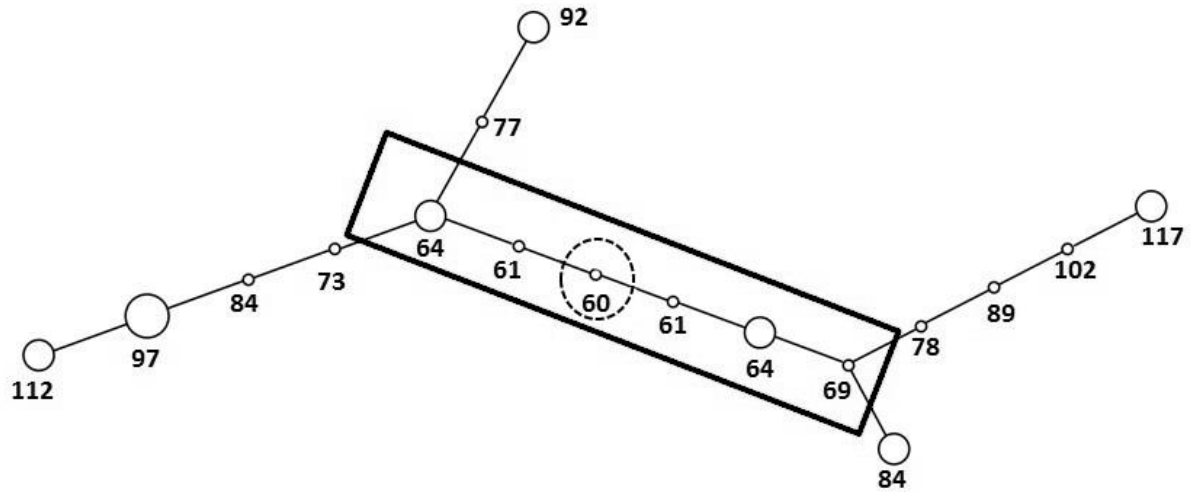


Abbildung 2.15:
Hypothetisches Netzwerk mit 17 Knotenpunkten errechnet aus sieben Haplotypen. Die Zahlen sind jeweils die aufsummierten Abstände von dem betreffenden Knotenpunkt zu allen anderen Knotenpunkten. Umrandet ist der sogenannte Rumpf des Netzwerks, in dem alle Abstände niedriger sind als in den äußeren Punkten. Der gestrichelte Kreis markiert den Mittelpunkt des Netzwerkes.

2.2.7.4.1.5 Mittlere Anzahl an Basenunterschieden zwischen zwei Haplotypen (k_0)

Der dritte neu entwickelte Diversitätsindex (k_0) ist ein Maß für den mittleren genetischen Abstand zwischen zwei Haplotypen in einem betrachteten Datensatz. k_0 ist eine leicht modifizierte Variante von k, der mittleren Anzahl an Nukleotidbasen-unterschieden in einem Satz an Sequenzen, die von Fumio Tajima 1983 publiziert wurde. k ist darin definiert als die Summe aller Basenunterschiede zwischen allen möglichen Sequenzpaaren dividiert durch die Anzahl dieser Paare. Die Modifikation zu k_0 besteht nun darin, dass nicht alle Sequenzen betrachtet werden, sondern von jedem gefundenen Haplotypen jeweils nur eine Sequenz:

$$k_0 = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j}^{i-1} \frac{k_{ij}}{\binom{n}{2}} \; ; n \in [1, \dots, Hn] \quad (6)$$

Damit ist k_0 eine Variante von k, in der die Frequenz der jeweiligen Haplotypen nicht mit einfließt und damit ein Maß, das rein nur auf genetischen Daten beruht. Berechnet wurde k_0 mit DnaSP Version 5.10.1 (Librado & Rozas, 2009).

2.2.7.4.2 Neutralitätsindices

2.2.7.4.2.1 Tajima's D

Tajima's D ist ein von Fumio Tajima 1989 veröffentlichter statistischer Test, der eine Entscheidungsgrundlage dafür liefern soll, ob sich eine betrachtete (Sequenz-)Population unabhängig (neutral), d.h. völlig frei von störenden äußeren Einflüssen entwickelt hat oder ob sie äußeren selektiven Zwängen, wie z.B. demografischen Populationsveränderungen, genetischem Hitchhiking oder Introgression unterlag. Man kann mit diesem Test also auf sogenannte Bottlenecks schließen, denen die Population unterlegen haben könnte.

Tajima's D wurde mit DnaSP Version 5.10.1 (Librado & Rozas, 2009) berechnet. D ist modular definiert:

$$D = \frac{d}{\sqrt{\hat{V}(d)}} = \frac{\hat{k} - \frac{S}{a_1}}{\sqrt{e_1 S + e_2 S(S-1)}} \quad (7)$$

mit:

$$\hat{k} = \frac{\sum\sum_{i<j} k_{ij}}{\binom{n}{2}} \quad (8) \qquad a_1 = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{1}{i} \quad (9)$$

$$e_1 = \frac{c_1}{a_1} \quad (10) \qquad e_2 = \frac{c_2}{a_1^2 + a_2} \quad (11)$$

$$c_1 = b_1 - \frac{1}{a_1} \quad (12) \qquad c_2 = b_2 - \frac{n+2}{a_1 n} + \frac{a_2}{a_1^2} \quad (13)$$

$$a_2 = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{1}{i^2} \quad (14) \qquad b_1 = \frac{n+1}{3(n-1)} \quad (15)$$

$$b_2 = \frac{2(n^2+n+3)}{9n(n-1)} \quad (16)$$

Dabei bezeichnet S die Gesamtanzahl an variablen Stellen, n die Gesamtanzahl an Sequenzen und k_{ij} die Anzahl an Basenunterschieden der jeweils paarweise verglichenen Sequenzen.

Anschaulich betrachtet vergleicht Tajima's D die reale Verteilung $\hat{k}$ an Sequenzunterschieden in allen Sequenzen mit dem theoretisch erwarteten Wert dieser Verteilung in einer frei evolvierten Population, der durch S/a_1 gegeben ist, und teilt dann alles durch die Standardabweichung. Dies bedeutet, dass die reale Populationsvariation mit dem theoretischen Wert dafür direkt verglichen wird.

Mathematisch gesehen ist D also relativ einfach definiert, dennoch ist die biologische Interpretation etwas schwierig. Abbildung 2.16 zeigt die Entwicklung von D über die Zeit der Auswirkung eines theoretischen Bottleneck-Ereignisses. Ein solches Ereignis führt zunächst zu einem Einbruch der Population, die sich dann im späteren Verlauf der Generationen wieder erholt. In Abbildung 2.17 sind die Populationsverhältnisse dabei grafisch etwas besser verdeutlicht.

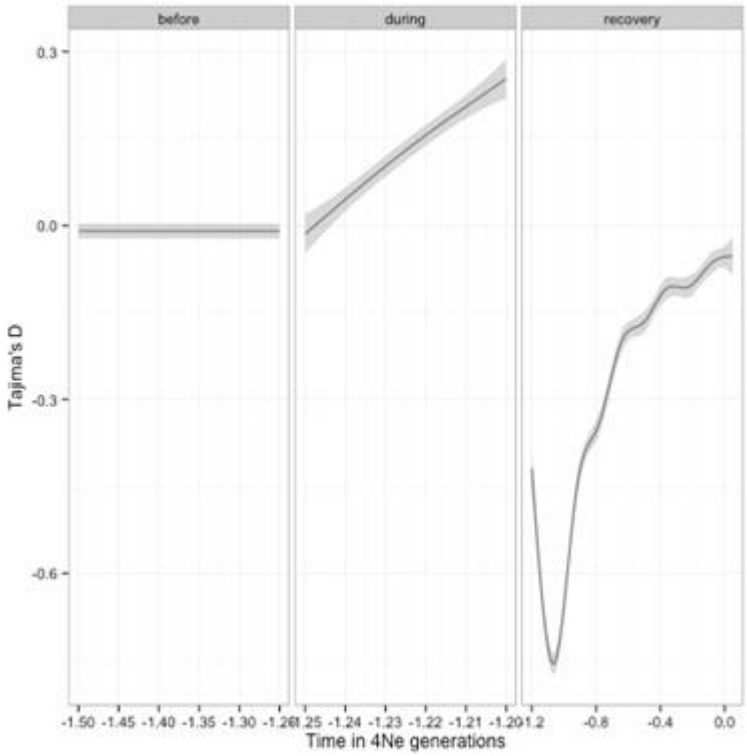


Abbildung 2.16:
Dargestellt ist die Entwicklung des Wertes von Tajima's D im Verlauf eines Bottleneck-Events (Quelle: https://arundurvasula.wordpress.com/2015/02/18/interpreting-tajimas-d, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jeffrey Ross-Ibarra).

Wenn D = 0 ist, entspricht der beobachtete Wert von $\hat{k}$ dem theoretischen Wert von S/a_1. Dies würde bedeuten, dass sich diese Population völlig frei von selektiven Ereignissen entwickelt hätte, oder, dass dieses Ereignis schon so lange zurückläge, dass man dessen Auswirkungen auf die Population nicht mehr nachweisen könnte. Die Population wäre also mit ihren Variationen gleichmäßig verteilt.

Ist D > 0, deutet dies in der Regel auf einen Populationsschwund hin, der zum beobachteten Zeitpunkt stattfinden könnte. Die beobachtete Variationsbreite $\hat{k}$ der untersuchten Sequenzen erscheint nun größer als sie sein dürfte, weil diverse Haplotyp-Subpopulationen, die zwischen diesen nun weiter voneinander entfernten noch vorhandenen Haplotyp-Populationen nicht mehr vorhanden sind.

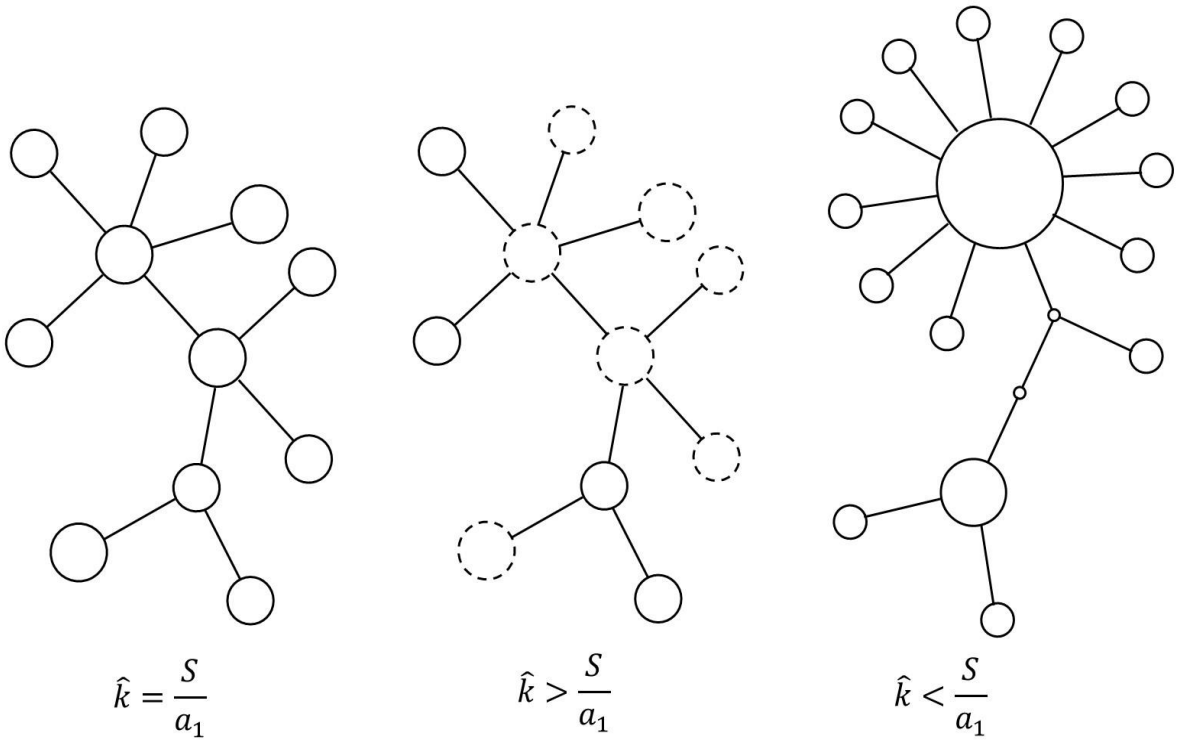


Abbildung 2.17:
Zusammensetzungen einer theoretischen Population von Sequenzvariationen im Laufe eines Bottleneck-Events (links: Population vor dem Event, Mitte: Auswirkungen auf die Population während des Events, rechts: Die Population hat sich erholt). Gestrichelt sind Haplotypen dargestellt, die während des Bottlenecks verloren gingen. Diese sind im Bild rechts dann als Knoten dargestellt, oder nicht mehr vorhanden.

Wenn D < 0 ist, wird dies meist als Anzeichen einer anwachsenden Population gewertet, die ein mögliches Bottleneck-Ereignis überstanden hat und sich nun wieder erholt. Diese Populationen sind meist so strukturiert, dass es eine oder einige wenige dominante Varianten gibt, von denen sich neue Varianten abspalten, die aber noch nicht mit derselben Frequenz vorhanden sind. Die theoretische Variation ist dann also größer als die beobachtete.

2.2.7.4.2.2 Fu's F_S

Fu's F_S basiert auf der Veröffentlichung von Yun-Xin Fu 1997. Dieser statistische Neutralitätstest testet die gleichen Aussagen wie Tajima's D, jedoch unter Zuhilfenahme der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Er untersucht ebenfalls variable Stellen in einem Satz von Sequenzen, vergleicht aber die Wahrscheinlichkeiten der variablen Stellen einer zufällig ausgewählten Sequenz mit den theoretischen Wahrscheinlichkeiten dafür, dass diese auf unabhängiger oder abhängiger Entwicklung beruhen würden.

Berechnet wurde Fu's F_S wiederum mit DnaSP Version 5.10.1 (Librado & Rozas, 2009). F_S ist folgendermaßen definiert:

$$F_S = ln\left(\frac{S'}{1-S'}\right) \quad (17)$$

mit:

$$S' = p\left(k_0 \leq k \middle| \theta = \hat{\theta}_\pi\right) = \sum_{k \geq k_0} \frac{|S_k| \hat{\theta}_\pi^k}{S_n(\hat{\theta}_\pi)} \quad (18)$$

wobei gilt:

$$\theta = \begin{cases} 2\,N\mu; \text{ (bei haploidem Genom)} \\ 4\,N\mu; \text{ (bei diploidem Genom)} \end{cases} \quad (19)$$

Es wird die Wahrscheinlichkeit p(k|θ) dafür berechnet, dass man k Allele in n Sequenzen auffinden kann. Dies erfolgt unter den Bedingungen, dass die Anzahl der Allele im Datensatz k_0 nicht größer als k ist, und, dass θ der mittleren Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Sequenzen $\hat{\theta}_\pi$ entspricht. Etwas anschaulicher betrachtet wird für jede Sequenz, ähnlich wie bei Tajima's D, die beobachtete Tatsache (Wahrscheinlichkeit) an Nukleotidunterschieden mit der theoretischen Wahrscheinlichkeit für ebendiese Unterschiede verglichen und somit durch diese geteilt. Diese Quotienten werden summiert und man erhält eine Gesamtaussage zu dem untersuchten Datensatz.
Interpretiert wird dieser Wert genauso wie es bei Tajima's D beschrieben ist, nur dass dabei Fu's F_S in der Regel als der Neutralitätstest mit der größeren Empfindlichkeit gewertet wird. Es werden allerdings meist beide Tests parallel in der Literatur verwendet. (Fu, 1997; Holsinger, 2012).

2.2.7.4.3 Pairwise Fixation Index F_{ST}

Der von Hudson et al., (1992) veröffentlichte Pairwise Fixation Index F_{ST} ist eine Möglichkeit die genetische Distanz zwischen jeweils zwei Populationen P_1 und P_2 und damit ihren wahrscheinlichen Verwandtschaftsgrad abzuschätzen. Er basiert auf der sogenannten F-Statistik, die von dem berühmten theoretischen Genetiker Sewall Wright entwickelt wurde.

Er ist wie folgt definiert: $$F_{ST} = 1 - \frac{H_w}{H_b} \quad (20)$$

wobei gilt: $$H_w = \frac{\sum\sum_{ij} d(P_1)_{ij} + \sum\sum_{kl} d(P_2)_{kl}}{\binom{i}{2} + \binom{k}{2}} \quad (21)$$

und: $$H_b = \frac{\sum\sum_{ik} d(P_1, P_2)_{ik}}{i \times k} \quad (22)$$

Bei H_w werden also die Sequenzunterschiede der jeweiligen Sequenzen zueinander für jede Population einzeln addiert und dann durch die Anzahl an möglichen Paarungen geteilt, während bei H_b zwischen beiden Populationen alle möglichen Paare gebildet werden und dann durch die Anzahl dieser Paare geteilt wird. H_w ist somit also ein Maß für die mittlere Anzahl an Sequenzunterschieden in beiden Populationen, wenn sie jeweils allein betrachtet werden. H_b dagegen stellt die mittlere Anzahl an Sequenzunterschieden zwischen beiden Populationen dar. Je größer F_{ST} ist, desto weiter sind die verglichenen Populationen genetisch voneinander entfernt. Umgekehrt können Populationen, die einen geringen Wert von F_{ST} aufweisen, als näher miteinander verwandt eingeschätzt werden. Berechnet wurde F_{ST} mit Arlequin 3.1 (Excoffier et al., 2007).

2.2.7.5 Transmembrandomänen-Architektur-Analyse

Mit allen gefundenen Haplotypen (= Varianten der untersuchten cox1-Sequenz) wurde, nachdem sie mit Sequence-o-matic.vi in die jeweiligen Aminosäurensequenzen translatiert worden waren, eine Analyse der erwarteten Transmembrandomänen (TMDs) im Protein durchgeführt. Ausgeführt wurde diese Analyse mit der Online-Applikation SMART (**S**imple **M**odular **A**rchitecture **R**esearch **T**ool) (Letunic et al., 2015). Die Software berechnet, an welchen Stellen der Aminosäurensequenz Transmembrandomänen am wahrscheinlichsten erwartet werden und gibt diese neuen Daten grafisch und in Sequenz-Positionsdaten aus.

2.3 Statistisch-theoretische Experimente zur genetischen Diversität

2.3.1 Allgemeines Experiment

Zusätzlich zur eigentlichen Hauptaufgabe der Haplotypisierung und Auswertung von Proben, wurde ein theoretisches Statistikexperiment entworfen, durchgeführt und ausgewertet. Es sollte einen Einblick dafür liefern, wie die Anzahl der gefundenen Haplotypen und die genetische Diversität von der Anzahl der ausgewerteten Proben abhängen könnten. Hierzu wurde wiederum eine spezielle LabVIEW-Applikation geschrieben, die aus einem Datensatz an Sequenzen zufallsbestimmt immer wieder eine bestimmte Anzahl an Proben herauszieht. Dieses Verfahren wird als Resampling bezeichnet. Die Sequenzsätze wurden direkt danach ausgewertet und die so erhaltenen Daten abgespeichert.

Für diesen Test wurde der gesamte Datensatz der kenianischen Sequenzen gleicher Länge (n = 414) ausgewählt, weil dieser am meisten Daten enthält. Außerdem ist das Netzwerk sternförmig und daher recht einfach automatisch auszuwerten (s. Kap. 3.2.3.1.4: Abb. 3.13).

Nach zufälliger Auswahl der gewünschten Anzahl an Sequenzen aus dem Gesamtdatensatz verglich das Programm diese Sequenzen miteinander, zählte die Haplotypen, berechnete den maximalen Wert an Sequenzunterschieden zwischen allen Sequenzen und löschte alle nicht variablen Stellen aus den Sequenzen, da diese keinen für die genetische Diversität relevanten Informationsgehalt besitzen. Außerdem konnte so für den folgenden Schritt sehr viel Rechenzeit eingespart werden. Aus diesem Vergleich wurde direkt für jeden gezogenen Datensatz die Anzahl an Haplotypen (Hn), die Haplotypdiversität (Hd), die Nukleotiddiversität (π), die maximale genetische Distanz (d_{max}) und die mittlere Anzahl an Basenunterschieden (k_0) berechnet und abgespeichert.

Im darauffolgenden Schritt musste der mittlere Abstand zum Zentrum jedes Netzwerkes (d_c) bestimmt werden. Die Problematik dabei ist allerdings, dass dies eine Größe ist, die auf der Struktur des Netzwerkes beruht und somit nur indirekt aus den gegebenen Sequenzdaten herausgearbeitet werden kann, wenn man nicht zusätzlich den kompletten Netzwerk-Algorithmus nach Templeton et al., (1992) implementiert. Da dieser in TCS implementierte Algorithmus, dem Programm, das die Netzwerke berechnet, bei manchen Netzwerken die Entwicklung eines Haplotypen aus Mutation und späterer Remutation für statistisch wahrscheinlicher

erachtet, muss somit die Knotenanzahl im Netzwerk nicht bei allen resultierenden Netzwerken mit der tatsächlichen Anzahl an Basenunterschieden übereinstimmen (Abb. 2.18).

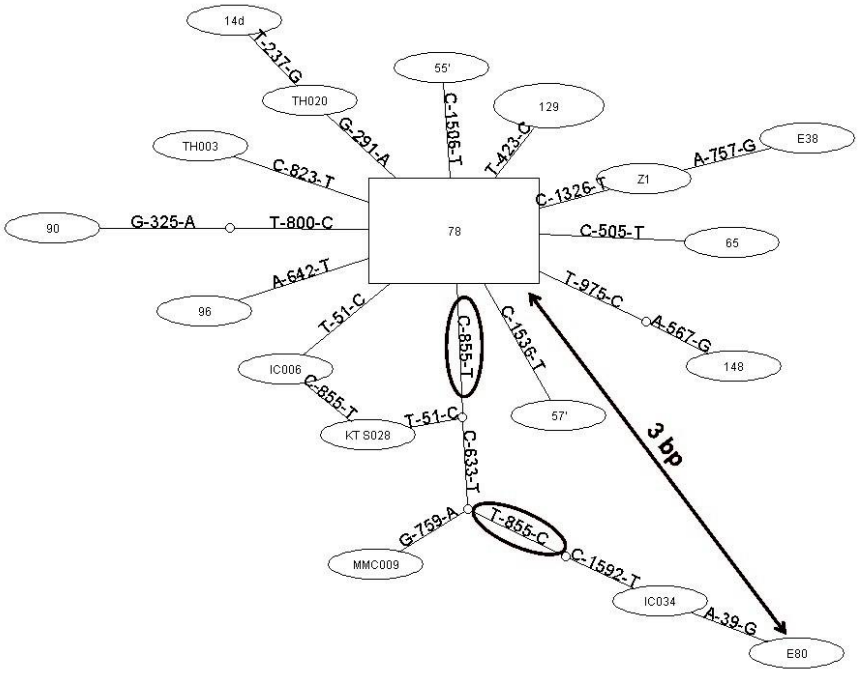


Abbildung 2.18:
Beispiel eines Netzwerkes mit Mutation von C zu T an der Stelle 855 und späterer Remutation von T zu C an derselben Stelle. Die beiden betreffenden Haplotypen an den Endpunkten erscheinen so 5 bp entfernt, obwohl sich nur 3 bp unterscheiden (Netzwerk erstellt mit TCS 1.21).

Um d_c dennoch möglichst genau berechnen zu können, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein spezieller Algorithmus entwickelt, der für einfache, sternförmige Netzwerke, wie es das kenianische Netzwerk darstellt, gut funktioniert.
Dieser Algorithmus arbeitet folgendermaßen: Aus der vorher erstellten Matrix der variablen Stellen werden durch Kombinatorik alle möglichen Haplotypen erzeugt, die in einem daraus resultierenden Netzwerk vorhanden sein können. Daraufhin wird zwischen all diesen Haplotypen der genetische Abstand zueinander bestimmt. Der Haplotyp, der als Summe den geringsten Abstand zu allen anderen Varianten hat, ist somit derjenige, der in der Mitte eines im Grunde sternförmigen Netzwerkes liegen sollte. Wenn dieser Haplotyp ermittelt ist, wird abgeglichen ob er im Datensatz vorhanden ist oder nicht und der genetische Abstand zu den tatsächlich gefundenen Haplotypen berechnet. Daraus wird dann schließlich d_c berechnet. Beim Auffinden mehrerer mittlerer Haplotypen, wird derjenige ausgewählt, der den geringsten Abstand zu den gefundenen Haplotypen hat, weil dieser zu den vorhandenen Daten am besten passt.

Im Vorfeld des Experimentes wurde mit 100 Ziehungen von jeweils 30 Sequenzen getestet, wie genau die Ergebnisse des Programms bei der Berechnung von d_c sind. Es wurde eine 98 %-ige Übereinstimmung mit den von Hand ausgewerteten Daten festgestellt. Die Abweichung der beiden betreffenden fehlerhaften Werte betrug dabei allerdings nur 5,1 % und 7,1 %. So kann man also davon ausgehen, dass die mit diesem Programm erhaltenen Daten auch bei 1000 Ziehungen sehr genau sind.
Zum Abschluss wurde für die spätere statistische Auswertung noch die mittlere quadratische Abweichung (MSE) von den realen Werten von Hd, π, d_{max}, d_c und k_0 sowie die Evenness J‘, als Maß für die Zufallsverteilung der gezogenen Daten nach folgenden Formeln berechnet:

$$\begin{aligned} MSE(d) &= Varianz(d) + Bias(d)^2 \\ &= 0 + Bias(d)^2 \;\; ; \; weil \; reeler \; Wert \; von \; d \; bekannt \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{n}(d - d_i)^2}{n} \end{aligned} \tag{23}$$

$$J' = \frac{H'}{H'_{max}} = \frac{-\sum_{i=1}^{Hn} \frac{n_i}{N} ln \frac{n_i}{N}}{\ln N} \tag{24}$$

Dabei ist n_i die jeweilige Anzahl des Haplotyps und N die Gesamtanzahl an Sequenzen. Ausgewertet wurden jeweils 1000 Ziehungen von 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Sequenzen. Dies entspricht einem Datensatz von 10000 Netzwerken. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel und der lizenzfreien GNU-Statistiksprache R, ausgeführt mit der Benutzeroberfläche R-Commander.

2.3.2 Spezielles Experiment

Mit dem im vorigen Kapitel beschriebenen Programm wurde ein weiteres, direkt daraus abgeleitetes Experiment durchgeführt. Der Datensatz von Netzwerken mit vielen Proben wurde künstlich verkleinert, um die daraus resultierenden Diversitäts-werte direkt miteinander vergleichen zu können. Daraus könnte man ersehen, wenn der Diversitätsindex nur von der höheren Anzahl an Proben abhängen würde. Es wurden jeweils 1000 Ziehungen durchgeführt, die Diversitätszahlen berechnet und abschließend der Mittelwert aller berechneten Zahlen mittels Microsoft Excel bestimmt.

2.4 Chemikalien, Geräte, Software und Verbrauchsmaterialien

2.4.1 Chemikalien

Agarose LE (for DNA electrophoresis)	Genaxxon bioscience GmbH
Aqua purificata (pyrogenfrei, hypotonisch)	Carl Roth GmbH & Co. KG
Betaine solution (5M)	Sigma-Aldrich Co. LLC
Borsäure (reinst, Ph. Eur., NF)	Applichem GmbH
Bovine Serum Albumine (Fraction V pH 7.0)	PAA Laboratories
demineralisiertes Wasser	Millipore ELIX 20
Dodecylsulfat-Natriumsalz (SDS)	Merck KGaA
DL-Dithiothreitol (BioUltra ≥ 99,0 %)	Sigma-Aldrich Co. LLC
DMSO (Dimethylsulphoxide Hybri-Max®)	Sigma-Aldrich Co. LLC
EDTA-Dinatriumsalz-Dihydrat (reinst pH Eur. USP)	Applichem GmbH
Ethanol (Rotipuran® ≥ 99,8 % p.A.)	Carl Roth GmbH & Co. KG
Formamid (für Analyse)	Riedel-de Haën AG
Gelatine (für die Mikrobiologie)	Merck KGaA
Harnstoff (krist., reinst)	Merck KGaA
Natriumchlorid (zur Analyse)	Applichem GmbH
Proteinase K (Dr. Beckmann Fleckenteufel®: Blut, Milch, Eiweiß)	Delta Pronatura Dr. Krauss & Dr. Beckmann KG
Roti®-Phenol (/C/I zur DNA/RNA-Isolierung) (Phenol/Chloroform/Isoamylalkohol 25:24:1)	Carl Roth GmbH & Co. KG
Tris-(hydroxymethyl)-amino-methane (Tris pure)	Biomol GmbH
Triton® X-100 (pure)	Serva Feinbiochemica GmbH & Co. KG
Tween® 20	Sigma-Aldrich Co. LLC

2.4.2 Lösungen für PCR und Gelelektrophorese

6 x loading dye solution	Thermo Fisher Scientific Inc.
10 x PCR Buffer II	Applied Biosystems
10 x Pfu PCR Buffer	Genaxxon bioscience GmbH
10 mM dNTP Mix	Genaxxon bioscience GmbH
Ampli-Taq® DNA Polymerase (5 U/µl)	Applied Biosystems

FastRuler™ DNA ladder, low range	Thermo Fisher Scientific Inc.
GelRed™ Nucleic Acid Stain (10000 x in water)	Biotrend Chemikalien GmbH
$MgCl_2$ Solution (25 mM)	Applied Biosystems
*Pfu*nds-DNA Polymerase	Genaxxon bioscience GmbH
Primer	biomers.net GmbH

2.4.3 Laborgeräte

Abzug	Waldner Holding GmbH & Co. KG
Autoklav	HiClave HV-50, HMC Europe GmbH
Binokular	Carl Zeiss Jena GmbH
Bunsenbrenner	Hersteller unbekannt
Feinwaage	BP 3100 P, Sartorius AG
Gel-Dokumentationssystem	Bio-Profil®, ITF Labortechnik GmbH & Co. KG
Gel-Dokumentationssystem	Gel iX Imager, INTAS Science Imaging Instruments GmbH
Gelkammer	Mini-Sub® Cell GT, Bio-Rad Laboratories Inc.
Hybridisierungsofen	Hyb 10-S, Selutec GmbH
Kühl- & Gefrierschränke	Liebherr-International AG, Bauknecht Hausgeräte GmbH, Robert Bosch GmbH, Siemens AG,
Kühlzentrifuge	Centrifuge 5417 R, Eppendorf AG
Mikrowelle	R5V12(B), Sharp Electronics GmbH
PCR-Aufreinigungs-Kit	QiaQuick® PCR Purification Kit, Qiagen N. V.
PCR-Aufreinigungs-Kit	High Pure PCR Product Purification Kit, F. Hoffmann-La Roche AG
Photometer	Biophotometer, Eppendorf AG
Photometer (Drucker)	DPU-414 Thermal Printer, Seiko Instruments Inc.
Pipetten	Research® ,Research Plus®, Eppendorf AG
Spannungsgerät	Power Pac 300, Bio-Rad Laboratories Inc.
Spannungsgerät	ST 504, Gibco BRL
Spannungsgerät	EPS 500/400, Pharmacia AG
Sterilbank	HeraSafe, Heraeus Holding GmbH
Thermocycler	GeneAmp PCR-Sytem 9700, Applied Biosystems
Thermocycler	2720 Thermal Cycler, Applied Biosystems

Thermocycler	Veriti 96 well Thermal Cycler, Applied Biosystems
Tischzentrifuge	Centrifuge 5415 C und 5415 D , Eppendorf AG
Trockenschrank	TV 18U, Memmert GmbH & Co. KG
Vortex	Vortex Genie 2, Bender & Hobein AG
Wasserbad	U3, JULABO Labortechnik GmbH

2.4.4 Software

Arlequin	http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/
BLAST	http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi
DnaSP	http://www.ub.edu/dnasp/
Excel® 2010	Microsoft Corporation
GENtle	http://gentle.magnusmanske.de
LabVIEW	National Instruments
MEGA	http://www.megasoftware.net
R	https://www.r-project.org/
R Commander	http://www.rcommander.com/
Probenauswahl-TEST.vi	Dennis Ebi
Sequence-o-matic.vi	Dennis Ebi
SMART	http://smart.embl-heidelberg.de/
TCS	http://darwin.uvigo.es/software/tcs.html

2.4.5 Verbrauchsmaterialien

Autoklavierband und -beutel
Einweg-Handschuhe (Latex, Nitril)
Eppendorf-Tubes
Falcon-Tubes
Papiertücher und Tissues
Parafilm
Petrischalen
Pipettenspitzen
Reaktionsgefäße
Wägeschälchen

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnis des PCR-Additiv-Tests

Wie in Kapitel 2.2.2.1.4.2 beschrieben wurde, wurde ein Test mit verschiedenen PCR-Additiven durchgeführt. Diese sollten die Sensitivität der PCR steigern, um bei etwaig schlecht zu amplifizierenden Proben möglicherweise doch noch zu einem Ergebnis zu gelangen. Er wurde mit der cox1-H-PCR (s. Kap. 2.2.2.1.2) durchgeführt, weil es das längere Fragment darstellt, und daher allgemein schwieriger zu amplifizieren ist. Getestet wurden neun verschiedene Stoffe (vgl. Tab. 2.4) im direkten Vergleich zu einer PCR ohne jegliches Additiv. Als Testproben dienten drei DNA-Proben des französischen Probensatzes: Probe Em6420 wurde verwendet, weil sie sich bis dato immer amplifizieren ließ, Probe Em6023, die bis dahin niemals einen PCR-Erfolg gezeigt hatte, und Probe Em6251, die in PCRs verschieden gut amplifizierbar gewesen war (vgl. Anhang: Tab. 8.5). Die Ergebnisse des Tests sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

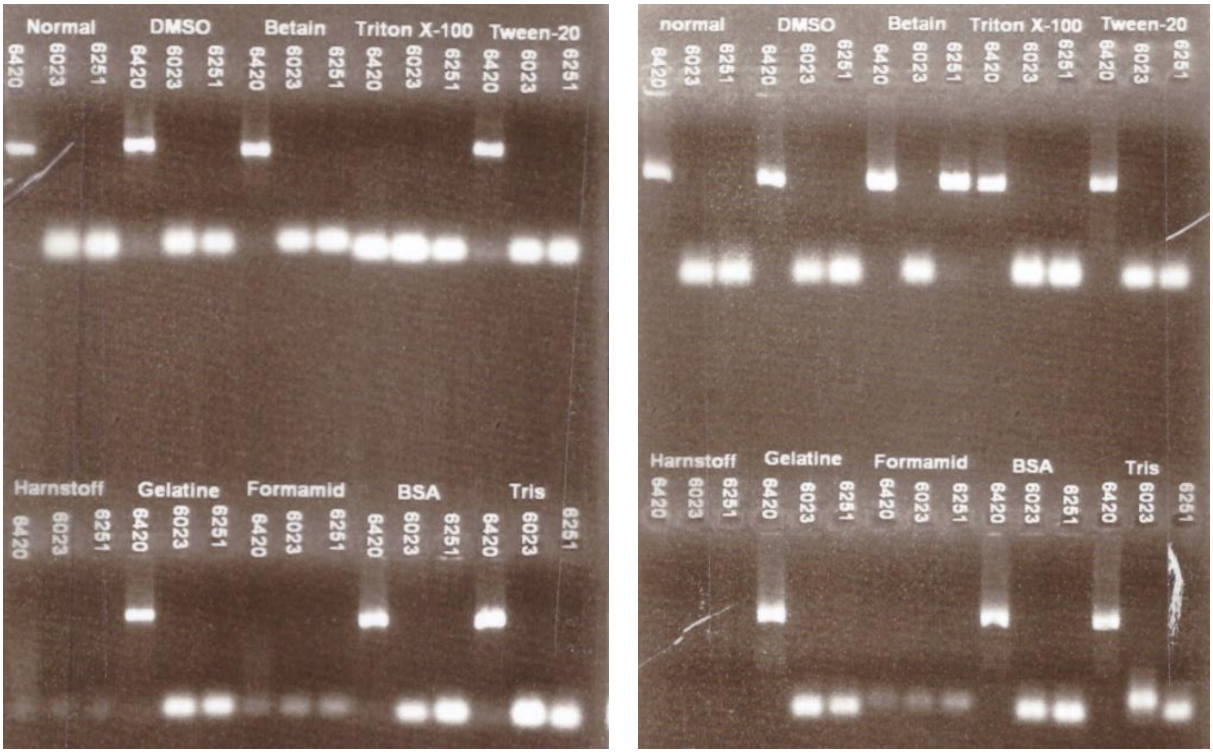


Abbildung 3.1:
Ergebnis des PCR-Additiv-Tests. Linke Seite: erste PCR, rechte Seite: nested PCR. Jede der drei untersuchten Proben (im Bild mit 6420, 6023 und 6251 bezeichnet) wurde jeweils mit neun unterschiedlichen Substanzen getestet, deren Bezeichnung jeweils über den betreffenden Dreierblock an Proben steht. Außerdem wurde zum direkten Vergleich eine PCR ohne jegliches Additiv durchgeführt. Diese wird im Bild als „Normal“ bezeichnet. Für die verwendeten Substanzen und deren Konzentrationen, siehe Kap. 2.2.2.1.4.2: Tab. 2.4.

DMSO, Betain, Tween 20, Gelatine, BSA und Tris wiesen nach der ersten PCR eine stärkere Bande bei Probe Em6420 verglichen zur normalen PCR auf (Abb. 3.1: linke Seite), was für eine Sensitivitätssteigerung spricht. Bei der nested PCR zeigte sich dann aber, dass Betain den stärksten Effekt auf die Sensitivität hat. Nicht nur war die Bande bei Probe Em6420 deutlich stärker ausgeprägt, es wurde auch Probe Em6251 stark amplifiziert, die sonst nirgendwo anders amplifiziert werden konnte (Abb. 3.1: rechte Seite). Harnstoff und Formamid scheinen sogar eine Verminderung der Sensitivität zu bewirken, da dort keine Bande zu sehen war, während Triton-X-100 nur nach der nested-PCR eine Bande erbrachte. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde Betain bei einigen Proben verwendet, die schlechten oder gar keinen Amplifizierungserfolg gezeigt hatten.

3.2 Ergebnisse der Haplotypisierungen der einzelnen Probensätze

Es wurden für diese Arbeit eine Gesamtanzahl an 1597 Proben untersucht. Von diesen konnten 1085 Isolate vollständig für das 1609 bp-umfassende cox1-Fragment von *E. granulosus* sensu stricto ausgewertet werden. Insgesamt wurden 388 Haplotypen dieses Fragments gefunden.
In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der einzelnen in Kapitel 2.1 beschriebenen Datensätze genau beschrieben.

3.2.1 Naher Osten

3.2.1.1 Armenien

Von den insgesamt 234 untersuchten Isolaten konnten 208 vollständig für das cox1-Fragment haplotypisiert werden. Vier weitere Isolate wurden als *E. canadensis* identifiziert und wurden daher in dieser Arbeit nicht weiter untersucht (vgl. Anhang: Tab. 8.1). Es wurden insgesamt 97 verschiedene Varianten des Genabschnitts gefunden, die in der folgenden Haplotypentabelle in Kürze zusammengefasst sind.

Tabelle 3.1:
Alle Haplotypen, die in Armenien gefunden wurden. Die grau hinterlegten Basenaustausche führen nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)							
EG01$_1$	A	12,02	Mensch (5), Rind (8), Schaf (20)	JQ250806	Referenz							
EG02	A	0,96	Rind (1), Schaf (1)	JQ250807	855: C→T							
EG03$_1$	A	3,85	Mensch (2), Rind (4), Schaf (2)	JQ250808	505: C→T							
EG04	A	6,25	Mensch (4), Rind (4), Schaf (5)	JQ250809	800: C→T							
EG06	A	6,25	Rind (6), Schaf (7)	JQ250811	800: C→T	1511: A→G						
EG13$_1$	A	0,48	Rind (1)	AB688590	504: T→C							
EG15	A	0,48	Schaf (1)	AB688592	975: T→C							
EG30$_1$	A	0,96	Mensch (2)	AB688607	633: C→T							
EG32$_1$	A	2,40	Mensch (2), Rind (3)	AB688609	717: C→T							
EgRUS10$_1$	A	0,96	Mensch (2)	AB777907	14: G→T							
EGp1$_3$	A	1,44	Rind (2), Ziege (1)	AB522646	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T				
H2$_1$	A	0,48	Rind (1)	KJ628363	183: T→C	1239: T→C						
EgA01$_1$	A	0,96	Mensch (1), Rind (1)	KX020323	51: C→T							
EgA02	A	0,96	Rind (1), Schaf (1)	KX020324	723: T→C	747: T→C						
EgA03	B	0,48	Mensch (1)	KU523583	86: C→T	121: C→T	182: T→C	723: T→C	747: T→C	972: A→G		
EgA04$_1$	A	0,48	Mensch (1)	KX020325	1337: A→G							
EgA05$_1$	A	0,48	Mensch (1)	KX020326	1553: G→A							
EgA06$_1$	A	0,48	Mensch (1)	KX020327	31: T→C	192: T→C	669: A→G	1164: A→G				
EgA07$_1$	A	0,48	Schwein (1)	KX020328	669: A→G	1164: A→G	1394: G→A					
EgA08$_1$	A	0,48	Mensch (1)	KX020329	196: A→G							
EgA09$_1$	A	0,48	Rind (1)	KX020330	1269: T→C	1314: G→A	1545: T→C					
EgA10$_1$	A	0,48	Mensch (1)	KX020331	1492: A→G							
EgA11$_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020332	1335: A→G							
EgA12$_1$	C	0,48	Mensch (1)	KX020333	321: T→C	1280: T→G	1485: T→C					
EgA13$_1$	A	0,48	Rind (1)	KX020334	1239: T→C							
EgA14	A	0,48	Mensch (1)	KX020335	852: T→C	1326: C→T						
EgA15	A	0,48	Schaf (1)	KX020336	800: C→T	1532: A→G						
EgA16	A	1,44	Mensch (2), Rind (1)	KX020337	189: C→T	800: C→T						
EgA17	A	0,96	Rind (1), Schaf (1)	KX020338	800: C→T	1422: G→C						
EgA18	A	0,48	Rind (1)	KX020339	368: C→T	800: C→T	1422: G→C					
EgA19	A	0,48	Rind (1)	KX020340	86: C→T	800: C→T	810: C→T	1375: T→G				
EgA20	A	0,48	Mensch (1)	KX020341	15: A→G	462: T→C	800: C→T	1165: A→G	1458: G→A			
EgA21	A	0,96	Mensch (1), Schaf (1)	KX020342	800: C→T	945: T→G	1165: A→G	1458: G→A				
EgA22	A	0,96	Rind (1), Schaf (1)	KX020343	782: T→C	800: C→T						
EgA23	A	0,96	Mensch (1), Rind (1)	KX020344	237: G→T	800: C→T						
EgA24	A	0,96	Rind (1), Schaf (1)	KX020345	103: A→G	800: C→T						
EgA25$_2$	C	0,48	Mensch (1)	KX020346	291: A→G	633: C→T	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T
EgA26$_2$	C	1,92	Mensch (1), Schaf (3)	KX020347	291: A→G	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T	
EgA27$_2$	C	0,48	Mensch (1)	KX020348	291: A→G	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T		
EgA28	A	2,40	Rind (2), Schaf (3)	KX020349	810: C→T	849: G→A	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T			
EgA29$_3$	A	0,48	Mensch (1)	KX020350	402: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T			
EgA30$_3$	A	1,92	Mensch (1), Rind (2), Schwein (1)	KU697314	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T			
EgA31$_3$	A	1,92	Mensch (1), Rind (2), Schaf (1)	KX020351	717: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T			
EgA32	A	0,48	Mensch (1)	KX020352	576: T→C	870: T→C						
EgA33$_1$	D	0,96	Mensch (1), Schaf (1)	KX020353	509: A→G	1388: C→T						
EgA34	A	0,48	Mensch (1)	KX020354	182: T→C	723: T→C	747: T→C	972: A→G				
EgA35	A	0,48	Rind (1)	KX020355	189: C→T	800: C→T	855: C→T	1158: T→C				
EgA36$_3$	A	1,44	Rind (3)	KX020356	402: C→T	810: C→T	1001: T→C	1518: T→C	1536: C→T	1547: C→T	1592: C→T	
EgA37	A	1,92	Rind, Schaf	KX020357	505: C→T	800: C→T						
EgA38$_3$	A	0,48	Rind (1)	KX020358	810: C→T	1001: T→C	1126: G→T	1536: C→T	1592: C→T			
EgA39	A	1,44	Mensch (1), Rind (2)	KX020359	633: C→T	800: C→T	1511: A→G					
EgA40$_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020360	1398: A→G							
EgA41	A	0,48	Schaf (1)	KX020361	800: C→T	1020: A→G						
EgA42$_1$	A	2,88	Rind (2), Schaf (4)	KX020362	633: C→T	1327: A→G	1592: C→T					
EgA43$_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020363	31: T→C	521: T→C	669: A→G	1191: A→G				
EgA44	A	0,48	Rind (1)	KX020364	51: C→T	105: A→G	884: T→C					
EgA45	A	0,48	Mensch (1)	KX020365	800: C→T	1547: C→T						
EgA46	A	0,48	Schaf (1)	KX020366	24: A→G	747: T→A						
EgA47	A	0,48	Mensch (1)	KX020367	51: C→T	800: C→T	1511: A→G					
EgA48	A	0,48	Rind (1)	KX020368	375: T→C	633: C→T	800: C→T	1511: A→G				
EgA49	A	0,48	Rind (1)	KX020369	800: C→T	1049: C→T	1492: A→G					
EgA50	A	0,48	Rind (1)	KX020370	4: A→G	349: G→A	855: C→T					
EgA51	A	0,48	Rind (1)	KX020371	321: T→C	775: T→C	1485: T→C					
EgA52	C	0,48	Rind (1)	KX020372	509: A→G	633: C→T	800: C→T	1511: A→G				
EgA53	A	0,48	Rind (1)	KX020373	759: A→G	800: C→T						
EgA54	A	0,48	Rind (1)	KX020374	800: C→T	810: C→T						
EgA55$_1$	A	0,48	Rind (1)	KX020375	1385: C→T							
EgA56$_3$	A	0,48	Schaf (1)	KX020376	237: G→A	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1463: A→G	1536: C→T	1592: C→T	
EgA57	A	0,96	Schaf (1), Ziege (1)	KX020377	800: C→T	1580: A→G						
EgA58$_3$	A	0,48	Schaf (1)	KX020378	402: C→T	496: A→G	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T		
EgA59$_3$	A	0,48	Schaf (1)	KX020379	717: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1574: T→C	1592: C→T		
EgA60	A	0,48	Schaf (1)	KX020380	4: A→G	855: C→T						
EgA61$_1$	A	0,48	Rind (1)	KX020381	51: C→T	717: C→T						
EgA62	A	0,48	Schaf (1)	KX020382	800: C→T	855: C→T	1496: C→T					
EgA63	A	0,48	Schaf (1)	KX020383	800: C→T	1511: A→G	1585: A→G					

Tabelle 3.1:
Fortsetzung

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)						
$EgA64_1$	A	0,48	Rind (1)	KX020384	51: C→T	189: C→T	672: T→C				
EgA65	A	0,48	Rind (1)	KX020385	744: G→A	800: C→T	1511: A→G				
EgA66	A	0,48	Schaf (1)	KX020386	291: A→G	800: C→T					
$EgA67_2$	C	0,48	Schaf (1)	KX020387	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T	
EgA68	A	0,48	Schaf (1)	KX020388	24: A→G	51: C→T	800: C→T				
EgA69	C	0,48	Schaf (1)	KX020389	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1249: A→G	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T
EgA70	A	1,44	Schaf (3)	KX020390	407: C→T	1020: A→G					
EgA71	A	1,44	Schaf (3)	KX020391	360: T→C	368: C→T	800: C→T	1511: A→G			
EgA72	A	0,96	Schaf (2)	KX020392	642: T→A	800: C→T	1536: C→T				
$EgA73_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020393	67: A→G						
$EgA74_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020394	14: G→T	1592: C→T					
$EgA75_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020395	720: T→C	1305: T→C					
$EgA76_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020396	505: C→T	1443: T→C					
$EgA77_1$	A	0,48	Schaf (1)	KX020397	720: T→C						
EgA78	A	0,48	Schaf (1)	KX020398	735: G→A	810: C→T	855: C→T	1001: T→C	1326: C→T	1536: C→T	1592: C→T
EgA79	A	0,96	Schaf (2)	KX020399	1068: T→C						
EgA80	A	0,48	Schaf (1)	KX020400	800: C→T	971: T→A	1592: C→T				
EgA81	A	0,48	Schaf (1)	KX020401	1082: C→T						
EgA82	A	0,48	Schaf (1)	KX020402	22: A→G	368: C→T	800: C→T				
$EgA83_1$	A	1,92	Rind (1), Schaf (3)	KX020403	633: C→T	1592: C→T					
EgA84	A	0,48	Schaf (1)	KX020404	800: C→T	855: C→T					
$EgA85_1$	A	1,44	Rind (1), Schaf (2)	KX020405	1536: C→T						

Tabelle 3.2:
Bereits bekannte cox1-Haplotypen, die in den armenischen Proben gefunden wurden.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
EG02	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien
EG03, EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
EG06	Yanagida et al., (2012)	Iran
EG13, EG15	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
EG30, EG32	Yanagida et al., (2012)	China
EgRUS10	Konyaev et al., (2013)	Russland
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
H2	Wang et al., (unpubl.)	China

Wie aus Tabelle 3.2 zu ersehen ist waren zwölf der in Armenien gefundenen Haplotypen bereits aus anderen Regionen bekannt. Die restlichen 85 cox1-Varianten (EgA01 - EgA85) wurden in dieser Studie neu charakterisiert.

Beim Vergleich mit den von Bowles et al., (1992) beschriebenen Genotypen-Referenzsequenzen sind 30 der 97 gefundenen Haplotypen identisch zu G1, während nur drei Haplotypen zu G2 und acht zu G3 identisch sind. Weiterhin ist auffällig, dass 22 der gefundenen cox1-Haplotypen auf dieser Region zwar identisch miteinander sind, aber keinem dieser drei Genotypen entsprechen.

Insgesamt wurden 102 variable Stellen auf der gesamten Länge des cox1-Fragments gefunden. Es wurden nur Punktmutationen festgestellt. Bei zwei dieser Stellen, nämlich die an den Positionen 237 und 747, wurden jeweils zwei verschiedene Basenaustausche beobachtet (s. Tab. 3.1). Von diesen insgesamt resultierenden 104 verschiedenen Basenvarianten waren 94 (90,38 %) Transitionen und 10 (9,62 %) Transversionen. 48 (46,15 %) dieser SNPs (single nucleotid polymor-

phisms) waren nicht synonym und hatten eine Änderung der Aminosäurensequenz zur Folge. Der nicht-synonyme Basenaustausch an Position 971 in EgA80 (s. Tab. 3.1) ist allerdings etwas ungewöhnlich. In der standardmäßig für *Echinococcus* verwendeten Translationstabelle der Plattwürmer und Echinodermen zeigt sich hier eine Alteration von einem Leucin zu einem Stoppcodon. Mit einer anderen Translationstabelle allerdings, die als „Alternative Flatworm Mitochondrial Code“ bezeichnet wird, zeigt sich hier anstelle des Stoppcodons ein Tyrosin und die Sequenz ist von vorne bis hinten lesbar.

Die 97 Haplotypen, die anhand von Nukleotidbasenunterschieden definiert waren, lassen sich nach Translation in 51 verschiedene Aminosäuren-Haplotypen einordnen. Der maximale genetische Abstand beträgt hier dann 7 AS. Nach einer Domänen-analyse mit SMART zeigen sich vier verschiedene Muster von Transmembran-domänen (TMD) (Abb. 3.2). Architektur-Variante A mit 12 TMDs wurde in 88 der 97 Haplotypen (90,72 %) aufgefunden. Variante B wurde bei EgA03 berechnet. Diese ist, bis auf eine leichte Verschiebung der ersten TMD zum Zentrum hin, völlig identisch zu Variante A. Variante C zeichnet sich durch eine leichte Verschiebung fast aller TMDs und einer sehr starken Annäherung von TMD 6 und 7 aus. Außerdem fehlt TMD 11 völlig. Diese Variante wurde bei sieben Haplotypen berechnet, wobei drei dieser Haplotypen auf Aminosäurenebene völlig identisch sind (EgA25, EgA26 und EgA67). Architektur D wurde bei EgA33 beobachtet. Diese Variante erscheint wie Kombination der vorigen Varianten mit einer zusätzlich eingebauten TMD zwischen TMD 5 und 6.

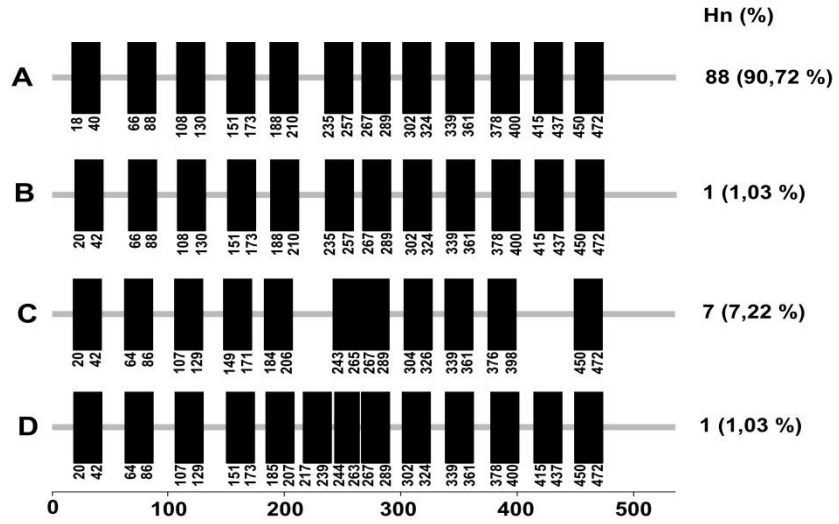


Abbildung 3.2:
Varianten der errechneten Transmembrandomänen-Architektur des cox1-Fragments in Armenien (Hn: Anzahl an Haplotypen).

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	208	97	0,973	± 0,005	0,00256	± 0,00012	14	2,917	5,108	-2,366	-139,597
bereinigter Datensatz:	200	97	0,974	± 0,005	0,00258	± 0,00012	14	2,917	5,108	-2,375	-141, 475

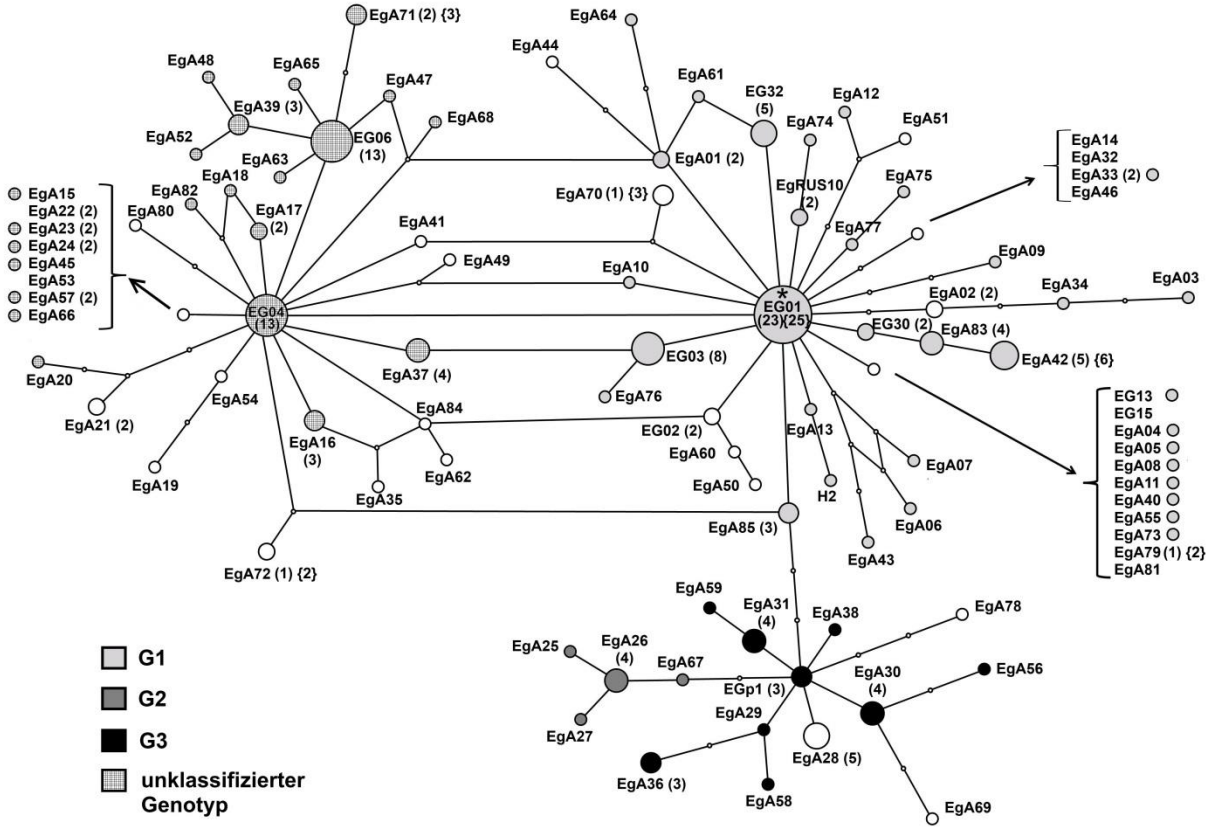


Abbildung 3.3:
Errechnetes Haplotypennetzwerk und Indices der armenischen Proben. Grau und Schwarz markiert sind die Genotypen G1, G2 und G3. Kariert dargestellt ist ein Genotyp der hier häufig auftritt, aber keine Bezeichnung in der klassischen Genotypenliste hat. Einige Haplotypen mit demselben Informationsgehalt wurden aufgrund der Komplexität des Netzwerkes zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Die Haplotypenanzahl >1 ist in Klammern dahinter eingetragen. Geschweifte Klammern: Haplotypenanzahl im kompletten Datensatz, runde Klammern: um identische Haplotypen aus demselben Wirt bereinigter Datensatz. Indices wurden jeweils für beide Datensätze berechnet. Die einzelnen im bereinigten Datensatz reduzierten Haplotypen wurden der besseren Übersicht halber nicht direkt im Netzwerk markiert (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: p<0,01, *:p<0,05).

Das Netzwerk (Abb. 3.3) zeigt eine komplexe Struktur mit hoher Diversität, die auch in den hohen Werten von d_{max} = 14, d_c = 2,917 und k_0 = 5,108 widergespiegelt wird. Den größten genetischen Abstand von d_{max} = 14 haben EgA03 und EgA25 zueinander. Dies ist auch leicht im Netzwerk abzählbar. Diesbezüglich fällt beim genaueren Blick auf das Netzwerk aber ein Umstand auf, der auch in einigen weiteren Netzwerken dieser Arbeit zu finden ist, und daher hier für diesen Datensatz nun beispielhaft etwas genauer beschrieben wird. Und zwar sollte EgA27 genau denselben Abstand zu EgA03 haben, da er sich an derselben relativen Position

befindet wie EgA25 (s. Abb. 3.3). Der genetische Abstand beträgt zwischen diesen zwei Haplotypen aber tatsächlich nur 12 bp. Hier hat die Software TCS eine Mutation und spätere Re-Mutation an der Position 1592 für wahrscheinlicher erachtet, als dass alle gemeinsamen Mutationen von EgA25 und EgA27 zweimal spontan und unabhängig voneinander entstanden wären. Dieser Umstand ist in der folgenden Abbildung näher dargestellt.

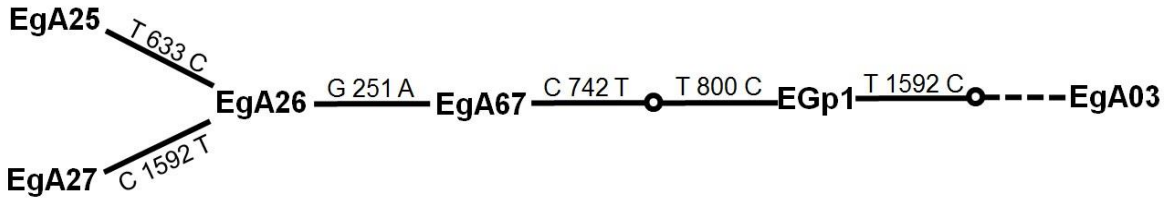


Abbildung 3.4:
Ausschnitt aus dem Haplotypennetzwerk von Armenien. Eingezeichnet sind die einzelnen Mutationen, die zwischen den betreffenden Netzwerk-Knoten bzw. Haplotypen berechnet wurden. Erkennbar ist eine Mutation an Position 1592 von T zu C, die bei EgA27 am Ende wieder aufgehoben wird.

Weiterhin ist augenfällig, dass alle Genotypen zusammenhängende Cluster im Netzwerk bilden, die aber nicht weit voneinander entfernt liegen (s. Abb. 3.3).
Im Probensatz sind außerdem 37 Isolate zu finden, die aus 18 Wirten stammen, und bei denen es sich um Mehrfachinfektionen handeln könnte (Tab. 3.3). Da sieben dieser Wirte aber nur jeweils einen Haplotypen beherbergten, sollte der Datensatz an diesen Umstand angepasst werden. Macht man dies nicht, könnte das zu einer Überinterpretation der Häufigkeit eines Haplotypen in einer Population führen, was sich direkt in den Werten der frequenzabhängigen Indices (Hd, π, D und Fs) niederschlagen würde. So kann in diesem Datensatz von acht in dessen Wirten

Tabelle 3.3:
Mögliche Mehrfachinfektionen im armenischen Datensatz.

Schaf	EG01 (2)	Schaf	EgA26, EgA66
Schaf	EG01 (2)	Schaf	EgA67, EgA67
Schaf	EgA42 (2)	Schaf	EG06, EgA82
Schaf	EgA70 (3)	Schaf	EG01, EgA75
Schaf	EgA71 (2)	Schaf	EgA76, EgA77
Schaf	EgA72 (2)	Schaf	EgA24, EgA31
Schaf	EgA79 (2)	Schaf	EG01, EG03
Schaf	EgA33, EgA83	Schaf	EgA28, EgA74
Schaf	EG06, EgA81	Schaf	EG04, EgA84

Summe Wirte:	18
Summe Cysten:	37
eindeutige Infektionsereignisse:	29
nicht eindeutige Infektionsereignisse:	8

nachgewiesenen Haplotypen nicht mit genügender Sicherheit gesagt werden, ob sie jeweils aus einem einzigen Infektionsereignis stammen. In diesem Fall ist der Effekt auf die von der Haplotyp-Frequenz abhängigen Diversitäts- und Neutralitätsindices allerdings nicht sehr groß (s. Abb. 3.3: Tabelle der Indices). Hd beträgt bei dem so bereinigten Datensatz von 200 Sequenzen 0,974 und π beträgt 0.00258, was auf eine sehr diverse Zusammensetzung der Probenmenge schließen lässt. Die Neutralitätsindices Tajimas D und Fu's Fs sind mit jeweils -2,375 und -141,475 negativ, und können demnach so interpretiert werden, dass die hier untersuchte Population im Wachstum begriffen ist, nachdem in der Vergangenheit wahrscheinlich ein Bottleneck-Ereignis stattgefunden hatte. Die hohe Diversität dieser Population wird auch dadurch offenbar, dass kein Haplotyp im Vergleich zu den restlichen Varianten überdurchschnittlich oft vorhanden ist, sondern, dass die Verteilung im Gegensatz zu anderen Netzwerken eher gleichmäßig erscheint. Dies ist ebenfalls im hohen Wert von Hd erkennbar.

Eine Wirtsspezifität einzelner Haplotypen wurde nicht gefunden. Alle Haplotypen, die in einer ausreichenden Menge aufgefunden wurden (EG01, EG03, EG04 und EG06), waren gleichmäßig über Schafe, Rinder und Menschen verteilt (vgl. Anhang: Tab. 8.17). Alle anderen in Menschen gefundenen Haplotypen wurden entweder auch in weiteren Wirtsspezies nachgewiesen, oder die Anzahl der Proben war zu niedrig, um darüber eine definite Aussage treffen zu können (ebd.).

Zur Fertilität der Proben kann man zunächst einmal sagen, dass 35 der insgesamt 43 humanen Isolate (81,40 %), 32 der 72 Rinderproben (44,44 %) und 55 der 89 Schafsproben (61,80 %) fertil waren. Dagegen waren beide Schweineisolate infertil und eine der zwei Ziegenproben fertil. Die Raten für Menschen und Schafe bewegen sich also in dem durch andere Studien bekannten Bereich. Auffällig ist hier nur die relativ hohe Fertilitätsrate in Rindern, die in vielen anderen Studien oft als viel niedriger beschrieben wird (Romig et al., 2017).

Ein auffälliger Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines bestimmten Haplotyps und einer bestimmten Lokalisation im Wirt oder dem Fertilitätststatus der jeweils dazugehörigen Probe wurde ebenfalls nicht gefunden (s. Anhang: Tab. 8.17).

3.2.1.2 Irak

Es konnten 13 der 15 Isolate erfolgreich amplifiziert werden. Es konnten nur vier Haplotypen gefunden werden, von denen drei bereits aus Publikationen bekannt waren oder bereits beim armenischen Datensatz besprochen wurden (Tab. 3.4, 3.5). Außerdem ist keiner der vier gefundenen Haplotypen in dem von Bowles et al., (1992) beschriebenen Genbereich identisch zu den bekannten Genotypen G1 - G3.

Tabelle 3.4:
Tabelle der im Irak gefundenen Haplotypen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet. Der grau hinterlegte Basenaustausch führt nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure.

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	
EG04	A	38,46	Kamel (5)	JQ250809	800: C→T	
EG15	A	30,77	Rind (4)	AB688592	975: T→C	
EgA16	A	7,69	Schaf (1)	KX020337	189: C→T	800: C→T
Eglq06	A	23,08	Schaf (3)	———	51: C→T	800: C→T

Tabelle 3.5:
Bereits bekannte Haplotypen aus dem irakischen Datensatz.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG15	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgA16	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien

Von den vier gefundenen variablen Stellen ist nur eine nicht-synonym. Daher entsprechen auch alle vier Haplotypen der bereits aus Armenien bekannten TMD-Architektur A (s. Kap. 3.2.1.1: Abb. 3.2).

Das Netzwerk ist aufgrund der geringen Proben- und Haplotypenzahl nicht sehr divers und dies ist auch in den entsprechenden Indices deutlich zu sehen (Abb. 3.5). Auffällig ist, dass fast alle Wirte jeweils nur einen Haplotypen aufzeigten (Tab. 3.4). Dies ist aber wahrscheinlich einem Artefakt der Probennahme oder der geringen Probenzahl geschuldet.

Die Fertilitätsdaten der Proben lassen keinerlei definitive Schlüsse zu. Alle Proben waren fertil und enthielten mitunter sehr viele Protoscolices (vgl. Anhang: Tab. 8.2). Allgemein waren es aber zu wenig Proben. Daher kann auch keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Fertilität und Haplotyp- oder Wirtsspezifität getroffen werden.

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
13	4	0,756	± 0,070	0,00091	± 0,00014	3	1,333	2,000	0,455	0,321

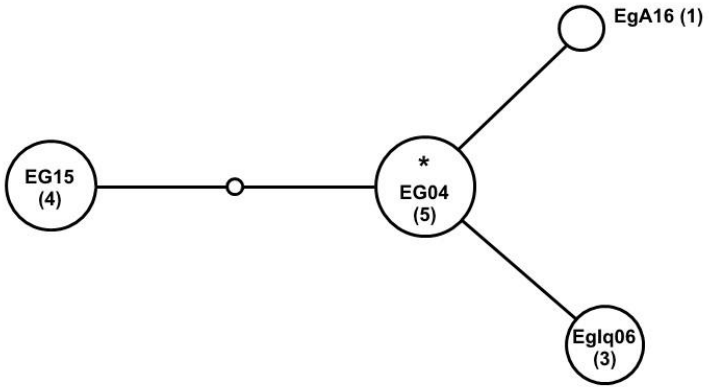


Abbildung 3.5:
Netzwerk und Indices der irakischen Proben. * markiert den zentralen Haplotypen (n/Hn: Anzahl an Proben/ Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/ mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.1.3 Türkei

Nur sechs der 22 Proben konnten erfolgreich analysiert werden. Es wurden sechs Haplotypen gefunden, von denen zwei bereits bekannt sind (Tab. 3.6, 3.7). Die restlichen vier wurden hier also neu entdeckt.

Tabelle 3.6:
Tabelle der türkischen Haplotypen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet. Die grau hinterlegten Basenaustausche führen nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure ($_1/_2$: Genotyp G1/G2).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)									
EG06	A	16,67	Mensch (1)	JQ250811	800: C→T	1511: A→G								
$EgA85_1$	A	16,67	Mensch (1)	KX020405	1536: C→T									
$EgT01_1$	A	16,67	Mensch (1)	—	1568: G→A									
EgT02	D	16,67	Mensch (1)	—	189: C→T	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T			
$EgT03_2$	A	16,67	Rind oder Schaf (1)	—	291: A→G	348: G→A	349: G→A	538: C→T	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T
EgT04	A	16,67	Rind oder Schaf (1)	—	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T							

Tabelle 3.7:
Bereits bekannte Haplotypen des türkischen Datensatzes.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG06	Yanagida et al., (2012)	Iran
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgA85	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien

EgA85 und EgT01 entsprechen dem Genotypen G1 und EgT03 ist zu G2 konform (Tab. 3.6). G3 wurde nicht gefunden.

Der Datensatz enthält 15 variable Stellen, von denen acht zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen. EgT02 entspricht TMD-Architektur D und alle anderen Architektur A (s. Kap. 3.2.1.1: Abb. 3.2).

Aufgrund der geringen Anzahl an Haplotypen, die genetisch mitunter recht weit voneinander entfernt sind, sind die Diversitätsindices vergleichsweise hoch. Hd ist maximal hoch, da es genauso viel Haplotypen wie Sequenzen gibt. d_{max} ist 11 zwischen EG06 und EgT03, erscheint im Netzwerk aber als 12, da eine Remutation an Position 800 als wahrscheinlich berechnet wurde (Abb. 3.6). Sehr ungewöhnlich bei den Basenaustauschen stellt sich EgT03 dar. Nicht nur hat er zehn Unterschiede zur Referenz EG01 (JQ250806, Yanagida et al., 2012), er hat auch zwei direkt aufeinanderfolgende Basenaustausche an den Positionen 348 und 349, die auch einer nochmaligen Überprüfung durch eine erneute Amplifikation und Sequenzierung standhielten (s. Tab. 3.6).

Zur Fertilität und zur Wirtsspezifität kann bei diesen Proben keine Aussage getroffen werden, weil die Probenmenge sehr gering war und jeder Haplotyp nur in jeweils einer Probe vorhanden war.

		Diversität							Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
6	6	1,000	± 0,096	0,00381	± 0,00085	11	4,000	6,133	-0,409	-1,773

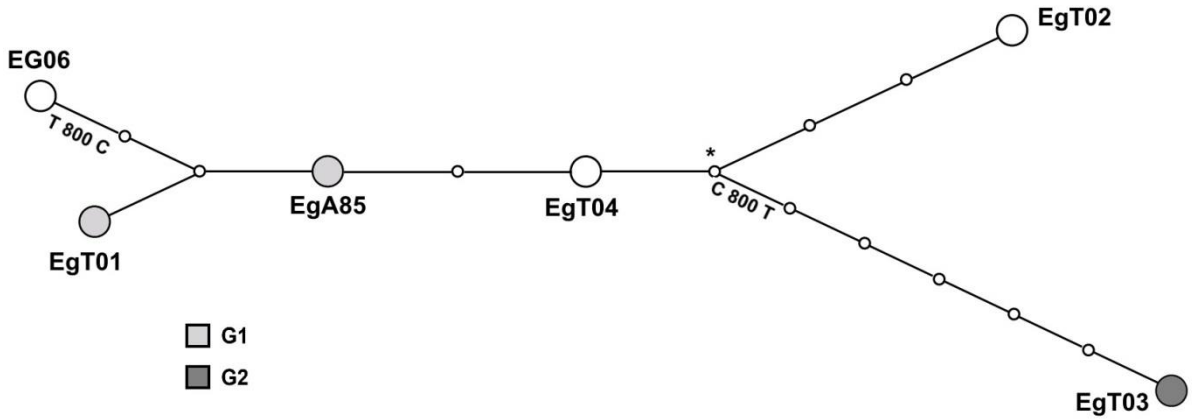


Abbildung 3.6:
Netzwerk und Indices der türkischen Isolate. Grau eingefärbt sind die Genotypen G1 und G2. * markiert den zentralen Knoten. Die Positionen einer von TCS berechneten Mutation und Remutation an der Stelle 800 sind eingezeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.2 Europa

3.2.2.1 Rumänien

Alle 14 rumänischen Isolate konnten erfolgreich haplotypisiert werden. Interessanterweise zeigte fast jede Probe einen anderen Haplotypen (Tab. 3.8). Zwei der insgesamt 13 cox1-Varianten sind dabei bereits bekannt (Tab. 3.9).

Tabelle 3.8:
Die in Rumänien gefundenen 13 Haplotypen. Grau hinterlegt sind Nukleotidbasenaustausche, die zu einer Variation der Aminosäurensequenz führen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet ($_1$/$_3$: Genotyp G1/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)							
EG04	A	7,14	Schaf (1)	JQ250809	800: C→T							
EG40$_1$	A	7,14	Rind (1)	AB688617	1592: C→T							
EgRo01	A	7,14	Rind (1)	—	867: T→C	1542: T→C						
EgRo09	D	7,14	Rind (1)	—	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T		
EgRo10$_1$	A	7,14	Schaf (1)	—	154: A→G	717: C→T	1215: A→G					
EgRo11$_1$	A	7,14	Rind (1)	—	31: T→C	192: T→C	669: A→G	1155: T→C				
EgRo12	A	7,14	Mensch (1)	—	800: C→T	1466: C→T						
EgRo13$_1$	A	14,29	Schaf (2)	—	1388: C→T							
EgRo14$_3$	A	7,14	Schaf (1)	—	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1548: T→C	1592: C→T			
EgRo15	E	7,14	Schaf (1)	—	368: C→T	797: A→G	810: C→T	972: A→G	1001: T→C	1388: C→G	1536: C→T	1592: C→T
EgRo16	D	7,14	Schaf (1)	—	297: T→C	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T	
EgRo17$_1$	A	7,14	Schaf (1)	—	154: A→G	717: C→T						
EgRo18$_1$	A	7,14	Schaf (1)	—	1131: T→C							

Tabelle 3.9:
Bereits bekannte Haplotypen aus dem rumänischen Datensatz.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2)	Armenien, Irak.
EG40	Yanagida et al., (2012)	China

In diesem Datensatz entsprechen sechs Sequenzen dem Genotypen G1 und eine G3. G2 wurde nicht entdeckt. Außerdem sind 24 variable Stellen zu finden, wobei an Position 1388 zwei verschiedene Punktmutationen gefunden werden konnten (s. Tab. 3.8). Insgesamt resultiert das also in 25 voneinander verschiedenen SNPs, von denen elf zu einem Aminosäuren-Wechsel führen. Nach SMART-Analyse der translatierten Haplotypen zeigen sich drei voneinander verschiedene TMD-Architekturen (Abb. 3.7). Der Großteil von zehn Haplotypen entsprechen Muster A, das auch in anderen Regionen den Hauptteil ausmacht. Architektur D wurde in zwei Haplotypen nachgewiesen und TMD-Version E ist hier neu bei EgRo15 entdeckt worden.

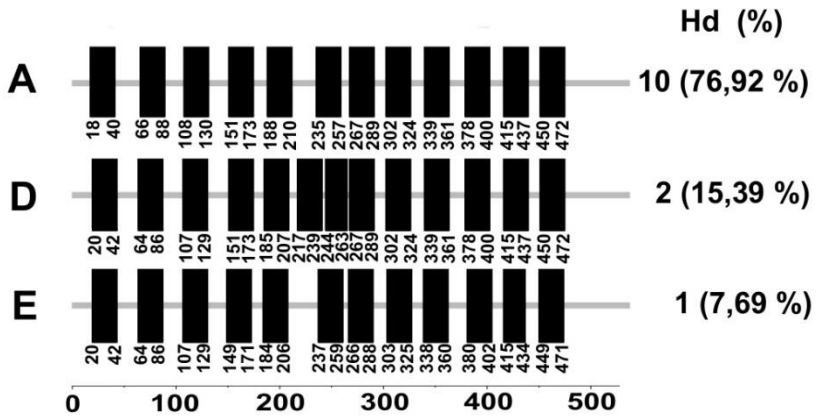


Abbildung 3.7:
TMD-Architektur-Varianten, die in Rumänien gefunden wurden (Hd: Anzahl an Haplotypen).

Das Netzwerk wirkt durch die teils sehr großen Unterschiede zwischen den einzelnen cox1-Sequenzen sehr divers, was sich auch in den hohen Werten in d_{max}, d_c und k_0 festmachen lässt (Abb. 3.8).

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
14	13	0,989	± 0,031	0,00343	± 0,00047	12	3,308	5,756	-1,266	-7,154

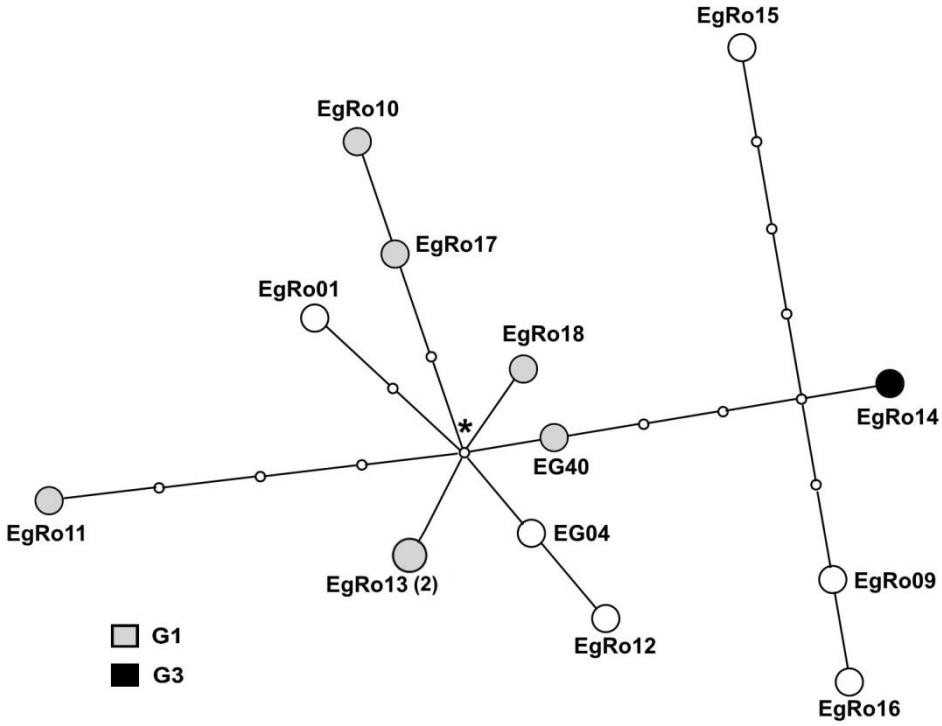


Abbildung 3.8:
Netzwerk und Indices der rumänischen Proben. Eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3. * markiert den zentralen Knoten (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotid-unterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Da fast alle Proben einen unterschiedlichen Haplotypen zeigten, kann keine signifikante Aussage zu einem Zusammenhang der Fertilität zu einem bestimmten Haplotypen getätigt werden (s. Anhang: Tab. 8.4). Allgemein kann aber festgestellt werden, dass 77,77 % der Schafisolate, und 50,00 % der Rinderisolate fertil waren. In der einzigen humanen Probe wurden keine Protoscolices gefunden.

3.2.2.2 Frankreich

Acht der neun DNA-Proben konnten erfolgreich ausgewertet werden. Es wurden insgesamt sieben cox1-Haplotypen ausgemacht, von denen zwei bereits aus anderen Publikationen oder Datensätzen dieser Arbeit bekannt sind (Tab. 3.10, 3.11). Die restlichen fünf Genvarianten tauchten in diesem Datensatz zum ersten Mal auf.

Tabelle 3.10:
Auflistung der sieben in Frankreich gefundenen Haplotypen. Grau hinterlegt sind SNPs, die zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen ($_1/_3$: Genotyp G1/G3)).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)							
EG01$_1$	A	12,50	Schaf (1)	JQ250806	Referenz							
EGp1$_3$	A	12,50	Schaf (1)	AB522646	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T				
EgF01	A	12,50	Schaf (1)	———	78: T→C	105: A→G	402: C→T	817: T→C	1449: T→C			
EgF02$_1$	A	12,50	Schaf (1)	———	51: C→T	402: C→T						
EgF03	C	25,00	Schaf (2)	———	736: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1059: A→G	1536: C→T	1592: C→T	
EgF04	C	12,50	Schaf (1)	———	736: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1059: A→G	1474: T→C	1536: C→T	1592: C→T
EgF05$_3$	A	12,50	Schaf (1)	———	633: C→T	810: C→T	1001: T→C	1282: C→T	1536: C→T	1592: C→T		

Tabelle 3.11:
Auflistung der bereits bekannten Haplotypen des französischen Datensatzes.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien

Jeweils zwei Haplotypen entsprechen dabei den Genotypen G1 und G3.

Von den insgesamt 16 unterschiedlichen Punktmutationen führen nur vier zu einer Veränderung der Aminosäurensequenz, daher wurden auch nur zwei verschiedene Architekturen der TMDs gefunden (A und C; s. Kap. 3.2.1.1: Abb. 3.2), die auch schon aus anderen Regionen bekannt sind.

Das Netzwerk sieht für diese geringe Zahl an Proben sehr breit gefächert aus, was sich auch in den Diversitätsindices niederschlägt (Abb. 3.9).

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
8	7	0,964	± 0,077	0,00384	± 0,00069	13	4,286	6,476	0,006	-1,429

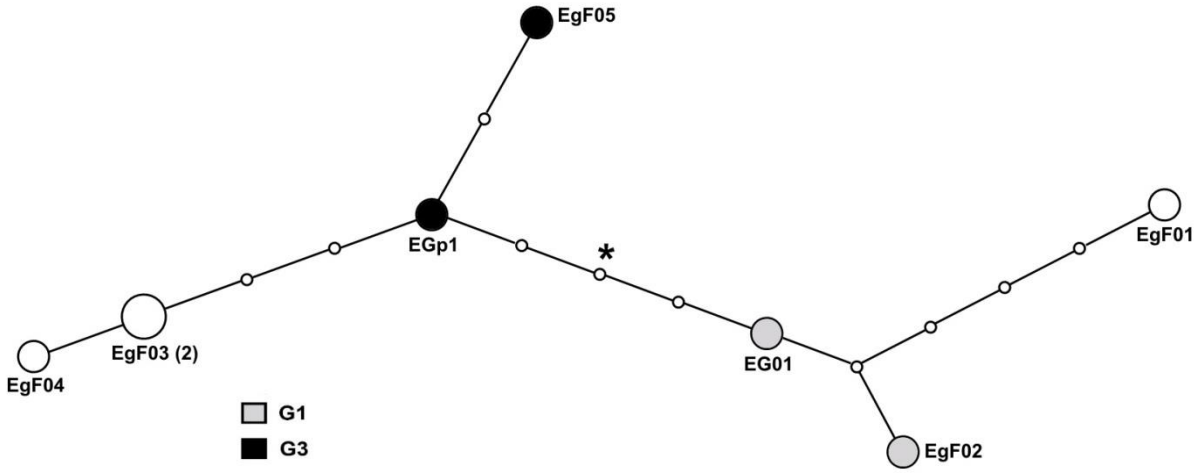


Abbildung 3.9:
Netzwerk und Indices der französischen Isolate. Grau und schwarz eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3. Ein * markiert den zentralen Knoten (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Allerdings sollte weiterhin beachtet werden, dass dieser Datensatz nicht zwingend repräsentativ in Bezug zur Komposition der Gesamtpopulation des Parasiten in Frankreich ist, weil die Proben einer vorhergegangenen Genotypen-Selektion unterlagen (s. Kap. 2.1.2.2). Nichtsdestotrotz erkennt man deutlich, dass es Haplotypen in Frankreich gibt, die genetisch gesehen relativ weit auseinander liegen.
Zur Fertilität der ursprünglichen Isolate sind keine Daten bekannt.

3.2.3 Afrika

3.2.3.1 Kenia

Bei der Größe des kenianischen Datensatzes war es möglich, die Region differenzierter zu betrachten. Die 749 bearbeiteten Proben wurden in die Regionen Nordkenia, Mittelkenia und Südkenia eingeteilt, um zu untersuchen, ob sich Unterschiede in Diversität und Verbreitung einzelner Haplotypen aufzeigen lassen. Insgesamt konnten 416 Isolate ausgewertet werden, die sich in 98 Haplotypen einteilen ließen, wovon 17 bereits aus anderen Regionen bekannt waren. Die folgenden Tabellen sollen für die nächsten vier Unterkapitel als Referenzen dienen.

Tabelle 3.12:
Alle Haplotypen, die in Kenia gefunden wurden. Grau hinterlegt sind SNPs, die nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen. Grau schraffiert ist ein alternatives Stoppcodon dargestellt. Schwarz hinterlegt ist eine Deletion, die bei einem Haplotypen gefunden wurde ($_1/_3$: Genotyp G1/G3, N/M/S: Anzahl Haplotypen/Wirte in Nord-, Mittel-, Südkenia, *: Die TMD-A vom Egk01D konnte berechnet werden, ist aber zweifelhaft).

Haplotyp	TMD-A	Wirt (Herkunft: Anzahl)	N (%)	M (%)	S (%)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EG01$_1$	A	Mensch (N: 69), Rind (N: 2, M: 34, S: 27), Schaf (S: 7), Kamel (M: 2), Ziege (M: 1, S: 1)	39,66	37,37	25,36	JQ250806	Referenz
EG02	A	Rind (S: 3)			2,17	JQ250807	855: C→T
EG03$_1$	A	Mensch (N: 1), Kamel (M: 1)	0,56	1,01		JQ250808	505: C→T
EG13$_1$	A	Mensch (N: 2), Rind (M: 3, S: 8), Schaf (S:. 2)	1,12	3,03	7,25	AB688590	504: T→C
EG15	A	Mensch (N: 1)	0,56			AB688592	975: T→C
EG32$_1$	A	Mensch (N: 8)	4,45			AB688609	717: C→T
EG40$_1$	A	Mensch (N: 2), Rind (S: 1)	1,12		0,72	AB688617	1592: C→T
EGp1$_3$	A	Rind (M: 10, S: 1)		10,1	0,72	AB522646	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgRUS7$_1$	A	Schaf (S: 1), unbekannt (M: 1)		1,01	0,72	AB777904	189: C→T
EgMGL7	A	Mensch (N: 4), Rind (M: 1)	2,23	1,01		AB893248	1326: C→T
EgMGL9$_1$	A	Rind (S: 1)			0,72	AB893250	1251: C→T
EgCL02	A	Rind (M: 2), Ziege (M: 2)		4,04		—	747: T→C
EgCL10$_1$	A	Mensch (N: 2)	1,12			—	402: C→T
EgA01$_1$	A	Rind (M: 5), Ziege (M: 1, S: 1)		6,06	0,72	KX020323	51: C→T
EgA83$_1$	A	Rind (M: 2)		2,02		KX020403	633: C→T 1592: C→T
EgA84	A	Rind (M: 1)		1,01		KX020404	800: C→T 855: C→T
EgA85$_1$	A	Rind (M: 1, S: 2), Schaf (S: 2)		1,01	2,90	KX020405	1536: C→T
EgK01$_1$	A	Mensch (N: 2)	1,12			—	273: G→T 1548: T→C
EgK02	A	Mensch (N: 3)	1,68			—	567: A→G 975: T→C
EgK03	A	Mensch (N: 5)	2,79			—	939: G→T
EgK04$_1$	A	Mensch (N: 6), Rind (N: 1)	3,91			—	699: T→C
EgK05$_1$	A	Mensch (N: 12), Schaf (N: 3)	8,38			—	291: A→G
EgK06$_1$	A	Schaf (N: 1)	0,56			—	237: G→T 291: A→G
EgK07$_1$	A	Rind (N: 1)	0,56			—	407: C→T
EgK08	C	Rind (M: 3, S: 1), Schaf (M: 1), Ziege (M: 1)		5,05	0,72	—	325: A→G 800: C→T
EgK09	A	Rind (M: 3)		3,03		—	750: A→G
EgK10$_1$	A	Rind (M: 1), Kamel (M: 1)		2,02		—	1563: T→C
EgK11$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	504: T→C 612: G→A
EgK12$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	642: T→A
EgK13	A	Rind (M: 1)		1,01		—	830: T→C
EgK14$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	561: A→G 633: C→T 1592: C→T
EgK15	A	Rind (M: 1)		1,01		—	504: T→C 648: T→C 792: T→C 1528: C→T
EgK16$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	1506: T→C
EgK17$_3$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1540: G→A 1592: C→T
EgK18$_1$	A	Rind (M: 1, S: 8), Schaf (S: 1)		1,01	6,53	—	432: T→C
EgK19	A	Rind (M: 1, S: 3)		1,01	2,17	—	51: C→T 384: A→G 855: C→T
EgK20$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01		—	690: A→G 720: T→C 1171: A→G
EgK21$_1$	A	Rind (N: 1)	0,56			—	600: T→A
EgK22	A	Rind (M: 1)		1,01		—	504: T→C 648: T→C 708: G→A 792: T→C
EgK23$_1$	A	Mensch (N: 1), Schaf (N: 1)	1,12			—	39: A→G 633: C→T 1536: C→T 1592: C→T
EgK24$_1$	I	Mensch (N: 1)	0,56			—	699: T→C 1372: G→C
EgK25$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	394: C→T 1326: C→T
EgK26$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	50: G→A
EgK27	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	757: G→A 1326: C→T
EgK28	D	Mensch (N: 1)	0,56			—	5: G→T 918: C→T 1592: C→T
EgK29$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	678: T→C
EgK30$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	291: A→G 717: C→T
EgK31$_1$	A	Mensch (N: 5)	2,79			—	39: A→G 633: C→T 1592: C→T
EgK32$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	1389: T→C
EgK33$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	86: C→A 699: T→C
EgK34	A	Mensch (N: 20)	11,17			—	918: C→T 1592: C→T
EgK35$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	1530: G→C
EgK36	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	423: T→C 562: T→C 1108: G→C
EgK37$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	1: A→G 1326: C→T
EgK38$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	393: G→T 1530: G→C
EgK39	A	Mensch (N: 1)	0,56			—	849: G→A
EgK40	A	Rind (S: 4), Schaf (S: 2)			4,35	—	759: A→G 855: C→T
EgK41	A	Rind (S: 1)			0,72	—	504: T→C 542: C→T 1059: A→G
EgK42$_1$	A	Mensch (N: 1), Rind (S: 12), Schaf (S: 4)	0,56		11,59	—	423: T→C

Tabelle 3.12:
Fortsetzung

Haplotyp	TMD-A	Wirt (Herkunft: Anzahl)	N (%)	M (%)	S (%)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EgK43$_1$	A	Rind (S: 3), Schaf (S: 2)			3,62		51: C→T 189: C→T 585: A→G
EgK44	A	Rind (S: 1), Schaf (S: 1)			1,45		633: C→T 759: A→G 855: C→T
EgK45$_1$	A	Schaf (S: 1)			0,72		1429: A→G 1597: G→C
EgK46	A	Rind (S: 2)			1,45		51: C→T 368: C→T 384: A→G 855: C→T
EgK47	A	Rind (S: 3)			2,17		51: C→T 855: C→T 1398: A→G
EgK48$_1$	D	Rind (S: 1)			0,72		13: T→C 72: A→G 402: C→T
EgK49	A	Mensch (N: 1)	0,56				794: T→A 918: C→T 1592: C→T
EgK50$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01			51: C→T 189: C→T
EgK51	C	Mensch (N: 1)	0,56				1068: T→C 1301: T→C
EgK52$_1$	F	Mensch (N: 1)	0,56				39: A→G 368: G→A 633: C→T 1592: C→T
EgK53$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56				513: G→C
EgK54$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56				454: C→T 1326: C→T
EgK55	A	Mensch (N: 1)	0,56				892: G→T
EgK56	A	unbekannt (M: 1)		1,01			1065: G→T
EgK57	A	Rind (M: 1)		1,01			1056: G→A
EgK58$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01			1173: T→C
EgK59$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01			375: T→C
EgK60$_1$	A	Rind (S: 1)			0,72		423: T→C 510: T→C
EgK61$_1$	A	Rind (S: 1)			0,72		423: T→C 1170: T→A
EgK62	A	Rind (S: 2)			1,45		423: T→C 816: G→A
EgK63	A	Rind (S: 1)			0,72		31: T→C 759: A→G 855: C→T
EgK64$_1$	A	Rind (S: 3)			2,17		504: T→C 542: C→T
EgK65$_1$	A	Rind (S: 1)			0,72		51: C→T 618: T→C 633: C→T
EgK66	A	Rind (S: 1)			0,72		51: C→T 948: T→C 1239: T→C
EgK67	A	Mensch (N: 1)	0,56				823: T→C
EgK68$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56				368: C→T 1507: C→T
EgK69	G	Schaf (S: 1)			0,72		423: T→C 971: T→A
EgK70$_1$	H	Schaf (S: 1)			0,72		1172: T→C 1443: T→C
EgK71	A	Schaf (S: 1)			0,72		51: C→T 794: T→C 855: C→T
EgK72	A	Schaf (S: 1)			0,72		51: C→T 855: C→T 1326: C→T
EgK73	A	Rind (S: 1)			0,72		51: C→T 365: G→C 855: C→T 1417: T→A
EgK74$_1$	A	Rind (S: 1)			0,72		310: A→G 423: T→C
EgK75$_1$	A	Rind (M: 1)		1,01			471: A→G
EgK76	A	Rind (S: 1)			0,72		824: T→C
EgK77$_1$	A	Mensch (N: 1)	0,56				561: A→G
EgK78	A	Rind (M: 3, S: 4), Schaf (S: 9)		3,03	9,42		51: C→T 855: C→T
EgK79$_1$	A	Rind (M: 1), Kamel (M: 1)		2,02			1500: A→G 1536: C→T
EgK80$_1$	A	Schaf (S: 1)			0,72		1586: C→T
EgK01D$_1$	*	Mensch (N: 2)	1,12				215: Del.

Tabelle 3.13:
In Kenia gefundene cox1-Haplotypen, die auch bereits aus anderen Regionen bekannt waren.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2)	Armenien, Frankreich
EG02	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG03	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG13	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG15	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2)	Armenien, Irak
EG32	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG40	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1)	Rumänien
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2)	Armenien, Frankreich
EgRUS7	Konyaev et al., (2013)	Russland
EgMGL7, EgMGL9	Ito et al., (2014)	Mongolei
EgCL02, EgCL10	Alvarez Rojas et al., (2017) (diese Arbeit (Kap. 3.2.5.1))	Chile
EgA01, EgA83, EgA84	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgA85	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.3)	Armenien, Türkei

3.2.3.1.1 Nordkenia

Aus dem nördlichen Kenia (Turkana-Distrikt) wurden insgesamt 299 Proben untersucht. 185 Proben dieser Proben konnten erfolgreich analysiert werden, wobei sechs dieser Proben *E. canadensis* aufwiesen und daher für die weitere Analyse nicht verwendet wurden (s. Anhang: Tab. 8.6). Von den restlichen 179 Isolaten (Mensch: 169, Rind: 5, Schaf: 5) konnte schließlich die Sequenz des gewünschten cox1-Fragments erhalten werden.

Es wurden insgesamt 44 Haplotypen gefunden, wobei 36 dieser Haplotypen hier erstmalig beschrieben werden. Die anderen acht Haplotypen waren bereits aus anderen Publikationen oder Datensätzen dieser Arbeit bekannt (vgl. Tab. 3.12, 3.13). Ein Großteil aller in Nordkenia nachgewiesenen Haplotypen (68,18 %) sind dem Genotypen G1 zugehörig. Es wurde aber weder G2 noch G3 entdeckt.

Der Datensatz enthält 46 variable Stellen, von denen 18 nicht-synonym sind. An Position 368 sind zwei verschiedene Varianten des Basenwechsels vorhanden. Außerdem zeigen zwei Haplotypen besondere Sequenzmerkmale. EgK37 zeigt, auch nach nochmaliger Überprüfung, einen Nukleotidbasenwechsel an erster Stelle des cox1-Gens, der das reguläre Startcodon ATG zur alternativen Variante GTG umwandelt. Noch ungewöhnlicher aber ist die Deletion, die beim Haplotypen EgK01D an Position 215 beobachtet wurde. Dieser Haplotyp findet sich bei zwei Proben aus demselben menschlichen Wirt (s. Anhang: Tab. 8.6). Beide Proben wurden daher auch jeweils doppelt amplifiziert und von beiden Seiten sequenziert, was bewies, dass diese ungewöhnliche Deletion tatsächlich vorhanden ist.

Im Probensatz existieren zudem viele Cysten, von denen jeweils einige aus ein und demselben Wirt stammen. Da aber sehr viele dieser Cysten auch denselben Haplotypen aufweisen, sollte dies in der Berechnung der frequenzabhängigen Indices (Hd, π, D und Fs) berücksichtigt werden (Tab. 3.14). Weil aus den Daten nicht mit absoluter Sicherheit auf mehrere Infektionsereignisse geschlossen werden kann, könnte dies die reelle Häufigkeit eines Haplotypen falsch darstellen. Dies zeigt sich in drastischer Weise beispielsweise bei EgK34, dessen Anzahl sich um die Hälfte reduziert, was auch zu einer Änderung der Indices führt (Abb. 3.10).

Passend zu den relativ niedrigen Diversitätswerten in d_c = 1,667, d_{max} = 7 und k_0 = 3,144 zeigt das Netzwerk eine nahezu sternförmige Struktur mit EG01, als den häufigsten Haplotypen (39,06 %) im Zentrum (Abb. 3.10). Hd und π betragen jeweils 0,836 und 0,00115. Die Neutralitätsindices Tajimas D und Fu's Fs sind mit -2,409

und -55,001 negativ und zeigen auf, dass die Population wahrscheinlich im Anwachsen begriffen ist, nachdem es ein wie auch immer geartetes Bottleneck-ereignis in der Vergangenheit gegeben haben könnte.

Tabelle 3.14:
Zusammenfassung der möglichen Mehrfachinfektionen aus Nordkenia.

Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgCL10 (2)	Mensch	EgK31, EgK52
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK01 (2)	Mensch	EG01, EgK53
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK02 (2)	Mensch	EgK04, EgK33
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK03 (2)	Mensch	EG01, EgK36
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK03 (2)	Mensch	EG40, EgK31
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK04 (3)	Mensch	EG01, EgK35
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK05 (2)	Mensch	EG01 (4), EgK67
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK05 (6)	Mensch	EG01 (6), EgK01D (2), EgK77
Mensch	EG01 (2)	Mensch	EgK31 (2)	Mensch	EgK34, EgK49
Mensch	EG01 (3)	Mensch	EgK34 (2)	Mensch	EG40, EgK34 (4)
Mensch	EG01 (3)	Mensch	EgK34 (2)	Schaf	EgK05 (3), EgK06, EgK23
Mensch	EG32 (2)	Mensch	EgK34 (2)	Rind	EG01, EgK04
Mensch	EG32 (2)	Mensch	EgK34 (5)	Rind	EG01, EgK07, EgK21

Summe Wirte:	39
Summe Cysten:	105
eindeutige Infektionsereignisse:	55
nicht eindeutige Infektionsereignisse:	50

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	177	43	0,816	± 0,027	0,00109	± 0,00008	7	1,667	3,144	-2,331**	-51,370*
bereinigter Datensatz:	128	43	0,836	± 0,031	0,00115	± 0,00009	7	1,667	3,144	-2,409**	-55,001*

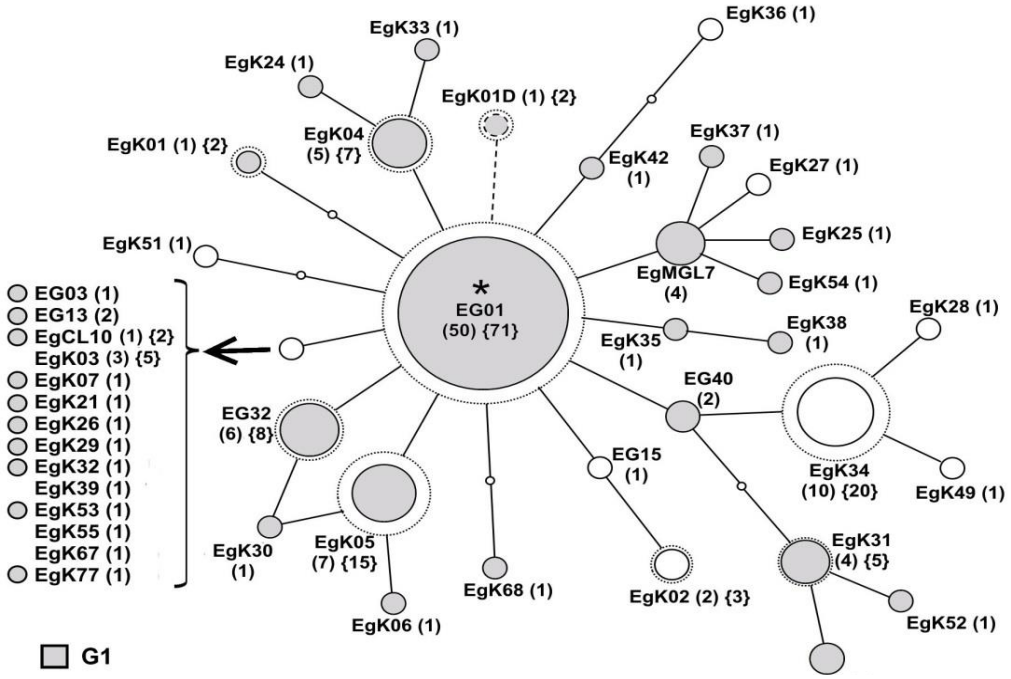


Abbildung 3.10:
Errechnetes Netzwerk der Proben aus Nordkenia. Runde Klammern/durchgezogene Linien: Um identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt bereinigt. Geschweifte Klammern/gepunktete Linien: Probensatz ohne Anpassung. Einige Haplotypen mit nur einem Basenunterschied zu EG01 wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Die theoretische Position des durch eine Deletion charakterisierten Haplotyps EgK01D ist gestrichelt dargestellt. * markiert den zentralen Haplotypen. G1-korrespondierende Haplotypen sind grau dargestellt. Indices wurden ohne EgK01D berechnet, weil die Deletion nicht eingerechnet werden konnte (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: p<0,01, *: p<0,05).

3.2.3.1.2 Mittelkenia

Aus der zentralen Region Kenias wurden 165 Nutztierproben untersucht. 149 dieser Proben konnten analysiert werden, wobei 50 davon eine andere Echinococcus-Spezies aufwiesen und daher nicht weiter für diese Arbeit Verwendung fanden (*E. canadensis*: 22, *E. ortleppi*: 28, s. Anhang: Tab. 8.6). In den resultierenden 99 Proben wurden schließlich 33 voneinander verschiedene Varianten des untersuchten cox1-Fragments gefunden, wovon zwölf bereits aus Publikationen oder anderen Datensätzen dieser Arbeit bekannt sind (vgl. Tab. 3.12, 3.13).

19 der insgesamt in Zentralkenia nachgewiesenen Haplotypen sind auf der von Bowles et al., (1992) beschriebenen cox1-Region mit G1 identisch, während nur zwei Haplotypen zu G3 identisch sind (vgl. Tab. 3.12). G2 wurde, wie auch bereits in Nordkenia, ebenfalls nicht in Zentralkenia gefunden.

Die 37 beobachteten variablen Stellen in der Sequenz führen zu acht Basen-variationen, die eine Änderung nach der Translation zur Folge haben (ebd.).

Nur drei Wirte zeigten hier mehrere Cysten von *E. granulosus* sensu stricto, und von diesen zeigte nur ein Rind zweimal EG01, was daher keinen großen Einfluss auf die frequenzabhängigen Indices hat (Tab. 3.15, Abb. 3.11). Zu erwähnen sind außerdem drei Fälle von Rindern, die Doppelinfektionen mit verschiedenen Spezies von *Echino-coccus* aufzeigten. Einmal eine Doppelinfektion mit *E. canadensis* und *E. ortleppi*, und zweimal mit *E. granulosus* sensu stricto und *E. ortleppi* (vgl. Anhang: Tab. 8.6: Proben: K83a,b, K114a,b und K118a,b)

Das Netzwerk sieht etwas komplizierter aus, als das von Nordkenia, was sich auch in den leicht höheren Werten in d_{max}, d_c und k_0 bemerkbar macht (Abb. 3.11). Die Neutralitätsindices sind vergleichbar mit denen im Norden.

Tabelle 3.15:
Doppelinfektionen in Zentralkenia.

Rind	EG01 (2)
Rind	EG13, EGp1
Rind	EGp1, EgK17

Summe Wirte:	3
Summe Cysten:	6
eindeutige Infektionsereignisse:	5
nicht eindeutige Infektionsereignisse:	1

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	99	33	0,845	± 0,033	0,00145	± 0,00014	9	1,844	3,432	-2,097*	-29,624*
bereinigter Datensatz:	98	33	0,849	± 0,033	0,00146	± 0,00014	9	1,844	3,432	-2,092*	-29,535*

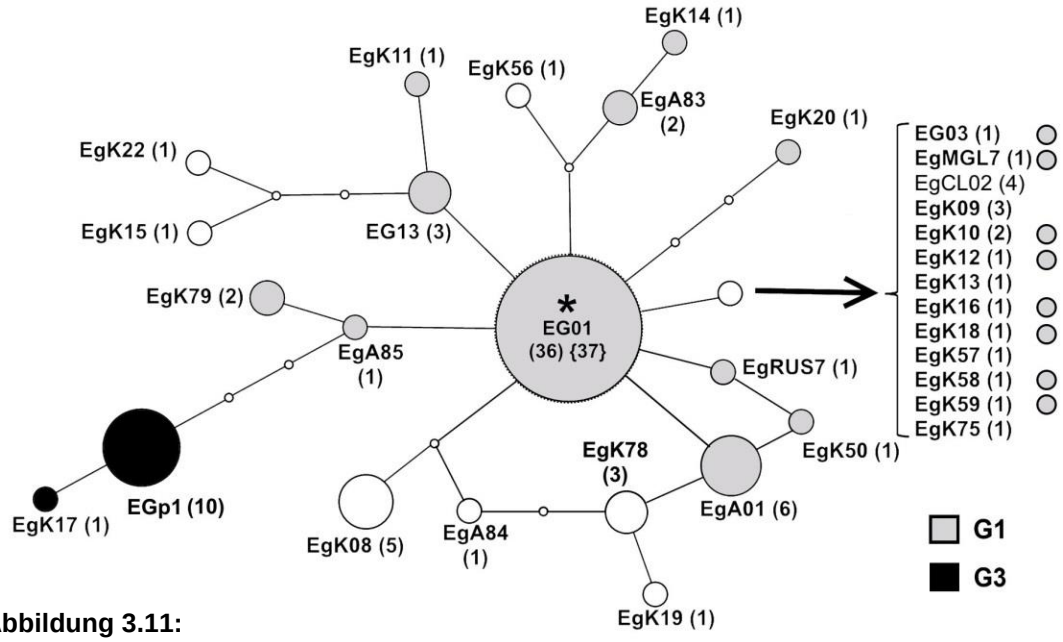


Abbildung 3.11:
Netzwerk der mittelkenianischen Isolate. Geschweifte Klammer und gestrichelte Linie bei EG01: Mit Doppelinfektion in einem Wirt. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Genotypen G1 und G3 wurden eingefärbt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05).

3.2.3.1.3 Südkenia

138 der insgesamt 285 untersuchten Isolate aus Südkenia konnten erfolgreich für *E. granulosus* sensu stricto amplifiziert und sequenziert werden. Es wurden 37 cox1-Haplotypen identifiziert, von denen wiederum neun bereits aus Publikationen, Datenbanken oder Datensätzen dieser Arbeit bekannt sind (vgl. Tab. 3.12, 3.13). Die restlichen 28 Sequenzen sind in Kenia neu entdeckt worden, wobei es einige Überschneidungen zu den anderen hier beschriebenen Regionen Kenias gibt (siehe nachfolgendes Kapitel).

Der Genotyp G2 wurde auch im Süden Kenias nicht nachgewiesen. 19 Haplotypen sind dagegen identisch zu G1 und einer zu G3 (s. Tab. 3.12).

Im Datensatz existieren 43 variable Stellen, die alle von Punktmutationen herrühren. Von diesen sind 19 (44,18 %) nicht-synonym. Der Haplotyp EgK69 ist besonders,

weil er dieselbe Mutation (971: T → A) trägt, die auch bereits EgA80 im armenischen Datensatz aufwies (s. Kap. 3.2.1.1). Dies führt je nach verwendeter Translationstabelle zum Einbau eines Stoppcodons oder zum Wechsel der Aminosäure.
Besonders auffällig in Südkenia war, dass es nicht nur sehr viele Wirte gab, die mehr als eine *Echinococcus*-Cyste in sich trugen, sondern auch, dass nicht wenige dieser Wirte viele Cysten mit bis zu vier unterschiedlichen Haplotypen aufwiesen (Tab. 3.16).

Tabelle 3.16:
Wirte mit zahlreichen Cysten aus Südkenia.

Rind	EgK19 (2)	Rind	EG01 (2), EgK40, EgK47
Schaf	EgA85 (2)	Rind	EG13, EgK40, EgK42 (2)
Schaf	EgK78 (7)	Rind	EG13, EgA85, EgK41, EgK42
Rind	EG01 (5), EgK42	Schaf	EG01 (4), EgK42 (4), EgK69
Rind	EG01, EG13 (2)	Schaf	EG01, EgK40
Rind	EG01 (2), EgK19	Schaf	EgRUS7, EgK45
Rind	EG01, EgK47 (2)	Schaf	EgK43, EgK72
Rind	EGp1, EgK78 (2)	Schaf	EgK44, EgK80
Rind	EgK46 (2), EgK74	Schaf	EgK71, EgK78 (2)

Summe Wirte:	18
Summe Cysten:	64
eindeutige Infektionsereignisse:	38
nicht eindeutige Infektionsereignisse:	26

Die Diversitätszahlen sind im Vergleich zu Nord- und Mittelkenia im Süden am Höchsten, was sich auch in der Komplexität des Netzwerkes widerspiegelt. Es ist zwar weitgehend sternförmig aber es gibt Bereiche höherer Diversität, die sich in netzartig verbundenen Knoten äußert, von denen mehrere Haplotypen entspringen (siehe z.B. Abb. 3.12: EgK78). Die Neutralitätszahlen sind auch hier negativ, und bezeugen einen möglichen vergangenen Bottleneck in dieser Region, von dem sich die Population erholt. Dies ist im Einklang zu allen bisher betrachteten Regionen Kenias.

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	138	37	0,903	± 0,016	0,00147	± 0,00009	8	2,167	3,805	-2,122*	-32,790*
bereinigter Datensatz:	112	37	0,918	± 0,016	0,00154	± 0,00010	8	2,167	3,805	-2,599*	-34,578*

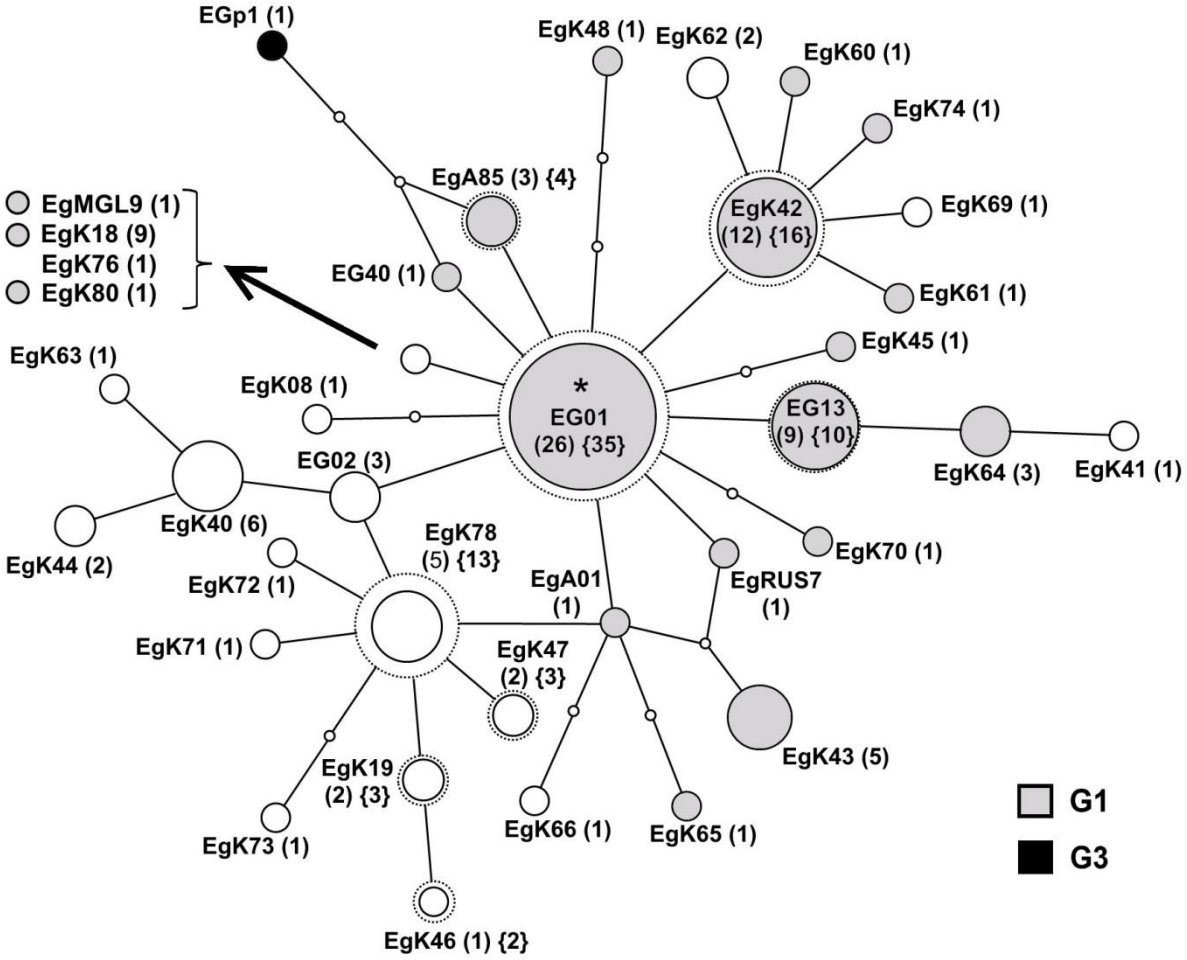


Abbildung 3.12:
Haplotypennetzwerk und Indices von Südkenia. Geschweifte Klammern und gestrichelte Linien: Alle Proben ohne Berücksichtigung von gleichen Haplotypen aus einem Wirt. Runde Klammern und volle Kreise: Um identische Haplotypen aus einem Wirt bereinigt. Vier Haplotypen mit identischem Informationsgehalt wurden zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Genotypen G1 und G3 wurden eingefärbt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05).

3.2.3.1.4 Ein Blick auf den gesamten kenianischen Datensatz

Wenn man den gesamten kenianischen Probensatz betrachtet, konnten insgesamt 416 Proben aus den ursprünglich 749 Isolaten erfolgreich amplifiziert und sequenziert werden. Es wurden 98 Haplotypen gefunden, von denen 17 bereits aus anderen

Regionen (Publikationen und andere Datensätze diese Arbeit) bekannt waren. Die restlichen 81 Haplotypen sind hier neu beschrieben worden (s. Tab. 3.12, 3.13).
Insgesamt sind 58 dieser Haplotypen identisch zum Genotypen G1, während zwei Haplotypen zum Genotypen G3 identisch sind. G2 wurde in Kenia nicht nachgewiesen.

Die Verteilung der einzelnen Haplotypen auf die verschiedenen Regionen Kenias zeigt auf, dass sich in allen Regionen spezifische Varianten befinden, es aber dennoch Überschneidungen gibt (vgl. Tab. 3.12, Abb. 3.15). Es zeigt sich aber auch, dass die Mitte Kenias mehr genetischen Austausch mit dem Süden zu haben scheint als mit dem Norden. Dieser Umstand wird etwas deutlicher, wenn man alle 103 aufgefundenen variablen Stellen den untersuchten Regionen zuordnet und eine Schnittmengengrafik erstellt (Abb. 3.13). Während es zwischen der Mitte und dem Süden Kenias neun Punktmutationen gibt, die in beiden Regionen entdeckt wurden, gibt es nur jeweils zwei Mutationen, die die betreffenden Regionen mit dem Norden gemeinsam haben. Nur fünf der insgesamt 103 verschiedenen Mutationen wurden in ganz Kenia nachgewiesen.

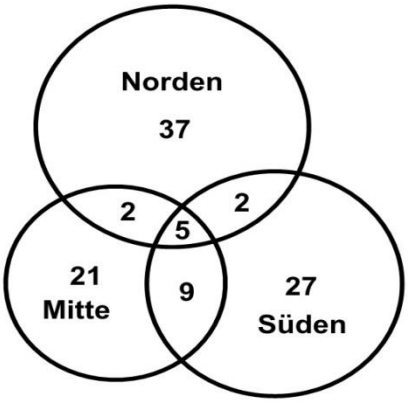


Abbildung 3.13:
Schnittmengendarstellung der Zugehörigkeit aller gefundenen Mutationen zu den verschiedenen Regionen Kenias.

Die als hochsignifikant ($p << 0,05$) berechneten Werte für den pairwise fixation Index F_{ST} zwischen den drei Populationen lassen diesen Umstand nicht deutlich erkennen (Tab. 3.17). Allerdings sieht man, dass die südliche Population von der nördlichen genetisch gesehen am weitesten entfernt ist und, dass die Population von Mittelkenia in etwa gleich weit vom Norden wie auch vom Süden entfernt ist.

Tabelle 3.17:
F_{ST}-Werte für die kenianischen Teilpopulationen (*: Alle Werte waren statistisch signifikant).

	Norden	Mitte	Süden
Norden	0	*	*
Mitte	0,04552	0	*
Süden	0,09814	0,0564	0

Betrachtet man die 102 Punktmutationen allein (also ohne die Deletion bei EgK01D) führen sie bei 35 Variationen zu einer Veränderung der Aminosäurenabfolge. Nach der Analyse mit dem SMART-Tool zeigen sich acht verschiedene Transmembrandomänen-(TMD)-Architekturen, die sich nach Translation in den Haplotypen finden

lassen (Abb. 3.14). Der größte Anteil mit 89 von 98 Haplotypen gehört dabei wieder der bereits in vorigen Kapiteln beschriebenen Architektur A an, die durch 12 TMDs charakterisiert ist, die mehr oder weniger gleichmäßig über das Gen verteilt sind. Die Strukturen C und D, wie sie u.a. auch bereits beim armenischen Datensatz beschrieben worden sind, kommen bei je zwei Haplotypen vor. Die Architekturen F bis I wurden hier neu in Kenia identifiziert und sind mit je einem Haplotypen vertreten. Diese unterscheiden sich wiederum durch leichte Verschiebungen der TMDs und/oder durch Einfügung einer weiteren TMD in die Lücke zwischen TMD 5 und TMD 6. Die Architektur des Deletions-Haplotypen EgK01D konnte zwar berechnet werden, und sie sieht auch nicht stark abweichend von den anderen TMD-As aus, aber dieses Ergebnis ist wohl eher zweifelhaft, da sich durch die Deletion mitunter die ganze Aminosäurenabfolge verschieben würde. Daher ist sie nur der Vollständigkeit halber in Abbildung 3.14 aufgeführt. Vergleicht man die verschiedenen Regionen Kenias, erkennt man, dass die TMD-Variabilität im Norden und Süden etwas höher ist als in Zentralkenia (s. Abb. 3.15).

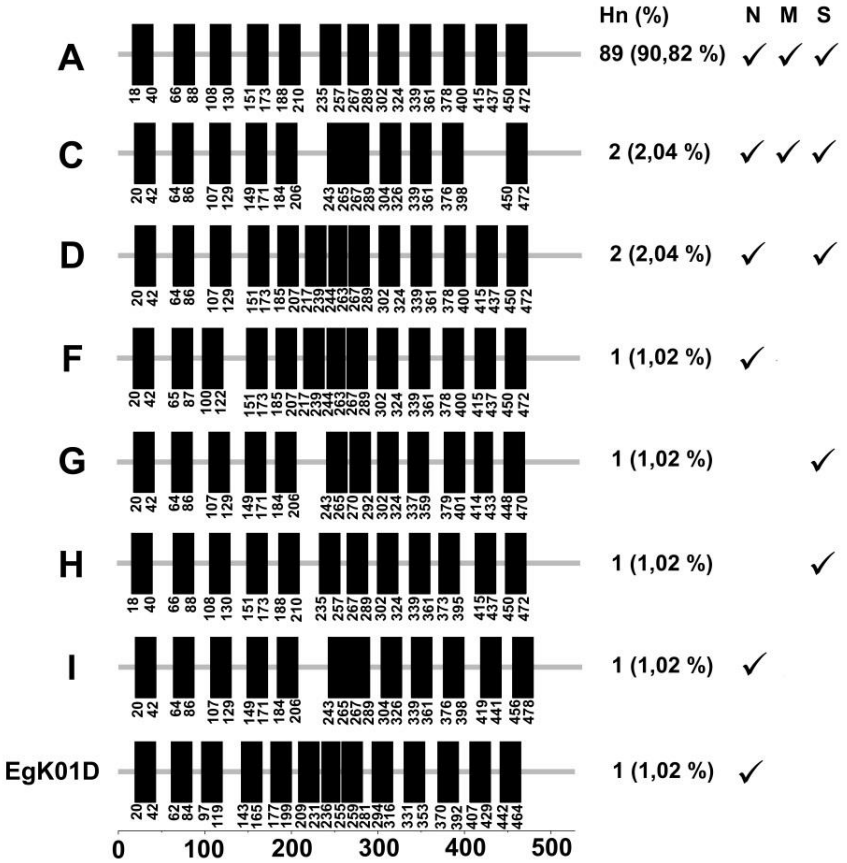


Abbildung 3.14:
TMD-Architekturen, die in den Regionen Kenias gefunden wurden (Hn: Anzahl an Haplotypen, N: Nordkenia, M: Mittelkenia, S: Südkenia, das Vorhandensein einer TMD-Architektur in einer Region ist mit einem Haken gekennzeichnet).

Die Struktur des Haplotypennetzwerks ist weitgehend sternförmig mit EG01 mit einem hohen Prozentsatz (30,09 % im bereinigten Datensatz) im Zentrum (Abb. 3.15). Dies spricht zusammen mit den niedrigen Werten der Diversitätsindices für eine niedrige bis mittelhohe Diversität des Parasiten in Kenia. Dafür kann auch sprechen, dass obwohl die Probenzahl im Vergleich zum armenischen Datensatz in etwa doppelt so groß war, dennoch in etwa gleichviele Haplotypen gefunden wurden (vgl. Kap. 3.2.1.1: Abb.3.2).

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	414	97	0,870	± 0,015	0,00137	± 0,00006	9	1,938	3,701	-2,522***	-161,352*
bereinigter Datensatz:	338	97	0,882	± 0,016	0,00142	± 0,00007	9	1,938	3,701	-2,553***	-165,668*

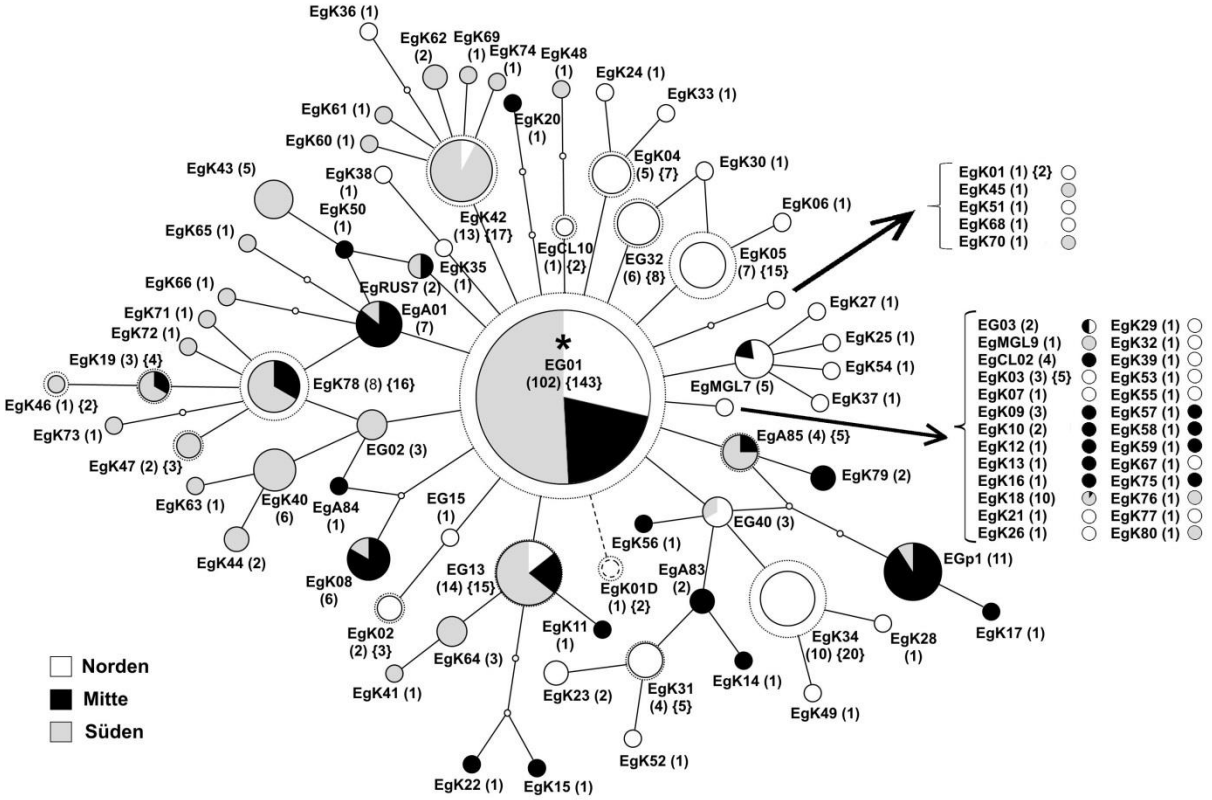


Abbildung 3.15:
Gesamtnetzwerk der Proben aus Kenia. In Klammern/durchgezogene Linien: Identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt herausgerechnet. Geschweifte Klammern/gepunktete Linien: Gesamtanzahl der Proben im Datensatz. Haplotypen mit gleichem genetischem Informationsgehalt wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Die theoretische Position des durch eine Deletion charakterisierten Haplotyps EgK01D ist gestrichelt dargestellt. * markiert den zentralen Haplotypen. Farblich markiert sind die Anteile des jeweiligen Haplotyps an der regionalen Population. Indices wurden ohne EgK01D berechnet, weil die Deletion nicht eingerechnet werden konnte (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): ***: p<0,001, *: p<0,05).

Zur Fertilität der vollständig untersuchten Isolate kann zunächst einmal gesagt werden, dass 54,76 % (23 von 42) der Schafcysten, nur 16,32 % (31 von 190) der Rindercysten und 77,19 % (132 von 171) der menschlichen Cysten fertil waren, also Protoscolices aufwiesen (vgl. Anhang: Tab. 8.6 und 8.18). Weiterhin waren zwei der fünf untersuchten Kamelcysten und keine der sechs untersuchten Ziegencysten fertil. Einige kleine Auffälligkeiten in Bezug zu Fertilität, Lokalisation und Haplotyp der untersuchten Cysten sind in Kenia zu sehen (für alles folgende: vgl. Anhang: Tab. 8.18).

Der weltweit verbreitete Haplotyp EG01 war in insgesamt 143 der kenianischen Isolate zu finden. Die Verteilung in den Wirten ist hier grob gesehen proportional zu der Anzahl der einzelnen Cysten aus den verschiedenen Wirten, daher kann auf keine Wirtspräferenz von EG01 geschlossen werden. Allerdings kann im Rind ein gehäuftes Auftreten von infertilen Cysten in der Lunge und beim Menschen ein gehäuftes Auftreten von fertilen Cysten in der Leber beobachtet werden, wobei beachtet werden muss, dass die Lokalisation von einigen der humanen Cysten unbekannt war. Da die Proben, die von den jeweils einzelnen Haplotypen vorhanden waren, oft sehr gering war, können keine definitiven Aussagen zur Wirtsspezifität von einzelnen Haplotypen getätigt werden. Einige kleine Auffälligkeiten sind im Datensatz aber vorhanden, wobei aber unklar ist, in wie weit diese einem Bias der Probennahme und Mehrfachinfektionen unterliegen. So wurden z.B. jeweils alle fünf Cysten der Haplotypen EgK03 und EgK31 ausschließlich im Menschen entdeckt und alle Cysten waren fertil. Ebenso wurde EG32 in Kenia nur im Menschen nachgewiesen, wobei der Fertilitätsgrad hier aber variabel war. Auch EgK34 wurde mit insgesamt 20 Cysten nur im Menschen gefunden, wobei aber beachtet werden sollte, dass bis zu fünf Cysten aus demselben Wirt stammten (vgl. Anhang: Tab 8.6). Auch hier war der Großteil der Cysten fertil. EGp1, der erstmals in einem Wildschwein in Nepal beschrieben wurde, wurde in Kenia ausschließlich in Rindern identifiziert, und dort meist als infertile Cysten in der Lunge. Auch bei den Haplotypen EG13, EgA01, EgK18, EgK19 und EgK42 kann eine Tendenz für Rinder nicht ausgeschlossen werden. EgK04 dagegen wurde gehäuft im Menschen aufgefunden. Allgemein gesehen sieht man aber, dass die meisten Haplotypen, wenn sie gehäuft auftreten, auch die, die im Menschen nachgewiesen wurden, dann auch in fast allen anderen Wirten zu finden sind.

3.2.3.2 Äthiopien

47 der ursprünglich 62 DNA-Isolate konnten amplifiziert und sequenziert werden. Nach Analyse zeigten sich 26 unterschiedliche Haplotypen, von denen acht bereits aus anderen Publikationen oder Datensätzen bekannt waren (Tab. 3.18, 3.19). Die übrigen 18 Haplotypen wurden hier neu entdeckt. 14 Haplotypen sind identisch mit G1, während G2 und G3 nicht gefunden wurden.

Tabelle 3.18:
Zusammenfassende Darstellung aller in Äthiopien gefundenen Haplotypen. Die nicht-synonymen SNPs sind grau hinterlegt ($_1$: Genotyp G1).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)				
EG01$_1$	A	19,15	Rind (9)	JQ250806	Referenz				
EG03$_1$	A	6,38	Rind (3)	JQ250808	505: C→T				
EG30$_1$	A	2,13	Schaf (1)	AB688607	633: C→T				
EgCL10$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	402: C→T				
EgA01$_1$	A	4,26	Rind (2)	KX020323	51: C→T				
EgK78	A	6,38	Rind (1), Schaf (2)	———	51: C→T	855: C→T			
EgK79$_1$	A	4,26	Schaf (2)	———	1500: A→G	1536: C→T			
EgK80$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	1586: C→T				
EgEt01	A	2,13	Rind (1)	———	525: C→T	810: C→T			
EgEt02	A	2,13	Schaf (1)	———	51: C→T	763: A→G	800: C→T	1326: C→T	
EgEt03$_1$	A	2,13	Schaf (1)	———	505: C→T	690: A→G	1171: A→G		
EgEt04$_1$	A	2,13	Schaf (1)	———	51: C→T	300: G→A	384: A→G		
EgEt05$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	325: A→G	1326: C→T			
EgEt06	A	2,13	Schaf (1)	———	793: T→C	1592: C→T			
EgEt07	A	6,38	Rind (1), Schaf (2)	———	793: T→C				
EgEt08	A	2,13	Rind (1)	———	67: A→G	800: C→T			
EgEt09	A	2,13	Schaf (1)	———	505: C→T	747: T→C			
EgEt10$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	368: C→T				
EgEt11$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	525: C→T				
EgEt12	A	2,13	Rind (1)	———	1068: T→C	1592: C→T			
EgEt13	A	2,13	Rind (1)	———	793: T→C	1020: A→G			
EgEt14$_1$	A	8,51	Rind (3), unbekannt (1)	———	51: C→T	648: T→C			
EgEt15	A	6,38	Rind (3)	———	51: C→T	763: A→G	800: C→T		
EgEt16	A	2,13	Rind (1)	———	182: T→C	800: C→T	1592: C→T		
EgEt17$_1$	A	2,13	Rind (1)	———	321: T→C	407: C→T	510: T→C	633: C→T	1484: G→A
EgEt18	A	2,13	Rind (1)	———	918: C→T	1536: C→T	1592: C→T		

Tabelle 3.19:
Bereits bekannte Haplotypen des äthiopischen Datensatzes.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1)	Armenien, Frankreich, Kenia
EG03	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1)	Armenien, Kenia
EG30	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgCL10	Alvarez Rojas et al., (2017) (diese Arbeit (Kap. 3.2.5.1))	Chile
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.1)	Kenia
EgA01	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1)	Armenien, Kenia
EgK78, EgK79, EgK80	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.1)	Kenia

Der Sequenzsatz enthält 32 polymorphe Stellen, von denen zwölf nicht-synonym sind, und daher eine Änderung der Aminosäuresequenz hervorrufen. Alle Aminosäuren-Haplotypen zeigten Transmembran-Architekturvariante A auf, die auch in allen bisher besprochenen anderen Regionen stark dominierend war.

Das mit TCS errechnete Netzwerk wirkt durch die Querverbindungen zwischen einigen Haplotypen komplex. Dies relativiert sich aber wieder, da die Haplotypen allgemein sehr nah miteinander verwandt sind, was auch deutlich in den eher niedrigen Werten in d_{max}, d_c uns k_0 zu erkennen ist (Abb. 3.16). Acht Wirte zeigten Infektionen mit bis zu vier Cysten, die mitunter verschiedene Haplotypen aufwiesen.

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	47	26	0,948	± 0,019	0,00181	± 0,00017	9	2,080	3,766	-2,022*	-21,606*
bereinigter Datensatz:	38	26	0,967	± 0,017	0,00191	± 0,00020	9	2,080	3,766	-2,082*	-24,532*

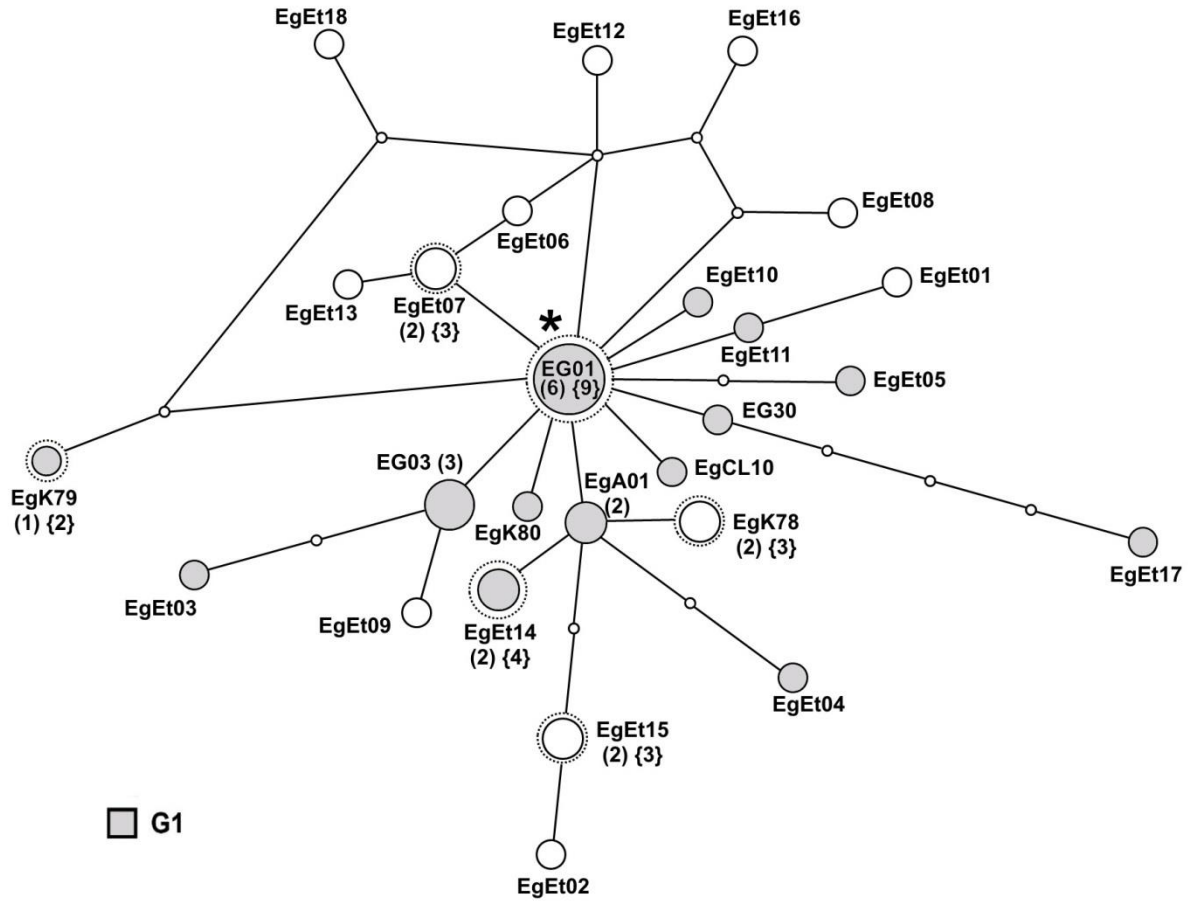


Abbildung 3.16:
Netzwerk der Proben aus Äthiopien. In Klammern/durchgezogene Linien: Identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt herausgerechnet. Geschweifte Klammern/gepunktete Linien: Gesamtanzahl der Proben im Datensatz. * markiert den zentralen Haplotypen. Farblich markiert sind die Haplotypen, die mit dem Genotypen G1 korrespondieren (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: $p<0,05$).

Bei neun dieser Cysten kann, aufgrund des Auffindens desselben Haplotyps im gleichen Wirt, nicht mit ausreichender Sicherheit von mehreren Infektionsereignissen gesprochen werden, weshalb diese Isolate bei der Berechnung der Indices berücksichtigt werden sollten, in dem man den Datensatz um sie bereinigt (Tab. 3.20).
Die negativen Werte von Tajima's D und Fu's Fs lassen, wie in anderen bisher analysierten Populationen auch, darauf schließen, dass die Population wahrscheinlich im Anwachsen begriffen ist. Über den Fertilitätsstatus der Isolate kann keine Aussage gemacht werden, da die Proben bereits als DNA vorlagen und keine diesbezüglichen Daten vorhanden waren.

Tabelle 3.20:
Äthiopische Wirte mit mehreren Cysten.

Rind	EG01 (3)
Rind	EgEt14 (3)
Schaf	EgK78 (2)
Schaf	EgK79 (2), EgEt07 (2)
Rind	EG01 (2), EgEt11
Rind	EgEt15 (2), EgEt08
Rind	EG01, EgCL10, EgK80, EgEt10
Rind	EG01, EgEt05, EgEt07, EgEt15

Summe Wirte:	8
Summe Cysten:	26
eindeutige Infektionsereignisse:	17
nicht eindeutige Infektionsereignisse:	9

3.2.3.3 Sudan

Von den insgesamt 18 aus dem Sudan stammenden humanen Proben konnten sieben erfolgreich analysiert werden. Drei dieser sieben Isolate entpuppten sich als *E. canadensis* und wurden daher nicht weiter für diese Arbeit analysiert. Die restlichen vier Proben zeigten jeweils einen unterschiedlichen Haplotypen auf (Tab. 3.21), wovon EgA33 bereits in dieser Arbeit in Armenien beschrieben worden ist. (s. Kap. 3.2.1.1). Die restlichen drei Haplotypen sind hier neu entdeckt worden. Diese drei Proben entsprechen dem ersten genetischen Nachweis von *E. granulosus* sensu stricto im Sudan. EgA33 ist auf dem von Bowles et al., (1992) beschriebenen cox1-Stück identisch mit G1. G2 und G3 wurden dagegen nicht nachgewiesen.

Tabelle 3.21:
Liste der Haplotypen, die im Sudan aufgefunden wurden. Basenwechsel, die nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurenabfolge führen, sind grau hinterlegt. Als Referenz wurde EG01 (Yanagida et al., 2012) verwendet ($_1$: Genotyp G1).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)		
EgA33$_1$	D	25,00	Mensch (1)	KX020353	509: A→G	1388: C→T	
EgSud01	A	25,00	Mensch (1)	———	51: C→T	1161: T→C	
EgSud02	A	25,00	Mensch (1)	———	51: C→T	1161: T→C	1357: G→A
EgSud03	A	25,00	Mensch (1)	———	14: G→T	407: C→T	

Der Datensatz enthält sieben variable Nukleotidpositionen, von denen fünf nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen. Nach SMART-Analyse zeigen sich bei allen drei neu im Sudan gefundenen Haplotypen Architektur A, die auch in bisher allen anderen betrachteten Regionen am häufigsten auftrat. Nur EgA33 zeigte Architektur-Variante D auf, die aber auch bereits in anderen untersuchten Regionen nachgewiesen wurde.

Das Netzwerk (Abb. 3.17) ist für diese geringe Anzahl an Proben relativ komplex, was auch der vergleichsweise hohe Wert in π zeigt, liegt aber dennoch mit allen anderen Diversitätsindices hinter dem in der Nähe befindlichen Kenia und Äthiopien zurück (vgl. Abb. 3.15, 3.16). Aufgrund der Tatsache, dass alle Sequenzen einen eigenen Haplotypen aufzeigten, ist Hd selbstverständlich maximal (Hd = 1,000). Aus den Neutralitätsindices Tajima's D und Fu's Fs kann keine explizite Aussage getroffen werden, da sie sehr nahe bei null liegen und umgekehrte Vorzeichen haben.

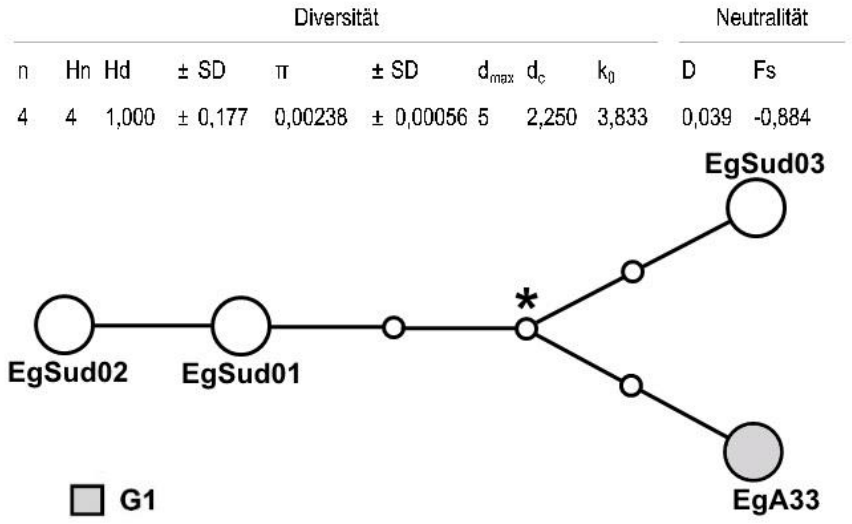


Abbildung 3.17:
Netzwerk und Indices der sudanesischen Isolate. Grau eingefärbt ist der Haplotyp EgA33, der dem Genotypen G1 entspricht. * markiert den mittleren Knoten des Netzwerks (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Zur Fertilität der untersuchten, ausschließlich humanen, Proben kann nur gesagt werden, dass auffällig wenige Cysten fertil waren (16,67 %).

3.2.3.4 Algerien

Für den algerischen Datensatz konnten 92 der insgesamt 109 untersuchten Proben vollständig ausgewertet werden. 65 verschiedene Haplotypen wurden amplifiziert, von denen zum Zeitpunkt der Auswertung dieses Probensatzes bereits zehn aus Publikation bzw. anderen Datensätzen dieser Arbeit bekannt waren (Tab 3.22, 3.23).

Tabelle 3.22:
Auflistung der in Algerien gefundenen cox1-Haplotypen. Basenaustausche, die zu einer Änderung der Aminosäurenabfolge führen sind grau hinterlegt. Schwarz hinterlegt ist eine Insertion von drei Basen beim Haplotypen EgAlg01X ($_1/_3$: Genotyp G1/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)					
EG01$_1$	A	3,68	Schaf (4)	JQ250806	Referenz					
EG40$_1$	A	0,92	Schaf (1)	AB688617	1592: C→T					
EgA01$_1$	A	0,92	Schaf (1)	KX020323	51: C→T					
EgA16	A	4,60	Rind (2), Schaf (3)	KX020337	189: C→T	800: C→T				
EgAus03	A	0,92	Rind (1)	KT968704	918: C→T					
EgF01	A	0,92	Rind (1)	———	78: T→C	105: A→G	402: C→T	817: T→C	1449: T→C	
EgTun02$_1$	A	0,92	Rind (1)	———	1489: A→G					
EgTun04$_1$	J	0,92	Rind (1)	———	550: G→A					
EgTun08$_1$	J	0,92	Schaf (1)	———	79: A→G	550: G→A				
EgBul09$_1$	A	3,68	Rind (1), Schaf (3)	———	154: A→G					
EgAlg01	J	0,92	Rind (1)	———	550: G→A	717: C→T	931: A→G	1056: G→A		
EgAlg02$_1$	A	4,60	Rind (4), Schaf (1)	———	135: G→A					
EgAlg03	A	0,92	Rind (1)	———	154: A→G	336: G→A	402: C→T	948: T→G	1592: C→T	
EgAlg04$_1$	A	2,76	Rind (2), Schaf (1)	———	1535: G→T					
EgAlg05	A	0,92	Schaf (1)	———	84: A→G	189: C→T	630: G→A	800: C→T	1536: C→T	1592: C→T
EgAlg06$_1$	A	0,92	Schaf (1)	———	79: A→G					
EgAlg07	A	1,84	Schaf (2)	———	1002: T→C					
EgAlg08	A	0,92	Schaf (1)	———	931: A→G	1592: C→T				
EgAlg09$_1$	J	0,92	Schaf (1)	———	189: C→T	550: G→A	1395: T→C	1511: A→G		
EgAlg10	A	0,92	Schaf (1)	———	505: C→T	760: A→G	1020: A→G	1326: C→T		
EgAlg11$_1$	A	0,92	Rind (1)	———	154: A→G	510: T→C				
EgAlg12$_1$	J	0,92	Schaf (1)	———	550: G→A	681: T→C	1592: C→T			
EgAlg13$_1$	A	0,92	Schaf (1)	———	520: A→G	1131: T→C				
EgAlg14$_1$	A	1,84	Schaf (2)	———	1443: T→C					
EgAlg15$_1$	A	0,92	Schaf (1)	———	1434: T→C					
EgAlg16	J	1,84	Schaf (2)	———	550: G→A	717: C→T	1056: G→A			
EgAlg17$_1$	J	0,92	Schaf (1)	———	79: A→G	542: C→T	550: G→A			
EgAlg18	A	1,84	Rind (1), Schaf (1)	———	154: A→G	336: G→A	948: T→G	1592: C→T		
EgAlg19	A	0,92	Rind (1)	———	775: T→C	800: C→T	931: A→G			

Tabelle 3.22:
Fortsetzung

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)					
EgAlg20	A	0,92	Schaf (1)		1002: T→C	1327: A→G				
EgAlg21$_1$	J	0,92	Schaf (1)		460: G→T	462: T→C	550: G→A			
EgAlg22$_1$	J	3,68	Rind (2), Schaf (2)		84: A→G	504: T→C	550: G→A			
EgAlg23	A	0,92	Schaf (1)		769: A→G					
EgAlg24	C	0,92	Schaf (1)		61: A→G	189: C→T	800: C→T			
EgAlg25	A	1,84	Rind (1), Schaf (1)		270: T→ C	800: C→T	855: C→T			
EgAlg26$_1$	J	0,92	Rind (1)		550: G→A	1194: G→A				
EgAlg27$_1$	A	0,92	Schaf (1)		319: C→T	1599: G→A				
EgAlg28$_1$	A	2,76	Rind (1), Schaf (2)		372: T→C	505: C→T	1592: C→T			
EgAlg29	A	0,92	Schaf (1)		189: C→T	939: G→A	1530: G→A			
EgAlg30	A	0,92	Schaf (1)		189: C→T	775: T→C	939: G→A	1530: G→A		
EgAlg31	A	1,84	Rind (2)		775: T→C	800: C→T				
EgAlg32$_1$	A	0,92	Schaf (1)		585: A→G	1215: A→G				
EgAlg33$_3$	A	0,92	Schaf (1)		618: T→C	810: C→T	1001: T→C	1457: C→G	1536: C→T	1592: C→T
EgAlg34$_1$	J	0,92	Schaf (1)		79: A→G	550: G→A	1128: T→C			
EgAlg35$_1$	A	0,92	Schaf (1)		255: A→G	1457: C→G	1536: C→T	1592: C→T		
EgAlg36$_1$	A	0,92	Schaf (1)		154: A→G	368: C→T				
EgAlg37$_1$	A	0,92	Rind (1)		140: C→T					
EgAlg38	J	0,92	Schaf (1)		550: G→A	717: C→T	1056: G→A	1502: C→T		
EgAlg39	A	0,92	Rind (1)		255: A→G	504: T→C	1069: A→G	1251: C→T	1592: C→T	
EgAlg40	A	0,92	Schaf (1)		84: A→G	189: C→T	630: A→G	800: C→T	1592: C→T	
EgAlg41	A	0,92	Rind (1)		189: C→T	800: C→T	1592: C→T			
EgAlg42	A	0,92	Schaf (1)		189: C→T	939: G→A	970: T→A	972: A→G	981: G→A	1530: G→A
EgAlg43$_1$	A	0,92	Rind (1)		154: A→G	1258: G→A	1592: C→T			
EgAlg44	A	0,92	Schaf (1)		800: C→T	933: T→C				
EgAlg45	A	0,92	Schaf (1)		51: C→T	769: A→G				
EgAlg46$_1$	J	0,92	Schaf (1)		504: T→C	550: G→A				
EgAlg47$_1$	A	0,92	Schaf (1)		255: A→G	1251: C→T				
EgAlg48	A	0,92	Schaf (1)		992: G→A					
EgAlg49$_1$	A	0,92	Rind (1)		51: C→T	154: A→G				
EgAlg50$_1$	A	0,92	Rind (1)		1341: G→C	1592: C→T				
EgAlg51$_3$	J	0,92	Schaf (1)		79: A→G	550: G→A	810: C→T	1001: T→C	1457: C→G	1536: C→T	1592: C→T
EgAlg52	J	0,92	Schaf (1)		614: C→T	800: C→T	898: C→T			
EgAlg53$_1$	A	0,92	Schaf (1)		1128: T→C					
EgAlg54	C	0,92	Schaf (1)		788: C→T	1535: G→T				
EgAlg01X$_1$	D	0,92	Schaf (1)		173: A→G	1593: Ins TGC				

Tabelle. 3.23:
Zum Zeitpunkt der Auswertung bereits bekannte cox1-Haplotypen des algerischen Probensatzes.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien
EG40	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1, 3.2.3.1)	Rumänien, Kenia
EgA01	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Armenien, Kenia, Äthiopien
EgA16	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2)	Armenien, Irak
EgAus03	Alvarez Rojas et al., (2016) (diese Arbeit (Kap. 3.2.4))	Australien
EgF01	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.2)	Frankreich
EgTun02, EgTun04, EgTun08	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.5)	Tunesien
EgBul09	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.4)	Bulgarien

Die restlichen 55 Haplotypen sind neu in Algerien gefunden worden. Eine Sonderstellung nimmt hierbei EgAlg01X ein, der sich durch eine Insertion von drei Basen auszeichnet, die sich am Ende des untersuchten Genfragments befindet. Da das bisher nur hier beobachtet wurde, wurde diese Probe (Alg62) zwei weitere Male amplifiziert und die betreffende Stelle von beiden Seiten sequenziert, immer mit demselben Ergebnis. Außerdem wurde diese Probe zur Sicherheit auch noch einmal am Istituto Superiore di Sanità in Rom amplifiziert und sequenziert. Und auch dort, an einem fremden Institut wurde die Insertion von drei Basen nachgewiesen, nachdem noch einmal neu DNA aus dem betreffenden Parasitenmaterial DNA extrahiert worden war.

Der Datensatz (ohne die Deletion) enthält 76 unterschiedliche Punktmutationen, von denen 24 zu einer Aminosäurensequenz-Änderung nach Translation führen. Nach SMART-Analyse zeigen sich in Algerien vier verschiedene Transmembrandomänen-Architekturen (TMD-A), wovon drei (A, C und D) bereits aus anderen Datensätzen dieser Arbeit bekannt sind (Abb. 3.18). Interessant ist, dass eine völlig neue TMD-A berechnet wurde (J), die sich nur durch eine leicht unterschiedliche Stellung und Breite der fünften TMD zu A unterscheidet und in Algerien sehr häufig ist. Aus den Haplotypen-Sequenzen kann geschlossen werden, dass hauptsächlich die nicht-

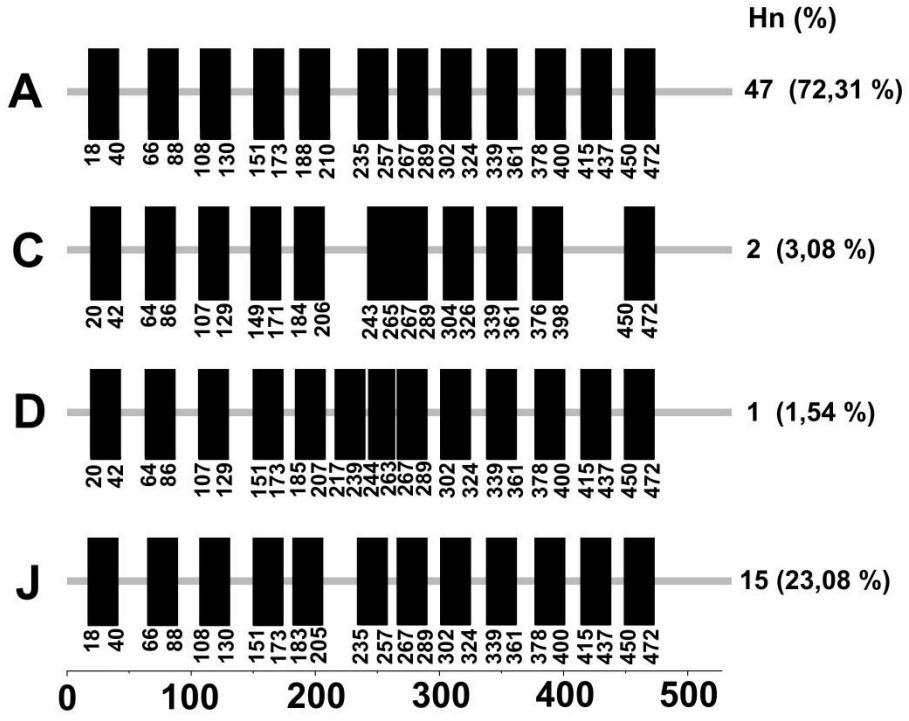


Abbildung 3.18:
Transmembrandomänen-Architekturen, die in Algerien gefunden wurden (Hn: Anzahl an Haplotypen).

stumme Mutation an Position 550 (G zu A) zu TMD-A J führt, da alle Haplotypen, die zu J gehören, bis auf EgAlg52, diese Mutation aufzeigen (vgl. Tab. 3.22). Außerdem führt bei EgTun04 nur diese eine Mutation allein zur Ausbildung von TMD-A J. EgAlg01X, der Haplotyp der eine Insertion von drei Basen im letzten Stück des untersuchten cox1-Genfragments aufzeigte, zeigt interessanterweise keine offensichtliche Veränderung zu TMD-A D auf, der er damit angehört. Das liegt darin begründet, dass die erwähnte Insertion erst hinter der letzten hier untersuchten Domäne liegt, und man daher keinen Unterschied erkennt, außer dass die Sequenz um eine Aminosäure länger ist. Obwohl diese Veränderung der Basensequenz im ersten Augenblick massiv erscheint, führt sie nach Translation zu keiner großen Änderung der Aminosäurenabfolge. Nur ein zusätzliches Alanin (A) wird eingefügt (Abb. 3.19). Erst wenn man den Rest des Gens zusätzlich amplifiziert und die TMD-As betrachtet, sieht man eine kleine Verschiebung in der allerletzten Domäne, die in dem Genfragment, das in dieser Arbeit standardmäßig untersucht wurde, normalerweise nicht zu sehen ist (Abb. 3.20).

Das Netzwerk (Abb. 3.21) zeigt im Vergleich zu allen anderen bisher untersuchten Regionen Afrikas eine recht hohe Diversität, die auch in den Indices beobachtet werden kann. d_{max} beträgt 13 bp zwischen EgAlg42 und EgAlg51. Die Neutralitätsindices sind wiederum negativ, was darauf hindeuten kann, dass sich die Population im Prozess des Anwachsens befindet, nachdem irgendwann in der Vergangenheit ein gewisser Teil der Population durch ein Bottleneck-Ereignis dezimiert wurde.

Zur Fertilität aller untersuchten Proben kann zunächst einmal gesagt werden, dass der Fertilitätsgrad insgesamt gesehen nicht hoch war. Nur 27 der 61 untersuchten Schafsproben (44,26 %) und nur drei der insgesamt 37 untersuchten Rinderproben (8,11 %) wiesen Protoscolices auf. Auch auf einen Bezug zwischen Haplotypen und vorhandener Fertilität kann nicht geschlossen werden, da erstens, von keinem Haplotypen wirklich viele Proben in diesem Probensatz existieren, und diese in der Regel auch eher gleichmäßig verteilt in Bezug auf die jeweilige Fertilität erscheinen (s. Anhang: Tab. 8.19).

```
TTGTACGTAT GC---GTTTG TGGGTTGGTT AG
.......... ..TGC..... .......... ..
********** **    ***** ********** **

YSVDYTYGVY YMRWVDDCTY -AFVGWL
.......... .......... A......
********** **********  ******
```

Abbildung 3.19:
Sequenzunterschiede von EgAlg01X (jeweils untere Teilsequenz) im Vergleich zu EG01 (jeweils obere Teilsequenz). Oberes Alignment: Nukleotidbasensequenzen, unteres Alignment: Aminosäuren-Sequenzen.

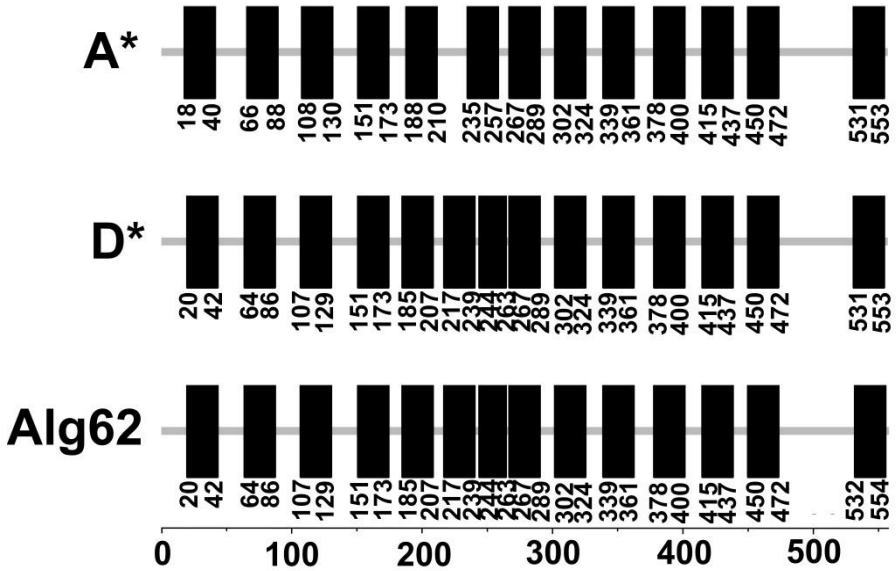


Abbildung 3.20:
Direkter Vergleich der Transmembrandomänen-Architektur des gesamten cox1-Gens von Probe Alg62 einerseits zu A*: Sequenz des gesamten cox1-Gens (AB786664, Nakao et al., (2013b)) und andererseits zu D*: Sequenz von Alg62 ohne die Insertion der drei Basen.

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	91	64	0,988	± 0,004	0,00270	± 0,00016	13	2,651	4,863	-2,331**	-87,312*
bereinigter Datensatz:	85	64	0,990	± 0,004	0,00274	± 0,00017	13	2,651	4,863	-2,348**	-90,995*

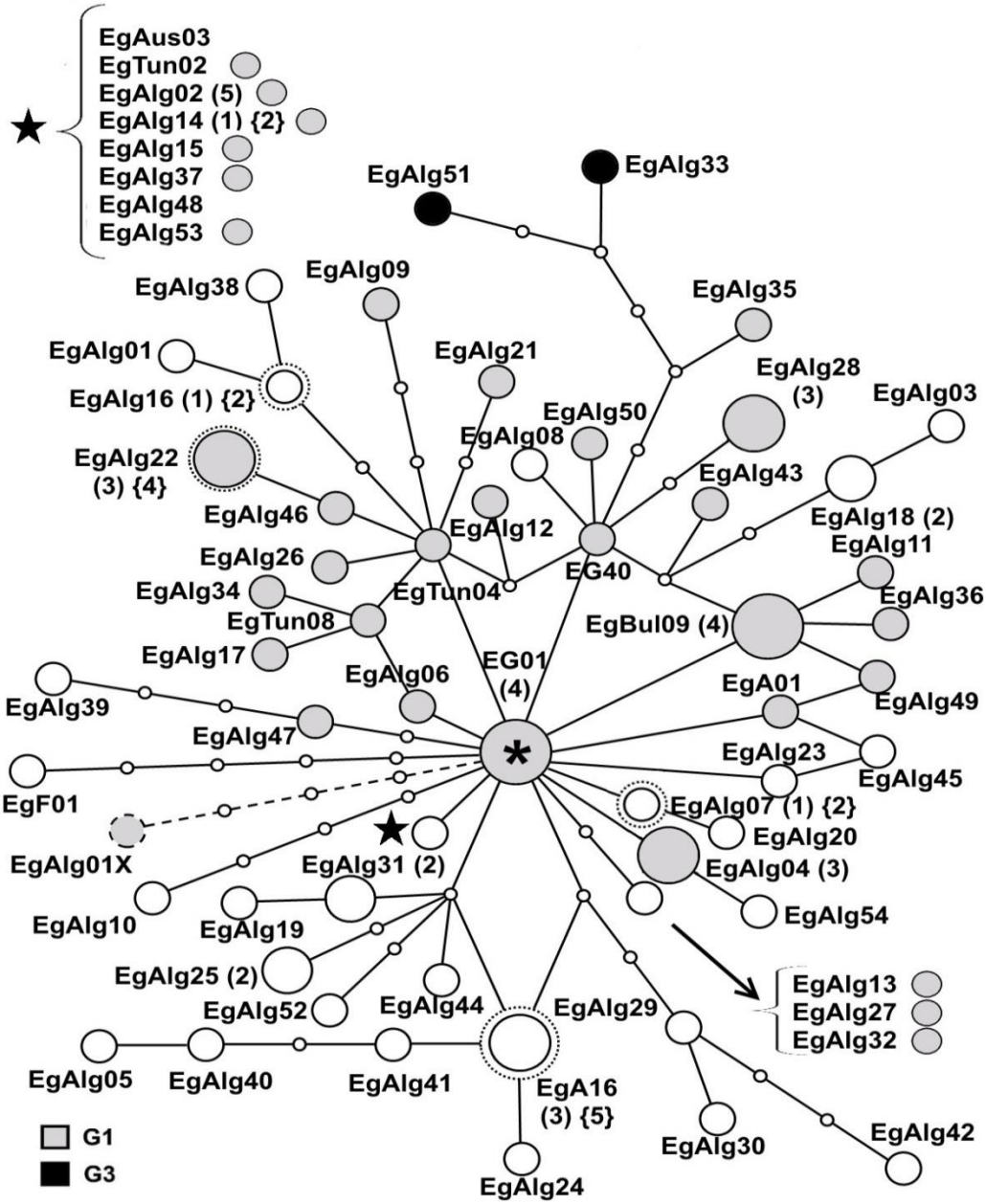


Abbildung 3.21:
Netzwerk und Indices der algerischen Isolate. Farblich markiert sind die zu den Genotypen G1 und G3 korrespondierenden Haplotypen. Ein * markiert den zentralen Haplotypen EG01. Gepunktete Linien und geschweifte Klammern beziehen sich auf den gesamten Datensatz, während sich durchgezogene Linien und runde Klammern auf den bereinigten Datensatz beziehen. Gestrichelt ist die theoretische Position des durch eine Insertion von drei Basen gekennzeichneten Haplotypen EgAlg01X dargestellt. Einige Haplotypen mit derselben relativen Position wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: p<0,01, *: p<0,05).

3.2.4 Australien

Zwölf unterschiedliche Haplotypen konnten in den 39 Isolaten, die vollständig analysiert werden konnten, gefunden werden (Tab. 3.24). Fünf dieser cox1-Varianten waren bereits aus anderen Datensätzen dieser Arbeit und/oder Veröffentlichungen bekannt (Tab. 3.25).

Tabelle 3.24:
Auflistung der zwölf in Australien gefundenen cox1-Haplotypen. Nicht-synonyme SNPs sind grau hinterlegt ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EG01$_1$	A	23,08	Dingo (1), Känguru (2), Rind (1), Schaf (2), Wallaby (2), Wildhund (1)	JQ250806	Referenz
EG04	A	2,56	Wallaby (1)	JQ250809	800: C→T
EG14$_1$	A	5,13	Schaf (1), unbekannt (1)	AB688591	1216: T→C
EGp1$_3$	A	15,38	Schaf (4), Wallaby (1), unbekannt (1)	AB522646	810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgA30$_3$	A	2,56	Hund (1)	KU697314	810: C→T; 1001: T→C; 1398: A→G; 1536: C→T; 1592: C→T
EgAus01	D	15,38	Schaf (6)	KT968702	784: A→G; 810: C→T; 846: T→C; 1001: T→C; 1398: A→G; 1536: C→T; 1592: C→T
EgAus02	A	10,26	Schaf (4)	KT968703	310: A→G; 402: C→T; 855: C→T
EgAus03	A	7,69	Schaf (1), Wallaby (1), unbekannt (1)	KT968704	918: C→T
EgAus04$_1$	A	7,69	Rind (1), Schaf (1), unbekannt (1)	KT968705	1463: A→G; 1592: C→T
EgAus05$_1$	J	2,56	Wildhund (1)	KT968706	192: T→C; 550: G→A; 717: C→G
EgAus06$_2$	C	2,56	Wallaby (1)	KT968707	800: C→T; 810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgAus07$_1$	A	5,13	Schaf (2)	KT968708	63: T→C; 615: T→C

Tabelle 3.25:
Bereits bekannte Haplotypen aus Australien.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.2.3.4)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien, Algerien
EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.2.1)	Armenien, Irak, Rumänien
EG14	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1)	Armenien, Frankreich, Kenia
EgA30	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien

Die restlichen sieben Haplotypen wurden hier erstmalig entdeckt. Interessanterweise wurden bereits aus Nutztieren und Menschen bekannte Haplotypen auch in Wildtieren, wie Wallabys, Kängurus und Dingos entdeckt. Wie zu erwarten war, wurde außer dem weit verbreiteten Genotypen G1, auch der ursprünglich in Tasmanien beschriebene Genotyp G2 gefunden. Zudem wurde G3 nachgewiesen, der bis dato in Australien nicht publiziert worden war.

Nach Translation und SMART-Analyse zeigte sich bei neun Haplotypen (75,00 %) Architektur A, die auch in allen anderen untersuchten Regionen am häufigsten vertreten war. Die restlichen drei Haplotypen zeigen je ein anderes Architektur-Muster: C und D, die bereits in Armenien beschrieben wurden, und J, das in Algerien

das erste Mal auftauchte (s. Kap. 3.2.3.4: Abb. 3.18). Sieben der insgesamt 19 variablen Stellen haben eine Änderung der Aminosäurensequenz zur Folge.

Das Netzwerk (Abb. 3.22) zeigt eine relativ hohe Diversität, die auch in den Indices d_{max}, d_c und k_0 gut erkennbar ist. Die Neutralitätsindices D und F_s sind aufgrund der eher gleichmäßigen Frequenzen der Haplotypen zwar noch negativ, aber nahe Null.

Zur Fertilität der Samples existieren leider keine Daten.

(Anmerkung: Der Großteil der Ergebnisse des australischen Probensatzes wurde in der Zwischenzeit in Alvarez Rojas et al., (2016) veröffentlicht.)

		Diversität							Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
39	12	0,892	± 0,025	0,00259	± 0,00021	10	3,091	4,758	-0,238	-0,889

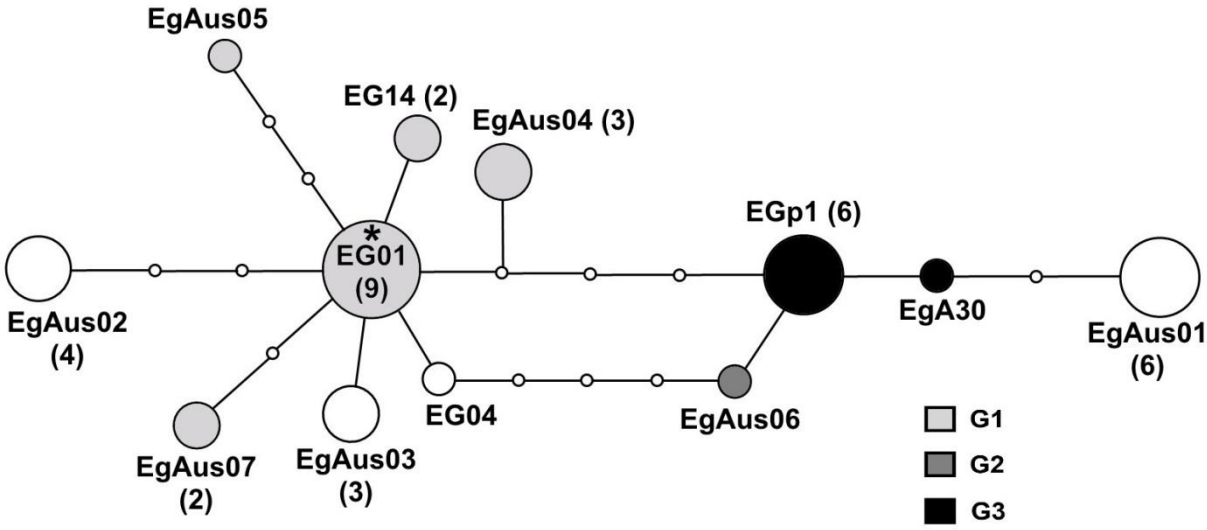


Abbildung 3.22:
Haplotypennetzwerk und Indices der australischen Isolate. Die Genotypen G1, G2 und G3 sind farblich markiert. * markiert den für die Berechnung von d_c nötigen zentralen Haplotypen des Netzwerks (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.5 Südamerika

3.2.5.1 Chile

69 Proben lieferten vollständige Sequenzen, die sich in 26 voneinander unterscheidbare Haplotypen einteilen ließen (Tab. 3.26). Dabei waren außer dem weltweit verbreiteten EG01 (Yanagida et al., 2012) noch vier weitere Haplotypen bereits aus anderen Regionen bekannt (Tab. 3.27). Die restlichen 21 Haplotypen sind erstmals hier aufgefunden worden, wobei EgCL02 und EgCL10 auch in Afrika

gefunden wurden und daher schon in vorigen Kapiteln erwähnt worden sind (s. Kap. 3.2.3.1 und 3.2.3.2).

Tabelle 3.26:
Auflistung der in Chile gefundenen Haplotypen. Nicht-synonyme SNPs sind grau hinterlegt ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EG01$_1$	A	31,88	Hund (3), Mensch (3), Rind (14), Schaf (2)	JQ250806	Referenz
EgRUS7$_1$	A	1,45	Rind (1)	AB777904	189: C→T
EGp1$_3$	A	7,25	Mensch (1), Rind (4)	AB522646	810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgAus02	A	1,45	Rind (1)	KT968703	310: A→G; 402: C→T; 855: C→T
EgAus03	A	2,90	Rind (2)	KT968704	918: C→T
EgCL01$_1$	A	13,04	Mensch (5), Rind (3), Schaf (1)	KX227116	1290: T→C
EgCL02	A	7,25	Mensch, Rind	KX227117	747: T→C
EgCL03	A	4,35	Mensch (1), Rind (1), Ziege (1)	KX227118	105: A→G; 402: C→T; 817: T→C
EgCL04$_1$	A	2,90	Rind (2)	KX227119	1143: T→C
EgCL05	A	2,90	Rind (1), Schaf (1)	KX227120	630: A→G; 918: C→T
EgCL06$_1$	A	2,90	Rind (2)	KX227121	1365: T→C
EgCL07$_1$	K	1,45	Hund (1)	KX227122	185: C→T; 279: T→C; 619: A→G
EgCL08$_1$	A	1,45	Hund (1)	KX227123	105: A→G; 156: A→T; 402: C→T
EgCL09$_1$	A	1,45	Hund (1)	KX227124	460: G→A
EgCL10$_1$	A	1,45	Hund (1)	KX227125	402: C→T
EgCL11$_1$	A	1,45	Schaf (1)	KX227126	189: C→T; 717: C→T
EgCL12$_3$	A	1,45	Mensch (1)	KX227127	146: A→G; 810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgCL13$_2$	A	1,45	Mensch (1)	KX227128	505: C→A; 800: C→T; 810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgCL14	A	1,45	Mensch (1)	KX227129	1008: T→C
EgCL15$_1$	A	1,45	Rind (1)	KX227130	71: T→C; 189: C→T
EgCL16$_1$	D	1,45	Rind (1)	KX227131	191: A→C; 1290: T→C
EgCL17$_1$	A	1,45	Rind (1)	KX227132	1439: A→G
EgCL18$_1$	A	1,45	Rind (1)	KX227133	81: A→G
EgCL19$_3$	A	1,45	Rind (1)	KX227134	810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T
EgCL20	A	1,45	Rind (1)	KX227135	368: C→T; 918: C→T
EgCL21$_1$	A	1,45	Rind (1)	KX227136	1525: T→C

Tabelle 3.27:
Bereits bekannte Haplotypen aus dem chilenischen Datensatz.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1)	Armenien, Frankreich, Kenia
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.2, 3.2.3.4, 3.2.4)	Äthiopien, Algerien, Australien
EgRUS7	Konyaev et al., (2013)	Russland
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.1)	Kenia
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.4)	Armenien, Frankreich, Kenia, Australien
EgAus02	Alvarez Rojas et al., (2016) (diese Arbeit (Kap. 3.2.4))	Australien
EgAus03	Alvarez Rojas et al., (2016) (diese Arbeit (Kap. 3.2.4))	Australien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.4)	Algerien

Alle drei Genotypen von *Echinococcus granulosus* sensu stricto wurden in Chile nachgewiesen. 15 Haplotypen sind dabei identisch zu G1, einer zu G2 und zwei zu G3.

Der Satz an 26 Haplotypen enthält 32 variable Stellen, von denen knapp die Hälfte, nämlich 15, nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen. Diese führen zur Ausbildung von drei verschiedenen Transmembrandomänen-Architekturen. Wie in anderen Regionen bereits oft beschrieben, war auch hier Architektur A mit 24 von 26 Haplotypen am häufigsten vertreten. Die übrigen zwei

Haplotypen zeigten Architektur-Variante D, die auch bereits in Armenien, Kenia und Algerien entdeckt wurde (s. Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1 und 3.2.3.4) und K, die hier neu beschrieben wird (Abb. 3.23).

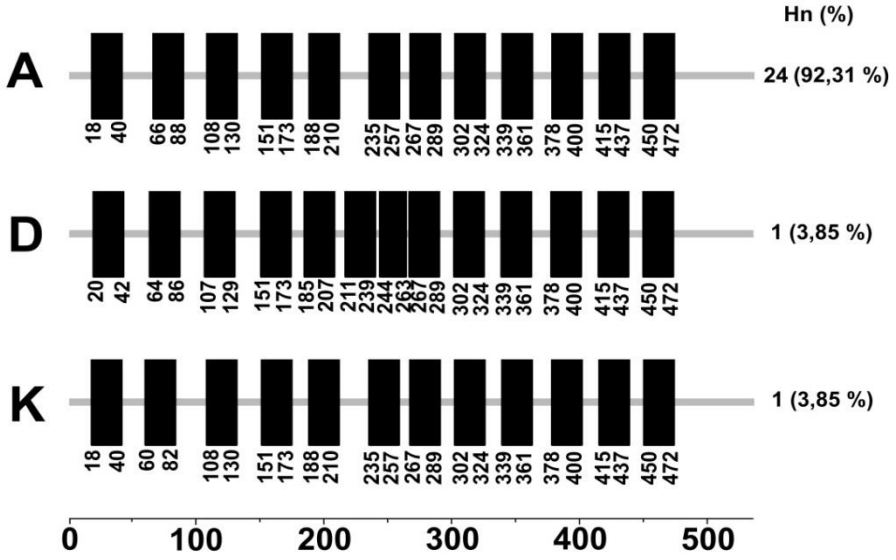


Abbildung 3.23:
Transmembrandomänen-Architekturvarianten, die in Chile gefunden wurden.

Das Netzwerk ist grundsätzlich sternförmig, allerdings gibt es einen Ast, der etwas weiter vom Zentrum entfernte Haplotypen beherbergt. Auf diesem liegen die einzigen Vertreter der Genotypen G2 und G3 (Abb. 3.24). Die genetische Diversität ist eher im mittleren Bereich angesiedelt, was auch deutlich in den vergleichsweise geringen Werten von d_{max}, d_c und k_0 zu erkennen ist. Tajima's D und Fu's F_s sind, wie in fast allen anderen bisher betrachteten Regionen auch, negativ, und es kann daher davon ausgegangen werden, dass die chilenische Population im Anwachsen begriffen ist. Dies zeigt auch die deutliche Diskrepanz zwischen den Frequenzen der einzelnen Haplotypen. Auch wenn es einzelne cox1-Varianten gibt, die etwas häufiger auftreten, sticht der zentrale Haplotyp EG01 mit seinen 22 Isolaten deutlich hervor, was immerhin fast einem Drittel des gesamten Datensatzes entspricht.

Zur Fertilität kann in diesem Datensatz leider ebenfalls nichts gesagt werden, weil keine diesbezüglichen Daten vorliegen.

(Anmerkung: Der größte Teil der chilenischen Ergebnisse wurden mittlerweile in Alvarez Rojas et al., (2017) veröffentlicht.)

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
69	26	0,875	± 0,032	0,00153	± 0,00017	9	2,080	3,785	-2,016*	-19,444*

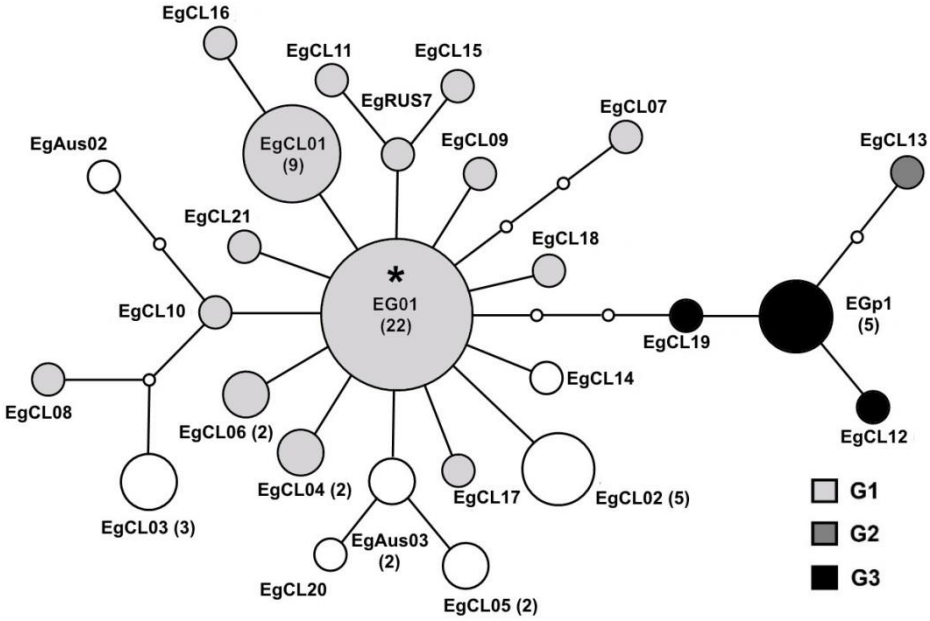


Abbildung 3.24:
Haplotypennetzwerk der chilenischen Isolate. Die Genotypen G1, G2 und G3 sind farblich markiert. Der zur Berechnung von d_c notwendige zentrale Haplotyp ist mit einem Stern gekennzeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05).

3.2.5.2 Brasilien

Alle fünf DNA-Isolate konnten analysiert werden. Allerdings zeigten zwei dieser Proben *E. ortleppi* auf, weswegen sie keine weitere Verwendung in dieser Arbeit fanden (s. Anhang: Tab. 8.12). Die restlichen drei Isolate enthielten zwei unterschiedliche cox1-Haplotypen, die nur zwei Basen voneinander entfernt sind (Tab. 3.28). Dementsprechend simpel erscheint auch das Netzwerk, das aufgrund der Einfachheit hier nicht extra grafisch dargestellt wird. Es besteht aus beiden Haplotypen, die durch einen leeren Knoten hantelförmig miteinander verknüpft sind. Daher sind

Tabelle 3.28:
Zwei Haplotypen wurden in Brasilien gefunden. Der Basenunterschied an Position 368 (grau hinterlegt) führt nach Translation zu einem Wechsel in der Aminosäurensequenz ($_1$: Genotyp G1).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	
$EG01_1$	A	66,66	unbekannt (2)	JQ250806	Referenz	
$EgBr01_1$	A	33.33	unbekannt (1)	———	368: C→T	1368: T→C

natürlich auch die frequenzunabhängigen Diversitätsindices nicht hoch: $d_{max} = 2$, $d_c = 1$ und $k_0 = 2{,}000$. Die Werte der frequenzabhängigen Indices Hd = 0,667 ± 0,099 und π = 0,00083 ± 0,00039 sind aufgrund der geringen Anzahl an Sequenzen nicht repräsentativ, was sich auch in der großen Standardabweichung zeigt. Tajima's D konnte aufgrund der geringen Probenzahl nicht berechnet werden und Fu's F_s ist mit 1,061 schwach positiv.

Der weltweit verbreitete Haplotyp EG01 (Yanagida et al., 2012) konnte auch hier gefunden werden. Der zweite Haplotyp war neu, und wurde mit EgBr01 bezeichnet (Tab. 3.28). EgBr01 zeichnet sich durch zwei Nukleotidbasenunterschiede auf, wovon einer zu einer Änderung nach der Translation führt. Allerdings zeigen beide Haplotypen Transmembrandomänen-Architekturvariante A auf, die auch schon in allen anderen bisher untersuchten Gebieten die häufigste war.

Da es weder Daten zu den Wirten, noch zur Fertilität der ursprünglichen Proben gibt, kann darauf hier nicht weiter eingegangen werden.

3.2.6 Spezielle Datensätze

3.2.6.1 China

Die vier untersuchten chinesischen DNA-Proben bilden zwar einen sehr kleinen Datensatz, sind aber interessant, weil in dieser Arbeit allgemein nicht viele Proben aus dem asiatischen Raum stammen. Es wurden zwei unterschiedliche Haplotypen für das untersuchte cox1-Fragment gefunden (Tab. 3.29). Drei Proben zeigten den allseits bekannten Haplotypen EG01 auf, während die vierte Probe den neuen Haplotypen EgCh01 zeigte, der zwei stumme Basenwechsel aufweist. Da beide Haplotypen deswegen auf Aminosäurenebene völlig identisch sind, zeigen auch beide Transmembrandomänen-Architektur A auf. Zudem gehören beide Haplotypen zum Genotypen G1.

Das Netzwerk ist dementsprechend simpel aufgebaut und wird deswegen hier auch

Tabelle 3.29:
Die beiden Haplotypen, die in den chinesischen Proben gefunden wurden.

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
$EG01_1$	A	75,00	unbekannt (3)	JQ250806	Referenz
EgCh01	A	25,00	unbekannt (1)	———	775: T→C 867: T→C

nicht in grafischer Ausführung gezeigt. Es ist hantelförmig aufgebaut, mit einem Knoten in der Mitte zwischen beiden Haplotypen. Dementsprechend leicht sind die frequenzunabhängigen Indices zu berechnen: d_{max} = 2, d_c = 1 und k_0 = 2. Die frequenzabhängigen Diversitätsindices sind: Hd = 0,500 ± 0,265 und π = 0,00062 ± 0,00033. Die Standardabweichung ist hier natürlich sehr hoch, da der Datensatz nur vier Proben aufweist. Die Neutralitätsindices betragen D = - 0,710 und F_s = 1,099, die aber beide nicht signifikant sind.

3.2.6.2 Gemeinschaftsstudie

In dieser Studie wurden 199 Proben aus Europa, dem Nahen Osten und Nordafrika analysiert (s. Kap. 2.1.6.2). Zwei der serbischen Proben erwiesen sich als *E. canadensis* und wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen (s. Anhang: Tab. 8.13). Insgesamt wurden also 197 *E. granulosus* s.s.-Proben untersucht von denen 128 vollständig für das cox1-Fragment analysiert werden konnten.

Es wurden insgesamt 76 unterschiedliche Haplotypen gefunden, die in Tabelle 3.30 aufgelistet sind.

Tabelle 3.30:
Auflistung der in der Gemeinschaftsstudie gefundenen Haplotypen. Nicht-stumme Punktmutationen sind grau hinterlegt ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, Bul: Bulgarien, GB: Großbritannien, Ir: Irak, It: Italien, Ru: Rumänien, Ser: Serbien, Tun: Tunesien, Un: Ungarn).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Herkunft: Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EG01$_1$	A	8,59	Rind (Bul: 2, Ru: 1, Ser: 1, Tun: 1), Schaf (Tun: 3), Ziege (Ir: 2, Tun: 1)	JQ250806	Referenz
EG03$_1$	A	1,56	Rind (Bul: 2)	JQ250808	505: C→T
EG04	A	3,13	Rind (Bul: 2, Ru: 1), Schaf (Ru: 1)	JQ250809	800: C→T
EG09	A	0,78	Rind (Ir: 1)	JQ250814	800: C→T 1326: C→T
EG14$_1$	A	0,78	Schaf (GB: 1)	AB688591	1216: T→C
EG18	A	0,78	Schaf (Ir: 1)	AB688595	105: A→G 918: C→T
EG19$_1$	A	1,56	Rind (It: 1), Schaf (Ser: 1)	AB688596	31: T→C 192: T→C 669: A→G
EG30$_1$	A	0,78	Rind (Ru: 1)	AB688607	633: C→T
EG40$_1$	A	4,69	Rind (Ru: 2), Schaf (Tun: 4)	AB688617	1592: C→T
EGp1$_3$	A	1,56	Rind (It: 1), Schaf (Un: 1)	AB522646	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgCL10$_1$	A	0,78	Rind (It: 1)	KX227125	402: C→T
EgA29$_3$	A	1,56	Schaf (Ser: 2)	KX020350	402: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgA30$_3$	A	3,13	Rind (Ru: 4)	KU697314	810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T
EgA83$_1$	A	0,78	Rind (It: 1)	KX020403	633: C→T 1592: C→T
EgK12$_1$	A	0,78	Ziege (Tun: 1)	———	642: T→A
EgRo01	A	0,78	Rind (Bul: 1)	———	867: T→C 1542: T→C
EgRo02$_1$	A	0,78	unbekannt (Ru: 1)	———	451: C→T 633: C→T 1567: C→T 1592: C→T
EgRo03	A	1,56	Rind (Ru: 2)	———	747: T→C 1191: A→G 1458: G→A
EgRo04$_1$	A	0,78	Rind (Ru: 1)	———	633: C→T 1244: G→A
EgRo05	A	0,78	Schaf (Ru: 1)	———	189: C→T 717: C→T 800: C→T 1458: G→A 1527: T→C
EgRo06$_1$	A	0,78	Rind (Ru: 1)	———	1191: A→G 1592: C→T

Tabelle 3.30:
Fortsetzung

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Herkunft: Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EgRo07	A	1,56	Rind (Ru: 2)		189: C→T 505: C→T 577: G→A 717: C→T 800: C→T 1458: G→A
EgRo08	A	0,78	Rind (Ru: 1)		461: C→T 505: C→T 800: C→T
EgRo17$_1$	A	0,78	Rind (Bul: 1)		154: A→G 717: C→T
EgUK01	C	0,78	Rind (GB: 1)		716: G→A 750: A→G 1326: C→T
EgUK02	A	2,34	Schaf (GB: 3)		189: C→T 867: T→C
EgUK03$_1$	A	0,78	Schaf (GB: 1)		1429: A→G
EgUK04	A	0,78	Schaf (GB: 1)		810: C→T 971: T→A 1001: T→C 1239: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgTun01$_1$	A	0,78	Rind (Tun: 1)		255: A→G 504: T→C 1251: C→T
EgTun02$_1$	A	1,56	Ziege (Tun: 2)		1489: A→G
EgTun03$_3$	A	1,56	Ziege (Tun: 2)		189: C→T 810: C→T 1001: T→C 1432: G→C 1536: C→T 1592: C→T
EgTun04$_1$	J	1,56	Ziege (Tun: 2)		550: G→A
EgTun05$_1$	A	0,78	Schaf (Tun: 1)		189: C→T 1530: G→A
EgTun06$_1$	A	0,78	Schaf (Tun: 1)		585: A→G 1341: G→C 1592: C→T
EgTun07$_1$	A	1,56	Schaf (Tun: 2)		1320: T→C 1592: C→T
EgTun08$_1$	J	0,78	Schaf (Tun: 1)		79: A→G 550: G→A
EgTun09	J	0,78	Schaf (Tun: 1)		550: G→A 800: C→T
EgTun10	A	0,78	Schaf (Tun: 1)		372: T→C 1002: T→C 1341: G→A
EgTun11$_1$	J	0,78	Schaf (Tun: 1)		84: A→G 319: C→T 614: C→T 1558: T→C 1592: C→T
EgTun12$_1$	J	1,56	Schaf (Tun: 2)		550: G→A 723: T→C
EgTun13$_3$	A	0,78	Schaf (Tun: 1)		810: C→T 1001: T→C 1457: C→G 1536: C→T 1592: C→T
EgIt01$_3$	A	10,16	Schaf (It: 13)		504: T→C 549: A→G 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgIt02	A	0,78	Rind (It: 1)		505: C→T 1040: T→C 1082: C→T
EgIt03$_1$	J	0,78	Rind (It: 1)		550: G→A 1592: C→T
EgIt04	A	0,78	Rind (It: 1)		373: G→C 717: C→T 810: C→T 813: T→C 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgIt05$_3$	A	0,78	Rind (It: 1)		552: T→C 810: C→T 1001: T→C 1471: G→A 1536: C→T 1592: C→T
EgIt06	L	0,78	Rind (It: 1)		402: C→T 507: A→G 799: G→T 858: G→A
EgIt07$_1$	A	0,78	Rind (It: 1)		189: C→T 717: C→T 1592: C→T
EgIt08	A	0,78	Rind (It: 1)		723: T→C 1092: A→G
EgIt09	A	0,78	Rind (It: 1)		507: A→G 858: G→A
EgIt10$_1$	A	0,78	Rind (It: 1)		154: A→G 1131: T→C
EgIt11$_1$	A	0,78	Rind (It: 1)		90: T→C 270: T→C
EgIt12	C	0,78	Rind (It: 1)		19: G→A 788: C→T 1558: T→C 1592: C→T
EgIt13$_3$	A	0,78	Rind (It: 1)		810: C→T 1001: T→C 1242: G→A 1536: C→T 1592: C→T
EgIt14$_2$	C	0,78	Rind (It: 1)		736: T→C 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgBul01	D	0,78	Rind (Bul: 1)		222: G→A 784: A→G 810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T
EgBul02	A	1,56	Rind (Bul: 2)		505: C→T 800: C→T 1131: T→C 1511: A→G
EgBul03$_1$	A	3,13	Rind (Bul: 2, It: 1)		1542: T→C
EgBul04$_1$	H	0,78	Rind (Bul: 1)		31: T→C 192: T→C 496: A→G 669: A→G 1174: G→A
EgBul05	A	0,78	Rind (Bul: 1)		810: C→T 918: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1548: T→C 1592: C→T
EgBul06	A	2,34	Rind (Bul: 2, Ser: 1)		358: T→A 855: C→T
EgBul07$_1$	A	0,78	Rind (Bul: 1)		81: A→G 1542: T→C
EgBul08$_1$	A	0,78	Rind (Bul: 1)		451: C→T 633: C→T 1592: C→T
EgBul09$_1$	A	1,56	Rind (Bul: 1), Ziege (Tun: 1)		154: A→G
EgBul10	A	0,78	Rind (Bul: 1)		368: C→T 747: T→C 948: T→A 1326: C→T
EgBul11	A	0,78	Schaf (Bul: 1)		558: G→A 800: C→T 1466: C→T
EgBul12	A	0,78	Rind (Bul: 1)		66: T→C 810: C→T 867: T→C 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgIq01	A	0,78	Schaf (Ir: 1)		39: A→G 368: C→T 800: C→T
EgIq02	A	0,78	Rind (Ir: 1)		321: T→C 717: C→T 855: C→T 1485: T→C
EgIq03$_1$	A	0,78	Ziege (Ir: 1)		321: T→C 1185: T→C
EgIq04$_1$	A	0,78	Ziege (Ir: 1)		580: T→C
EgIq05	A	0,78	Schaf (Ir: 1)		750: A→G 800: C→T 1511: A→G
EgSer01$_2$	A	0,78	Schaf (Ser: 1)		39: A→G 620: C→T 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T
EgSer02	A	0,78	Schaf (Ser: 1)		189: C→T 717: C→T 810: C→T 873: T→C 1001: T→C 1326: C→T 1536: C→T 1567: C→T 1592: C→T
EgSer03$_3$	C	0,78	Schaf (Ser: 1)		189: C→T 717: C→T 810: C→T 1001: T→C 1249: A→G 1536: C→T 1592: C→T
EgSer04$_3$	A	0,78	Rind (Ser: 1)		189: C→T 717: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T

Zur Auswertung wurden die Proben in fünf unterschiedliche geografische Regionen unterteilt: Großbritannien, Irak, Italien, Osteuropa und Tunesien. Osteuropa enthält dabei Proben aus Bulgarien, Rumänien, Serbien und Ungarn. Für jede der fünf Regionen wurde ein separates Netzwerk erstellt, die nun im Folgenden ausgewertet werden. Die genaue Beschreibung der einzelnen Haplotypen wird ebenfalls in den Auswertungen der einzelnen Teildatensätze erfolgen. Tabelle 3.30 soll hierfür jeweils als Referenz dienen.

3.2.6.2.1 Großbritannien

Der gesamte Probensatz der Gemeinschaftsstudie für Großbritannien umfasst nur sieben Proben. Dennoch wurden hier fünf unterschiedliche Haplotypen entdeckt, von denen vier hier neu beschrieben worden sind (vgl. Tab. 3.30). Nur EG14 ist schon aus dem Nahen Osten bekannt (Yanagida et al., 2012). Die Haplotypen EG14 und EgUK03 sind auf der von Bowles et al., (1992) beschriebenen cox1-Sequenz identisch mit dem Genotypen G1. G2 und G3 wurden hier nicht gefunden.

Es existieren insgesamt 13 unterschiedliche Punktmutationen, von denen allerdings keine doppelt auftritt. Fünf dieser Mutationen führen zu einer Änderung in der Aminosäurensequenz (vgl. Tab. 3.30). EgUK04 zeigt wiederum die ungewöhnliche Mutation an Position 971 auf, die zur Ausbildung eines Stoppcodons im Echinodermen-Code führt, aber nicht im Flatworm alternative mitochondrial-Code.

EgUK01 zeigt die Transmembrandomänen-Architekturvariante C auf, die auch schon aus anderen Regionen bekannt ist, während die anderen vier Haplotypen zur Variante A gehören.

Das Netzwerk sieht sehr divers aus, obwohl nur wenige Proben untersucht wurden (Abb. 3.25). Dies bestätigt sich auch in den durchweg relativ hohen Werten von d_{max}, d_c und k_0. Zwei Proben stammen aus demselben Wirt und zeigen auch denselben Haplotypen auf, daher könnte der Datensatz um eine Probe bereinigt werden, was die Werte der frequenzabhängigen Indices aber nur leicht verändert (s. Abb. 3.25). Auch die Neutralitätsindices D und Fs reagieren auf die hohe Anzahl an Haplotypen im Vergleich zur Anzahl an Sequenzen mit Werten gegen Null.

Zum Fertilitätsgrad der Proben liegen hier und auch bei allen anderen Proben der Gemeinschaftsstudie leider keine Daten vor.

	Diversität									Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
kompletter Datensatz:	7	5	0,857	± 0,137	0,00266	± 0,00071	9	2,600	5,200	-1,053	-0.004
bereinigter Datensatz:	6	5	0,933	± 0,122	0,00294	± 0,00073	9	2,600	5,200	-1,031	-0,446

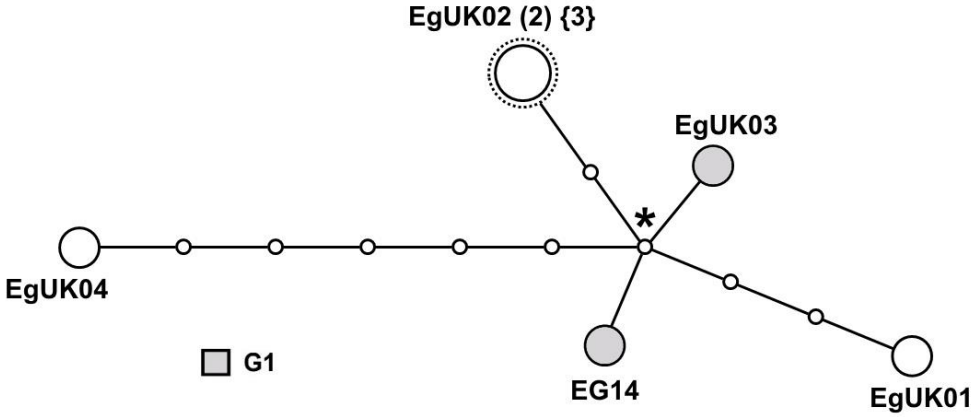


Abbildung 3.25:
Netzwerk der Isolate aus Großbritannien. Drei Haplotypen zeigen identische Sequenzfragmente wie Genotyp G1 (hellgrau). Der * markiert den zentralen Knoten des Netzwerkes. Der Datensatz kann um eine Probe bereinigt werden, weil die betreffende Cyste aus ein und demselben Infektionsereignis stammen könnte (runde Klammern und durchgezogene Linien bei EgUK02) (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.6.2.2 Irak

In den insgesamt neun irakischen Isolaten, die vollständig analysiert werden konnten, wurden acht unterschiedliche cox1-Variationen entdeckt (s. Tab. 3.30). Davon sind bereits drei Haplotypen aus anderen Regionen bekannt (Tab. 3.31). Die restlichen fünf Haplotypen wurden hier neu entdeckt.

Tabelle 3.31:
Bereits aus anderen Regionen/Datensätzen dieser Arbeit bekannte Haplotypen.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.4, 3.2.4, 3.2.5.1, 3.3.5.2, 3.2.6.1)	Algerien, Australien, Chile, Brasilien, China
EG09	Yanagida et al., (2012)	Iran
EG18	Yanagida et al., (2012)	Jordanien

Drei Haplotypen (EG01, EgIq03 und EgIq04) sind identisch zu G1, während G2 und G3 nicht gefunden wurden.

Insgesamt enthält der Datensatz 14 unterschiedliche variable Positionen, von denen drei nicht-stumme Mutationen darstellen. Alle Haplotypen zeigen nach Translation und SMART-Analyse die Architektur-Variante A auf, die im Allgemeinen immer am häufigsten auftritt.

Das Netzwerk zeigt trotz der eher geringen Probenzahl ein recht hohes Maß an Diversität; im direkten Vergleich zu anderen Regionen liegt sie allerdings eher im mittleren Bereich (Abb. 3.26). Aufgrund der Tatsache, dass fast jede Probe einen unterschiedlichen Haplotypen aufweist, ist die Haplotypdiversität natürlich sehr hoch. Auch die Neutralitätsindices tendieren deswegen zu Null, sind aber noch negativ.

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
9	8	0,972	± 0,064	0,00221	± 0,00039	7	2,429	3,964	-1,487	-3,761

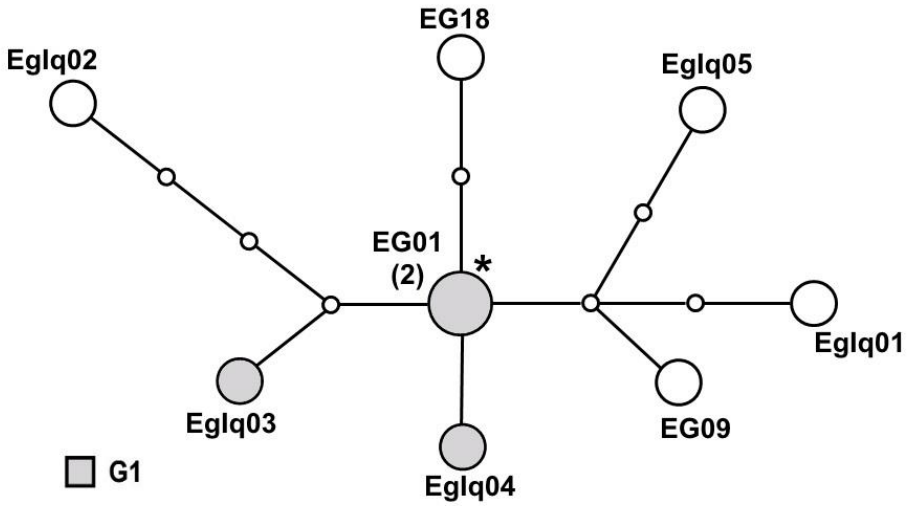


Abbildung 3.26:
Netzwerk der irakischen Sequenzen der Gemeinschaftsstudie. Die drei hellgrau eingefärbten Haplotypen korrespondieren zum Genotypen G1. Ein * markiert den für die Berechnung von d_c notwendigen zentralen Punkt des Netzwerkes (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.6.2.3 Italien

Der italienische Teildatensatz enthält 31 Sequenzen. Insgesamt wurden hier 19 Haplotypen gefunden (vgl. Tab. 3.30), von denen einige bereits in anderen Regionen entdeckt wurden (Tab. 3.32). Auffallend ist dabei das Fehlen des weltweit häufigsten Haplotypen EG01. Insgesamt gehören acht Haplotypen zum Genotypen G1, vier

Tabelle 3.32:
Bereits bekannte Haplotypen aus dem italienischen Teildatensatz der Gemeinschaftsstudie.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG19	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.4, 3.2.5.1)	Armenien, Frankreich, Kenia, Australien, Chile
EgCL10	Alvarez Rojas et al., (2017) (diese Arbeit (Kap. 3.2.5.1))	Chile
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Kenia, Äthiopien
EgA83	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1)	Armenien, Kenia
EgBul03	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.4)	Bulgarien

zum Genotypen G2 und einer zum Genotypen G3. Außerdem war der Haplotyp EgIt01 mit 13 Sequenz-Nachweisen auffallend oft vorhanden. Die Proben, die diesen Haplotypen zeigten, stammen zwar aus verschiedenen Wirtstieren, die allerdings alle derselben Herde angehörten (Adriano Casulli, in litt.). Alle anderen Haplotypen sind einmal im Datensatz vorhanden.

Der Datensatz enthält 37 unterschiedliche variable Stellen, von denen 14 zu Änderungen nach der Translation führen. Zudem lassen sich vier unterschiedliche Transmembrandomänen-Architekturen (TMD-A) finden (Abb. 3.27). Der weitaus größte Teil ist, wie überall anders auch, identisch zu A. Außerdem wurde in zwei Haplotypen C berechnet, die auch bereits in verschiedenen Regionen auftauchte. Der Haplotyp EgIt03 zeigte Architekturvariante J auf, die bisher hauptsächlich in Algerien nachgewiesen wurde. Architektur L schließlich wurde hier bei EgIt06 neu gefunden, die sich durch eine leichte Verschiebung fast aller Transmembran-domänen im Vergleich zu A auszeichnet.

Das errechnete Netzwerk ist in Abb. 3.28 dargestellt. Es zeigt eine recht hohe Diversität auf, was sich auch in den Werten der Indices niederschlägt.

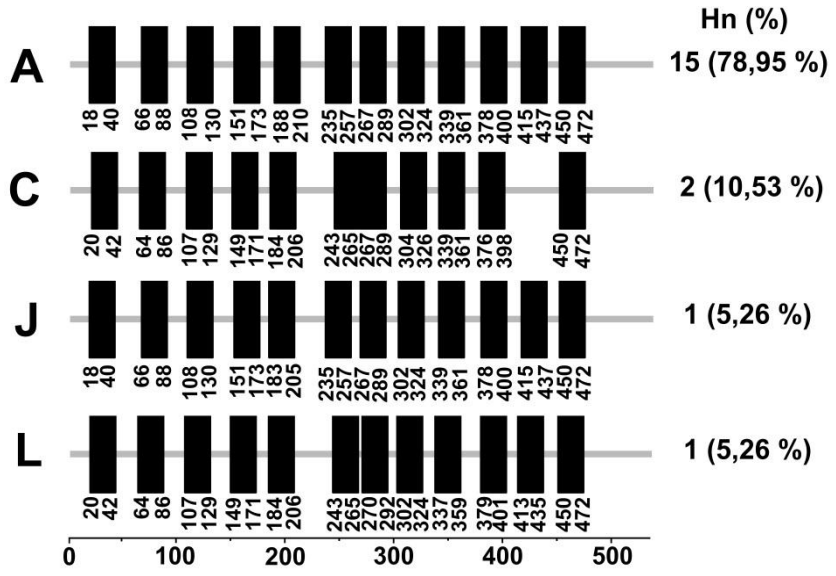


Abbildung 3.27:
TMD-As, die in Italien gefunden wurden.

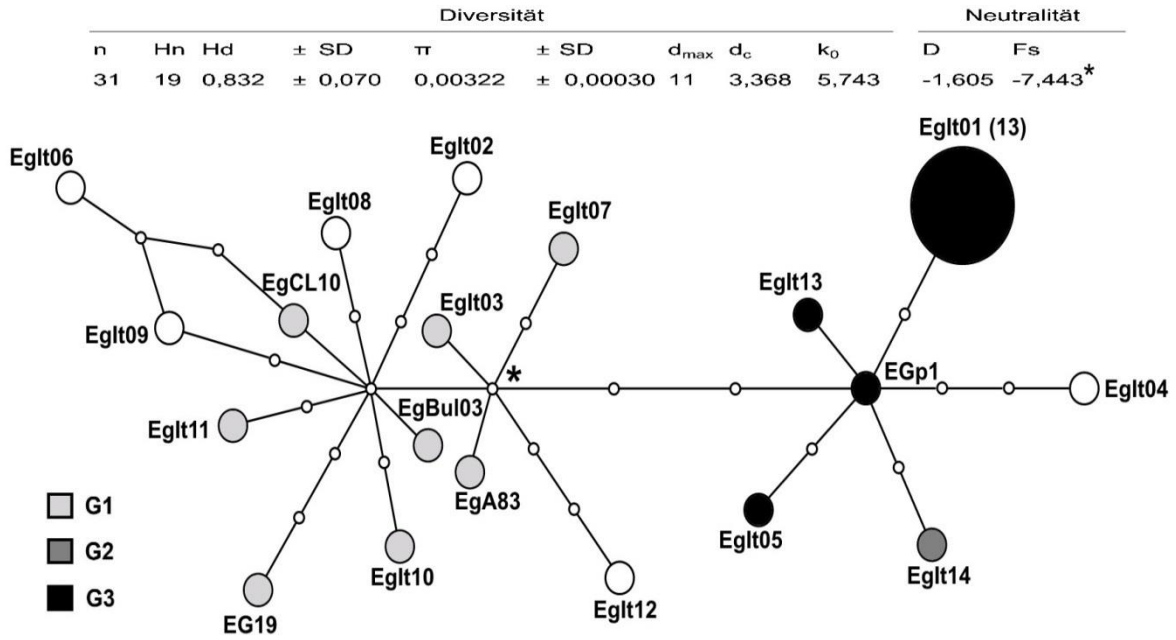


Abbildung 3.28:
Netzwerk und Indices der italienischen Proben der Gemeinschaftsstudie. Eingefärbt sind die korrespondierenden Genotypen G1 - G3. Ein * markiert den zentralen Knotenpunkt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05).

3.2.6.2.4 Osteuropa

Insgesamt 52 Proben aus den benachbarten Ländern Bulgarien, Rumänien, Serbien und Ungarn bilden diesen Teildatensatz der Gemeinschaftsstudie. Es wurden 34 Haplotypen gefunden (vgl. Tab. 3.30), von denen zehn bereits aus anderen Ländern oder aus in dieser Arbeit untersuchten Datensätzen bekannt sind (Tab. 3.33). Die übrigen 24 Haplotypen werden hier dagegen neu beschrieben. Von den insgesamt 34 Haplotypen entsprechen 14 G1, einer G2 und fünf G3.

Der Datensatz enthält 47 voneinander unterschiedliche Punktmutationen, wovon 20 zu einer Änderung der Aminosäurensequenz nach Translation führen. 91,18 % (31 von 34) der Haplotypen zeigen Transmembrandomänen-Architekturvariante A auf, die bisher in allen anderen Datensätzen ebenfalls am häufigsten gefunden wurde. EgSer03 zeigte C und EgBul01 zeigte D auf, die beide auch z.B. in Armenien aufgefunden wurden. EgBul04 zeigte TMD-A-Variante H auf, die bisher nur in Kenia gefunden wurde.

Das Netzwerk (Abb. 3.29) zeigt im Gesamtdatensatz der Gemeinschaftsstudie die höchste Diversität auf. Dies zeigt sich nicht nur in der komplizierteren Struktur des

Tabelle 3.33:
Auflistung der bereits aus anderen Regionen bekannten cox1-Haplotypen des osteuropäischen Teildatensatzes der Gemeinschaftsstudie.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.2.3.4)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien, Algerien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.4, 3.2.5.1, 3.3.5.2, 3.2.6.1, 3.2.6.2.2)	Australien, Chile, Brasilien, China, Irak
EG03	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Armenien, Kenia, Äthiopien
EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.2.1, 3.2.4)	Armenien, Irak, Rumänien, Australien
EG19	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.3)	Italien
EG30	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.2)	Armenien, Äthiopien
EG40	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1, 3.2.3.1, 3.2.3.4)	Rumänien, Kenia, Algerien
EGp1	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	Nepal
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1)	Armenien, Frankreich, Kenia
	diese Arbeit (Kap. 3.2.4, 3.2.5.1, 3.2.6.2.3)	Australien, Chile, Italien
EgRo17	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1)	Rumänien
EgA29	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgA30	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.4)	Armenien, Australien

Netzwerkes selbst, sondern auch in den besonders hohen Werten der frequenzunabhängigen Diversitätsindices. d_{max} ist 14 zwischen EgRo07 und EgSer02, erscheint aber als 15 im Netzwerk, da vom Netzwerk-Programm eine Mutation und spätere Remutation an Position 717 als wahrscheinlicher angenommen wurde, als dass alle weiteren zugehörigen Mutationen doppelt entstanden wären. Deswegen erscheinen alle Haplotypen auf diesen beiden Ästen (EgSer02 - EgSer04, EgRo05 und EgRo07) eine genetische Position weiter entfernt voneinander als sie eigentlich sein sollten (s. Abb. 3.29). Die Haplotypdiversität (Hd) ist sehr hoch, da die jeweilige Anzahl der Haplotypen sehr gleichmäßig verteilt erscheint. Die Neutralitätsindices sind allerdings beide negativ, was so interpretiert werden kann, dass diese Population im Anwachsen begriffen ist, nachdem sie in der Vergangenheit durch ein Bottleneck-Ereignis dezimiert worden war.

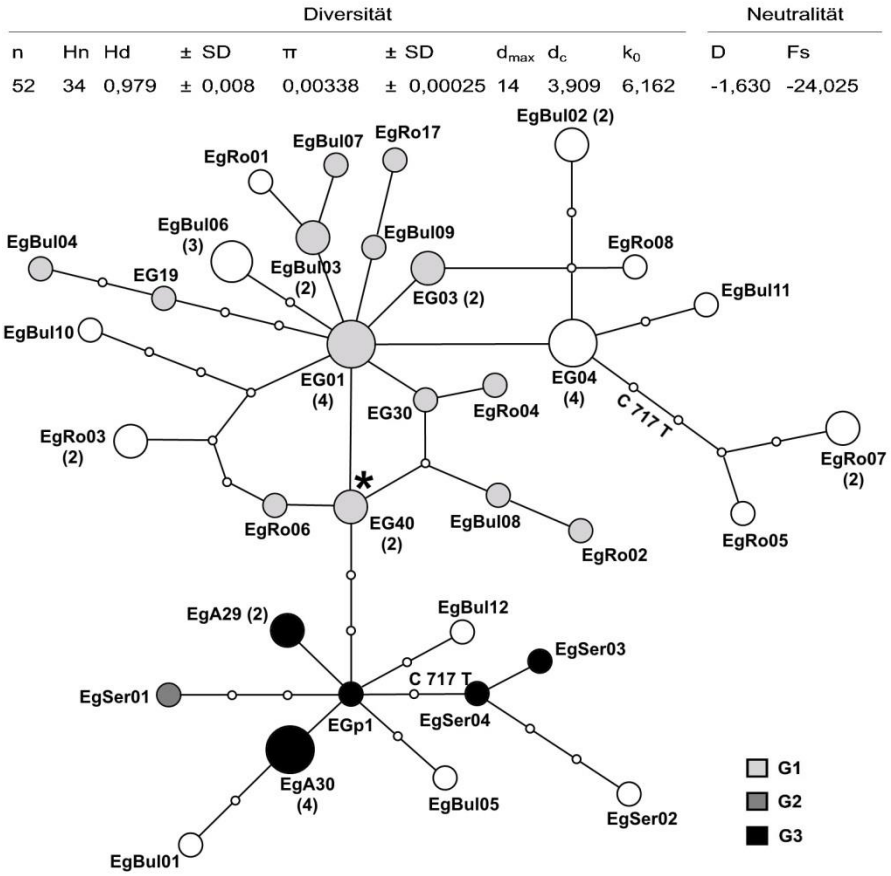


Abbildung 3.29:
Netzwerk und Indices der osteuropäischen Proben der Gemeinschaftsstudie. Der zentrale Haplotyp ist mit einem Stern gekennzeichnet. Eingefärbt sind die Genotypen G1 bis G3. Extra gekennzeichnet wurde eine Mutation und Remutation an Position 717 (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.2.6.2.5 Tunesien

29 Proben aus Tunesien wurden im Zuge der Gemeinschaftsstudie untersucht. Die erhaltenen Sequenzen lassen sich in 17 unterschiedliche Haplotypen eingruppieren (vgl. Tab. 3.30), wovon vier bereits aus anderen Regionen bekannt sind (Tab. 3.34). Die restlichen 13 cox1-Varianten werden hier neu beschrieben. 13 aller hier gefundenen Haplotypen entsprechen G1 und zwei Haplotypen sind mit G3 identisch. G2 wurde hier dagegen nicht nachgewiesen.

Von den insgesamt 28 unterschiedlichen variablen Stellen führen elf nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure. Interessant ist zudem, dass an Position 1341 zwei unterschiedliche Mutationen beobachtet wurden. Nach SMART-

Tabelle 3.34:
Bereits bekannte Haplotypen aus dem tunesischen Teildatensatz der Gemeinschaftsstudie.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.2.3.4)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien, Algerien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.4, 3.2.5.1, 3.3.5.2, 3.2.6.1, 3.2.6.2.2, 3.2.6.2.4)	Australien, Chile, Brasilien, China, Irak, Osteuropa
EG40	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1, 3.2.3.1, 3.2.3.4, 3.2.6.2.4)	Rumänien, Kenia, Algerien, Osteuropa
EgK12	diese Arbeit (3.2.3.1)	Kenia
EgBul09	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.4, 3.2.3.4)	Bulgarien, Algerien

Analyse zeigt sich außergewöhnlicherweise, dass fünf der Haplotypen (29,41 %) Architekturvariante J aufzeigen. Alle anderen Haplotypen sind mit der allgemein am häufigsten auffindbaren Variante A identisch. Eine ebenso ungewöhnlich hohe Häufung der Variante J wurde bisher nur im algerischen Datensatz beobachtet (s. Kap. 3.2.3.4: Abb. 3.18). Da Tunesien direkt benachbart zu Algerien ist, verdichten sich damit die Hinweise, dass diese Variante in Nordafrika sehr häufig vorkommt. Auch die Mutation an Position 550, auf der die meisten J-Haplotypen in Algerien beruhen, konnte hier in fast allen diesbezüglichen Haplotypen nachgewiesen werden. In Abbildung 3.30 ist das Netzwerk der tunesischen Proben dargestellt. Die genetische Diversität scheint ähnlich hoch zu sein, wie im Netzwerk aus Großbritannien, dies zeigt sich auch in den ähnlichen Werten der Indices. Die Frequenzen der Haplotypen sind zwar teilweise unterschiedlich aber insgesamt gesehen unterscheiden sie sich nicht so sehr, so dass eine einheitliche Verteilung über das ganze Netzwerk entsteht. Dies ist auch deutlich im hohen Wert von Hd sichtbar. Die Neutralitätsindices sind eindeutig negativ, daher scheint es so zu sein, dass die hier beobachtete Teilpopulation von *E. granulosus* s.s. im Anwachsen begriffen ist, wie es in sehr vielen anderen Datensätzen bisher auch der Fall war. Dies kann den Grund in einem Bottleneck-Ereignis haben, das in der Vergangenheit die Population dezimiert hat.

Diversität									Neutralität	
n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
29	17	0,948	± 0,023	0,00209	± 0,00030	9	2,500	4,331	-1,909*	-9,008*

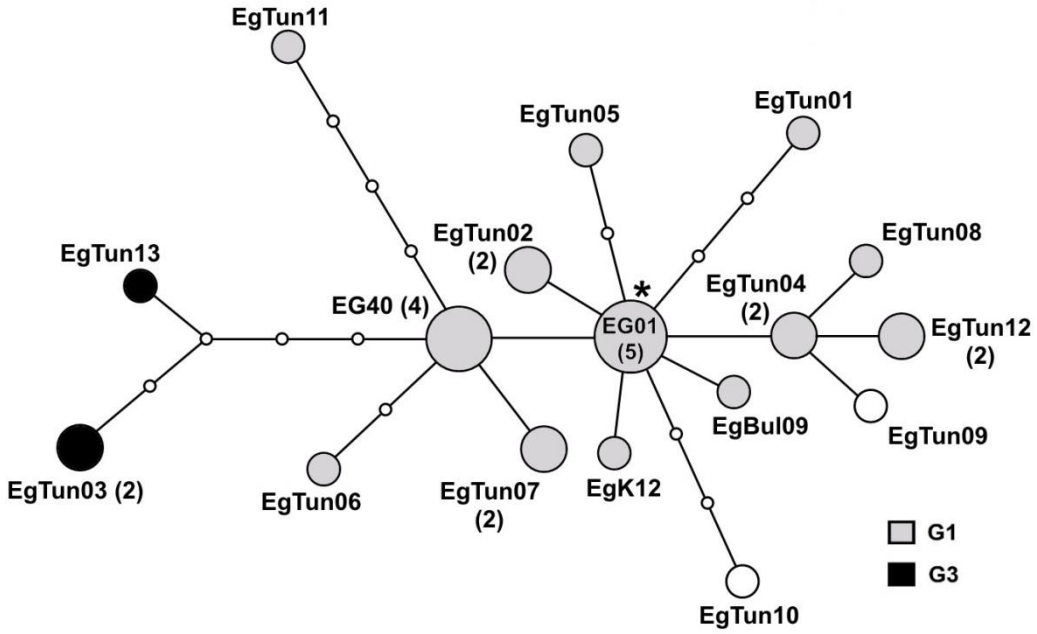


Abbildung 3.30:
Netzwerk der tunesischen Isolate, die der Gemeinschaftsstudie zugehörig sind. Farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3. EG01 ist als zentraler Haplotyp mit einem Stern gekennzeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05).

3.2.6.2.6 Analyse des gesamten Datensatzes

Wird ein Netzwerk mit allen Proben der Gemeinschaftsstudie erstellt, erkennt man keine klare Clusterbildung der einzelnen geografisch zusammengehörigen Proben (Abb. 3.31). Allein die tunesischen Proben sind, mit Ausnahme von EgTun03, nahe um EG01 herum gruppiert. Die Proben aller anderen Regionen sind mehr oder weniger gleichmäßig über das gesamte Netzwerk verteilt. Zudem ist erkennbar, wenn man zusätzlich die Daten der Haplotypenliste (Tab. 3.30) beachtet, dass fast alle Haplotypen mit TMD-A-Variante J um EgTun04 angeordnet sind, und dass fast alle die Mutation an Position 550 besitzen. Daraus kann geschlossen werden, dass allein schon diese einfache Punktmutation zu einer Änderung der TMD-A-Variante A zu J führt, ein Umstand, der auch bereits im algerischen Datensatz zu erkennen war (s. Kap. 3.2.3.4). Einzige Ausnahme ist EgTun11, der zwar J aufzeigt, aber die Mutation an Position 550 nicht aufweist.

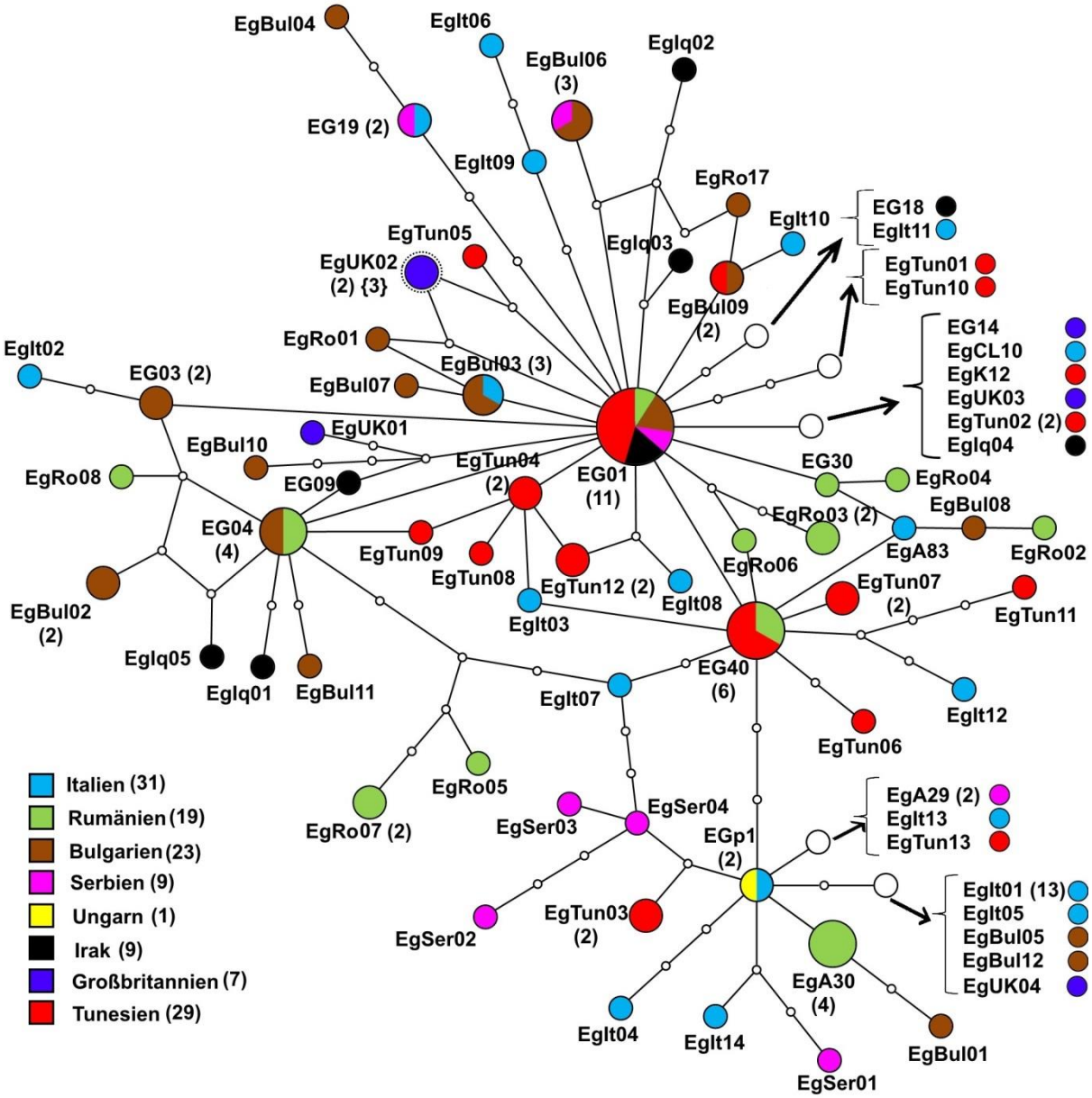


Abbildung 3.31:
Gesamtnetzwerk der untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie. Eingefärbt ist die Herkunft der jeweiligen Proben. Einige Haplotypen mit demselben topografischen Informationsgehalt wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst.

3.2.6.3 Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg

37 humane Proben der Universitätsklinik Heidelberg wurden untersucht. Beinahe alle Proben (34, 91,89 %) konnten vollständig für das untersuchte cox1-Fragment charakterisiert werden. Es wurden insgesamt 29 unterschiedliche Haplotypen entdeckt (Tab. 3.35), von denen 14 bereits aus anderen Publikationen bzw. Datensätzen dieser Arbeit bekannt waren (Tab. 3.36).

Tabelle 3.35:
Auflistung der Haplotypen, die in den Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg gefunden wurden. Nicht-stumme Punktmutationen sind grau hinterlegt ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3).

Haplotyp	TMD-A	%	Wirt (Anzahl)	Herkunft (Anzahl)	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)
EG01$_1$	A	14,71	Mensch (5)	Irak (1), Italien (1), Libanon (1), Serbien (1), Türkei (1)	JQ250806	Referenz
EG04	A	2,94	Mensch (1)	Serbien (1)	JQ250809	800: C→T
EG06	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	JQ250811	800: C→T; 1511: A→G
EG16	A	2,94	Mensch (1)	Russland (1)	AB688593	972: A→G
EG40$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Italien (1)	AB688617	1592: C→T
EgRUS10$_1$	A	5,88	Mensch (2)	Kasachstan (1), Russland (1)	AB777907	14: G→T
EgMGL4$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Serbien (1)	AB893245	270: T→C
EgA11$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Irak (1)	KX020332	1335: A→G
EgA22	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	KX020343	782: T→C; 800: C→T
EgA31$_3$	A	2,94	Mensch (1)	Armenien (1)	KX020351	717: C→T; 810: C→T; 1001: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgA83$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Serbien (1)	KX020403	633: C→T; 1592: C→T
EgRo18$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Italien (1)	——	1131: T→C
EgBul02	A	2,94	Mensch (1)	Bosnien (1)	——	505: C→T; 800: C→T; 1131: T→C; 1511: A→G
EgTun04$_1$	J	2,94	Mensch (1)	Algerien (1)	——	550: G→A
EgTun14$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Tunesien (1)	——	154: A→G; 1327: A→G
EgEri01	A	2,94	Mensch (1)	Eritrea (1)	——	72: A→G; 800: C→T; 1592: C→T
EgIq07$_1$	D	2,94	Mensch (1)	Irak (1)	——	7: G→A; 31: T→C; 79: A→G; 189: C→T; 270: T→C; 669: A→G; 1536: C→T; 1592: C→T
EgIq08$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Irak (1)	——	360: T→C
EgT05$_3$	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	79: A→G; 810: C→T; 1001: T→C; 1469: C→T; 1536: C→T; 1592: C→T
EgT06$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	105: A→G; 1314: G→A; 1476: A→G
EgT07	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	810: C→T; 855: C→T; 1001: T→C; 1414: A→G; 1536: C→T; 1592: C→T
EgT08$_3$	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	810: C→T; 1001: T→C; 1473: T→C; 1536: C→T; 1592: C→T
EgT09	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	800: C→T; 1165: A→G; 1458: G→A
EgT10$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Türkei (1)	——	1326: C→T; 1592: C→T
EgMar01$_1$	A	2,94	Mensch (1)	Marokko (1)	——	31: T→C
EgMar02$_1$	J	2,94	Mensch (1)	Marokko (1)	——	189: C→T; 550: G→A; 1326: C→T; 1395: T→C; 1511: A→G
EgSpa01$_1$	J	2,94	Mensch (1)	Spanien (1)	——	550: G→A; 1326: C→T
EgMac01	A	2,94	Mensch (1)	Mazedonien (1)	——	375: T→C; 633: C→T; 800: C→T; 986: A→G; 1511: A→G
EgGer01	A	2,94	Mensch (1)	Deutschland (1)	——	1020: A→G

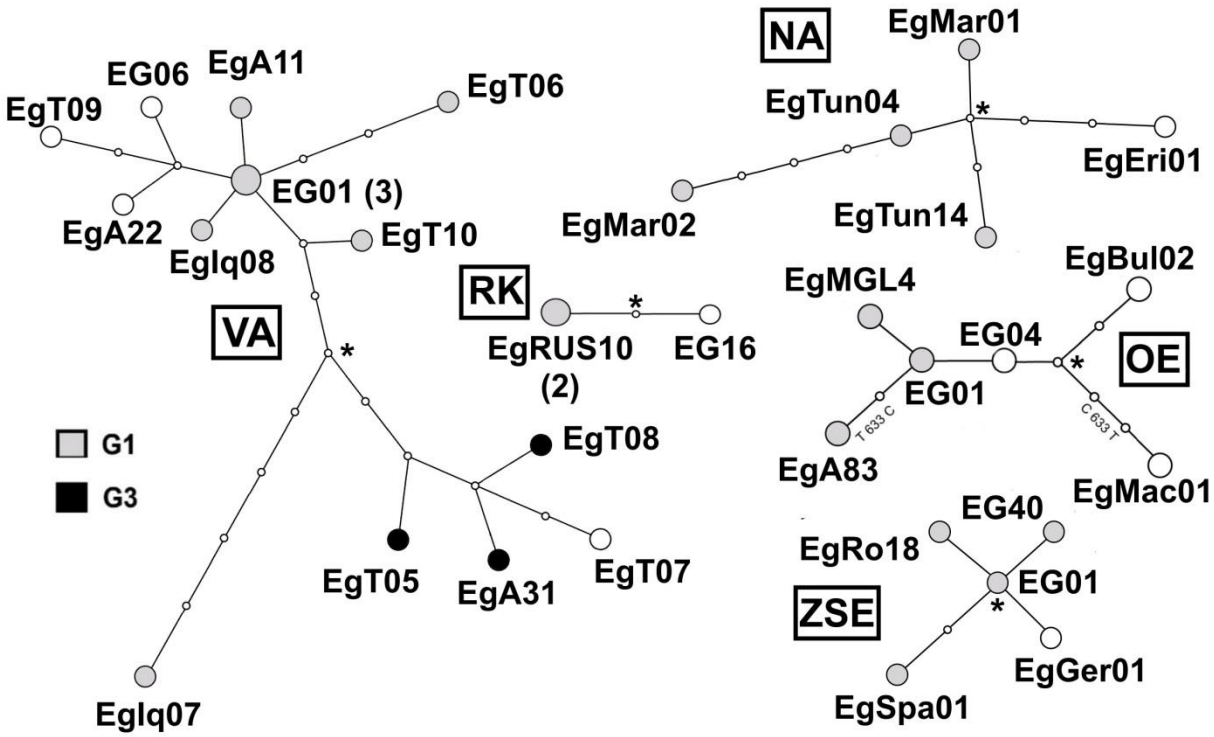
16 der 29 Haplotypen sind auf der von Bowles et al., (1992) publizierten cox1-Sequenz mit dem Genotypen G1 identisch, während zwei Haplotypen identisch zu G3 sind. G2 wurde in diesem Datensatz wiederum nicht gefunden.

Von den insgesamt 39 variablen Stellen sind 23 stumme Mutationen. Die anderen 16 Punktmutationen führen zum Einbau je einer abweichenden Aminosäure. Nach SMART-Analyse zeigen sich bei den Haplotypen drei unterschiedliche TMD-Architekturvarianten. Wie in allen anderen Datensätzen auch, taucht Variante A mit 86,21 % am häufigsten auf. TMD-A-Variante D zeigt der irakische Haplotyp EgIq07 und die restlichen drei Haplotypen weisen Variante J auf, die im nordafrikanischen Raum sehr häufig aufzutreten scheint. Auch hier zeigt sich diese Verbindung, da zwei der betreffenden Haplotypen von Patienten aus Marokko stammen.

Tabelle 3.36:
Bereits aus anderen Regionen bekannte cox1-Haplotypen des Heidelberger Datensatzes.

Haplotyp(en)	Publikation/Arbeit	Fundorte
EG01	Yanagida et al., (2012)	China, Iran, Jordanien, Peru
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2)	Armenien, Frankreich, Kenia, Äthiopien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.4, 3.2.4, 3.2.5.1, 3.3.5.2)	Algerien, Australien, Chile, Brasilien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.1, 3.2.6.2.2, 3.2.6.2.4, 3.2.6.2.5)	China, Irak, Osteuropa, Tunesien
EG04	Yanagida et al., (2012)	Iran, Jordanien
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.2.1, 3.2.4, 3.2.6.2.4)	Armenien, Irak, Rumänien, Australien, Osteuropa
EG06	Yanagida et al., (2012)	Iran
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EG16	Yanagida et al., (2012)	Jordanien
EG40	Yanagida et al., (2012)	China
	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1, 3.2.3.1, 3.2.3.4, 3.2.6.2.4, 3.2.6.2.5)	Rumänien, Kenia, Algerien, Osteuropa, Tunesien
EgRUS10	Konyaev et al., (2013)	Russland
	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgMGL4	Ito et al., (2014)	Mongolei
EgA11, EgA22, EgA31	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1)	Armenien
EgA83	diese Arbeit (Kap. 3.2.1.1, 3.2.3.1, 3.2.6.2.3)	Armenien, Kenia, Italien
EgRo18	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.1)	Rumänien
EgBul02	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.4)	Bulgarien
EgTun04	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2.5, 3.2.3.4)	Tunesien, Algerien

Die Proben wurden in fünf unterschiedliche geografische Regionen eingeteilt um etwaige Unterschiede der Teilpopulationen aufzuzeigen. Diese sind Nordafrika (NA), Zentral- und Südeuropa (ZSE), Russland und Kasachstan (RK), Vorderasien (VA) und Osteuropa (OE). Die jeweiligen Netzwerke dazu sind in Abbildung 3.32 dargestellt. Vorderasien zeigt die höchste Diversität, gefolgt von Nordafrika und Osteuropa. Aus Russland und ZSE stammen nur wenige Proben, die eine geringe genetische Diversität aufweisen. Vorderasien ist hier der einzige Teildatensatz, in dem der Genotyp G3 gefunden wurde. In allen anderen lässt sich nur G1 finden.
Außer dass fast alle Proben fertile Cysten aufwiesen, fällt im Bezug zum Fertilitätsstatus nichts Weiteres auf (vgl. Anhang Tab. 8.14). Auch die Cysten, die an eher ungewöhnlichen Stellen im Körper lagen, zeigten keine auffälligen Haplotypen auf (ebd.). Die meisten bereits bekannten Haplotypen wurden auch bereits in anderen Wirten als dem Menschen gefunden.



			Diversität							Neutralität	
	n	Hn	Hd	± SD	π	± SD	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
VA	15	13	0,971	± 0,039	0,00316	± 0,00048	11	4,385	5,718	-1,519	-6,517
NA	5	5	1,000	± 0,126	0,00286	± 0,00063	8	2,400	4,600	-0,927	-1,481
OE	6	6	1,000	± 0,096	0,00228	± 0,00047	6	2,500	3,667	-0,416	-2,814
RK	3	2	0,667	± 0,314	0,00083	± 0,00039	2	1,000	2,000	nB	1,061
ZSE	4	4	1,000	± 0,126	0,00124	± 0,00028	3	1,250	2,000	-1,124	-3,068

Abbildung 3.32:
Netzwerke und Indices der Proben der Universitätsklinik Heidelberg. Gefärbt sind die Genotypen G1 und G3. Ein * markiert den jeweiligen Mittelpunkt des Netzwerkes (VA: Vorderasien, RK: Russland/Kasachstan, NA: Nordafrika, OE: Osteuropa, ZSE: Zentral- und Südeuropa, nB: nicht berechenbar, n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

3.3 Zusammenfassende Analysen aller Datensätze

3.3.1 Diversitäts- und Neutralitätsindices

In der folgenden Tabelle sind die berechneten Indices aller in dieser Arbeit bearbeiteten Datensätze nach geografischen Regionen zusammengefasst. Da die Probenzahlen der einzelnen Datensätze teilweise sehr stark variieren, wurde für die Regionen mit mehreren Datensätzen jeweils der nach Probenzahl gewichtete Mittelwert der Indices berechnet.

Man erkennt deutlich, dass die höchste genetische Variationsbreite (d_{max}) im Nahen Osten zu finden ist. In Europa und Nordafrika ist sie nur etwas niedriger, während in

Tabelle: 3.37:
Zusammenfassung der berechneten Indices zu allen in dieser Arbeit bearbeiteten Datensätzen. Es wurden jeweils die Daten der um mögliche Mehrfachinfektionen bereinigten Datenätze verwendet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs, gMW: gewichteter Mittelwert, GS/HB: Teil-Datensatz der Gemeinschaftsstudie/des Heidelberg-Datensatzes, kA: keine Angabe).

Region	Datensatz (Kapitel)	n	Hn	Hd	π	d_{max}	d_c	k_0	D	Fs
Naher Osten	Armenien (3.2.1.1)	200	97	0,974	0,00258	14	2,917	5,108	-2,375	-141,475
	Irak (3.2.1.2)	13	4	0,756	0,00091	3	1,333	2,000	0,455	0,321
	Türkei (3.2.1.3)	6	6	1,000	0,00381	11	4,000	6,133	-0,409	-1,773
	GS: Irak (3.2.6.1.2)	9	8	0,972	0,00221	7	2,429	3,964	-1,487	-3,761
	HB: Vorderasien (3.2.6.2)	15	13	0,971	0,00316	11	4,385	5,718	-1,519	-6,517
	gMW			0,969	0,00254	12,89	2,932	4,962	-2,089	-117,007
Europa	Rumänien (3.2.2.1)	14	13	0,989	0,00343	12	3,308	5,756	-1,266	-7,154
	Frankreich (3.2.2.2)	8	7	0,964	0,00384	13	4,286	6,476	0,006	-1,429
	GS: Großbritannien (3.2.6.1.1)	6	5	0,933	0,00294	9	2,600	5,200	-1,031	-0,446
	GS: Italien (3.2.6.1.3)	31	19	0,832	0,00322	11	3,368	5,743	-1,605	-7,443
	GS: Osteuropa (3.2.6.1.4)	52	34	0,979	0,00338	14	3,909	6,162	-1,630	-24,025
	HB: Osteuropa (3.2.6.2)	6	6	1,000	0,00228	6	2,500	3,667	-0,416	-2,814
	HB: Zentral-/Südeuropa (3.2.6.2)	4	4	1,000	0,00124	3	1,250	2,000	-1,124	-3,068
	gMW			0,941	0,00323	11,93	3,503	5,719	-1,367	-13,417
Ostafrika	Kenia (3.2.3.1.4)	338	97	0,882	0,00142	9	1,938	3,701	-2,553	-165,668
	Äthiopien (3.2.3.2)	38	26	0,976	0,00191	9	2,080	3,766	-2,082	-24,532
	Sudan (3.2.3.3)	4	4	1,000	0,00238	5	2,250	3,833	0,039	-0,884
	gMW			0,893	0,00148	8,96	1,955	3,709	-2,479	-149,820
Nordafrika	Algerien (3.2.3.4)	85	64	0,990	0,00274	13	2,651	4,863	-2,348	-90,995
	GS: Tunesien (3.2.1.6.5)	29	17	0,948	0,00209	9	2,500	4,331	-1,909	-9,008
	HB: Nordafrika (3.2.6.2)	5	5	1,000	0,00286	8	2,400	4,600	-0,927	-1,481
	gMW			0,980	0,00259	11,82	2,604	4,722	-2,181	-67,254
Australien	Australien (3.2.4)	39	12	0,892	0,00259	10	3,091	4,758	-0,238	-0,889
Südamerika	Chile (3.2.5.1)	69	26	0,875	0,00153	9	2,080	3,785	-2,016	-19,444
	Brasilien (3.2.5.2)	3	2	0,667	0,00083	2	1,000	2,000	kA	1,061
	gMW			0,866	0,00150	8,71	2,035	3,711	-2,016	-19,444
Russland	HB: Russland/Kasachstan (3.2.6.2)	3	2	0,667	0,00083	2	1,000	2,000	kA	1,061
Asien	China (3.2.6.3)	4	2	0,500	0,00062	2	1,000	2,000	-0,710	-1,099

Südamerika und Ostafrika eine vergleichsweise geringe genetische Diversität gefunden wurde. Australien befindet sich in etwa der Mitte zwischen Nord- und Ostafrika, allerdings ist für diese Region auch nur ein Datensatz mit vergleichsweise wenigen Proben verfügbar. Für Asien und Russland liegen nur äußerst wenige Daten vor. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die diesbezüglichen Indices in Tabelle 3.37 nicht repräsentativ für diese Regionen sind.

Obwohl die höchste genetische Variationsbreite (d_{max}) im Nahen Osten gefunden wurde, ist die Diversität zwischen den einzelnen Haplotypen (d_c, k_0, π) in Europa etwas höher. Ob dies an der vergleichsweise geringen Probenzahl liegt, oder andere Ursachen hat, kann hier nicht geklärt werden. Interessant ist die große Diskrepanz an Diversität zwischen Nord- und Ostafrika. Dies kann z.B. darin begründet liegen,

dass die Schafe, und damit auch der Parasit über zwei unterschiedliche Wege in diese beiden Regionen gekommen ist (vgl. Einleitung: Kap. 1.1.4.1).
Auffällig ist außerdem, dass alle untersuchten Regionen negative Neutralitätsindices besitzen. Dies wird in der Regel, so gedeutet, dass die Population in der Vergangenheit um einzelne Subpopulationen dezimiert wurde, und sich nun wieder davon erholt.

3.3.2 Pairwise Fixation Indices (F_{ST})

Tabelle 3.38 stellt eine F_{ST}-Analyse aller hier bearbeiteten Datensätze dar, die eine verwertbare Anzahl von Proben als Grundlage hatten.

Tabelle 3.38:
F_{ST}-Werte für sieben Datensätze, die in dieser Arbeit bearbeitet wurden. Die Indices wurden mit Arlequin 3.1 berechnet (*: alle berechneten Werte waren statistisch signifikant).

	Armenien	Osteuropa	Algerien	Kenia	Äthiopien	Australien	Chile
Armenien (n = 208)	0	*	*	*	*	*	*
Osteuropa (n = 52)	0,02347	0	*	*	*	*	*
Algerien (n = 91)	0,04672	0,05844	0	*	*	*	*
Kenia (n = 414)	0,07823	0,12389	0,05156	0	*	*	*
Äthiopien (n = 47)	0,05581	0,08444	0,04494	0,03555	0	*	*
Australien (n = 39)	0,09532	0,03390	0,12956	0,20712	0,17619	0	*
Chile (n = 69)	0,05281	0,06438	0,04307	0,03237	0,06195	0,13255	0

Es ist deutlich zur erkennen, dass die Teilpopulationen aus Armenien und Osteuropa sehr nahe miteinander verwandt sind, während alle anderen Populationen höhere F_{ST}-Werte in Bezug auf Armenien haben. Allerdings liegen Algerien, Äthiopien und Chile ungefähr im selben Bereich mit in etwa doppelt so großen Werten. Die osteuropäische Population ist am nächsten mit der australischen, und am zweitnächsten mit der algerischen und chilenischen Population verwandt. Die chilenische Teilpopulation ist interessanterweise zur kenianischen und algerischen Population am nächsten verwandt, während sie zu allen Populationen, außer der australischen ungefähr denselben Verwandtschaftsgrad innehat. Die australische und die kenianische Population sind mit 0,20712 voneinander am weitesten entfernt. Dieser Wert ist beinahe doppelt so groß, wie zwischen Kenia und Osteuropa oder Algerien und Australien, die damit an zweiter Stelle stehen. Zur australischen Population kann man allgemein sagen, dass sie nur zur osteuropäischen Population eine nahe Verwandtschaft aufzeigt, während alle anderen Populationen weit entfernt liegen.

3.4 Biogeografische Analyse aller bekannten Haplotypen

3.4.1 Zusammenfassende Kombinationsnetzwerke

Da einige Datensätze wenige Sequenzen haben, und daher für sich allein betrachtet ein unrealistisches Bild auf die Diversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto in diesen Regionen werfen würden (s. Kap. 3.3.1: Tab. 3.37), wurden größere Netzwerke für zusammengefasste geografische Regionen erstellt. Hierzu wurden nicht nur die in dieser Arbeit gefundenen Haplotypen verwendet, sondern auch cox1-Sequenzen, die bereits in öffentlichen Datenbanken vorhanden waren. Insgesamt werden in den folgenden Kapiteln 459 Haplotypen für das untersuchte cox1-Genfragment von 1609 bp Länge betrachtet. Eine komplette Auflistung aller Haplotypen findet sich im Anhang in Kapitel 8.2. Bei den nun folgenden Diversitätsanalysen bleiben die gefundenen Frequenzen der Haplotypen in den jeweiligen Regionen unberücksichtigt, und damit auch die von den Frequenzen abhängigen Indices Hd, π, D und F_s, weil diese nur dann Sinn ergeben, wenn man einen regional und auch bezüglich der Probennahme zusammengehörigen Datensatz betrachtet. Außerdem sind bei vielen in den Datenbanken hinterlegten Sequenzen keine diesbezüglichen Daten bekannt. Es wird in den betreffenden Kapiteln nur jeweils tabellarisch aufgelistet werden, auf wie vielen untersuchten Isolaten das Netzwerk beruht, damit ein Vergleichswert gegeben ist.

3.4.1.1 Naher Osten

Für die Region des Nahen Ostens sind insgesamt 132 cox1-Haplotypen bekannt. Diese umfassen zum einen die in dieser Arbeit gefundenen Haplotypen aus Armenien, Irak, Türkei und dem Libanon und zum anderen die von Yanagida et al., (2012) aus dem Iran und Jordanien veröffentlichten Sequenz-Varianten. Tabelle 3.39 fast diese Daten kurz zusammen.

Das Netzwerk (Abb. 3.33) zeigt eine sehr komplexe Struktur mit vielen nah verwandten Haplotypen, aber auch sehr weit voneinander entfernte Varianten existieren. Die demnach sehr hohe genetische Diversität des Parasiten in dieser Region ist auch deutlich in den hohen Werten der Indices d_{max}, d_c und k_0 zu erkennen. Die einzelnen Verbindungen zwischen den Haplotypen sind so komplex,

Tabelle 3.39:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk des Nahen Ostens erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Armenien	diese Arbeit (Kap.3.2.1.1)	208	97
	diese Arbeit (Kap.3.2.6.2)	1	1
Irak	diese Arbeit (Kap.3.2.1.2)	13	4
	diese Arbeit (Kap.3.2.6.1.2)	9	8
	diese Arbeit (Kap.3.2.6.2)	4	4
Iran	Yanagida et al., (2012)	35	12
Jordanien	Yanagida et al., (2012)	26	16
Libanon	diese Arbeit (Kap.3.2.6.2)	1	1
Türkei	diese Arbeit (Kap.3.2.1.3)	6	6
	diese Arbeit (Kap.3.2.6.2)	9	9
	Summe	312	158
	doppelte Haplotypen		26
	unterschiedliche Haplotypen		132

dass das Netzwerk nicht mehr ganz ohne Überschneidungen dargestellt werden konnte (s. Abb. 3.33: Verbindung zwischen EG04 und EG23).

Es zeigt sich keine klare Clusterung von Haplotypen einer geografischen Region. Alles ist sehr nah miteinander verwandt und grenzt sich nicht sehr deutlich voneinander ab. Nur kleine Gruppierungen von z.B. armenischen Haplotypen sind zu sehen (vgl. Abb. 3.33). Der einzige echte Cluster scheint um EGp1 herum zu liegen, wo auch alle zu G2 und G3 korrespondierenden Sequenzen liegen (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Auffällig ist dort allerdings der Haplotyp EgA09, der zu G1 zählt. Hier scheint TCS eine Remutation einer für G1 relevanten Mutation für wahrscheinlicher erachtet zu haben, weil der Haplotyp ansonsten sehr nah verwandt zu den Haplotypen in demselben Ast ist. Weiterhin ist auffällig, dass einzelne Haplotypen kleine Diversitätszentren zu bilden scheinen, von denen viele andere Haplotypen abstammen. Diese sind EG01, EG04, EG06, EGp1 und vielleicht EgA01 (vgl. Abb. 3.33).

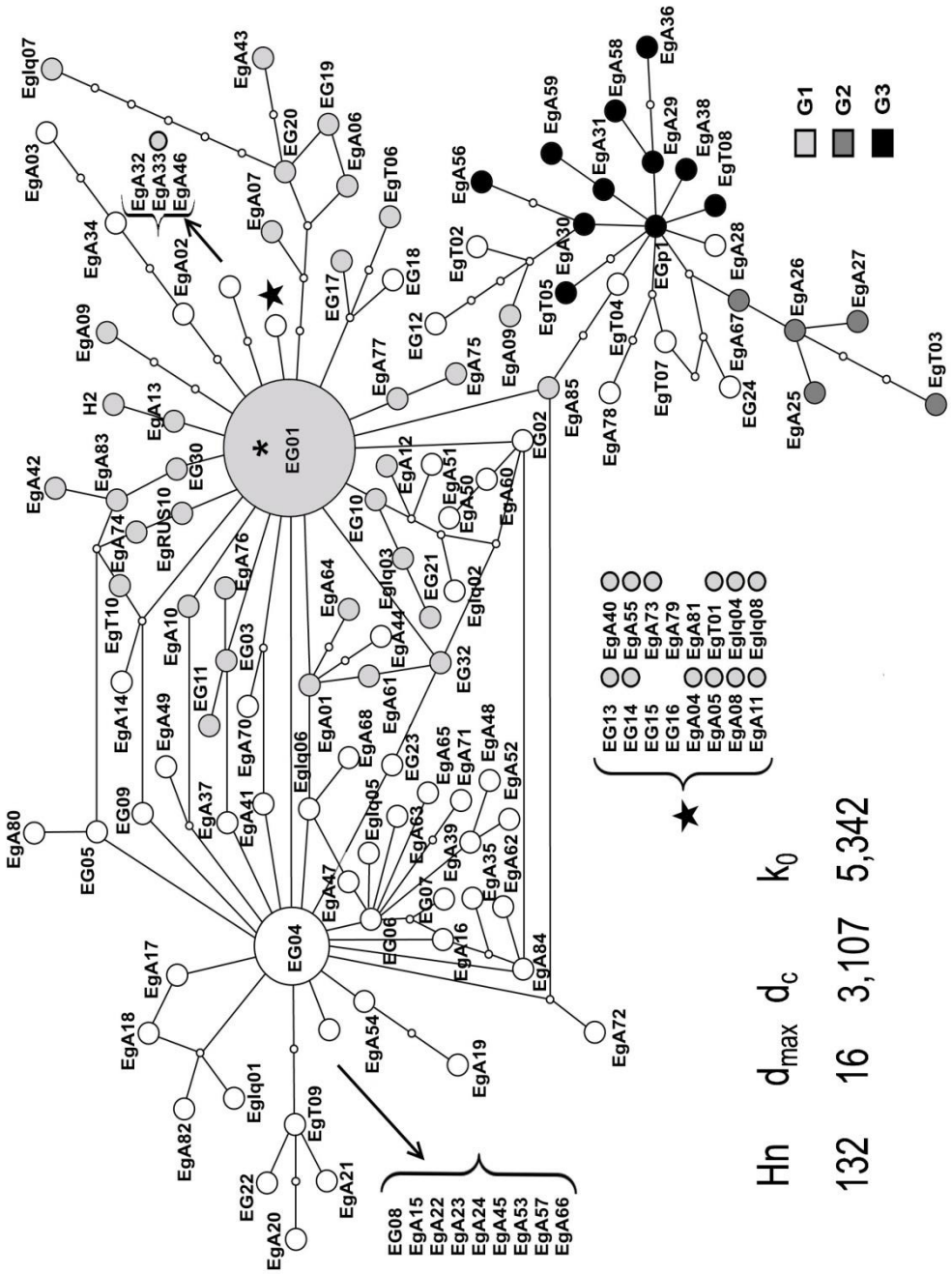


Abbildung 3.33:
Kombinationsnetzwerk aller bekannten Haplotypen aus dem Nahen Osten. Einige Haplotypen mit demselben topografischen Informationsgehalt wurden wegen der besseren Übersicht zusammengefasst. EG01 und EG04 sind nur aufgrund der besseren Übersicht größer dargestellt, dies entspricht keiner höheren Frequenz dieser Haplotypen. Ein * markiert den zentralen Haplotypen EG01. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}: Maximaler genetischer Abstand zwischen allen Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand aller Haplotypen vom zentralen Knoten des Netzwerks, k_0: mittlere Anzahl an Basenunterschieden aller Haplotypen).

3.4.1.2 Osteuropa

Für die Region Osteuropa wurden ausschließlich Haplotypen verwendet, die in dieser Arbeit gefunden wurden. Der Datensatz umfasst die Länder Bosnien, Bulgarien, Mazedonien, Rumänien, Serbien und Ungarn. Tabelle 3.40 fasst den Datensatz kurz zusammen.

Tabelle 3.40:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Osteuropa erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Bosnien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Bulgarien	diese Arbeit (Kap.3.2.6.1.4)	23	17
Mazedonien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Rumänien	diese Arbeit (Kap.3.2.2.1)	14	13
	diese Arbeit (Kap.3.2.6.1.4)	19	12
Serbien	diese Arbeit (Kap.3.2.6.1.4)	9	8
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	4	4
Ungarn	diese Arbeit (Kap.3.2.6.1.4)	1	1
	Summe	72	57
	doppelte Haplotypen		11
	unterschiedliche Haplotypen		46

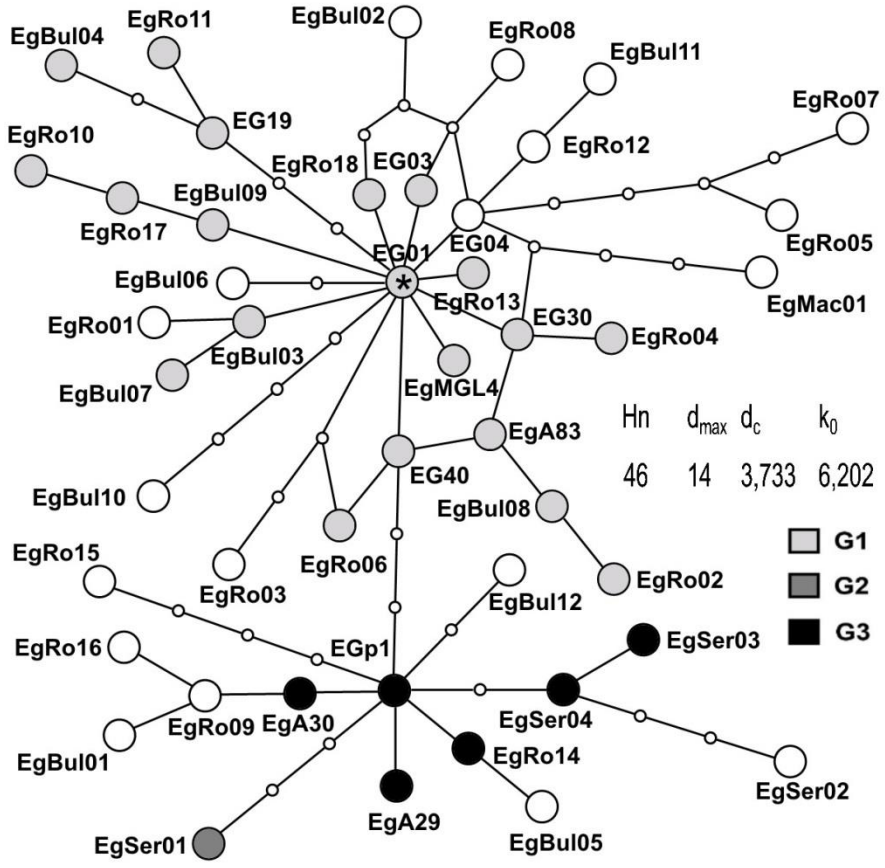


Abbildung 3.34:
Netzwerk aller in Osteuropa gefundenen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

Aufgrund der geringeren Anzahl an Haplotypen wirkt das Netzwerk weniger komplex als das aus dem Nahen Osten (s. Kap. 3.4.1.1). Der maximale genetische Abstand (d_{max}) ist um einen Wert von 2 niedriger, was dementsprechend für eine etwas

geringere genetische Diversität spricht. Allerdings sind die anderen Indices etwas höher, was darin begründet ist, dass es überdurchschnittlich viele Haplotypen in diesem Netzwerk gibt, die relativ weit voneinander entfernt sind, was auch deutlich in den vielen mitunter großen Lücken mit Knoten erkennbar ist, an denen keine Haplotypen sitzen. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.3.1. Anders als im Nahen Osten lassen sich deutlich weniger Haplotypen ausmachen, die einen großen mathematischen Grad (= Anzahl an Verbindungen) besitzen. Diese sind hier nur EG01 und EGp1. Alle anderen Haplotypen erscheinen mehr oder weniger sternförmig um diese beiden Haplotypen herum zu liegen. Sie bilden also eigene kleine Diversitätszentren aus.

3.4.1.3 Restliches Europa

In diesem Datensatz werden 33 Haplotypen aus Frankreich, Spanien, Deutschland, Großbritannien und Italien zusammengefasst, die in dieser Arbeit gefunden wurden. Tabelle 3.41 fasst die dazugehörigen Daten zusammen.

Das Netzwerk (Abb. 3.35) zeigt eine sehr ähnliche Grundstruktur, wie das osteuropäische Netzwerk (vgl. Abb. 3.34). EG01 und EGp1 bilden wiederum zwei Diversitätszentren und es sind ebenfalls ungewöhnlich viele Haplotypen dabei, die relativ weit voneinander entfernt liegen. Dank dieser Lücken im Netzwerk sind d_c und k_0 wieder recht hoch, wenn auch etwas niedriger als in Osteuropa. Auch d_{max} ist um einen Wert von 1 kleiner als in Osteuropa, was auch dafür spricht, dass die genetische Diversität im restlichen Europa etwas niedriger ist als in Osteuropa.

Tabelle 3.41:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus dem übrigen Europa erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Deutschland	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Frankreich	diese Arbeit (Kap. 3.2.2.2)	8	7
Großbritannien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.1.1)	7	5
Italien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.1.3)	31	19
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	3	3
Spanien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
	Summe	51	36
	doppelte Haplotypen		3
	unterschiedliche Haplotypen		33

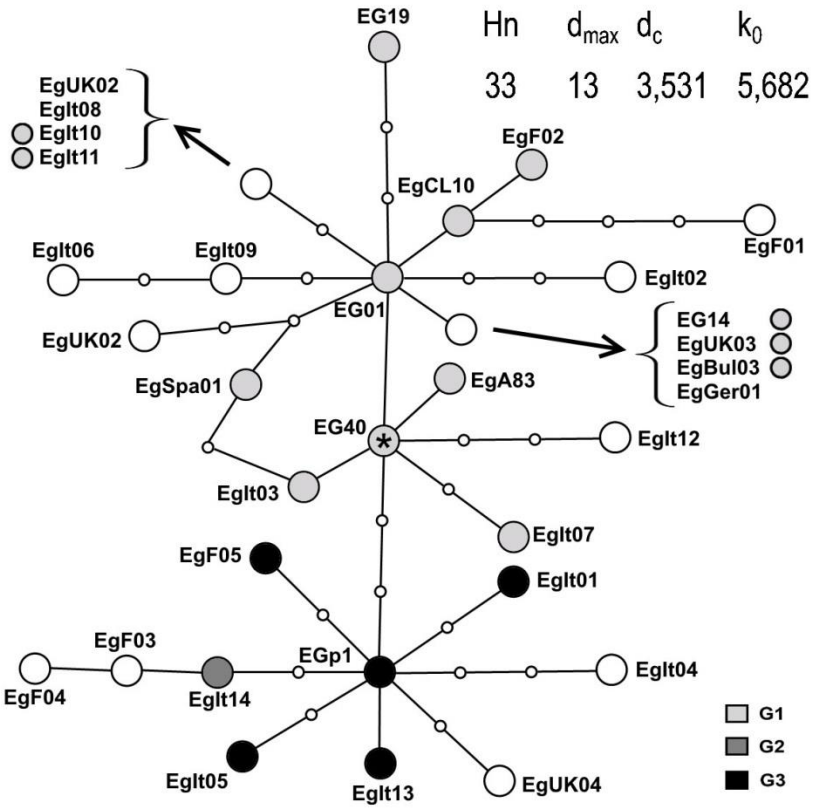


Abbildung 3.35:
Kombinationsnetzwerk der im restlichen Europa gefundenen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

3.4.1.4 Nordafrika

Zu der Region Nordafrika zählen 78 Haplotypen, die ausschließlich in dieser Arbeit in Proben aus Algerien, Marokko und Tunesien gefunden wurden. Tabelle 3.42 fasst die dazugehörigen Daten in Kürze zusammen. Das Netzwerk zeigt eine etwa gleichhohe Diversität, wie es in Europa der Fall war (s. Kap. 3.4.1.2 und 3.4.1.3), was auch darin erkennbar ist, dass der Wert von d_{max} in einem ähnlichem Bereich liegt. d_c und k_0 sind dagegen diesmal etwas niedriger, weil das Netzwerk nicht so viele Lücken aufweist, sondern es viel mehr Haplotypen gibt, die nahe miteinander verwandt sind (Abb. 3.36). Außerdem ist zu erkennen, dass EG40 und EgTun04 eigene kleine Diversitätszentren ausbilden, weil sie überdurchschnittlich viele Verbindungen zu anderen Haplotypen besitzen. Der Genotyp G2 wurde in Nordafrika nicht entdeckt.

Tabelle 3.42:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Nordafrika erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Algerien	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.4)	92	65
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Marokko	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	2	2
Tunesien	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.1.5)	29	17
	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
	Summe	125	86
	doppelte Haplotypen		8
	unterschiedliche Haplotypen		78

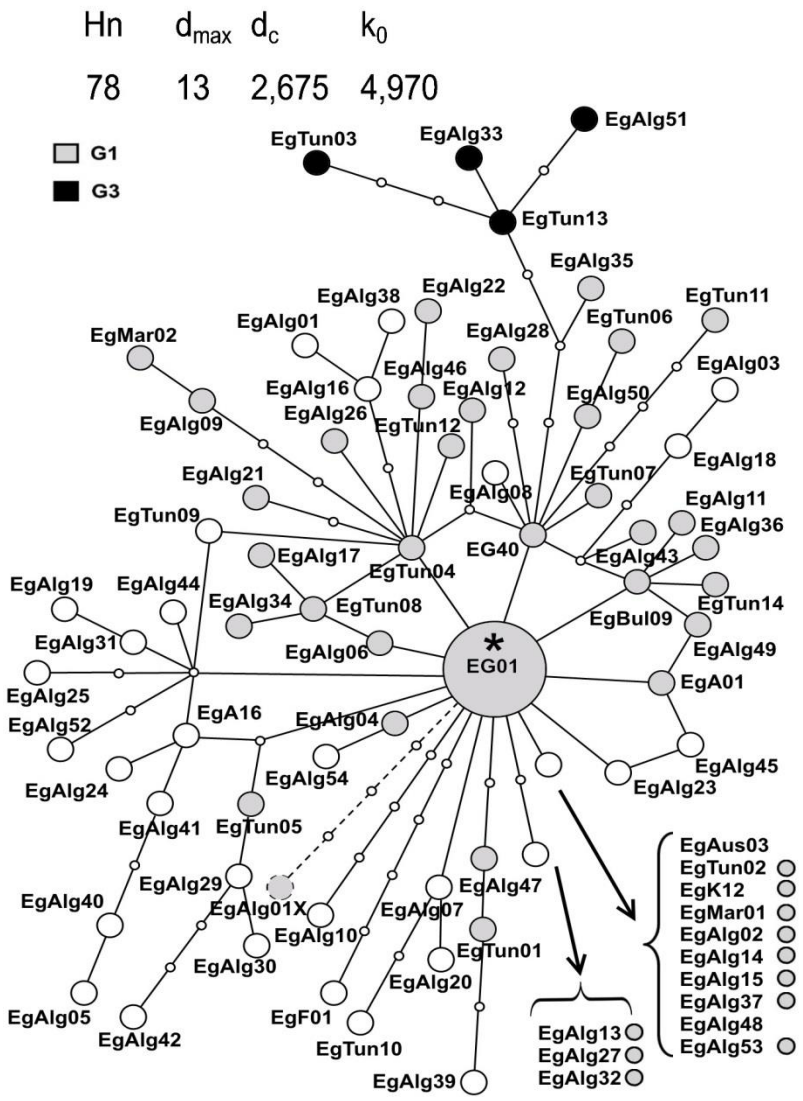


Abbildung 3.36:
Kombiniertes Netzwerk der nordafrikanischen Isolate. Ein * markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. Farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3. Die theoretische Position des durch eine Insertion von drei Basen gekennzeichneten Haplotypen EgAlg01X ist gestrichelt dargestellt (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

3.4.1.5 Ostafrika

Das Gebiet Ostafrika fasst 118 cox1-Haplotypen zusammen, die im Zuge dieser Arbeit in Proben aus Kenia, Äthiopien und Eritrea gefunden wurden (Tab. 3.43). Das Netzwerk (Abb. 3.36) ist weitgehend sternförmig, was sich auch deutlich in den im Vergleich zu Europa viel geringeren Werten der frequenzunabhängigen Indices zeigt. Einige Haplotypen bilden aufgrund ihres hohen Grades an direkten Verbindungen zu anderen Haplotypen eigene Diversitätszentren aus. Diese sind: EG40, EgA01, EgK42, EgK78 und EgMGL7. Bis auf kleinere Gruppierungen einzelner Haplotypen sind keine echten geografischen Clusterungen zu erkennen. Wiederum wurde nur die Genotypen G1 und G3 gefunden. G2 wurde also auf dem gesamten afrikanischen Kontinent nicht entdeckt.

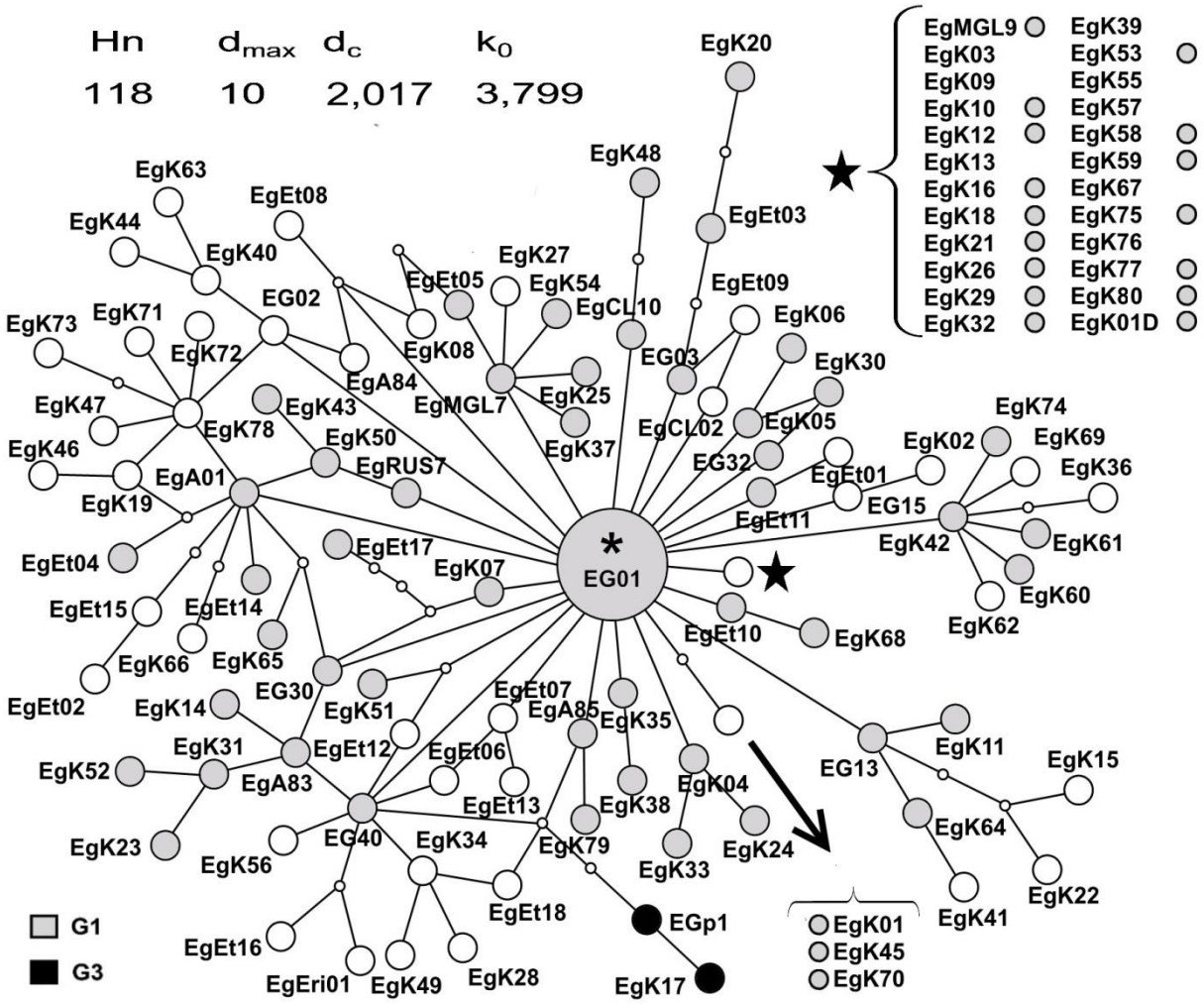


Abbildung 3.37:
Netzwerk der ostafrikanischen Haplotypen. * markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

Tabelle 3.43:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Ostafrika erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Äthiopien	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.2)	47	26
Eritrea	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Kenia	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.1.4)	416	98
Sudan	diese Arbeit (Kap. 3.2.3.3)	4	4
	Summe	468	129
	doppelte Haplotypen		11
	unterschiedliche Haplotypen		118

3.4.1.6 Asien

Den zusammengefassten Datensatz für Asien bilden Haplotypen, die von Yanagida et al., (2012) in China, von Ito et al., (2014) in der Mongolei und in dieser Arbeit in China nachgewiesen wurden. Außerdem ließen sich in den Datenbanken noch weitere Haplotypensätze entdecken. Darunter sind die drei Haplotypen aus Nepal EGp1, EGp2 und (G1) (Joshi & Yamasaki, unpubl.) und Haplotypen (H2 - H10) die von Wang et al., (unpubl.) aus China hinterlegt wurden. Außerdem lassen sich zwei Datensätze an Haplotypen finden, die aus der Mongolei stammen, und die von Narankhajid et al., (unpubl.) in der Datenbank hinterlegt wurden (MN01 - MN09, H01 - H08, H10, H11). Zu diesen Haplotypen muss aber gesagt werden, dass einige von ihnen, besonders im ersten Drittel des Genfragments, viele Basenwechsel aufzeigen, die sehr nahe beieinander liegen (vgl. Anhang: Tab 8.16 Nr. 74 - 92). Da eine solche Häufung von sehr nahe nebeneinander liegender Basenwechsel in dieser Arbeit ansonsten nie beobachtet wurde, wurden diese beiden Datensätze nicht als zuverlässig angesehen und für die Analyse nicht verwendet. Ein Blick auf das Haplotypennetzwerk bestätigt die Ungewöhnlichkeit dieser beiden Datensätze (Abb. 3.38). Nicht nur, dass die meisten von ihnen einen sehr ungewöhnlich gestalteten Cluster bilden, sie würden auch viel weiter vom Zentrum entfernt liegen, als alle anderen Haplotypen. Das ist umso mehr außergewöhnlich, wenn man bedenkt, dass einige dieser Haplotypen zum Genotypen G1 zählen, und bisher in allen anderen Netzwerken beobachtet wurde, dass sich alle zu G1 identischen Haplotypen um EG01 herum scharen (s. Abb. 3.38).

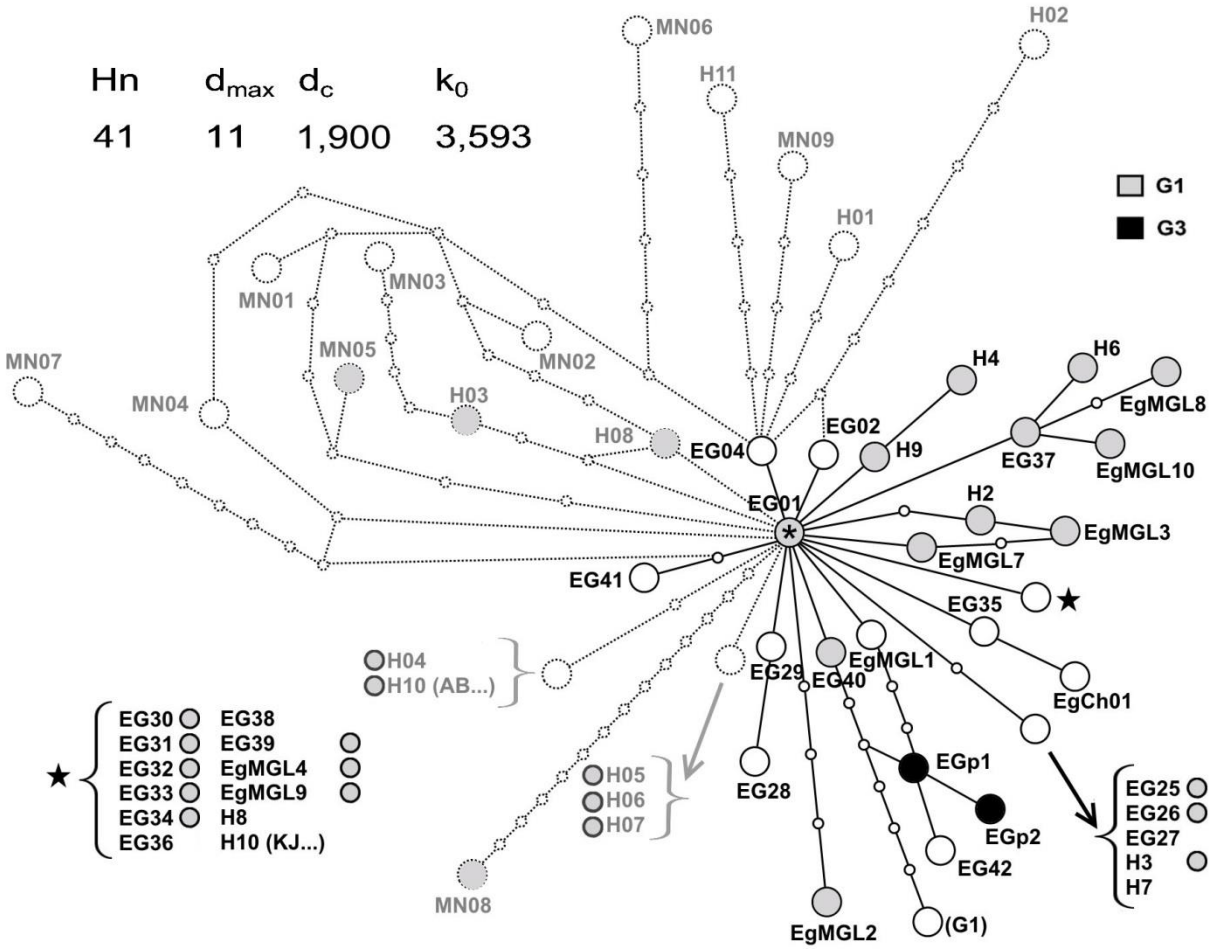


Abbildung 3.38:
Netzwerk aller bekannten asiatischen Haplotypen. Gepunktet ausgegraut dargestellt sind Haplotypen, die in den Datenbanken zu finden sind, aber für die Berechnung der Indices nicht betrachtet wurden. Ein * markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

Das schließlich resultierende Netzwerk der restlichen 41 Haplotypen, dessen Datengrundlage in Tabelle 3.44 zusammengefasst ist, zeigt eine weitgehend sternförmige Struktur mit einigen Haplotypen, die dennoch recht weit voneinander entfernt liegen (Abb. 3.38). d_{max} ist mit 11 daher relativ hoch. Da es aber allgemein doch sehr viele Haplotypen gibt, die recht nah am Zentrum liegen, sind d_c und k_0 eher im Mittelfeld angesiedelt.

Auffallend ist, dass alle drei aus Nepal bekannten Haplotypen in einem zusammengehörigen Cluster liegen. Andere geografische Cluster sind nicht auszumachen. Außerdem repräsentieren zwei dieser Haplotypen als einzige den Genotyp G3. G2 wurde auch in Asien wiederum nicht nachgewiesen.

Tabelle 3.44:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Asien erstellt wurde. Ausgegraut sind Daten, die auch im Netzwerk (Abb. 3.38) grau dargestellt sind (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen, kA: keine Angabe).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
China	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.3)	4	2
	Yanagida et al., (2012)	29	20
	Wang et al., (unpubl.)	kA	10
Mongolei	Ito et al., (2014)	13	10
	Narankhajid et al, (unpubl.)	kA	9
	Narankhajid et al, (unpubl.)	kA	11
Nepal	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	kA	2
	Joshi & Yamasaki, (unpubl.)	kA	1
	Summe	≥ 79	65
	Summe	≥ 59	45
	doppelte Haplotypen		4
	unterschiedliche Haplotypen		41

3.4.1.7 Russland

Diesen kleinen Datensatz bilden einerseits Haplotypen, die in dieser Arbeit in Russland und Kasachstan nachgewiesen wurden, als auch Haplotypen, die von Konyaev et al., (2013) aus dem Altai-Gebirge in Russland publiziert wurden (Tab. 3.45).

Das Netzwerk (Abb. 3.39) ist sternförmig aber weist trotz der geringen Anzahl an Haplotypen eine recht hohe genetische Diversität in den Indices auf. Dieser Umstand ist aber bei diesem Netzwerk einzig und allein an der stark peripheren Lage von EgRUS8 begründet.

Tabelle 3.45:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk für Russland erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Kasachstan	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	1	1
Russland	diese Arbeit (Kap. 3.2.6.2)	2	2
	Konyaev et al., (2013)	14	12
	Summe	17	15
	doppelte Haplotypen		3
	unterschiedliche Haplotypen		12

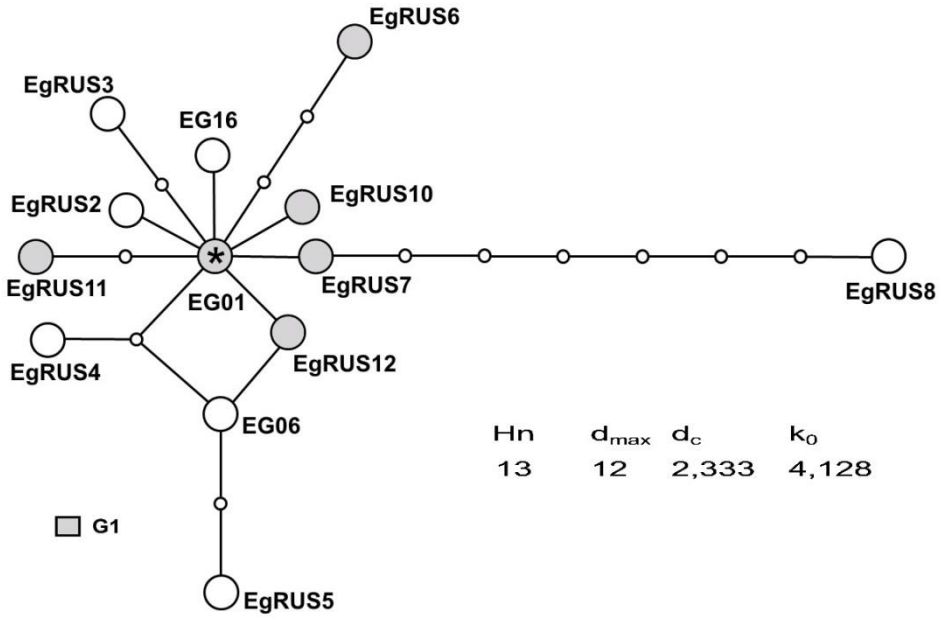


Abbildung 3.39:
Netzwerk der russischen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Eingefärbt ist der Genotyp G1 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

3.4.1.8 Australien

Da es keine weiteren Haplotypen für Australien gibt, als die, die in dieser Arbeit bereits im australischen Datensatz beschrieben wurden, soll Kapitel 3.2.4 als Referenz für diesen Teil dienen.

3.4.1.9 Südamerika

In diesem Datensatz finden 29 Haplotypen ihren Platz, die in Peru (Yanagida et al., 2012), Chile (s. Kap. 3.2.5.1) und Brasilien (s. Kap. 3.2.5.2) nachgewiesen wurden (Tab. 3.46). Das aus ihnen berechnete Netzwerk ist in Abbildung 3.40 zu sehen. Seine Struktur ist sternförmig mit nur einem Ast, der ein wenig weiter herausreicht. Dementsprechend sind alle Diversitätsindices nicht hoch ausgeprägt. Eine geografische Clusterung ist wiederum nicht erkenntlich. Es wurden alle Genotypen (G1 - G3) gefunden.

Tabelle 3.46:
Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk für Russland erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen).

Land	Publikation/Arbeit	n	Hn
Brasilien	diese Arbeit (Kap. 3.2.5.2)	3	2
Chile	diese Arbeit (Kap. 3.2.5.1)	69	26
Peru	Yanagida et al., (2012)	30	3
	Summe	102	31
	doppelte Haplotypen		2
	unterschiedliche Haplotypen		29

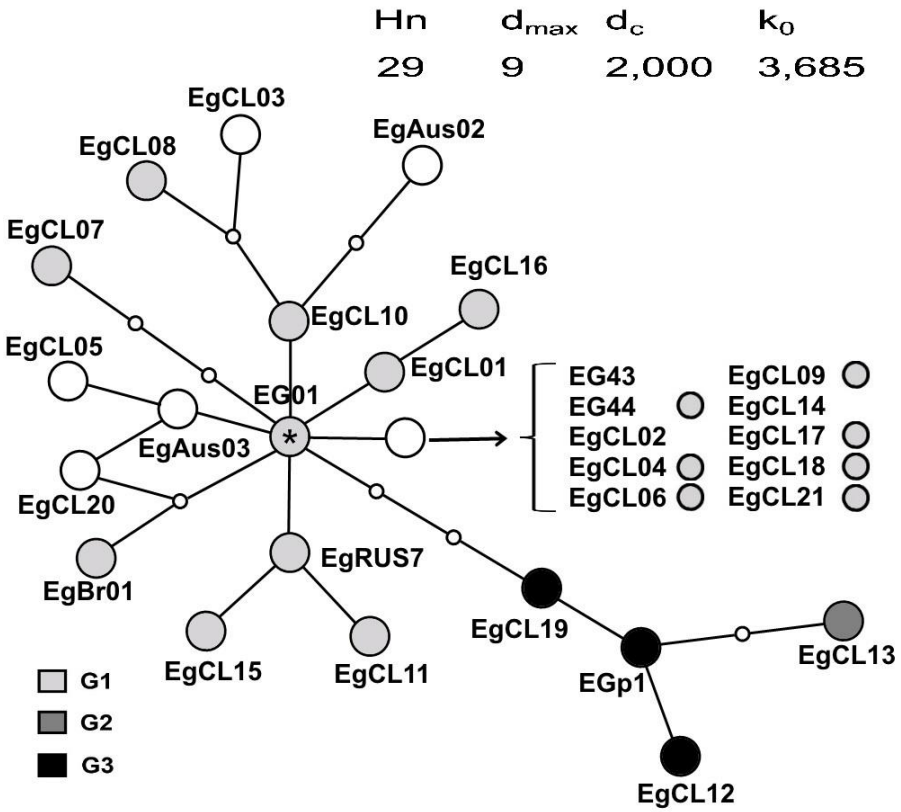


Abbildung 3.40:
Kombinationsnetzwerk der aus Südamerika bekannten Haplotypen. Den zentralen Haplotypen EG01 markiert ein *. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

3.4.1.10 Zusammenfassende Analyse der Kombinationsnetzwerke

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der vorangegangenen Netzwerke noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 3.47:
Zusammenfassung der Indices der Kombinationsnetzwerke (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}: maximale genetische Distanz, d_c: mittlere Distanz vom Mittelpunkt des Netzwerks, k_0: mittlere Anzahl an Basenunterschieden).

Region	Hn	d_{max}	d_c	k_0
Naher Osten	132	16	3,107	5,342
Osteuropa	46	14	3,733	6,202
Europa	33	13	3,531	5,682
Nordafrika	78	13	2,675	4,970
Ostafrika	118	10	2,017	3,799
Asien	41	11	1,900	3,593
Russland	13	12	2,333	4,128
Australien	12	10	3,091	4,758
Südamerika	29	9	2,000	3,685

Wenn man von Schwankungen von d_c und k_0 absieht, die aufgrund der geringen Probenzahl und dem daraus resultierenden vermehrten Fehlen nah verwandter Haplotypen, wie das z.B. in den Netzwerken aus Europa (s. Abb. 3.34 und 3.35) zu sehen ist, entstehen, sieht man, dass die genetische Diversität mit erhöhtem Abstand vom Nahen Osten im Mittel immer weiter abnimmt. Dieser Umstand wurde auch bereits in Kapitel 3.3.1 offenbar. Besonders gut ist das bei d_{max} zu erkennen. Dies wird deutlich, wenn die Indices direkt den Ländern/Regionen zugeordnet werden

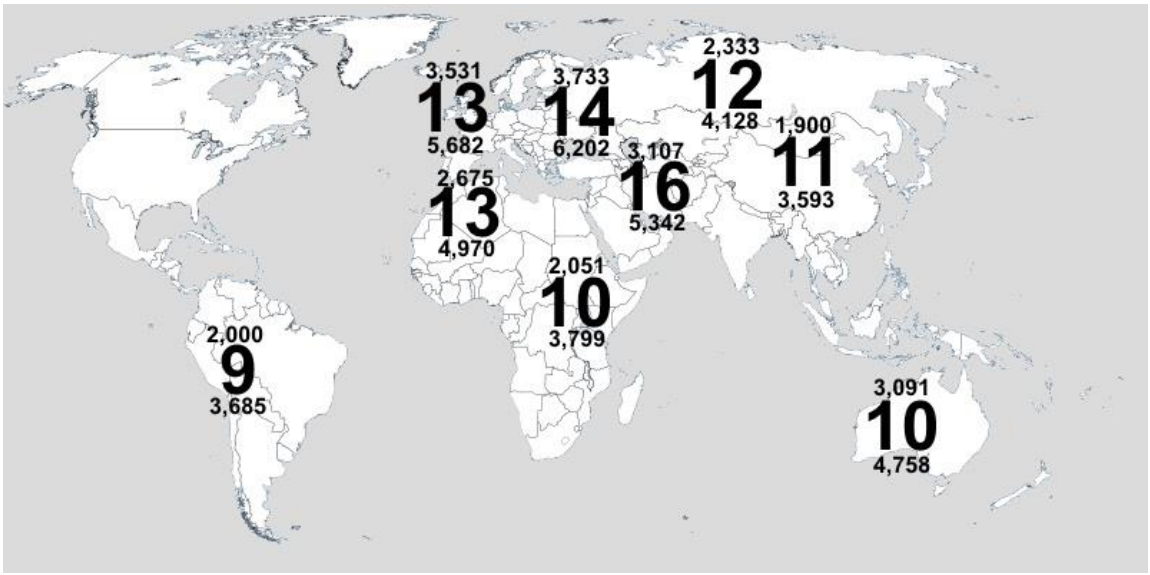


Abbildung 3.41
Geografische Zusammenfassung der Ergebnisse der Kombinationsnetzwerke. Bedeutung der Zahlen: Mitte: d_{max}, Oben: d_c, Unten: k_0 (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).

(Abb. 3.41). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit der von Yanagida et al., (2012) aufgestellten Hypothese, dass die Ursprungsregion von *E. granulosus* sensu stricto der Nahe Osten ist.

3.4.2 Zusammenfassende Analysen aller bekannten Haplotypen

3.4.2.1 Allgemeine Analyse

Zum Abschluss der Diversitätsuntersuchungen aller untersuchten Datensätze wurde nun noch ein Gesamtnetzwerk mit allen bekannten Haplotypen erstellt. Nicht zu dieser Analyse hinzugezogen wurden die beiden Haplotypen EgK01D und EgAlg01X, da sie die Analyse durch ihre Deletion einer Base bzw. Insertion dreier Basen beeinträchtigt hätten, und die von Narankhajid et al. (unpubl.) in der Datenbank hinterlegten 19 Haplotypen, deren Zuverlässigkeit fraglich ist (s. Kap. 3.4.1.6). Damit umfasst das resultierende Netzwerk 438 unterschiedliche Varianten des in dieser Arbeit untersuchten cox1-Genfragments von 1609 bp Länge.

Dieses Netzwerk ist strukturell so kompliziert, dass es nicht komplett in einer zweidimensionalen Grafik dargestellt werden kann und deshalb hier in sechs Teile aufgespalten wurde (Abb. 3.42 - 3.46). Zudem wurden die sehr zahlreichen Verbindungen zu EG01 und EG04 durch Symbole abkürzend dargestellt und Verbindungsstellen zwischen den einzelnen Teil-Grafiken wurden mit Zahlen kenntlich gemacht.

Die Indices d_c und k_0 wurden nicht berechnet, weil diese nur Sinn ergeben, wenn man zwei verschiedene Populationen miteinander vergleicht. $d_{max} = 18$ dagegen zeigt hier an, wie hoch die bisher gefundene maximale genetische Variabilität der Spezies *E. granulosus* sensu stricto auf diesem Genabschnitt ist. Dies ist der Fall zwischen den Haplotypen EgRUS8 (Konyaev et al., 2013) und EgT03 (diese Arbeit) und entspricht damit maximal nur 1,12 % des untersuchten Genstücks. Insgesamt enthält der Datensatz 323 variable Stellen, von denen an insgesamt 14 Stellen mehr als nur eine Mutationsvariante auftrat. Zwei Varianten finden sich an den Positionen 86, 237, 368, 460, 505, 717, 747, 792, 794, 939, 1341, 1388 und 1530, während an Position 948 sogar die maximale Anzahl von drei unterschiedlichen Basenaustauschen auftraten. Von diesen insgesamt 338 voneinander unterschiedlichen Punktmutationen sind nur 52 (15,38 %) Transversionen, also ein Austausch zwischen Pyrimidinbase und Purinbase, während die restlichen Transitionen darstellen.

Allerdings zeigt sich nach einer Analyse mit MEGA 6 (Tamura et al., 2013), dass die beobachteten Punktmutationen nach der Translation zu Änderungen in immerhin 139 von 536 Aminosäurestellen (25,93 %) des cox1-Gens führen.

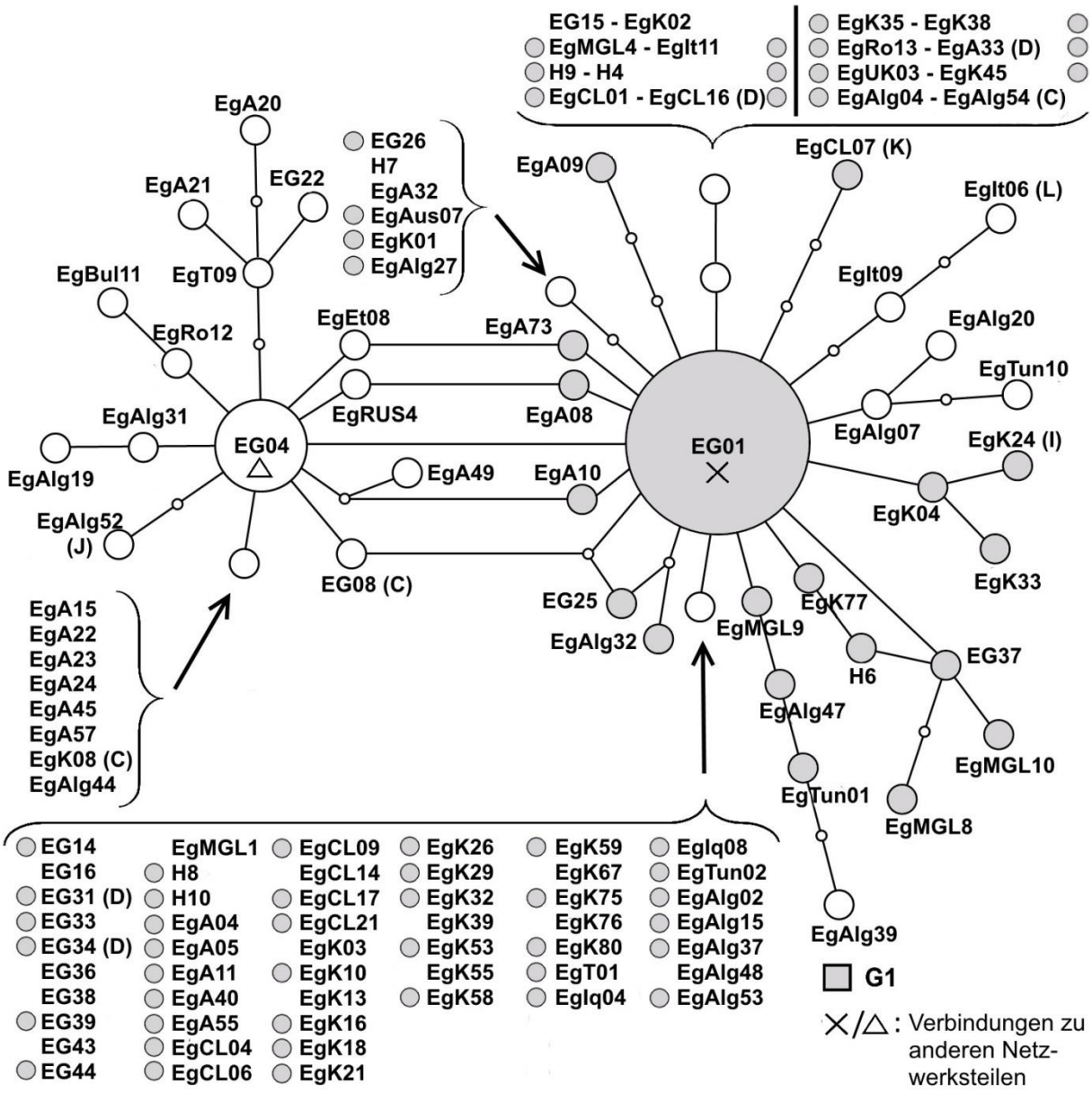


Abbildung 3.42:
Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 1 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden.

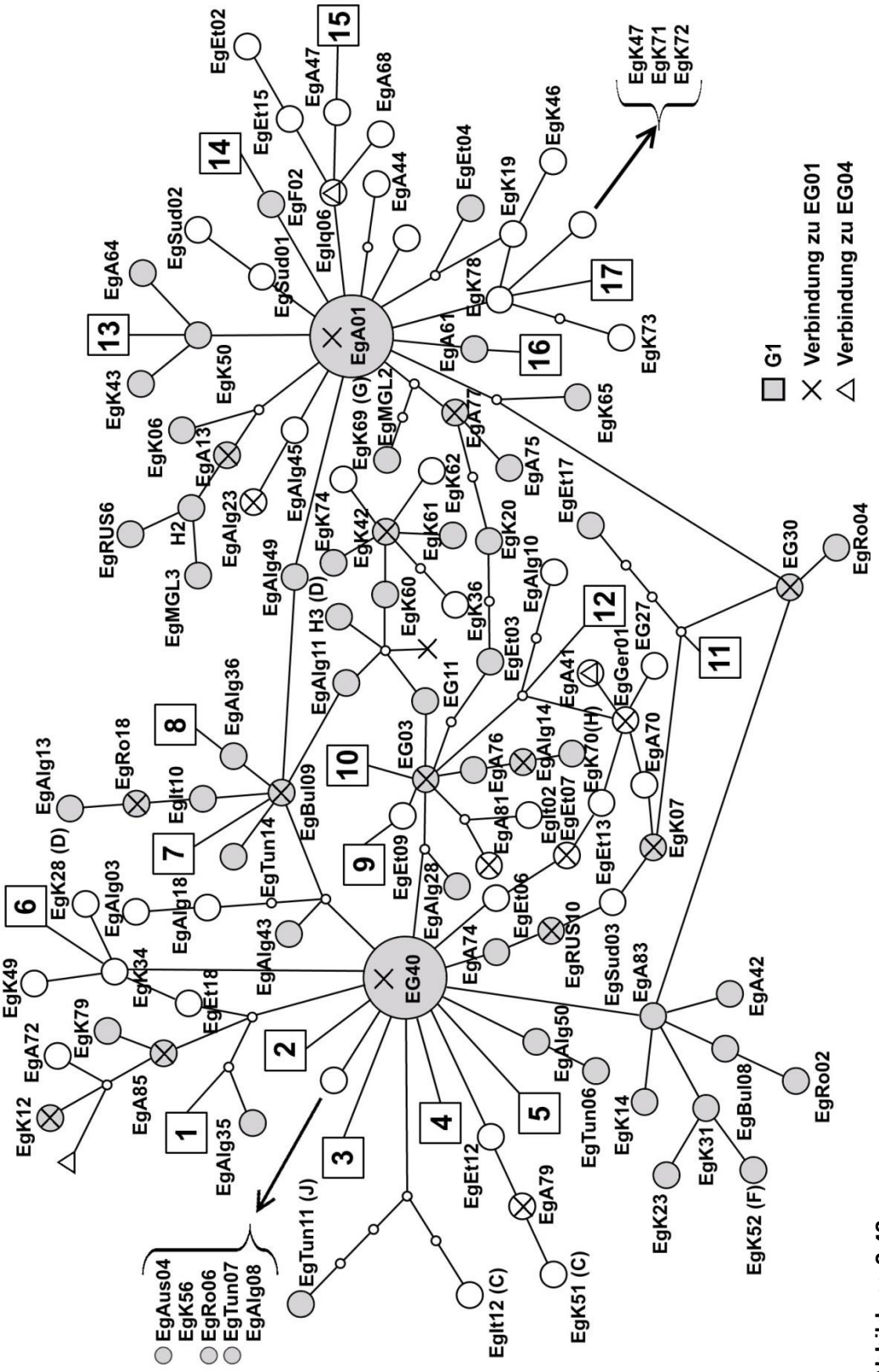


Abbildung 3.43:
Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 2 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungsstellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen

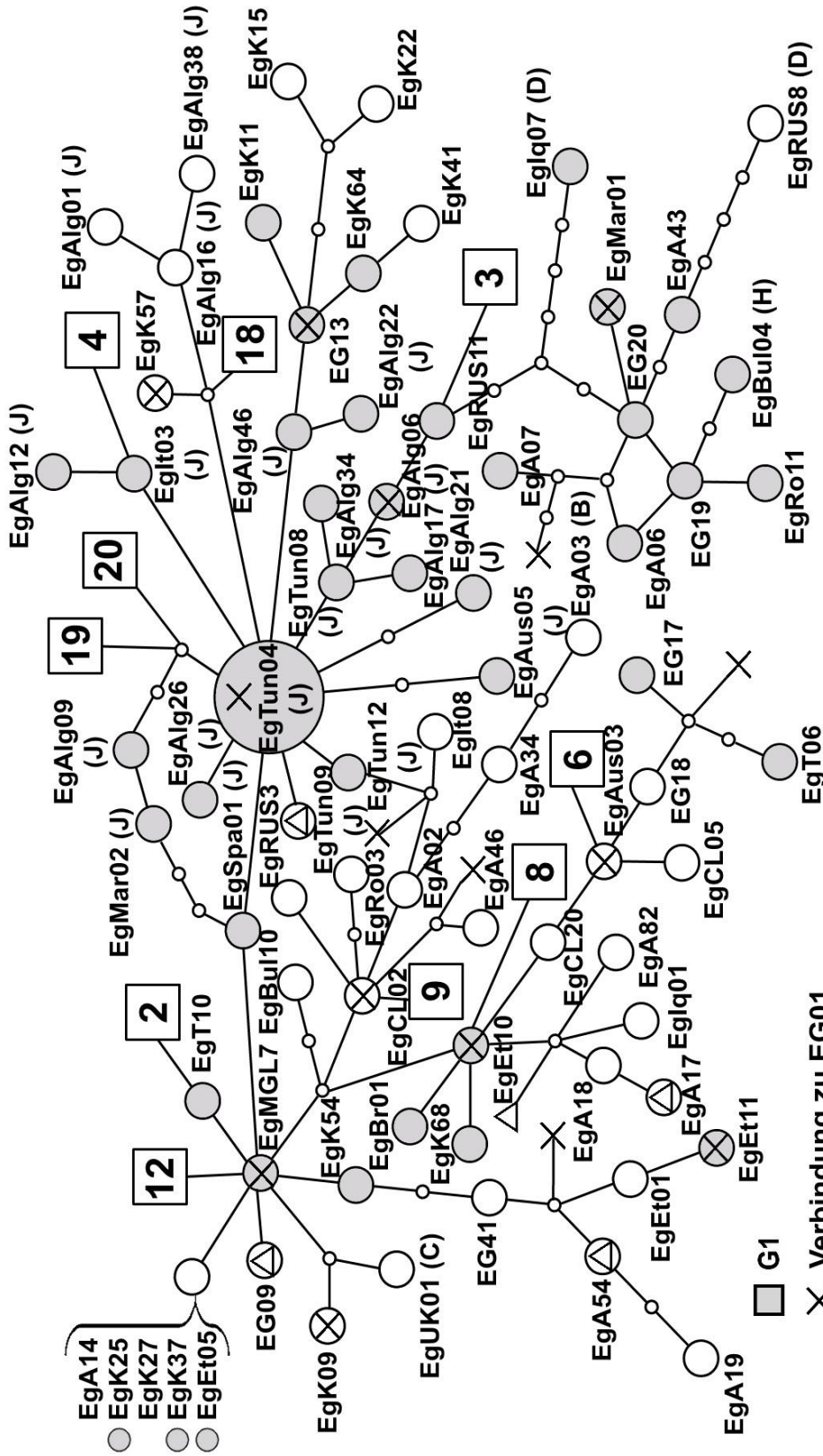


Abbildung 3.44:
Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 3 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungsstellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen

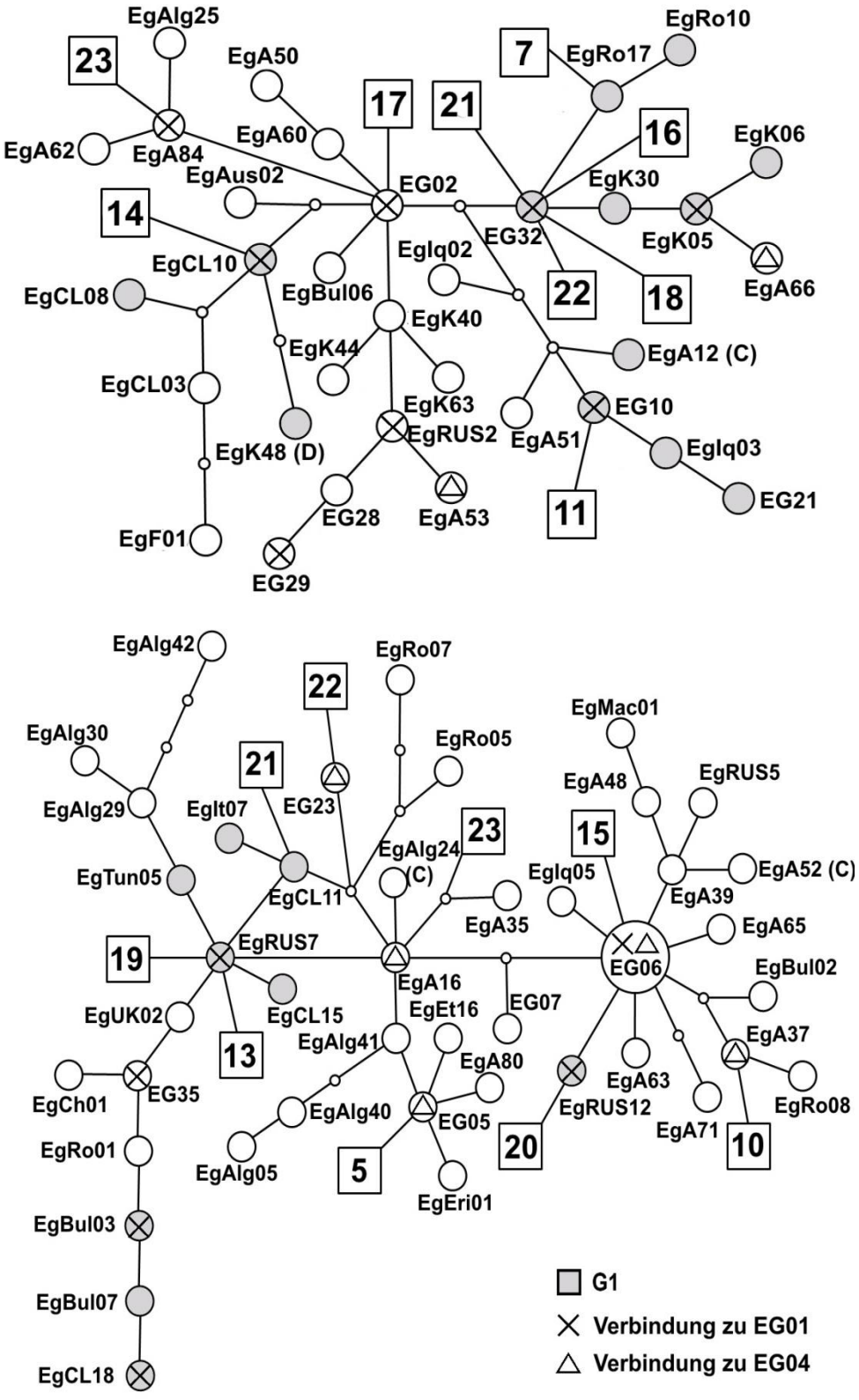


Abbildung 3.45:
Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 4 (oben) und 5 (unten) von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungsstellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen abgekürzt.

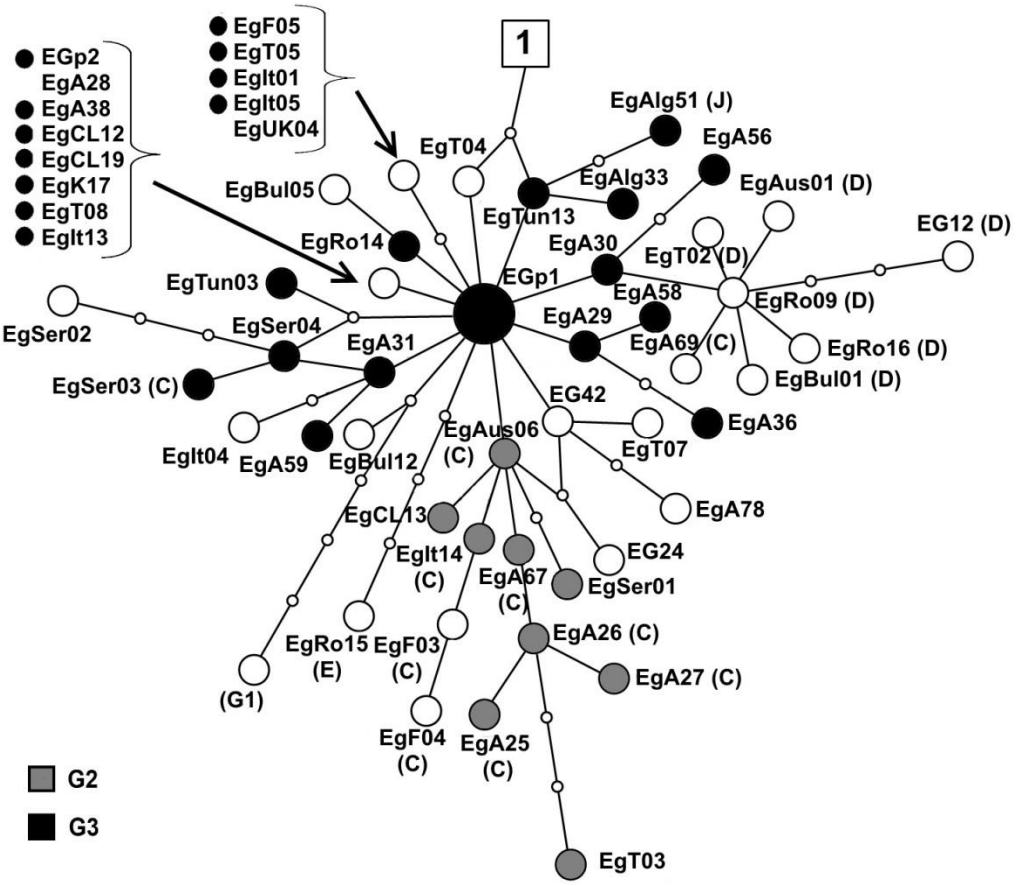


Abbildung 3.46:
Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 6 von 6). Eingefärbt sind Haplotypen, die zu den Genotypen G2 und G3 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Eine Verbindungsstelle zu Teil 2 des Netzwerks wurde mit einer Zahl gekennzeichnet.

Das Netzwerk zeigt eine sehr komplexe Struktur mit zahlreichen Verbindungen zu EG01 und EG04. In dem in Abbildung 3.46 dargestellten Cluster befinden sich alle Haplotypen, die zu den Genotypen G2 und G3 konform sind. In den meisten Teilen des Netzwerks überwiegen Haplotypen mit diskreter geografischer Herkunft, also Varianten, die bisher nur in einer Region gefunden wurden. Allerdings gibt es auch keine größeren Abschnitte des Netzwerks, die exklusiv mit Haplotypen aus bestimmten Regionen besetzt sind (siehe auch: Kap. 3.4.2.2). Dagegen lassen sich klare Gruppierungen von Haplotypen finden, die dieselbe Transmembrandomänen-Architektur aufweisen. In Abbildung 3.44 beispielsweise bildet EgTun04 das Zentrum eines Clusters mit TMD-A J, von denen die meisten Haplotypen aus Nordafrika (Algerien, Tunesien, Marokko) stammen.

Auffällig ist, dass fast alle Haplotypen, die einen besonders hohen Grad (= Anzahl an direkten Verbindungen) aufweisen, geografisch weit verbreitet sind (Tab. 3.48). Der

weltweit verbreitete Haplotyp EG01 steht im absoluten Zentrum des Netzwerkes mit 129 direkten Verbindungen zu anderen Haplotypen oder Netzwerkknoten. Der Grad dieses zentralen Knotens des Netzwerks ist etwa vier Mal höher als der von EG04, der mit 32 die zweithöchste Anzahl an Verbindungen aufweist, und der - mit Ausnahme des afrikanischen Kontinents - ebenfalls sehr weit verbreitet ist (vgl. Tab. 3.48). Während die meisten „hochgradigen“ Haplotypen in unmittelbarer Nähe von EG01 stehen, ist der Haplotyp EGp1 mit vier Basenwechseln Abstand etwas entfernter positioniert. Er weist mit 24 Verbindungen den dritthöchsten Grad auf, steht zentral im bereits erwähnten Cluster von Abbildung 3.46 und ist ebenfalls nahezu weltweit verbreitet. Dagegen stellt EgTun04, dem mit 12 Verbindungen der siebthöchste Grad zukommt, das Zentrum eines überwiegend nordafrikanischen Regional-Clusters dar. Außerdem bildet er, wie bereits erwähnt, das Zentrum der TMD-A J-Gruppierung. Die Architekturvariante J, die in den meisten Fällen auf nur einen Basenaustausch an Position 550 (dies entspricht dem Haplotypen EgTun04) zurückgeht, wurde nur in Nordafrika vermehrt aufgefunden. In Europa und Australien wurde J dagegen nur in vereinzelten Proben gefunden. Das ist umso bemerkenswerter, da meist A die vorherrschende Variante ist, und alle anderen Varianten in allen hier untersuchten Regionen nur sehr sporadisch vorkommen.

Tabelle 3.48:
Rangliste der Haplotypen, die den höchsten Grad im Netzwerk aufweisen und deren Vorkommen.

Haplotyp	Grad	Vorkommen
EG01	129	weltweit
EG04	32	Iran, Jordanien, Mongolei, Armenien, Australien, Bulgarien, Irak, Rumänien, Serbien
EGp1	24	Nepal, Armenien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Kenia, Ungarn
EG40	20	China, Algerien, Italien, Kenia, Rumänien, Tunesien
EgA01	15	Algerien, Armenien, Äthiopien, Kenia
EgMGL7	13	Mongolei, Kenia
EgTun04	12	Algerien, Tunesien
EG06	10	Iran, Russland, Armenien, Türkei
EG03	9	Iran, Jordanien, Armenien, Äthiopien, Bulgarien, Kenia
EG02	8	China, Iran, Jordanien, Armenien, Kenia
EgBul09	8	Algerien, Bulgarien, Tunesien
EG32	8	China, Armenien, Kenia
EgRUS7	8	Russland, Chile, Kenia

3.4.2.2 Biogeografische Analyse des Gesamtnetzwerks

Die folgenden Abbildungen stellen noch einmal das Gesamtnetzwerk aus Kap. 3.4.2.1 dar, allerdings wurde nun der Fokus auf die Fund-Region(en) der einzelnen Haplotypen gelegt.

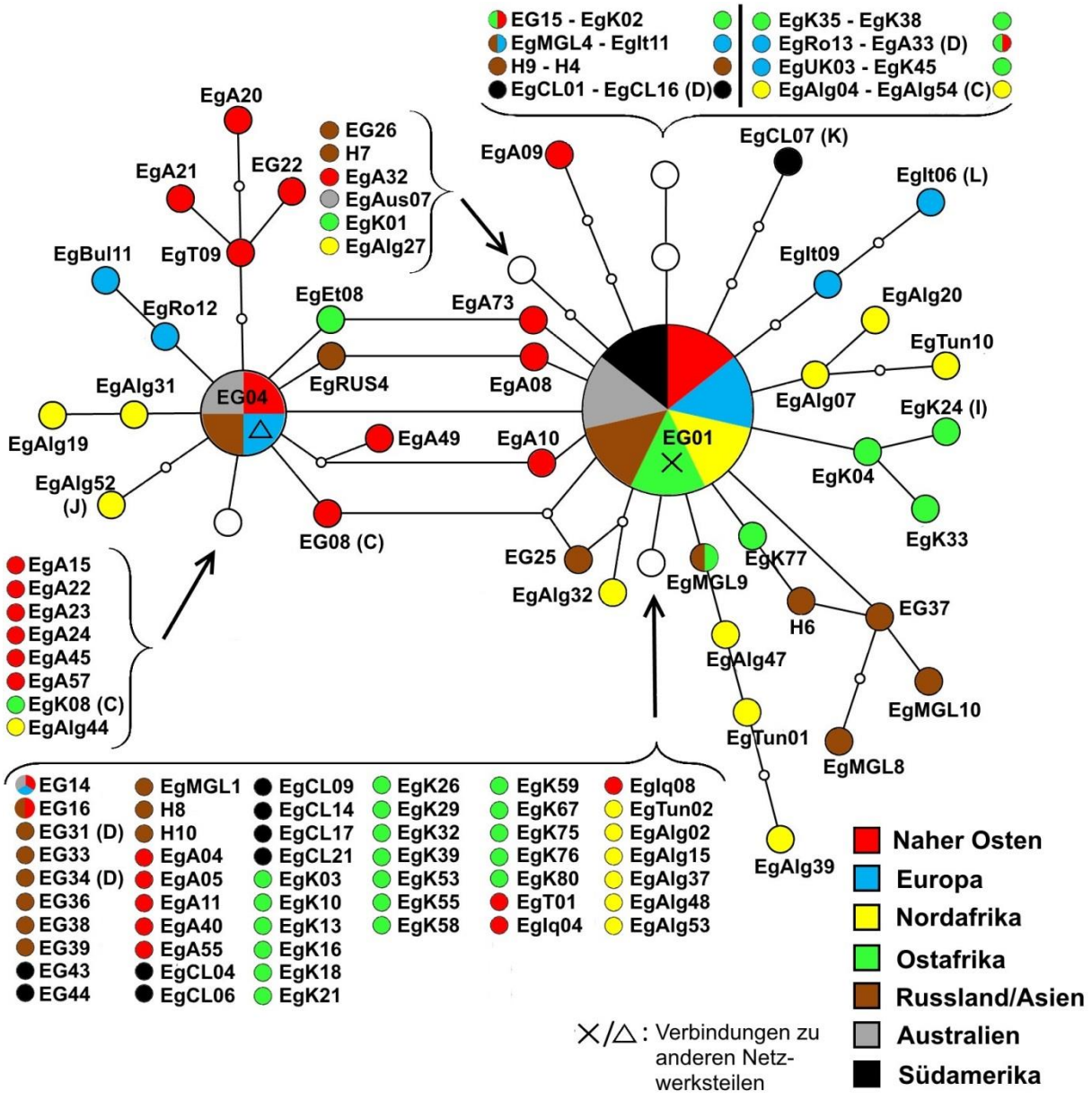


Abbildung 3.47:
Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 1 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht.

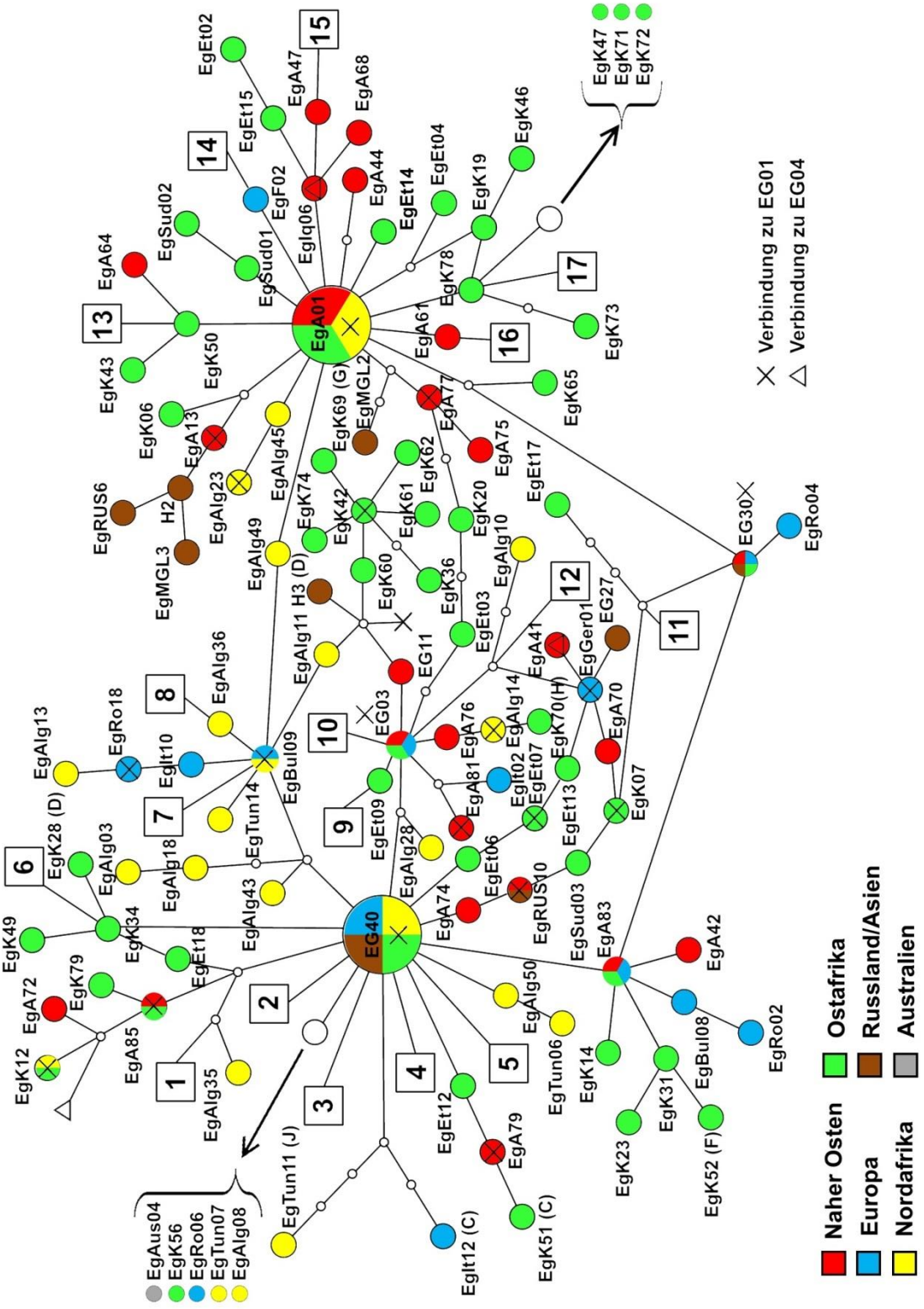


Abbildung 3.48:
Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 2 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht.

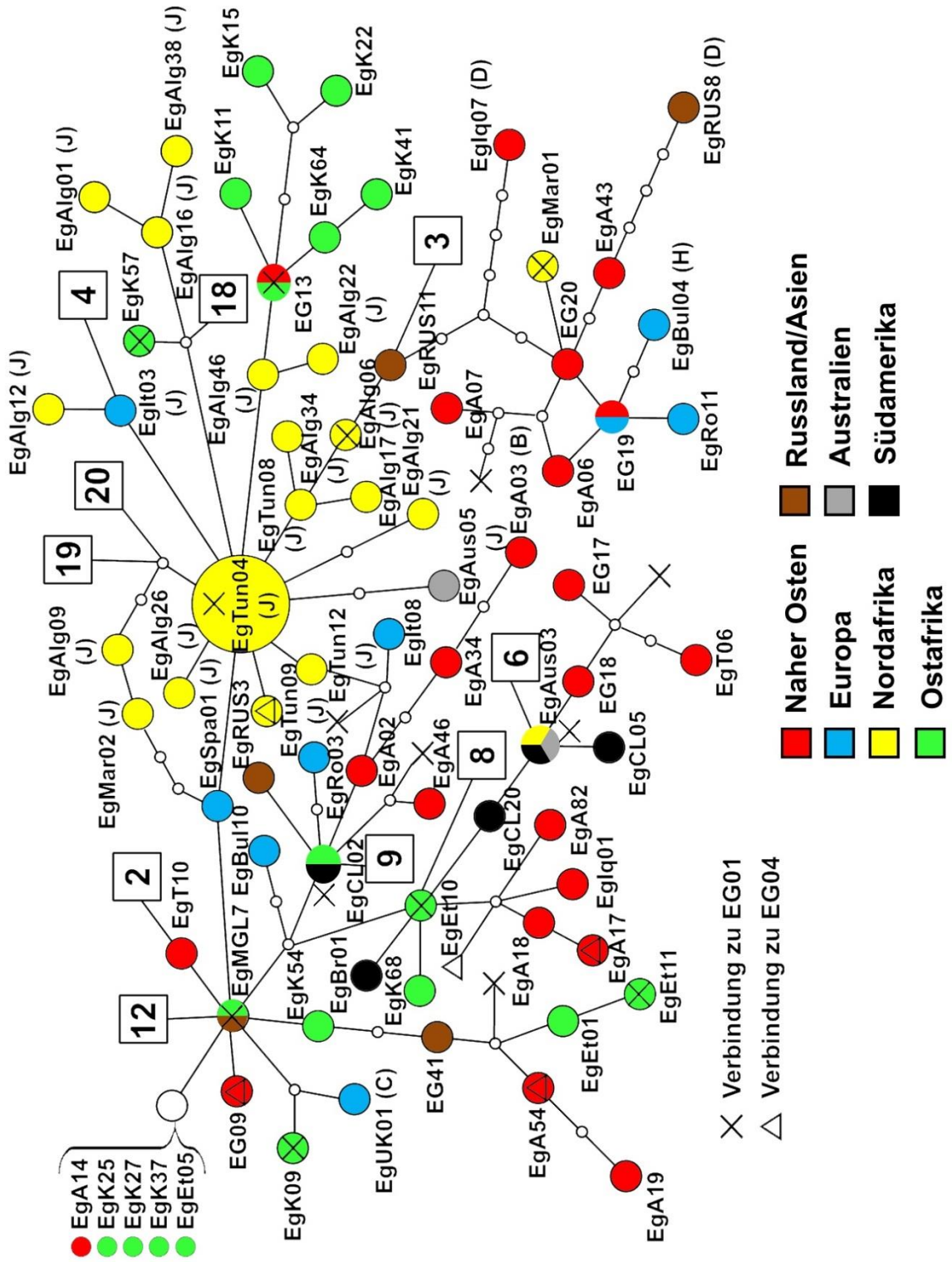


Abbildung 3.49:
Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 3 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht.

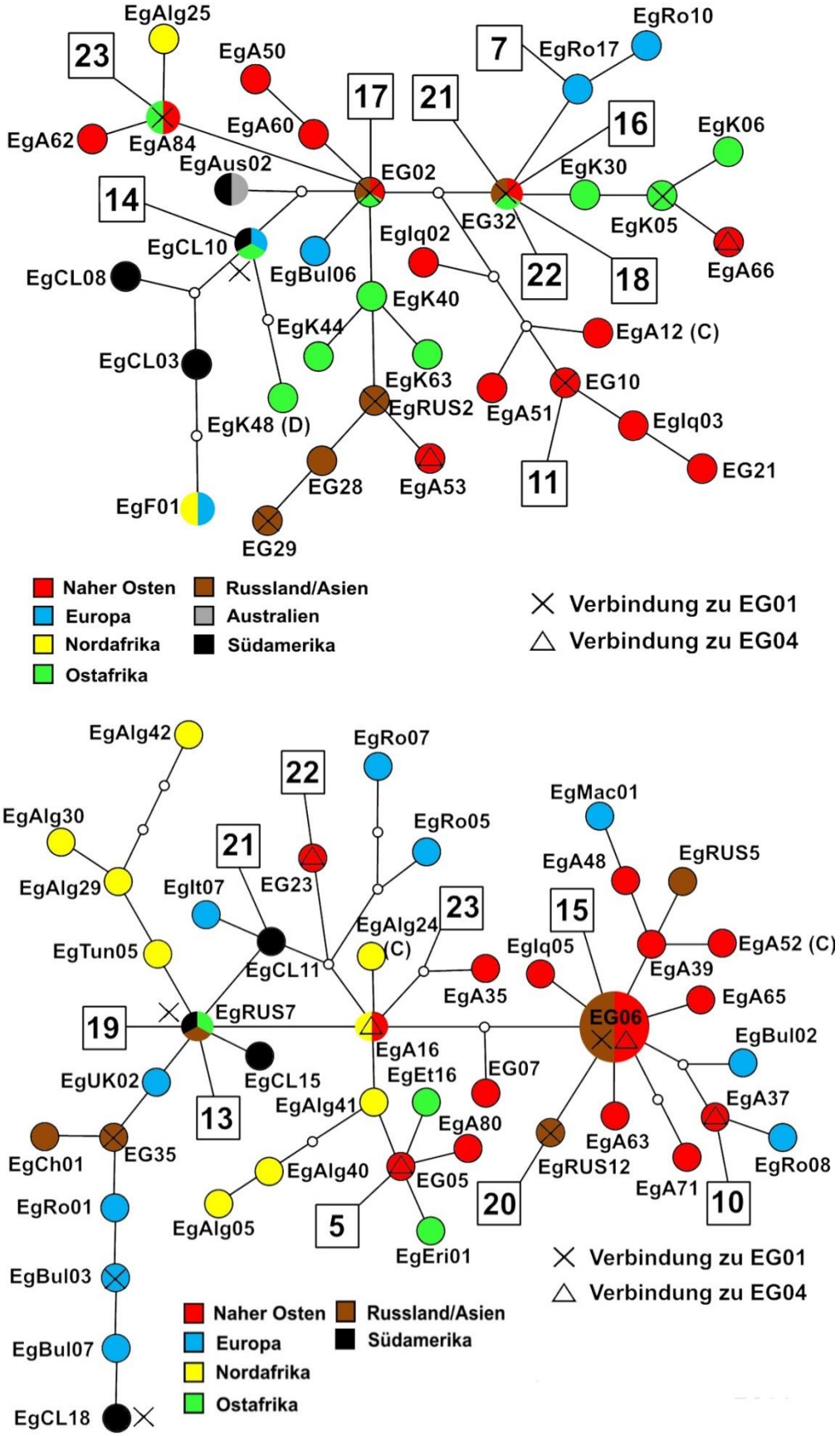


Abbildung 3.50:
Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (oben: Teil 4 von 6, unten: Teil 5 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht.

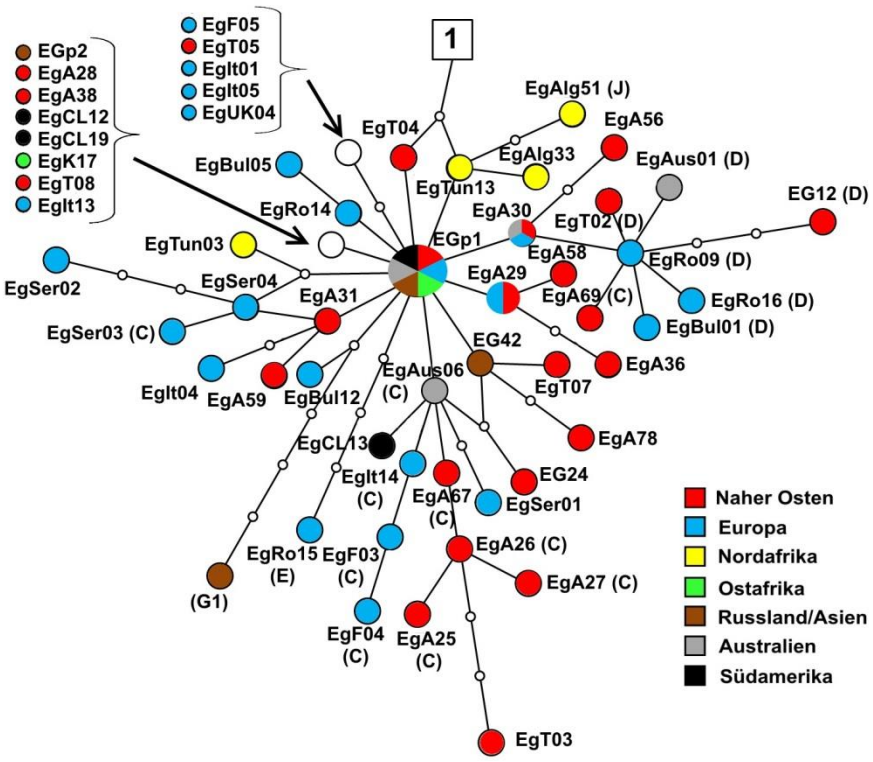


Abbildung 3.51:
Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 6 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht.

Wie in den Abbildungen erkennbar ist, existiert keine klare und definierte Clusterbildung von Haplotypen, die aus denselben Regionen stammen, wie es z.B. für *E. multilocularis* postuliert wurde (Nakao et al., 2009). Es lassen sich nur kleinere Gruppierungen von Haplotypen finden, die in derselben Region entdeckt wurden, die aber nicht weit entfernt von wiederum anderen Haplotypen liegen. Beispiele hierfür sind die sternförmige Gruppierung von ostafrikanischen Haplotypen um EgK42 (s. Abb. 3.48), die Gruppierungen von nordafrikanischen Haplotypen um EgTun04 (s. Abb. 3.49) und um EgAlg29 (s. Abb. 3.50, unten) und die Gruppierung von vier Haplotypen aus dem Nahen Osten um EgA26 (s. Abb. 3.51).

Außerdem wird offensichtlich, dass der überwiegende Teil der Diversitätsinformation von *E. granulosus* sensu stricto von Haplotypen stammt, die bisher nur regional nachgewiesen wurden. Dies wird in Abbildung 3.52 noch deutlicher erkennbar. Haplotypen, die in mehreren Regionen vorkommen, sind sehr deutlich in der Minderzahl.

Zudem ist im Netzwerk erkennbar, dass die jeweils zentral gelegenen Haplotypen weitgehend die Regionen widerspiegeln, aus denen die Haplotypen stammen, die direkt um sie herum liegen, wenn man vom Bias absieht, dass einige Haplotypen in verschiedenen Regionen wahrscheinlich noch nicht gefunden worden sind. Dies ist

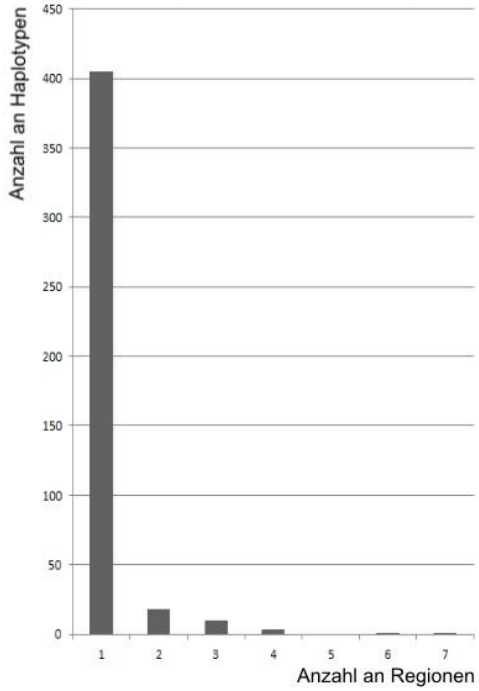


Abbildung 3.52:
Balkendiagramm, das gegenüberstellt, wie viele Haplotypen jeweils in wie vielen Regionen gefunden wurden.

besonders gut zu sehen bei EG01 (s. Abb. 3.47), EgA83 (s. Abb. 3.48), EG06 (s. Abb. 3.50, unten) und EGp1 (s. Abb. 3.51). Dies macht noch einmal die Sonderstellung dieser Haplotypen deutlich, die auch bereits in Kapitel 3.4.2.1 anhand des mathematischen Grades dargelegt wurde. Anhand der höheren Anzahl an Haplotypen, die direkt mit diesen zentral gelegenen Haplotypen verwandt sind, und angesichts der direkt sichtbaren regionalen Verbundenheit dieser Haplotypen, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass diese speziellen Haplotypen ursprünglicher sind als die anderen. Und somit kann davon ausgegangen werden, dass diese speziellen Haplotypen eine Art ursprüngliche Diversität von *E. granulosus* sensu stricto bilden. Diese Gruppe an speziellen Haplotypen ist daher im Netzwerk in Abbildung 3.53 zusammengefasst.

In Abbildung 3.53 ist zu erkennen, dass diese Haplotypen mit Ausnahme von EGp1 sehr nah miteinander verwandt sind, und dass EG01 der ursprünglichste aller Haplotypen ist. Außerdem wird deutlich, dass die Haplotypen mit dem höchsten Grad nach EG01 (EGp1, EG04, EG40) auf den beiden Ästen liegen, die mehr als nur einen Haplotypen beherbergen. Dies lässt sich so interpretieren, dass diese Haplotypen wahrscheinlich entwicklungsgeschichtlich älter sind, als die anderen. Zudem sind es grundsätzlich auch die Haplotypen, die in den meisten Regionen

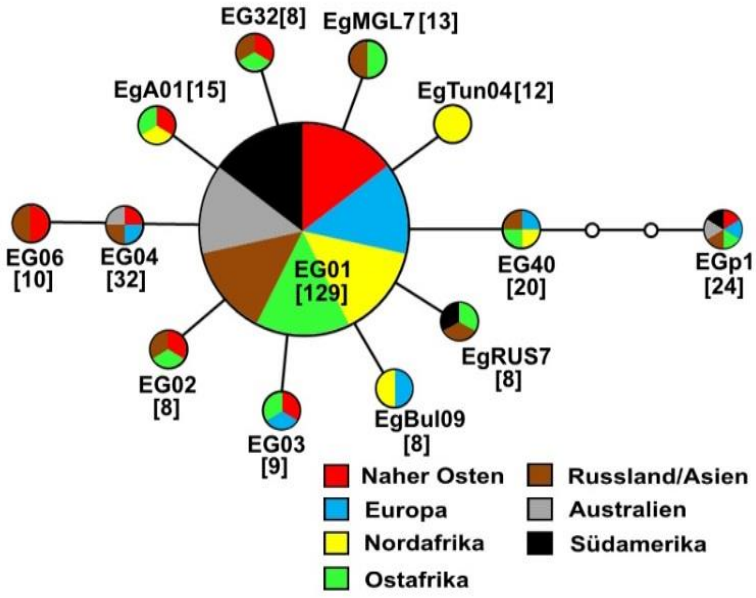


Abbildung 3.53:
Hypothetisches Netzwerk, dass aus den Haplotypen errechnet wurde, die einen Grad ≥ 8 im Gesamtnetzwerk besitzen. Farblich dargestellt sind die Regionen, in denen diese Haplotypen bisher gefunden wurden. In eckigen Klammern ist der Grad des Haplotyps im Gesamtnetzwerk eingetragen.

vorkommen. Eine Ausnahme stellt EgTun04 dar, der zwar einen hohen Grad hat, aber bisher nur in Nordafrika gefunden wurde. Da dies auch der Haplotyp ist, der die Ursprungsrolle für die Transmembrandomänen-Architekturvariante J bildet (s. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.44), und diese hauptsächlich ebenfalls in Nordafrika gefunden wurde (und nicht im Nahen Osten), kann davon ausgegangen werden, dass dieser Haplotyp wahrscheinlich bereits sehr früh in Nordafrika durch eine einzelne Punktmutation entstanden ist.

3.5 Ergebnisse des statistischen Experiments

3.5.1 Ergebnisse des allgemeinen Experiments

Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, wurde ein statistisches Experiment mit dem Sequenz-Datensatz von Kenia (n= 414) durchgeführt, bei dem jeweils 1000 mal eine Anzahl von 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Sequenzen zufällig ausgewählt wurden. Dieses sollte Informationen über die Abhängigkeit der Diversitätsindices von der Probenanzahl liefern, um die Reproduzierbarkeit der hier gefundenen regionalen Diversitätswerte abschätzen zu können und eine künftige Probenplanung zu erleichtern. Hierzu wurde jeweils die Evenness, als Maß für die Gleichverteilung und

Hd, π, d_{max}, d_c und k_0 als Maße für die genetische Diversität und der jeweilige mittlere quadratische Fehler (MSE) berechnet und die Anzahl der in jedem Netzwerk gefundenen Haplotypen und auch die Anzahl, wie oft jede Sequenz jeweils gezogen wurde, gezählt und ausgegeben.

3.5.1.1 Gleichverteilung der Ziehungen

Die Gleichverteilung der Proben-Ziehungen war jeweils sehr gut. Tabelle 3.49 fasst die Berechnungen der Evenness zu den je 1000 Ziehungen zusammen. Bei 1000 Ziehungen von jeweils nur 10 Proben beträgt die Gleichverteilung am Ende 99,6 %. Bereits bei 1000 Ziehungen von 30 Proben beträgt diese 99,9 % und dies bleibt auch bis zum Ende so, mit Ausnahme eines kontinuierlichen leichten Anwachsens im Zehntausendstel-Prozent-Bereich. Etwas besser zu visualisieren ist dieser Beziehung, wenn die Anzahl der gezogenen Sequenzen als Histogramme dargestellt wird (Abb. 3.54). Man sieht, dass bei n = 10 die Histogramme stärker variieren als bei n = 50 oder n = 100. Dies verdeutlicht, dass die Gleichverteilung steigt, wenn mehr Proben aus dem Datensatz gezogen werden. Da die Gleichverteilung aber allgemein sehr hoch ist, kann davon ausgegangen werden, dass die weiteren Ergebnisse dieses Experimentes, die auf diesen Ziehungen beruhen, auf einer ebenso gut gleichverteilten Statistik beruhen.

Tabelle 3.49:
Werte der berechneten Evenness zu allen Ziehungen.

	Evenness
n=10	0,996576
n=20	0,998297
n=30	0,999106
n=40	0,999194
n=50	0,999346
n=60	0,999569
n=70	0,999568
n=80	0,999649
n=90	0,999709
n=100	0,999765

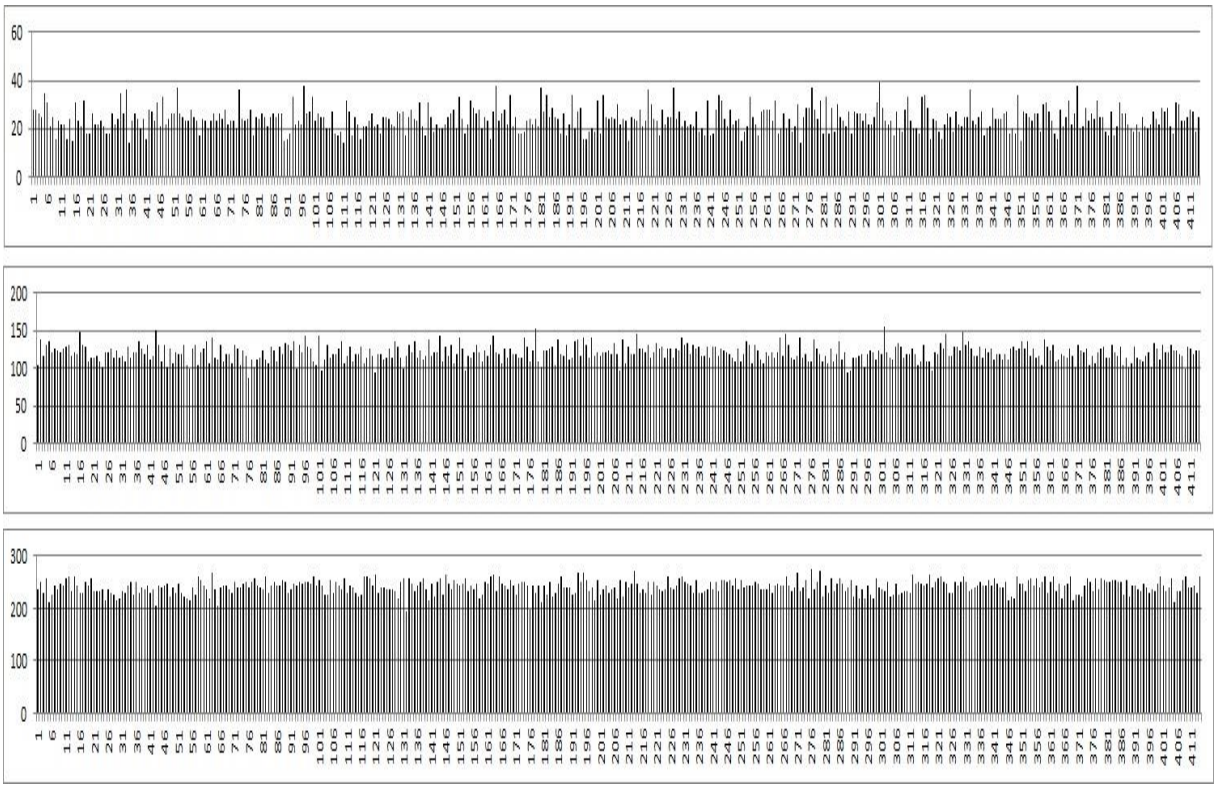


Abbildung 3.54:
Histogramme zur Veranschaulichung der Gleichverteilung der gezogenen Datensätze (oben: n = 10, Mitte: n = 50, unten: n = 100).

3.5.1.2 Zusammenhang zwischen Probenanzahl und Anzahl an Haplotypen

Für jede der 10000 Ziehungen wurde die Anzahl an gefundenen Haplotypen (Hn) bestimmt. Für die jeweils 1000 Ziehungen jeder Probenanzahl wurden die Mittelwerte von Hn berechnet und dann grafisch aufgetragen. Abbildung 3.55 zeigt den gefundenen Zusammenhang auf. Man erkennt deutlich, dass ein klarer, fast linear erscheinender, Zusammenhang zwischen der Anzahl an untersuchten Isolaten und der gefundenen Anzahl an Haplotypen existiert. Je mehr Isolate untersucht werden, desto mehr Haplotypen werden zwangsläufig auftreten. Ebenso einsichtig ist es, dass diese Kurve auch ein Maximum haben muss, nämlich genau dort, wo man alle zu diesem Zeitpunkt in der untersuchten Population real existierenden Haplotypen tatsächlich gefunden hat. Sie ist also eine Sättigungskurve.

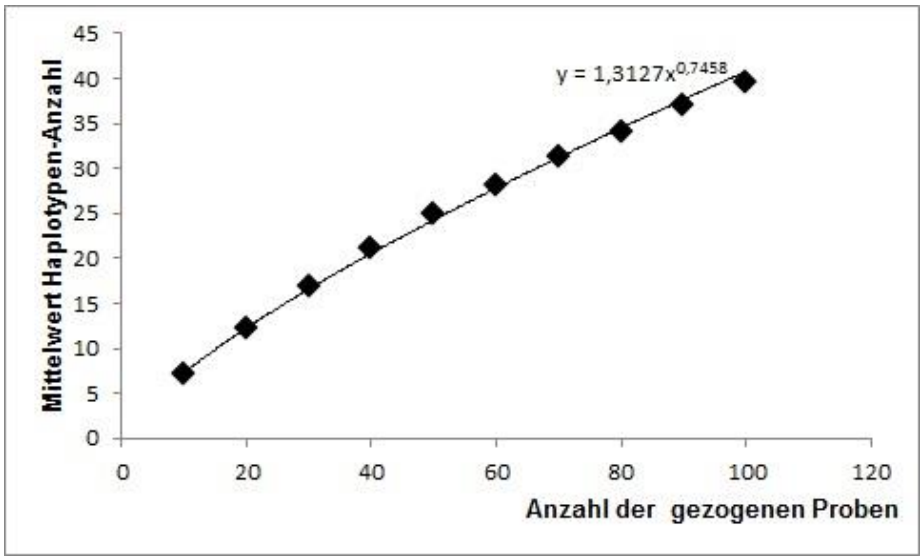


Abbildung 3.55:
Grafische Auftragung der Mittelwerte der gefundenen Anzahl an Haplotypen für alle Ziehungskategorien mit berechneter Trendlinie.

3.5.1.3 Aussagen zur Diversität

Tabelle 3.50 stellt die Entwicklung des Mittleren Quadratischen Fehlers (mean squared error, MSE) für d_{max}, d_c und k_0, bzw. den RMSE (rooted MSE) für Hd und π über die einzelnen Ziehungen dar. Der RMSE ist die Wurzel aus dem MSE und muss im Falle von Hd und π berechnet werden, da der Wertebereich dieser Indices jeweils zwischen Null und Eins liegt und eine Quadrierung des Fehlers, wie sie beim MSE geschieht, dann zu unrealistisch kleinen Fehlerwerten führen würde.

Tabelle 3.50:
MSE/RMSE für alle Diversitätsindices in Werten und in % vom realen Wert für alle Ziehungen.

n	RMSE(Hd)	RMSE(Hd) in %	RMSE(π)	RMSE(π) in %	MSE(d_{max})	MSE(d_{max}) in %	MSE(d_c)	MSE(d_c) in %	MSE(k_0)	MSE(k_0) in %
10	0,10404	16,14	0,000394	28,76	15,6278	173,64	0,1585	8,18	0,9410	25,43
20	0,07386	8,49	0,000281	20,54	8,7043	96,71	0,0892	4,60	0,5088	13,75
30	0,05371	6,17	0,000223	16,27	5,8332	64,81	0,0703	3,63	0,3705	10,01
40	0,04584	5,27	0,000188	13,77	3,7939	42,15	0,0475	2,45	0,2547	6,88
50	0,0412	4,74	0,000165	12,04	2,9870	33,19	0,0388	2,00	0,2097	5,67
60	0,03557	4,09	0,000150	10,92	2,4311	27,01	0,0335	1,73	0,1768	4,78
70	0,03443	3,96	0,000139	10,11	2,0119	22,35	0,0265	1,37	0,1397	3,77
80	0,032054	3,68	0,000124	9,03	1,9050	21,17	0,0255	1,32	0,1338	3,62
90	0,029507	3,39	0,000118	8,64	1,5690	17,43	0,0205	1,06	0,1052	2,84
100	0,027519	3,16	0,000109	7,96	1,4559	16,18	0,0195	1,01	0,0992	2,68

Es ist sehr deutlich, dass sich der Fehler für alle drei Diversitätsindices für eine ansteigende Probenzahl kontinuierlich verkleinert. Dies ist auch gut in der grafischen Auftragung des MSE in % (Abb. 3.56) und in den Boxplots über jeweils alle berechneten Werte (Abb. 3.57) zu erkennen.

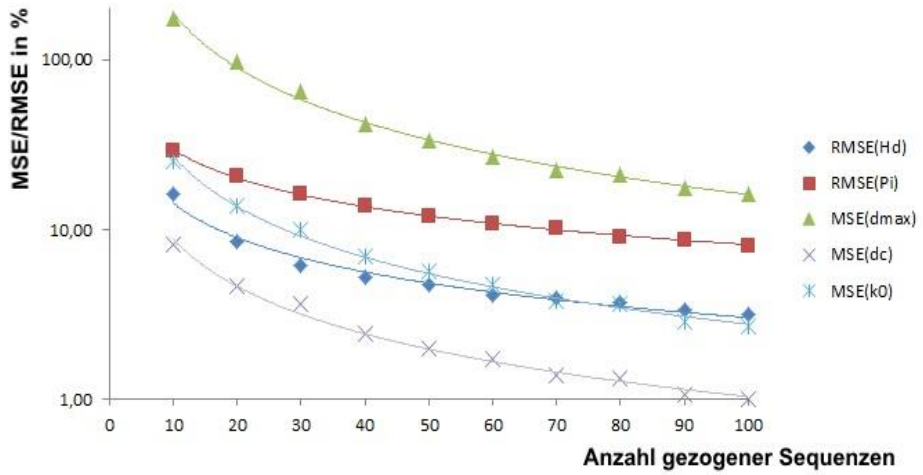


Abbildung 3.56:
Grafische Auftragungen des MSE/RMSE für alle Ziehungen in Prozent vom Originalwert mit Trendlinie. Logarithmische Darstellung der y-Achse.

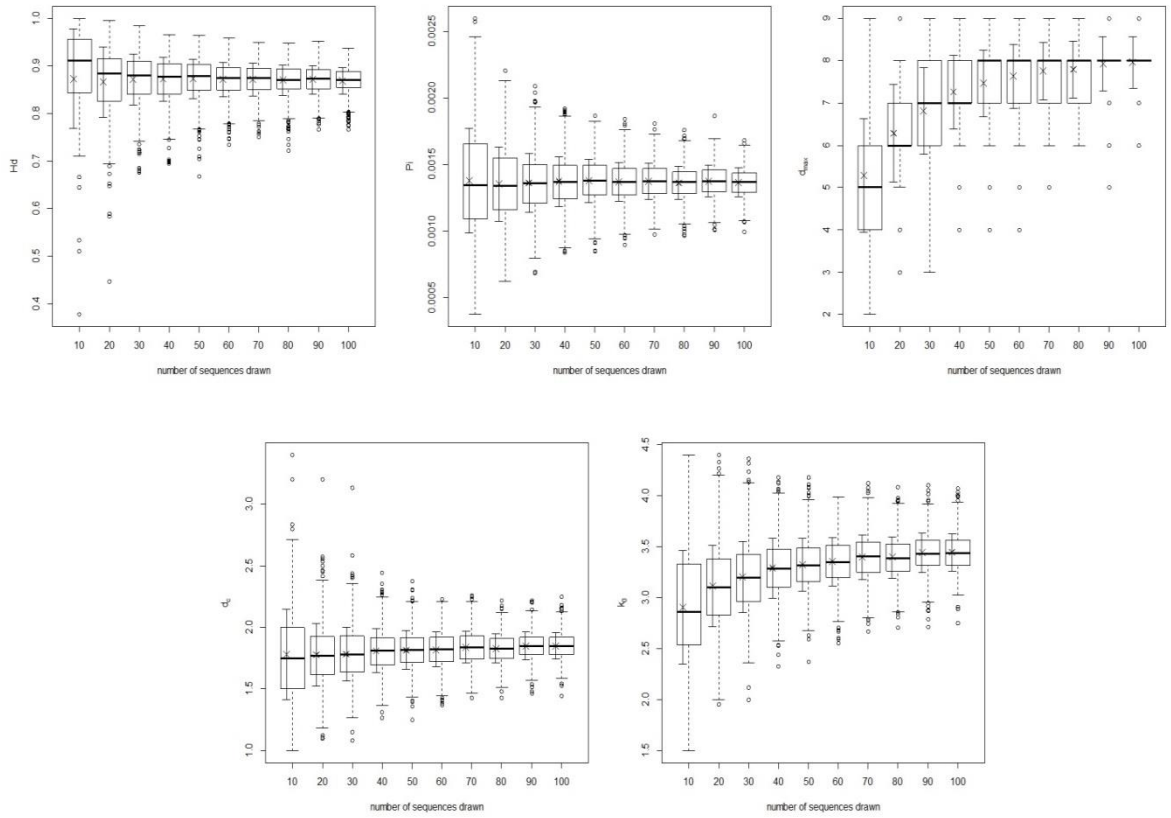


Abbildung 3.57:
Boxplots der berechneten Diversitätsindices für alle Ziehungen. (oben: von links nach rechts: Hd, π, d_{max}, unten: links: d_c, rechts: k_0). Der Mittelwert mit Standardabweichung ist der besseren Sichtbarkeit wegen, leicht nach links verschoben.

Hieraus ist zu erkennen, dass der MSE bereits mit 50 Proben bei drei von fünf Indices (Hd, d_c, k_0) in etwa 5 % oder weniger beträgt, was in der Statistik in der Regel als ausreichend gilt. Dies ist auch in den Boxplots dieser Indices zu erkennen, weil

dort auch ab etwa derselben Stichprobengröße, die Streuung der gezogenen Werte, der Median und die Standardabweichung weitgehend identisch bleiben. Dagegen reichen für π und d_{max} selbst 100 Proben nicht aus, um einen MSE/RMSE von unter 5 % zu erreichen.

Bildet man Konfidenzintervalle, um einschätzen zu können, wie viele der gezogenen Werte tatsächlich eine Abweichung von 5 % bzw. 10 % hatten (bei d_{max} Abweichung: +1 bzw. -1, was der minimalsten Abweichung dieses Indices entspricht), dann wird ersichtlich, dass fast alle Indices tatsächlich eine ähnliche Fehlerquote haben (Abb. 3.58).

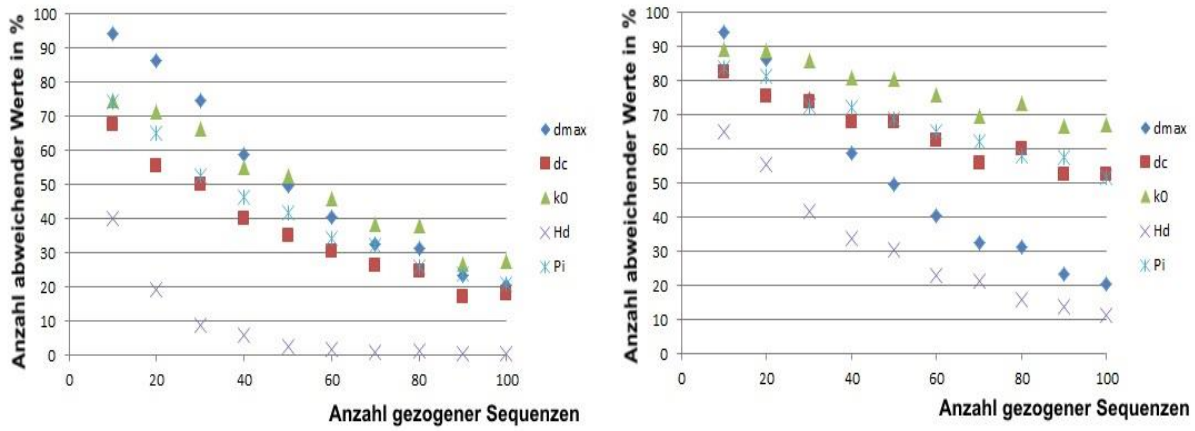


Abbildung 3.58:
linke Seite: Auftragung wieviel Prozent der jeweils 1000 berechneten Werte um ± 10 % vom realen Wert abweichen. Für d_{max} wurde eine Abweichung von ±1 vom realen Wert verwendet.
rechte Seite: Auftragung wieviel Prozent der jeweils 1000 berechneten Werte um ± 5 % vom realen Wert abweichen. Für d_{max} wurde eine Abweichung von ±1 vom realen Wert verwendet.

Lässt man einen Fehler von 10 % zu (bei d_{max}: Abweichung = ±1), dann erreicht Hd bereits nach etwa 45 Proben den Punkt, an dem nur noch etwa 5 % aller Probensätze um diesen Wert abweichen. Bei allen anderen Indices ist die Fehlerquote erheblich höher. Bei 100 gezogenen Proben beträgt der Fehler bei allen anderen Indices dann noch in etwa 25 % (Abb. 3.58: links). Reduziert man das Konfidenzintervall auf 5 % erkennt man, dass bei Hd und d_{max} nach 100 Proben am besten abschneiden, während die anderen Indices immer noch sehr ähnlich, und viel höher liegen (Abb. 3.58: rechts).

Es ist also so, dass immer eine sehr große Anzahl an Proben untersuchen werden sollte um einen möglichst genauen Wert für die Diversität zu erhalten. Zwischen 40 und 50 Proben reichen allerdings laut Statistik aus, um im Mittel (MSE/RMSE) bereits eine gute Näherung zu erhalten.

3.5.2 Ergebnisse des speziellen Experiments

Nachdem im ersten Teil des statistischen Experiments gezeigt worden war, dass mit etwa 40 bis 50 Proben schon eine Näherung an die Diversitätsverhältnisse in einem Probensatz erhalten werden kann, wurde mit einigen Probensätzen, die mehr als 60 Proben umfassen (Armenien, Algerien, Chile, Kenia) eine weitere Untersuchung durchgeführt. Aus einem Probensatz wurden jeweils 1000 mal 40 Proben herausgezogen und die Diversitätsindices berechnet, um zu sehen, in welchem Umfang sich die neu erhaltenen Mittelwerte der Indices von dem des gesamten Probensatzes unterscheiden. Dies erlaubt eine Abschätzung der Abhängigkeit der Indices von der Probenanzahl. Der Index d_c konnte hierbei leider nicht beachtet werden, da der zur Berechnung verwendete Algorithmus (s. Kap. 2.3.1) sich für stärker diverse Netzwerke als zu komplex erwies.

Das Ergebnis des Experiments ist in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3.51:
Ergebnis des speziellen Statistik-Experiments ($n_{ursprüngl.}$: ursprüngliche Anzahl an Sequenzen, $Hd/\pi/d_{max}/k_0$: Wert von $Hd/\pi/d_{max}/k_0$ im kompletten Datensatz, $<Hd>/<\pi>/<d_{max}>/<k_0>$: Errechneter Mittelwert der Indices bei 40 Proben).

Region	$n_{ursprüngl.}$	Evenness	Hd	<Hd>	π	<π>	d_{max}	$<d_{max}>$	k_0	$<k_0>$
Algerien	91	0,99987	0,988	0,987	0,00270	0,00270	13	11,22	4,863	4,65
Armenien	208	0,99919	0,973	0,973	0,00256	0,00257	14	11,39	5,108	4,77
Chile	69	0,99993	0,875	0,873	0,00153	0,00153	9	8,39	3,785	3,65
Kenia	414	0,99919	0,870	0,872	0,00137	0,00137	9	7,26	3,701	3,29

Die Evenness der Probenzüge war mit jeweils über 99,9 % sehr gut ausgeprägt. Es zeigt sich, dass selbst bei nur 40 Proben eine gute Aussage über die Diversität einer Population gemacht werden kann. Die geringste Abweichung im Mittelwert zeigen Hd und π. Dies ist aber auf ihren sehr viel kleineren Wertebereich zurückzuführen. Im RMSE lagen die Fehler dieser Werte aber dennoch nicht unter den anderen (s. Kap. 3.5.1.3). Der Wertebereich der Indices in den 1000 Ziehungen ist in den Boxplots in Abbildung 3.59 dargestellt.

Die Werte der frequenzunabhängigen Indices weichen zwar vom Originalwert ab, stehen aber im selben Verhältnis zueinander, wie sie es auch im Originaldatensatz tun. Die höchste Diversität wurde stets in Armenien gefunden, gefolgt von Algerien, Chile und Kenia. Die Abweichung bei d_{max} ist wie erwartet höher als bei k_0. Abschließend lässt sich also folgern, dass auch bereits bei einer Probenzahl von 40 aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

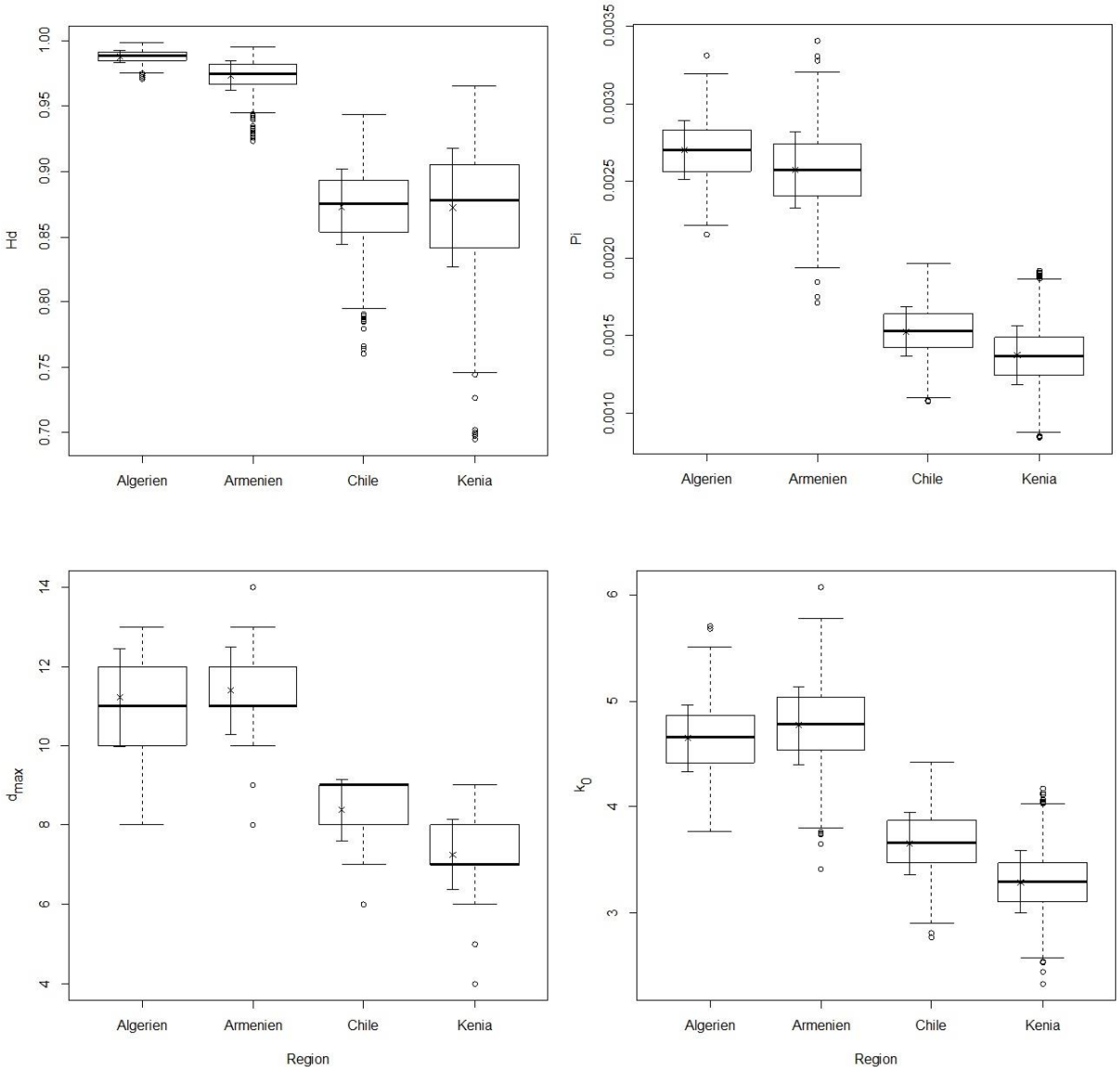


Abbildung 3.59:
Boxplots der berechneten Indices für die jeweils 1000 Ziehungen (oben links: Hd, oben rechts: π, unten links: d_{max}, unten rechts: k_0). Der Mittelwert mit Standardabweichung ist der besseren Sichtbarkeit halber jeweils etwas nach links verschoben worden.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der angewandten Methoden und Fehleranalyse

4.1.1 Probennahme

Zur Untersuchung verschiedener Parameter einer Population an Organismen sollte die Probennahme immer statistisch korrekt erfolgen. Die einzelnen Stichproben sollten dabei die gesamte Population, nicht nur räumlich verteilt, sondern auch hinsichtlich Größe, Alter, Geschlecht etc. der untersuchten Individuen, abdecken. Diese Art der Probennahme gewährleistet, dass mit der Stichprobe ein möglichst genauer Überblick über die Gesamtpopulation gewonnen werden kann.

Im Fall der in dieser Arbeit untersuchten intestinalen Parasiten und ihrer Larvenstadien konnten diese Anforderungen allerdings nicht stringent erfüllt werden. Dies ist zunächst einmal der Tatsache geschuldet, dass eine Gesamtpopulation von Parasiten betrachtet werden muss, deren einzelne Subpopulationen sich in den jeweiligen Wirten aufhalten und sich daher nur beschränkt austauschen können. Zudem kann die Probennahme aus praktischen Gründen nicht ganz zufallsverteilt erfolgen, z.B. wenn verschiedene Nutztiere in einem regionalem Schlachthaus untersucht werden, oder wenn Proben von menschlichen Patienten untersucht werden, die natürlich auch nicht die Gesamtheit aller infizierten Menschen in der untersuchten Region widerspiegeln. Dieses Verfahren führt zwangsläufig zu einem Bias, einer Verzerrung, in Bezug auf die Gesamtpopulation des Parasiten. So ist man nur in der Lage einen Teil der realen Zustände der Gesamtheit aller Individuen abzuschätzen, was bei den resultierenden Schlussfolgerungen zu berücksichtigen ist.

Im Falle von *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) kommen weitere Parameter hinzu, die beachtet werden müssen. Wenn Proben z.B. aus einem Schlachthaus genommen werden, muss berücksichtigt werden, dass nicht alle geschlachteten Tiere zwingend im Schlachthaus landen. Zum Beispiel werden in Kenia in der Regel nur größere Tiere, wie z.B. Rinder, im Schlachthaus geschlachtet, während die kleineren Tiere, wie Ziegen und Schafe, aus Kostengründen zu Hause geschlachtet werden (Thomas Romig, persönliches Gespräch). Darum hat man in diesem Fall keinen Zugriff auf einen großen und besonders wichtigen Teil der Parasiten-population. Ein weiterer Faktor ist die Bewegungsfähigkeit des Menschen in der heutigen modernen Welt. Menschen können heute weitgehend frei und schnell in der Welt herumreisen. Daher ist es bei infizierten Menschen oft nicht eindeutig

nachzuvollziehen, wo sie den Parasiten tatsächlich erworben haben. Erschwerend kommt hinzu, dass die Cystische Echinococcose oft erst Jahre nach der Infektion bemerkt wird. Daher gelten mit *E. granulosus* s.s. infizierte Menschen in dieser Arbeit auch nicht als eindeutiger Nachweis für die Herkunftsregion des Parasiten, was sich auch z.B. in der Verbreitungskarte des Parasiten niedergeschlagen hat (s. Kap. 1.1.5: Abb. 1.8). Der kenianische Datensatz dieser Arbeit kann zur Veranschaulichung dieses Umstandes dienen. In diesem Datensatz existieren Proben von infizierten Menschen, die eindeutig nicht ursprünglich aus Nordkenia stammen, sondern aus den direkt angrenzenden Regionen im Süd-Sudan und Uganda (vgl. Anhang: Tab. 8.6). Daher wurden diese Regionen auch in der Verbreitungskarte hervorgehoben. Ein weiteres Beispiel sind die Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg (s. Kap. 2.1.6.3). Hierbei handelte es sich in der Regel um Patienten, die nach Heidelberg gekommen waren, um sich wegen einer diagnostizierten Cystischen Echinococcose behandeln zu lassen. Viele dieser Menschen hielten sich aber bereits seit längerer Zeit in Deutschland auf. Daher wurden kurze Umfragen durchgeführt, um den wahrscheinlichen Infektionsort herauszufinden. Hierzu wurde das Alter des Patienten, die Aufenthaltszeit im Heimatland, in Deutschland und etwaige Reiseaufenthalte in anderen Ländern notiert. In dieser Arbeit wurde dann jeweils das Herkunftsland des Patienten verwendet, um die Probe einer Region zuzuordnen, weil dies auch in der Regel das Land war, in dem der Patient sich am längsten aufgehalten hatte.

4.1.2 Aufbereitung der Proben, PCR, Sequenzierung und Bearbeitung der Rohsequenzen

Kontaminationen und/oder Verwechslungen können durch den gewissenhaften Umgang und die allgemein gute wissenschaftliche Laborpraxis, mit der die Proben bearbeitet wurden, ausgeschlossen werden. Allerdings müssen im Folgenden einige allgemeine Fehlerquellen diskutiert werden, die nicht unmittelbar vom Durchführenden beeinflusst werden können.

Für die PCR muss erwähnt werden, dass ein fehlerhafter Einbau von Basen durch die verwendeten Enzyme vorkommen kann. Da die Fehlerraten der in dieser Arbeit verwendeten Enzyme im Durchschnitt mit $4{,}3 \cdot 10^{-5}$ für Taq-Polymerase und $2{,}8 \cdot 10^{-6}$ für Pfu-Polymerase empirisch als sehr niedrig bestimmt worden sind

(McInerney et al., 2014), kann der mögliche Fehler hier aber als vernachlässigbar klein eingeschätzt werden. Außerdem fielen bei etwaigen Wiederholungs-Sequenzierungen auch niemals abweichende Basen auf. Dies bestätigt diese Einschätzung nochmals. Dasselbe gilt natürlich im gleichen Sinne für die Sequenzierung. Die Fehlerraten der Enzyme sind hier aber identisch, weil dort im Vorfeld ebenfalls eine PCR durchgeführt wird.
Des Weiteren kann eine Verwechslung seitens der Sequenzierungs-Firma bei einzelnen Proben nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da aber bei der Bearbeitung der Sequenzen keine Auffälligkeiten vorlagen, wie z.B. eine Sequenz einer anderen Spezies, kann auch diese Fehlerquelle als äußerst gering eingeschätzt werden. Auch die gute Reputation beider Firmen kann als Sicherheit diesbezüglich gelten.

4.1.3 Verwendete Indices

Jeder Index wird durch seine mathematische Berechnung definiert. Dies ist auch der Grund, weshalb alle Indices ihre Limitationen in ihrer Verwendung haben. Dies sollte bei der Verwendung dieser Indices beachtet werden. Oft wird die Aussagekraft eines Index z.B. allein schon durch seinen Wertebereich beschränkt, wie es beispielsweise bei d_{max} der Fall ist (s. Kap. 4.1.5.3). Oder es gehen nur spezifische Größen in die Berechnung ein, so dass beachtet werden muss, dass der betreffende Index auch nur auf diese Werte bezogen interpretiert werden darf (z.B. Hd und π, Kap. 4.1.5.1 und 4.1.5.2). Oder es ist außerdem möglich, dass ein Index nur verwendet werden darf, wenn ganz spezifische Vorbedingungen gegeben sind.
Beispielsweise stellte sich im Zuge dieser Arbeit heraus, dass die Indices, die normalerweise verwendet werden (Hd, π, D, F_S) alle abhängig von der Haplotypenfrequenz sind, also der jeweiligen Häufigkeit, wie oft jeder Haplotyp in einem Datensatz vorhanden ist. Da die hier verwendeten Netzwerke aber fast ausschließlich auf genetischen Unterschieden beruhen, und die Frequenzen nicht wichtig für die Struktur selbst sind, wurden in dieser Arbeit Indices entwickelt, die dem Rechnung tragen. So können diese neuen Indices nun in Kombination mit den anderen verwendet werden um diese Lücke der Analyse zu schließen.
Im Folgenden werden die Indices im Einzelnen diskutiert.

4.1.3.1 Haplotypdiversität (Hd)

Die von Nei, (1987) veröffentlichte Formel zur Berechnung der Gesamtdiversität in einer Population ist leicht zu berechnen und intuitiv einleuchtend (vgl. Kap. 2.2.7.3.1.1). Der Vorteil dieser Größe ist, dass man diesen Diversitätsindex auch berechnen kann, wenn man andere Daten verwendet als Sequenzdaten, da nur die Anzahlen der jeweilig aufgefundenen Varianten mit der Anzahl der untersuchten Individuen der Gesamtpopulation verglichen werden. So kann man Hd auch beispielsweise für Untersuchungen verwenden, die auf rein morphologischen Kriterien beruhen, oder man kann den Index auch sehr leicht für Mikrosatelliten-untersuchungen anwenden.

Aus der Einfachheit seiner mathematischen Konstruktion ergibt sich allerdings das Problem, dass nur die Frequenzen der einzelnen Haplotypen beachtet werden, nicht aber deren genetische Unterschiede. Dies führt zu Konsequenzen, die nachfolgend kurz diskutiert werden.

Wie in Abbildung 4.1 zu sehen ist, haben beide Netzwerke exakt denselben Wert in Hd, obwohl deren Struktur sehr unterschiedlich ist. Der Grund dafür ist, dass Hd nur die Anzahl an Haplotypen und die jeweiligen Frequenzen dieser Haplotypen beachtet und genetische Daten völlig unberücksichtigt lässt. Im Beispiel sind bei zwei Netzwerken mit sehr verschiedener genetischer Diversität je fünf Haplotypen mit derselben Frequenzverteilung vorhanden, was dazu führt, dass Hd in beiden Fällen identisch ist. Damit ist nun aber klar, dass Hd über die genetische Komplexität einer Population keine hinreichende Aussage liefern kann.

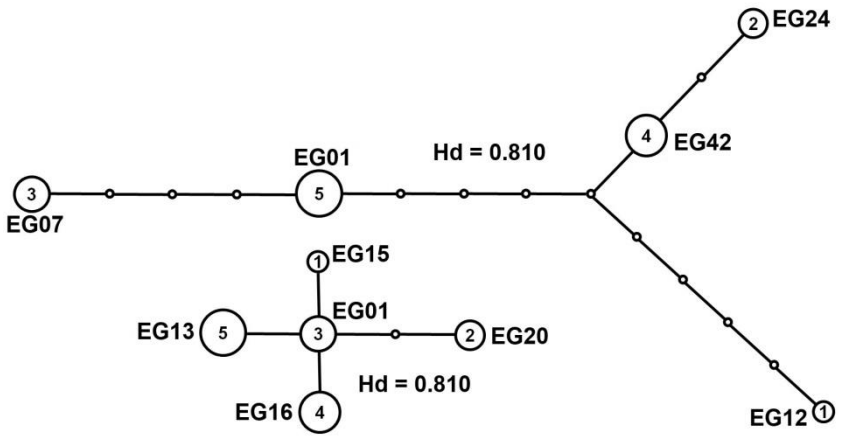


Abbildung 4.1:
Grafische Veranschaulichung des Frequenzproblems von Hd. Zur Konstruktion beider Netzwerke wurden Haplotypen von Yanagida et al., (2012) verwendet.

Dennoch kann man mit diesem Index eine Aussage über die Grund-Diversität einer Population in Bezug auf die Verteilungen der einzelnen Varianten treffen und kann sie mit anderen Populationen vergleichen, vorausgesetzt es existieren große Unterschiede in den Frequenzen zwischen den einzelnen Populationen. Allerdings muss dabei auch beachtet werden, dass genügend Proben untersucht wurden, die möglichst gut statistisch verteilt liegen.

4.1.3.2 Nukleotiddiversität (π)

Die ebenfalls von Nei, (1987) publizierte Formel für die Nukleotiddiversität bietet ein Maß für die genetische Diversität in Kombination mit der rein frequenzabhängigen Diversität einer untersuchten Population (vgl. Kap. 2.2.7.3.1.2). Durch die Einbeziehung der Frequenzen kommt es auch bei diesem Index zu Problemen bei der Analyse von Haplotypennetzwerken.

Wie in Abbildung 4.2 zu erkennen ist, haben beide Netzwerke eine völlig identische Struktur, was im Umkehrschluss bedeutet, dass auch ihre genetischen Daten identisch sind. Da sich aber die Frequenzen der einzelnen Haplotypen unterscheiden, kommt es zu Abweichungen in π. Dies ist bei diesem Beispiel natürlich mit Leichtigkeit herbeigeführt, da in beiden Netzwerken dieselben Haplotypen verwendet wurden. Aber dieser abweichende Effekt ist selbstverständlich auch vorhanden, wenn ganz unterschiedliche Haplotypen das Netzwerk bilden. Daran sieht man, dass π nicht rein genetisch interpretiert werden darf, ähnlich wie es auch bei Hd der Fall ist (s. Kap. 4.1.5.1). π findet allerdings auch z.B. Verwendung um die allgemeine Diversität zweier verschiedener Spezies miteinander zu vergleichen. Für diese Art der Untersuchungen scheint sich π allerdings gut zu eignen. So konnte beispiels-

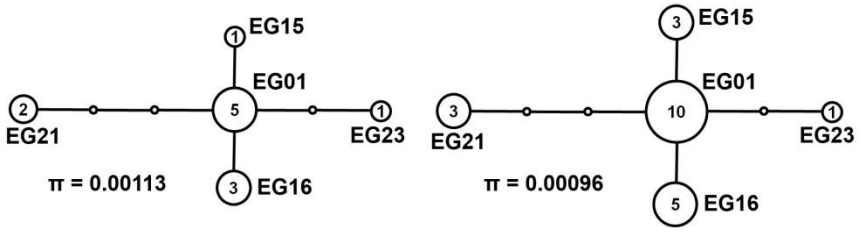


Abbildung 4.2:
Durch den direkten Vergleich zweier strukturidentischer Netzwerke kann das Frequenzproblem von π veranschaulicht werden. Zur Konstruktion beider Netzwerke wurden Haplotypen verwendet, die von Yanagida et al., (2012) publiziert wurden.

weise gezeigt werden, dass es teilweise gravierende Unterschiede im Wertebereich von π gibt, wenn man verschiedene *Echinococcus*-Spezies in derselben geografischen Region untersucht (Nakao et al., 2010). Auch scheint der Wert der Nukleotiddiversität in silvatisch lebenden *Echinococcus*-Spezies oft etwas höher zu sein als bei *E. granulosus* sensu stricto, der hauptsächlich in einem domestizierten Lebenszyklus zu finden ist (Nakao et al., 2010, Santos et al., 2012 und Daten dieser Arbeit). Dieses Phänomen wird in der Regel so erklärt, dass bei Parasiten wie z.B. *E. ortleppi,* der in silvatischen und domestischen Lebenzyklen persistiert, durch die Einfuhr domestischer Varianten in neue Regionen, bereits dort lebende Populationen in Wildtieren durch den Austausch am Rand der Zyklen verdünnt oder ausgerottet werden, und dass schon bereits durch die Domestizierung selbst eine Verdünnung der Diversität geschieht, weil man nur eine Teilmenge der Parasitenpopulation weiterverbreitet. Außerdem geht man davon aus, dass bei rein silvatischen Spezies die Wahrscheinlichkeit der Konservierung alter Polymorphismen höher ist, weil diese bereits viel länger in freier Natur vorhanden sind (Nakao et al., 2010, Santos et al., 2012, Addy et al., 2017).

4.1.3.3 Die maximale Anzahl an Basenunterschieden (d_{max})

Der Index d_{max} wurde für diese Arbeit entwickelt. Er basiert im Gegensatz zu Hd und π ausschließlich auf den genetischen Unterschieden der jeweils untersuchten Sequenzen und darf daher auch nur auf diese Weise interpretiert werden. d_{max} bietet ein Maß für die maximale genetische Diversität in einer Population, indem er aufzeigt wie hoch die maximale Anzahl an Basenunterschieden zwischen allen Haplotypen ist. So kann er auch als maximale Breite an genetischer Diversität interpretiert werden. d_{max} ist immer ganzzahlig (außer man berechnet den Mittelwert, von mehreren Berechnungen, vgl. Kap. 3.5.2) und hat per definitionem keinen Fehler, da er nur durch direktes Abzählen der Basenunterschiede gebildet wird. Daher ist es auch nicht notwendig eine Standardabweichung oder Konfidenzintervalle anzugeben. Da aber der Index nur aus ganzzahligen Werten besteht, kann seine Abweichung bei einer Veränderung von Datensätzen relativ groß werden, was von der Verteilung der Haplotypen und deren Distanzen zueinander abhängt. Bei einem Netzwerk wie z.B. dem armenischen (s. Kap. 3.3.1.1: Abb. 3.2), bei dem $d_{max} = 14$ zwischen EgA03 und EgA25 ist, aber die Verteilung der Haplotypen ansonsten sehr gleichmäßig ist, würde

es keinen großen Unterschied machen, wenn einer der beiden Haplotypen nicht gefunden worden wäre, da es noch genug andere Haplotypen im Netzwerk gibt, die sehr nah an diesen äußersten Haplotypen liegen. Dagegen würde bei einem Netzwerk, wie z.B. dem rumänischen (vgl. Kap. 3.3.2.1: Abb. 3.7) mit nur wenigen peripheren Haplotypen das Fehlen eines dieser Haplotypen einen großen Unterschied im Wert von d_{max} bewirken.

Abschließend lässt sich sagen, dass d_{max} natürlich, wie jeder andere Index auch, von der untersuchten Probenanzahl und deren statistischer Verteilung abhängt. Da der Index aber sehr einfach zu berechnen ist, und ein leicht verständliches Maß für den maximal gefundenen genetischen Diversitätsbereich in einer Region liefert, ist sein Nutzen durchaus gerechtfertigt. In Kombination mit anderen Indices und im Vergleich zu Datensätzen anderer geografischer Regionen können so leichter Aussagen über Diversitätsunterschiede getroffen werden, die rein auf den genetischen Daten beruhen.

4.1.3.4 Der mittlere Abstand vom Zentrum des Netzwerkes (d_c)

Dieser Index wurde ebenfalls für diese Arbeit neu entwickelt. Er beruht indirekt auf den genetischen Daten aber direkt auf der daraus errechneten Struktur des Netzwerkes. Somit erhält man einen Wert, der die Komplexität des Netzwerkes berücksichtigt und ebenfalls fehlerlos berechenbar ist. Da dieser Index auf der Struktur des Netzwerkes beruht, werden auch eventuelle Mutationen und Remutationen beachtet, die vom Netzwerk-Programm als wahrscheinlich erachtet wurden, obwohl man diese Zusammenhänge nicht in den genetischen Daten erkennt. Der Nutzen dieses Index besteht also darin, dass er allein auf der Struktur des Netzwerkes beruht. Da diese Information sonst in keinem anderen Index beachtet wird, schließt d_c so also eine große Informationslücke der Diversitätsanalyse.

Ein Problem dieses Index ist allerdings seine Berechnung. Je komplexer das Netzwerk wird, desto schwieriger wird es d_c von Hand zu berechnen. Man muss zunächst den Mittelpunkt des Netzwerkes finden, und dann den Abstand aller Haplotypen zu diesem Punkt berechnen und aufsummieren. Handschriftlich ist dieses Unterfangen bei größeren Netzwerken sehr zeitaufwendig und fehleranfällig, besonders wenn das Netzwerk komplexe Strukturen aufweist, wo mehrere Verbindungen zwischen Haplotypen möglich wären. So war es beispielsweise

unmöglich d_c in endlicher Zeit für das große Gesamtnetzwerk (vgl. Kap. 3.4.1: Abb. 3.42 - 3.46) von Hand zu berechnen. Zudem konnte d_c auch bei dem speziellen statistischen Experiment (vgl. Kap. 3.5.2) nicht mit in die Analyse hinzugezogen werden, da der zur Berechnung entwickelte Algorithmus die Speicherkapazität der zur Verfügung stehenden Rechner überforderte. Es wäre aber möglich diese Berechnung in Zukunft zu vereinfachen, wenn es gelänge, entweder den Netzwerk-Algorithmus direkt für die Berechnung zu implementieren, oder die Struktur des Netzwerkes direkt aus einem Outputfile eines Netzwerk-Programms auszulesen, Distanzmatrizen aus diesen Daten zu berechnen und daraus schließlich d_c direkt zu berechnen. So müssten nicht alle theoretischen Haplotypen kombinatorisch erzeugt und miteinander verglichen werden, was mit wachsender Anzahl an variablen Stellen eine sehr schnell unüberschaubare Menge wird.

4.1.3.5 Der Mittelwert an Basenunterschieden (k_0)

Dieser dritte neu entwickelte Index ist ebenfalls sehr einfach zu berechnen und zeigt direkt die mittlere Anzahl an Basenunterschieden an, die zwischen allen gefundenen Haplotypen existieren. Da er wie d_{max} und d_c rein mathematisch aus den vorhandenen Daten berechnet wird, wird wieder keine Fehlerrechnung benötigt. k_0 ist im Gegensatz zu d_{max} feiner abgestuft, weil er nicht nur aus ganzzahligen Werten besteht. So ergibt sich die Möglichkeit Netzwerke mit demselben Wert in d_{max} weitergehend zu vergleichen. Es zeigte sich außerdem beim statistischen Experiment, dass seine Abweichung vom Originalwert viel geringer ist, und sogar noch unter der von d_c liegt (vgl. Kap. 3.5.1.3: Abb. 3.56). Daher ist k_0 eine sehr stabile Größe, soweit, wie bei allen anderen Indices auch, die statistische Verteilung der Proben gewährleistet ist. k_0 erweist sich somit als ein gutes Maß für die genetische Diversität zwischen allen Haplotypen und kann somit in Kombination mit anderen Indices verwendet werden, um Vergleiche zwischen verschiedenen Populationen zu ziehen.

4.1.3.6 Die Neutralitätsindices Tajima's D und Fu's F_s

Die beiden Neutralitätsindices Tajima's D und Fu's F_s wurden als statistische Tests entwickelt, um zu entscheiden, ob sich eine Population unabhängig von äußeren Einflüssen entwickelt hat oder ob äußere Ereignisse die Population geprägt haben. Dies wird anhand der Anzahl der Haplotypen, deren Nähe zueinander und der Frequenzen der Haplotypen entschieden. In wie weit es sinnvoll ist, diese Indices für Haplotypenuntersuchungen von *E. granulosus* sensu stricto anzuwenden soll nun anhand der in dieser Arbeit erarbeiteten Daten in Kürze dargelegt werden.
In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass offenbar in allen Regionen eine gewisse Grund-Diversität des Parasiten vorhanden ist, die sich in Form und Zusammensetzung oft ähnelt. Daher sind in allen Regionen, aus denen genügend Daten verfügbar sind, die Werte beider Indices in der Regel ähnlich in Wert und Vorzeichen. Da dies aber zutrifft, ist die Aussagekraft dieser Indices limitiert. Dies könnte z.B. am fast ausschließlich im domestizierten Bereich angesiedelten Lebenszyklus des Parasiten begründet sein. Dadurch ist die Parasitenpopulation per se immer äußeren Einflüssen unterworfen. Wenn z.B. die Wirtstiere aus einer Region in eine andere transferiert werden, wird immer nur ein Teil der Parasitenpopulation mitgeschleppt, was dazu führen würde, dass es einen nachweisbaren dezimierenden Effekt gibt. Dies sind Effekte, die auf Parasiten im Allgemeinen, und auf Endoparasiten im Speziellen, wahrscheinlich immer zutreffen und daher zu einem Bias führen.
In Netzwerken wie z.B. dem australischen (s. Kap. 3.2.4: Abb. 3.22), bei dem beide Indices sehr nahe bei null liegen, und sich diese Population demnach vielleicht unabhängig von äußeren störenden Einflüssen entwickelt haben könnte, muss durch zukünftige Studien mit mehr Isolaten erst gezeigt werden, dass sich diese Werte replizieren lassen, bevor man eine abschließende Aussage dazu treffen kann, weil bei allen anderen Regionen mit einer ausreichenden Probenzahl die Indices stets viel stärker negativ waren.

4.1.3.7 Pairwise Fixation Index (F_{ST})

Der Pairwise Fixation Index F_{ST} ist ein statistischer Test mit dem für beliebige Paare an Einzelpopulationen Aussagen über die Verwandtschaftsverhältnisse zueinander getroffen werden können. Je näher der Index bei null liegt, desto wahrscheinlicher ist

es, dass die beiden untersuchten Populationen miteinander verwandt sind. Liegt der Index aber nahe bei eins, so bedeutet dies, dass die betreffenden Populationen wahrscheinlich niemals Kontakt hatten, und sich alle Varianten, die man dort finden kann, unabhängig voneinander entwickelt haben.

F_{ST} sollte immer mit Bezug auf andere Indices oder Daten verwendet werden, weil die Aussage von F_{ST} allein als nicht aussagekräftig genug angesehen wird. So wird der Index in der Regel unterstützend zu anderen Daten und Indices verwendet. Ein hypothetisches Beispiel hierzu: Wenn in zwei geografisch getrennten Populationen einige identische Haplotypen und auch eine unterschiedliche genetische Diversität nachgewiesen wurde, dann kann ein Wert von F_{ST}, der nahe bei null liegt, unterstützend zur Gesamtaussage, so gedeutet werden, dass sich die Population mit dem geringeren Wert an Diversität wahrscheinlich aus der anderen entwickelt hat. Oder man kann z.B. bei mehreren F_{ST}-Werten, bei einem Vergleich von mehreren Populationen gleichzeitig, durch die unterschiedlichen Werte schließen, welchen Weg der betreffende Organismus bei seiner Ausbreitung in der Vergangenheit wahrscheinlich eher genommen hat.

Zu beachten ist allerdings bei der Anwendung von F_{ST}, dass der Index frequenzabhängig ist, und daher immer nur statistisch zusammenhängende und, wenn möglich, auch statistisch gleichmäßig verteilte Datensätze verwendet werden sollten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit

4.2.1 Ergebnisse des Resampling-Experiments

In dem in dieser Arbeit durchgeführten Resampling-Experiment konnte gezeigt werden, dass man, um eine sinnvolle Aussage zur genetischen Diversität einer untersuchten Region zu erhalten, ein Minimum von 40 Proben untersuchen muss, die natürlich so gut wie möglich statistisch verteilt liegen sollten. Dies wurde zunächst für das kenianische Netzwerk nachgewiesen, das weitgehend sternförmig ist und damit eine relativ geringe genetische Diversität aufweist (vgl. Kap. 3.2.3.1.4: Abb. 3.15). Im speziellen Experiment konnte danach gezeigt werden, dass dieses Ergebnis auch für andere Probensätze mit höherer Diversität gilt (s. Kap. 3.5.1.3: Tab. 3.50).

Die Evenness lag bei jeder gezogenen Kategorie jeweils über 99 %, was zeigt, dass die einzelnen Ziehungen statistisch gut verteilt waren, und dass keine Sequenzen

überdurchschnittlich oft gezogen worden waren. Auch die Werte für die errechneten Indices zeigten eine klare Tendenz zu immer kleineren Fehlern hin, je mehr Proben gezogen wurden (s. Kap. 3.5.1.3: Abb. 3.56).

4.2.2 Ergebnisse der untersuchten Probensätze

4.2.2.1 Ergebnisse aus den einzelnen Datensätzen

Die Probensätze werden für die Diskussion nun in zwei Kategorien eingeteilt: Solche, die statistisch gesehen für die untersuchte Region repräsentativ sind, und solche, die dies nicht sind. Als statistisch repräsentativ gelten Probensätze, die einen großen Probenumfang (mind. 40 Proben, s. voriges Kapitel) haben und deren Herkunft und Netzwerk-Struktur statistisch gut verteilt erscheint. Dies gilt für die Proben aus Armenien, Kenia, Äthiopien, Algerien, Chile und den Probensatz aus Osteuropa der Gemeinschaftsstudie. Australien ist mit seinen 39 Proben sehr nah an der Grenze und kann auch noch für Analysen hinzugezogen werden, weil auch die hier gefundene Netzwerkstruktur recht gut verteilt wirkt (s. Kap. 3.2.4: Abb. 3.22). Alle anderen Datensätze sollten demnach als nicht repräsentativ für die jeweilige geografische Region eingestuft werden.

Mit dem armenischen Datensatz und den Ergebnissen der Kombinationsnetzwerke konnte gezeigt werden, dass die höchste genetische Diversität im Nahen Osten vorherrscht (vgl. Kap. 3.2.1.1 und Kap. 3.4.1). Dies deutet darauf hin, dass diese Region den Ursprung für *Echinococcus granulosus* sensu stricto darstellt, und ist damit im Einklang mit den bisher aus dieser Region veröffentlichten Daten, die sich allerdings nur auf die unterschiedlichen Netzwerkstrukturen und die unterschiedlichen Werte der Haplotypdiversität stützten (Yanagida et al., 2012).

In Europa und Nordafrika konnte die zweithöchste Diversität dargelegt werden, wobei die Werte in Osteuropa etwas höher waren als im restlichen Europa (s. Kap 3.4.1.10: Tab. 3.47). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit publizierten Daten, auch wenn in der Regel viel kürzere Genfragmente zum Einsatz kamen, und daher die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist (Casulli et al., 2012; Umhang et al., 2014; Zait et al., 2016). Nicht unerwähnt sollte allerdings bleiben, dass Boufana et al., (2015) zwar ebenfalls eine relativ hohe Diversität in Nordafrika (Tunesien und Lybien) fanden, aber eine eher geringe in Europa, das in diesem Fall aber allein

durch Großbritannien repräsentiert war. Allerdings wurde auch hier ein viel kleineres cox1-Fragment verwendet und die Probenzahl war mit 18 für Großbritannien und 31 für Nordafrika sehr gering.

Die genetische Variabilität in Ostafrika war im Gegensatz zu Nordafrika erheblich geringer, was auf eine spätere Einschleppung des Parasiten in diese Region hindeutet (s. Kap. 3.4.1.10: Tab. 3.47). Es existieren bisher nur wenige publizierte Netzwerke für diese Region, daher ist es schwer Vergleiche zu ziehen. Hailemariam et al., (2012) konnten aber z.B. mit einem viel kürzeren Stück des cox1-Gens ebenfalls zeigen, dass die Diversität des Parasiten in Äthiopien eher gering zu sein scheint, da das Netzwerk sich auch hier sternförmig darstellte.

Für Asien und Russland wurde in dieser Arbeit eine eher geringe Diversität gefunden; allerdings sind diese Datensätze wenig umfangreich. Beides gilt auch für publizierte Daten aus China (Yanagida et al., 2012) und der Mongolei (eigens erstelltes Netzwerk mit Daten aus Ito et al., (2014)), so dass die geringe Diversität von *E. granulosus* s.s. (und die daraus folgenden Hypothesen) in diesem großen geografischen Bereich durch zusätzliche Daten bestätigt werden müssen. Für Russland ist zusätzlich ein Netzwerk bekannt, das aus den veröffentlichten Daten von Konyaev et al., (2012, 2013) erstellt werden muss. Dieses ist zwar ebenfalls sternförmig, aber es enthält einen sehr divergenten Haplotypen (EgRUS8) (vgl. Kap. 3.4.1.7, Abb. 3.39, ohne EG16). Der Fund dieses relativ weit entfernten Haplotypen zeigt, dass das genetische Potential in dieser Region mit den bisherigen Studien vielleicht noch nicht vollständig erfasst wurde.

In Südamerika und Australien wurde eine eher niedrige bis mittlere Diversität vorgefunden. Aus Australien gibt es bisher keine weiteren Studien, die wirklich vergleichbar wären; allerdings wurde von Boufana et al., (2015) in 16 Proben eine deutlich geringere Diversität gefunden. Es sollte aber beachtet werden, dass auch hier das untersuchte cox1-Fragment sehr viel kleiner war, als das in dieser Arbeit verwendete. Die Ergebnisse aus Südamerika, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, widersprechen den bisher veröffentlichten Daten. Yanagida et al., (2012) fanden in Peru in 30 Isolaten nur drei sehr nah verwandte Haplotypen, und Boufana et al., (2015) fanden auf den Falklandinseln zwei nah verwandte Haplotypen, die allerdings nur aus vier Proben stammten. Zu den von Yanagida et al., (2012) publizierten peruanischen Isolaten kann gesagt werden, dass die dort beschriebene Diversität vielleicht nur bedingt den realen Zuständen entspricht. Es wurde eine

Stichprobe von 57 zufällig ausgewählten Proben untersucht, die bereits in zwei vorigen Veröffentlichungen Verwendung gefunden hatten (Yanagida et al., 2012; Nakao et al., 2010; Moro et al., 2009). Diese 57 Isolate stammten zwar aus den verschiedensten Regionen Perus, aber 2/3 der Proben stammten aus den Regionen um Lima und Ica, die beide sehr nah beieinander liegen (Moro et al., 2009). Daher ist hier bereits vielleicht eine geografische Ungleichverteilung vorhanden, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden sollte.

4.2.2.2 Interpretation der F_{ST}-Werte der Datensätze

In Kapitel 3.3.2 wurden F_{ST}-Indices für alle Datensätze erstellt, die eine verwertbar große Anzahl an Sequenzen hatten (s. Kap. 3.3.2: Tab. 3.38). Dies waren die Datensätze aus Armenien (n = 208, Kap. 3.2.1.1), Kenia (n = 414, Kap. 3.2.3.1), Äthiopien (n = 47, Kap. 3.2.3.2), Algerien (n = 91, Kap. 3.2.3.4), Australien (n = 39, Kap. 3.2.4), Chile (n = 69, Kap. 3.2.5.1) und Osteuropa (n = 52, Kap. 3.2.6.2.4).
Dass der Wert von F_{ST} zwischen Armenien und Kenia viel größer ist, als der Wert zwischen Armenien und Algerien, kann so interpretiert werden, dass die algerische Population von *E. granulosus* sensu stricto wohl noch sehr nahe verwandt zu der in Armenien ist. Dies kann bedeuten, dass vielleicht ein großer Teil der Schafe damals über das Mittelmeer direkt dorthin verschifft wurden, während der Transport der Schafe nach Kenia (später) über den Landweg erfolgte. Diese beiden archäologisch gefundenen Transportwege wurden auch in Gifford-Gonzalez & Hanotte, (2011) und Muigai & Hanotte, (2013) hervorgehoben. Außerdem erkennt man in den F_{ST}-Werten von Äthiopien auch einen weiteren Hinweis zu dieser Sachlage. Die äthiopische Population des Parasiten ist sehr viel näher verwandt zu der armenischen, als die kenianische. Da Äthiopien nördlich von Kenia liegt, passt dies wiederrum ins Muster, und kann so interpretiert werden, dass Äthiopien auf dem Landweg durchquert wurde, bevor die Schafe in Kenia angelangten. Außerdem sind auch die äthiopische und die kenianische Population noch recht nah miteinander verwandt, was diese Theorie zusätzlich untermauert.
Des Weiteren sind in Tabelle 3.38 klare Muster zu erkennen, woher die Populationen in Chile und Australien höchstwahrscheinlich stammen. Im Falle der australischen Population wird sehr deutlich, dass sie am nächsten mit der osteuropäischen Population verwandt ist, während alle anderen untersuchten Populationen viel weiter

entfernt liegen. Dies bedeutet wahrscheinlich, dass die australischen *Echinococcus granulosus* sensu stricto-Vertreter ihren Ursprung in Schafen haben, die aus Europa stammen, was ja auch zu den historischen Begebenheiten passen würde. Bei den chilenischen Isolaten dagegen ist die Interpretation der F_{ST}-Ergebnisse etwas schwerer. Am weitesten entfernt ist hier die australische Population und alle anderen Werte sind mehr oder weniger ähnlich. Besonders, dass die nächste Verwandtschaft zu Kenia besteht ist sehr verwunderlich und kann aus historischen Daten nicht leicht in einen Zusammenhang gebracht werden, da die Schafe in Chile ursprünglich aus Europa und Nordafrika stammen sollen (Alvarez Rojas et al., 2017). Vielleicht gab es einen gewissen Handel von Schafen zwischen der Region Kenia und Nordafrika, so dass sich auch die *Echinococcus*-Population etwas durchmischte. Für diese Theorie würden auch die relativ niedrigen F_{ST}-Werte zwischen Algerien und Kenia/Äthiopien sprechen. Allerdings spricht dagegen, dass in Ostafrika hauptsächlich Fettschwanzschafe gehalten werden, während in Nordafrika Dünnschwanzschafe vorhanden sind. Aufgrund dieser ungleichen regionalen Verteilung der Wirte ist es eher unwahrscheinlich, dass zwischen diesen Regionen größere Mengen an Schafen ausgetauscht wurden. Allerdings müsste diesbezüglich auch untersucht werden, ob dies in der Vergangenheit möglicherweise anders war. Daher fehlen Daten um dieses Problem näher zu beleuchten.

4.2.2.3 Variablilitätsanalyse des cox1-Gens

Stellt man eine Tabelle mit allen in dieser Arbeit gefundenen Punktmutations-Positionen zusammen und zählt deren Häufigkeit, so stellt man fest, dass einzelne Positionen existieren, die sehr viel häufiger in den Datensätzen auftreten als andere (Abb. 4.3). Vergleicht man diese Positionen mit den Haplotypen aus Tabelle 3.48 aus Kapitel 3.4.2.1 und deren Basenaustauschen (s. Anhang: Tab. 8.16) so erkennt man, dass es ebendiese Austausche sind, die auch am häufigsten auftreten. Dies ist ein weiterer Hinweis für die besondere Stellung dieser speziellen Haplotypen.
Für das gesamte untersuchte cox1-Fragment (1609 bp) kann des Weiteren gesagt werden, dass man über den gesamten Bereich des Genstückes Variationen findet, und dass kein Bereich weniger variabel erscheint (Abb. 4.3). Auch die häufigsten Positionen sind über das ganze Stück verteilt, auch wenn diese eine leichte Tendenz aufzeigen im hinteren Bereich des Gens zu sein (ebd.). Dies zeigt, dass die Analyse

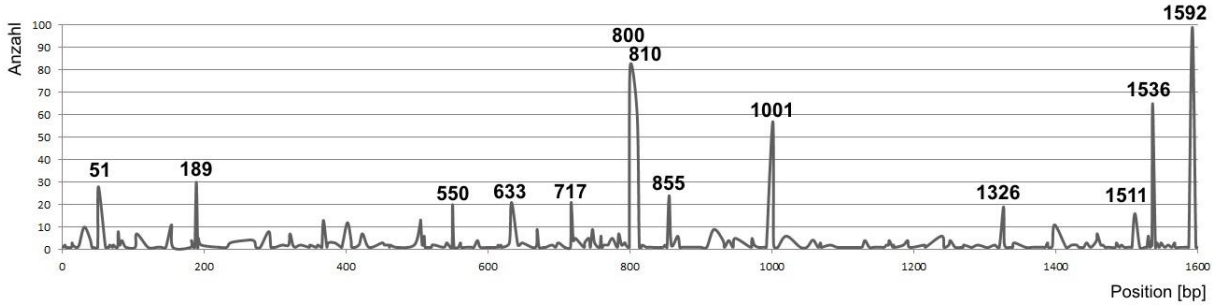


Abbildung 4.3:
Grafische Auftragung der Häufigkeitsverteilung der in dieser Arbeit aufgefundenen Punktmutations-Positionen im untersuchten cox1-Genfragment. Alle Positionen mit einer Anzahl von mehr als 15 sind markiert.

von einem größeren Stück des cox1-Gens durchaus sinnvoll ist, weil sonst ein Großteil der zu findenden Variabilität verloren gehen würde. Daher ist es wahrscheinlich, dass bei Studien, die ein viel kürzeres cox1-Fragment für die Analyse verwendeten, ein großer Teil der Populationsdiversität nicht entdeckt wurde, weil die Trennschärfe eines kürzeren Genstückes kleiner ist, als die eines längeren Stückes.
Außerdem wird deutlich, dass das cox1-Gen ein sehr guter Marker für Mikrodiversitätsanalysen ist, da es innerhalb der einzelnen *Echinococcus*-Arten zwar verhältnismäßig stark konserviert ist, so dass man klare Trennungen zwischen verschiedenen Spezies für Stammbaumanalysen ziehen kann, aber dennoch auf Speziesebene noch genügend variabel ist, um aussagekräftige Mikrodiversitätsuntersuchungen durchführen zu können.

4.2.2.4 Wirtsspezifität und Fertilität von *E. granulosus* s.s.

In dieser Arbeit konnte keine Wirtsspezifität einzelner Haplotypen von *Echinococcus granulosus* sensu stricto nachgewiesen werden. In Kenia konnten einige kleine Auffälligkeiten gefunden werden, aber auch dort reicht die Anzahl entsprechend stratifizierter Proben nicht aus, um sinnvolle Aussagen zu treffen (s. Kap. 3.2.3.1.4). Aus den Daten dieser Arbeit scheint sich aber abzuzeichnen, dass es wahrscheinlich keine Haplotypen gibt, die nur in einem bestimmten Wirt vorkommen. Die Datenlage ist aber zu dürftig, um definitive Aussagen zu treffen.

4.2.2.5 Zur Translationstabelle für *E. granulosus* s.s.

Zur Translation von mitochondrialen Sequenzen des Genus *Echinococcus* wird in der Regel der sogenannte mitochondriale genetische Code für Stachelhäuter und Plattwürmer verwendet (Code 9). Die Entdeckung dieses Translationscodes geht zurück auf die Arbeiten von Garey & Wolstenholme, (1989) und Ohama et al., (1990), die diesen Code für den Trematoden *Fasciola hepatica*, den Großen Leberegel, erarbeiteten. Der Code ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

```
  AAs  = FFLLSSSSYY**CCWWLLLLPPPPHHQQRRRRIIIMTTTTNNNKSSSSVVVVAAAADDEEGGGG
Starts = ----------**----------------------M---------------M------------
Base1  = TTTTTTTTTTTTTTTTCCCCCCCCCCCCCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAGGGGGGGGGGGGGGGG
Base2  = TTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGG
Base3  = TCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAG
```

Abbildung 4.4:
Zusammenfassung des mitochondrialen genetischen Codes für Echinodermata und Platyhelminthes (Code 9). (Quelle: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi#SG9)

Code 9 unterscheidet sich nur in vier Codons von der universellen Translationstabelle (Code 1): AAA wird zu einem Asparagin (Asn, N) anstelle zu einem Lysin (Lys, K), AGA und AGG werden jeweils zu Serin (Ser, S) anstelle von Arginin (Arg, R) und TGA wird zu Tryptophan (Trp, W) anstelle eines Stoppcodons (*) translatiert. Verifiziert wurde dieser Code mittlerweile für *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* und weitere Bandwurmspezies aus den Gattungen *Taenia*, *Mesocestoides* und *Hymenolepis*, wobei auch ein alternatives Startcodon GTG, das dann zu Methionin (Met, M) anstelle von Valin (Val, V) translatiert wird, eingeführt wurde (Nakao et al., 2000). Dieses alternative Startcodon konnte auch in dieser Arbeit beim Haplotypen EgK37 bestätigt werden (s. Anhang: Tab. 8.16).

Problematisch an diesem Code ist nun, dass in dieser Arbeit insgesamt drei Haplotypen (EgA80, EgK69, EgUK04) gefunden wurden, die an Position 971 ein A anstelle eines T haben (TAT zu TAA) (vgl. Anhang: Tab 8.16). Dies würde nach dem oben dargestellten genetischen Code aber zum Einbau eines Stoppcodons führen. Es existiert aber eine weitere mitochondriale Translationstabelle, die als „Alternative Flatworm Mitochondrial Code“ (Code 14) bezeichnet wird. Dieser Code ist in Abbildung 4.5 dargestellt.

Diese eher selten benutzte Translationstabelle basiert auf zwei im Jahr 1992 veröffentlichten Studien von Bessho et al.. Sie untersuchten die Varianz des mitochondrialen cox1-Gens anhand des Strudelwurms *Dugesia japonica*. Aufgrund ihrer Ergebnisse gehen sie davon aus, dass in diesem Fall das Codon TAA nicht, wie

bei den Plattwürmern und Stachelhäutern üblich, als Stoppcodon translatiert wird, sondern als Tyrosin. Dies wird dadurch untermauert, dass gerade die hier speziell untersuchte Stelle in cox1 sehr hoch konserviert ist, und sich hier bei durchaus sehr verschiedenen Spezies, wie Mensch und auch Krallenfrosch, immer ein Tyrosin in der Aminosäurensequenz befindet (Bessho et al., 1992a, b). Code 14 unterscheidet sich nur im Codon TAA und dem Fehlen des alternativen Startcodons GTG von Code

```
  AAs  = FFLLSSSSYYY*CCWWLLLLPPPPHHQQRRRRIIIMTTTTNNNKSSSSVVVVAAAADDEEGGGG
Starts = -----------*----------------------M----------------------------
Base1  = TTTTTTTTTTTTTTTTCCCCCCCCCCCCCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAGGGGGGGGGGGGGGGG
Base2  = TTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGGTTTTCCCCAAAAGGGG
Base3  = TCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAGTCAG
```

Abbildung 4.5:
Darstellung des Code 14: Alternative Flatworm Mitochondrial Code.
(Quelle: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi#SG14)

9 (vgl. Abb. 4.4 und 4.5). Eine weitere Studie, die 2009 von Jacob et al. veröffentlicht wurde, fand diesen Code auch im phyto-parasitischen Nematoden *Radopholus similis*. Nicht unerwähnt darf allerdings bleiben, dass Telford et al., (2000) in ihrer Studie keinen eindeutigen Hinweis für die Translation von TAA zu Tyrosin fanden. Auch wenn dieser Code etwas umstritten ist, scheint er im Falle der Haplotypen EgA80, EgK69 und EgUK04 das korrekte Ergebnis zu liefern. Dieser spezielle Fall zeigt zumindest auf, dass die Beachtung dieser Translationstabelle auch für Untersuchungen an *E. granulosus* sensu stricto vorteilhaft sein kann. Es sind allerdings mehr Daten nötig um diese These zu untermauern. Es ist auch denkbar, dass der reale Translationscode von *E. granulosus* s.s. vielleicht eine Kombination aus beiden oben aufgezeigten Codes darstellt. Da beide Codes bis auf ein Stoppcodon und ein alternatives Startcodon identisch sind, sollten sie auch ohne weiteres kombinierbar sein. Es müsste aber dennoch weitergehend analysiert werden, ob es dann im gesamten mitochondrialen Genom zu Verschiebungen von Gengrenzen kommt, weil es sich ja gerade um Start- und Stoppcodons handelt.

4.2.2.6 Interpretation der Insertions- und Deletions-Haplotypen EgAlg01X und EgK01D

Insertionen und Deletionen wurden innerhalb der analysierten cox1-Sequenz nur bei jeweils einem von insgesamt 388 nachgewiesenen Haplotypen gefunden und sind damit also äußerst selten. Daher werden diese Veränderungen im Folgenden ausführlicher diskutiert.

4.2.2.6.1 EgAlg01X

Der Haplotyp EgAlg01X wurde im algerischen Probensatz gefunden. Er zeichnet sich durch eine Insertion von drei Basen aus, die nach Translation zum Einbau einer zusätzlichen Aminosäure führt (s. Kap. 3.2.3.4: Abb. 3.19). Die Richtigkeit dieser Insertion wurde durch mehrfache Amplifikation und Sequenzierung bestätigt (s. Kap. 3.2.3.4). Dies ist sehr ungewöhnlich und wurde bisher nur bei dieser einen Probe beobachtet.

Wie ist diese Mutation entstanden? Es gibt zwei grundlegende Mechanismen dafür: (1) die Insertion der drei Basen erfolgte in einem Schritt, oder (2) in zwei oder drei Schritten, wobei die Reihenfolge zunächst einmal unberücksichtigt bleibt. Der zweite Mechanismus erscheint als sehr unwahrscheinlich, da es bei einer Insertion von nur einer oder zwei Basen zu einer Verschiebung des Leserasters kommen würde, was weitreichende Konsequenzen für die Translation haben würde. Und dieser Effekt würde auch bei den als nächstes inserierten Basen erneut auftreten. Außerdem ist es sehr unwahrscheinlich, dass alle drei Insertionen sich genau nebeneinander befinden würden. Also ist eine Insertion aller drei Basen auf einmal als sehr viel wahrscheinlicher zu bewerten. Dafür gibt es vier verschiedene Möglichkeiten, die alle zu demselben Ergebnis führen (Abb. 4.6). Am wahrscheinlichsten erscheint es wiederum, dass ein TGC kopiert und genau vor oder hinter einem anderen TGC eingebaut wurde (Abb. 4.6: erste und vierte Variante). Interessant ist dann allerdings die Tatsache, dass ein TGC in diesem Fall kein Codon ist, da das Codon bereits eine Position vorher beginnt (Abb. 4.6). Dass trotzdem nur ein zusätzliches Alanin bei der Translation eingebaut wird, liegt allein in der Tatsache begründet, dass GCT und GCG beide für Alanin codieren und dass durch die Insertion des TGC das vorige Codon TAT nicht verändert wurde. Wäre dies geschehen, und das vorhergehende Codon TAT hätte sich verändert, hätte dies sehr leicht in einer Katastrophe enden

können, da TAG, und in Code 9 auch TAA, für ein Stoppcodon codieren (s. Abb. 4.4 und 4.5).

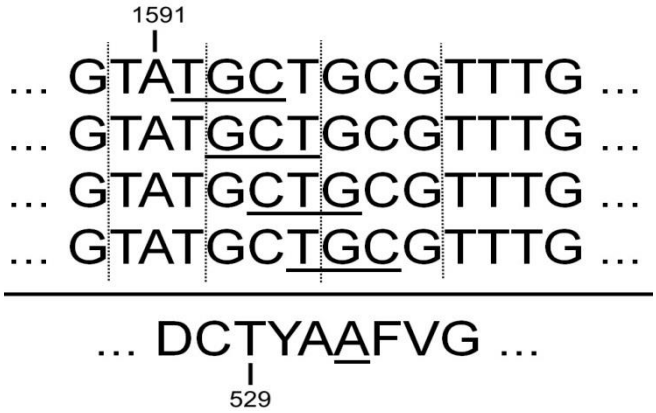


Abbildung 4.6:
Oben: Unterstrichen sind alle vier möglichen Varianten einer Dreibaseninsertion bei EgAlg01X.
Unten: unabhängig davon führt die Insertion nach Translation immer nur zum Einbau eines zusätzlichen Alanins. (Die Positionen der Veränderung sind für beide Sequenzen jeweils durch Unterstreichung markiert, Gepunktet sind die Codongrenzen im betreffenden Bereich dargestellt)

4.2.2.6.2 EgK01D

In Kenia wurde ein Haplotyp (EgK01D) in zwei Proben gefunden, der durch die Deletion einer Base im vorderen Bereich des cox1-Gens gekennzeichnet ist (s. Anhang: Tab. 8.16). Die betreffenden Proben wurden mehrfach amplifiziert und von beiden Seiten sequenziert, um das Ergebnis zu verifizieren (s. Kap. 3.2.3.1.1).
Dabei besteht das Problem, dass wegen der Deletion dieser Base, eigentlich das gesamte Leseraster während der Transkription verschoben sein sollte, was in diesem Fall nicht nur zu einer dramatischen Änderung der Aminosäurensequenz nach der Translation, sondern auch zur Ausbildung von vielen Stoppcodons führen würde (Abb. 4.7).
Die Transkription des cox1-Gens im Mitochondrium müsste daher eigentlich schon sehr früh nach der Deletionsstelle wegen eines Stoppcodons abbrechen. Das resultierende Protein wäre dann aber nur etwa 1/6 so groß, wie es sein müsste (vgl. Abb. 4.7), außerdem würden im hinteren Bereich des verkürzten Proteinstückes einige falsche Aminosäuren eingebaut werden (ebd.). Das Gesamtprotein der Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV), ein wichtiger Bestandteil der Zellatmungskette,

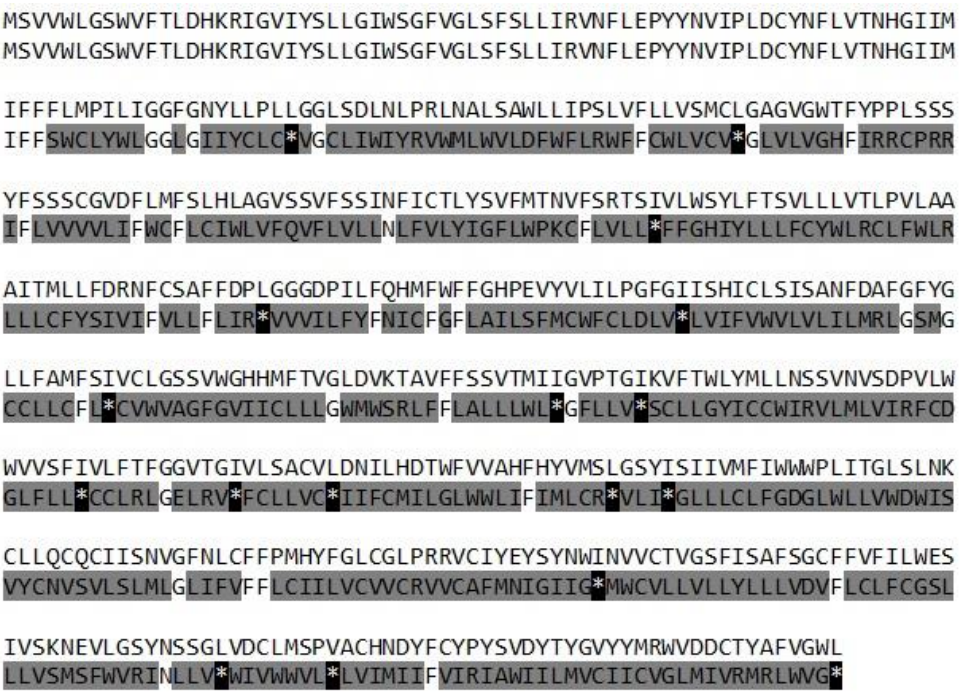


Abbildung 4.7:
Alignment der Aminosäuresequenzen über das untersuchte cox1-Fragment von 1609 bp Länge von EG01 (oben) und EgK01D (unten). In der unteren Sequenz weiß markierte Bereiche sind bei beiden Sequenzen identisch, graue Bereiche weichen von EG01 ab und Stoppcodons sind schwarz markiert.

wäre somit höchstwahrscheinlich nicht funktional. Beispielsweise führt eine wesentlich geringere Veränderung durch eine Basendeletion der Cytochrom-c-Oxidase beim Menschen bereits zu einer schwerwiegenden Muskelkrankheit, der Rhabdomyolyse. Eine Deletion im hinteren Teil des cox3-Gens (Cytochrom-c-Oxidase, dritte Untereinheit) führt in diesem Fall zu einer Verkürzung des Proteins um 30 Aminosäuren, was die Zerstörung von quergestreifter Muskulatur zur Folge hat (Marotta et al., 2011). Allgemein gesehen gehört aber eine solche Mutation, wie die hier beobachtete, im Komplex IV der Atmungskette, zumindest beim Menschen zu den eher seltenen Ereignissen (Kirby & Thorburn 2008). Daher ist es unwahrscheinlich, dass die bei EgK01D beobachtete Deletion, die ja zu einem noch viel dramatischer veränderten Protein führen müsste, ohne Folgen bleibt.

Da die Deletion in diesem Fall dennoch zu einem lebensfähigen Phänotypen führte, muss diskutiert werden, ob DNA-Reparaturmechanismen als Lösung in Betracht gezogen werden können. Von nukleärer DNA sind bisher sechs grundlegende DNA-Reparaturmechanismen bekannt: Direct Reversal (DR), bei dem kleinere Schäden am DNA-Strang direkt, ohne den Ausbau des betreffenden DNA-Stückes repariert werden können, Nucleotide Excision Repair (NER), bei dem größere fehlerhafte DNA-Stücke ersetzt werden können, die zu einer Strukturveränderung der DNA

beitragen, Base Excision Repair (BER), bei dem einzelne fehlerhafte Basen ausgewechselt werden, Mismatch Repair (MMR), bei dem falsch gepaarte Basen ersetzt werden, Translesion Synthesis (TLS), bei dem spezielle DNA-Schäden, wie z.B. Thymindimere ersetzt werden können und schließlich Recombinational Repair (RER), bei dem das homologe Chromosom als Matrize für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen dienen kann (Larsen et al., 2005). Im Mitochondrium dagegen sind bisher nur drei dieser Mechanismen nachgewiesen, nämlich DR, NER und BER, die dort auf sehr ähnliche Weise funktionieren (Larsen et al., 2005; Liu & Demple, 2010). Da dies aber alles Mechanismen sind, die direkte und strukturelle Schäden der DNA anhand des Gegenstranges reparieren, kommen diese nicht für die bei EgK01D beobachtete Deletion in Frage, da hier eine Base auf beiden Strängen fehlt. Daher konnte man diese Mutation hier auch überhaupt erst beobachten, weil sie eben nicht repariert worden war. Da cox1 teilweise mit Hilfe von Kernproteinen direkt im Mitochondrium transkribiert und auch translatiert wird, kommen posttranskriptionelle Mechanismen im Cytoplasma hier auch nicht in Frage (Smits et al., 2010).

Als letzte Möglichkeit zur Erklärung dieser Deletion bleibt daher nur die Anwesenheit von mitochondrialen Pseudogenen übrig. Das sind in Kern-DNA auffindbare Kopien mitochondrialer Gene, die allerdings keine Funktion mehr haben. Detektion und Nachweis dieser Pseudogene kann äußerst schwer sein. Manche Pseudogene sind z.B. an mitten im Gen befindlichen Stoppcodons erkennbar (Bensasson et al., 2001), was im Fall von EgK01D ja stimmen würde. Allerdings ist über das Vorhandensein von Pseudogenen bei *Echinococcus* bisher nicht viel bekannt. Obwaller et al., (2004) fanden nach Klonierung von mitochondrialen Genen von *E. granulosus* sensu lato in ein Plasmid Sequenzen, die für mitochondriale Pseudogene sprechen würden, und Koziol et al., (2009) fanden ein nukleäres Pseudogen des nukleären Gens hsp70 im Genom von *E. granulosus* sensu stricto. Dies zeigt, dass EgK01D tatsächlich die Sequenz eines Pseudogens sein könnte, aber es fehlen weitere Daten um das zu bestätigen.

4.2.2.7 Ergebnisse des Gesamtnetzwerks

4.2.2.7.1 Interpretation des Gesamtnetzwerks in Bezug auf die Diversität und Verbreitung von *E. granulosus* s.s.

Das Gesamtnetzwerk, das in Kapitel 3.4.2.1, Abbildungen 3.42 bis 3.46 dargestellt ist, zeigt einige neue Aspekte auf, die in den jeweiligen Einzelnetzwerken nicht zu erkennen waren. Es fällt zunächst einmal auf, dass es keine größeren Sektoren des Netzwerkes gibt, die spezifisch für geografische Regionen wären. Dennoch ist die geografische Verteilung der Haplotypen im Gesamtnetzwerk keineswegs nur zufällig, sondern lässt kleine Gruppierungen von geografisch zusammengehörigen Haplotypen erkennen. So sieht man auf der linken Seite von Abbildung 4.8 z.B. eine kleine Gruppierung von drei algerischen Haplotypen die über den tunesischen Haplotypen EgTun05 direkt mit EG01 verbunden sind und in der Mitte ist eine sternförmige Anordnung von kenianischen Haplotypen zu erkennen, die wiederrum über EgK42 direkt mit EG01 verbunden sind. Auf der rechten Seite von Abbildung 4.8 ist dagegen eine Konstellation zu erkennen, von denen mehrere unterschiedliche Gruppen von Haplotypen sich gemeinsam von EgA83 abzweigen. Interessant ist daran die Tatsache, dass EgA83 in Armenien, aber auch in Kenia gefunden wurde. Von diesem zweigen direkt mehrere kenianische Haplotypen (EgK14, EgK23, EgK31, EgK52) ab, ein weiterer aus Armenien (EgA42) und zwei aus Osteuropa (EgBul08, EgRo02), die direkt miteinander verbunden sind. Diese Konstellation könnte also als direkter Nachweis des Ursprungs von *Echinococcus granulosus* sensu stricto im Nahen Osten interpretiert werden, was auch zu den Unterschieden in der genetischen Diversität dieser Regionen passt.

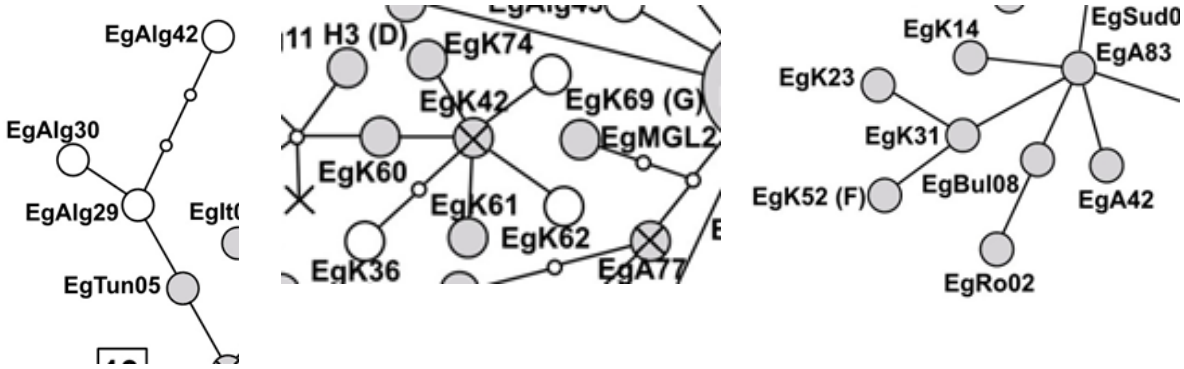


Abbildung 4.8:
Beispiele für kleine Gruppierungen geografisch zusammengehöriger Haplotypen, die im Gesamtnetzwerk zu erkennen sind.

Des Weiteren ist auffällig, dass es einige Haplotypen gibt, die eigene kleine Diversitätszentren bilden, weil von Ihnen mehr Verbindungen abgehen, als im Durchschnitt. Wenn man sich die Daten zu ebendiesen Haplotypen ansieht, dann erkennt man außerdem, dass es genau diese Haplotypen sind, die meistens in mehreren Regionen gefunden wurden, die mitunter weit voneinander entfernt liegen (vgl. Kap. 3.4.2.1: Tab. 3.48 und Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.53). Dies, zusammen mit der Beobachtung, dass von diesen Haplotypen oft auch Haplotypen von verschiedenen Regionen entspringen (vgl. Kap. 3.4.2.2, Abb. 3.47 - 3.51), kann so interpretiert werden, dass diese Haplotypen vielleicht schon seit längerer Zeit existieren, und, dass sie vielleicht Ihren Ursprung im Nahen Osten zusammen mit dem weltweit verbreiteten Haplotypen EG01 haben könnten; sie also Gründerhaplotypen darstellen. Die einzige Ausnahme stellt hierbei EgTun04 dar. Dieser Haplotyp bildet zwar ein großes Diversitätszentrum mit zwölf von ihm entspringenden Verbindungen, aber er wurde bisher nur in Nordafrika gefunden. Dies könnte bedeuten, dass sich dieser spezielle Haplotyp in Nordafrika entwickelt hat, und dort relativ häufig vorkommt. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass EgTun04 gleichzeitig das Zentrum für Transmembrandomänen-Architektur J bildet, die zu einem ungewöhnlich großen Prozentsatz in Nordafrika und in vereinzelten Fällen auch in Europa und Australien gefunden wurde, dagegen aber nie im Nahen Osten.
Der einzige auffällig distinkte Cluster ist derjenige um EGp1 (s. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.46). Dieser Cluster liegt mitten im Netzwerk und umfasst alle zu den Genotypen G2 und G3 konformen Haplotypen. Dies ist dadurch begründet, dass alle diese Haplotypen jeweils ein bis zwei Basenunterschiede aufweisen, mithilfe derer Bowles et al., (1992) G2 und G3 definiert hatten.

4.2.2.7.2 Grad-Verbreitungs-Analyse des Gesamtnetzwerks und Interpretation in Bezug zur Verbreitung von *E. granulosus* s.s.

Wie bereits erwähnt, fällt im Gesamtnetzwerk auf, dass der mathematische Grad einzelner Knoten höher ist als bei anderen. In Tabelle 4.2 sind alle Haplotypen in der Reihenfolge absteigenden Grades und ihre jeweilige Verbreitung zusammengefasst.

Tabelle 4.1:
Zusammenfassung aller Haplotypen in Bezug auf den Grad im Gesamtnetzwerk und ihrem Vorkommen. Grau hinterlegt sind Haplotypen, die in weiter voneinander entfernten Regionen vorkommen. Einige Haplotypen mit demselben geografischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst.

Haplotyp(en)	Grad	Vorkommen
EG01	129	Algerien, Armenien, Äthiopien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Frankreich, Irak, Iran, Italien, Jordanien, Kenia, Mongolei, Libanon, Peru, Rumänien, Russland, Serbien, Tunesien, Türkei
EG04	32	Armenien, Australien, Bulgarien, Irak, Iran, Jordanien, Mongolei, Rumänien, Serbien
EGp1	24	Armenien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Kenia, Nepal, Ungarn
EG40	20	Algerien, China, Italien, Kenia, Rumänien, Tunesien
EgA01	15	Algerien, Armenien, Äthiopien, Kenia
EgMGL7	13	Kenia, Mongolei
EgTun04	12	Algerien, Tunesien
EG06	10	Armenien, Iran, Russland, Türkei
EG03	9	Armenien, Äthiopien, Bulgarien, Iran, Jordanien, Kenia
EG02	8	Armenien, China, Iran, Jordanien, Kenia
EgBul09	8	Algerien, Bulgarien, Tunesien
EG32	8	Armenien, China, Kenia
EgRUS7	8	Chile, Kenia, Russland
EgK42	7	Kenia
EgA16	7	Algerien, Armenien, Irak
EgCL02	7	Chile, Kenia
EgGer01	7	Deutschland
EgK78	7	Äthiopien, Kenia
EgRo09	7	Rumänien
EG05	6	Iran
EgA83	6	Armenien, Italien, Kenia, Serbien
EgAus06	6	Australien
EgEt10	6	Äthiopien
EG13	5	Armenien, Jordanien, Kenia
EG20	5	Jordanien
EG30	5	Armenien, Äthiopien, China, Rumänien
EgA84	5	Armenien, Kenia
EgAus03	5	Algerien, Australien, Chile
EgCL10	5	Äthiopien, Chile, Italien, Kenia
EgK34	5	Kenia
Egiq06	5	Irak
EG10	4	Iran
EG19	4	Jordanien, Serbien
EG(35, 37, 42)	4	China
EgRUS2	4	Russland
EgA(26, 31, 37, 39, 77)	4	Armenien
EgA85	4	Armenien, Kenia, Türkei
EgCL11	4	Chile
EgK(07, 40, 50)	4	Kenia
EgT09	4	Türkei
EgTun08	4	Algerien, Tunesien
EgTun13	4	Tunesien
EgSer04	4	Serbien
EG23	3	Jordanien
EgRUS10	3	Armenien, Kasachstan, Russland
EgRUS(11, 12)	3	Russland
H2	3	Armenien, China
EgA(02, 13, 54, 79)	3	Armenien
EgA29	3	Armenien, Serbien
EgA30	3	Armenien, Australien, Rumänien
EgK(04, 05, 19, 31)	3	Kenia
EgRo17	3	Bulgarien, Rumänien
EgRo18	3	Italien, Rumänien
EgEt07	3	Äthiopien
Egit03	3	Italien
EgBul03	3	Bulgarien, Italien
EgSpa01	3	Spanien
EgAlg(06, 07, 14, 16, 29, 41, 46)	3	Algerien
EG(08, 11)	2	Iran
EG09	2	Iran, Irak

Tabelle 4.2:
Fortsetzung

Haplotyp(en)	Grad	Vorkommen
EG15	2	Armenien, Irak, Jordanien, Kenia
EG18	2	Irak, Jordanien
EG(25, 28, 29, 41), H(6, 9)	2	China
EgRUS4	2	Russland
EgMGL4	2	Mongolei, Serbien
EgMGL9	2	Mongolei, Kenia
EgA(06, 08, 10, 17, 18, 34, 41, 43, 47, 48, 53, 60, 61, 66, 67, 70, 73, 74, 76, 81)	2	Armenien
EgCL(01, 03, 18, 20)	2	Chile
EgK(09, 20, 30, 35, 54, 57, 60, 64, 77)	2	Kenia
EgK12	2	Kenia, Tunesien
EgF(02, 03)	2	Frankreich
EgT(04, 10)	2	Türkei
EgRo01	2	Bulgarien, Rumänien
EgRo(12, 13, 14)	2	Rumänien
EgEt(01, 03, 06, 08, 09, 11, 12, 13, 15, 18)	2	Äthiopien
EgIt(09, 10, 14)	2	Italien
EgUK(02, 03)	2	Großbritannien
EgBul(07, 08)	2	Bulgarien
Eglq03	2	Irak
EgTun(01, 05, 09, 12)	2	Tunesien
EgMar(01, 02)	2	Marokko
EgAlg(04, 09, 11, 18, 23, 31, 36, 40, 45, 47, 49, 50)	2	Algerien
EgSud(01, 03)	2	Sudan
EG(07, 12)	1	Iran
EG14	1	Australien, Großbritannien, Jordanien
EG16	1	Jordanien, Russland
EG(17, 21, 22, 24)	1	Jordanien
EG(26, 27, 31, 33, 34, 36, 38, 39), H(3, 4, 7, 8, 10), EgCh01	1	China
EG(43, 44)	1	Peru
EgRUS(3, 5, 6, 8)	1	Russland
EgMGL(1, 2, 3, 8, 10)	1	Mongolei
EGp2, (G1)	1	Nepal
EgA(03-05, 07, 09, 12, 14, 15, 19-21, 23-25, 27, 28, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44-46, 49-52, 55-59, 62-65, 68, 69, 71, 72, 75, 78, 80, 82)	1	Armenien
EgA11	1	Armenien, Irak
EgA22	1	Armenien, Türkei
EgA33	1	Armenien, Sudan
EgAus(01, 04, 05, 07)	1	Australien
EgAus02	1	Australien, Chile
EgCL(04-09, 12-17, 19, 21)	1	Chile
EgK(01-03, 06, 08, 10, 11, 13-18, 21-29, 32, 33, 36-39, 41, 43-49, 51-53, 55, 56, 58, 59, 61-63, 65-76)	1	Kenia
EgK(79, 80)	1	Äthiopien, Kenia
EgF01	1	Algerien, Frankreich
EgF(04, 05)	1	Frankreich
EgT(01-03, 05-08)	1	Türkei
EgRo(02-08, 10, 11, 15, 16)	1	Rumänien
EgEt(02, 04, 05, 14, 16, 17)	1	Äthiopien
EgIt(01, 02, 04-08, 11-13)	1	Italien
EgUK(01, 04)	1	Großbritannien
EgBul(01, 04, 05, 10-12)	1	Bulgarien
EgBul02	1	Bosnien, Bulgarien
EgBul06	1	Bulgarien, Serbien
Eglq(01, 02, 04, 05, 07, 08)	1	Irak
EgTun02	1	Algerien, Tunesien
EgTun(03, 06, 07, 10, 11, 14)	1	Tunesien
EgSer(01-03)	1	Serbien
EgEri01	1	Eritrea
EgMac01	1	Mazedonien
EgBr01	1	Brasilien
EgAlg(01-03, 05, 08, 10, 12, 13, 15, 17, 19-22, 24-28, 30, 32-35, 37-39, 42-44, 48, 51-54)	1	Algerien
EgSud02	1	Sudan

Aus diesen so zusammengestellten Daten lassen sich nun einige neue Schlüsse zur Verbreitung von *E. granulosus* sensu stricto ziehen.

Man erkennt zunächst einmal, dass es einige Haplotypen gibt, die in Regionen gefunden wurden, die mitunter weit voneinander entfernt liegen (Tab. 4.2, grau hinterlegte Zeilen). Diesbezüglich fällt weiterhin auf, dass dies auch oft Haplotypen sind, die einen höheren Grad im Netzwerk innehaben. Ebenso existieren aber einige Haplotypen, die zwar einen niedrigen Grad haben, die aber dennoch in weiter voneinander entfernten Regionen gefunden wurden. Wenn man also davon ausgeht, dass die Haplotypen, die eine zentrale Stellung im Netzwerk, sprich einen hohen mathematischen Grad haben, älter und weiter verbreitet sind als Haplotypen, die eher peripher liegen, dann sollte auch der Umkehrschluss gelten, und die peripheren Haplotypen sollten weniger weit verbreitet sein. Wie ist diese Diskrepanz bei einigen Haplotypen zu erklären? Zunächst einmal muss in Betracht gezogen werden, dass es sich um einen Bias handeln kann. Es kann sein, dass einzelne dieser niedrig-gradigen aber dennoch weit verbreiteten Haplotypen, zwar weit verbreitet sind, aber sehr selten sind, so dass auch ihre direkten Verwandten bisher nicht oft gefunden wurden. Außerdem muss in Betracht gezogen werden, dass es auch nicht ausge-schlossen ist, dass ein und dieselbe Variante in mehreren Regionen unabhängig voneinander durch Mutation entstanden sein könnte. Dies sollte als gar nicht mal so unwahrscheinlich bewertet werden, weil die Unterschiede zwischen den häufigen und den weniger häufigen Haplotypen in der Regel nicht besonders groß sind. Daher ist es durchaus möglich, dass einzelne Mutationsschritte mehrfach auf der Welt entstanden sind.

EG01 mit seiner zentralen Stellung im Netzwerk scheint der älteste aller Haplotypen zu sein, von dem alle anderen weltweit abstammen. Dies sieht man nicht nur am extrem hohen Grad von 129, sondern auch daran, dass dieser Haplotyp auch in allen Regionen der Welt auftritt, und in vielen davon in dominanter Häufigkeit. Die Haplotypen mit den nächst niedrigeren Graden sollten demnach direkt von EG01 abstammen, und entwicklungsgeschichtlich zwar jünger als EG01 aber dennoch älter als die Haplotypen sein, die wiederum von diesen abstammen. Diese nahe Verwandtschaft besagter Haplotypen wurde bereits gezeigt, indem ein kleines hypothetisches Netzwerk erstellt wurde, dass alle Haplotypen mit dem höchsten Grad abbildet (s. Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.53). Dies sind mit Ausnahme von EgTun04, der bisher nur in Nordafrika gefunden wurde, alles Haplotypen, die eine (fast)

weltweite Verbreitung aufweisen. Man kann sich nun vorstellen, dass sich, nachdem einer dieser Haplotypen zusammen mit EG01 in eine neue Region verschleppt wurde, sich aus beiden dort jeweils neue nahe verwandte Haplotypen entwickelt haben, die demnach einen geringeren Grad im Netzwerk haben sollten, aber nur dort verbreitet sind. Als ein Beispiel kann hier z.B. EgA83 dienen. Dieser Haplotyp wurde im Nahen Osten, Europa und Kenia gefunden, und ist direkt verwandt mit EG40, einem Haplotypen, der fast weltweit gefunden werden kann (vgl. Tab. 4.2 und Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.48). In den jeweiligen Gebieten, in die dieser Haplotyp dann vom Nahen Osten aus weiterverbreitet wurde, und in der Ursprungsregion selbst, entwickelten sich nahe verwandte Haplotypen, die aber bisher nur dort gefunden wurden. Dies sind im Nahen Osten EgA42, in Kenia EgK14, EgK23, EgK31 und EgK52, und in Rumänien EgRo02 (Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.48).

Des Weiteren finden sich Haplotypen, die man nur in einer Region findet, die aber aufgrund ihres relativ hohen Grades wohl bereits älter sind. Ein gutes Beispiel hierfür ist EgK42, der bisher nur in Kenia gefunden wurde, und der direkt mit EG01 verwandt ist (vgl. Tab. 4.2 und Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.48). Vom ihm spalten sich zahlreiche weitere Haplotypen ab, die ebenfalls bisher nur in Kenia gefunden wurden (ebd.). Entweder wurde dieser Haplotyp durch Zufall bisher regional nicht weiter verbreitet oder er wurde in anderen Regionen bisher nur noch nicht entdeckt.

Interessant sind auch Haplotypen wie z.B. EG19, EgK78, EgRo17 oder EgTun08, die zwar nicht weit verbreitet sind, aber in nahe beieinander liegenden Regionen auftreten. Dies zeigt deutlich, dass sich Haplotypen, wenn sie z.B. in keiner besonders großen Zahl in einer Population vorhanden sind, trotzdem auch regional weiterverbreiten können (Tab. 4.2).

Interpretationsschwierigkeiten machen Haplotypen, die zwar keinen besonders hohen Grad im Netzwerk haben, die aber dennoch in den verschiedensten Regionen vorkommen. Beispiele hierfür sind EgMGL4, EgMGL9, EG14 und EG16 (Tab. 4.2). Es mag sein, dass diese Haplotypen erst in den letzten paar Jahrzehnten bis Jahrhunderten mit Translokationen von Schafen weiterverbreitet wurden, und daher die Zeit noch nicht ausreichte, eine Vielzahl von neuen Haplotypen auszubilden. Als Beispiele könnten hier z.B. EgF01 und EgAus02 dienen. EgF01 wurde bisher nur in Algerien und Frankreich gefunden. Da Algerien einmal Teil einer französischen Kolonie war, ist EgF01 vielleicht ein direkter Nachweis für diesen geschichtlichen Zusammenhang. EgAus02 dagegen wurde bisher nur in Australien und Chile

gefunden. Dies könnte z.B. bedeuten, dass der Ursprung des Haplotypen in beiden Fällen dieselbe Region ist. Es könnte also möglich sein, diesen Haplotypen später auch in Nordafrika oder Europa zu finden, da von dort die Schafe stammen sollten, die in diese früheren europäischen Kolonien transportiert wurden (Alvarez Rojas et al., 2016, 2017). Und als letzte Erklärungsmöglichkeit muss natürlich auch daran gedacht werden, dass sich derselbe Haplotyp in den verschiedenen Regionen jeweils eigenständig herausgebildet haben könnte. Da viele Haplotypen sich meist nicht viel von häufigen und weiter verbreiteten Haplotypen unterscheiden, sollte diese Möglichkeit nicht als unwahrscheinlich bewertet werden.

4.2.2.7.3 TMD-A-Analyse des Gesamtnetzwerks

Aus der Struktur des Gesamtnetzwerks und der Verteilung der zu den Haplotypen gehörigen Transmembrandomänen-Architekturen (TMD-A) können noch weitere Erkenntnisse gezogen werden, die zwar nicht immer direkt etwas mit der Verbreitung und Diversität des Parasiten zu tun haben, die aber dennoch nicht uninteressant sind. Da diese Art der Analyse für *Echinococcus granulosus* s.s. völlig neu ist, und daher zum ersten Mal in dieser Arbeit verwendet wird, sind die nachfolgenden Ergebnisse als Beobachtungen einzuschätzen, die zur Vollständigkeit der Analyse der in dieser Arbeit bearbeiteten Datensätze beitragen, die aber keine Entsprechung in bisherigen Publikationen haben. Viele dieser Ergebnisse und Hypothesen müssen daher in künftigen Studien bestätigt werden.

Wie bereits u.a. in Kapitel 3.4.2.2 erwähnt wurde, ist TMD-A-Variante J etwas Besonderes. Normalerweise ist in allen in dieser Arbeit untersuchten Regionen Variante A in Prozentsätzen von über 90 % vorherrschend, und andere Varianten kommen nur in sehr geringer Zahl vor. J hingegen wurde in Nordafrika in einem außerordentlich großen Prozentsatz von 23,08 % gefunden (s. Kap. 3.2.3.4: Abb. 3.18). EgTun04, wegen seines hohen Ranges einer der mutmaßlichen Gründer-haplotypen, bildet außerdem das Zentrum eines J-Clusters, von dem fast alle Haplotypen bisher ebenfalls ausschließlich in Nordafrika gefunden wurden (s. Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.49). Da EgTun04 selbst auch bisher nur in Nordafrika gefunden wurde, liegt die Vermutung nahe, dass sich dieser Haplotyp bereits sehr früh in Nordafrika ausgebildet hat, und damit TMD-A J ebenfalls dort entstanden ist. Dafür spricht auch, dass J bisher nicht im Nahen Osten gefunden wurde, obwohl es sehr

wahrscheinlich die Ursprungsregion des Parasiten darstellt. Außerdem zeigen die wenigen europäischen J-Vertreter (EgSpa01, EgIt03, EgIt08), dass in der Vergangenheit wahrscheinlich Schafe aus Nordafrika nach Europa transportiert wurden, einem Umstand, dem auch bereits in Bezug auf die Ergebnisse aus Chile Rechnung getragen wurde (Alvarez Rojas et al., 2017 und diese Arbeit). Es lassen sich nun aber noch weitere Erkenntnisse mit Bezug auf TMD-A J aufzeigen.

Wenn man sich z.B. die Position und Sequenzunterschiede der 22 Haplotypen ansieht, die Transmembrandomänen-Architekturvariante J aufweisen, dann ist ersichtlich, dass bei einem Großteil (20 Haplotypen, 90,91 %) die nicht-stumme Mutation an Position 550: G zu A für den Wechsel von Variante A zu Variante J verantwortlich ist. Dies wird vor allem dadurch bekräftigt, dass bei EgTun04 ebenfalls J vorliegt, der aber eben nur diese eine Mutation besitzt. Außerdem liegt er zentral und drum herum liegen Haplotypen, die ebenfalls die besagte Mutation besitzen. Eine Ausnahme bildet EgAlg51 (vgl. Anhang: Tab. 8.16 und Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.44). Dieser Haplotyp liegt im G2/G3-Cluster (Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.46). Dies kann im Grunde nur bedeuten, dass die Mutation an Position 550 in diesem Falle zweimal entstanden sein muss, da es keinen genetischen Austausch bei der rein maternalen Vererbung des mitochondrialen Genoms gibt. Außerdem ist es in diesem Fall viel wahrscheinlicher, dass allein diese Mutation zweimal entstanden ist, als dass alle anderen für den G2/G3-Cluster typischen Variationen ebenfalls zweimal entstanden wären. Ungewöhnlich ist allerdings, dass EgAlg51 bisher ebenfalls nur in Nordafrika gefunden wurde, was bedeuten würde, dass besagte Mutation zweimal entstanden sein muss, ohne dass eine räumliche Trennung zu den anderen Varianten vorgelegen hätte. Dies muss aber durch zukünftige Ergebnisse nochmals bestätigt werden. Bei den restlichen zwei J-Haplotypen EgAlg52 und EgTun11 fehlt die Mutation an Position 550. Hier ist aber zu sehen, dass beide Haplotypen eine Mutation an Position 614: C zu T gemeinsam haben (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Wahrscheinlich ist es also diese Mutation, die für den Wechsel von A zu J verantwortlich ist. Den relativ weit entfernten Positionen im Netzwerk zufolge, könnte aber auch diese Mutation zweimal entstanden sein (vgl. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.42, 3.43).

Im Folgenden werden die anderen gefundenen TMD-A-Varianten betrachtet.

In Bezug auf TMD-A-Variante D fällt auf, dass diese insgesamt 17 Haplotypen nicht so deutlich gruppiert wie bei J vorliegen. Sie liegen eher heterogen über das

gesamte Netzwerk verteilt. Eine Gruppe von sechs D-Haplotypen liegt im G2/G3-Cluster (s. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.46). Alle diese Haplotypen haben eine Mutation an Position 784: A zu G gemeinsam (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Daher kann man davon ausgehen, dass die Mitglieder dieser Gruppierung alle denselben Ursprung haben könnten. Dem widerspricht allerdings ein wenig, dass im Zentrum ein Haplotyp (EgRo09) sitzt der bisher nur in Osteuropa gefunden wurde, während zwei andere D-Haplotypen (EG12, EgT02) dieser Gruppe auch im Nahen Osten gefunden wurden. Mehr Daten sind also nötig um diesen Umstand aufzuklären. Beim Vergleich der anderen D-Haplotypen miteinander fällt auf, dass es eine sehr große Anzahl an verschiedenen Einzelmutationen im vorderen Teil des cox1-Gens gibt, die eindeutig für den Wechsel von TMD-A A zu TMD-A J verantwortlich sind. Diese sind die Mutationen an den Positionen: 44: A zu G (EG31), 328: C zu T (EG34), 187: A zu G (H3), 55: A zu G (H05), 191: A zu C (EgCL16), 5: G zu T (EgK28), 13: T zu C (EgK48) und 173: A zu G (EgAlg01X) (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Die bei manchen dieser Haplotypen ebenfalls auftauchenden nicht-stummen Mutationen an den Positionen 1001: C zu T und 1592: C zu T können dafür nicht verantwortlich sein, da alle Haplotypen im G2/G3-Cluster diese Mutationen ebenfalls besitzen, aber nicht D aufweisen. Bei den restlichen zwei D-Haplotypen EgA33 und EgIq07 kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, welche ihrer Basenmutationen für D verantwortlich sind (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Abschließend zu D konnte also gezeigt werden, dass allein eine Mutation an verschiedenen Positionen des Gens dazu führen kann, dass Variante A zu Variante D wird, was immerhin in der Ausbildung einer zusätzlichen Transmembrandomäne resultiert (vgl. Anhang: Abb. 8.1).

In Bezug auf die insgesamt 20 Haplotypen, die TMD-A-Variante C aufzeigen, ist zunächst auffällig, dass es ebenfalls eine Gruppierung von sieben C-Haplotypen im G2/G3-Cluster gibt (s. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.46). Alle diese C-Haplotypen haben drei Mutationen gemeinsam: 800: C zu T, 1001: T zu C und 1592: C zu T (ebd. und Anhang: Tab. 8.16). Allerdings sieht man beim Vergleich mit anderen Haplotypen, dass die jeweiligen Einzelmutationen nicht für den Wechsel von A zu C verantwortlich sein können (vgl. Anhang: Tab 8.16), da viele Haplotypen einer dieser Mutationen haben, aber nicht C aufweisen. Zudem hat EGp1 die Mutationen an den Positionen 1001 und 1592, so dass auch eine Kombination dieser beiden Mutationen nicht für C verantwortlich sein kann. So scheint es hier zu sein, dass nur die Kombination aller drei Mutationen zu C führt. Dass die Sache aber nicht ganz so

einfach ist, beweist ein Blick auf die restlichen C-Haplotypen. Es scheint bei vielen weiteren C-Haplotypen eher so zu sein, dass allein eine Kombination von der 800-Mutation und einer weiteren hinter oder vorher gelegenen Mutation ebenfalls zur Ausbildung von C führt (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Aber auch dies ist nicht der Weisheit letzter Schluss, da es immer noch C-Haplotypen gibt, die von dieser Regel abweichen. EgA69, EgIt12, EgSer03 und EgAlg54 beweisen, dass die 800-Mutation nicht ausschlaggebend für C sein kann, weil diese sie nicht besitzen (ebd.). Allerdings besitzen sie mehrere nicht-stumme Mutationen, die in denselben Gen-Bereichen liegen. Dass es mindestens zwei Mutationen in den ungefähren Genabschnitten von cox1 geben muss, um C auszubilden, kann aber auch keine notwendige Bedingung für C sein, da es wiederum vier Haplotypen gibt, die auch von dieser Regel abweichen. Denn bei H10, EgA12, EgK51 und EgUK01 genügt bereits eine einzige nicht-stumme Mutation im mittleren bis hinteren Bereich des Gens um von A zu C zu wechseln (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Abschließend bleibt für C zu sagen, dass kein eindeutiges Muster der Mutationen zu erkennen ist, die zur Ausbildung dieser TMD-A-Variante führt, die immerhin durch eine Zusammenführung zweier TMDs und zum Verlust einer weiteren TMD im hinteren Bereich des Genes gekennzeichnet ist (s. Anhang: Abb. 8.1). Ein sehr spezieller Fall für C ist der Haplotyp EgA69. Beim Vergleich der Basenwechsel und Abb. 3.46 fällt auf, dass einzig und allein eine Mutation an Position 1249: A zu G dafür verantwortlich ist, dass von Variante D zu C gewechselt wird. Dies ist umso verwunderlicher wenn man bedenkt, dass bei diesem Wechsel zwei ganze Transmembrandomänen verloren gehen (vgl. Anhang: Abb. 8.1). Eine einzige zusätzliche Mutation kann also in diesem Fall zu einer dramatischen Änderung der wahrscheinlichen Tertiärstruktur des cox1-Proteins führen. In wie weit das aber tatsächlich Konsequenzen auf das Protein und/oder auf die Epidemiologie des Parasiten hat, muss erst in zukünftigen Studien untersucht werden.

Zu den anderen Varianten der TMD-Architekturen kann sehr viel weniger gesagt werden, da sie in der Regel nur in Einzelfällen auftraten. Bei den Varianten F, G, I und L kann gezeigt werden, dass jeweils einzelne Basenaustausche zum Wechsel der TMD-A-Variante führen (vgl. Anhang: Tab. 8.16 und Kap. 3.4.2.1: über das gesamte Netzwerk verteilt). Bei Variante H, die bei den Haplotypen EgK70 und EgBul04 auftritt, lässt sich erkennen, dass beim ersteren eindeutig die Mutation an Position 1172: G zu A für H verantwortlich ist, es aber beim zweiten drei mögliche

Mutationen gibt, wobei eine Mutation an Stelle 1174: G zu A sehr nah an der des ersteren Haplotypen liegt (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Für die Varianten B, E und K kann schließlich überhaupt nicht gesagt werden, welche Basenaustausche für die Ausbildung der Variante verantwortlich sind, weil auch aus dem Vergleich der Basenwechsel und der Position im Netzwerk keine entsprechende Information herausgelesen werden kann (vgl. Anhang: Tab. 8.16 und Kap. 3.4.2.1: gesamtes Netzwerk). Es sind also weitere Daten nötig um eine sichere Aussage darüber zu tätigen.

4.3 Weiterführende Betrachtungen

4.3.1 Bewertung des Mitochondrioms in Bezug zu Variabilitätsanalysen der Gattung *Echinococcus*

In den meisten Publikationen werden mitochondriale Gene für Populationsanalysen der Gattung *Echinococcus* verwendet. Am häufigsten werden dabei die Unterschiede des mitochondrialen cox1-Gens untersucht. Daher wurde es auch für diese Arbeit benutzt um die Mikrodiversität innerhalb der Spezies *E. granulosus* sensu stricto zu analysieren.

Das Mitochondriom (= Gesamtheit aller mitochondrialer Gene) hat eine in etwa zehnfach höhere Mutationsrate, als das Nukleom (= Gesamtheit aller nukleären Gene) (Brown et al., 1979). Daher ist seine zeitliche Auflösung höher. Da es außerdem nur maternal vererbt wird, was inter- und intraspezifische Variabilitäts-analysen einfacher gestaltet, scheint das Mitochondriom ideal geeignet für diese Art der Untersuchungen zu sein (Bowles et al., 1992). Allerdings wird dies von einigen Arbeitsgruppen bestritten. Gerade die rein maternale Vererbung der mtDNA wird von manchen Arbeitsgruppen kritisch betrachtet. Da sie den wichtigen Aspekt der rekombinanten Vererbung völlig außer Acht lässt, wird bezweifelt, ob das Mitochondriom allein aussagekräftig genug ist, um für Populationsanalysen herangezogen werden zu können (Saarma et al., 2009). Zum Beweis hierfür werden die unterschiedlichen Topologien von aus mitochondrialen und nukleären Genen errechneten Stammbäumen herangezogen (Saarma et al., 2009, s. Kap. 1.1.2.2). Das dies aber wiederum sehr stark von den zur Analyse verwendeten Genen abhängig ist, zeigte eine Studie von Knapp et al., (2011) (vgl. Kap. 1.1.2.2.). Daher ist diese Grundsatzfrage bisher noch nicht geklärt.

Da auch bisher unbekannt ist, welcher Modus der Fortpflanzung von Angehörigen der Gattung *Echinococcus* bei der Fortpflanzung präferiert wird (s. Kap. 1.1.3), und bisher angenommen wird, dass Selfing sehr häufig vorkommt (Lymbery, 2017), kann das Mitochrondriom vorläufig also als aussagekräftig genug für die Ergebnisse dieser Arbeit angesehen werden.

4.3.2 Bewertung der Genotypeneinteilung für *E. granulosus* s.s.

Bowles et al., (1992, 1993) waren die ersten, die eine genetische Untersuchung verschiedener „strains“ der Gattung *Echinococcus* publizierten und Genotypen für die Gattung definierten. Für *E. granulosus* s.s. wurden drei Genotypen (G1 - G3) definiert, die sich in bis zu drei Basen auf dem damals untersuchten cox1-Fragment von 366 bp Länge unterscheiden. Obwohl es sich im Grunde nur um Mikrodiversität handelte, erschien es wichtig diese Einteilung zu verwenden, da die Wirte in denen, diese Genotypen vorkamen, und auch die Regionen, in dem diese Genotypen gefunden wurden, zunächst sehr unterschiedlich wirkten (Bowles et al., 1992, 1993).
Neuere Veröffentlichungen, wie z.B. Romig et al., (2015), und die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen nun aber auf, dass es sich bei diesen Genotypen wahrscheinlich nur um einfache Mikrodiversität innerhalb der Spezies handelt. Dafür spricht, dass es zu keiner richtigen definiert getrennten Clusterbildung der Genotypen in Netzwerken kommt (vgl. verschiedene Netzwerke dieser Arbeit), sondern dass sie sehr nahe beieinander liegen, und, dass es einige Genotypen gibt, die weder zu G1, G2 oder G3 zählen, die aber dennoch recht häufig zu finden sind (s. Kap. 3.2.1.1: Abb. 3.2: Cluster um EG04). Auch zeigen die Daten dieser Arbeit, dass G1 - G3 geografisch nicht so restringiert zu finden sind, wie es früher vermutet wurde. G1 und G3 sind in allen Regionen weltweit gefunden worden; einzig G2 wurde bislang nicht auf dem afrikanischen Kontinent nachgewiesen (vgl. Anhang: Tab. 8.16). G2 unterscheidet sich durch nur eine Base von G3 (Pos. 800: C → T) und in drei Basen von G1 (Pos. 800: C → T, 810: C → T und 1001: T → C). G2 unterscheidet sich also von beiden anderen Genotypen spezifisch nur in Position 800. Nun könnte man natürlich argwöhnen, dass diese spezielle Mutation Afrika einfach in der Vergangenheit nicht erreicht hat und, dass G2 daher doch vielleicht etwas Spezielles sein könnte. Dem wiederum widerspricht, dass es Haplotypen in Afrika gibt, die zwar ebendiese Mutation besitzen, nur eben nicht genau die G2-identische Gesamtsequenz auf dem

366 bp-langen cox1-Fragment. Beispiele hierfür sind EgK08, EgEt02, EgEt16 oder EgAlg19 (vgl. Anhang: Tab. 8.16). Diese Haplotypen zeigen auf, dass die Mutation an Position 800 in allen in dieser Arbeit untersuchten Regionen Afrikas existiert, auch wenn sie z.B. in Kenia sehr selten ist und nur in einem Haplotypen (EgK08) auftaucht. Die Daten dieser Arbeit zeigen also auf, dass die Unterteilung von *E. granulosus* s.s. in G1, G2 und G3 wenig zielführend ist, da sich die genetischen Unterschiede im Rahmen von Mikrovariation bewegen. Der Cluster, in dem sich G2 und G3 befinden, liegt nur vier Basenwechsel vom nächsten Haplotypen mit G1-Sequenz (EgAlg35) entfernt (vgl. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.43, 3.46). Für eine Unterteilung der Spezies in distinkte Genotypen erscheinen diese Unterschiede daher nicht ausreichend.

4.3.3 Interpretation der nahen Verwandtschaft von *E. granulosus* s.s. zu *E. felidis* und G_{Omo} („out-of-Africa-Paradoxon“)

Die Entdeckung eines bis vor kurzem noch unbekannten Genotyps des *E. granulosus* sensu lato (s.l.)-Komplexes, der als G_{Omo} bezeichnet wird, führt zu einer Problematik, die hier diskutiert werden muss. Dieser Genotyp ist am nächsten verwandt zu *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) und am zweitnächsten zu *E. felidis*. Er zeigt auf dem cox1-Gen etwa 45 Basenunterschiede zu *E. granulosus* s.s. auf, während es zu *E. felidis* etwa 115 bp sind (Wassermann et al., 2016). Damit befindet er sich in etwa in der Mitte zwischen diesen beiden als eigenständigen Spezies anerkannten Taxa. Wie in Kapitel 3.4.2.1 gezeigt wurde, beträgt der maximal in dieser Arbeit beobachtete Bereich genetischer Abweichung auf dem cox1-Gen für *E. granulosus* s.s. 18 bp. Damit ist offenkundig, dass G_{Omo} zu weit entfernt liegt um zu *E. granulosus* s.s. zählen zu können, und daher als eigenständiges Taxon bewertet werden sollte.

Die größte Problematik im Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit besteht nun aber darin, dass alle bisher veröffentlichten mitochondrialen Stammbaumanalysen zeigen, dass nicht nur *E. felidis*, sondern auch G_{Omo}, eine basale Stellung zu *E. granulosus* s.s. einnehmen, und diese Stellungen auch mit jeweils 100 % Wahrscheinlichkeit für den Stammbaum berechnet wurden (Wassermann et al., 2016). Das Problem dabei ist nun, dass *E. felidis* und G_{Omo} aber beides Taxa sind, die bisher nur ausschließlich auf dem afrikanischen Kontinent nachgewiesen wurden. Zusammengenommen mit der basalen Stellung dieser Taxa

im Stammbaum spräche das nun aber dafür, dass sich auch *E. granulosus* s.s. in Afrika entwickelt haben könnte. Dies wiederum widerspräche aber allen bisher veröffentlichten Daten und auch den Daten dieser Arbeit, wonach *E. granulosus* s.s. aus dem Nahen Osten stammt. Dieses „out-of-Africa-Paradoxon“ kann bisher noch nicht erklärt werden und es fehlen Daten dieses Dilemma aufzuklären.

4.4 Erweiterte Out-of-Middle-East-Hypothese zur historischen Ausbreitung von *E. granulosus* s.s.

Aus allen in dieser Arbeit gefundenen Daten lässt sich nun eine Hypothese erstellen, wie sich *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) wahrscheinlich in der Vergangenheit ausgebreitet haben könnte.

Die Hypothese von Yanagida et al., (2012), dass *E. granulosus* s.s. aus dem Nahen Osten stammt, wurde in dieser Arbeit deutlich unterstützt, da hier die höchste genetische Vielfalt gefunden wurde. Außerdem ließ sich zeigen, dass die genetische Diversität mit Abstand vom Nahen Osten abnimmt (s. Kap. 3.4.1.10: Abb. 3.41).

Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, lässt sich überall, wo genügend Isolate vorliegen, ein ähnlicher mitochondrialer Polymorphismus des Parasiten finden, was u.a. dazu führt, dass sich, im Unterschied zu anderen Spezies, wie z.B. *E. multilocularis* (Nakao et al., 2009), keine klar voneinander abgrenzbaren geografischen Cluster in Netzwerken auffinden lassen. Zudem findet man einige Haplotypen weltweit oder zumindest in verschiedenen voneinander relativ weit voneinander entfernten Regionen, was diese Ergebnisse noch einmal bestätigt. Da viele dieser Haplotypen zudem einen höheren Grad im Gesamtnetzwerk haben, also eigene kleinere Diversitätszentren ausbilden, lässt sich außerdem mutmaßen, dass sie bereits eine längere Zeit in der Gesamtpopulation des Parasiten existieren. Dafür spricht auch, dass es meist auch genau diese Haplotypen sind, die man häufiger in verschiedenen Datensätzen vorfindet (vgl. Anhang: Kap. 8.1: Alle Probenlisten). Des Weiteren wurden in verschiedenen Regionen weltweit Haplotypen gefunden, die mit diesen Grund-Haplotypen zwar direkt verwandt sind, aber bisher nur regional gefunden wurden. Dies unterstützt wiederum die Theorie, dass diese Grund-Haplotypen entwicklungsgeschichtlich älter zu sein scheinen.

Alle diese Daten lassen sich nun in eine Hypothese einbauen, die zwar ähnlich zu der ursprünglichen Hypothese von Yanagida et al., (2012) ist, aber um einige neue Erkenntnisse erweitert wird.

Das Auffinden einer Anzahl von Grund-Haplotypen in verschiedenen Regionen weltweit spricht dafür, dass sie bereits älter sind, und denselben Ursprung haben. Daher kann man davon ausgehen, dass es sich dabei um den anzestralen Polymorphismus handelt, der von den ursprünglichen Wildtier-Wirten zu Beginn der Schaf-Domestizierung in die Nutztierbestände überging, oder sich im Laufe der Domestizierung ausbildete, und sich in der Folge geografisch dann weiter verbreitete. Die Grundlage zur Aufrechterhaltung des Lebenszyklus war bereits vor dem Start der Domestizierung der Nutztiere gelegt, da der Hund bereits viele Jahrtausende vorher domestiziert worden war (Druzhkova et al., 2013). Auch der Mensch könnte zur Aufrechterhaltung des Lebenszyklus aktiv beigetragen haben, in dem er bei der Schlachtung anfallende Fleischstücke oder Organe, die von *Echinococcus*-Cysten durchsetzt waren, und für ihn unappetitlich wirkten, direkt dem Hund verfütterte. Dies wird heute noch in vielen Regionen der Welt praktiziert (Romig, 2003; Romig et al., 2011).

Wenn man nun davon ausgeht, dass diese Teilhypothese stimmt, dann hätte der Parasit ungefähr weitere 5000 bis 7000 Jahre Zeit gehabt, mit oder ohne „aktive“ Unterstützung des Menschen, diese Grund-Diversität auszubauen, bevor der Mensch seine Nutztiere in neue Regionen deportierte (vgl. Kap. 1.1.4.1).

Als der Mensch dann schließlich anfing, die Schafe nach Europa, Asien und Nordafrika zu transferieren, nahm er den Parasiten und jeweils einen Teil der Grund-Diversität natürlich mit und sorgte in den neuen Regionen dafür, dass sich aus der bereits recht hohen neu eingeführten Diversität neue Haplotypen ausbilden konnten. Als gutes Beispiel kann hier z.B. der Haplotyp EgTun04 dienen. Obwohl dieser Haplotyp in einer großen Anzahl gefunden wurde, und er eine sehr zentrale Rolle im Gesamtnetzwerk einnimmt, wurde er bisher nur in Nordafrika gefunden (vgl. Kap. 3.4.2.1: Abb. 3.44 und Tab. 4.2). Daher wird sich dieser Haplotyp wahrscheinlich erst in Nordafrika direkt aus EG01 entwickelt haben. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass Transmembrandomänen-Architekturvariante J, für die EgTun04 das Zentrum bildet, in einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz ebenfalls in Nordafrika gefunden wurde, aber bisher nicht auch nur einmal im Nahen Osten.

Bei den Wanderungen der Menschen über Land oder der Verschiffung von Nutztieren per Seeweg könnten dann natürlich auch eigentlich häufig auftretende Haplotypen der Grunddiversität zufällig nicht mitgenommen worden sein. Ein Beispiel hierfür könnte EG04 sein. Dieser Haplotyp scheint zusammen mit EG40 und EGp1 zu den allgemein am häufigsten auftretenden Haplotypen zu zählen. Allerdings wurde er bislang auf dem afrikanischen Kontinent nicht gefunden (s. Tab. 4.2). Anzumerken ist allerdings, dass Haplotypen in Afrika gefunden wurden, die sehr nah mit EG04 verwandt sind, auch wenn es sehr wenige sind (vgl. Kap. 3.4.2.2: Abb. 3.47). Dieser Polymorphismus könnte aber auch direkt in Afrika entstanden sein.

Die hohe genetische Diversität in Nordafrika spricht zusammen mit archäologischen Nachweisen dafür, dass diese Region hauptsächlich über den Seeweg über das Mittelmeer mit Schafen versorgt wurde (Gifford-Gonzalez & Hanotte, 2011). Ostafrika dagegen wurde von *E. granulosus* s.s. wahrscheinlich über den Landweg besiedelt. Dafür spricht die weit geringere genetische Diversität, die sich auch gut mit archäologischen Funden vereinbaren lässt (vgl. Kap. 3.4.1.10: Abb.3.41 und Kap. 1.1.4.1).

Erst vor etwa 500 bzw. 200 Jahren gelang der Parasit dann schließlich nach Südamerika und Australien. Dafür sprechen die vergleichsweise geringen genetischen Diversitäten des Parasiten, die in diesen Regionen gefunden wurden. Es ließen sich hier Hinweise in Form von identischen Haplotypen finden, die den Ursprung des Parasiten in diesen Regionen in Europa und Nordafrika vermuten lässt, was auch zu den historischen Ereignissen passen würde.

Die nun zum Abschluss folgenden Abbildungen fassen die Hypothese noch einmal zusammen.

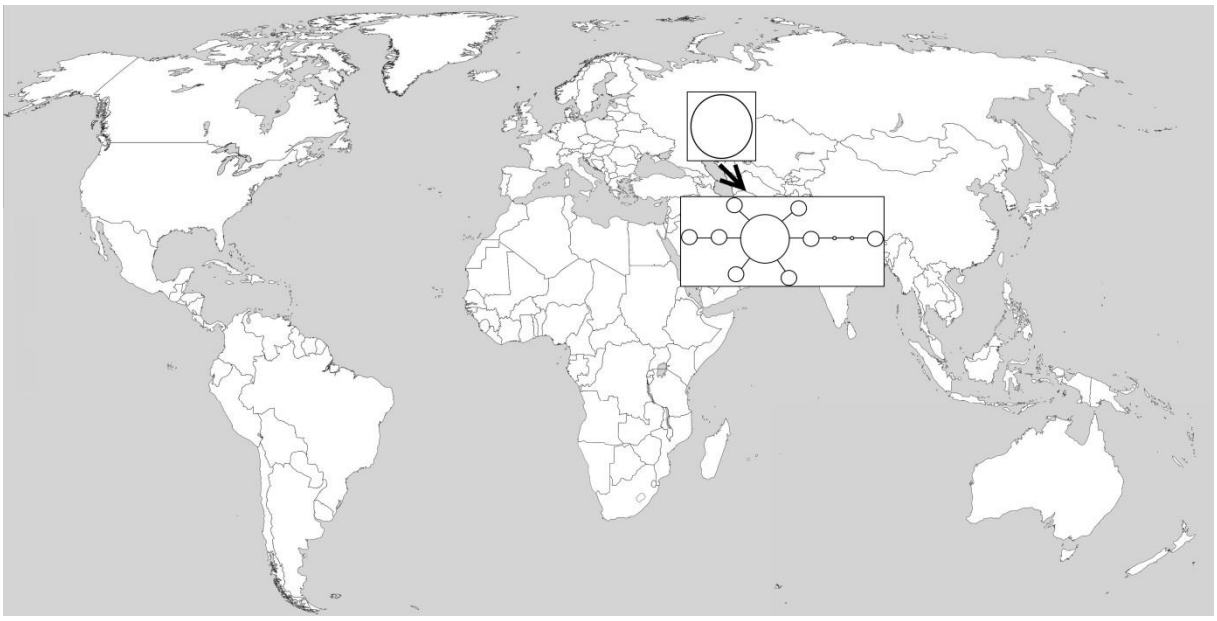


Abbildung 4.9:
Aus einer geringen Population des Parasiten entwickelte sich im Laufe der Nutztier-Domestizierung eine Population, die eine gewisse Grunddiversität aufwies. (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis)

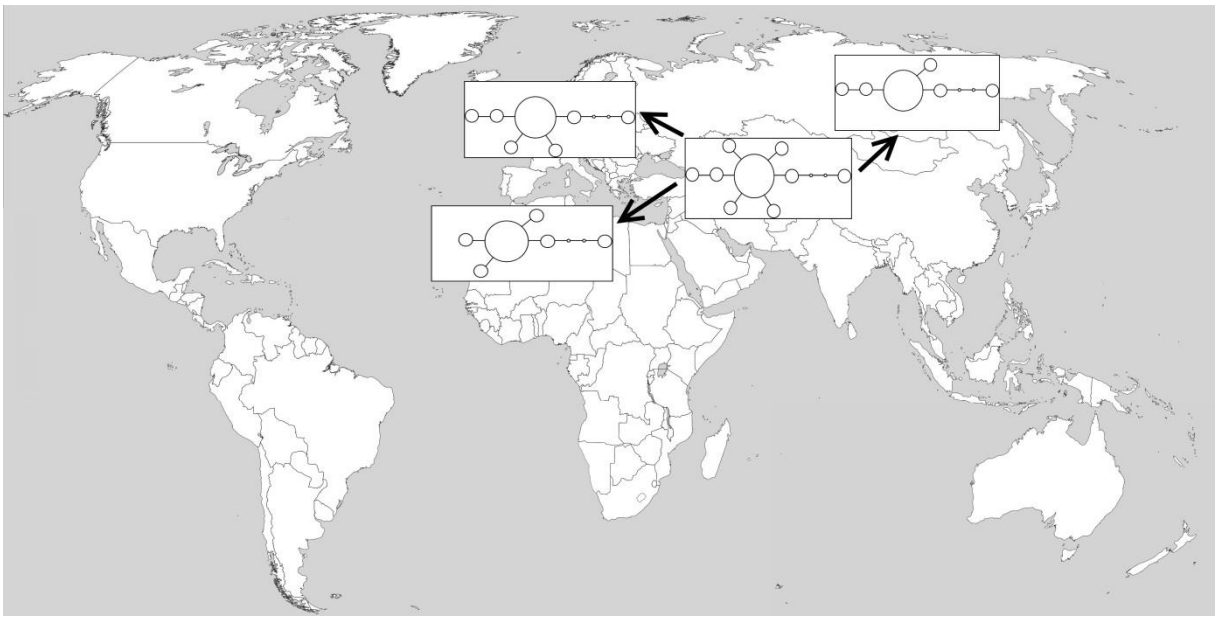


Abbildung 4.10:
Es wurde jeweils ein zufällig ausgewählter Anteil der Grund-Diversität nach Nordafrika, Europa und Asien weitergetragen. (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis)

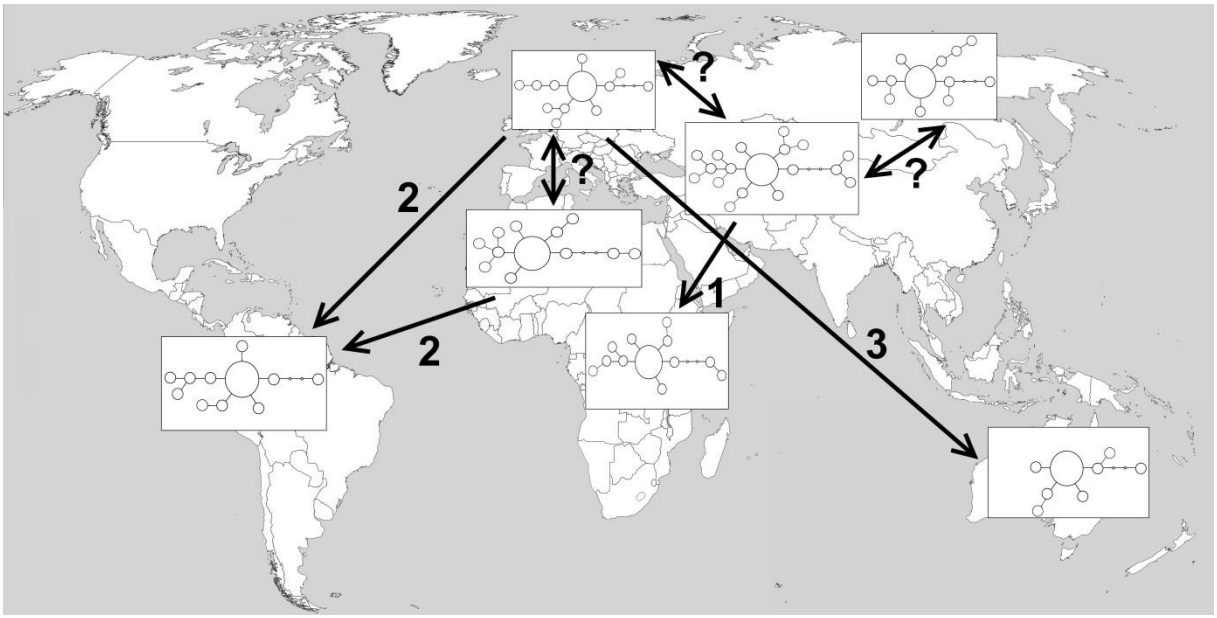


Abbildung 4.11:
Nach einiger Zeit hatten sich in allen Regionen neue Haplotypen ausgebildet. Davon gelangten zunächst eine Auswahl vom Nahen Osten nach Ostafrika (1), dann von Europa und Nordafrika nach Südamerika (2) und schließlich von Europa nach Australien (3). Zwischenzeitliche Austausche zwischen den einzelnen Regionen können aus den vorliegenden Daten nicht gänzlich ausgeschlossen werden (?). (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis)

4.5 Zusammenfassende Betrachtung aller Ergebnisse

Mit den in dieser Arbeit erarbeiteten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Diversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) ein sehr komplexes Themengebiet ist. Es wurde gezeigt, dass der Ursprung des Parasiten sehr wahrscheinlich der Nahe Osten ist, weil dort die höchste genetische Vielfalt gefunden wurde. Dies ist im Einklang mit der von Yanagida et al., (2012) aufgestellten Hypothese, dass sich der Parasit im Nahen Osten entwickelte und er sich, vorrangig der weltweit auffindbare Haplotyp EG01, mit Schafen nach und nach über die Welt verbreitete. Durch die hier erarbeiteten Ergebnisse konnte diese Hypothese somit bestätigt und sogar in der Form erweitert werden, dass es wahrscheinlich nicht nur EG01 war, der verbreitet wurde, sondern eine gewisse Anzahl an Haplotypen, die ebenfalls nahezu weltweit gefunden werden können. Es konnte gezeigt werden, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass der Parasit den Menschen bereits seit Beginn der Domestizierung des Schafes vor etwa 11000 bis 12000 Jahren begleitet, und sich seitdem hauptsächlich in einem Lebenszyklus befindet, der zwischen Hunden und den von Menschen domestizierten Nutztieren stattfindet. Dieser Lebenszyklus könnte

vielleicht sogar aktiv aber unwissentlich vom Menschen unterstützt worden sein, in dem er für ihn ungenießbares Fleisch, z.B. Organe, die mit Echinococcus-Cysten durchwuchert waren, direkt an den Hund verfütterte. Solche Traditionen existieren auch heute noch in vielen Teilen der Welt. Der Parasit hätte also etwa 3000 bis 4000 Jahre lang Zeit gehabt sich zu entfalten und eine Grund-Diversität an Haplotypen zu bilden, die dann später in neue Regionen weiterverbreitet wurde.

Diese erweiterte Verbreitungs-Hypothese würde sehr gut zu den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen passen. Es wurde eine sehr enge Verwandtschaft zwischen allen untersuchten Populationen von *E. granulosus* s.s. weltweit festgestellt, die auch durch die Anwesenheit von identischen Haplotypen gekennzeichnet war. Dies ist somit eine gänzlich andere Situation, wie sie z.B. bei der nah verwandten Art *Echinococcus multilocularis*, dem Fuchsbandwurm, gefunden werden kann. Hier bilden sich in Netzwerken ganz klare Cluster (selbst dann, wenn nur cox1 zur Analyse verwendet wird), in denen sich meist geografisch zusammengehörige Haplotypen eingruppieren lassen (Nakao et al., 2009).

Des Weiteren konnte durch eine statistische Untersuchung gezeigt werden, dass man in etwa 40 gut randomisierte Proben untersuchen sollte, um eine gute Aussage über die genetische Diversität von *E. granulosus* s.s. treffen zu können.

Eine Beziehung zwischen einzelnen Haplotypen und deren Wirtsspezifität konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Wirtsspezifität konnte für die am meisten untersuchten Spezies ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Einzig und allein konnte gezeigt werden, dass die Fertilität der Cysten im Rind oft sehr niedrig ist. Besonders in Kenia war das der Fall. Im Gegensatz dazu war die Fertilität der Cysten in Rindern aus Armenien aber vergleichsweise hoch, was zeigt, dass diesbezüglich auch hier das letzte Wort noch nicht gesprochen ist.

Alles in allem werden noch mehr Daten benötigt, um über manche Teilaspekte der Epidemiologie von *E. granulosus* s.s. einen besseren Überblick zu erhalten. Speziell für Asien, Europa, Südamerika und Australien wären mehr Daten hilfreich um ein genaueres Bild der Diversität des Parasiten zu liefern. Auch Nordamerika und einige Regionen des Nahen Ostens und Indiens wären sehr interessant. Hier liegen bisher nur sehr spärliche Daten vor. Auch in Bezug auf die Wirtsspezifität und Fertilität wären gesonderte Untersuchungen von großer Bedeutung, um diesen Sachverhalt endgültig besser zu verstehen.

Die in dieser Arbeit erarbeiteten Resultate können für zukünftige Untersuchungen als Grundlage dienen. Zum Beispiel könnte man jetzt versuchen, die Molekulare-Uhr-Technik für *E. granulosus* s.s. anzuwenden. Bisher stellte dabei stets die präzise Kalibrierung der Uhr ein großes Problem dar. Hierfür dienen normalerweise fossile Daten, die für intestinale Parasiten natürlich nicht existieren, oder Mutationsraten, die bisher für keinen Vertreter des Genus *Echinococcus* bestimmt werden konnten. Geht man von der Richtigkeit der neuen Hypothese aus könnte man die Uhr nun für den ungefähr bekannten Zeitpunkt des Beginns der Domestizierung des Schafes kalibrieren und dies mit den Zeitpunkten der Einführung von Schafen in Südamerika und Australien korrelieren, um dann neue Vorhersagen in Bezug auf Diversität und Verbreitung des Parasiten zu treffen und zu prüfen.

5. Zusammenfassung

Der weltweit verbreitete Hundebandwurm *Echinococcus granulosus* sensu stricto ist der wichtigste Erreger der Cystischen Echinococcose des Menschen, einer zoonotischen Infektionskrankheit, die von der Weltgesundheitsorganisation WHO als eine der wichtigsten „neglected zoonotic diseases“ angesehen wird. Der Parasit ist aus einer großen Zahl von Wirtstierarten bekannt und wird herkömmlich in verschiedene intraspezifische Genotypen gegliedert, wobei die epidemiologische Konsequenz dieser Variation unbekannt ist. In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die sich mit der intraspezifischen Diversität dieses Parasiten beschäftigten. Diese Studien wurden allerdings mit meist wenigen Isolaten in geografisch limitierten Bereichen durchgeführt, weshalb die Relevanz dieser Diversität für Pathogenität, Wirtsspezifität, Übertragungszyklen und Biogeografie nach wie vor unverstanden sind.

Um eine umfassende Darstellung der intraspezifischen Diversität vornehmen zu können, wurden insgesamt 1085 *E. granulosus* s.s.-Isolate aus Mensch und Tierwirten aus verschiedenen Regionen der Welt auf den Sequenzpolymorphismus eines 1609 bp Fragments des mitochondrialen cox1-Gens untersucht. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich von Haplotypennetzwerken und Diversitäts- und Neutralitätsindices von Subpopulationen verschiedener geografischer Herkunft.

Zur leichteren Analyse der erhaltenen Sequenzdaten wurde zudem eine LabVIEW-Applikation geschrieben.

Insgesamt wurden 388 Varianten (Haplotypen) des untersuchten Genabschnitts nachgewiesen.

Es konnte gezeigt werden, dass die höchste genetische Diversität des Parasiten im Nahen Osten zu finden ist und eine geringere in den anderen untersuchten Regionen, was die bisher eher tentative Hypothese über den Ursprung des Haustierzyklus von *E. granulosus* s.s. in dieser Region erhärtet.

Durch Funde von identischen Haplotypen in verschiedenen Regionen, Einbeziehung von bereits publizierten Daten, Berechnung von populationsgenetischen Indices und Haplotypennetzwerkanalysen konnte schließlich eine Hypothese zur Ausbreitungsgeschichte von *E. granulosus* sensu stricto aufgestellt werden. Diese deckt sich gut mit veröffentlichten fossilen und molekularen Daten des Hauptzwischenwirts, des Hausschafes, und den bekannten epidemiologischen Daten über den Parasiten. Hierzu wurden u.a. neue und leicht berechenbare Indices für die genetische

Diversität einer untersuchten Population entwickelt, und dargelegt, warum die bisher verwendeten Indices für diesen Fall nicht ausreichen.
Zusätzlich wurde in einem neu programmierten statistischen Resampling-Experiment gezeigt, dass ein Datensatz mindestens 40 gut verteilte Proben enthalten sollte, um eine hinreichend gute Annäherung an die realen Werte zur genetischen Diversität des Parasiten zu erhalten. Außerdem wurde in einer Erweiterung dieses Programms gezeigt, dass die neu entwickelten Indices wenig von der untersuchten Probenmenge abhängen und daher stabile Parameter zur genetischen Diversität einer Population des Parasiten darstellen.

6. Summary

The dog tapeworm *Echinococcus granulosus* sensu stricto, distributed worldwide, is the most important agent of human Cystic Echinococcosis, a zoonotic disease which is considered as one of the priority 'neglected zoonotic diseases' by the World Health Organisation. The parasite is known from a large number of host species and is conventionally subdivided into several genotypes. The epidemiological consequences of the variation, however, are still unknown. In the last years several studies on the intraspecific variation of this parasite were published. Most of these studies were based on small numbers of isolates from geographically restricted regions, so that the relevance of that diversity concerning pathogenicity, host specificity, transmission cycles and biogeography is still little understood.

To achieve a comprehensive estimate of its genetic diversity, 1085 isolates of *E. granulosus* s.s. from humans and animal hosts originating from widely different regions of the world were analyzed for the sequence polymorphism of a 1609 bp fragment of the mitochondrial cox1 gene.

For analysis haplotype networks, diversity and neutrality indices of subpopulations of different geographic origin were compared. To improve the analytical efficiency of the sequence-data, a LabVIEW application was written.

It could be shown that most diverse sub-population is found in the Middle Eastern region and that the genetic diversity is lower in the other analyzed regions, which confirms a previous tentative hypothesis on the origin of the domestic cycle of *E. granulosus* s.s. in that region.

Records of identical haplotypes in different regions, inclusion of published data, calculation of parameters of population genetics and haplotype network analysis led to hypotheses explaining the distribution history of *E. granulosus* s.s.. This in line with fossil and molecular data on domestic sheep as the principal final host. A set of new and easily calculable genetic diversity indices were developed and their added value was explained.

Additionally, a statistical resampling experiment was programmed which showed that at least 40 well distributed samples are necessary to provide a reliable estimate of the genetic diversity of the parasite in a region. Using an extension for that software, it was shown that the newly developed diversity indices do not strongly depend on the number of analyzed samples, and provide appropriate tools to assess the genetic diversity of parasite populations.

7. Abbildungen, Tabellen und Literatur

7.1 Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb. 1.1:	Stammbaum von Vertretern der Familie der Taeniidae, basierend auf Sequenzen des gesamten mitochondrialen Genoms. Dicke Linien heben die neuen Gattungen *Hydatigera* und *Versteria* hervor (aus: Nakao et al., (2013a), erweitert um die Gattungsnamen, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages).	7
Abb. 1.2:	Mitochondrialer Stammbaum aller bekannten Arten und Genotypen der Gattung *Echinococcus* (aus: Wassermann et al., (2016), mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages).	10
Abb. 1.3:	links: Adulter *E. granulosus* (gefärbt) (aus dem Fundus des Fachgebiets Parasitologie der Universität Hohenheim). rechts: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Scolex von *E. multilocularis* (aus: Romig et al., (2002), mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Hanns Seitz).	12
Abb. 1.4:	Lebenszyklus von *Echinococcus granulosus* sensu stricto. (Anm.: Erstellt aus eigenen Fotos und copyright-freien Bildern, Quelle teilw.: http://publicdomainvectors.org/)	15
Abb. 1.5:	Ei von *E. granulosus* s.s. in 1000-facher Vergrößerung. Erkennbar ist die innenliegende Onkosphäre mit den sechs Embryonalhaken. (Anm.: Eigenes Foto)	16
Abb. 1.6:	Protoscolex von *E. granulosus* s.s.. Der Scolex ist noch eingestülpt (aus Enz, 2015, bearbeitet).	18
Abb. 1.7:	Evaginierter Protoscolex von *E. granulosus* s.s. (aus Enz, 2015, bearbeitet).	18
Abb. 1.8:	Weltweite Verbreitung von E. granulosus s.s. auf der Ebene von Landesgrenzen (nach: Cardona & Carmena, (2013), erweitert durch Daten aus: Alvarez Rojas et al., (2014); Amer et al., (2015); Aschenborn (unpubl.); Boufana et al., (2015); Carmena & Cardona, (2013); Cucher et al., (2016); Dybicz et al., (2015); Hüttner et al., (2009); Laurimaa et al., (2015); Umhang et al., (2014); Xhaxhiu et al., (2011); Yanagida et al., (2012) und Daten	22

der vorliegenden Arbeit, Originalkarte von www.d-maps.com, bearbeitet, für die genaue URL, siehe Abbildungsverzeichnis). Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=13181&lang=de, verwendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de

Abb. 2.1: Geografische Übersicht über die Herkunft aller aus Armenien bearbeiteten Isolate (Karte: Hasmik Gevorgyan, in litt.). 31

Abb. 2.2: Herkunft der Isolate aus Rumänien. Schraffiert hervorgehoben sind die Distrikte, aus denen die Proben stammen (Karten-material von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).
Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=2546&lang=de, mit Elementen von: http://d-maps.com/carte.php?num_car=5810&lang=de, verwendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de 33

Abb. 2.3: Herkunft der kenianischen Proben. Gelb: Nordkenia (Distrikt: Turkana), grün: Mittelkenia (Distrikte: Samburu, Isiolo, Meru und Tharaka-Nithi), rosa: Südkenia (Distrikte: Kisumu, Bomet, Narok, Nairobi und Kajiado) (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).
Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=13928&lang=de, mit Elementen von: http://d-maps.com/carte.php?num_car=239&lang=de, vewendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de 34

Abb. 2.4: Herkunft der Isolate aus Äthiopien (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungs-verzeichnis).
Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=13788&lang=de, vewendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de 36

Abb. 2.5: Herkunft der untersuchten australischen Isolate. Farblich markiert sind die Bundesstaaten oder Territorien, aus denen die Proben stammen (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).
Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=3294&lang=de, verwendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de 38

Abb. 2.6: Herkunft der Proben aus Chile. Farblich markiert sind die Regionen, aus denen die untersuchten Isolate stammen (Kartenmaterial von d-maps.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis). Quelle: http://d-maps.com/carte.php?num_car=25282&lang=de, verwendbar laut: http://d-maps.com/conditions.php?lang=de 39

Abb. 2.7: Herkunft der Proben der Gemeinschaftsstudie. Länder, aus denen Proben stammen, sind dunkel eingefärbt (Kartenmaterial von weltkarte.com, bearbeitet. Für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis). Quelle: https://www.weltkarte.com/welt/weltatlas/weltkarte-blank-vektorgrafik.htm, public-domain-Grafik 41

Abb. 2.8: Herkunft der Proben des Heidelberger Universitätsklinikums (rot: Nordafrika, gelb: Süd-/Zentraleuropa, grün: Osteuropa, blau: Vorderasien, schwarz: Russland/Kasachstan) (aus: Wagner, 2014). Anm: ursprünglich erstellt mit Google Maps, verwendbar laut: https://www.google.com/intl/de_ALL/permissions/geoguidelines.html#maps-print 42

Abb. 2.9: Schematische Darstellung der Phasentrennung bei der Phenol-Chloroform-Extraktion. 44

Abb. 2.10: Ausschnitt eines Elektropherogramms einer Sequenzierung von E. granulosus sensu stricto mit poly-T-induzierten Doppelpeaks. Rot umrahmt sind die direkt aufeinander folgenden 10 T's der Sequenz. Durch Polymerase Slippage entstehen Amplifizierungsprodukte mit 10 oder 9 T's. Dies ist deutlich beim Doppelpeak des letzten T's zu erkennen. Es ist außerdem klar erkennbar, dass vor diesem Sequenzmotiv die Sequenz deutlich lesbar ist, während sich die Lesbarkeit direkt danach deutlich verschlechtert (Elektropherogramm erstellt mit GENtle 1.9.4). 46

Abb. 2.11 Cyclerprogramme des ersten Teilstückes von cox1. In Klammern ist die Annealing-Temperatur des nested-Schrittes angegeben. 48

Abb. 2.12: Temperaturprofil beider Teil-PCRs zur Vervielfältigung des hinteren Fragments von cox1. 49

Abb. 2.13: Linke Seite: Grafische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Probenalter und amplifizierbarer Fragmentlänge (aus: Ebi, 2012). Rechte Seite: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lagerungszeit und allgemeinem Amplifizierungserfolg (aus: Enz, 2015). 50

Abb. 2.14: Beispiel einer durchgeführten Gelektrophorese. 55

Abb. 2.15: Hypothetisches Netzwerk mit 17 Knotenpunkten errechnet aus sieben Haplotypen. Die Zahlen sind jeweils die aufsummierten Abstände von dem betreffenden Knotenpunkt zu allen anderen Knotenpunkten. Umrandet ist der sogenannte Rumpf des Netzwerks, in dem alle Abstände niedriger sind als in den äußeren Punkten. Der gestrichelte Kreis markiert den Mittelpunkt des Netzwerkes. 62

Abb. 2.16: Dargestellt ist die Entwicklung des Wertes von Tajima's D im Verlauf eines Bottleneck-Events (Quelle: https://arundurvasula.wordpress.com/2015/02/18/interpreting-tajimas-d, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Jeffrey Ross-Ibarra). 64

Abb. 2.17: Zusammensetzungen einer theoretischen Population von Sequenzvariationen im Laufe eines Bottleneck-Events (links: Population vor dem Event, Mitte: Auswirkungen auf die Population während des Events, rechts: Die Population hat sich erholt). Gestrichelt sind Haplotypen dargestellt, die während des Bottlenecks verloren gingen. Diese sind im Bild rechts dann als Knoten dargestellt, oder nicht mehr vorhanden. 65

Abb. 2.18: Beispiel eines Netzwerkes mit Mutation von C zu T an der Stelle 855 und späterer Remutation von T zu C an derselben Stelle. Die beiden betreffenden Haplotypen an den Endpunkten erscheinen so 5 bp entfernt, obwohl sich nur 3 bp unterscheiden (Netzwerk erstellt mit TCS 1.21). 69

Abb. 3.1: Ergebnis des PCR-Additiv-Tests. Linke Seite: erste PCR, rechte Seite: nested PCR. Jede der drei untersuchten Proben (im Bild mit 6420, 6023 und 6251 bezeichnet) wurde jeweils mit neun unterschiedlichen Substanzen getestet, deren Bezeichnung 75

jeweils über den betreffenden Dreierblock an Proben steht. Außerdem wurde zum direkten Vergleich eine PCR ohne jegliches Additiv durchgeführt. Diese wird im Bild als „Normal“ bezeichnet. Für die verwendeten Substanzen und deren Konzentrationen, siehe Kap. 2.2.2.1.4.2: Tab. 2.4.

Abb. 3.2: Varianten der errechneten Transmembrandomänen-Architektur des cox1-Fragments in Armenien (Hn: Anzahl an Haplotypen). 79

Abb. 3.3: Errechnetes Haplotypennetzwerk und Indices der armenischen Proben. Grau und Schwarz markiert sind die Genotypen G1, G2 und G3. Kariert dargestellt ist ein Genotyp der hier häufig auftritt, aber keine Bezeichnung in der klassischen Genotypenliste hat. Einige Haplotypen mit demselben Informationsgehalt wurden aufgrund der Komplexität des Netzwerkes zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Die Haplotypenanzahl >1 ist in Klammern dahinter eingetragen. Geschweifte Klammern: Haplotypenanzahl im kompletten Datensatz, runde Klammern: um identische Haplotypen aus demselben Wirt bereinigter Datensatz. Indices wurden jeweils für beide Datensätze berechnet. Die einzelnen im bereinigten Datensatz reduzierten Haplotypen wurden der besseren Übersicht halber nicht direkt im Netzwerk markiert (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima’s D, Fs: Fu’s Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: $p<0,01$, *:$p<0,05$). 80

Abb. 3.4: Ausschnitt aus dem Haplotypennetzwerk von Armenien. Eingezeichnet sind die einzelnen Mutationen, die zwischen den betreffenden Netzwerk-Knoten bzw. Haplotypen berechnet wurden. Erkennbar ist eine Mutation an Position 1592 von T zu C, die bei EgA27 am Ende wieder aufgehoben wird. 81

Abb. 3.5: Netzwerk und Indices der irakischen Proben. * markiert den zentralen Haplotypen (n/Hn: Anzahl an Proben/ Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standard- 84

abweichung, d_{max}/k_0: maximale/ mittlere Anzahl an Nukleotid-unterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Abb. 3.6: Netzwerk und Indices der türkischen Isolate. Grau eingefärbt sind die Genotypen G1 und G2. * markiert den zentralen Knoten. Die Positionen einer von TCS berechneten Mutation und Remutation an der Stelle 800 sind eingezeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs). 85

Abb. 3.7: TMD-Architektur-Varianten, die in Rumänien gefunden wurden (Hd: Anzahl an Haplotypen). 87

Abb. 3.8: Netzwerk und Indices der rumänischen Proben. Eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3. * markiert den zentralen Knoten (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs). 87

Abb. 3.9: Netzwerk und Indices der französischen Isolate. Grau und schwarz eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3. Ein * markiert den zentralen Knoten (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standard-abweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotid-unterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs). 89

Abb. 3.10: Errechnetes Netzwerk der Proben aus Nordkenia. Runde Klammern/durchgezogene Linien: Um identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt bereinigt. Geschweifte Klammern/ge-punktete Linien: Probensatz ohne Anpassung. Einige Haplotypen mit nur einem Basenunterschied zu EG01 wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Die theoretische Position des 93

durch eine Deletion charakterisierten Haplotyps EgK01D ist gestrichelt dargestellt. * markiert den zentralen Haplotypen. G1-korrespondierende Haplotypen sind grau dargestellt. Indices wurden ohne EgK01D berechnet, weil die Deletion nicht eingerechnet werden konnte (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: p<0,01, *: p<0,05).

Abb. 3.11: Netzwerk der mittelkenianischen Isolate. Geschweifte Klammer und gestrichelte Linie bei EG01: Mit Doppelinfektion in einem Wirt. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Genotypen G1 und G3 wurden eingefärbt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05). 95

Abb. 3.12: Haplotypennetzwerk und Indices von Südkenia. Geschweifte Klammern und gestrichelte Linien: Alle Proben ohne Berücksichtigung von gleichen Haplotypen aus einem Wirt. Runde Klammern und volle Kreise: Um identische Haplotypen aus einem Wirt bereinigt. Vier Haplotypen mit identischem Informationsgehalt wurden zusammengefasst. * markiert den zentralen Haplotypen. Genotypen G1 und G3 wurden eingefärbt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05). 97

Abb. 3.13: Schnittmengendarstellung der Zugehörigkeit aller gefundenen Mutationen zu den verschiedenen Regionen Kenias. 98

Abb. 3.14: TMD-Architekturen, die in den Regionen Kenias gefunden wurden 99

(Hn: Anzahl an Haplotypen, N: Nordkenia, M: Mittelkenia, S: Südkenia, das Vorhandensein einer TMD-Architektur in einer Region ist mit einem Haken gekennzeichnet).

Abb. 3.15: Gesamtnetzwerk der Proben aus Kenia. In Klammern/durchgezogene Linien: Identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt herausgerechnet. Geschweifte Klammern/gepunktete Linien: Gesamtanzahl der Proben im Datensatz. Haplotypen mit gleichem genetischem Informationsgehalt wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Die theoretische Position des durch eine Deletion charakterisierten Haplotyps EgK01D ist gestrichelt dargestellt. * markiert den zentralen Haplotypen. Farblich markiert sind die Anteile des jeweiligen Haplotyps an der regionalen Population. Indices wurden ohne EgK01D berechnet, weil die Deletion nicht eingerechnet werden konnte (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): ***: p<0,001, *: p<0,05). 100

Abb. 3.16: Netzwerk der Proben aus Äthiopien. In Klammern/durchgezogene Linien: Identische Haplotypen aus ein und demselben Wirt herausgerechnet. Geschweifte Klammern/gepunktete Linien: Gesamtanzahl der Proben im Datensatz. * markiert den zentralen Haplotypen. Farblich markiert sind die Haplotypen, die mit dem Genotypen G1 korrespondieren (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05). 103

Abb. 3.17: Netzwerk und Indices der sudanesischen Isolate. Grau eingefärbt ist der Haplotyp EgA33, der dem Genotypen G1 entspricht. * markiert den mittleren Knoten des Netzwerks (n/Hn: Anzahl an 105

Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Abb. 3.18: Transmembrandomänen-Architekturen, die in Algerien gefunden wurden (Hn: Anzahl an Haplotypen). 108

Abb. 3.19: Sequenzunterschiede von EgAlg01X (jeweils untere Teilsequenz) im Vergleich zu EG01 (jeweils obere Teilsequenz). Oberes Alignment: Nukleotidbasensequenzen, unteres Alignment: Aminosäuren-Sequenzen. 110

Abb. 3.20: Direkter Vergleich der Transmembrandomänen-Architektur des gesamten cox1-Gens von Probe Alg62 einerseits zu A*: Sequenz des gesamten cox1-Gens (AB786664, Nakao et al., (2013b)) und andererseits zu D*: Sequenz von Alg62 ohne die Insertion der drei Basen. 110

Abb. 3.21: Netzwerk und Indices der algerischen Isolate. Farblich markiert sind die zu den Genotypen G1 und G3 korrespondierenden Haplotypen. Ein * markiert den zentralen Haplotypen EG01. Gepunktete Linien und geschweifte Klammern beziehen sich auf den gesamten Datensatz, während sich durchgezogene Linien und runde Klammern auf den bereinigten Datensatz beziehen. Gestrichelt ist die theoretische Position des durch eine Insertion von drei Basen gekennzeichneten Haplotypen EgAlg01X dargestellt. Einige Haplotypen mit derselben relativen Position wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): **: $p<0,01$, *: $p<0,05$). 111

Abb. 3.22: Haplotypennetzwerk und Indices der australischen Isolate. Die Genotypen G1, G2 und G3 sind farblich markiert. * markiert den 113

für die Berechnung von d_c nötigen zentralen Haplotypen des Netzwerks (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Abb. 3.23: Transmembrandomänen-Architekturvarianten, die in Chile gefunden wurden. 115

Abb. 3.24: Haplotypennetzwerk der chilenischen Isolate. Die Genotypen G1, G2 und G3 sind farblich markiert. Der zur Berechnung von d_c notwendige zentrale Haplotyp ist mit einem Stern gekennzeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: $p<0,05$). 116

Abb. 3.25: Netzwerk der Isolate aus Großbritannien. Drei Haplotypen zeigen identische Sequenzfragmente wie Genotyp G1 (hellgrau). Der * markiert den zentralen Knoten des Netzwerkes. Der Datensatz kann um eine Probe bereinigt werden, weil die betreffende Cyste aus ein und demselben Infektionsereignis stammen könnte (runde Klammern und durchgezogene Linien bei EgUK02) (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs). 121

Abb. 3.26: Netzwerk der irakischen Sequenzen der Gemeinschaftsstudie. Die drei hellgrau eingefärbten Haplotypen korrespondieren zum Genotypen G1. Ein * markiert den für die Berechnung von d_c notwendigen zentralen Punkt des Netzwerkes (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere 122

Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Abb. 3.27: TMD-As, die in Italien gefunden wurden. 123

Abb. 3.28: Netzwerk und Indices der italienischen Proben der Gemeinschaftsstudie. Eingefärbt sind die korrespondierenden Genotypen G1 - G3. Ein * markiert den zentralen Knotenpunkt (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05). 124

Abb. 3.29: Netzwerk und Indices der osteuropäischen Proben der Gemeinschaftsstudie. Der zentrale Haplotyp ist mit einem Stern gekennzeichnet. Eingefärbt sind die Genotypen G1 bis G3. Extra gekennzeichnet wurde eine Mutation und Remutation an Position 717 (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs). 126

Abb. 3.30: Netzwerk der tunesischen Isolate, die der Gemeinschaftsstudie zugehörig sind. Farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3. EG01 ist als zentraler Haplotyp mit einem Stern gekennzeichnet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs) (Signifikanz (D/Fs): *: p<0,05). 128

Abb. 3.31: Gesamtnetzwerk der untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie. Eingefärbt ist die Herkunft der jeweiligen Proben. Einige Haplotypen mit demselben topografischen Informationsgehalt wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. 129

Abb. 3.32: Netzwerke und Indices der Proben der Universitätsklinik 132

Heidelberg. Gefärbt sind die Genotypen G1 und G3. Ein * markiert den jeweiligen Mittelpunkt des Netzwerkes (VA: Vorderasien, RK: Russland/Kasachstan, NA: Nordafrika, OE: Osteuropa, ZSE: Zentral- und Südeuropa, nB: nicht berechenbar, n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs).

Abb. 3.33: Kombinationsnetzwerk aller bekannten Haplotypen aus dem Nahen Osten. Einige Haplotypen mit demselben topografischen Informationsgehalt wurden wegen der besseren Übersicht zusammengefasst. EG01 und EG04 sind nur aufgrund der besseren Übersicht größer dargestellt, dies entspricht keiner höheren Frequenz dieser Haplotypen. Ein * markiert den zentralen Haplotypen EG01. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}: Maximaler genetischer Abstand zwischen allen Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand aller Haplotypen vom zentralen Knoten des Netzwerks, k_0: mittlere Anzahl an Basenunterschieden aller Haplotypen). 137

Abb. 3.34: Netzwerk aller in Osteuropa gefundenen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 138

Abb. 3.35: Kombinationsnetzwerk der im restlichen Europa gefundenen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. Eingefärbt sind die Genotypen G1 - G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 140

Abb. 3.36: Kombiniertes Netzwerk der nordafrikanischen Isolate. Ein * 141

markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. Farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3. Die theoretische Position des durch eine Insertion von drei Basen gekennzeichneten Haplotypen EgAlg01X ist gestrichelt dargestellt (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks).

Abb. 3.37: Netzwerk der ostafrikanischen Haplotypen. * markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst. farblich markiert sind die Genotypen G1 und G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 142

Abb. 3.38: Netzwerk aller bekannten asiatischen Haplotypen. Gepunktet ausgegraut dargestellt sind Haplotypen, die in den Datenbanken zu finden sind, aber für die Berechnung der Indices nicht betrachtet wurden. Ein * markiert den zentralen Haplotypen. Einige Haplotypen wurden der besseren Übersicht halber zusammengefasst. Eingefärbt sind die Genotypen G1 und G3 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 144

Abb. 3.39: Netzwerk der russischen Haplotypen. Der zentrale Haplotyp ist mit einem * gekennzeichnet. Eingefärbt ist der Genotyp G1 (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 146

Abb. 3.40: Kombinationsnetzwerk der aus Südamerika bekannten Haplotypen. Den zentralen Haplotypen EG01 markiert ein *. Einige Haplotypen wurden zusammengefasst (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks). 147

Abb. 3.41: Geografische Zusammenfassung der Ergebnisse der Kombina- 148

tionsnetzwerke. Bedeutung der Zahlen: Mitte: d_{max}, Oben: d_c, Unten: k_0 (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis).
Quelle: https://www.weltkarte.com/welt/weltatlas/weltkarte-blank-vektorgrafik.htm, public-domain-Grafik

Abb. 3.42: Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 1 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. 150

Abb. 3.43: Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 2 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungsstellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen abgekürzt. 151

Abb. 3.44: Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 3 von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungsstellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen abgekürzt. 152

Abb. 3.45: Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 4 (oben) und 5 (unten) von 6). Grau eingefärbt sind Haplotypen, die zum Genotypen G1 konform sind. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Verbindungs- 153

stellen zu anderen Teilen des Netzwerks wurden mit Zahlen gekennzeichnet. Verbindungen zu EG01 und EG04 (siehe Teil 1) wurden mit Symbolen abgekürzt.

Abb. 3.46: Gesamtnetzwerk aller bekannten Haplotypen (Teil 6 von 6). Eingefärbt sind Haplotypen, die zu den Genotypen G2 und G3 konform sind. Haplotypen mit demselben topologischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. In Klammern befindet sich die gefundene Transmembrandomänen-Architektur. Wenn nichts dahinter steht, wurde TMD-A-Variante A gefunden. Eine Verbindungsstelle zu Teil 2 des Netzwerks wurde mit einer Zahl gekennzeichnet. 154

Abb. 3.47: Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 1 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht. 156

Abb. 3.48: Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 2 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht. 157

Abb. 3.49: Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 3 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht. 158

Abb. 3.50: Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (oben: Teil 4 von 6, unten: Teil 5 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht. 159

Abb. 3.51: Gesamtnetzwerk aller bekannten cox1-Haplotypen (Teil 6 von 6). Mit farbigen Kreisdiagrammen wurden die Fund-Regionen aller Haplotypen kenntlich gemacht. 160

Abb. 3.52: Balkendiagramm, das gegenüberstellt, wie viele Haplotypen jeweils in wie vielen Regionen gefunden wurden. 161

Abb. 3.53: Hypothetisches Netzwerk, dass aus den Haplotypen errechnet wurde, die einen Grad ≥ 8 im Gesamtnetzwerk besitzen. Farblich dargestellt sind die Regionen, in denen diese Haplotypen bisher gefunden wurden. In eckigen Klammern ist der Grad des Haplotyps im Gesamtnetzwerk eingetragen. 162

Abb. 3.54: Histogramme zur Veranschaulichung der Gleichverteilung der ge- 164

zogenen Datensätze (oben: n = 10, Mitte: n = 50, unten: n = 100).

Abb. 3.55: Grafische Auftragung der Mittelwerte der gefundenen Anzahl an Haplotypen für alle Ziehungskategorien mit berechneter Trendlinie. 165

Abb. 3.56: Grafische Auftragungen des MSE/RMSE für alle Ziehungen in Prozent vom Originalwert mit Trendlinie. Logarithmische Darstellung der y-Achse. 166

Abb. 3.57: Boxplots der berechneten Diversitätsindices für alle Ziehungen. (oben: von links nach rechts: Hd, π, d_{max}, unten: links: d_c, rechts: k_0). Der Mittelwert mit Standardabweichung ist der besseren Sichtbarkeit wegen, leicht nach links verschoben. 166

Abb. 3.58: linke Seite: Auftragung wieviel Prozent der jeweils 1000 berechneten Werte um ± 10 % vom realen Wert abweichen. Für d_{max} wurde eine Abweichung von ±1 vom realen Wert verwendet.
rechte Seite: Auftragung wieviel Prozent der jeweils 1000 berechneten Werte um ± 5 % vom realen Wert abweichen. Für d_{max} wurde eine Abweichung von ±1 vom realen Wert verwendet. 167

Abb. 3.59: Boxplots der berechneten Indices für die jeweils 1000 Ziehungen (oben links: Hd, oben rechts: π, unten links: dmax, unten rechts: k0). Der Mittelwert mit Standardabweichung ist der besseren Sichtbarkeit halber jeweils etwas nach links verschoben worden. 169

Abb. 4.1: Grafische Veranschaulichung des Frequenzproblems von Hd. Zur Konstruktion beider Netzwerke wurden Haplotypen von Yanagida et al., (2012) verwendet. 174

Abb. 4.2: Durch den direkten Vergleich zweier strukturidentischer Netzwerke kann das Frequenzproblem von π veranschaulicht werden. Zur Konstruktion beider Netzwerke wurden Haplotypen verwendet, die von Yanagida et al., (2012) publiziert wurden. 175

Abb. 4.3: Grafische Auftragung der Häufigkeitsverteilung der in dieser Arbeit aufgefundenen Punktmutations-Positionen im untersuchten cox1-Genfragment. Alle Positionen mit einer Anzahl von mehr als 15 sind markiert. 185

Abb. 4.4: Zusammenfassung des mitochondrialen genetischen Codes für Echinodermata und Platyhelminthes (Code 9). (Quelle: https:// 186

www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi#SG9)

Abb. 4.5: Darstellung des Code 14: Alternative Flatworm Mitochondrial Code. (Quelle: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi#SG14) 187

Abb. 4.6: Oben: Unterstrichen sind alle vier möglichen Varianten einer Dreibaseninsertion bei EgAlg01X.
Unten: unabhängig davon führt die Insertion nach Translation immer nur zum Einbau eines zusätzlichen Alanins. (Die Positionen der Veränderung sind für beide Sequenzen jeweils durch Unterstreichung markiert, Gepunktet sind die Codongrenzen im betreffenden Bereich dargestellt) 189

Abb. 4.7: Alignment der Aminosäuresequenzen über das untersuchte cox1-Fragment von 1609 bp Länge von EG01 (oben) und EgK01D (unten). In der unteren Sequenz weiß markierte Bereiche sind bei beiden Sequenzen identisch, graue Bereiche weichen von EG01 ab und Stoppcodons sind schwarz markiert. 190

Abb. 4.8: Beispiele für kleine Gruppierungen geografisch zusammengehöriger Haplotypen, die im Gesamtnetzwerk zu erkennen sind. 192

Abb. 4.9: Aus einer geringen Population des Parasiten entwickelte sich im Laufe der Nutztier-Domestizierung eine Population, die eine gewisse Grunddiversität aufwies. (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis) 205

Abb. 4.10: Es wurde jeweils ein zufällig ausgewählter Anteil der Grund-Diversität nach Nordafrika, Europa und Asien weitergetragen. (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis) 208

Abb 4.11: Nach einiger Zeit hatten sich in allen Regionen neue Haplotypen ausgebildet. Davon gelangten zunächst eine Auswahl vom Nahen Osten nach Ostafrika (1), dann von Europa und Nordafrika nach Südamerika (2) und schließlich von Europa nach Australien (3). Zwischenzeitliche Austausche zwischen den einzelnen Regionen können aus den vorliegenden Daten nicht gänzlich ausgeschlossen werden (?). (Karte von www.weltkarte.com, bearbeitet, für die genaue URL siehe Abbildungsverzeichnis) 209

Abb. 8.1: Alle in dieser Arbeit aufgefundenen Varianten der berechneten Transmembrandomänenarchitektur nach Translation der verschiedenen cox1-Varianten. 314

7.2 Tabellenverzeichnis

Seite

Tab. 1.1: Systematische Stellung der Gattung *Echinococcus* (nach: Lucius & Loos-Frank, (2008)). 6

Tab. 1.2: Zusammenstellung der zum jetzigen Zeitpunkt als valid geltenden *Echinococcus*-Arten (nach: Romig et al., (2015)). 9

Tab. 1.3: Auflistung der *Echinococcus*-Arten mit häufigen End- und Zwischenwirten (nach: Lucius & Loos-Frank, (2008); Thompson & Lymbery, (1995); Xiao et al., (2005); Hüttner et al., (2009) und Romig et al., (2015)). 13

Tab. 2.1: Tabellarische Auflistung aller untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie. 40

Tab. 2.2: Reaktionsansatz beider PCR-Schritte des ersten cox1-Teilstückes. 48

Tab. 2.3: Reaktionsansatz beider PCR-Schritte des hinteren cox1-Teilstückes. 49

Tab. 2.4: Substanzen, die auf ihre sensitivitätssteigernde Wirkung hin, getestet wurden. 53

Tab. 3.1: Alle Haplotypen, die in Armenien gefunden wurden. Die grau hinterlegten Basenaustausche führen nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure. ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3) 77

Tab. 3.2: Bereits bekannte cox1-Haplotypen, die in den armenischen Proben gefunden wurden. 78

Tab. 3.3: Mögliche Mehrfachinfektionen im armenischen Datensatz. 81

Tab. 3.4: Tabelle der im Irak gefundenen Haplotypen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet. Der grau hinterlegte Basenaustausch führt nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure. 83

Tab. 3.5: Bereits bekannte Haplotypen aus dem irakischen Datensatz. 83

Tab. 3.6:	Tabelle der türkischen Haplotypen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet. Die grau hinterlegten Basenaustausche führen nach Translation zum Einbau einer anderen Aminosäure ($_1/_2$: Genotyp G1/G2).	84
Tab. 3.7:	Bereits bekannte Haplotypen des türkischen Datensatzes.	84
Tab. 3.8:	Die in Rumänien gefundenen 13 Haplotypen. Grau hinterlegt sind Nukleotidbasenaustausche, die zu einer Variation der Aminosäurensequenz führen. Als Referenz wurde EG01 (JQ250806, Yanagida et al., (2012)) verwendet ($_1/_3$: Genotyp G1/G3).	86
Tab. 3.9:	Bereits bekannte Haplotypen aus dem rumänischen Datensatz.	86
Tab. 3.10:	Auflistung der sieben in Frankreich gefundenen Haplotypen. Grau hinterlegt sind SNPs, die zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen ($_1/_3$: Genotyp G1/G3)).	88
Tab. 3.11:	Auflistung der bereits bekannten Haplotypen des französischen Datensatzes.	88
Tab. 3.12:	Alle Haplotypen, die in Kenia gefunden wurden. Grau hinterlegt sind SNPs, die nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurensequenz führen. Grau schraffiert ist ein alternatives Stoppcodon dargestellt. Schwarz hinterlegt ist eine Deletion, die bei einem Haplotypen gefunden wurde (1/3: Genotyp G1/G3, N/M/S: Anzahl Haplotypen/Wirte in Nord-, Mittel-, Südkenia, *: Die TMD-A vom Egk01D konnte berechnet werden, ist aber zweifelhaft).	90
Tab. 3.13:	In Kenia gefundene cox1-Haplotypen, die auch bereits aus anderen Regionen bekannt waren.	91
Tab. 3.14:	Zusammenfassung der möglichen Mehrfachinfektionen aus Nordkenia.	93
Tab. 3.15:	Doppelinfektionen in Zentralkenia.	94
Tab. 3.16:	Wirte mit zahlreichen Cysten aus Südkenia.	96
Tab. 3.17:	F_{ST}-Werte für die kenianischen Teilpopulationen (*: Alle Werte waren statistisch signifikant).	98
Tab. 3.18:	Zusammenfassende Darstellung aller in Äthiopien gefundenen Haplotypen. Die nicht-synonymen SNPs sind grau hinterlegt ($_1$: Genotyp G1).	102

Tab. 3.19: Bereits bekannte Haplotypen des äthiopischen Datensatzes. 102
Tab. 3.20: Äthiopische Wirte mit mehreren Cysten. 104
Tab. 3.21: Liste der Haplotypen, die im Sudan aufgefunden wurden. Basenwechsel, die nach Translation zu einer Änderung der Aminosäurenabfolge führen, sind grau hinterlegt. Als Referenz wurde EG01 (Yanagida et al., 2012) verwendet ($_1$: Genotyp G1). 105
Tab. 3.22: Auflistung der in Algerien gefundenen cox1-Haplotypen. Basenaustausche, die zu einer Änderung der Aminosäuren-abfolge führen sind grau hinterlegt. Schwarz hinterlegt ist eine Insertion von drei Basen beim Haplotypen EgAlg01X ($_1$/$_3$: Genotyp G1/G3). 106
Tab. 3.23: Zum Zeitpunkt der Auswertung bereits bekannte cox1-Haplotypen des algerischen Probensatzes. 107
Tab. 3.24: Auflistung der zwölf in Australien gefundenen cox1-Haplotypen. Nicht-synonyme SNPs sind grau hinterlegt ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3). 112
Tab. 3.25: Bereits bekannte Haplotypen aus Australien. 112
Tab. 3.26: Auflistung der in Chile gefundenen Haplotypen. Nicht-synonyme SNPs sind grau hinterlegt ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3). 114
Tab. 3.27: Bereits bekannte Haplotypen aus dem chilenischen Datensatz. 114
Tab. 3.28: Zwei Haplotypen wurden in Brasilien gefunden. Der Basenunter-schied an Position 368 (grau hinterlegt) führt nach Translation zu einem Wechsel in der Aminosäurensequenz ($_1$: Genotyp G1). 116
Tab. 3.29: Die beiden Haplotypen, die in den chinesischen Proben gefunden wurden. 117
Tab. 3.30: Auflistung der in der Gemeinschaftsstudie gefundenen Haplo-typen. Nicht-stumme Punktmutationen sind grau hinterlegt ($_1$/$_2$/$_3$: Genotyp G1/G2/G3, Bul: Bulgarien, GB: Großbritannien, Ir: Irak, It: Italien, Ru: Rumänien, Ser: Serbien, Tun: Tunesien, Un: Ungarn). 118
Tab. 3.31: Bereits aus anderen Regionen/Datensätzen dieser Arbeit bekannte Haplotypen. 121
Tab. 3.32: Bereits bekannte Haplotypen aus dem italienischen Teildatensatz der Gemeinschaftsstudie. 123

Tab. 3.33: Auflistung der bereits aus anderen Regionen bekannten cox1-Haplotypen des osteuropäischen Teildatensatzes der Gemeinschaftsstudie. 125

Tab. 3.34 Bereits bekannte Haplotypen aus dem tunesischen Teildatensatz der Gemeinschaftsstudie. 127

Tab. 3.35: Auflistung der Haplotypen, die in den Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg gefunden wurden. Nicht-stumme Punktmutationen sind grau hinterlegt ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3). 130

Tab. 3.36: Bereits aus anderen Regionen bekannte cox1-Haplotypen des Heidelberger Datensatzes. 131

Tab. 3.37: Zusammenfassung der berechneten Indices zu allen in dieser Arbeit bearbeiteten Datensätzen. Es wurden jeweils die Daten der um mögliche Mehrfachinfektionen bereinigten Datenätze verwendet (n/Hn: Anzahl an Proben/Haplotypen, Hd: Haplotypdiversität, π: Nukleotiddiversität, SD: jeweilige Standardabweichung, d_{max}/k_0: maximale/mittlere Anzahl an Nukleotidunterschieden zwischen zwei Haplotypen, d_c: mittlerer Abstand vom Zentrum des Netzwerks, D: Tajima's D, Fs: Fu's Fs, gMW: gewichteter Mittelwert, GS/HB: Teil-Datensatz der Gemeinschaftsstudie/des Heidelberg-Datensatzes, kA: keine Angabe). 133

Tab. 3.38: F_{ST}-Werte für sieben Datensätze, die in dieser Arbeit bearbeitet wurden. Die Indices wurden mit Arlequin 3.1 berechnet (*: alle berechneten Werte waren statistisch signifikant). 134

Tab. 3.39: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk des Nahen Ostens erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 136

Tab. 3.40: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Osteuropa erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 138

Tab. 3.41: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus dem übrigen Europa erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 139

Tab. 3.42: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Nordafrika erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 141

Tab. 3.43: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Ostafrika erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 143

Tab. 3.44: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk aus Asien erstellt 145

wurde. Ausgegraut sind Daten, die auch im Netzwerk (Abb. 3.38) grau dargestellt sind (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen, kA: keine Angabe).

Tab. 3.45: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk für Russland erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 145

Tab. 3.46: Daten aus denen das Kombinationsnetzwerk für Russland erstellt wurde (n/Hn: Anzahl an Sequenzen/Haplotypen). 147

Tab. 3.47: Zusammenfassung der Indices der Kombinations-netzwerke (Hn: Anzahl an Haplotypen, d_{max}: maximale genetische Distanz, d_c: mittlere Distanz vom Mittelpunkt des Netzwerks, k_0: mittlere Anzahl an Basenunterschieden). 148

Tab. 3.48: Rangliste der Haplotypen, die den höchsten Grad im Netzwerk aufweisen und deren Vorkommen. 155

Tab. 3.49: Werte der berechneten Evenness zu allen Ziehungen. 163

Tab. 3.50: MSE/RMSE für alle Diversitätsindices in Werten und in % vom realen Wert für alle Ziehungen. 165

Tab. 3.51: Ergebnis des speziellen Statistik-Experiments ($n_{ursprüngl.}$: ursprüngliche Anzahl an Sequenzen, $Hd/\pi/d_{max}/k_0$: Wert von $Hd/\pi/d_{max}/k_0$ im kompletten Datensatz, $<Hd>/<\pi>/<d_{max}>/<k_0>$: Errechneter Mittelwert der Indices bei 40 Proben). 168

Tab. 4.1: Zusammenfassung aller Haplotypen in Bezug auf den Grad im Gesamtnetzwerk und ihrem Vorkommen. Grau hinterlegt sind Haplotypen, die in weiter voneinander entfernten Regionen vorkommen. Einige Haplotypen mit demselben geografischen Informationsgehalt wurden zusammengefasst. 194

Tab. 8.1: Liste der untersuchten Isolate aus Armenien. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe). 265

Tab. 8.2: Auflistung der untersuchten Proben aus dem Irak. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (+: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe). 268

Tab. 8.3: Auflistung der untersuchten türkischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe). 269

Tab. 8.4: Auflistung der untersuchten rumänischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe). 269

Tab. 8.5: Liste der untersuchten französischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Die Probe war als bereits isolierte DNA vorhanden). 270

Tab. 8.6: Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten kenianischen Proben. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe, N: Nordkenia, M: Mittelkenia, S: Südkenia). 270

Tab. 8.7: Auflistung der untersuchten äthiopischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Die Probe war als bereits isolierte DNA vorhanden, kA: keine Angabe). 281

Tab. 8.8: Liste der untersuchten Isolate aus dem Sudan. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe). 282

Tab. 8.9: Auflistung der untersuchten algerischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil). 282

Tab. 8.10: Auflistung der untersuchten australischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe). 284

Tab. 8.11: Liste der untersuchten chilenischen Proben. Einzelwirte sind farblich zusammenhängend markiert (kA: keine Angabe). 285

Tab. 8.12: Liste der untersuchten brasilianischen Isolate. Farblich markiert sind unterschiedliche Wirte (kA: keine Angabe). 286

Tab. 8.13: Liste der untersuchten chinesischen Isolate. Ein Wirt entspricht jeweils einer Farbe. (DNA: Probe war bereits als isolierte DNA vorhanden kA: keine Angabe). 287

Tab. 8.14: Liste der untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie. Proben aus einem Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Probe war 287

bereits als isolierte DNA vorhanden, -: Probe enthielt keine Protoscolices, +: Probe enthielt Protoscolices, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe).

Tab. 8.15: Untersuchte Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg. Proben einer Person sind farblich zusammengefasst (-: Probe enthielt keine Protoscolices, +: Probe enthielt Protoscolices, ka: keine Angabe). 290

Tab. 8.16: Auflistung aller zum Zeitpunkt der Fertigstellung bekannten Varianten des 1609 bp-langen cox1-Fragments. Basenwechsel die zu einem Wechsel in der Aminosäurensequenz führen sind grau hinterlegt. Schwarz hinterlegt sind je eine Insertion und eine Deletion. Schraffiert ist ein alternatives Startcodon gekennzeichnet. * bezeichnet eine TMD-A, die zwar errechnet werden konnte, die aber vielleicht nicht realistisch ist (TMD-A: Transmembrandomänenarchitektur, $_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3)). 291

Tab. 8.17: Fertilitätstabelle der armenischen Isolate ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, Le: Leber, Lu: Lunge, N: Niere, M: Milz, kA: keine Angabe). 307

Tab. 8.18: Fertilitätstabelle der kenianischen Proben ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, A: Abdomen, B: Bauchfell, H: Herz, kA: keine Angabe, Le: Leber, Lu: Lunge, N: Niere, Me: Mesenterium, Mi: Milz, P: Pankreas). 309

Tab. 8.19: Fertilitätstabelle der algerischen Proben ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, Lu: Lunge, Le: Leber). 312

7.3 Literaturverzeichnis

Abuladze KI (1964):

TAENIATA of Animals and man and diseases caused by them,
in: Skrjabin AKI (Hrsg.): Essentials of Cestodology Volume IV, Israel program for Scientific Translations, Jerusalem 1970

Addy F (2012):

Genetic diversity and prevalence of *Echinococcus* species in livestock in Maasailand and Turkana, Kenya,
Masterarbeit, Jomo Kenyatta University of Agriculture and Technology, Juja 2012

Addy F, Alakonya A, Wamae N, Magambo J, Mbae C, Mulinge E, Zeyhle E, Wassermann M, Kern P, Romig T (2012):

Prevalence and diversity of cystic echinococcosis in livestock in Massailand, Kenya,
Parasitology Research 111(6), Dezember 2012, 2289 - 2294

Addy F, Wassermann M, Banda F, Mbaya H, Aschenborn J, Aschenborn O, Koskei P, Umhang G, DE LA Rue M, Elmahdi IE, Mackenstedt U, Kern P, Romig T (2017):

Genetic polymorphism and population structure of *Echinococcus ortleppi*,
Parasitology 144(4), April 2017, 450 - 458

Alvarez Rojas CA, Romig T, Lightowlers MW (2014):

Echinococcus granulosus sensu lato genotypes infecting humans - review of current knowledge,
International Journal for Parasitology 44(1), Januar 2014, 9 - 18

Alvarez Rojas CA, Ebi D, Gauci CG, Scheerlinck JP, Wassermann M, Jenkins DJ, Lightowlers MW, Romig T (2016):

Microdiversity of *Echinococcus granulosus* sensu stricto in Australia,
Parasitology 143(8), Juli 2016, 1026 - 1033

Alvarez Rojas CA, Ebi D, Paredes R, Acosta-Jamett G, Urriola N, Carlos Roa J, Manterola C, Cortes S, Romig T, Scheerlinck JP, Lightowlers MW (2017):

High intraspecific variability of *Echinococcus granulosus* sensu stricto in Chile,
Parasitology International 66(2), Januar 2017, 112 - 115

Amer S, Helal IB, Kamau E, Feng Y, Xiao L (2015):

Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* sensu lato from farm animals in Egypt,

PLoS One, März 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118509. eCollection 2015

Beard TC (1973):

The elimination of echinococcosis from Iceland,

Bulletin of the World Health Organization, Juni 1973, 653 - 660

Bensasson D, Zhang D-X, Hartl DL, Hewitt GM (2001):

Mitochondrial pseudogenes: Evolution's misplaced witnesses,

TRENDS in Ecology & Evolution 16(6), Juni 2001, 314 - 321

Bessho Y, Ohama T, Osawa S (1992a):

Planarian Mitochondria I. Heterogeneity of cytochrome c oxidase subunit I gene sequences in the freshwater Planarian, *Dugesia japonica*,

Journal of Molecular Evolution 34(4), April 1992, 324 - 330

Bessho Y, Ohama T, Osawa S (1992b):

Planarian Mitichondria II. The unique genetic code as deduced from cytochrome c oxidase subunit I gene sequences,

Journal of Molecular Evolution 34(4), April 1992, 331 - 335

Boufana B, Stidworthy MF, Bell S, Chantrey J, Masters N, Unwin S, Wood R, Lawrence RP, Potter A, McGarry J, Redrobe S, Killick R, Foster AP, Mitchell S, Greenwood AG, Sako Y, Nakao M, Ito A, Wyatt K, Lord B, Craig PS (2012):

Echinococcus and *Taenia* spp. from captive mammals in the United Kingdom,

Veterinary Parasitology 190(1-2), November 2012, 95 - 103

Boufana B, Lett W, Lahmar S, Griffiths A, Jenkins, DJ, Buishi I, Engliez SA, Alrefadi MA, Eljaki AA, Elmestiri FM, Reyes MM, Pointing S, Al-Hindi A, Torgerson PR, Okamoto M, Craig PS (2015):

Canine echinococcosis: genetic diversity of *Echinococcus granulosus* sensu stricto (s.s.) from definitive hosts,
Journal of Helminthology 89(6), November 2015, 689 - 698

Bowles J, Blair D, McManus DP (1992):

Genetic variants within the genus *Echinococcus* identified by mitochondrial DNA sequencing,
Molecular and Biochemical Parasitology 54(2), September 1992, 165 - 174

Bowles J, McManus DP (1993):

NADH Dehydrogenase 1 gene sequences compared for species and strains of the genus *Echinococcus*,
International Journal for Parasitology, 23(7), November 1993, 969 - 972

Bowles J, Blair D, McManus DP (1994):

Molecular genetic characterization of the cervid strain ('northern form') of *Echinococcus granulosus*,
Parasitology 109(2), August 1994, 215 - 221

Brown WM, George Jr. M, Wilson AC (1979):

Rapid evolution of animal mitochondrial DNA,
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 76(4), April 1979, 1967 - 1971

Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE (2010):

Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans,
Acta Tropica 114(1), April 2010, 1 - 16

Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR (2006):

Global socioeconomic impact of Cystic Echinococcosis,
Emerging Infectious Diseases 12(2), Februar 2006, 296 - 303

Cardona GA, Carmena D (2013):

A review of the global prevalence, molecular epidemiology and economics of cystic echinococcosis in production animals,
Veterinary Parasitology 192(1-3), Februar 2013, 10 - 32

Carmena D, Cardona GA (2013):

Canine echinococcosis: Global epidemiology and genotypic diversity,
Acta Tropica 128(3), Dezember 2013, 441 - 460

Casulli A, Interisano M, Sreter T, Chitimia L, Kirkova Z, la Rosa G, Pozio E (2012):

Genetic variability of *Echinococcus granulosus* sensu stricto in Europe inferred by mitochondrial DNA sequences,
Infection, Genetics and Evolution 12(2), März 2012, 377 - 383

Chessa B, Pereira F, Arnaud F, Amorim A, Goyache F, Mainland I, Kao RR, Pemberton JM, Beraldi D, Stear MJ, Alberti A, Pittau M, Iannuzzi L, Banabazi MH, Kazwala RR, Zhang Y, Arranz JJ, Ali BA, Wang Z, Uzun M, Dione MM, Olsaker I, Holm L-E, Saarma U, Ahmad S, Marzanov N, Eythorsdottir E, Holland MJ, Ajmone-Marsan P, Bruford MW, Kantanen J, Spencer TE, Palmarini M (2009):

Revealing the history of sheep domestication using retrovirus integrations,
Science 324(5926), April 2009, 532 - 536

Clement M, Posada D, Crandall KA (2000):

TCS: A Computer Program to estimate gene genealogies,
Molecular Ecology 9(10), Oktober 2000, 1657 - 1659

Craig PS, Rogan MT, Campos-Ponce M (2003):

Echinococcosis: disease, detection and transmission,
Parasitology 127, 2003, Suppl. S5-S20

Cucher MA, Macchiaroli N, Baldi G, Camicia F, Prada L, Maldonado L, Avila HG, Fox A, Gutiérrez A, Negro P, López R, Jensen O, Rosenzvit M, Kamenetzky L (2016):

Cystic echinococcosis in South America: systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus* sensu lato in humans and natural domestic hosts,
Tropical Medicine and International Health 21(2), Februar 2016, 166 - 175

D'Alessandro A, Rausch RL (2008):

New aspects of Neotropical Polycystic (*Echinococcus vogeli*) and Unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) Echinococcosis,
Clinical Microbiology Reviews 21(2), April 2008, 380 - 401

Decker JE, McKay SD, Rolf MM, Kim JW, Molina Alcalá A, Sonstegard TS, Hanotte O, Götherström A, Seabury CM, Praharani L, Ellahi Babar M, Correia de Almeida Regitano L, Ali Yildiz M, Heaton MP, Liu W-S, Lei C-Z, Reecy JM, Saif-Ur-Rehman M, Schnabel RD, Taylor JF (2014):

Worldwide patterns of ancestry, divergence and admixture in domesticated cattle,
PLoS Genetics 10(3), März 2014, e1004254.
doi: 10.1371/journal.pgen.1004254

Denk D, Boufana B, Masters NJ, Stidworthy MF (2016):

Fatal echinococcosis in three lemurs in the United Kingdom - Acase series,
Veterinary Parasitolgy 218, März 2016, 10 - 14

Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, Antolova D, Schurer JM, Lahmar S, Cringoli G, Magambo J, Thompson RCA, Jenkins EJ (2017):

Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis,
Advances in Parasitology 95, 2017, 315 - 493

Dinkel A (1998):

Spezifischer Nachweis von *Echinococcus multilocularis*-DNA aus End- und Zwischenwirten
Dissertation, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Verlag Ulrich E. Grauer, 1. Auflage, Stuttgart 1998

Dinkel A, von Nickisch-Rosenegk M, Bilger B, Merli M, Lucius R, Romig T (1998):

Detection of *Echinococcus multilocularis* in the Definitive Host: Coprodiagnosis by PCR as an Alternative to Necropsy,
Journal of Clinical Microbiology 36(7), Juli 1998, 1871-1876

do Carmo Pereira Soares M, dos Santos Rodrigues AL, Moreira Silva CA, de Figueiredo Brito EM, Soares Gomes-Gouvêa M, dos Santos Corrêa IR, Rebello Pinho JR, Pinheira Malheiros A, Nunes HM, Marins Póvoa M (2013):

Anatomo-clinical and molecular description of liver neotropical echinococcosis caused by *Echinococcus oligarthrus* in human host,
Acta Tropica 125(1), Januar 2013, 110 - 114

Druzhkova AS, Thalmann O, Trifonov VA, Leonard JA, Vorobieva NV, Ovodov ND, Graphodatsky AS, Wayne RK (2013):

Ancient DNA Analysis affirms the canid from Altai as primitive dog,
PLoS One 8(3), März 2013, e57754. doi: 10.1371/journal.pone.0057754

Dumendiak S (2015):

Die genetische Diversität von *Echinococcus granulosus* s. s. in Südkenia,
Bachelorarbeit, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2015

Dybicz M, Borkowski PK, Dabrowska J, Chomicz L (2015):

Cases of *Echinococcus granulosus* sensu stricto isolated from Polish patients: Imported or indigenous?,
BioMed Research International, September 2015, doi: 10.1155/2015/728321

Ebi D (2012):

Genetische Diversität von *Echinococcus multilocularis*: Untersuchung formalinfixierter Proben,
Diplomarbeit, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2012

Eckert J, Deplazes P (2004):

Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern,
Clinical microbiology reviews 17(1), Januar 2004, 107 - 135

Enz S (2015):

Genetische Diversität humaner zystischer Echinokokkose in Kenia,
Masterarbeit, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2015

Excoffier L, Laval G, Schneider S (2007):

Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis,
Evolutionary Bioinformatics Online 1, Februar 2007, 47 - 50

Fazekas AJ, Steeves R, Newmaster SG (2010):

Improving sequencing quality from PCR products containing long mononucleotide repeats,
Biotechniques 48(4), April 2010, 277-285

Fu Y (1997):

Statistical tests of Neutrality of Mutations against Population Growth, Hitchhiking and Background Selection,
Genetics 147(2), Oktober 1997, 915 - 925

Garey JR, Wolstenholme DR (1989):

Platyhelminth mitochondrial DNA: Evidence for early evolutionary origin of a $tRNA^{ser}AGN$ that contains a Dihydrouridine Arm Replacement Loop, and of serine-specifying AGA and AGG codons,
Journal of Molecular Evolution 28(5), Mai 1989, 374 - 387

Germonpré M, Sablin MV, Stevens RE, Hedges REM, Hofreiter M, Stiller M, Després VR (2009):

Fossil dogs and wolves from palaeolithic sites in Belgium, the Ukraine and Russia: Osteometry, ancient DNA and stable isotopes,
Journal of Archaeological Science 36(2), Februar 2009, 473 - 490

Gifford-Gonzalez D, Hanotte O (2011):

Domesticating Animals in Africa: Implications of genetic and archaeological findings,
Journal of World Prehistory 24(1), Mai 2011, 1 - 23

González LM, Daniel-Mwambete K, Montero E, Rosenzvit MC, McManus DP, Gárate T, Cuesta-Bandera C (2002):

Further molecular discrimination of Spanish strains of *Echinococcus granulosus*,
Experimental Parasitology 102(1), September 2002, 46 - 56

Groeneveld LF, Lenstra JA, Eding H, Toro MA, Scherf B, Pilling D, Negrini R, Finlay EK, Jianlin H, Groeneveld E, Weigend S, The GLOBALDIV Consortium (2010):

Genetic diversity in farm animals - a review,
Animal Genetics 41 (Suppl. 1), Mai 2010, 6 - 31

Haag KL, Marin PB, Graichen DA, De la Rue ML (2011):

Reappraising the theme of breeding systems in *Echinococcus*: is outcrossing a rare phenomenon?,

Parasitology 138(3), März 2011, 298 - 302

Hailemariam Z, Nakao M, Menkir S, Lavikainen A, Yanagida T, Okamoto M, Ito A (2012):

Molecular identification of unilocular hydatid cysts from domestic ungulates in Ethiopia: Implications for human infections,

Parasitology International 61(2), Juni 2012, 375 - 377

Hobbs RP, Lymbery AJ, Thompson RCA (1990):

Rostellar hook morphology of *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) from natural and experimental Australian hosts, and its implications for strain recognition,

Parasitology 101 Pt 2, Oktober 1990, 273 - 281.

Hoberg EP, Jones A, Rausch RL, Keeseon SE, Gardner SL (2000):

A phylogenetic hypothesis for species of the genus *Taenia* (Eucestoda: Taeniidae),

The Journal of Parasitology 86(1), Februar 2000, 89 - 98

Holsinger KE (2012):

Lecture Notes in Population Genetics,

Online-Skript, University of Connecticut 2012

Hudson RR, Slatkin M, Maddison WP (1992):

Estimation of Levels of Gene Flow from DNA Sequence Data,

Genetics 132(2), Oktober 1992, 583 - 589

Hüttner M, Nakao M, Wassermann T, Siefert L, Boomker JDF, Dinkel A, Sako Y, Mackenstedt U, Romig T, Ito A (2008):

Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* Ortlepp, 1937 (Cestoda: Taeniidae) from the African lion
International Journal for Parasitology 38(7), Juni 2008, 861 - 868

Hüttner M, Siefert L, Mackenstedt U, Romig T (2009):

A survey of *Echinococcus* species in wild carnivores and livestock in East Africa,
International Journal for Parasitology 39(11), September 2009, 1269 - 1276

Ito A, Dorjsuren T, Davaasuren A, Yanagida T, Sako Y, Nakaya K, Nakao M, Bat-Ochir O, Ayushkhuu T, Bazarragchaa N, Gonchigsengee N, Li T, Agvaandaram G, Davaajav A, Boldbaatar C, Chuluunbaatar G (2014):

Cystic Echinococcoses in Mongolia: Molecular Identification, Serology and Risk Factors,
PLOS Neglected Tropical Diseases 8(6):e2937, Juni 2014,
doi: 10.1371/journal.pntd.0002937

Jacob JEM, Vanholme B, Van Leeuwen T, Gheysen G (2009):

A unique genetic code change in the mitochondrial genome of the parasitic nematode Radopholus similis,
BMC Research Notes 2:192, September 2009, doi: 10.1186/1756-0500-2-192

Kagendo D, Magambo J, Agola EL, Njenga SM, Zeyhle E, Mulinge E, Gitonga P, Mbae C, Muchiri E, Wassermann M, Kern P, Romig T (2014):

A survey for *Echincoccus* spp. of carnivores in six wildlife conservation areas in Kenya,
Parasitology International 63(4), August 2014, 604 - 611

Kamiya M, Sato H (1990):

Complete life cycle of the canid tapeworm *Echinococcus multilocularis*, in laboratory rodents,
FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Journal 4(15), Dezember 1990, 3334 - 3339

Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, Müllhaupt B, Vizcaychipi KA, Budke C, Vuitton DA (2017):

The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease, Advances in Parasitology 96, 2017, 259 - 369

Kinkar L, Laurimäe T, Simsek S, Balkava I, Casulli A, Manfredi MT, Ponce-Gordo F, Varcasia A, Lavikainen A, González LM, Rehbein S, van der Giessen J, Sprong H, Saarma U (2016):

High-resolution phylogeography of zoonotic tapeworm *Echinococcus granulosus* sensu stricto genotype G1 with an emphasis on its distribution in Turkey, Italy and Spain,
Parasitology 143(13), November 2016, 1790 - 1801

Kirby DM, Thorburn DR (2008):

Approaches to finding the molecular basis of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Disorders,
Twin Research and Human Genetics 11(4), August 2008, 395 - 411

Klenk S (2015):

Untersuchungen zur genetischen Diversität des Hundebandwurms (*Echinococcus granulosus* sensu stricto) in Kenia,
Zulassungsarbeit Höheres Lehramt, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2015

Knapp J, Nakao M, Yanagida T, Okamoto M, Saarma U, Lavikainen A, Ito A (2011):

Phylogenetic relationships within *Echinococcus* and *Taenia* tapeworms (Cestoda: Taeniidae): An inference from nuclear protein-coding genes, Molecular Phylogenetics and Evolution 61(3), Dezember 2011, 628 - 638

Konyaev SV, Yanagida T, Ingovatova GM, Shoikhet YN, Nakao M, Sako Y, Bondarev AY, Ito A (2012):

Molecular identification of human echinococcosis in the Altai region of Russia, Parasitology International 61(4), Dezember 2012, 711 - 714

Konyaev SV, Yanagida T, Nakao M, Ingovatova GM, Shoykhet YN, Bondarev AY, Odnokurtsev VA, Loskutova KS, Lukmanova GI, Dokuchaev NE, Spiridonov S, Alshinecky MV, Sivkova TN, Andreyanov ON, Abramov SA, Krivopalov AV, Karpenko SV, Lopatina NV, Dupal TA, Sako Y, Ito A (2013):

Genetic diversity of *Echinococcus* spp. in Russia,
Parasitology 140(13), November 2013, 1637 - 1647

Koskei PK (1998):

Prevalence and Strain Differentiation of *Echinococcus granulosus* in some selected sites of Ehtiopia,
Dissertation, Freie Universität Berlin und Addis Ababa University 1998

Koziol U, Iriarte A, Castillo E, Soto J, Bello G, Cajarville A, Roche L, Marín M (2009):

Characterization of a putative hsp70 pseudogene transcribed in protoscoleces and adult worms of *Echinococcus granulosus*,
Gene 443(1-2), August 2009, 1 - 11

Kumaratilake LM, Thompson RCA, Eckert J, D`Alessandro A (1986):

Sperm transfer in *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae),
Zeitschrift für Parasitenkunde (Parasitolgy Research) 72(2), 1986, 265 - 269

Larsen NB, Rasmussen M, Rasmussen LJ (2005):

Nuclear and mitochondrial DNA repair: Similar pathways?,
Mitochondrion 5(2), April 2005, 89 - 108

Latif AA, Tanveer A, Maqbool A, Siddiqi N, Kyaw-Tanner M, Traub RJ (2010):

Morphological and molecular characterisation of *Echinococcus granulosus* in livestock and humans in Punjab, Pakistan,
Veterinary Parasitology 170(1-2), Mai 2010, 44 - 49

Laurimaa L, Davison J, Süld K, Plumer L, Oja R, Moks E, Keis M, Hindrikson M, Kinkar L, Laurimäe T, Abner J, Remm J, Anijalg P, Saarma U (2015):

First report of highly pathogenic *Echinococcus granulosus* genotype G1 in dogs in a European urban environment,
Parasites & Vectors 8:182, März 2015, doi: 10.1186/s13071-015-0796-3

Lavikainen A, Lehtinen MJ, Meri T, Hirvelä-Koski V, Meri S (2003):

Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*,
Parasitology 127(3), September 2003, 207 - 215

Lavikainen A, Haukisalmi V, Lehtinen MJ, Henttonen H, Oksanen A, Meri S (2008):

A phylogeny of members of the family Taeniidae based on the mitochondrial cox1 and nad1 gene data,
Parasitology 135(12), Oktober 2008, 1457 - 1467

Letunic I, Doerks T, Bork P (2015):

SMART: Recent updates, new developments and status in 2015,
Nucleic Acids Research 43, Januar 2015, D275 - D260

Librado P, Rozas J (2009):

DnaSP v5: A software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data,
Bioinformatics 25(11), Juni 2009, 1451 - 1452

Liu P, Demple B (2010):

DNA Repair in mammalian mitochondria: Much more than we thought?,
Environmental and Molecular Mutagenesis 51(5), Juni 2010, 417 - 426

Lucius R, Loos-Frank B (2008):

Biologie von Parasiten,
2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008

Lymbery AJ, Hobbs RP, Thompson RCA (1989):

The dispersion of *Echinococcus granulosus* in the intestine of dogs,
The Journal of Parasitology 75(4), August 1989, 562 - 570

Lymbery AJ, Jenkins EJ, Schurer JM, Thompson RCA (2015):

Echinococcus canadensis, *E. borealis*, and *E. intermedius*. What's in a name?,
Trends in Parasitology 31(1), Januar 2015, 23 - 29

Lymbery AJ (2017):

Phylogenetic Pattern, Evolutionary Processes and Species Delimitation in the Genus *Echinococcus*,
Advances in Parasitology 95, 2017, 111 - 145

Marotta R, Chin J, Kirby DM, Chiotis M, Cook M, Collins SJ (2011):

Novel single pair COX III subunit deletion of mitochondrial DNA associated with rhabdomyolysis,
Journal of Clinical Neuroscience 18(2), Februar 2011, 290 - 292

McInerney P, Adams P, Hadi MZ (2014):

Error rate comparison during Polymerase Chain Reaction by DNA polymerase,
Molecular Biology International 2014, 2014:287430. doi: 10.1155/2014/287430

McManus DP, Thompson RCA (2003):

Molecular epidemiology of Cystic Echinococcosis,
Parasitology 127, 2003, Suppl. S37 - S51

Menezes da Silva A (2010):

Human Echinococcosis: A neglected disease,
Gastroenterology Research and Practise, August 2010,
doi:10.1155/2010/583297

Mohammadzadeh T, Sadjjadi SM, Rahimi H (2014):

Still and moving image evidences for mating of *Echinococcus granulosus* reared in culture media,
Iranian Journal of Parasitology 9(1), März 2014, 129 - 133

Moro PL, Nakao M, Ito A, Schantz PM, Cavero C, Cabrera L (2009):

Molecular identification of *Echinococcus* isolates from Peru,
Parasitology International 58(2), Juni 2009, 184 - 186

Muigai AW, Hanotte O (2013):

The origin of African sheep: Archaeological and genetic perspectives,
The African Archaeological Review 30(1), März 2013, 39 - 50

Mülhardt C (2009):

Der Experimentator – Molekularbiologie / Genomics,
6. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2009

Müller-Esterl W (2011):

Biochemie - Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler,
2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2011

Nakao M, Sako Y, Yokoyama N, Fukunaga M, Ito A (2000):

Mitochondrial genetic code in cestodes,
Molecular and Biochemical Parasitology 111(2), Dezember 2000, 415 - 424

Nakao M, Sako Y, Ito A (2003):

Isolation of polymorphic microsatellite loci from the tapeworm *Echinococcus multilocularis*,
Infection, Genetics and Evolution 3(3), September 2003, 159 - 163

Nakao M, Xiao N, Okamoto M, Yanagida T, Sako Y, Ito A (2009):

Geographic pattern of genetic variation in the fox tapeworm *Echinococcus multilocularis*,

Parasitology International 58(4), Dezember 2009, 384 - 389

Nakao M, Li T, Han X, Ma X, Xiao N, Qiu J, Wang H, Yanagida T, Mamuti W, Wen H, Moro PL, Giraudoux P, Craig PS, Ito A (2010):

Genetic polymorphisms of *Echinococcus* tapeworms in China as determined by mitochondrial and nuclear DNA sequences,

International Journal for Parasitology 40(3), März 2010, 379 - 385

Nakao M, Lavikainen A, Iwaki T, Haukisalmi V, Konyaev S, Oku Y, Okamoto M, Ito A (2013a):

Molecular phylogeny of the genus *Taenia* (Cestoda: Taeniidae): Proposals for the resurrection of *Hydatigera* Lamarck, 1816 and the creation of a new genus *Versteria*,

International Journal for Parasitology 43(6), Mai 2013, 427 - 437

Nakao M, Yanagida T, Konyaev S, Lavikainen A, Odnokurtsev VA, Zaikov VA, Ito A (2013b):

Mitochondrial phylogeny of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae) with emphasis on relationships among *Echinococcus canadensis* genotypes,

Parasitology 140(13), November 2013, 1625 - 1636

Nakao M, Lavikainen A, Yanagida T, Ito A (2013c):

Phylogenetic systematics of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae),

International Journal for Parasitology 43(12-13), November 2013, 1017 - 1029

Nei M (1987):

Molecular Evolutionary Genetics,

1. Auflage, Columbia University Press, New York 1987

Newton CR, Graham A (1997):

PCR,

2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1997

Obwaller A, Schneider R, Walochnik J, Gollackner B, Deutz A, Janitschke K, Aspöck H, Auer H (2004):

Echinococcus granulosus strain differentiation based on sequence heterogeneity in mitochondrial genes of cytochrome c oxidase-1 and NADH dehydrogenase-1**,**

Parasitology 128(Pt 5), Mai 2004, 569 - 575

Ohama T, Osawa S, Watanabe K, Jukes TH (1990):

Evolution of the Mitochondrial Genetic Code IV. AAA as an Asparagine Codon in some animal mitochondria,

Journal of Molecular Evolution 30(4), April 1990, 329 - 332

Ovodov ND, Crockford SJ, Kuzmin YV, Higham TFG, Hodgins GWL, van der Plicht J (2011):

A 33,000-year-old incipient dog from the Altai Mountains of Siberia: Evidence of the earliest domestication disrupted by the Last Glacial Maximum,

PLoS One 6(7), Juli 2011, e22821. doi: 10.1371/journal.pone.0022821

Rannamäe E, Lõugas L, Niemi M, Kantanen J, Maldre L, Kadõrova N, Saarma U (2016):

Maternal and paternal genetic diversity of ancient sheep in Estonia from the late Bronze Age to the post-medieval period and comparison with other regions,

Animal Genetics 47(2), April 2016, 208 - 218

Rausch RL, Nelson GS (1963):

A review of the genus *Echinococcus* Rudolphi, 1801,

Annals of Tropical Medicine and Parasitology 57(2), Juni 1963, 127 - 135

Romig T, Kimmig P, Hinz E (2002):

Bei Menschen selten, aber bedrohlich: Der kleine Fuchsbandwurm, Biologie in unserer Zeit 32(4), Juni 2002, 208 - 216

Romig T (2003):

Epidemiology of echinococcosis, Langenbeck's Archive of Surgery 388(4), September 2003, 209 - 217

Romig T, Omer RA, Zeyhle E, Hüttner M, Dinkel A, Siefert L, Elmahdi IE, Magambo J, Ocaido M, Menezes CN, Ahmed ME, Mbae C, Grobusch MP, Kern P (2011):

Echinococcosis in sub-Saharan Africa: Emerging complexity, Veterinary Parasitology 181(1), September 2011, 43 - 47

Romig T, Ebi D, Wassermann M (2015):

Taxonomy and molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus*, Veterinary Parasitology, Jul 31. pii: S0304-4017(15)00375-1. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.07.035.

Romig T, Deplazes P, Jenkins D, Giraudoux P, Massolo A, Craig PS, Wassermann M, Takahashi K, de la Rue M (2017):

Ecology and life cycle patterns of *Echinococcus* species, Advances in Parasitology 95, 2017, 213 - 314

Rosenzvit MC, Zhang LH, Kamenetzky L, Canova SG, Guarnera EA, McManus DP (1999):

Genetic variation and epidemiology of Echinococcus granulosus in Argentina, Parasitology 118(5), Mai 1999, 523 - 530

Saarma U, Jõgisalu I, Moks E, Varcasia A, Lavikainen A, Oksanen A, Simsek S, Andresiuk V, Denegri G, González LM, Ferrer E, Gárate T, Rinaldi L, Maravilla P (2009):

A novel phylogeny for the genus *Echinococcus*, based on nuclear data, challenges relationships based on mitochondrial evidence,
Parasitology 136(3), März 2009, 317 - 328

Sakamoto T, Kono I, Yasuda N (1982):

Experimental infection of mice by intrahepatic inoculation of oncospheres and eggs of *Echinococcus multilocularis* and eggs of *Echinococcus granulosus*,
Memoirs of the Faculty of Agriculture of Kagoshima University 18, 1982,
141 - 147

Santos GB, Soares MdCP, Brito EMdF, Rodrigues AL, Siqueira NG, Gomes-Gouvêa MS, Alves MM, Carneiro LA, Malheiros AP, Póvoa MM, Zaha A, Haag KL (2012):

Mitochondrial and nuclear sequence polymorphisms reveal geographic structuring in Amazonian populations of *Echinococcus vogeli* (Cestoda: Taeniidae),
International Journal for Parasitology 42(13-14), Dezember 2012, 1115 - 1118

Scott JC, Stefaniak J, Pawlowski ZS, McManus DP (1997):

Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*,
Parasitology 114(1), Januar 1997, 37 - 43

Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, Müller N (2017):

Laboratory diagnosis of *Echinococcus* spp. in human patients and infected animals,
Advances in Parasitology 96, 2017, 159 - 257

Smits P, Smeitink J, van den Heuvel L (2010):

Mitochondrial translation and beyond: Processes implicated in Combined Oxidative Phosphorylation Deficiencies,

Journal of Biomedicine and Biotechnology 2010, 2010, 2010:737385. doi: 10.1155/2010/737385

Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S (2002):

Effect of Fixatives and Tissue Processing on the Content and Integrity of Nucleic Acids

American Journal of Pathology 161(6), Dezember 2002, 1961 - 1971

Su X, Wu Y, Sifri D, Wellems TE (1996):

Reduced extension temperatures required for PCR amplification of extremely A+T-rich DNA,

Nucleic Acids Research 24(8), April 1996, 1574 - 1575

Tajima F (1983):

Evolutionary relationship of DNA sequences in finite populations,

Genetics 105(2), Oktober 1983, 437 - 460

Tajima F (1989):

Statistical Method for Testing the Neutral Mutation Hypothesis by DNA Polymorphism,

Genetics 123(3), November 1989, 585 - 595

Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S (2013):

MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics Analyses version 6.0,

Molecular Biology and Evolution 30(12), Dezember 2013, 2725 - 2729

Telford MJ, Herniou EA, Russell RB, Littlewood DT (2000):

Changes in mitochondrial genetic codes as phylogenetic characters: Two examples from the flatworms,

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97(21), Oktober 2000, 11359 - 11364.

Templeton AR, Crandall KA, Sing CF (1992):

A Cladistic Analysis of Phenotypic Associations with Haplotypes inferred from Restriction Endonuclease Mapping and DNA Sequence Data. III. Cladogram Estimation,

Genetics 132(2), Oktober 1992, 619 - 633

Thompson RCA, Lymbery AJ (1988):

The nature, extent and significance of variation within the Genus *Echinococcus*,

Advances in Parasitology 27, 1988, 209 - 258

Thompson RCA, Lymbery AJ (1995):

Echinococcus and Hydatid disease,

CAB International, Wallingford 1995

Thompson RCA, Lymbery AJ, Constantine CC (1995):

Variation in *Echinococcus*: Towards a taxonomic revision of the genus,

Advances in Parasitology 35, 1995, 145 - 176

Thompson RCA (2017):

Biology and Systematics of *Echinococcus*,

Advances in Parasitology 95, 2017, 65 - 109

Umhang G, Chihai O, Boué F (2014):

Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in a hyperendemic European focus, the Republic of Moldova,

Parasitolgy Research 113(12), Dezember 2014, 4371 - 4376

Wagner S (2014):

Diversität von *Echinococcus* spp. Proben,

Masterarbeit, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2014

Wanke D (2016):

Mikrodiversität von *Echinococcus granulosus* sensu stricto in Europa, Bachelorarbeit, Universität Hohenheim, Institut für Zoologie: Fachgebiet Parasitologie, Stuttgart 2016

Wassermann M, Aschenborn O, Aschenborn J, Mackenstedt U, Romig T (2015):

A sylvatic lifecycle of *Echinococcus equinus* in the Etosha National Park, Namibia,
International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife 4(1), Dezember 2015, 97 - 103

Wassermann M, Woldeyes D, Gerbi BM, Ebi D, Zeyhle E, Mackenstedt, U, Petros B, Tilahun G, Kern P, Romig T (2016):

A novel zoonotic genotype related to *Echinococcus granulosus* sensu stricto from southern Ethiopia,
International Journal for Parasitology, Mai 2016, pii: S0020-7519(16)30066-2, doi: 10.1016/j.ijpara.2016.04.005

Xhaxhiu D, Kusi I, Rapti D, Kondi E, Postoli R, Rinaldi L, Dimitrova ZM, Visser M, Knaus M, Rehbein S (2011):

Principal intestinal parasites of dogs in Tirana, Albania,
Parasitology Research 108(2), Februar 2011, 341 - 353

Xiao N, Qiu J, Nakao M, Li T, Nakaya K, Yamasaki H, Sako Y, Mamuti W, Schantz PM, Craig PS, Ito A (2003):

Identification of *Echinococcus* species from a Yak in the Qinghai-Tibet plateau region of China,
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 69(4), Oktober 2003, 445 - 446

Xiao N, Qiu J, Nakao M, Li T, Yang W, Chen X, Schantz PM, Craig PS, Ito A (2005):

Echinococcus shiquicus n. sp., a taeniid cestode from Tibetan fox and plateau pika in China,

International Journal for Parasitology 35(6), Mai 2005, 693 - 701

Yanagida T, Mohammadzadeh T, Kamhawi S, Nakao M, Sadjjadi SM, Hijjawi N, Abdel-Hafez SK, Sako Y, Okamoto M, Ito A (2012):

Genetic polymorphisms of *Echinococcus granulosus* sensu stricto in the Middle East,

Parasitology International 61(4), Dezember 2012, 599 - 603

Zait H, Kouidri M, Grenouillet FE, Umhang G, Millon L, Hamrioui B, Genouillet F (2016):

Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* sensu stricto and *Echinococcus canadensis* in humans and livestock from Algeria,

Parasitology Research 115(6), Juni 2016, 2423 - 2431

Zhang L, Eslami A, Hosseini SH, McManus DP (1998):

Indication of the presence of two distinct strains of *Echinococcus granulosus* in Iran by mitochondrial DNA markers,

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 59(1), Juli 1998, 171 - 174

Zhang W, Zhang Z, Wu W, Shi B, Li J, Zhou X, Wen H, McManus DP (2015):

Epidemiology and control of echinococcosis in central Asia, with particular reference to the People’s Republic of China,

Acta Tropica 141(Pt B), Januar 2015, 235 - 243

8 Anhang

8.1 Listen der untersuchten Proben

8.1.1 Armenien

Tabelle 8.1:
Liste der untersuchten Isolate aus Armenien. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1	55	Schaf	Lunge	Umgebung Yerevan	+		
2	63	Schaf	Leber	Umgebung Yerevan	-		
3	8	Schwein	Leber	Umgebung Yerevan	-		
4	41	Schwein	Leber	Umgebung Yerevan	++	*E. canadensis*	
5	62	Schwein	Leber	Umgebung Yerevan	-		
6	118	Schwein	Leber	Umgebung Yerevan	+	*E. canadensis*	
7	121	Schwein	Leber	Umgebung Yerevan	+		
8	129	Schwein	Leber	Kotayk	-	EgA07	KX020328
9	14	Schwein	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
10	53	Schwein	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
11	73	Schwein	Lunge	Umgebung Yerevan	-	*E. canadensis*	
12	154	Schwein	Lunge	Aragatsotn	-	EgA30	KU697314
13	57	Mensch	Leber	Shirak	+	EgA14	KX020335
14	87	Mensch	Leber	Kotayk	++	EG30	AB688607
15	97	Mensch	Leber	Armavir	++	EG04	JQ250809
16	114	Mensch	Leber	Gegharkunik	++	EG01	JQ250806
17	133	Mensch	Leber	Yerevan	+	EgA08	KX020329
18	136	Mensch	Leber	Kotayk	-	EG04	JQ250809
19	142	Mensch	Leber	Yerevan	+	EG01	JQ250806
20	143	Mensch	Leber	Kotayk	+	EgA12	KX020333
21	145	Mensch	Leber	Ararat	++	EgA06	KX020327
22	148	Mensch	Leber	Shirak	+	EgA27	KX020348
23	151	Mensch	Leber	Lori	++	EgA25	KX020346
24	155	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA09	KX020330
25	164	Mensch	Leber	Yerevan	-	EgA29	KX020350
26	58	Mensch	Lunge	Ararat	+	EgA16	KX020337
27	59	Mensch	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
28	60	Mensch	Lunge	Kotayk	+	EgA03	KU523583
29	88	Mensch	Lunge	Aragatsotn	++	EgA30	KU697314
30	91	Mensch	Lunge	Lori	-	EG03	JQ250808
31	112	Mensch	Lunge	Armavir	+	EgA21	KX020342
32	113	Mensch	Lunge	Armavir	+	EG30	AB688607
33	115	Mensch	Lunge	Ararat	-	EgA20	KX020341
34	134	Mensch	Lunge	Yerevan	+	EG32	AB688609
35	137	Mensch	Lunge	Yerevan	++	EgA04	KX020325
36	140	Mensch	Lunge	Syunik	+	EG01	JQ250806
37	149	Mensch	Lunge	Yerevan	+	EG32	AB688609
38	153	Mensch	Lunge	Aragatsotn	+	EG04	JQ250809
39	156	Mensch	Lunge	Kotayk	-	EG04	JQ250809
40	157	Mensch	Lunge	Yerevan	+	EgA31	KX020351
41	158	Mensch	Lunge	Gegharkunik	+	EG03	JQ250808
42	163	Mensch	Lunge	Shirak	+	EgA16	KX020337
43	165	Mensch	Lunge	Ararat	+	EgA05	KX020326
44	15	Rind	Niere	Aragatsotn	-	EG32	AB688609
45	2	Rind	Lunge	Kotayk	+	EgA01	KX020323
46	3	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
47	4	Rind	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
48	5	Rind	Lunge	Kotayk	-	EG04	JQ250809
49	7	Rind	Lunge	Kotayk	-	EgA22	KX020343
50	12	Rind	Lunge	Shirak	+	EgA17	KX020338
51	13	Rind	Lunge	Shirak	+	EgA13	KX020334
52	16	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
53	17	Rind	Lunge	Shirak	-	EgA18	KX020339
54	18	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
55	19	Rind	Lunge	Aragatsotn	-	EG32	AB688609
56	20	Rind	Lunge	kA	-	EgA02	KX020324
57	21	Rind	Lunge	Armavir	-	EG04	JQ250809
58	22	Rind	Lunge	Ararat	-	EG06	JQ250811
59	23	Rind	Lunge	Ararat	-	EG06	JQ250811
60	9	Rind	Leber	kA	+	EgA23	KX020344

Tabelle 8.1:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
61	10	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-		
62	47	Rind	Leber	kA	+	EgA19	KX020340
63	48	Rind	Leber	Kotayk	-	EgA28	KX020349
64	50	Rind	Leber	Aragatsotn	-	EG32	AB688609
65	51	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-		
66	54	Rind	Leber	Ararat	-	EG01	JQ250806
67	65	Rind	Leber	Kotayk	-	EgA30	KU697314
68	67	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	++	*E. canadensis*	
69	68	Rind	Leber	Kotayk	++	EG06	JQ250811
70	71	Rind	Leber	kA	-	EGp1	AB522646
71	74	Rind	Leber	Gegharkunik	-	EG03	JQ250808
72	77	Rind	Leber	kA	-	EgA24	KX020345
73	80	Rind	Leber	Vayots Dzor	-	EG03	JQ250808
74	89	Rind	Leber	kA	-	EGp1	AB522646
75	81	Schaf	Lunge/Leber	Ararat	+	EgA15	KX020336
76	28	Schaf	Lunge/Leber	Gegharkunik	++	EgA11	KX020332
77	126	Schaf	Lunge/Leber	Umgebung Yerevan	-		
78	84	Schaf	Lunge/Leber	Aragatsotn	+	EgA28	KX020349
79	150	Mensch	Lunge/Leber	Lori	+	EgA26	KX020347
80	141	Mensch	Lunge/Leber	Yerevan	+	EgA10	KX020331
N1	1	Mensch	Lunge	Lori	++	EgA39	KX020359
N2	2	Mensch	Lunge	Shirak	+	EgRUS10	AB777907
N3	3	Mensch	Lunge	Syunik	++	EG01	JQ250806
N4	4	Mensch	Lunge	Kotayk	+	EgA23	KX020344
N5	5	Schaf	Lungs	Gegharkunik	+	EgA42	KX020362
N6	6	Schaf	Lunge/Leber	Gegharkunik	+	EgA17	KX020338
N7	7	Mensch	Lunge	Armavir	-		
N8	8	Mensch	Leber	Kotayk	+		
N9	9	Mensch	Milz	Shirak	+	EgA34	KX020354
N10	10	Mensch	Leber	Armavir	+	EgA01	KX020323
N11	11	Mensch	Niere	Yerevan	+	EgA32	KX020352
N12	12	Mensch	Lunge	Kotayk	+	EgA33	KX020353
N13	13	Mensch	Lunge	Armavir	kA		
N14	14	Mensch	Lunge	Kotayk	++	EgA45	KX020365
N15	15	Schaf	Lunge	Ararat	++	EgA46	KX020366
N16	16	Schaf	Lunge	Kotayk	++	EgA37	KX020357
N17	17	Schaf	kA	kA	+	EgA59	KX020379
N18	18	Schaf	kA	Gegharkunik	+	EgA21	KX020342
N19	19	Schaf	Lunge/Leber	Kotayk	+	EgA37	KX020357
N20	20	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA62	KX020382
N21	21	Schaf	Leber	Kotayk	+	EG06	JQ250811
N22	22	Mensch	Lunge	Shirak	-	EgRUS10	AB777907
N23	23	Mensch	Leber	Armavir	-	EgA47	KX020367
N24	24	Schaf	Lunge/Leber	Gegharkunik	+	EG02	JQ250807
N25	25	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EG06	JQ250811
N26	26	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA49	KX020369
N27	27	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EG13	AB688590
N28	28	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EG01	JQ250806
N29	29	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EG01	JQ250806
N30	30	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA85	KX020405
N31	31	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA64	KX020384
N32	32	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA50	KX020370
N33	33	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA51	KX020371
N34	34	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA35	KX020355
N35	35	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA52	KX020372
N36	36	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA61	KX020381
N37	37	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-		
N38	38	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EG01	JQ250806
N39	39	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA36	KX020356
N40	40	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+		
N41	41	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA37	KX020357
N42	42	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA36	KX020356
N43	43	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-		
N44	44	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EG01	JQ250806
N45	45	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA30	KU697314
N46	46	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA53	KX020373
N47	47	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EG06	JQ250811
N48	48	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA54	KX020374
N49	49	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA65	KX020385
N50	50	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA55	KX020375
N51	51	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EG06	JQ250811
N52	52	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA37	KX020357

Tabelle 8.1:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
N53	53	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EG02	JQ250807
N54	54	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EG04	JQ250809
N55	55	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA36	KX020356
N56	56	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA16	KX020337
N57	57	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EG01	JQ250806
N58	58	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA39	KX020359
N59	59	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA38	KX020358
N60	60	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA48	KX020368
N61	61	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	H2	KJ628363
N62	62	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA42	KX020362
N63	63	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EgA39	KX020359
N64	64	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA40	KX020360
N65	65	Schaf	Lunge	Gegharkunik	-	EgA56	KX020376
N66	66	Ziege	Milz	Kotayk	+	EgA57	KX020377
N67	67	Schaf	Lunge	Ararat	-	EG06	JQ250811
N68	68	Schaf	Lunge	Kotayk	++	EG01	JQ250806
N69	69	Schaf	Lunge	Ararat	+	EgA41	KX020361
N70	70	Schaf	Leber	Gegharkunik	+	EG06	JQ250811
N71	71	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA42	KX020362
N72	72	Schaf	Lunge/Leber	Kotayk	-	EgA26	KX020347
N73	73	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA02	KX020324
N74	74	Schaf	Lunge	Gegharkunik	+	EG04	JQ250809
N75	75	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA85	KX020405
N76	76	Schaf	Lunge	Gegharkunik	-	EgA83	KX020403
N77	77	Schaf	Lunge/Leber	Gegharkunik	+	EgA43	KX020363
N78	78	Ziege	Leber	Kotayk	-	EGp1	AB522646
N79	79	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA57	KX020377
N80	80	Schaf	Lunge	Gegharkunik	-	EG03	JQ250808
N81	81	Schaf	Lunge/Leber	Kotayk	+	EgA85	KX020405
N82	82	Schaf	Lunge	Gegharkunik	-	EgA63	KX020383
N83	83	Schaf	Lunge	Gegharkunik	-	EgA60	KX020380
N84	84	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	+	EG04	JQ250809
N85	85	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EgA44	KX020364
N86	86	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	+	EG03	JQ250808
N87	87	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-		
N88	88	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA83	KX020403
N89	89	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EG01	JQ250806
N90	90	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA42	KX020362
N91	91	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA28	KX020349
N92	92	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EG03	JQ250808
N93	93	Rind	Lunge	Umgebung Yerevan	-	EgA31	KX020351
N94	94	Rind	Leber	Umgebung Yerevan	-	EgA31	KX020351
S1	1	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG04	JQ250809
S1a	1a	Schaf	Leber	Kotayk	-		
S2	2	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA58	KX020378
S3	3	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA66	KX020386
S3a	3a	Schaf	kA	Kotayk	-	EgA26	KX020347
S4	4	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA26	KX020347
S5	5	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA67	KX020387
S5a	5a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA68	KX020388
S6	6	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S7	7	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA69	KX020389
S8	8	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG04	JQ250809
S9	9	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG06	JQ250811
S9a	9a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA82	KX020402
S10	10	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA83	KX020403
S11	11	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG06	JQ250811
S12	12	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
S12a	12a	Schaf	Leber	Kotayk	-	EgA75	KX020395
S13	13	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S13a	13a	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S14	14	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA76	KX020396
S14a	14a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA77	KX020397
S15	15	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA31	KX020351
S15a	15a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA24	KX020345
S16	16	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA22	KX020343
S17	17	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA70	KX020390
S17a	17a	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA70	KX020390
S17b	17b	Schaf	Leber	Kotayk	-	EgA70	KX020390
S18	18	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG04	JQ250809
S19	19	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA72	KX020392
S19a	19a	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA72	KX020392

Tabelle 8.1:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
S20	20	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
S20a	20a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EG03	JQ250808
S21	21	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA73	KX020393
S22	22	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA42	KX020362
S22a	22a	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA42	KX020362
S23	23	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG15	AB688592
S24	24	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S25	25	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S25a	25a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S26	26	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA74	KX020394
S26a	26a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA28	KX020349
S27	27	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
S28	28	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG01	JQ250806
S29	29	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA28	KX020349
S30	30	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA84	KX020404
S30a	30a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EG04	JQ250809
S31	31	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA33	KX020353
S31a	31a	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA83	KX020403
S32	32	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EG06	JQ250811
S33	33	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA78	KX020398
S34	34	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA71	KX020391
S34a	34a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA71	KX020391
S35	35	Schaf	Leber	Kotayk	-		
S36	36	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA79	KX020399
S36a	36a	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA79	KX020399
S37	37	Schaf	Lunge	Kotayk	-	EgA80	KX020400
S38	38	Schaf	Leber	Kotayk	-	EG06	JQ250811
S38a	38a	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EgA81	KX020401
S39	39	Schaf	Lunge	Kotayk	+	EG01	JQ250806
S40	40	Schaf	Leber	Kotayk	+	EgA71	KX020391

8.1.2 Irak

Tabelle 8.2:
Auflistung der untersuchten Proben aus dem Irak. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (+: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1C.1	1C	Kamel	Leber	kA	++	EG04	JQ250809
1C.2	1C	Kamel	Leber	kA	++	EG04	JQ250809
1C.3	1C	Kamel	Leber	kA	++	EG04	JQ250809
1C.4	1C	Kamel	Leber	kA	++	EG04	JQ250809
1C.5	1C	Kamel	Leber	kA	++	EG04	JQ250809
2CT.1	2CT	Rind	Lunge	kA	+	EG15	AB688592
2CT.2	2CT	Rind	Lunge	kA	+	EG15	AB688592
2CT.3	2CT	Rind	Lunge	kA	+		
2CT.4	2CT	Rind	Lunge	kA	++	EG15	AB688592
2CT.5	2CT	Rind	Lunge	kA	++	EG15	AB688592
3S.1	3S	Schaf	Lunge	kA	+	Eglq06	
3S.2	3S	Schaf	Lunge	kA	+	EgA16	KX020337
3S.3	3S	Schaf	Lunge	kA	+	Eglq06	
3S.4	3S	Schaf	Lunge	kA	+	Eglq06	
3S.5	3S	Schaf	Lunge	kA	+		

8.1.3 Türkei

Tabelle 8.3:
Auflistung der untersuchten türkischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
T1H	1 human	Mensch	kA	kA	kA	EgT02	
T2H	2 human	Mensch	kA	kA	kA		
T3H	3 human	Mensch	kA	kA	kA	EG06	JQ250811
T4H	4 human	Mensch	kA	kA	kA	EgA85	KX020405
T5H	5 human	Mensch	kA	kA	kA		
T6H	6 human	Mensch	kA	kA	kA		
T7H	7 human	Mensch	kA	kA	kA		
T8H	8 human	Mensch	kA	kA	kA		
T9H	9 human	Mensch	kA	kA	kA	EgT01	
T10H	10 human	Mensch	kA	kA	kA		
T1L	1	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T2L	2	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T3L	3	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T4L	4	Rind oder Schaf	kA	kA	kA	EgT04	
T5L	5	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T6L	6	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T7L	7	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T8L	8	Rind oder Schaf	kA	kA	kA	EgT03	
T9L	9	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T10L	10	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T11L	11	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		
T12L	12	Rind oder Schaf	kA	kA	kA		

8.1.4 Rumänien

Tabelle 8.4:
Auflistung der untersuchten rumänischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1F	1F	Schaf	Leber	Válcea	++	EgRo13	
2F	2F	Schaf	Leber	Válcea	+	EgRo15	
5F	5F	Schaf	Leber	Válcea	++	EgRo17	
9F	9F	Rind	Leber	Satu Mare	-	EG40	AB688617
11F	11F	Rind	Leber	kA	-	EgRo01	
1P	1P	Schaf	Lunge	Válcea	+	EgRo13	
2P	2P	Schaf	Lunge	Válcea	-	EgRo16	
3P	3P	Schaf	Lunge	Válcea	-	EgRo10	
4P	4P	Schaf	Lunge	Válcea	++	EgRo18	
6P	6P	Schaf	Lunge	Válcea	+	EG04	JQ250809
7P	7P	Schaf	Lunge	Válcea	+	EgRo14	
8P	8P	Rind	Lunge	Válcea	+	EgRo09	
10P	10P	Rind	Lunge	Satu Mare	+	EgRo11	
15P	15P	Mensch	Lunge	Iasi	-	EgRo12	

8.1.5 Frankreich

Tabelle 8.5:
Liste der untersuchten französischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Die Probe war als bereits isolierte DNA vorhanden).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Em4898	Em4898	Schaf	Leber	Sisteron	DNA	EgF01	
Em5235	Em5235	Schaf	Leber	Sisteron	DNA	EgF02	
Em6251	Em6251	Schaf	Leber	Sisteron	DNA	EG01	JQ250806
Em4895	Em4895	Schaf	Lunge	Sisteron	DNA	EgF03	
Em6021	Em6021	Schaf	Lunge	Sisteron	DNA	EgF03	
Em6420	Em6420	Schaf	Leber	Sisteron	DNA	EgF04	
Em4896	Em4896	Schaf	Lunge	Sisteron	DNA	EGp1	
Em5239	Em5239	Schaf	Lunge	Sisteron	DNA	EgF05	
Em6023	Em6023	Schaf	Leber	Sisteron	DNA		

8.1.6 Kenia

Tabelle 8.6:
Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten kenianischen Proben. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe, N: Nordkenia, M: Mittelkenia, S: Südkenia).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
K1a	TRH001	Mensch	Leber		Lokichokio (N)	+	EgCL10	KX227125
K1b	TRH002	Mensch	Leber		Lokichokio (N)	+	EgCL10	KX227125
K2	TRH003	Mensch	Bauchhöhle		Lokichokio (N)	+	EG01	JQ250806
K3a	TRH004	Mensch	Leber		Lokangae (N)	+	EgK01	
K3b	TRH005	Mensch	Leber		Lokangae (N)	+	EgK01	
K4a	TRH006	Mensch	Mesenterium		Lokichokio (N)	+	EgK02	
K4b	TRH007	Mensch	Mesenterium		Lokichokio (N)	+	EgK02	
K5	TRH008	Mensch	Leber		Lokangae (N)	+	*E. canadensis*	
K6	TRH009	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	*E. canadensis*	
K7b	TRH016	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	*E. canadensis*	
K7c	TRH018	Mensch	Leber		Turkana (N)	+		
K8	TRH011	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	EgK03	
K9	TRH012	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	EgK04	
K10	TRH013	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	*E. canadensis*	
K11	TRH014	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	+	*E. canadensis*	
K12a	TRH015	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	+	*E. canadensis*	
K12b	TRH017	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	+		
K13	A02	Schaf	Leber		Turkana (N)	+		
K14a	A03	Schaf	Leber		Turkana (N)	-		
K14b	A05	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+		
K14c	A06	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+	EgK05	
K14d	A07	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+	EgK06	
K14e	A08	Schaf	Lunge		Turkana (N)	-	EgK05	
K14f	A09	Schaf	Lunge		Turkana (N)	-		
K14g	A10	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+	EgK23	
K14h	A011	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+		
K14i	A012	Schaf	Lunge		Turkana (N)	+	EgK05	
K15a	A013	Ziege	Lunge		Turkana (N)	-		
K15b	A014	Ziege	Lunge		Turkana (N)	-		
K16a	A015	Ziege	Leber		Turkana (N)	-		
K16b	A017	Ziege	Leber		Turkana (N)	-		
K16c	A018	Ziege	Leber		Turkana (N)	-		
K17	A019	Ziege	Lunge		Turkana (N)	-		
K18a	A020	Rind	Lunge		Turkana (N)	-	EgK04	
K18b	A021	Rind	Lunge		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
K18c	A022	Rind	Lunge		Turkana (N)	-		
K19a	A023	Rind	Lunge		Turkana (N)	-	EgK21	
K19b	A024	Rind	Lunge		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
K19c	A025	Rind	Lunge		Turkana (N)	-	EgK07	
K20	MR-C001	Rind	Lunge		Meru (M)	+	EgK08	

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
K21	MR-C002	Rind	Leber		Meru (M)	+	*E. ortleppi*	
K22	MR-C003	Rind	Leber		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K23	MR-C004	Rind	Lunge		Meru (M)	+	EG01	JQ250806
K24	MR-C005	Rind	Lunge		Meru (M)	+	EG01	JQ250806
K25	MR-C006	Rind	Lunge		Meru (M)	+	*E. ortleppi*	
K26	MR-C007	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. canadensis*	
K27	MR-C008	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K28	MR-C009	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K29	MR-C010	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EgK09	
K30	MR-C011	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EgK09	
K31	MR-C012	Rind	Lunge		Meru (M)	-		
K32	ISCA-001	Rind	Leber		Isiolo (M)	+	*E. ortleppi*	
K33	ISCL-001	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	*E. canadensis*	
K34	ISCL-002	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K35	ISCL-003	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. ortleppi*	
K36	ISCL-004	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	*E. canadensis*	
K37	ISCL-005	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	*E. canadensis*	
K38	ISCL-006	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. ortleppi*	
K39	ISCL-007	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	EgK79	
K40	ISCL-008	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	EgK10	
K41	ISCL-009	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
K42	ISCL-010	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K43	ISCL-011	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K44	ISCL-012	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K45	ISCL-013	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K46	ISCL-014	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K47	ISCL-015	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K48	KSM C001	Rind	Lunge		Kisumu (M)	+		
K49	KSM C002	Rind	kA		Kisumu (M)	+	EG13	AB688590
K50	KSM C003	Rind	kA		Kisumu (M)	-		
K51	ISCA-004-B	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
K52	ISCA-005-A	Rind	Leber		Isiolo (M)	-		
K53	ISCA-006-B	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
K54	ISCA-008-B	Rind	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K55	ISCA-009-A	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgK16	
K56	ISCA-010-B	Rind	Lunge		Isiolo (M)	+	EgK20	
K57	ISCA-011-A	Rind	Lunge		Isiolo (M)	+	EgA85	KX020405
K58	ISCA-015-A	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgK18	
K59	ISG-001	Ziege	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K60	ISCL-016-B	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K61	ISCL-018-E	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	-	*E. canadensis*	
K62	ISCL-019-A	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K63	ISCL-020-C	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K64	ISCL-021-D	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K65	ISCL-022	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	EG03	JQ250808
K66	ISCL-025	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K67	ISCL-026	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	++	*E. canadensis*	
K68	ISCL-027-A	Kamel	Leber		Isiolo (M)	+	*E. canadensis*	
K69	ISCL-030-B	Kamel	Lunge		Isiolo (M)	+	EG01	JQ250806
K70	MR-NTI-001	Rind	Lunge		Ntirimiti (M)	++	*E. ortleppi*	
K71	MR-CH-001	Schaf	Lunge		Chogoria (M)	+	*E. ortleppi*	
K72	MR-CH-002	Schaf	Lunge		Chogoria (M)	-	*E. ortleppi*	
K73	MR-TIM-001 C	Rind	Leber		Timau (M)	+	EG01	JQ250806
K74	MR-KT-001 A	Rind	Lunge		Katheri (M)	+	EG01	JQ250806
K75	MR-KT-002	Rind	Lunge		Katheri (M)	+	*E. ortleppi*	
K76	MR-KIR-001	Rind	Lunge		Kiirua (M)	-	EgK08	
K77	MR-KIR-002 A	Rind	Lunge		Kiirua (M)	++	*E. ortleppi*	
K78	MR-KIR-003 A	Rind	Lunge		Kiirua (M)	-	EG01	JQ250806
K79	MR-KIR-006 B	Rind	Lunge		Kiirua (M)	-	EgK11	
K80	MR-KIA-001 A	Rind	Lunge		Kianjai (M)	+	EgA84	KX020404
K81	MR-RUI-001 B	Rind	Lunge		Ruiri (M)	+	EG01	JQ250806
K82	MR-RUI-002 A	Rind	Lunge		Ruiri (M)	-	*E. ortleppi*	
K83a	MR-NKU-002 A	Rind	Lunge		Nkubu (M)	+	*E. canadensis*	
K83b	MR-NKU-002 B	Rind	Lunge		Nkubu (M)	+	*E. ortleppi*	
K84	MR-NKU-003	Rind	Lunge		Nkubu (M)	+	*E. ortleppi*	
K85	MR-NKU-006 B	Rind	Lunge		Nkubu (M)	-	EgK78	
K86	MR-GK-001	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG01	JQ250806
K87	MR-GK-003	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG01	JQ250806
K88	MR-GK-004	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG01	JQ250806
K89	MR-GK-009	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EgK08	
K90	MR-GK-011	Ziege	Lunge		Gikumene (M)	-	EgK08	

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
K91a	MR-GK-013 A	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
K91b	MR-GK-013 B	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG13	AB688590
K92	MR-GK-014 A	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG01	JQ250806
K93	MR-MAU-001 B	Rind	Lunge		Maua (M)	++	*E. ortleppi*	
K94	MR-MAU-002	Rind	Lunge		Maua (M)	-	EG01	JQ250806
K95	MR-MAU-004 A	Rind	Lunge		Maua (M)	-	*E. ortleppi*	
K96	MR-MAU-007	Rind	Lunge		Maua (M)	-	EgK12	
K97	MR-MAU-008 A	Rind	Lunge		Maua (M)	+	*E. ortleppi*	
K98	MR-MAU-009 B	Rind	Lunge		Maua (M)	-	EgK13	
K99	MR-MAU-010 B	Rind	Lunge		Maua (M)	-	EgK14	
K100	MR-MAU-011 E	Rind	Lunge		Maua (M)	-	*E. ortleppi*	
K101	MR-MAU-012	Rind	Lunge		Maua (M)	-	EgK19	
K102	MR-MAU-013 D	Rind	Lunge		Maua (M)	-	*E. ortleppi*	
K103	MR-MAU-014 A	Rind	Leber		Maua (M)	-	*E. ortleppi*	
K104	MR-TM-003	Ziege	Leber		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K105	MR-TM-005	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K106	MR-TM-006 B	Schaf	Lunge		Meru (M)	-	EgK08	
K107	MR-TM-008 B	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K108	MR-TM-009 A	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K109	MR-TM-010 C	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K110	MR-TM-013(2) A	Rind	Lunge		Meru (M)	-	*E. ortleppi*	
K111	MR-TM-015	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K112	MR-TM-016 B	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K113	MR-TM-017 B	Rind	Lunge		Meru (M)	+	EgK10	
K114a	MR-TM-018 A	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EgK50	
K114b	MR-TM-018 B	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K115	MR-TM-019	Rind	Lunge		Meru (M)	++	*E. ortleppi*	
K116	MR-TM-020 A	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EgK09	
K117	MR-TM-023 A	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EG01	JQ250806
K118a	MR-TM-026 C	Rind	Lunge		Meru (M)	+	EgK22	
K118b	MR-TM-026 E	Rind	Lunge		Meru (M)	+	*E. ortleppi*	
K119	MR-TM-027 A	Rind	Lunge		Meru (M)	+	*E. ortleppi*	
K120	MR-TM-028 B	Rind	Lunge		Meru (M)	-	EgK15	
K121	1	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K122	2	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
K123	3	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K124	4	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K125	5	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK51	
K126	6	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K127	7	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K128	8	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K129	9	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK42	
K130	10	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K131	11	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K132	12	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K133	13	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K134	14	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K135	15	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K136	16	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K137	17	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K138	18	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K139a	19	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK31	
K139b	22	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK52	
K139c	26	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K140a	21	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK53	
K140b	25	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K141	23	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K142	24	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K143	27	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
K144	28	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
K145	29	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
K146	30	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG15	AB688592
K147	31	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgMGL7	AB893248
K148	32	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK02	
K149a	33	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K149b	36	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK04	
K149c	54	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK04	
K149d	58	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK04	
K150	34	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K151	35	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K152a	37	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
K152b	43	Mensch	kA		Turkana (N)	++		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
K153a	38	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
K153b	53	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K154a	39	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
K154b	49	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K155a	40	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK34	
K155b	45	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K156	41	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
K157a	42	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
K157b	47	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
K157c	56	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
K158a	44	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K158b	46	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K158c	52	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK05	
K159	48	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
K160	50	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgMGL7	AB893248
K161a	51	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
K161b	57	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK54	
K162	55	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK55	
E1	1	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E2	2	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E3	3	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK23	
E4	4	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E5	5	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E6	6	Mensch	Mesenterium		Turkana (N)	+		
E7	7	Mensch	Milz		Turkana (N)	+	EgK24	
E8	8	Mensch	Leber		Turkana (N)	+		
E9	9	Mensch	Mesenterium		Turkana (N)	-	EG32	AB688609
E10	10	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	+	EG32	AB688609
E11	11	Mensch	Mesenterium		Turkana (N)	+		
E12	12	Mensch	Mesenterium		Turkana (N)	+		
E13	13	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E14	14	Mensch	Niere		Turkana (N)	+	EgK25	
E15	15	Mensch	Milz		Turkana (N)	++		
E16	16	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E17	17	Mensch	Leber		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E18	18	Mensch	Leber		Turkana (N)	-		
E19	19	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	++		
E20	20	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK26	
E21	21	Mensch	Leber		Turkana (N)	+		
E22	22	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
E23	23	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
E24	24	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK05	
E25	25	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E26	26	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E27	27	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E28	28	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E29	29	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E30	30	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E31	31	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E32	32	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG13	AB688590
E33	33	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E34	34	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
E35	35	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E36	36	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
E37	37	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E38	38	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK27	
E39	39	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
E40	40	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E41	41	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E42	42	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E43	43	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK28	
E44	44	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E45	45	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E46	46	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E47	47	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E48	48	Mensch	Abdomen		Turkana (N)	-		
E49	49	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
E50	50	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E51	51	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E52	52	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
E53	53	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E54	54	Mensch	kA		Turkana (N)	++		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
E55	55	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E56	56	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG32	AB688609
E57	57	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E58	58	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E59	59	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK30	
E60	60	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E61	61	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E62	62	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E63	63	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E64	64	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E65	65	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
E66	66	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E67	67	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG13	AB688590
E68	68	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E69	69	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E70	70	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E71	71	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E72	72	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
E73	73	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E74	74	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
E75	75	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E76	76	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E77	77	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
E78	78	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
E79	79	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	++	EgK31	
E80	80	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	++	EgK31	
E81	81	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	+		
E82	82	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	++	EgK32	
E83	83	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E84	84	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
E85	85	Mensch	kA	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
E86	86	Mensch	kA	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK33	
E87	87	Mensch	kA	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK04	
E88	88	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	++	EgK34	
E89	89	Mensch	kA	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
Z1	1	Mensch	Leber	Jie (Ostuganda)	Turkana (N)	++	EgMGL7	AB893248
Z2	2	Mensch	Milz	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
Z3	3	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
Z5	5	Mensch	Milz	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK36	
Z6	6	Mensch	Milz	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z6a	6a	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
Z7	7	Mensch	Leber	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	+	EgK05	
Z8	8	Mensch	Leber	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	+	EG32	AB688609
Z9	9	Mensch	Leber	Toposa (Südsudan)	Turkana (N)	++	EG03	JQ250808
Z10	10	Mensch	Leber	Murle (Südsudan)	Turkana (N)	++	EgK37	
Z11	11	Mensch	Leber	Jie (Ostuganda)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z12	12	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z13	13	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z14	14	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z15	15	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK31	
Z16	16	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG40	AB688617
Z17	17	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z19	19	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z20	20	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK38	
Z21	21	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z23	23	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z24	24	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
Z25	25	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z27	27	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK39	
Z28	28	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK05	
Z29	29	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK05	
Z30	30	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK35	
Z31	31	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z32	32	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z33	33	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z34	34	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z35	35	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK34	
Z36	36	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK34	
Z37	37	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z38	38	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z39	39	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z40	40	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Z41	41	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgMGL7	AB893248
Z42	42	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z43	43	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z44	44	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
Z45	45	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z46	46	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z47	47	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z48	48	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK03	
Z49	49	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK03	
Z50	50	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EgK04	
Z51	51	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++		
Z52	52	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+		
Z53	53	Mensch	Leber	Kikuyu (Zentralkenia)	Zentralkenia (M)	+		
Z55	55	Mensch	Leber	Kikuyu (Zentralkenia)	Zentralkenia (M)	+		
Z56	56	Mensch	Leber	Kikuyu (Zentralkenia)	Zentralkenia (M)	+		
Z57	57	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z58	58	Mensch	Pankreas	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
Z59	59	Mensch	Leber	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EG32	AB688609
Z60	60	Mensch	Niere	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK31	
Z61	61	Mensch	Bauchfell	Turkana (Nordkenia)	Turkana (N)	+	EgK29	
KT G014	KT G014	Ziege	Lunge		Bissili (S)	+		
KT G015	KT G015	Ziege	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT G011	KT G011	Ziege	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT G012	KT G012	Ziege	Lunge		Bissili (S)	-		
KT G013	KT G013	Ziege	Lunge		Bissili (S)	-		
KT G006	KT G006	Ziege	Lunge		Bissili (S)	-	EG01	JQ250806
KT S052	KT S052	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT S051	KT S051	Schaf	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT S053	KT S053	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S067	KT S067	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT S020	KT S020	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S021	KT S021	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK43	
KT S045	KT S045	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK72	
KT S046	KT S046	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S032	KT S032	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+		
KT S035	KT S035	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK42	
KT S022	KT S022	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK42	
KT S033	KT S033	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EG01	JQ250806
KT S034	KT S034	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK42	
KT S041	KT S041	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK69	
KT S042	KT S042	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EG01	JQ250806
KT S043	KT S043	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK42	
KT S044	KT S044	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EG01	JQ250806
KT S040	KT S040	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EG01	JQ250806
KT S023	KT S023	Schaf	Herz		Bissili (S)	-	EG13	AB688590
KT S019	KT S019	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EG13	AB688590
KT S054	KT S054	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK70	
KT S055	KT S055	Schaf	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT S028	KT S028	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S027	KT S027	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S026	KT S026	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S025	KT S025	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+		
KT S047	KT S047	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S048	KT S048	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S049	KT S049	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S050	KT S050	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S015	KT S015	Schaf	Lunge		Bissili (S)	+	EG01	JQ250806
KT S016	KT S016	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK44	
KT S017	KT S017	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK80	
KT S024	KT S024	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+		
KT S056	KT S056	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK71	
KT S066	KT S066	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK78	
KT S071	KT S071	Schaf	Leber		Kitengela (S)	+	EgK78	
KT S029	KT S029	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EgK45	
KT S030	KT S030	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EgRUS7	AB777904
KT S065	KT S065	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S031	KT S031	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S062	KT S062	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S064	KT S064	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S063	KT S063	Schaf	Leber		Bissili (S)	-		
KT S061	KT S061	Schaf	Leber		Bissili (S)	kalzifiziert		
KT S058	KT S058	Schaf	Leber		Mbagathi (S)	kalzifiziert		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
KT S002	KT S002	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT S003	KT S003	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-	EgK40	
KT S004	KT S004	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EgK43	
KT S005	KT S005	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT S069	KT S069	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S059	KT S059	Schaf	Lunge		Isinya (S)	kalzifiziert	EgK40	
KT S006	KT S006	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S007	KT S007	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S008	KT S008	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S009	KT S009	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S068	KT S068	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S010	KT S010	Schaf	Milz		Kitengela (S)	-	EgA85	KX020405
KT S011	KT S011	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EgA85	KX020405
KT S070	KT S070	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S060	KT S060	Schaf	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT S013	KT S013	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT S012	KT S012	Schaf	Lunge		Kitengela (S)	-	EgK18	
KT S014	KT S014	Schaf	Leber		Kitengela (S)	-		
KT C060	KT C060	Rind	Leber		Dagoretti (S)	-		
KT C043	KT C043	Rind	Leber		Dagoretti (S)	-		
KT C055	KT C055	Rind	Leber		Dagoretti (S)	kalzifiziert		
KT C034	KT C034	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EgK42	
KT C039	KT C039	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C051	KT C051	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C052	KT C052	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C038	KT C038	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C040	KT C040	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C041	KT C041	Rind	Lunge		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C042	KT C042	Rind	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT C056	KT C056	Rind	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		
KT C050	KT C050	Rind	Leber		Kakamega (S)	kalzifiziert	EgK08	
KT C053	KT C053	Rind	Lunge		Kakamega (S)	-		
KT C008	KT C008	Rind	Lunge		Dagoretti (S)	-		
KT C035	KT C035	Rind	Leber		Dagoretti (S)	-		
KT C033	KT C033	Rind	Lunge		Bissili (S)	-	EG01	JQ250806
KT C037	KT C037	Rind	Lunge		Bissili (S)	-		
KT C030	KT C030	Rind	Lunge		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C029	KT C029	Rind	Leber		Eldoret (S)	-		
KT C027	KT C027	Rind	Niere		Bissili (S)	-		
KT C028	KT C028	Rind	Leber		Bissili (S)	-	EgK19	
KT C046	KT C046	Rind	Lunge		Bissili (S)	-		
KT C047	KT C047	Rind	Leber		Bissili (S)	-		
KT C048	KT C048	Rind	Leber		Bissili (S)	-	EgK19	
KT C032	KT C032	Rind	Lunge		Garisa (S)	+	EG40	AB688617
KT C031	KT C031	Rind	Lunge		Bissili (S)	+	EG13	AB688590
KT C009	KT C009	Rind	Leber		Bissili (S)	-	EG01	JQ250806
KT C010	KT C010	Rind	Leber		Bissili (S)	-		
KT C045	KT C045	Rind	Leber		Bissili (S)	-		
KT C044	KT C044	Rind	Leber		Bissili (S)	-	EG13	AB688590
KT C049	KT C049	Rind	Leber		Bissili (S)	-		
KT C011	KT C011	Rind	Leber		Eldoret (S)	kalzifiziert	EgK40	
KT C012	KT C012	Rind	Lunge		Bissili (S)	-		
KT C013	KT C013	Rind	Niere		Bissili (S)	-	EgK18	
KT C014	KT C014	Rind	Leber		Bissili (S)	+		
KT C015	KT C015	Rind	Leber		Bissili (S)	kalzifiziert	EG13	AB688590
KT C059	KT C059	Rind	Leber		Bissili (S)	kalzifiziert		
KT C016	KT C016	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG01	JQ250806
KT C017	KT C017	Rind	Leber		Kitengela (S)	-		
KT C018	KT C018	Rind	Lunge		Kitengela (S)	-		
KT C019	KT C019	Rind	Leber		Dagoretti (S)	-		
KT C020	KT C020	Rind	Leber		Dagoretti (S)	-		
KT C021	KT C021	Rind	Lunge		Dagoretti (S)	+	EgK18	
KT C022	KT C022	Rind	Lunge		Embakasi (S)	-		
KT C023	KT C023	Rind	Leber		Kakamega (S)	kalzifiziert		
KT C024	KT C024	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EgK41	
KT C025	KT C025	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EG13	AB688590
KT C054	KT C054	Rind	Lunge		Kitengela (S)	-	EgA85	KX020405
KT C036	KT C036	Rind	Leber		Kitengela (S)	-	EgK42	
KT C026	KT C026	Rind	Leber		Dagoretti (S)	kalzifiziert		
KT C058	KT C058	Rind	Leber		Bissili (S)	kalzifiziert		
KT C057	KT C057	Rind	Leber		Kitengela (S)	kalzifiziert		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
SUS 102	SUS 102	Rind	Lunge		Bomet (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 105	SUS 105	Rind	Lunge		Bomet (S)	-		
SUS 162	SUS 162	Rind	Leber		Bomet (S)	kalzifiziert		
SUS 142	SUS 142	Rind	Lunge		Bomet (S)	-		
SUS 163	SUS 163	Rind	Lunge		Bomet (S)	-		
SUS 100	SUS 100	Rind	Lunge		Narok (S)	-		
SUS 106	SUS 106	Rind	Lunge		Narok (S)	+		
SUS 103	SUS 103	Rind	Lunge		Narok (S)	-		
SUS 110	SUS 110	Rind	Lunge		Narok (S)	+		
SUS 158	SUS 158	Rind	Lunge		Narok (S)	-		
SUS 107	SUS 107	Rind	Herz		Narok (S)	-		
SUS 053	SUS 053	Rind	Lunge		Narok (S)	-		
SUS 099	SUS 099	Rind	Lunge		Narok (S)	-		
SUS 161	SUS 161	Rind	Leber		Narok (S)	+		
SUS 157	SUS 157	Rind	Leber		Ntulele (S)	+		
SUS 156	SUS 156	Rind	Leber		Ntulele (S)	-		
SUS 141	SUS 141	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 140	SUS 140	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 104	SUS 104	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 101	SUS 101	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 066	SUS 066	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EgK40	
SUS 082	SUS 082	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 067	SUS 067	Rind	Leber		Suswa (S)	-	EgK19	
SUS 075	SUS 075	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 144	SUS 144	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
SUS 117	SUS 117	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 078	SUS 078	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EgK73	
SUS 143	SUS 143	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
SUS 073	SUS 073	Rind	Leber		Suswa (S)	-	EgK42	
SUS 076	SUS 076	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG13	AB688590
SUS 072	SUS 072	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EgK42	
SUS 081	SUS 081	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EgK40	
SUS 118	SUS 118	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 119	SUS 119	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 077	SUS 077	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 070	SUS 070	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 068	SUS 068	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 074	SUS 074	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 080	SUS 080	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 071	SUS 071	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG13	AB688590
SUS 069	SUS 069	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EgA85	KX020405
SUS 079	SUS 079	Rind	Lunge		Suswa (S)	-	EG13	AB688590
SUS 145	SUS 145	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 160	SUS 160	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 120	SUS 120	Rind	Lunge		Bomet (S)	+		
SUS 056	SUS 056	Rind	Leber		Bomet (S)	-		
SUS 131	SUS 131	Rind	Leber		Bomet (S)	+	EgMGL9	AB893250
SUS 065	SUS 065	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EG13	AB688590
SUS 147	SUS 147	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 043	SUS 043	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+	EgK46	
SUS 059	SUS 059	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 058	SUS 058	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK74	
SUS 126	SUS 126	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK46	
SUS 064	SUS 064	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK48	
SUS 130	SUS 130	Rind	Leber		Ntulele (S)	-		
SUS 044	SUS 044	Rind	Leber		Ntulele (S)	+	EgK47	
SUS 042	SUS 042	Rind	Leber		Ntulele (S)	+	EG01	JQ250806
SUS 129	SUS 129	Rind	Leber		Ntulele (S)	+		
SUS 128	SUS 128	Rind	Leber		Ntulele (S)	+	EgK47	
SUS 127	SUS 127	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 054	SUS 054	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK64	
SUS 047	SUS 047	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+	EgK40	
SUS 046	SUS 046	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+	EgK47	
SUS 048i	SUS 048i	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+	EG01	JQ250806
SUS 048ii	SUS 048ii	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+	EG01	JQ250806
SUS 121	SUS 121	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+		
SUS 125	SUS 125	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 045	SUS 045	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 123	SUS 123	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 133	SUS 133	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
SUS 061	SUS 061	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK78	
SUS 057	SUS 057	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EgK78	
SUS 062	SUS 062	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EGp1	AB522646
SUS 109	SUS 109	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 049	SUS 049	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 051	SUS 051	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EG01	JQ250806
SUS 060	SUS 060	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 055	SUS 055	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 108	SUS 108	Rind	Leber		Ntulele (S)	-		
SUS 050	SUS 050	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 063	SUS 063	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-	EG02	JQ250807
SUS 149	SUS 149	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 154	SUS 154	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 155	SUS 155	Rind	Lunge		Ntulele (S)	-		
SUS 122	SUS 122	Rind	Lunge		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 146	SUS 146	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 124	SUS 124	Rind	Lunge		Ntulele (S)	+		
SUS 148	SUS 148	Rind	Leber		Ntulele (S)	kalzifiziert		
SUS 094	SUS 094	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 085	SUS 085	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 087	SUS 087	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 093	SUS 093	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 092	SUS 092	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 096	SUS 096	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 097	SUS 097	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 134	SUS 134	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 084	SUS 084	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 091	SUS 091	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 089	SUS 089	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 116	SUS 116	Rind	Lunge		Suswa (S)	+		
SUS 083	SUS 083	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 137	SUS 137	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 095	SUS 095	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 086	SUS 086	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 113	SUS 113	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 138	SUS 138	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 090	SUS 090	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 098	SUS 098	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 135	SUS 135	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 136	SUS 136	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 039	SUS 039	Rind	Lunge		Suswa (S)	+	EG02	JQ250807
SUS 088	SUS 088	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 052	SUS 052	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 040	SUS 040	Rind	Leber		Suswa (S)	+	EgK42	
SUS 139	SUS 139	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 114	SUS 114	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 132	SUS 132	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 115	SUS 115	Rind	Leber		Suswa (S)	-		
SUS 112	SUS 112	Rind	Leber		Suswa (S)	+		
SUS 151	SUS 151	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
SUS 150	SUS 150	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
SUS 111	SUS 111	Rind	Lunge		Suswa (S)	-		
SUS 152	SUS 152	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
SUS 153	SUS 153	Rind	Leber		Suswa (S)	kalzifiziert		
MMC01	MMC01	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK76	
MMC02	MMC02	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
MMC03	MMC03	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK60	
MMC04	MMC04	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EG01	JQ250806
MMC05	MMC05	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK78	
MMC07	MMC07	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	-	EG01	JQ250806
MMC08	MMC08	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK42	
MMC09	MMC09	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK44	
MMC10	MMC10	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	-	EG01	JQ250806
MMC11	MMC11	Rind	kA		Maasai Mara (S)	-	EgK18	
MMC12	MMC12	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
MMC13	MMC13	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK64	
MMC14	MMC14	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
MMC15	MMC15	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK61	
MMC16	MMC16	Rind	kA		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK62	
MMC17	MMC17	Rind	kA		Maasai Mara (S)	-	EgK18	
MMC18	MMC18	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK62	
MMC20	MMC20	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK18	

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
MMC21	MMC21	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK78	
MMC22	MMC22	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	+	EgK63	
MMC23	MMC23	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	-	EgK43	
MMC24	MMC24	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK42	
MMC25	MMC25	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK43	
MMC27	MMC27	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK64	
MMC28	MMC28	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	+	EgK65	
MMC29	MMC29	Rind	kA		Maasai Mara (S)	-	EgK66	
MMC30	MMC30	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-		
MMC31	MMC31	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	+	EgK42	
MMC32	MMC32	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK42	
MMC33	MMC33	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	-	EgK18	
MMC34	MMC34	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EG02	JQ250807
MMC35	MMC35	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK18	
MMC37	MMC37	Rind	Leber		Maasai Mara (S)	-	EgK42	
MMC38	MMC38	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK18	
MMC39	MMC39	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK42	
MMC40	MMC40	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	-	EgK43	
MMC41	MMC41	Rind	Lunge		Maasai Mara (S)	kalzifiziert	EgK42	
MMG01	MMG01	Ziege	Leber		Maasai Mara (S)	-	EgA01	KX020323
IC005	IC005	Rind	Lunge		Isiolo (M)	+	EG01	JQ250806
IC006	IC006	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA01	KX020323
IC007	IC007	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
IC008	IC008	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA01	KX020323
IC009	IC009	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA01	KX020323
IC011	IC011	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgMGL7	AB893248
IC012	IC012	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgCL02	KX020403
IC013	IC013	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
IC014	IC014	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgCL02	KX020403
IC015	IC015	Rind	Lunge		Isiolo (M)	+	EG01	JQ250806
IC019	IC019	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EG13	AB688590
IC020	IC020	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgK78	
IC021	IC021	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgA01	KX020323
IC022	IC022	Rind	Lunge		Isiolo (M)	-	EgK79	
IC024	IC024	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
IC025	IC025	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA01	KX020323
IC027	IC027	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA83	KX020403
IC028	IC028	Rind	Leber		Isiolo (M)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
IC029	IC029	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kalzifiziert	EgK58	
IC030	IC030	Rind	kA		Isiolo (M)	-	EgK59	
IC031	IC031	Rind	Leber		Isiolo (M)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
IC032	IC032	Rind	Leber		Isiolo (M)	kalzifiziert	EG01	JQ250806
IC033	IC033	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EG01	JQ250806
IC034	IC034	Rind	Leber		Isiolo (M)	-	EgA83	KX020403
IC042	IC042	Rind	Leber		Isiolo (M)	kA	EG01	JQ250806
IC046	IC046	Rind	Leber		Isiolo (M)	kA	EgK75	
IC047	IC047	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kA	EG01	JQ250806
IC048	IC048	Rind	Leber		Isiolo (M)	kA		
IC049	IC049	Rind	Leber		Isiolo (M)	kA	EG01	JQ250806
IC050	IC050	Rind	Leber		Isiolo (M)	kA	EG01	JQ250806
IC051	IC051	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kA	EgK78	
IC052	IC052	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kA	EgK57	
IC053	IC053	Rind	Lunge		Isiolo (M)	kA	EG01	JQ250806
IA001	IA001	kA	Lunge		Isiolo (M)	kA	EgRUS7	AB777904
IA002	IA002	kA	Leber		Isiolo (M)	kA	EgK56	
IG005	IG005	Ziege	Leber		Isiolo (M)	kA	EgCL02	KX020403
IG006	IG006	Ziege	Leber		Isiolo (M)	kA	EgA01	KX020323
IG008	IG008	Ziege	Leber		Isiolo (M)	kA	EgCL02	KX020403
TH001	TH001	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
TH002	TH002	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH003	TH003	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK67	
TH004	TH004	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH005	TH005	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH006	TH006	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH007	TH007	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH008	TH008	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH009	TH009	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH010	TH010	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK01D	
TH011	TH011	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK01D	
TH012	TH012	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
TH013	TH013	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK77	
TH014	TH014	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH015	TH015	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH016	TH016	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806

Tabelle 8.6:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	ethnische Gruppe	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
TH017	TH017	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK05	
TH018	TH018	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK05	
TH019	TH019	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK05	
TH020	TH020	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK05	
TH021	TH021	Mensch	kA		Turkana (N)	+		
TH022	TH022	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK05	
TH023	TH023	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
TH024	TH024	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK05	
TH025	TH025	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH026	TH026	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH027	TH027	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK34	
TH028	TH028	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK49	
TH029	TH029	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG40	AB688617
TH030	TH030	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
TH031	TH031	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
TH032	TH032	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH033	TH033	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH034	TH034	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH035	TH035	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
TH036	TH036	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH037	TH037	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH038	TH038	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EgK34	
TH039	TH039	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH040	TH040	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH041	TH041	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG32	AB688609
TH042	TH042	Mensch	Bauchfell		Turkana (N)	-	EgK68	
TH043	TH043	Mensch	kA		Turkana (N)	-		
TH044	TH044	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG32	AB688609
TH045	TH045	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG32	AB688609
TH046	TH046	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH047	TH047	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK34	
TH048	TH048	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK34	
TH049	TH049	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EG01	JQ250806
TH050	TH050	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH051	TH051	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH052	TH052	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EG01	JQ250806
TH053	TH053	Mensch	Bauchfell		Turkana (N)	-	EgK34	
TH054	TH054	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK03	
TH055	TH055	Mensch	kA		Turkana (N)	+	EgK03	
TH056	TH056	Mensch	kA		Turkana (N)	-	EG01	JQ250806
TH057	TH057	Mensch	kA		Turkana (N)	++		
TH058	TH058	Mensch	kA		Turkana (N)	++	EgK05	
ThC002	ThC002	Rind	Leber		Thuura (N)	kA		
ThC003	ThC003	Rind	Lunge		Thuura (N)	-		
GC001	GC001	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA		
GC002	GC002	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA		
GC003	GC003	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA		
GC005	GC005	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA		
GC006	GC006	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-		
GC007	GC007	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA	EGp1	AB522646
GC008	GC008	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA	EGp1	AB522646
GC009	GC009	Rind	Lunge		Gikumene (M)	kA	EgK17	
GC010	GC010	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-		
GC011	GC011	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-		
GC012	GC012	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC013	GC013	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-		
GC014	GC014	Rind	Lunge		Gikumene (M)	+	EGp1	AB522646
GC015	GC015	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC016	GC016	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC017	GC017	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC018	GC018	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC019	GC019	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EGp1	AB522646
GC020	GC020	Rind	Lunge		Gikumene (M)	-	EG01	JQ250806

8.1.7 Äthiopien

Tabelle 8.7:
Auflistung der untersuchten äthiopischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Die Probe war als bereits isolierte DNA vorhanden, kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
A 52/1	A 52/1	Rind	Herz	Assela	DNA		
A 55/1	A 55/1	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt13	
A 60/1	A 60/1	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt14	
A 60/3	A 60/3	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt14	
A 60/7	A 60/7	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt14	
A 74/1	A 74/1	Rind	Lunge	Assela	DNA	EG01	JQ250806
A 74/3	A 74/3	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgCL10	KX227125
A 74/5	A 74/5	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt10	
A 74/7	A 74/7	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgK80	
A 75/1	A 75/1	Rind	Herz	Assela	DNA	EG01	JQ250806
A 75/4	A 75/4	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt11	
A 75/7	A 75/7	Rind	Lunge	Assela	DNA	EG01	JQ250806
A 79/2	A 79/2	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt12	
A 80/1	A 80/1	kA	kA	Assela	DNA	EgEt14	
A 86/1	A 86/1	Rind	Lunge	Assela	DNA	EG03	JQ250808
A 88/3	A 88/3	Rind	Leber	Assela	DNA	EgEt05	
A 88/5	A 88/5	Rind	Leber	Assela	DNA	EgEt15	
A 88/7	A 88/7	Rind	Lunge	Assela	DNA	EG01	JQ250806
A 88/10	A 88/10	Rind	Niere	Assela	DNA	EgEt07	
A 97/1	A 97/1	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt15	
A 97/4	A 97/4	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt08	
A 97/7	A 97/7	Rind	Lunge	Assela	DNA	EgEt15	
A 98/2	A 98/2	Rind	Milz	Assela	DNA	EgK78	
A 118/2	A 118/2	Rind	Lunge	Assela	DNA	EG01	JQ250806
A 130/1	A 130/1	Rind	Milz	Assela	DNA	EG01	JQ250806
S 21/1	S 21/1	Schaf	Lunge	Addis Abeba	DNA	EgEt09	
S 23/1	S 23/1	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgEt02	
S 24/1	S 24/1	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgK78	
S 24/3	S 24/3	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgK78	
S 25/2	S 25/2	Schaf	Lunge	Addis Abeba	DNA	EgEt06	
S 28/1	S 28/1	kA	kA	Addis Abeba	DNA	EgEt04	
S 29/2	S 29/2	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgK79	
S 29/3	S 29/3	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgK79	
S 29/5	S 29/5	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgEt07	
S 29/8	S 29/8	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgEt07	
S 34/1	S 34/1	Schaf	Lunge	Addis Abeba	DNA	EG30	AB688607
S 35/1	S 35/1	Schaf	Leber	Addis Abeba	DNA	EgEt03	
D 2/1	D 2/1	Rind	kA	Debre Zeyit	DNA		
M 1/2	M 1/2	Rind	Lunge	Makale	DNA	EgEt18	
M 5/1	M 5/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 6/1	M 6/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 14/1	M 14/1	Rind	Lunge	Makale	DNA	EG03	JQ250808
M 16/1	M 16/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 23/2	M 23/2	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 31/2	M 31/2	Rind	Lunge	Makale	DNA	EgEt01	
M 32/1	M 32/1	Rind	kA	Makale	DNA	EgA01	KX020323
M 32/2	M 32/2	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 33/1	M 33/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 37/1	M 37/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 37/4	M 37/4	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 39/1	M 39/1	Rind	Lunge	Makale	DNA	EG01	JQ250806
M 39/4	M 39/4	Rind	Lunge	Makale	DNA	EG01	JQ250806
M 39/7	M 39/7	Rind	Lunge	Makale	DNA	EG01	JQ250806
M 46/1	M 46/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 49/1	M 49/1	Rind	Leber	Makale	DNA	EgEt17	
M 50/1	M 50/1	Rind	Lunge	Makale	DNA	EgA01	KX020323
M 58/1	M 58/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 63/1	M 63/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		
M 66/1	M 66/1	Rind	Herz	Makale	DNA	EgEt16	
M 68/1	M 68/1	Rind	Leber	Makale	DNA		
M 80/1	M 80/1	Rind	Lunge	Makale	DNA	EG03	JQ250808
M 83/1	M 83/1	Rind	Lunge	Makale	DNA		

8.1.8 Sudan

Tabelle 8.8:
Liste der untersuchten Isolate aus dem Sudan. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Sud1	kA	Mensch	kA	kA	+	EgA33	KX020353
Sud2	kA	Mensch	kA	kA	-	EgSud01	
Sud3	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud4	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud5	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud6	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud7	kA	Mensch	kA	kA	-	EgSud02	
Sud8	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud9	kA	Mensch	kA	kA	+		
Sud10	kA	Mensch	kA	kA	-	*E. canadensis*	
Sud11	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud12	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud13	kA	Mensch	kA	kA	-	EgSud03	
Sud14	kA	Mensch	kA	kA	+		
Sud15	kA	Mensch	kA	kA	-		
Sud16	kA	Mensch	kA	kA	-	*E. canadensis*	
Sud17	kA	Mensch	kA	kA	-	*E. canadensis*	
Sud18	kA	Mensch	kA	kA	-		

8.1.9 Algerien

Tabelle 8.9:
Auflistung der untersuchten algerischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (-: infertil, +: fertil).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Alg1	1	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg23	
Alg3	3	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgA16	KX020337
Alg4	4	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgA16	KX020337
Alg6	6	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgA16	KX020337
Alg2	2	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg24	
Alg5	5	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg04	
Alg10	10	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg25	
Alg7	7	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAus03	KT968704
Alg8	8	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg02	
Alg9	9	Rind	Lunge	Djelfa	+		
Alg11	11	Rind	Lunge	Djelfa	+	EgAlg22	
Alg23	23	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg22	
Alg12	12	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg26	
Alg13	13	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg12	
Alg14	14	Schaf	Leber	Djelfa	-		
Alg15	15	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg02	
Alg16	16	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg13	
Alg17	17	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgTun04	
Alg40	40	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg02	
Alg18	18	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg04	
Alg19	19	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg14	
Alg20	20	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg14	
Alg21	21	Rind	Leber	Djelfa	-	EgA16	KX020337
Alg22	22	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgA16	KX020337
Alg24	24	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EG01	JQ250806
Alg25	25	Rind	Lunge	Djelfa	-		
Alg26	26	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg17	
Alg27	27	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg48	
Alg28	28	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg18	

Tabelle 8.9:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Alg29	29	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg16	
Alg34	34	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg20	
Alg35	35	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg21	
Alg36	36	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg16	
Alg30	30	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg19	
Alg31	31	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg02	
Alg32	32	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg49	
Alg33	33	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg15	
Alg37	37	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg40	
Alg38	38	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg22	
Alg39	39	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg01	
Alg60	60	Rind	Leber	Djelfa	-		
Alg41	41	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgBul09	
Alg42	42	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg03	
Alg43	43	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg02	
Alg44	44	Rind	Leber	Djelfa	-	EgTun02	
Alg45	45	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg04	
Alg46	46	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg05	
Alg47	47	Schaf	Leber	Djelfa	+		
Alg48	48	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg06	
Alg56	56	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgTun08	
Alg49	49	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg07	
Alg50	50	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg07	
Alg51	51	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg08	
Alg52	52	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg09	
Alg53	53	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg10	
Alg55	55	Schaf	Leber	Djelfa	-		
Alg54	54	Schaf	Lunge	Djelfa	-		
Alg57	57	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg11	
Alg58	58	Rind	Lunge	Djelfa	-		
Alg59	59	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg43	
Alg61	61	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg44	
Alg63	63	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg53	
Alg62	62	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg01X	
Alg64	64	Schaf	Leber	Djelfa	-	EG01	JQ250806
Alg65	65	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgA01	KX020323
Alg66	66	Schaf	Leber	Djelfa	+		
Alg67	67	Schaf	Leber	Djelfa	+	EG40	AB688617
Alg68	68	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg45	
Alg69	69	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg41	
Alg70	70	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg18	
Alg71	71	Rind	Leber	Djelfa	-		
Alg72	72	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg50	
Alg73	73	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg31	
Alg74	74	Rind	Lunge	Djelfa	+	EgAlg31	
Alg75	75	Rind	Lunge	Djelfa	+	EgAlg39	
Alg76	76	Rind	Lunge	Djelfa	-	EgAlg28	
Alg77	77	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg22	
Alg78	78	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg46	
Alg79	79	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg25	
Alg80	80	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg32	
Alg81	81	Schaf	Lunge	Djelfa	+		
Alg82	82	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg51	
Alg83	83	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg33	
Alg84	84	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg34	
Alg85	85	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg35	
Alg86	86	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg47	
Alg87	87	Schaf	Lunge	Djelfa	-		
Alg88	88	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg54	
Alg89	89	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgBul09	
Alg90	90	Schaf	Lunge	Djelfa	-		
Alg91	91	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg36	
Alg92	92	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgBul09	
Alg93	93	Schaf	Lunge	Djelfa	-		
Alg94	94	Schaf	Lunge	Djelfa	-		
Alg95	95	Rind	Leber	Djelfa	-	EgAlg37	
Alg96	96	Rind	Lunge	Djelfa	-		
Alg97	97	Rind	Leber	Djelfa	-	EgF01	

Tabelle 8.9:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Alg98	98	Schaf	Lunge	Djelfa	-	EgAlg42	
Alg99	99	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg29	
Alg100	100	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg30	
Alg101	101	Schaf	Leber	Djelfa	-	EgAlg27	
Alg102	102	Schaf	Leber	Djelfa	-	EG01	JQ250806
Alg103	103	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgBul09	
Alg104	104	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EG01	JQ250806
Alg105	105	Schaf	Leber	Djelfa	+	EgAlg28	
Alg106	106	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg38	
Alg107	107	Schaf	Leber	Djelfa	+		
Alg108	108	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg52	
Alg109	109	Schaf	Lunge	Djelfa	+	EgAlg28	

8.1.10 Australien

Tabelle 8.10:
Auflistung der untersuchten australischen Isolate. Proben aus ein und demselben Wirt sind farblich zusammengefasst (kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1	1	Schaf	kA	kA	kA	EG14	AB688591
2	2	Dingo	kA	Australian Capital Territory	kA	EG01	JQ250806
3	3	Wallaby	kA	kA	kA	EG01	JQ250806
4	4	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
5	5	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
6	6	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EGp1	AB522646
7	7	Schaf	kA	New South Wales (Goulburn)	kA	EGp1	AB522646
8	8	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
9	9	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
10	10	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
11	11	Schaf	kA	New South Wales (Goulburn)	kA	EGp1	AB522646
12	12	Schaf	kA	New South Wales (Goulburn)	kA	EGp1	AB522646
13	13	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA		
14	14	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus01	KT968702
15	15	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus02	KT968703
16	16	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus02	KT968703
17	17	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus02	KT968703
18	18	Schaf	kA	Australian Capital Territory	kA	EgAus02	KT968703
19	19	Schaf	kA	Tasmania	kA		
20	20	Känguru	kA	kA	kA	EG01	JQ250806
21	21	Känguru	kA	kA	kA	EG01	JQ250806
22	22	Hund	kA	kA	kA	EgA30	KU697314
23	23	Dingo	kA	kA	kA		
24	24	kA	kA	kA	kA	EgAus03	KT968704
25	25	kA	kA	kA	kA	EG14	AB688591
26	26	kA	kA	New South Wales (Goulburn)	kA		
27	27	kA	kA	New South Wales (Rockwich?)	kA	EGp1	AB522646
28	28	Rind	kA	Tasmania	kA	EG01	JQ250806
29	29	Rind	kA	Tasmania	kA	EgAus04	KT968705
30	30	Schaf	kA	Victoria (Mansfield)	kA	EG01	JQ250806
31	31	Schaf	kA	Victoria (Mansfield)	kA	EG01	JQ250806
32	32	Schaf	kA	Victoria (Mansfield)	kA	EgAus04	KT968705
33	33	Schaf	kA	Victoria	kA	EgAus04	KT968705
34	WD1	Wild Dog	kA	New South Wales	kA	EG01	JQ250806
35	WD3	Wild Dog	kA	New South Wales	kA	EgAus05	KT968706
36	2P	Swamp Wallaby	kA	Queensland	kA	EG01	JQ250806

Tabelle 8.10:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
37	6L7	Swamp Wallaby	kA	Queensland	kA	EG04	JQ250809
38	3H	Unadorned Rock Wallaby	kA	Queensland	kA	EGp1	AB522646
39	2S	Wallaby	kA	Queensland	kA	EgAus03	KT968704
40	SH1	Schaf	kA	New South Wales	kA	EgAus03	KT968704
41	3I	Unadorned Rock Wallaby	kA	Queensland	kA	EgAus06	KT968707
42	MLF2	Schaf	kA	Victoria	kA	EgAus07	KT968708
43	MLF3	Schaf	kA	Victoria	kA	EgAus07	KT968708

8.1.11 Chile

Tabelle 8.11:
Liste der untersuchten chilenischen Proben. Einzelwirte sind farblich zusammenhängend markiert (kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
UCN1	UCN1	Schaf	Leber	Araucania	kA	EgCL05	KX227120
UCN3	UCN3	Rind	Lunge	Araucania	kA	EgCL15	KX227130
UCN6	UCN6	Rind	Lunge	Araucania	kA	EG01	JQ250806
UCN7	UCN7	Rind	Leber	Araucania	kA	EgRUS7	AB777904
UCN8	UCN8	Rind	Lunge	Araucania	kA	EG01	JQ250806
UCN9	UCN9	Rind	Lunge	Araucania	kA	EG01	JQ250806
UCN10	UCN10	Rind	Leber	Araucania	kA	EG01	JQ250806
UCN11	UCN11	Ziege	Lunge	Coquimbo	kA	EgCL03	KX227118
UCN12	UCN12	Schaf	Lunge	Coquimbo	kA	EgCL01	KX227116
UCN14	UCN14	Rind	Lunge	Coquimbo	kA	EG01	JQ250806
UCN27	UCN27	Schaf	Leber	Coquimbo	kA	EgCL11	KX227126
Human2Q	Human2Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL01	KX227116
Human3Q	Human3Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL14	KX227129
Human4	Human4	Mensch	kA	kA	kA	EgCL01	KX227116
Human4Q	Human4Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EG01	JQ250806
Human5Q	Human5Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL03	KX227118
Human10	Human10	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL12	KX227127
Human10Q	Human10Q	Mensch	kA	Araucania	kA		
Human11Q	Human11Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL01	KX227116
Human13Q	Human13Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL13	KX227128
Human16	Human16	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL01	KX227116
Human23Q	Human23Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EGp1	AB522646
Human26Q	Human26Q	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL02	KX227117
Human27	Human27	Mensch	kA	Araucania	kA	EG01	JQ250806
Human29	Human29	Mensch	kA	Araucania	kA	EG01	JQ250806
UNAB293	UNAB293	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL06	KX227121
UNAB295	UNAB295	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL06	KX227121
UNAB302	UNAB302	Mensch	kA	Araucania	kA	EgCL01	KX227116
UNAB407	UNAB407	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL04	KX227119
UNAB408	UNAB408	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL04	KX227119
UNAB421	UNAB421	Rind	kA	Santiago	kA	EG01	JQ250806
UNAB427	UNAB427	Rind	kA	kA	kA		
UNAB429	UNAB429	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL16	KX227131
UNAB430	UNAB430	Rind	kA	Santiago	kA	EgCL01	KX227116
Chillan58	Chillan58	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL17	KX227132
Chillan59	Chillan59	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL02	KX227117
Chillan60	Chillan60	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EGp1	AB522646

Tabelle 8.11:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Chillan61	Chillan61	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL03	KX227118
Chillan62	Chillan62	Rind	Leber	Chillan (Maule)	kA	EGp1	AB522646
Chillan63	Chillan63	Rind	Leber	Chillan (Maule)	kA		
Chillan64	Chillan64	Rind	kA	Chillan (Maule)	kA	EgCL02	KX227117
Chillan65	Chillan65	Rind	Leber	Chillan (Maule)	kA	EgCL01	KX227116
Chillan66	Chillan66	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL02	KX227117
Chillan67	Chillan67	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL01	KX227116
Chillan69	Chillan69	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA		
Chillan70	Chillan70	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA		
Chillan72	Chillan72	Rind	Lunge	Quellon (Los Lagos)	kA		
Chillan74	Chillan74	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA		
Chillan75	Chillan75	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA	EgCL02	KX227117
Chillan76	Chillan76	Rind	Lunge	Chillan (Maule)	kA		
Chiloe1	Chiloe1	Rind	Lunge	Los Lagos	kA	EG01	JQ250806
Chiloe3	Chiloe3	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EgAus03	KT968704
Chiloe4	Chiloe4	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EgAus03	KT968704
Chiloe5	Chiloe5	Rind	Lunge	Quellon (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe9	Chiloe9	Rind	Leber	Castro (Los Lagos)	kA	EgCL21	KX227136
Chiloe12	Chiloe12	Rind	Milz	Quellon (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe14	Chiloe14	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe18	Chiloe18	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe20	Chiloe20	Rind	Leber	Castro (Los Lagos)	kA	EgCL05	KX227120
Chiloe23	Chiloe23	Rind	Lunge	Quellon (Los Lagos)	kA	EgCL18	KX227133
Chiloe25	Chiloe25	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EgAus02	KT968703
Chiloe29	Chiloe29	Schaf	Leber	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe31	Chiloe31	Schaf	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe34	Chiloe34	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EGp1	AB522646
Chiloe36	Chiloe36	Rind	Lunge	Los Lagos	kA	EGp1	AB522646
Chiloe38	Chiloe38	Rind	Leber	Los Lagos	kA	EgCL19	KX227134
Chiloe40	Chiloe40	Rind	Leber	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe43	Chiloe43	Rind	Lunge	Quellon (Los Lagos)	kA	EgCL20	KX227135
Chiloe44	Chiloe44	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Chiloe46	Chiloe46	Rind	Lunge	Castro (Los Lagos)	kA	EG01	JQ250806
Dog25	Dog25	Hund	kA	Coquimbo	kA	EG01	JQ250806
Dog26	Dog26	Hund	kA	Coquimbo	kA	EG01	JQ250806
Dog35	Dog35	Hund	kA	Coquimbo	kA	EG01	JQ250806
Dog38	Dog38	Hund	kA	Coquimbo	kA	EgCL07	KX227122
Dog42	Dog42	Hund	kA	Coquimbo	kA	EgCL08	KX227123
Dog44	Dog44	Hund	kA	Coquimbo	kA	EgCL09	KX227124
Dog47	Dog47	Hund	kA	Coquimbo	kA	EgCL10	KX227125

8.1.12 Brasilien

Tabelle 8.12:
Liste der untersuchten brasilianischen Isolate. Farblich markiert sind unterschiedliche Wirte (kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1G1	1G1	kA	kA	Umgebung Mato Grosso	DNA	*E. ortleppi*	
2G1	2G1	kA	kA	Umgebung Mato Grosso	DNA	EG01	JQ250806
3G1	3G1	kA	kA	Umgebung Mato Grosso	DNA	*E. ortleppi*	
4G1	4G1	kA	kA	Umgebung Mato Grosso	DNA	EgBr01	
5G1	5G1	kA	kA	Umgebung Mato Grosso	DNA	EG01	JQ250806

8.1.13 China

Tabelle 8.13:
Liste der untersuchten chinesischen Isolate. Ein Wirt entspricht jeweils einer Farbe. (DNA: Probe war bereits als isolierte DNA vorhanden kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
QH13	QH13	kA	kA	Qinghai	DNA	EG01	JQ250806
QH14	QH14	kA	kA	Qinghai	DNA	EG01	JQ250806
QH15	QH15	kA	kA	Qinghai	DNA	EG01	JQ250806
QH16	QH16	kA	kA	Qinghai	DNA	EgCh01	

8.1.14 Gemeinschaftsstudie

Tabelle 8.14:
Liste der untersuchten Proben der Gemeinschaftsstudie. Proben aus einem Wirt sind farblich zusammengefasst (DNA: Probe war bereits als isolierte DNA vorhanden, -: Probe enthielt keine Protoscolices, +: Probe enthielt Protoscolices, ++: Probe enthielt sehr viele Protoscolices, kA: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Sic2	Sicilia 2	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic3	Sicilia3	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic4	Sicilia4	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sicb05	Sicilia b05	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sicb06	Sicilia b06	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic7	Sicilia 7	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic9	Sicilia 9	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic10	Sicilia 10	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic11	Sicilia 11	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sicb28	Sicilia b28	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic576	Sicilia 576	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic946	Sicilia 946	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic998	Sicilia 998	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic969	Sicilia 969	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1001	Sicilia 1001	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1004	Sicilia 1004	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1005	Sicilia 1005	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1025	Sicilia 1025	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1138	Sicilia 1138	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1155	Sicilia 1155	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1215	Sicilia 1215	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1236	Sicilia 1236	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1240	Sicilia 1240	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1241	Sicilia 1241	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA	EgIt11	
Sic2052	Sicilia 2052	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA	EgIt14	
Sic2071	Sicilia 2071	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1664	Sicilia 1664	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Sic1687	Sicilia1687	Rind	kA	Italien (Sizilien)	DNA		
Bas1	Basilicata1	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas2	Basilicata2	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas3	Basilicata3	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas4	Basilicata4	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas5	Basilicata5	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas6	Basilicata6	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas7	Basilicata7	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas8	Basilicata8	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas9	Basilicata9	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas10	Basilicata10	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas11	Basilicata11	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas12	Basilicata12	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Bas13	Basilicata13	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA		
Bas14	Basilicata14	Schaf	kA	Italien (Basilikata)	DNA	EgIt01	
Ro1F	Romania1F	kA	kA	Rumänien	DNA	EgRo02	
Ro3F	Romania3F	Rind	kA	Rumänien	DNA	EG30	AB688607

Tabelle 8.14:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
Ro5	Romania5	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo03	
Ro5D	Romania5D	Rind	kA	Rumänien	DNA	EG04	JQ250809
Ro18B	Romania18B	Rind	kA	Rumänien	DNA	EG40	AB688617
Ro24B	Romania24B	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgA30	KU697314
Ro10H	Romania10H	kA	kA	Rumänien	DNA		
Ro22H	Romania22H	Rind	kA	Rumänien	DNA		
Ro3C	Romania3C	Rind	kA	Rumänien	DNA		
Ro4C	Romania4C	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgA30	KU697314
Ro5F	Romania5F	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo04	
Ro6	Romania6	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo03	
Ro7E	Romania7E	Schaf	kA	Rumänien	DNA	EgRo05	
Ro7h	Romania7h	Schaf	kA	Rumänien	DNA	EG04	JQ250809
Ro11	Romania11	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo06	
Ro12b	Romania12b	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo07	
Ro12d	Romania12d	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgA30	KU697314
Ro13b	Romania13b	Rind	kA	Rumänien	DNA	EG40	AB688617
Ro14e	Romania14e	Rind	kA	Rumänien	DNA		
Ro16e	Romania16e	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgA30	KU697314
Ro17	Romania17	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo08	
Ro17b	Romania17b	Rind	kA	Rumänien	DNA	EgRo07	
Ro23b	Romania23b	Rind	kA	Rumänien	DNA	EG01	JQ250806
Bul1	Bulgaria1	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul01	
Bul2	Bulgaria2	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul02	
Bul4	Bulgaria4	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul5	Bulgaria5	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul03	
Bul6	Bulgaria6	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG01	JQ250806
Bul7	Bulgaria7	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul10	Bulgaria10	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul04	
Bul11	Bulgaria11	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG03	JQ250808
Bul12	Bulgaria12	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul05	
Bul8	Bulgaria8	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG01	JQ250806
Bul9	Bulgaria9	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul96	Bulgaria96	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul49	Bulgaria49	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul55	Bulgaria55	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul03	
Bul103	Bulgaria103	Schaf	kA	Bulgarien	DNA	EgBul11	
Bul51	Bulgaria51	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul97	Bulgaria97	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul10	
Bul115	Bulgaria115	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul12	
Bul82b	Bulgaria82b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG03	JQ250808
Bul83b	Bulgaria83b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul06	
Bul84b	Bulgaria84b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul06	
Bul85b	Bulgaria85b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul07	
Bul86b	Bulgaria86b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul02	
Bul88b	Bulgaria88b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgRo17	
Bul89b	Bulgaria89b	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul08	
Bul90b	Bulgaria90b	Rind	kA	Bulgarien	DNA		
Bul92	Bulgaria92	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG04	JQ250809
Bul93	Bulgaria93	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgBul09	
Bul96	Bulgaria96	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EG04	JQ250809
Bul99	Bulgaria99	Rind	kA	Bulgarien	DNA	EgRo01	
HunS2H	HungaryS2H	Schaf	kA	Ungarn	+	EGp1	AB522646
SerSV/2	Serbia SV/2	Schwein	Leber	Serbien	+	*E. canadensis*	
SerO/19	Serbia O/19	Schaf	Lunge	Serbien	++	EgSer03	
SerO/20	Serbia O/20	Schaf	Leber	Serbien	+	EgA29	KX020350
SerO/11	Serbia O/11	Schaf	Leber	Serbien	+	EgSer02	
SerO/1	Serbia O/1	Schaf	Lunge	Serbien	+	EG19	AB688596
SerG/18	Serbia G/18	Rind	Lunge	Serbien	+		
SerO/13	Serbia O/13	Schaf	Leber	Serbien	+	EgA29	KX020350
SerO/9	Serbia O/9	Schaf	Leber	Serbien	+	EgSer01	
SerSV/20	Serbia SV/20	Schwein	Leber	Serbien	+	*E. canadensis*	
SerG/5	Serbia G/5	Rind	Lunge	Serbien	+	EG01	JQ250806
SerG/14	Serbia G/14	Rind	Lunge	Serbien	+	EgSer04	
SerG/17	Serbia G/17	Rind	Leber	Serbien	+		
SerG/19	Serbia G/19	Rind	Lunge	Serbien	+		
SerG/20	Serbia G/20	Rind	Lunge	Serbien	+	EgBul06	
SicB08	SicilyB08	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	+		

Tabelle 8.14:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
SicB16	SicilyB16	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt02	
SicB23	SicilyB23	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB24	SicilyB24	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgCL10	KX227125
SicB26a	SicilyB26	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB26b	SicilyB26	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-	EgBul03	
SicB18	SicilyB18	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt03	
Sic570	Sicily570	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EGp1	AB522646
Sic771	Sicily771	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Sic963	Sicily963	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt05	
Sic970a	Sicily970	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgA83	KX020403
Sic971	Sicily971	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	+		
Sic977	Sicily977	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt06	
Sic995	Sicily995	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Sic1026	Sicily1026	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt07	
Sic1140	Sicily1140	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt08	
Sic1184	Sicily1184	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt09	
Sic1250	Sicily1250	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Sic1268	Sicily1268	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Sic1579	Sicily1579	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt12	
SicB21a	Sicily B21	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB21b	Sicily B21	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
SicB27a	Sicily B27	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
SicB27b	Sicily B27	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB25a	Sicily B25	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB25b	Sicily B25	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
SicB29a	Sicily B29	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
SicB29b	Sicily B29	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB19a	Sicily B19	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
SicB19b	Sicily B19	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
Sic946	Sicily 946	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt04	
Sic953	Sicily 953	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Sic967	Sicily 967	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EG19	AB688596
Sic970b	Sicily 970	Rind	Leber	Italien (Sizilien)	-		
Sic1238	Sicily 1238	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt10	
Sic1615	Sicily 1615	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-	EgIt13	
Sic2820	Sicily 2820	Rind	Lunge	Italien (Sizilien)	-		
Ku22	Kurdistan22	Schaf	Lunge	Irak (Kurdistan)	-		
Ku24	Kurdistan24	Schaf	Leber	Irak (Kurdistan)	++	EgIq01	
Ku25	Kurdistan25	Rind	Lunge	Irak (Kurdistan)	+	EgIq02	
Ku26	Kurdistan26	Rind	Leber	Irak (Kurdistan)	+		
Ku27	Kurdistan27	Rind	Lunge	Irak (Kurdistan)	+	EG09	JQ250814
Ku31	Kurdistan31	Ziege	Leber	Irak (Kurdistan)	++	EgIq03	
Ku32	Kurdistan32	Ziege	Leber	Irak (Kurdistan)	+	EG01	JQ250806
Ku33	Kurdistan33	Ziege	Lunge	Irak (Kurdistan)	++	EG01	JQ250806
Ku34	Kurdistan34	Ziege	Lunge	Irak (Kurdistan)	++	EgIq04	
Ku35	Kurdistan35	Ziege	Lunge	Irak (Kurdistan)	-		
Ku36	Kurdistan36	Schaf	Lunge	Irak (Kurdistan)	++	EgIq05	
Ku37	Kurdistan37	Schaf	Lunge	Irak (Kurdistan)	++	EG18	AB688595
UK bov	UK, BOVINE, 21.9.89	Rind	kA	Großbritannien	++	EgUK01	
UK Cyst 4	UK, LUNG, CYST 4	Schaf	kA	Großbritannien	+	EgUK02	
UK 23.10.	UK, 23.10.06	Schaf	kA	Großbritannien	++	EgUK04	
UK 19.10.	UK, CYST 3 19.10.06	Schaf	kA	Großbritannien	-		
UK 26.04.	UK, LUNG 26.04.07	Schaf	kA	Großbritannien	+	EgUK03	
UK Liver 2	UK, LIVER CYST 2, 10.12.08	Schaf	kA	Großbritannien	+	EgUK02	
UK Liver 3	UK, LIVER CYST 3, 10.12.08	Schaf	kA	Großbritannien	+	EgUK02	
UK 19.02.	UK, LUNG 19.02.09	Schaf	kA	Großbritannien	-	EG14	AB688591
BV1	KHP1/BV1	Rind	kA	Tunesien	-	EG01	JQ250806
BV2	KHP2/BV2	Rind	kA	Tunesien	-	EgTun01	
BV3	KHP5/BV3	Rind	kA	Tunesien	-		
CP1	KHF1/CP1	Ziege	kA	Tunesien	-		
CP4	KHP/CP4	Ziege	kA	Tunesien	-		
KHF5/CP11	KHF5/CP11	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun03	
KHF7/CP11	KHF7/CP11	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun03	
KHF16	KHF16/CP11	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun04	
KHF18	KHF18/CP11	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun04	
CP554	KHP1/CP554	Ziege	kA	Tunesien	-	EgK12	
KHF1/CP828	KHF1/CP828	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun02	

Tabelle 8.14:
Fortsetzung

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
KHP1/CP828	KHP1/CP828	Ziege	kA	Tunesien	-	EgTun02	
CP930	KHP1/CP930	Ziege	kA	Tunesien	-	EG01	JQ250806
CP1125	KHP2/CP1125	Ziege	kA	Tunesien	-	EgBul09	
OV01	KHP2/OV01	Schaf	kA	Tunesien	+	EG40	AB688617
OV03	KHF1/OV03	Schaf	kA	Tunesien	++	EG40	AB688617
OV09	KHF1/OV09	Schaf	kA	Tunesien	++	EG40	AB688617
OV10	KHP1/OV10	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun05	
OV12	KHF2/OV12	Schaf	kA	Tunesien	+	EgTun06	
OV14	KHP1/OV14	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun07	
OV17	KHP2/OV17	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun07	
OV18	KHP2/OV18	Schaf	kA	Tunesien	++	EG01	JQ250806
OV25	KHF2/OV25	Schaf	kA	Tunesien	+	EG01	JQ250806
OV33	KHF2/OV33	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun08	
OV49	KHF4/OV49	Schaf	kA	Tunesien	++	EG40	AB688617
OV59	KHF3/OV59	Schaf	kA	Tunesien	+	EgTun09	
OV78	KHP4/OV78	Schaf	kA	Tunesien	++	EG01	JQ250806
OV87	KHP1/OV87	Schaf	kA	Tunesien	+	EgTun10	
OV92	KHF2/OV92	Schaf	kA	Tunesien	-	EgTun11	
KH5/Sheep	KH5/Sheep100/02.04.08 LIVER	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun13	
KH4 Liver	KH4 LIVER/16.01.09	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun12	
KH6 Liver	KH6 LIVER/16.01.09	Schaf	kA	Tunesien	++	EgTun12	

8.1.15 Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg

Tabelle 8.15:
Untersuchte Humanproben des Universitätsklinikums Heidelberg. Proben einer Person sind farblich zusammengefasst (-: Probe enthielt keine Protoscolices, +: Probe enthielt Protoscolices, ka: keine Angabe).

Probenbezeichnung	Originalbezeichnung	Wirt	Organ	Region	Fertilität	Haplotyp	Acc.-Nr.
1	1	Mensch	Leber	Serbien & Montenegro	+	EgA83	KX020403
2	2	Mensch	Leber	Serbien & Montenegro	kA	EG01	JQ250806
3	3	Mensch	Leber	Marokko	+	EgMar02	
4	4	Mensch	Leber	Türkei	kA	EgT08	
5	5	Mensch	Leber	Irak	+	EgA11	KX020332
6	6	Mensch	Leber	Tunesien	+	EgTun14	
7	7	Mensch	Leber	Marokko	+	EgMar01	
8	8	Mensch	Leber	Türkei	+	EgT09	
9	9	Mensch	Bauchfell	Türkei	kA	EgT06	
13	13	Mensch	Leber	Türkei	+	EG01	JQ250806
14	14	Mensch	Abdomen	Algerien	+	EgTun04	
16	16	Mensch	Leber	Russland (Sibirien)	+	EG16	AB688593
17	17	Mensch	Leber	Irak	+	EG01	JQ250806
18	18	Mensch	Becken	Armenien	+	EgA31	KX020351
19	19	Mensch	Leber	Rumänien	+		
20	20	Mensch	Leber	Kasachstan	+	EgRUS10	AB777907
21	21	Mensch	Leber	Eritrea	+	EgEri01	
22	22	Mensch	Leber	Mazedonien	+	EgMac01	
23	23	Mensch	Leber	Spanien	+	EgSpa01	
24	24	Mensch	Leber	Libanon	+	EG01	JQ250806
25	25	Mensch	Leber	Türkei	+	EgA22	KX020343
26	26	Mensch	Leber	Türkei	+	EgT10	
27	27	Mensch	Leber	Rumänien	kA		
28	28	Mensch	Leber	Türkei	+	EgT07	
29	29	Mensch	Leber	Serbien	kA	EG04	JQ250809
30	30	Mensch	Leber	Russland	+	EgRUS10	AB777907
31	31	Mensch	Leber	Italien	+	EG01	JQ250806
32	32	Mensch	Leber	Italien	+	EG40	AB688617
33	33	Mensch	Leber	Irak	+	Eglq07	
34	34	Mensch	Leber	Deutschland	+	EgGer01	
35	35	Mensch	Leber	Türkei	kA	EgT05	
36	36	Mensch	Leber	Irak	+	Eglq08	
37	37	Mensch	Oberschenkel	Türkei	+	EG06	JQ250811
38	38	Mensch	Leber	Italien	+	EgRo18	
39	39	Mensch	Leber	Serbien & Montenegro	+	EgMGL4	AB893245
40	40	Mensch	Leber	Iran	kA		
41	41	Mensch	Leber	Bosnien	+	EgBul02	

8.2 Liste aller bekannten Haplotypen

Tabelle 8.16:
Auflistung aller zum Zeitpunkt der Fertigstellung bekannten Varianten des 1609 bp-langen cox1-Fragments. Basenwechsel die zu einem Wechsel in der Aminosäurensequenz führen sind grau hinterlegt. Schwarz hinterlegt sind je eine Insertion und eine Deletion. Schraffiert ist ein alternatives Startcodon gekennzeichnet. * bezeichnet eine TMD-A, die zwar errechnet werden konnte, die aber vielleicht nicht realistisch ist (TMD-A: Transmembrandomänenarchitektur, 1/2/3: Genotyp G1/G2/G3)).

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)										Publikation (Alias): Nachweisländer
1	EG01$_1$	A	JQ250806	Referenz										Yanagida et al., 2012: China, Iran, Jordanien, Peru Konyaev et al., 2013 (EgRUS1): Russland Ito et al., 2014 (EgMGL6): Mongolei Wang et al., unpubl. (H1): China diese Arbeit: Algerien, Armenien, Äthiopien, Australien, Brasilien, diese Arbeit: Bulgarien, Chile, China, Frankreich, Irak, Italien, diese Arbeit: Kenia, Libanon, Rumänien, Serbien, Tunesien, Türkei
2	EG02	A	JQ250807	855: C→T										Yanagida et al., 2012: China, Iran, Jordanien diese Arbeit: Armenien, Kenia
3	EG03$_1$	A	JQ250808	505: C→T										Yanagida et al., 2012: Iran, Jordanien diese Arbeit: Armenien, Äthiopien, Bulgarien, Kenia
4	EG04	A	JQ250809	800: C→T										Yanagida et al., 2012: Iran, Jordanien Ito et al., 2014 (EgMGL5): Mongolei Narankhajid et al.,unpubl. (H09): Mongolei diese Arbeit: Armenien, Australien, Bulgarien, Irak, Rumänien, Serbien
5	EG05	A	JQ250810	800: C→T	1592: C→T									Yanagida et al., 2012: Iran
6	EG06	A	JQ250811	800: C→T	1511: A→G									Yanagida et al., 2012: Iran Konyaev et al., 2013 (EgRUS9): Russland diese Arbeit: Armenien, Türkei
7	EG07	A	JQ250812	189: C→T	667: T→C	800: C→T	1511: A→G							Yanagida et al., 2012: Iran
8	EG08	C	JQ250813	418: A→G	800: C→T									Yanagida et al., 2012: Iran
9	EG09	A	JQ250814	800: C→T	1326: C→T									Yanagida et al., 2012: Iran diese Arbeit: Irak
10	EG10$_1$	A	JQ250815	321: T→C										Yanagida et al., 2012: Iran
11	EG11$_1$	A	JQ250816	505: C→T	510: T→C									Yanagida et al., 2012: Iran
12	EG12	D	JQ250817	408: G→T	633: C→T	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1587: G→A	1592: C→T		Yanagida et al., 2012: Iran
13	EG13$_1$	A	AB688590	504: T→C										Yanagida et al., 2012: Jordanien diese Arbeit: Armenien, Kenia
14	EG14$_1$	A	AB688591	1216: T→C										Yanagida et al., 2012: Jordanien diese Arbeit: Australien, Großbritannien
15	EG15	A	AB688592	975: T→C										Yanagida et al., 2012: Jordanien diese Arbeit: Armenien, Irak, Kenia

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
16	EG16	A	AB688593	972: A→G	Yanagida et al., 2012: Jordanien
					diese Arbeit: Russland
17	$EG17_1$	A	AB688594	105: A→G 1567: C→T	Yanagida et al., 2012: Jordanien
18	EG18	A	AB688595	105: A→G 918: C→T	Yanagida et al., 2012: Jordanien
					diese Arbeit: Irak
19	$EG19_1$	A	AB688596	31: T→C 192: T→C 669: A→G	Yanagida et al., 2012: Jordanien
					diese Arbeit: Italien, Serbien
20	$EG20_1$	A	AB688597	31: T→C 669: A→G	Yanagida et al., 2012: Jordanien
21	$EG21_1$	A	AB688598	321: T→C 511: A→G 1185: T→C	Yanagida et al., 2012: Jordanien
22	EG22	A	AB688599	800: C→T 1165: A→G 1329: T→C 1458: G→A	Yanagida et al., 2012: Jordanien
23	EG23	A	AB688600	717: C→T 800: C→T	Yanagida et al., 2012: Jordanien
24	EG24	A	AB688601	182: T→C 800: C→T 810: C→T 855: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	Yanagida et al., 2012: Jordanien
25	$EG25_1$	A	AB688602	418: A→G 585: A→G	Yanagida et al., 2012: China
26	$EG26_1$	A	AB688603	451: C→T 1339: A→G	Yanagida et al., 2012: China
27	EG27	A	AB688604	931: A→G 1020: A→G	Yanagida et al., 2012: China
28	EG28	A	AB688605	759: A→G 768: T→C	Yanagida et al., 2012: China
29	EG29	A	AB688606	768: T→C	Yanagida et al., 2012: China
30	$EG30_1$	A	AB688607	633: C→T	Yanagida et al., 2012: China
					diese Arbeit: Armenien, Äthiopien, Rumänien
31	$EG31_1$	D	AB688608	44: A→G	Yanagida et al., 2012: China
32	$EG32_1$	A	AB688609	717: C→T	Yanagida et al., 2012: China
					diese Arbeit: Armenien, Kenia
33	$EG33_1$	A	AB688610	42: T→C	Yanagida et al., 2012: China
34	$EG34_1$	D	AB688611	328: C→T	Yanagida et al., 2012: China
35	EG35	A	AB688612	867: T→C	Yanagida et al., 2012: China
36	EG36	A	AB688613	990: G→T	Yanagida et al., 2012: China
37	$EG37_1$	A	AB688614	396: G→A	Yanagida et al., 2012: China
					Wang et al., unpubl. (H5): China
38	EG38	A	AB688615	1059: A→G	Yanagida et al., 2012: China
39	$EG39_1$	A	AB688616	1266: T→C	Yanagida et al., 2012: China
40	$EG40_1$	A	AB688617	1592: C→T	Yanagida et al., 2012: China
					diese Arbeit: Algerien, Italien, Kenia, Rumänien, Tunesien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
41	EG41	A	AB688618	454: C→T 810: C→T	Yanagida et al., 2012: China
42	EG42	A	AB688619	810: C→T 855: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	Yanagida et al., 2012: China
43	EG43	A	AB688620	1070: T→G	Yanagida et al., 2012: Peru
44	$EG44_1$	A	AB688621	1152: A→G	Yanagida et al., 2012: Peru
45	EgRUS2	A	AB688137	759: A→G	Konyaev et al., 2013: Russland
46	EgRUS3	A	AB688138	181: G→A 747: T→C	Konyaev et al., 2013: Russland
47	EgRUS4	A	AB688139	196: A→G 800: C→T	Konyaev et al., 2013: Russland
48	EgRUS5	A	AB688140	232: A→G 633: C→T 800: C→T 1511: A→G	Konyaev et al., 2013: Russland
49	$EgRUS6_1$	A	AB688141	183: T→C 510: T→C 1239: T→C	Konyaev et al., 2013: Russland
50	$EgRUS7_1$	A	AB777904	189: C→T	Konyaev et al., 2013: Russland diese Arbeit: Chile, Kenia
51	EgRUS8	D	AB777905	31: T→C 189: C→T 521: T→C 669: A→G 695: A→C 792: T→A 948: T→A 1191: A→G	Konyaev et al., 2013: Russland
52	$EgRUS10_1$	A	AB777907	14: G→T	Konyaev et al., 2013: Russland diese Arbeit: Armenien, Kasachstan, Russland
53	$EgRUS11_1$	A	AB777908	79: A→G 1592: C→T	Konyaev et al., 2013: Russland
54	$EgRUS12_1$	A	AB622277	1511: A→G	Konyaev et al., 2013: Russland
55	EgMGL1	A	AB893242	1001: T→C	Ito et al., 2014: Mongolei
56	$EgMGL2_1$	A	AB893243	51: C→T 589: G→T 720: T→C 1526: A→G	Ito et al., 2014: Mongolei
57	$EgMGL3_1$	A	AB893244	183: T→C 1239: T→C 1326: C→T	Ito et al., 2014: Mongolei
58	$EgMGL4_1$	A	AB893245	270: T→C	Ito et al., 2014: Mongolei diese Arbeit: Serbien
59	$EgMGL7_1$	A	AB893248	1326: C→T	Ito et al., 2014: Mongolei diese Arbeit: Kenia
60	$EgMGL8_1$	A	AB893249	21: T→C 396: G→A 1383: A→G	Ito et al., 2014: Mongolei
61	$EgMGL9_1$	A	AB893250	1251: C→T	Ito et al., 2014: Mongolei diese Arbeit: Kenia
62	$EgMGL10_1$	A	AB893251	396: G→A 1137: T→C	Ito et al., 2014: Mongolei
63	$EGp1_3$	A	AB522646	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	Joshi & Yamasaki, unpubl.: Nepal diese Arbeit: Armenien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Kenia, Ungarr
64	$EGp2_3$	A	AB522647	294: G→C 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	Joshi & Yamasaki, unpubl.: Nepal
65	$H2_1$	A	KJ628363	183: T→C 1239: T→C	Wang et al., unpubl.: China diese Arbeit: Armenien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
66	$H3_1$	D	KJ628360	187: A→G 510: T→C	Wang et al., unpubl.: China
67	$H4_1$	A	KJ628338	366: G→A 1270: C→T	Wang et al., unpubl.: China
68	$H6_1$	A	KJ628344	396: G→A 561: A→G	Wang et al., unpubl.: China
69	H7	A	KJ628328	15: A→G 1003: A→G	Wang et al., unpubl.: China
70	H8	A	KJ628353	900: G→A	Wang et al., unpubl.: China
71	$H9_1$	A	KJ628364	1270: C→T	Wang et al., unpubl.: China
72	H10	C	KJ628331	908: T→A	Wang et al., unpubl.: China
73	(G1)	A	AB551110	133: T→C 372: T→C 616: A→G 810: C→T 867: T→C 1536: C→T 1592: C→T	Joshi & Yamasaki, unpubl.: Nepal
74	MN01	A	AB787529	48: G→A 429: T→G 430: G→T 432: T→G 800: C→T 815: G→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
75	MN02	A	AB787530	159: T→C 428: G→T 430: G→T 432: T→G 800: C→T 815: G→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
76	MN03	A	AB787531	157: C→A 159: T→A 165: T→G 430: G→C 454: C→T 472: A→C 475: G→A 800: C→T	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
77	MN04	A	AB787532	432: T→A 815: G→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
78	$MN05_1$	A	AB787533	48: G→A 430: G→A 432: T→G 460: G→T	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
79	MN06	M	AB787534	142: T→A 157: C→A 429: T→C 430: G→T 761: T→C 800: C→T 1519: T→C	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
80	MN07	N	AB787535	430: G→C 435: T→A 454: C→T 472: A→C 761: T→C 791: A→C 802: T→C 815: G→A 817: T→A 1057: G→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
81	$MN08_1$	O	AB787536	133: T→C 428: G→C 437: T→G 441: G→C 442: A→C 453: G→C 456: T→A 467: T→C 468: T→A 470: C→T 471: A→C 489: T→C 490: A→G 491: A→C	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
82	MN09	A	AB787537	800: C→T 1043: G→T 1224: G→C 1228: G→A 1255: A→C	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
83	H01	A	AB787538	74: T→G 800: C→T 1233: G→T 1234: C→G	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
84	H02	P	AB787539	96: G→A 767: A→G 800: C→T 807: G→A 817: T→A 837: T→A 840: A→C 855: C→T	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
85	$H03_1$	A	AB787540	157: C→A 159: T→A 165: T→G	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
86	$H04_1$	A	AB787541	142: T→A 144: T→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
87	$H05_1$	D	AB787542	55: G→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
88	$H06_1$	A	AB787543	41: A→G	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
89	$H07_1$	A	AB787544	25: T→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
90	$H08_1$	A	AB787545	159: T→C	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
91	$H10_1$	A	AB787547	150: T→A 157: C→A	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
92	H11	M	AB787548	701: T→G 702: G→C 703: T→A 704: T→G 705: T→C 800: C→T	Narankhajid et al.,unpubl.: Mongolei
93	$EgA01_1$	A	KX020323	51: C→T	diese Arbeit: Algerien, Armenien, Äthiopien, Kenia
94	EgA02	A	KX020324	723: T→C 747: T→C	diese Arbeit: Armenien
95	EgA03	B	KU523583	86: C→T 121: C→T 182: T→C 723: T→C 747: T→C 972: A→G	diese Arbeit: Armenien
96	$EgA04_1$	A	KX020325	1337: A→G	diese Arbeit: Armenien
97	$EgA05_1$	A	KX020326	1553: G→A	diese Arbeit: Armenien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)									Publikation (Alias): Nachweisländer
98	EgA06$_1$	A	KX020327	31: T→C	192: T→C	669: A→G	1164: A→G						diese Arbeit: Armenien
99	EgA07$_1$	A	KX020328	669: A→G	1164: A→G	1394: G→A							diese Arbeit: Armenien
100	EgA08$_1$	A	KX020329	196: A→G									diese Arbeit: Armenien
101	EgA09$_1$	A	KX020330	1269: T→C	1314: G→A	1545: T→C							diese Arbeit: Armenien
102	EgA10$_1$	A	KX020331	1492: A→G									diese Arbeit: Armenien
103	EgA11$_1$	A	KX020332	1335: A→G									diese Arbeit: Armenien, Irak
104	EgA12$_1$	C	KX020333	321: T→C	1280: T→G	1485: T→C							diese Arbeit: Armenien
105	EgA13$_1$	A	KX020334	1239: T→C									diese Arbeit: Armenien
106	EgA14	A	KX020335	852: T→C	1326: C→T								diese Arbeit: Armenien
107	EgA15	A	KX020336	800: C→T	1532: A→G								diese Arbeit: Armenien
108	EgA16	A	KX020337	189: C→T	800: C→T								diese Arbeit: Algerien, Armenien, Irak
109	EgA17	A	KX020338	800: C→T	1422: G→C								diese Arbeit: Armenien
110	EgA18	A	KX020339	368: C→T	800: C→T	1422: G→C							diese Arbeit: Armenien
111	EgA19	A	KX020340	86: C→T	800: C→T	810: C→T	1375: T→G						diese Arbeit: Armenien
112	EgA20	A	KX020341	15: A→G	462: T→C	800: C→T	1165: A→G	1458: G→A					diese Arbeit: Armenien
113	EgA21	A	KX020342	800: C→T	945: T→G	1165: A→G	1458: G→A						diese Arbeit: Armenien
114	EgA22	A	KX020343	782: T→C	800: C→T								diese Arbeit: Armenien, Türkei
115	EgA23	A	KX020344	237: G→T	800: C→T								diese Arbeit: Armenien
116	EgA24	A	KX020345	103: A→G	800: C→T								diese Arbeit: Armenien
117	EgA25$_2$	C	KX020346	291: A→G	633: C→T	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Armenien
118	EgA26$_2$	C	KX020347	291: A→G	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Armenien
119	EgA27$_2$	C	KX020348	291: A→G	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T				diese Arbeit: Armenien
120	EgA28	A	KX020349	810: C→T	849: G→A	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Armenien
121	EgA29$_3$	A	KX020350	402: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Armenien, Serbien
122	EgA30$_3$	A	KU697314	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Armenien, Australien, Rumänien
123	EgA31$_3$	A	KX020351	717: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Armenien
124	EgA32	A	KX020352	576: T→C	870: T→C								diese Arbeit: Armenien
125	EgA33$_1$	D	KX020353	509: A→G	1388: C→T								diese Arbeit: Armenien, Sudan
126	EgA34	A	KX020354	182: T→C	723: T→C	747: T→C	972: A→G						diese Arbeit: Armenien
127	EgA35	A	KX020355	189: C→T	800: C→T	855: C→T	1158: T→C						diese Arbeit: Armenien
128	EgA36$_3$	A	KX020356	402: C→T	810: C→T	1001: T→C	1518: T→C	1536: C→T	1547: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Armenien
129	EgA37	A	KX020357	505: C→T	800: C→T								diese Arbeit: Armenien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)							Publikation (Alias): Nachweisländer
130	EgA38$_3$	A	KX020358	810: C→T	1001: T→C	1126: G→T	1536: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Armenien
131	EgA39	A	KX020359	633: C→T	800: C→T	1511: A→G					diese Arbeit: Armenien
132	EgA40$_1$	A	KX020360	1398: A→G							diese Arbeit: Armenien
133	EgA41	A	KX020361	800: C→T	1020: A→G						diese Arbeit: Armenien
134	EgA42$_1$	A	KX020362	633: C→T	1327: A→G	1592: C→T					diese Arbeit: Armenien
135	EgA43$_1$	A	KX020363	31: T→C	521: T→C	669: A→G	1191: A→G				diese Arbeit: Armenien
136	EgA44	A	KX020364	51: C→T	105: A→G	884: T→C					diese Arbeit: Armenien
137	EgA45	A	KX020365	800: C→T	1547: C→T						diese Arbeit: Armenien
138	EgA46	A	KX020366	24: A→G	747: T→A						diese Arbeit: Armenien
139	EgA47	A	KX020367	51: C→T	800: C→T	1511: A→G					diese Arbeit: Armenien
140	EgA48	A	KX020368	375: T→C	633: C→T	800: C→T	1511: A→G				diese Arbeit: Armenien
141	EgA49	A	KX020369	800: C→T	1049: C→T	1492: A→G					diese Arbeit: Armenien
142	EgA50	A	KX020370	4: A→G	349: G→A	855: C→T					diese Arbeit: Armenien
143	EgA51	A	KX020371	321: T→C	775: T→C	1485: T→C					diese Arbeit: Armenien
144	EgA52	C	KX020372	509: A→G	633: C→T	800: C→T	1511: A→G				diese Arbeit: Armenien
145	EgA53	A	KX020373	759: A→G	800: C→T						diese Arbeit: Armenien
146	EgA54	A	KX020374	800: C→T	810: C→T						diese Arbeit: Armenien
147	EgA55$_1$	A	KX020375	1385: C→T							diese Arbeit: Armenien
148	EgA56$_3$	A	KX020376	237: G→A	810: C→T	1001: T→C	1398: A→G	1463: A→G	1536: C→T	1592: C→T	diese Arbeit: Armenien
149	EgA57	A	KX020377	800: C→T	1580: A→G						diese Arbeit: Armenien
150	EgA58$_3$	A	KX020378	402: C→T	496: A→G	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Armenien
151	EgA59$_3$	A	KX020379	717: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1574: T→C	1592: C→T		diese Arbeit: Armenien
152	EgA60	A	KX020380	4: A→G	855: C→T						diese Arbeit: Armenien
153	EgA61$_1$	A	KX020381	51: C→T	717: C→T						diese Arbeit: Armenien
154	EgA62	A	KX020382	800: C→T	855: C→T	1496: C→T					diese Arbeit: Armenien
155	EgA63	A	KX020383	800: C→T	1511: A→G	1585: A→G					diese Arbeit: Armenien
156	EgA64$_1$	A	KX020384	51: C→T	189: C→T	672: T→C					diese Arbeit: Armenien
157	EgA65	A	KX020385	744: G→A	800: C→T	1511: A→G					diese Arbeit: Armenien
158	EgA66	A	KX020386	291: A→G	800: C→T						diese Arbeit: Armenien
159	EgA67$_2$	C	KX020387	742: T→C	800: C→T	810: C→T	1001: T→C	1536: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Armenien
160	EgA68	A	KX020388	24: A→G	51: C→T	800: C→T					diese Arbeit: Armenien
161	EgA69	C	KX020389	784: A→G	810: C→T	1001: T→C	1249: A→G	1398: A→G	1536: C→T	1592: C→T	diese Arbeit: Armenien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
162	EgA70	A	KX020390	407: C→T 1020: A→G	diese Arbeit: Armenien
163	EgA71	A	KX020391	360: T→C 368: C→T 800: C→T 1511: A→G	diese Arbeit: Armenien
164	EgA72	A	KX020392	642: T→A 800: C→T 1536: C→T	diese Arbeit: Armenien
165	EgA73$_1$	A	KX020393	67: A→G	diese Arbeit: Armenien
166	EgA74$_1$	A	KX020394	14: G→T 1592: C→T	diese Arbeit: Armenien
167	EgA75$_1$	A	KX020395	720: T→C 1305: T→C	diese Arbeit: Armenien
168	EgA76$_1$	A	KX020396	505: C→T 1443: T→C	diese Arbeit: Armenien
169	EgA77$_1$	A	KX020397	720: T→C	diese Arbeit: Armenien
170	EgA78	A	KX020398	735: G→A 810: C→T 855: C→T 1001: T→C 1326: C→T 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Armenien
171	EgA79	A	KX020399	1068: T→C	diese Arbeit: Armenien
172	EgA80	A	KX020400	800: C→T 971: T→A 1592: C→T	diese Arbeit: Armenien
173	EgA81	A	KX020401	1082: C→T	diese Arbeit: Armenien
174	EgA82	A	KX020402	22: A→G 368: C→T 800: C→T	diese Arbeit: Armenien
175	EgA83$_1$	A	KX020403	633: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Armenien, Italien, Kenia, Serbien
176	EgA84	A	KX020404	800: C→T 855: C→T	diese Arbeit: Armenien, Kenia
177	EgA85$_1$	A	KX020405	1536: C→T	diese Arbeit: Armenien, Kenia, Türkei
178	EgAus01	D	KT968702	784: A→G 810: C→T 846: T→C 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Australien
179	EgAus02	A	KT968703	310: A→G 402: C→T 855: C→T	diese Arbeit: Australien, Chile
180	EgAus03	A	KT968704	918: C→T	diese Arbeit: Algerien, Australien, Chile
181	EgAus04$_1$	A	KT968705	1463: A→G 1592: C→T	diese Arbeit: Australien
182	EgAus05$_1$	J	KT968706	192: T→C 550: G→A 717: C→G	diese Arbeit: Australien
183	EgAus06$_2$	C	KT968707	800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Australien
184	EgAus07$_1$	A	KT968708	63: T→C 615: T→C	diese Arbeit: Australien
185	EgCL01$_1$	A	KX227116	1290: T→C	diese Arbeit: Chile
186	EgCL02	A	KX227117	747: T→C	diese Arbeit: Chile, Kenia
187	EgCL03	A	KX227118	105: A→G 402: C→T 817: T→C	diese Arbeit: Chile
188	EgCL04$_1$	A	KX227119	1143: T→C	diese Arbeit: Chile
189	EgCL05	A	KX227120	630: A→G 918: C→T	diese Arbeit: Chile
190	EgCL06$_1$	A	KX227121	1365: T→C	diese Arbeit: Chile
191	EgCL07$_1$	K	KX227122	185: C→T 279: T→C 619: A→G	diese Arbeit: Chile
192	EgCL08$_1$	A	KX227123	105: A→G 156: A→T 402: C→T	diese Arbeit: Chile
193	EgCL09$_1$	A	KX227124	460: G→A	diese Arbeit: Chile

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
194	EgCL10$_1$	A	KX227125	402: C→T	diese Arbeit: Äthiopien, Chile, Italien, Kenia
195	EgCL11$_1$	A	KX227126	189: C→T 717: C→T	diese Arbeit: Chile
196	EgCL12$_3$	A	KX227127	146: A→G 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Chile
197	EgCL13$_2$	A	KX227128	505: C→A 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Chile
198	EgCL14	A	KX227129	1008: T→C	diese Arbeit: Chile
199	EgCL15$_1$	A	KX227130	71: T→C 189: C→T	diese Arbeit: Chile
200	EgCL16$_1$	D	KX227131	191: A→C 1290: T→C	diese Arbeit: Chile
201	EgCL17$_1$	A	KX227132	1439: A→G	diese Arbeit: Chile
202	EgCL18$_1$	A	KX227133	81: A→G	diese Arbeit: Chile
203	EgCL19$_3$	A	KX227134	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T	diese Arbeit: Chile
204	EgCL20	A	KX227135	368: C→T 918: C→T	diese Arbeit: Chile
205	EgCL21$_1$	A	KX227136	1525: T→C	diese Arbeit: Chile
206	EgK01$_1$	A	———	273: G→T 1548: T→C	diese Arbeit: Kenia
207	EgK02	A	———	567: A→G 975: T→C	diese Arbeit: Kenia
208	EgK03	A	———	939: G→T	diese Arbeit: Kenia
209	EgK04$_1$	A	———	699: T→C	diese Arbeit: Kenia
210	EgK05$_1$	A	———	291: A→G	diese Arbeit: Kenia
211	EgK06$_1$	A	———	237: G→T 291: A→G	diese Arbeit: Kenia
212	EgK07$_1$	A	———	407: C→T	diese Arbeit: Kenia
213	EgK08	C	———	325: A→G 800: C→T	diese Arbeit: Kenia
214	EgK09	A	———	750: A→G	diese Arbeit: Kenia
215	EgK10$_1$	A	———	1563: T→C	diese Arbeit: Kenia
216	EgK11$_1$	A	———	504: T→C 612: G→A	diese Arbeit: Kenia
217	EgK12$_1$	A	———	642: T→A	diese Arbeit: Kenia, Tunesien
218	EgK13	A	———	830: T→C	diese Arbeit: Kenia
219	EgK14$_1$	A	———	561: A→G 633: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Kenia
220	EgK15	A	———	504: T→C 648: T→C 792: T→C 1528: C→T	diese Arbeit: Kenia
221	EgK16$_1$	A	———	1506: T→C	diese Arbeit: Kenia
222	EgK17$_3$	A	———	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1540: G→A 1592: C→T	diese Arbeit: Kenia
223	EgK18$_1$	A	———	432: T→C	diese Arbeit: Kenia
224	EgK19	A	———	51: C→T 384: A→G 855: C→T	diese Arbeit: Kenia
225	EgK20$_1$	A	———	690: A→G 720: T→C 1171: A→G	diese Arbeit: Kenia

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)				Publikation (Alias): Nachweisländer
226	EgK21$_1$	A	———	600: T→A				diese Arbeit: Kenia
227	EgK22	A	———	504: T→C	648: T→C	708: G→A	792: T→C	diese Arbeit: Kenia
228	EgK23$_1$	A	———	39: A→G	633: C→T	1536: C→T	1592: C→T	diese Arbeit: Kenia
229	EgK24$_1$	I	———	699: T→C	1372: G→C			diese Arbeit: Kenia
230	EgK25$_1$	A	———	394: C→T	1326: C→T			diese Arbeit: Kenia
231	EgK26$_1$	A	———	50: G→A				diese Arbeit: Kenia
232	EgK27	A	———	757: G→A	1326: C→T			diese Arbeit: Kenia
233	EgK28	D	———	5: G→T	918: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Kenia
234	EgK29$_1$	A	———	678: T→C				diese Arbeit: Kenia
235	EgK30$_1$	A	———	291: A→G	717: C→T			diese Arbeit: Kenia
236	EgK31$_1$	A	———	39: A→G	633: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Kenia
237	EgK32$_1$	A	———	1389: T→C				diese Arbeit: Kenia
238	EgK33$_1$	A	———	86: C→A	699: T→C			diese Arbeit: Kenia
239	EgK34	A	———	918: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Kenia
240	EgK35$_1$	A	———	1530: G→C				diese Arbeit: Kenia
241	EgK36	A	———	423: T→C	562: T→C	1108: G→C		diese Arbeit: Kenia
242	EgK37$_1$	A	———	1: A→G	1326: C→T			diese Arbeit: Kenia
243	EgK38$_1$	A	———	393: G→T	1530: G→C			diese Arbeit: Kenia
244	EgK39	A	———	849: G→A				diese Arbeit: Kenia
245	EgK40	A	———	759: A→G	855: C→T			diese Arbeit: Kenia
246	EgK41	A	———	504: T→C	542: C→T	1059: A→G		diese Arbeit: Kenia
247	EgK42$_1$	A	———	423: T→C				diese Arbeit: Kenia
248	EgK43$_1$	A	———	51: C→T	189: C→T	585: A→G		diese Arbeit: Kenia
249	EgK44	A	———	633: C→T	759: A→G	855: C→T		diese Arbeit: Kenia
250	EgK45$_1$	A	———	1429: A→G	1597: G→C			diese Arbeit: Kenia
251	EgK46	A	———	51: C→T	368: C→T	384: A→G	855: C→T	diese Arbeit: Kenia
252	EgK47	A	———	51: C→T	855: C→T	1398: A→G		diese Arbeit: Kenia
253	EgK48$_1$	D	———	13: T→C	72: A→G	402: C→T		diese Arbeit: Kenia
254	EgK49	A	———	794: T→A	918: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Kenia
255	EgK50$_1$	A	———	51: C→T	189: C→T			diese Arbeit: Kenia
256	EgK51	C	———	1068: T→C	1301: T→C			diese Arbeit: Kenia
257	EgK52$_1$	F	———	39: A→G	368: G→A	633: C→T	1592: C→T	diese Arbeit: Kenia

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
258	EgK53$_1$	A	———	513: G→C	diese Arbeit: Kenia
259	EgK54$_1$	A	———	454: C→T 1326: C→T	diese Arbeit: Kenia
260	EgK55	A	———	892: G→T	diese Arbeit: Kenia
261	EgK56	A	———	1065: G→T	diese Arbeit: Kenia
262	EgK57	A	———	1056: G→A	diese Arbeit: Kenia
263	EgK58$_1$	A	———	1173: T→C	diese Arbeit: Kenia
264	EgK59$_1$	A	———	375: T→C	diese Arbeit: Kenia
265	EgK60$_1$	A	———	423: T→C 510: T→C	diese Arbeit: Kenia
266	EgK61$_1$	A	———	423: T→C 1170: T→A	diese Arbeit: Kenia
267	EgK62	A	———	423: T→C 816: G→A	diese Arbeit: Kenia
268	EgK63	A	———	31: T→C 759: A→G 855: C→T	diese Arbeit: Kenia
269	EgK64$_1$	A	———	504: T→C 542: C→T	diese Arbeit: Kenia
270	EgK65$_1$	A	———	51: C→T 618: T→C 633: C→T	diese Arbeit: Kenia
271	EgK66	A	———	51: C→T 948: T→C 1239: T→C	diese Arbeit: Kenia
272	EgK67	A	———	823: T→C	diese Arbeit: Kenia
273	EgK68$_1$	A	———	368: C→T 1507: C→T	diese Arbeit: Kenia
274	EgK69	G	———	423: T→C 971: T→A	diese Arbeit: Kenia
275	EgK70$_1$	H	———	1172: T→C 1443: T→C	diese Arbeit: Kenia
276	EgK71	A	———	51: C→T 794: T→C 855: C→T	diese Arbeit: Kenia
277	EgK72	A	———	51: C→T 855: C→T 1326: C→T	diese Arbeit: Kenia
278	EgK73	A	———	51: C→T 365: G→C 855: C→T 1417: T→A	diese Arbeit: Kenia
279	EgK74$_1$	A	———	310: A→G 423: T→C	diese Arbeit: Kenia
280	EgK75$_1$	A	———	471: A→G	diese Arbeit: Kenia
281	EgK76	A	———	824: T→C	diese Arbeit: Kenia
282	EgK77$_1$	A	———	561: A→G	diese Arbeit: Kenia
283	EgK78	A	———	51: C→T 855: C→T	diese Arbeit: Äthiopien, Kenia
284	EgK79$_1$	A	———	1500: A→G 1536: C→T	diese Arbeit: Äthiopien, Kenia
285	EgK80$_1$	A	———	1586: C→T	diese Arbeit: Äthiopien, Kenia
286	EgK01D$_1$	*	———	215: Del.	diese Arbeit: Kenia
287	EgF01	A	———	78: T→C 105: A→G 402: C→T 817: T→C 1449: T→C	diese Arbeit: Algerien, Frankreich
288	EgF02$_1$	A	———	51: C→T 402: C→T	diese Arbeit: Frankreich
289	EgF03	C	———	736: T→C 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1059: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Frankreich

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
290	EgF04	C	———	736: T→C 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1059: A→G 1474: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Frankreich
291	EgF05$_3$	A	———	633: C→T 810: C→T 1001: T→C 1282: C→T 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Frankreich
292	EgT01$_1$	A	———	1568: G→A	diese Arbeit: Türkei
293	EgT02	D	———	189: C→T 784: A→G 810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
294	EgT03$_2$	A	———	291: A→G 348: G→A 349: G→A 538: C→T 742: T→C 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
295	EgT04	A	———	1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
296	EgT05$_3$	A	———	79: A→G 810: C→T 1001: T→C 1469: C→T 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
297	EgT06$_1$	A	———	105: A→G 1314: G→A 1476: A→G	diese Arbeit: Türkei
298	EgT07	A	———	810: C→T 855: C→T 1001: T→C 1414: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
299	EgT08$_3$	A	———	810: C→T 1001: T→C 1473: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
300	EgT09	A	———	800: C→T 1165: A→G 1458: G→A	diese Arbeit: Türkei
301	EgT10$_1$	A	———	1326: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Türkei
302	EgRo01	A	———	867: T→C 1542: T→C	diese Arbeit: Bulgarien, Rumänien
303	EgRo02$_1$	A	———	451: C→T 633: C→T 1567: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
304	EgRo03	A	———	747: T→C 1191: A→G 1458: G→A	diese Arbeit: Rumänien
305	EgRo04$_1$	A	———	633: C→T 1244: G→A	diese Arbeit: Rumänien
306	EgRo05	A	———	189: C→T 717: C→T 800: C→T 1458: G→A 1527: T→C	diese Arbeit: Rumänien
307	EgRo06$_1$	A	———	1191: A→G 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
308	EgRo07	A	———	189: C→T 505: C→T 577: G→A 717: C→T 800: C→T 1458: G→A	diese Arbeit: Rumänien
309	EgRo08	A	———	461: C→T 505: C→T 800: C→T	diese Arbeit: Rumänien
310	EgRo09	D	———	784: A→G 810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
311	EgRo10$_1$	A	———	154: A→G 717: C→T 1215: A→G	diese Arbeit: Rumänien
312	EgRo11$_1$	A	———	31: T→C 192: T→C 669: A→G 1155: T→C	diese Arbeit: Rumänien
313	EgRo12	A	———	800: C→T 1466: C→T	diese Arbeit: Rumänien
314	EgRo13$_1$	A	———	1388: C→T	diese Arbeit: Rumänien
315	EgRo14$_3$	A	———	810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1548: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
316	EgRo15	E	———	368: C→T 797: A→G 810: C→T 972: A→G 1001: T→C 1388: C→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
317	EgRo16	D	———	297: T→C 784: A→G 810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Rumänien
318	EgRo17$_1$	A	———	154: A→G 717: C→T	diese Arbeit: Bulgarien, Rumänien
319	EgRo18$_1$	A	———	1131: T→C	diese Arbeit: Italien, Rumänien
320	EgEt01	A	———	525: C→T 810: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
321	EgEt02	A	———	51: C→T 763: A→G 800: C→T 1326: C→T	diese Arbeit: Äthiopien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
322	EgEt03$_1$	A	———	505: C→T 690: A→G 1171: A→G	diese Arbeit: Äthiopien
323	EgEt04$_1$	A	———	51: C→T 300: G→A 384: A→G	diese Arbeit: Äthiopien
324	EgEt05$_1$	A	———	325: A→G 1326: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
325	EgEt06	A	———	793: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
326	EgEt07	A	———	793: T→C	diese Arbeit: Äthiopien
327	EgEt08	A	———	67: A→G 800: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
328	EgEt09	A	———	505: C→T 747: T→C	diese Arbeit: Äthiopien
329	EgEt10$_1$	A	———	368: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
330	EgEt11$_1$	A	———	525: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
331	EgEt12	A	———	1068: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
332	EgEt13	A	———	793: T→C 1020: A→G	diese Arbeit: Äthiopien
333	EgEt14$_1$	A	———	51: C→T 648: T→C	diese Arbeit: Äthiopien
334	EgEt15	A	———	51: C→T 763: A→G 800: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
335	EgEt16	A	———	182: T→C 800: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
336	EgEt17$_1$	A	———	321: T→C 407: C→T 510: T→C 633: C→T 1484: G→A	diese Arbeit: Äthiopien
337	EgEt18	A	———	918: C→T 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Äthiopien
338	EgIt01$_3$	A	———	504: T→C 549: A→G 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
339	EgIt02	A	———	505: C→T 1040: T→C 1082: C→T	diese Arbeit: Italien
340	EgIt03$_1$	J	———	550: G→A 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
341	EgIt04	A	———	373: G→C 717: C→T 810: C→T 813: T→C 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
342	EgIt05$_3$	A	———	552: T→C 810: C→T 1001: T→C 1471: G→A 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
343	EgIt06	L	———	402: C→T 507: A→G 799: G→T 858: G→A	diese Arbeit: Italien
344	EgIt07$_1$	A	———	189: C→T 717: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
345	EgIt08	A	———	723: T→C 1092: A→G	diese Arbeit: Italien
346	EgIt09	A	———	507: A→G 858: G→A	diese Arbeit: Italien
347	EgIt10$_1$	A	———	154: A→G 1131: T→C	diese Arbeit: Italien
348	EgIt11$_1$	A	———	90: T→C 270: T→C	diese Arbeit: Italien
349	EgIt12	C	———	19: G→A 788: C→T 1558: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
350	EgIt13$_3$	A	———	810: C→T 1001: T→C 1242: G→A 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
351	EgIt14$_2$	C	———	736: T→C 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Italien
352	EgUK01	C	———	716: G→A 750: A→G 1326: C→T	diese Arbeit: Großbritannien
353	EgUK02	A	———	189: C→T 867: T→C	diese Arbeit: Großbritannien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
354	EgUK03$_1$	A	———	1429: A→G	diese Arbeit: Großbritannien
355	EgUK04	A	———	810: C→T 971: T→A 1001: T→C 1239: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Großbritannien
356	EgBul01	D	———	222: G→A 784: A→G 810: C→T 1001: T→C 1398: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
357	EgBul02	A	———	505: C→T 800: C→T 1131: T→C 1511: A→G	diese Arbeit: Bosnien, Bulgarien
358	EgBul03$_1$	A	———	1542: T→C	diese Arbeit: Bulgarien, Italien
359	EgBul04$_1$	H	———	31: T→C 192: T→C 496: A→G 669: A→G 1174: G→A	diese Arbeit: Bulgarien
360	EgBul05	A	———	810: C→T 918: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1548: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
361	EgBul06	A	———	358: T→A 855: C→T	diese Arbeit: Bulgarien, Serbien
362	EgBul07$_1$	A	———	81: A→G 1542: T→C	diese Arbeit: Bulgarien
363	EgBul08$_1$	A	———	451: C→T 633: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
364	EgBul09$_1$	A	———	154: A→G	diese Arbeit: Algerien, Bulgarien, Tunesien
365	EgBul10	A	———	368: C→T 747: T→C 948: T→A 1326: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
366	EgBul11	A	———	558: G→A 800: C→T 1466: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
367	EgBul12	A	———	66: T→C 810: C→T 867: T→C 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Bulgarien
368	EgIq01	A	———	39: A→G 368: C→T 800: C→T	diese Arbeit: Irak
369	EgIq02	A	———	321: T→C 717: C→T 855: C→T 1485: T→C	diese Arbeit: Irak
370	EgIq03$_1$	A	———	321: T→C 1185: T→C	diese Arbeit: Irak
371	EgIq04$_1$	A	———	580: T→C	diese Arbeit: Irak
372	EgIq05	A	———	750: A→G 800: C→T 1511: A→G	diese Arbeit: Irak
373	EgIq06	A	———	51: C→T 800: C→T	diese Arbeit: Irak
374	EgIq07$_1$	D	———	7: G→A 31: T→C 79: A→G 189: C→T 270: T→C 669: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Irak
375	EgIq08$_1$	A	———	360: T→C	diese Arbeit: Irak
376	EgTun01$_1$	A	———	255: A→G 504: T→C 1251: C→T	diese Arbeit: Tunesien
377	EgTun02$_1$	A	———	1489: A→G	diese Arbeit: Algerien, Tunesien
378	EgTun03$_3$	A	———	189: C→T 810: C→T 1001: T→C 1432: G→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Tunesien
379	EgTun04$_1$	J	———	550: G→A	diese Arbeit: Algerien, Tunesien
380	EgTun05$_1$	A	———	189: C→T 1530: G→A	diese Arbeit: Tunesien
381	EgTun06$_1$	A	———	585: A→G 1341: G→C 1592: C→T	diese Arbeit: Tunesien
382	EgTun07$_1$	A	———	1320: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Tunesien
383	EgTun08$_1$	J	———	79: A→G 550: G→A	diese Arbeit: Algerien, Tunesien
384	EgTun09	J	———	550: G→A 800: C→T	diese Arbeit: Tunesien
385	EgTun10	A	———	372: T→C 1002: T→C 1341: G→A	diese Arbeit: Tunesien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
386	EgTun11$_1$	J	———	84: A→G 319: C→T 614: C→T 1558: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Tunesien
387	EgTun12$_1$	J	———	550: G→A 723: T→C	diese Arbeit: Tunesien
388	EgTun13$_3$	A	———	810: C→T 1001: T→C 1457: C→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Tunesien
389	EgTun14$_1$	A	———	154: A→G 1327: A→G	diese Arbeit: Tunesien
390	EgSer01$_2$	A	———	39: A→G 620: C→T 800: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Serbien
391	EgSer02	A	———	189: C→T 717: C→T 810: C→T 873: T→C 1001: T→C 1326: C→T 1536: C→T 1567: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Serbien
392	EgSer03$_3$	C	———	189: C→T 717: C→T 810: C→T 1001: T→C 1249: A→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Serbien
393	EgSer04$_3$	A	———	189: C→T 717: C→T 810: C→T 1001: T→C 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Serbien
394	EgEri01	A	———	72: A→G 800: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Eritrea
395	EgMar01$_1$	A	———	31: T→C	diese Arbeit: Marokko
396	EgMar02$_1$	J	———	189: C→T 550: G→A 1326: C→T 1395: T→C 1511: A→G	diese Arbeit: Marokko
397	EgSpa01$_1$	J	———	550: G→A 1326: C→T	diese Arbeit: Spanien
398	EgMac01	A	———	375: T→C 633: C→T 800: C→T 986: A→G 1511: A→G	diese Arbeit: Mazedonien
399	EgGer01	A	———	1020: A→G	diese Arbeit: Deutschland
400	EgCh01	A	———	775: T→C 867: T→C	diese Arbeit: China
401	EgBr01$_1$	A	———	368: C→T 1368: T→C	diese Arbeit: Brasilien
402	EgAlg01	J	———	550: G→A 717: C→T 931: A→G 1056: G→A	diese Arbeit: Algerien
403	EgAlg02$_1$	A	———	135: G→A	diese Arbeit: Algerien
404	EgAlg03	A	———	154: A→G 336: G→A 402: C→T 948: T→G 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
405	EgAlg04$_1$	A	———	1535: G→T	diese Arbeit: Algerien
406	EgAlg05	A	———	84: A→G 189: C→T 630: G→A 800: C→T 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
407	EgAlg06$_1$	A	———	79: A→G	diese Arbeit: Algerien
408	EgAlg07	A	———	1002: T→C	diese Arbeit: Algerien
409	EgAlg08	A	———	931: A→G 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
410	EgAlg09$_1$	J	———	189: C→T 550: G→A 1395: T→C 1511: A→G	diese Arbeit: Algerien
411	EgAlg10	A	———	505: C→T 760: A→G 1020: A→G 1326: C→T	diese Arbeit: Algerien
412	EgAlg11$_1$	A	———	154: A→G 510: T→C	diese Arbeit: Algerien
413	EgAlg12$_1$	J	———	550: G→A 681: T→C 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
414	EgAlg13$_1$	A	———	520: A→G 1131: T→C	diese Arbeit: Algerien
415	EgAlg14$_1$	A	———	1443: T→C	diese Arbeit: Algerien
416	EgAlg15$_1$	A	———	1434: T→C	diese Arbeit: Algerien
417	EgAlg16	J	———	550: G→A 717: C→T 1056: G→A	diese Arbeit: Algerien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)							Publikation (Alias): Nachweisländer
418	EgAlg17$_1$	J	———	79: A→G	542: C→T	550: G→A					diese Arbeit: Algerien
419	EgAlg18	A	———	154: A→G	336: G→A	948: T→G	1592: C→T				diese Arbeit: Algerien
420	EgAlg19	A	———	775: T→C	800: C→T	931: A→G					diese Arbeit: Algerien
421	EgAlg20	A	———	1002: T→C	1327: A→G						diese Arbeit: Algerien
422	EgAlg21$_1$	J	———	460: G→T	462: T→C	550: G→A					diese Arbeit: Algerien
423	EgAlg22$_1$	J	———	84: A→G	504: T→C	550: G→A					diese Arbeit: Algerien
424	EgAlg23	A	———	769: A→G							diese Arbeit: Algerien
425	EgAlg24	C	———	61: A→G	189: C→T	800: C→T					diese Arbeit: Algerien
426	EgAlg25	A	———	270: T→ C	800: C→T	855: C→T					diese Arbeit: Algerien
427	EgAlg26$_1$	J	———	550: G→A	1194: G→A						diese Arbeit: Algerien
428	EgAlg27$_1$	A	———	319: C→T	1599: G→A						diese Arbeit: Algerien
429	EgAlg28$_1$	A	———	372: T→C	505: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Algerien
430	EgAlg29	A	———	189: C→T	939: G→A	1530: G→A					diese Arbeit: Algerien
431	EgAlg30	A	———	189: C→T	775: T→C	939: G→A	1530: G→A				diese Arbeit: Algerien
432	EgAlg31	A	———	775: T→C	800: C→T						diese Arbeit: Algerien
433	EgAlg32$_1$	A	———	585: A→G	1215: A→G						diese Arbeit: Algerien
434	EgAlg33$_3$	A	———	618: T→C	810: C→T	1001: T→C	1457: C→G	1536: C→T	1592: C→T		diese Arbeit: Algerien
435	EgAlg34$_1$	J	———	79: A→G	550: G→A	1128: T→C					diese Arbeit: Algerien
436	EgAlg35$_1$	A	———	255: A→G	1457: C→G	1536: C→T	1592: C→T				diese Arbeit: Algerien
437	EgAlg36$_1$	A	———	154: A→G	368: C→T						diese Arbeit: Algerien
438	EgAlg37$_1$	A	———	140: C→T							diese Arbeit: Algerien
439	EgAlg38	J	———	550: G→A	717: C→T	1056: G→A	1502: C→T				diese Arbeit: Algerien
440	EgAlg39	A	———	255: A→G	504: T→C	1069: A→G	1251: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Algerien
441	EgAlg40	A	———	84: A→G	189: C→T	630: A→G	800: C→T	1592: C→T			diese Arbeit: Algerien
442	EgAlg41	A	———	189: C→T	800: C→T	1592: C→T					diese Arbeit: Algerien
443	EgAlg42	A	———	189: C→T	939: G→A	970: T→A	972: A→G	981: G→A	1530: G→A		diese Arbeit: Algerien
444	EgAlg43$_1$	A	———	154: A→G	1258: G→A	1592: C→T					diese Arbeit: Algerien
445	EgAlg44	A	———	800: C→T	933: T→C						diese Arbeit: Algerien
446	EgAlg45	A	———	51: C→T	769: A→G						diese Arbeit: Algerien
447	EgAlg46$_1$	J	———	504: T→C	550: G→A						diese Arbeit: Algerien
448	EgAlg47$_1$	A	———	255: A→G	1251: C→T						diese Arbeit: Algerien
449	EgAlg48	A	———	992: G→A							diese Arbeit: Algerien

Tabelle 8.16:
Fortsetzung

Nr.	Haplotyp	TMD-A	Acc. Nr	SNPs (Position vom Startcodon: von→zu)	Publikation (Alias): Nachweisländer
450	EgAlg49$_1$	A	——	51: C→T 154: A→G	diese Arbeit: Algerien
451	EgAlg50$_1$	A	——	1341: G→C 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
452	EgAlg51$_3$	J	——	79: A→G 550: G→A 810: C→T 1001: T→C 1457: C→G 1536: C→T 1592: C→T	diese Arbeit: Algerien
453	EgAlg52	J	——	614: C→T 800: C→T 898: C→T	diese Arbeit: Algerien
454	EgAlg53$_1$	A	——	1128: T→C	diese Arbeit: Algerien
455	EgAlg54	C	——	788: C→T 1535: G→T	diese Arbeit: Algerien
456	EgAlg01X$_1$	D	——	173: A→G 1593: Ins TGC	diese Arbeit: Algerien
457	EgSud01	A	——	51: C→T 1161: T→C	diese Arbeit: Sudan
458	EgSud02	A	——	51: C→T 1161: T→C 1357: G→A	diese Arbeit: Sudan
459	EgSud03	A	——	14: G→T 407: C→T	diese Arbeit: Sudan

8.3 Zusammenfassende Fertilitätsanalysen

8.3.1 Armenien

Tabelle: 8.17
Fertilitätstabelle der armenischen Isolate ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, Le: Leber, Lu: Lunge, N: Niere, M: Milz, kA: keine Angabe).

Haplotyp	n	Schaf		Rind		Mensch		Schwein		Ziege	
		fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil
$EG01_1$	25	Le:1, Lu:7	Lu:4	Le:2, Lu:1	Le:2, Lu:3	Le:2, Lu:2	Lu:1				
EG02	2	kA:1		Lu:1							
$EG03_1$	8	Le:1	Lu:1	Le:1	Le:3	Lu:1	Lu:1				
EG04	13	Le:1, Lu:4		Lu:1	Lu:3	Le:1, Lu:1	Le:1, Lu:1				
EG06	13	Le:2, Lu:1	Le:1, Lu:3	Le:3, Lu:1	Lu:2						
$EG13_1$	1			Lu:1							
EG15	1		Lu:1								
$EG30_1$	2					Le:1, Lu:1					
$EG32_1$	5				Le:1, Lu:1, N:1	Lu:2					
$EgRUS10_1$	2					Lu:1	Lu:1				
$EGp1_3$	3				Le:2						Le:1
$H2_1$	1				Le:1						
$EgA01_1$	2			Lu:1		Le:1					
EgA02	2		Lu:1		Lu:1						
EgA03	1					Lu:1					
$EgA04_1$	1					Lu:1					
$EgA05_1$	1					Lu:1					
$EgA06_1$	1					Le:1					
$EgA07_1$	1								Le:1		
$EgA08_1$	1					Le:1					
$EgA09_1$	1				Lu:1						
$EgA10_1$	1					kA:1					
$EgA11_1$	1	kA:1									
$EgA12_1$	1					Le:1					
$EgA13_1$	1			Lu:1							
EgA14	1					Le:1					
EgA15	1	kA:1									
EgA16	3				Le:1	Lu:2					
EgA17	2	kA:1		Lu:1							
EgA18	1				Lu:1						
EgA19	1			Le:1							
EgA20	1						Lu:1				
EgA21	2	kA:1				Lu:1					
EgA22	2	Le:1			Lu:1						
EgA23	2			Le:1		Lu:1					
EgA24	2	Le:1			Le:1						
$EgA25_2$	1					Le:1					
$EgA26_2$	4		Lu:1, kA:2			kA:1					
$EgA27_2$	1					Le:1					
EgA28	5	Le:1, kA:1	Lu:1		Le:2						
$EgA29_3$	1						Le:1				
$EgA30_3$	4			Lu:1	Le:1	Lu:1			Lu:1		
$EgA31_3$	4	Lu:1			Le:1, Lu:1	Lu:1					
EgA32	1					N:1					
$EgA33_1$	2	Le:1				Lu:1					
EgA34	1					M:1					
EgA35	1			Le:1							
$EgA36_3$	3			Lu:2	Lu:1						
EgA37	4	Lu:1, kA:1		Le:2							
$EgA38_3$	1			Le:1							
EgA39	3			Lu:1	Lu:1	Lu:1					
$EgA40_1$	1	Lu:1									

Tabelle 8.17
Fortsetzung

Haplotyp	n	Schaf		Rind		Mensch		Schwein		Ziege	
		fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil	fertil	infertil
EgA41	1	Lu:1									
EgA42$_1$	6	Lu:1	Lu:3	Le:1	Lu:1						
EgA43$_1$	1	kA:1									
EgA44	1			Le:1							
EgA45	1					Lu:1					
EgA46	1	Lu:1									
EgA47	1						Le:1				
EgA48	1			Le:1							
EgA49	1			Lu:1							
EgA50	1				Le:1						
EgA51	1				Le:1						
EgA52	1				Le:1						
EgA53	1				Le:1						
EgA54	1				Lu:1						
EgA55$_1$	1			Lu:1							
EgA56$_3$	1		Lu:1								
EgA57	2		Lu:1							M:1	
EgA58$_3$	1		Lu:1								
EgA59$_3$	1	kA:1									
EgA60	1		Lu:1								
EgA61$_1$	1			Lu:1							
EgA62	1	Lu:1									
EgA63	1		Lu:1								
EgA64$_1$	1			Le:1							
EgA65	1			Le:1							
EgA66	1		Lu:1								
EgA67$_2$	1	Lu:1									
EgA68	1	Le:1									
EgA69	1		Lu:1								
EgA70	3	Lu:2	Lu:1								
EgA71	3	Le:2, Lu:1									
EgA72	2		Lu:2								
EgA73$_1$	1		Lu:1								
EgA74$_1$	1	Lu:1									
EgA75$_1$	1		Le:1								
EgA76$_1$	1	Lu:1									
EgA77$_1$	1	Le:1									
EgA78	1		Lu:1								
EgA79	2	Le:1, Lu:1									
EgA80	1		Lu:1								
EgA81	1	Lu:1									
EgA82	1	Le:1									
EgA83$_1$	4	Lu:1	Lu:2		Lu:1						
EgA84	1	Lu:1									
EgA85$_1$	3	Lu:1, kA:1			Le:1						

Tabelle 8.18:
Fertilitätstabelle der kenianischen Proben ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, A: Abdomen, B: Bauchfell, H: Herz, kA: keine Angabe, Le: Leber, Lu: Lunge, N: Niere, Me: Mesenterium, Mi: Milz, P: Pankreas).

Haplotyp	n	Schaf			Rind				Mensch		Ziege			Kamel		unbekannter Wirt		
		fertil	infertil	kalzifiziert	fertil	infertil	kA	kalzifiziert	fertil	infertil	fertil	infertil	kA	fertil	infertil	fertil	infertil	kA
EG01$_1$	143	Le:2, Lu:3	Lu:1		Lu:8, Le:2	Lu:29, Le:12	Lu:2, Le:2	Lu:1, Le:5, kA:2	Le:19, B:1, P:1, kA:30, A:1, Mi:1	Le:1, Lu:1, kA:16		Le:1		Lu:1	Lu:1			
EG02	3				Lu:1	Lu:1		Lu:1										
EG03$_1$	2								Le:1					Lu:1				
EG13$_1$	15		Lu:1, H:1		Lu:1, kA:1	Lu:6, Le:2		Le:1	kA:2									
EG15	1								kA:1									
EG32$_1$	8								Le:2, A:1, kA:2	Me:1,kA:2								
EG40$_1$	3				Lu:1				Le:1	kA:1								
EGp1$_3$	11				Lu:1	Lu:8	Lu:2											
EgRUS7$_1$	2		Lu:1															Lu:1
EgMGL7	5					Le:1			Le:2, kA:2									
EgMGL9$_1$	1				Le:1													
EgCL02	4					Lu:2							Le:2					
EgCL10$_1$	2								Le:2									
EgA01$_1$	7					Le:4, Lu:1						Le:1	Le:1					
EgA83$_1$	2					Le:2												
EgA84	1				Lu:1													
EgA85$_1$	5		Lu:1, Mi:1		Lu:1	Lu:2												
EgK01$_1$	2								Le:2									
EgK02	3								Me:2, kA:1									
EgK03	5								Le:3, kA:2									
EgK04$_1$	7					Lu:1			Le:2, kA:4									
EgK05$_1$	15	Lu:2	Lu:1						Le:3, kA:5	kA:4								
EgK06$_1$	1	Lu:1																
EgK07$_1$	1					Lu:1												
EgK08	6		Lu:1			Lu:3		Le:1				Lu:1						
EgK09	3					Lu:3												
EgK10$_1$	2				Lu:1										Lu:1			
EgK11$_1$	1					Lu:1												
EgK12$_1$	1					Lu:1												
EgK13	1					Lu:1												
EgK14$_1$	1					Lu:1												
EgK15	1					Lu:1												

Tabelle 8.18:
Fortsetzung

Haplotyp	n	Schaf			Rind				Mensch		Ziege			Kamel		unbekannter Wirt		
		fertil	infertil	kalzifiziert	fertil	infertil	kA	kalzifiziert	fertil	infertil	fertil	infertil	kA	fertil	infertil	fertil	infertil	kA
EgK16$_1$	1					Lu:1												
EgK17$_3$	1						Lu:1											
EgK18$_1$	10		Lu:1		Lu:1	Lu:3, Le:1, N:1, kA:2		Lu:1										
EgK19	4					Lu:1, Le:3												
EgK20$_1$	1				Lu:1													
EgK21$_1$	1					Lu:1												
EgK22	1				Lu:1													
EgK23$_1$	2	Lu:1							kA:1									
EgK24$_1$	1								Mi:1									
EgK25$_1$	1								N:1									
EgK26$_1$	1								kA:1									
EgK27	1								kA:1									
EgK28	1								kA:1									
EgK29$_1$	1								B:1									
EgK30$_1$	1									kA:1								
EgK31$_1$	5								Le:1, N:1, kA:3									
EgK32$_1$	1								kA:1									
EgK33$_1$	1								kA:1									
EgK34	20								Le:2, kA:11	B:1, kA:6								
EgK35$_1$	1								Le:1									
EgK36	1								Mi:1									
EgK37$_1$	1								Le:1									
EgK38$_1$	1								Le:1									
EgK39	1								Le:1									
EgK40	6		Le:1	Lu:1	Lu:1	Lu:2		Le:1										
EgK41	1					Le:1												
EgK42$_1$	17	Le:4			Le:2	Le:5, Lu:2		Le:1, Lu:1, kA:1	kA:1									
EgK43$_1$	5		Le:1, Lu:1			Le:1, Lu:1		Le:1										
EgK44	2		Le:1			Lu:1												
EgK45$_1$	1		Lu:1															
EgK46	2				Lu:1	Lu:1												
EgK47	3				Le:2, Lu:1													
EgK48$_1$	1					Lu:1												
EgK49	1								kA:1									
EgK50$_1$	1					Lu:1												

Tabelle 8.18:
Fortsetzung

Haplotyp	n	Schaf			Rind				Mensch		Ziege			Kamel		unbekannter Wirt		
		fertil	infertil	kalzifiziert	fertil	infertil	kA	kalzifiziert	fertil	infertil	fertil	infertil	kA	fertil	infertil	fertil	infertil	kA
EgK51	1								kA:1									
EgK52$_1$	1								kA:1									
EgK53$_1$	1								kA:1									
EgK54$_1$	1								kA:1									
EgK55	1								kA:1									
EgK56	1																	Le:1
EgK57	1						Lu:1											
EgK58$_1$	1							Lu:1										
EgK59$_1$	1					kA:1												
EgK60$_1$	1							kA:1										
EgK61$_1$	1							Le:1										
EgK62	2							Le:1, kA:1										
EgK63	1				Le:1													
EgK64$_1$	3					Lu:2		kA:1										
EgK65$_1$	1				Lu:1													
EgK66	1					kA:1												
EgK67	1									kA:1								
EgK68$_1$	1									B:1								
EgK69	1	Le:1																
EgK70$_1$	1	Le:1																
EgK71	1		Le:1															
EgK72	1		Le:1															
EgK73	1					Lu:1												
EgK74$_1$	1					Lu:1												
EgK75$_1$	1						Le:1											
EgK76	1					Lu:1												
EgK77$_1$	1									kA:1								
EgK78	16	Le:4, Lu:4	Le:1			Le:1, Lu:5	Lu:1											
EgK79$_1$	2					Lu:1									Lu:1			
EgK80$_1$	1		Le:1															
EgK01D$_1$	2									kA:2								

8.3.3 Algerien

Tabelle 8.19:
Fertilitätstabelle der algerischen Proben ($_1/_2/_3$: Genotyp G1/G2/G3, Lu: Lunge, Le: Leber).

Haplotyp	n	Schaf		Rind	
		fertil	infertil	fertil	infertil
EG01$_1$	4	Lu:1	Lu:1, Le:2		
EG40$_1$	1	Le:1			
EgA01$_1$	1	Lu:1			
EgA16	5	Lu:1	Lu:1, Le:1		Lu:1, Le:1
EgAus03	1				Lu:1
EgF01	1				Le:1
EgTun02$_1$	1				Le:1
EgTun04$_1$	1				Lu:1
EgTun08$_1$	1		Le:1		
EgBul09$_1$	4	Lu:2, Le:1			Lu:1
EgAlg01	1				Lu:1
EgAlg02$_1$	5		Le:1		Lu:2, Le:2
EgAlg03	1				Lu:1
EgAlg04$_1$	3	Lu:1			Lu:1, Le:1
EgAlg05	1	Le:1			
EgAlg06$_1$	1	Le:1			
EgAlg07	2		Le:2		
EgAlg08	1		Le:1		
EgAlg09$_1$	1		Lu:1		
EgAlg10	1		Lu:1		
EgAlg11$_1$	1				Lu:1
EgAlg12$_1$	1		Le:1		
EgAlg13$_1$	1		Lu:1		
EgAlg14$_1$	2	Lu:1, Le:1			
EgAlg15$_1$	1		Le:1		
EgAlg16	2		Lu:1, Le:1		
EgAlg17$_1$	1		Le:1		
EgAlg18	2	Le:1			Le:1
EgAlg19	1				Le:1
EgAlg20	1		Lu:1		
EgAlg21$_1$	1		Lu:1		
EgAlg22$_1$	4	Le:1	Lu:1	Lu:1	Le:1

Tabelle 8.19:
Fortsetzung

Haplotyp	n	Schaf		Rind	
		fertil	infertil	fertil	infertil
EgAlg23	1	Le:1			
EgAlg24	1		Lu:1		
EgAlg25	2		Lu:1		Lu:1
EgAlg26$_1$	1				Lu:1
EgAlg27$_1$	1		Le:1		
EgAlg28$_1$	3	Lu:1, Le:1			Lu:1
EgAlg29	1	Le:1			
EgAlg30	1	Le:1			
EgAlg31	2			Lu:1	Le:1
EgAlg32$_1$	1		Lu:1		
EgAlg33$_3$	1		Le:1		
EgAlg34$_1$	1	Lu:1			
EgAlg35$_1$	1	Le:1			
EgAlg36$_1$	1		Lu:1		
EgAlg37$_1$	1				Le:1
EgAlg38	1	Lu:1			
EgAlg39	1			Lu:1	
EgAlg40	1		Lu:1		
EgAlg41	1				Le:1
EgAlg42	1		Lu:1		
EgAlg43$_1$	1				Le:1
EgAlg44	1		Le:1		
EgAlg45	1	Lu:1			
EgAlg46$_1$	1		Le:1		
EgAlg47$_1$	1	Le:1			
EgAlg48	1		Le:1		
EgAlg49$_1$	1				Lu:1
EgAlg50$_1$	1				Lu:1
EgAlg51$_3$	1	Le:1			
EgAlg52	1	Lu:1			
EgAlg53$_1$	1		Le:1		
EgAlg54	1	Lu:1			
EgAlg01X$_1$	1		Lu:1		

8.4 Transmembrandomänen-Architekturen

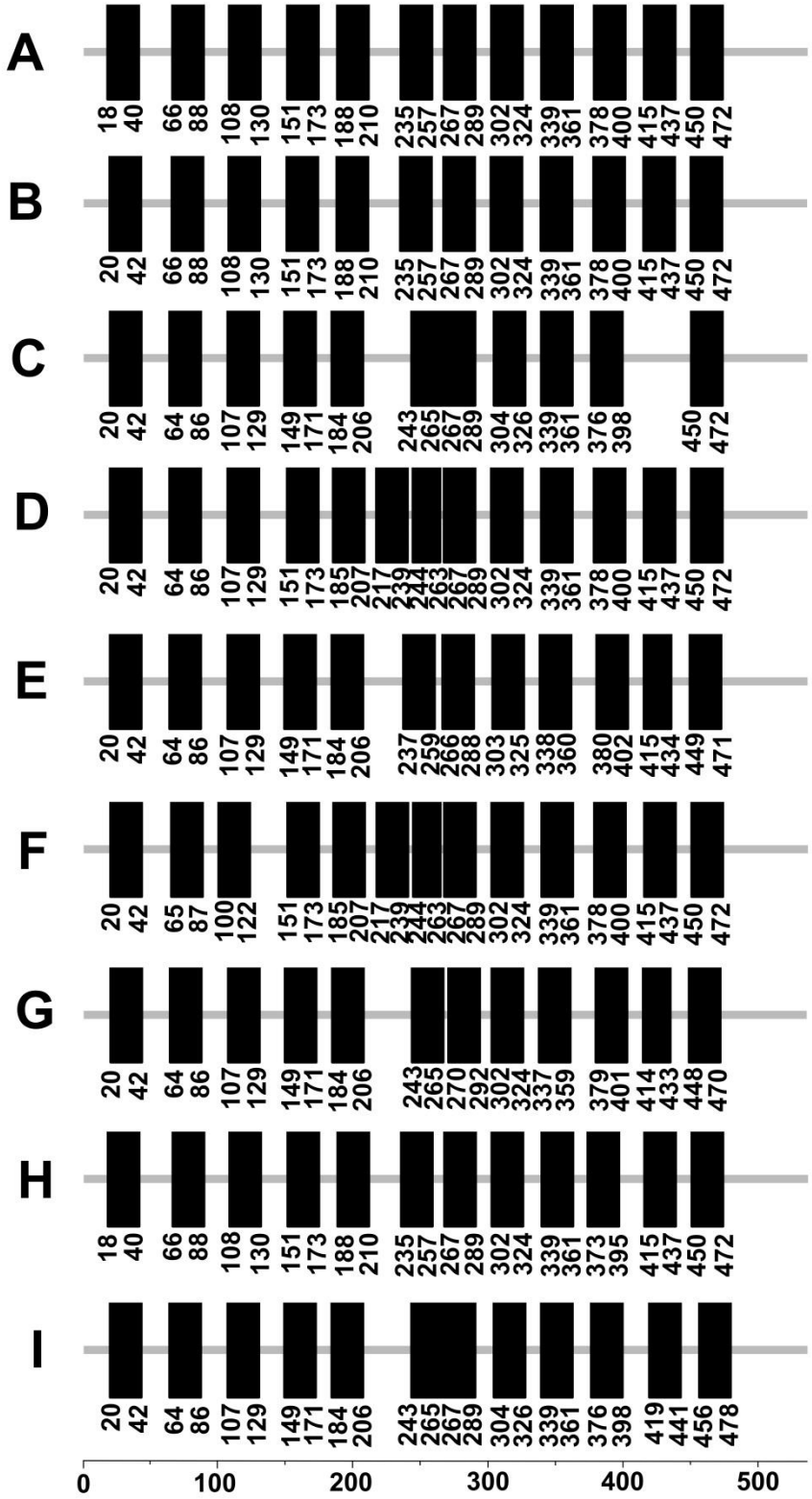


Abbildung 8.1:
Alle in dieser Arbeit aufgefundenen Varianten der berechneten Transmembrandomänenarchitektur nach Translation der verschiedenen cox1-Varianten.

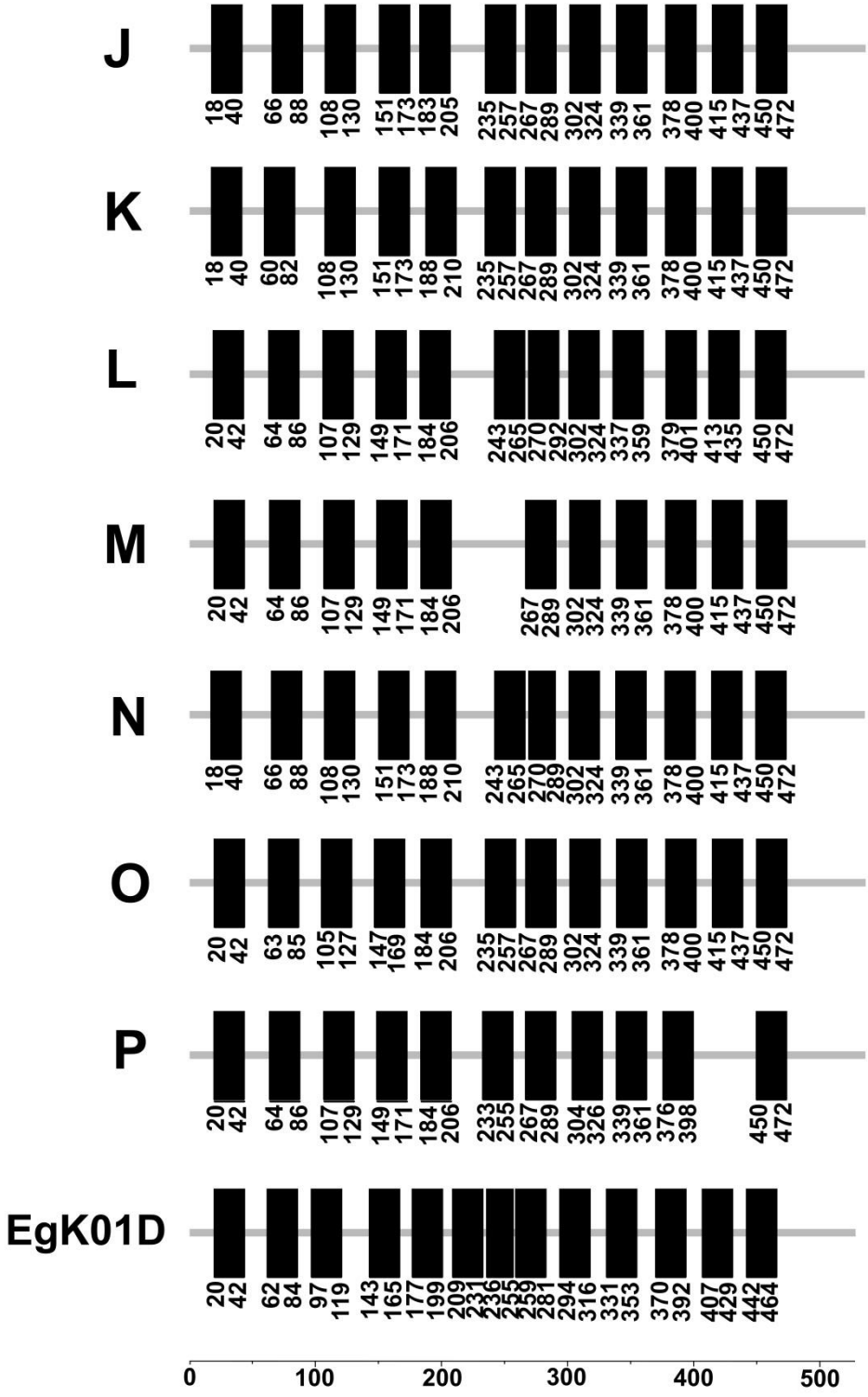


Abbildung 8.1:
Fortsetzung

Danksagung

Eine Doktorarbeit schreibt man nie allein. Also im Grunde ja schon, aber Tatsache ist, dass sie ohne die Unterstützung meiner Mitmenschen wahrscheinlich dennoch niemals fertig geworden wäre.

Zuallererst möchte ich mich natürlich bei Frau Prof Dr. Ute Mackenstedt bedanken. Ich bedanke mich dafür, dass Sie es mir ermöglicht haben, zuerst die Diplomarbeit und dann auch die Doktorarbeit in ihrem Hause anzufertigen. Auch dafür, dass Sie mir mit Vor- und Ratschlägen immer tatkräftig zur Seite standen und Sie ein offenes Ohr für all meine Anliegen hatten, rechne ich Ihnen hoch an.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Peter Kimmig und Prof Dr. Johannes Steidle dafür bedanken, dass sie die Gutachten und die Bewertung dieser Arbeit übernommen haben. Vielen Dank.

Bei Dr. Thomas Romig, Dr. Anke Dinkel und Dr. Marion Wassermann möchte ich mich für die Betreuung im Kleinen und auch Großen herzlichst bedanken. Egal welche Fragen ich hatte, ob im Labor oder außerhalb, ihr konntet sie mir immer beantworten. Ohne euch würde diese Arbeit jetzt nicht vorliegen. Auch der Spaß in den Musestunden während der Arbeit kam nicht zu kurz, was das Arbeitsklima beträchtlich verbesserte. Vielen vielen Dank dafür.

Meinen Mit-Doktoranden Dr. Sandra Jastrzembski, Dr. Lina Kurzrock, Francis Addy, Sandrine Schmid, Alexander Lindau, Lydia Stenger, Ortwin Aschenborn und Marco Drehmann möchte ich ebenfalls danken. Wir saßen alle im selben Boot und haben uns gegenseitig unterstützt, wo wir nur konnten.

Frau Jutta Deuschle-Gohl möchte ich meinen ganz besonderen Dank ausprechen. Egal wo der Schuh drückte, du warst da und konntest Abhilfe schaffen. Du warst die Gute Seele des Instituts. Schade, dass du jetzt nicht mehr hier bist. Es fehlt irgendwie etwas ganz Entscheidendes, seit du weg bist.

Bei Frau Dr. Dorothea Thoma und Damaris Birenbaum möchte ich mich ebenfalls bedanken. Das Labor war euer Metier, und man konnte stets zu euch kommen, wenn es irgendwo hakte. Vielen Dank.

Allgemein möchte ich mich nochmal bei allen Mitarbeitern des Fachgebiets für das einmalige Arbeitsklima bedanken. Den familiären Umgang zwischen uns allen möchte ich nicht missen, denn dann fühlt sich Arbeit nicht als Arbeit an, und das ist mehr wert als man mit Worten hier beschreiben kann.

Ich vergesse natürlich nicht unsere pelzigen Mitarbeiter. Ihr habt den Alltag im Institut zu etwas ganz Besonderem gemacht. Wo hat man auch schon soooo viele Hunde während der Arbeit? Vielen Dank also an Fire, Heidi, Luna, Moritz, Noodles, Smilla, Wega und Xandi. An Max, Carla, Kiddo und Pax: euch auch vielen Dank, wo auch immer ihr nun sein mögt. Ich hoffe ihr habt es gut dort.

A big thank you is also reserved for my Australian colleague Dr. Cristian Alvarez Rojas. Thank you for our project which you have proposed and gave life to. Thanks to you I was able to experience a small part of Australia, an experience I don't want to miss. It was a great time. And I hope we will work together again.

Ich bedanke mich natürlich auch bei allen ausländischen Kollegen, die durch Ihre unermüdliche Probennahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Auch meinen Studenten und Praktikanten Sarah Wagner, Sandra Enz, Sonja Dumendiak, Sabrina Klenk, Dominic Wanke, Valerie Klaus, Sabrina Haußmann und Benjamin Schleicher möchte ich ganz herzlich danken. Auch wenn ich euer aller Betreuer war, hat mir die Arbeit und natürlich auch der Kontakt zu euch sehr viel spaß gemacht und ich habe sehr viel dabei gelernt. Vielen Dank.

Auch allen anderen Studenten und Studentinnen, die ich kennenlernen durfte sei auf herzlichste gedankt.

Ein großes Dankeschön ergeht auch an Dr. Karin Hartung und Dr. Jens Möhring vom Fachgebiet Biostatitsik. Die Beratungstermine, die ich bei Ihnen hatte, um mein statistisches Experiment zu besprechen, haben mir wirklich sehr geholfen.

Ich möchte mich auch bei all meinen Freunden bedanken, die mich während der Doktorarbeit tatkräftig, auch in Bezug auf Kurzweil und Ablenkung, unterstützt haben. Danke für all diese tollen Stunden. Ich möchte sie nicht missen. Ihr seid die besten!

Am Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinen Verwandten im hohen Norden Berthold und Gudrun Nickel, Benjamin und Tanja Nickel nebst ihren Söhnen Connor und Vincent möchte ich für die Hilfe, Unterstützung und schönen Stunden danken, wenn ich einmal bei euch zu Besuch war. Das sind einfach Dinge, die mit nichts auzuwiegen sind. Meinem Bruder Michael Ebi und seiner Lebensgefährtin Liane Hermanni möchte ich ebenfalls für die Hilfe und Unterstützung danken, und dafür dass ihr Teil meiner Familie seid. Micha, ich bin stolz auf dich, dass du deine Umschulung mit Bravour gemeistert hast. Hut ab! Das schafft nicht jeder! Vielen Dank auch an meine Großeltern Walter und Frieda Nickel, die leider bereits verstorben sind. Der ein oder andere Gedanke an euch hat mich selbst in

trüben Stunden wieder in die richtigen Bahnen gelenkt. Und schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern Alexander und Astrid Ebi bedanken. Nur durch eure Unterstützung und Liebe war es mir möglich bis dahin zu kommen, wo ich heute bin. Ich kann euch gar nicht genug dafür danken. Familie ist einfach das Wichtigste, das es gibt. Vielen vielen Dank.