

Stefanie Köhler

Dr.med.

Molekulargenetische Analyse von Mischinfektionen mit unterschiedlichen Stämmen von *Mycobacterium tuberculosis* im südlichen Afrika

Geboren am 04.11.1971 in Heidelberg

Reifeprüfung am 17.06.1991 in Walldorf

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1998/99

Physikum am 30.08.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Krankenhaus Salem

Staatsexamen am 16.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Walter Haas

In der vorliegenden Studie wurde eine molekulare Analyse von Mischinfektionen mit unterschiedlichen Stämmen von *M.tuberculosis* in Südafrika durchgeführt.

In zwei Studienperioden wurden von allen Sputumproben aus 4 Krankenhäusern, die ins SAIMR in Johannesburg eingingen, Kulturen angelegt und, falls diese positiv ausfielen, Einzelkolonien gepickt. Unter der Voraussetzung eines bekannten HIV-Status wurden diese Kolonien im molekulargenetischen Labor der Kinderklinik in Heidelberg analysiert.

Als Typisierungsmethode wurde der Mixed-Linker-DNA-Fingerabdruck verwendet, da für die Standard-Fingerabdruckmethode 2-10 µg DNA benötigt werden und daher eine Untersuchung von Einzelkolonien nicht möglich ist. Im Gegensatz hierzu erhält man bei der Mixed-Linker-Methode, in der nach der Restriktion der DNA Zielsequenzen amplifiziert werden, bereits beim Einsatz von 4-8 ng DNA klare Bandenmuster. Von Einzelkolonien, die ein untypisches Fingerabdruckmuster ergaben, wurde mittels der 16 S r DNA Gensequenzierung die Spezies des jeweiligen Bakteriums bestimmt.

Mit Hilfe der GelCompar Software wurden alle Fingerabdruck-Muster miteinander verglichen.

Die Auswertung der demographischen Daten zeigte, daß die Stichprobe von 50 Patienten aus Johannesburg und Umgebung bezüglich HIV-Status, Alter und Vorerkrankung die epidemiologische Situation in Südafrika gut widerspiegelt. Nur in zwei Punkten wichen die Daten erheblich von denen anderer Studien ab. Dabei handelte es sich zum einen um den, mit einer Ratio von 1.2:1 anstelle von 2:1, vergleichsweise niedrigen Männeranteil und eine mit 30% extrem hohe Rate an resistenten Isolaten. Letzteres könnte man durch eine Selektion schwerer Krankheitsbilder aufgrund der Beschränkung auf stationäre Patienten erklären, ersteres möglicherweise durch eine Fehleinschätzung bedingt durch das Fehlen von Angaben zum Geschlecht bei 8% der Patienten. Die Rate an Koinfektionen von HIV/Aids und Tuberkulose lag bei 50%. Dieses Ergebnis entspricht anderen Studien aus Südafrika aus der selben Zeit.

Weder in der Gruppe der HIV-positiven, noch in der der HIV-negativen Patienten wurde eine Mischinfektion mit zwei oder mehr Stämmen von *M.tuberculosis* nachgewiesen.

Durch das Fehlen des HIV-Status von 16 Patienten, bei denen die Einzelkolonien bereits typisiert waren, ergab sich eine dritte Gruppe, bei der man ebenfalls keine Mischinfektion fand.

Da pro Patient 10-12 Einzelkolonien untersucht wurden, kann man davon ausgehen, daß Mischinfektionen entdeckt worden wären, falls die kleinere Bakterienpopulation mindestens 10% des Gesamtanteils ausgemacht hätte.

Aus der vorliegenden Studie kann geschlossen werden, daß Mischinfektionen von zwei oder mehr Stämmen von *M.tuberculosis* kein häufiges Ereignis darstellen.

Die Relevanz der Studie ergibt sich aus der Bedeutung, die Mischinfektionen für die Diagnostik und die Therapie von Tuberkulose hätte. Mischinfektionen könnten, wie für *M.avium* bereits beschrieben, sehr schwere und schwer zu therapierende Krankheitsbilder mit Selektion von Erregern verursachen. Die Bedeutung für die Epidemiologie liegt in der Verwendungsmöglichkeit des Standard-Fingerabdrucks für die Analyse von Ansteckungsketten. Im Falle von Mischinfektionen, käme das Bandenmuster durch eine Summation verschiedener Fingerabdrucke zustande und könnte daher nicht mehr zum Nachweis oder Ausschluß von Ansteckungsketten verwendet werden.