

Andreas Rudy
Dr. med.

Nachweis von *Helicobacter* Spezies in Magenbiopsien, Galle und Pankreassaft sowie der *vacA*-Genotypen und des *cagA*-Gens von *Helicobacter pylori* in Magenbiopsien mit PCR und Assoziation der *vacA*-Genotypen und des *cagA*-Gens mit gastroduodenalen Erkrankungen.

Geboren am 14.07.1971 in Sinsheim
Reifeprüfung am 17.05.1990 in Sinsheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1997/98
Physikum am 01.04.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Sinsheim
Staatsexamen am 06.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Nach der Entdeckung von *Helicobacter pylori* im Jahre 1983 konnte in der Folge die kausale Rolle dieses Bakteriums bei der Entstehung von gastroduodenalen Erkrankungen wie chronischer Gastritis, peptischem Ulkus, MALT-Lymphom und Magenkarzinom nachgewiesen werden. Noch weitgehend ungeklärt ist, warum nur ein geringer Teil der Infizierten an einem peptischen Ulkus oder Magenkarzinom erkrankt. Für bestimmte Pathogenitätsfaktoren von *H. pylori* wie dem *vacA*- und *cagA*-Gen konnte eine Assoziation mit peptischem Ulkus oder Magenkarzinom hergestellt werden.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, erstmals direkt aus Biopsiematerial mittels PCR eine Typisierung von *H. pylori*-Stämmen hinsichtlich des *vacA*-Genotyps und des *cagA*-Status durchzuführen und die Ergebnisse mit gastroduodenalen Erkrankungen zu korrelieren.

H. pylori wurde bei 57% der Magenbiopsien mittels PCR nachgewiesen. Dabei lag eine hohe Übereinstimmung zwischen PCR und Urease-Schnelltest vor, so daß gefolgert werden kann, daß der Urease-Schnelltest zu Diagnose einer *H. pylori*-Infektion gut geeignet ist und der Einsatz der PCR zum Nachweis von *H. pylori* nur in unklaren Fällen sinnvoll ist.

Die Typisierung von *H. pylori*-Stämmen hinsichtlich des *vacA*-Genotyps (s1/s2) ergab, daß bei 82% der Stämme der *vacA*-Genotyp s1 und bei 18% der Stämme der *vacA*-Genotyp s2 vorlag. Möglicherweise wurde aber der Anteil der Stämme mit *vacA*-Genotyp s2 unterschätzt, da ausschließlich symptomatische Patienten einer gastroenterologischen Abteilung untersucht wurden. Der größte Teil der Stämme mit *vacA*-Genotyp s1 war *cagA*-positiv, wobei bei Patienten mit Ulkus der Anteil *cagA*-positiver Stämme größer war als bei Patienten mit Gastritis. Alle Stämme mit *vacA*-Genotyp s2 dagegen waren *cagA*-negativ. Sämtliche *H. pylori*-Stämme bei Patienten mit Ulkus hatten den *vacA*-Genotyp s1. Stämme mit *vacA*-Genotyp s2 wurden lediglich bei Patienten mit chronischer Gastritis gefunden.

Durch Auswahl neuer Primer konnte der *vacA*-Mittelregionentyp (m1/m2) bei fast allen Stämmen bestimmt werden. Eine Assoziation des *vacA*-Mittelregionentyps zu bestimmten Erkrankungen wurde nicht gefunden. Bis auf den *vacA*-Genotyp s2/m1 waren alle möglichen Genotypen nachweisbar.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann gefolgert werden, daß die Infektion der Magenschleimhaut durch *H. pylori*-Stämme mit *vacA*-Genotyp s1 - insbesondere bei Präsenz des *cagA*-Gens - mit einem hohen Risiko assoziiert ist, an einem peptischen Ulkus zu

erkranken. Im Gegensatz dazu scheinen Stämme mit *vacA*-Genotyp s2 von geringerer Pathogenität zu sein, da diese Stämme nur bei Patienten mit chronischer Gastritis nachweisbar waren. Die Typisierung von *H. pylori*-Stämmen anhand des *vacA*-Genotyps und *cagA*-Status erlaubt daher eine Abschätzung der Pathogenität von *H. pylori*-Stämmen. Dies bedarf jedoch noch der Bestätigung in prospektiven Langzeitstudien.

Aufgrund der toxischen und wachstumshemmenden Wirkung, die Gallensäuren auf *H. pylori* ausüben, wurde bisher angenommen, daß eine Besiedlung der Gallenwege durch *H. pylori* nicht möglich ist. Neuere Arbeiten konnten aber *H. pylori*-DNA in Galle nachweisen. Bei Tieren gibt es gallensäurenresistente *Helicobacter* spp., die Erreger chronischer Erkrankungen der Leber und Gallenwege sind. Ob diese *Helicobacter* spp. beim Menschen in den Gallenwegen vorkommen, ist unbekannt. Ebenso liegen über eine Besiedlung des Pankreas durch *Helicobacter* spp. bisher keine Berichte vor.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher Galle- und Pankreasproben mittels mikrobiologischer und molekulargenetischer Methoden auf das Vorkommen von *H. pylori* und anderer *Helicobacter* spp. zu untersuchen. Die Sensitivität der PCR konnte auf mindestens 100 fg gesteigert werden. Obwohl bei einem Teil der Patienten Antikörper gegen *H. pylori* serologisch nachweisbar waren, war keine DNA von *H. pylori* und anderer *Helicobacter* spp. in Galle- und Pankreasproben vorhanden. Es muß daher davon ausgegangen werden, daß *H. pylori* keine Rolle in der Pathogenese von Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas spielt und tierpathogene *Helicobacter* spp. beim Menschen das Gallenwegs- und Pankreasgangsystem nicht kolonisieren.