

Silke Grauling-Halama
Dr. med.

Typisierung humaner und feliner *Bartonella henselae*-Isolate mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE)

Geboren am 05.04.1978 in Ulm
Staatsexamen am 16.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinische Mikrobiologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Mardjan Arvand

Bis vor einigen Jahren konnten nur zwei Erkrankungen des Menschen – das Schützengrabenfieber verursacht durch *Bartonella quintana* und das Oroya-Fieber verursacht durch *Bartonella bacilliformis* - auf Bartonella-Spezies als Erreger zurückgeführt werden. In den letzten Jahren wuchs die Bedeutung von Bartonella-Spezies als menschliches Pathogen jedoch sprunghaft an, zum einen durch das Auftreten der Immunschwächeerkrankung AIDS, im Rahmen derer *Bartonella henselae* lebensbedrohliche Infektionen verursachen kann, und zum anderen durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten in Folge der Etablierung molekularbiologischer Methoden, die auch den Nachweis schwer kultivierbarer Erreger ermöglichen. Bei Immunkompetenten manifestiert sich die Infektion mit *B. henselae* i. d. R. als Katzenkratzkrankheit, doch v. a. bei Immunsupprimierten treten auch schwerere Krankheitsbilder wie bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliose, Fieber und Bakteriämie auf.

Ziel dieser Arbeit war es, eine umfangreiche Stammsammlung von humanen und felinen *B. henselae*-Isolaten aus verschiedenen Ländern anzulegen und die Isolate durch PFGE zu typisieren. Die Typisierungsergebnisse wurden im Hinblick auf das genetische Spektrum bei humanen und felinen Isolaten, auf die Assoziation bestimmter Genotypen mit der Art der Erkrankungsmanifestation und mit der geographischen Herkunft des Isolates ausgewertet.

Im Einklang mit vorhergehenden Studien konnten wir zeigen, dass das Spektrum an verschiedenen PFGE-Typen bei humanen Isolaten, die von manifest Erkrankten isoliert worden sind, sehr viel kleiner ist als bei felinen Isolaten. Die bei humanen Isolaten vorkommenden PFGE-Typen finden sich auch bei felinen Isolaten. Dies untermauert die Hypothese, dass eine bestimmte Gruppe der bei Katzen vorkommenden Stämme für den Menschen von höherer Infektiosität oder Virulenz ist. Zur Klärung der Frage, ob eine Assoziation bestimmter PFGE-Typen mit selteneren Erkrankungsmanifestationen wie bazillärer Angiomatose und Peliose oder Endokarditis besteht, konnte diese Untersuchung keinen Beitrag leisten, da die Anzahl der für die Untersuchung verfügbaren humanen Isolate von Patienten mit anderer Erkrankungsmanifestation als KKK zu gering war.

Die PFGE-Bandenmuster der untersuchten Isolate erwiesen sich als sehr heterogen. Auch Isolate aus demselben Herkunftsland zeigten in der PFGE hohe genetische Heterogenität, und es konnten keine landesspezifischen PFGE-Typen ausgemacht werden. PFGE-Typ IX erwies sich jedoch als spezifisch für Europa und war der in Deutschland am häufigsten identifizierte PFGE-Typ. Hinweise auf innerhalb Deutschlands existierende Endemiestämme ergaben sich nicht.

Die Untersuchung mehrfach in vitro passagierter *B. henselae*-Primärisolate zeigte, dass es im Laufe der ersten 16 Subkultivierungen bei zwei von drei Stämmen zu geringfügigen Veränderungen des PFGE-Musters kam. Diese Veränderungen können entweder durch genetische Veränderungen im Laufe der Passagen auf festen Kulturmedien oder durch die Existenz bereits im Primärisolat vorhandener verschiedener genetischer Varianten zustande kommen. Durch Selektion der Varianten mit Wachstumsvorteilen unter in vitro-Bedingungen kommt es zu Veränderungen des Bandenmusters in der PFGE. Fortführende Arbeiten von

Arvand et al. zeigen die Existenz verschiedener genetischer Varianten im Primärisolat. Die Entstehung und Selektion genetischer Varianten unter dem Selektionsdruck des Immunsystems des Wirtes könnte einen wichtigen Immunescape-Mechanismus darstellen, der die Etablierung chronischer Infektionen ermöglicht. Die Frage, ob mit den beobachteten Veränderungen des PFGE-Musters veränderte antigene Determinanten einhergehen, könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.