

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse und Tendenzen

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob die Infektion mit *H. pylori* bei entsprechender Disposition die Entwicklung einer Alopecia areata auslöst. Weiterführend wurde untersucht, ob der serologische Nachweis von CagA, dem *H. pylori* - spezifisches Membranprotein, das vor allem von den virulenteren Stämmen exprimiert wird, mit dem Auftreten und/oder den unterschiedlichen Formen der Alopecia areata korreliert.

Aus den Ergebnissen leiten sich folgende Schlussfolgerungen ab:

A) Patienten mit Alopecia areata sind nicht signifikant häufiger weder mit *H. pylori* noch mit cagA exprimierenden - *H. pylori*- Stämmen infiziert als Patienten, die nicht an Alopecia areata erkrankt sind. Da die Gruppen 1, 2 und 3 sich hinsichtlich der Infektionshäufigkeit nicht signifikant unterscheiden [$p = 0.236$ (Hp screen) und $p = 0.376$ (cagA)] ist damit auch ein nicht signifikanter Unterschied der Infektionshäufigkeit zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 demonstriert.

B) Patienten mit schwerer Ausprägung der Alopecia areata sind somit statistisch nicht signifikant häufiger weder mit *H. pylori* noch mit cagA exprimierenden – *H. pylori*- Stämmen infiziert als Patienten mit leichter Ausprägung dieser Krankheit.

Damit kann diese Untersuchung das Ergebnis der Studie von Rigopoulos et al (187) bestätigen, dass zwischen es zwischen Patienten mit Alopecia areata und einer gesunden Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Seroprävalenz von *H. pylori* gibt. Im Gegensatz zu der Studie von Tosti et al (186), wo Patienten mit Alopecia areata seltener mit cagA – positiven *H. pylori* infiziert waren, fand sich in dieser Untersuchung auch in Bezug auf die Seroprävalenz von cagA kein Unterschied zwischen der Alopecia areata – Gruppe und der Kontrollgruppe.

Bei der Auswertung wurden die grenzwertigen Befunde den negativen Ergebnissen zugeordnet. Vergleicht man die einzelnen Werte miteinander, zeigt sich tendenziell jedoch, dass die gesamte Gruppe der Alopecia areata Patienten sowohl im *H. pylori* Screen - ELISA

(39% vs. 33%) als auch im CagA - ELISA (28% vs. 19%) ein durchgängig häufiger positives Testergebnis aufweist als die Kontrollgruppe. Beides ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0.263$ und 0.376).

Betrachtet man die Gruppe 1 (Aa lokalisiert) im Vergleich zu Gruppe 2 (Aa generalisiert), findet sich eine höhere Prävalenz von Antikörpern gegen H pylori im Screen - ELISA (36% vs. 45%, $p=0.143$). Im CagA - ELISA zeigt sich dagegen ein umgekehrtes Bild, hier finden sich in der Gruppe 1 der Patienten mit lokalisierter Aa, also der milderen Variante der Erkrankung, häufiger Antikörper gegen CagA (22% vs. 11%, $p=0.318$). Statistisch ist beides nicht signifikant. Auffällig ist jedoch, dass der p-Wert für den Unterschied Gruppe 1+2 und Gruppe 3 beim Screen ELISA ($p=0.143$) deutlich niedriger ausfällt als bei der Testung auf CagA ($p=0.318$).

4.2 *Epidemiologie*

Der Unterschied im H. pylori Screen - ELISA bei der gesamte Gruppe der Alopecia areata - Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe wird noch deutlicher, wenn man berücksichtigt, dass die Gruppe der Alopecia areata - Patienten durchschnittlich um 4.75 Jahre jünger ist als die Kontrollgruppe. Der Altersunterschied wird als nicht signifikant gesehen ($p = 0.240$). Hier wäre jedoch unter Umständen bei dieser Gruppe der Alopecia areata - Patienten ein leichter, altersentsprechender Anstieg von ca. 10% pro Lebensjahrzehnt an neu erworbener H pylori-Infektion zu erwarten. Somit wäre vorstellbar wäre, dass bei exakt altersidentischen Gruppen die Infektionshäufigkeit in der Alopecia areata - Gruppe noch höher etwas sein könnte. Berücksichtigt man dagegen das Kohortenphänomen, dann stellt die jüngere Patientengruppe möglicherweise eine andere Kohorte mit einer deutlich niedrigeren Infektionshäufigkeit dar.

4.2.1 *Ethnische Herkunft des Patientenkollektivs*

Bei der Datenerhebung wurde unter anderem die geographische und ethnische Herkunft der Patienten aufgrund der hohen H. pylori Prävalenz in bestimmten Regionen berücksichtigt. Da diese jedoch nicht durch Befragung des Patienten, sondern durch Auswertung der Patientenakte erfolgte, war eine sichere Zuordnung der Nationalität und des Herkunftslandes nicht möglich. Aus diesem Grund blieb diese Variable bei der Auswertung unberücksichtigt. Der Einschluss der Patienten mit Alopecia areata erfolgte ausschließlich durch die gesicherte

Diagnose. Die Kontrollgruppe dagegen setzt sich ebenfalls aus Patienten der Spezialambulanz zusammen, die diese aufgrund von Haarausfall aufsuchten. Bei diesen Patienten besteht eine Form von nicht-entzündlicher Alopezie, in der Regel diffuses Effluvium und/oder androgenetische Alopezie. Es wäre denkbar, dass Patienten bestimmter ethnischer Herkunft auf Grund von Haarausfall häufiger ärztliche Hilfe suchen als vergleichbare Patienten deutscher Herkunft, da sie das kosmetische Problem stärker belastet. Untersuchungen zeigen, dass Patienten von mediterraner Herkunft sich wegen vergleichbarer Erkrankungen häufiger in ärztliche Behandlung begeben (188). Gerade bei Patienten derartiger Herkunft, z. B. Türkei, besteht jedoch oft eine erhöhte Prävalenz der Infektion mit *H. pylori* (vgl. Epidemiologie 1.1.2.). Insofern ist es möglich, dass hier ein Bias der Patientenselektion der Kontrollgruppe erfolgt ist. Es ist vorstellbar, dass die Kontrollgruppe häufiger mit *H. pylori* infiziert ist als die vergleichbare Gesamtbevölkerung (z.B. Blutspender) und damit nicht die Normalbevölkerung repräsentiert.

In Entwicklungsländern, in denen hoher Anteil der Erwachsenen mit *H. pylori* infiziert ist, sind die meisten ebenso CagA seropositiv (189, 190). Eine Studie aus Finnland konnte außerdem über 21 Jahre eine abnehmende Häufigkeit der Infektion *H. pylori* zeigen. Vor allem bei jüngeren Patienten im Alter bis 44 Jahren zeigt sich jedoch im Vergleich zu Patienten > 44 Jahren eine deutliche Abnahme der Infektion mit cagA-positiven *H. pylori* Stämmen (191). Das bedeutet, dass die Infektionshäufigkeit mit cagA-positiven *H. pylori* Stämmen nicht nur regional, sondern auch je nach Alter bzw. Kohorte stark variieren kann. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit, die Gruppe der Patienten mit Alopecia areata in Bezug auf cagA - Seroprävalenz mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, die sowohl etwas älter ist als auch möglicherweise durch die Selektion der Patienten (Herkunft) beeinflusst wurde.

4.3 *Widersprüchliche Assoziation mit anderen Hauterkrankungen und Datenlage*

Um eine ätiologische Beziehung zwischen Krankheit und Exposition zu untersuchen, eignen sich entweder Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien. Da Kohortenstudien sehr aufwändig sind, ist deren Durchführung bei häufigen Erkrankungen und gesichertem Verdacht sinnvoll. Erste

Daten zu Assoziationen dagegen liefern Fall-Kontrollstudien. Die Datenlage zur Assoziation der *H. pylori* – Infektion mit verschiedenen Hauterkrankungen ist insgesamt sehr widersprüchlich und aufgrund der Vielzahl der Studien verwirrend. Viele Studien basieren lediglich auf Fallbeschreibungen oder einer kleinen Anzahl von untersuchten Patienten, oft wurden keine oder nicht adäquate Kontrollgruppen untersucht. Es ist jedoch auch ein Publikationsbias zu berücksichtigen. Dieser entsteht, wenn Untersucher die Ergebnisse ihrer Studien nicht zur Veröffentlichung einreichen, weil die Befunde keine „positive“ Assoziation untermauern. Zusätzlich werden von Fachzeitschriften nur solche Studien zur Veröffentlichung ausgewählt, die für die Leser von größtem Interesse sind. Studien, die keine Zusammenhänge liefern, werden möglicherweise nicht in diese Kategorie gehören (192). Es ist also denkbar, dass viele „negative“ Studien zur Assoziation der *H. pylori* – Infektion mit verschiedenen Hauterkrankungen nicht veröffentlicht wurden. Die Datenlage, berücksichtigt man alle Studien unabhängig von deren Qualität, könnte also somit ein falsch positives Bild vortäuschen.

Nach Kriterien der Evidenz-basierten Medizin in Form einer Metaanalyse ist derzeit kein Zusammenhang zwischen *H. pylori* und extragastrointestinalen Manifestationen erkennbar (193). Es fehlen bisher so genannte „high-quality“ Studien, die den Kriterien einer guten Fall-Kontroll-Studie entsprechen. Dies betrifft insbesondere auf die Assoziation von Alopecia areata mit *H. pylori* zu. Hier wurden zwar gematchte Kontrollgruppen untersucht, aber die Fallzahlen sind klein (186, 187) und die Herkunft der Kontrollgruppe wurde bei einer Studie (187) nicht angegeben.

4.4 *Funktionell diverse Eigenschaften des Virulenzfaktors CagA*

Offenbar besitzen nicht alle CagA Proteine das gleiche Schädigungspotential, vielmehr werden in unterschiedlichen Populationen unterschiedliche Korrelationen mit *H. pylori* – assoziierten Erkrankungen beobachtet (50). Der CagA Subtyp kann nach Regionen wie Asien und Europa unterschieden werden (194). Polymorphismen bezüglich der Funktion der Phosphorylierung und die genetische Diversität können die unterschiedliche Virulenz erklären (195). So wurden bei der Analyse der 3' Region des Gens *cagA* von 155 Isolaten vier verschiedene Formen der Struktur von *cagA* identifiziert, diese waren assoziiert mit unterschiedlichen Graden von gastraler Atrophie, Magenkarzinom und CagA Antikörper

Level. Variable Anzahl von Wiederholungssequenzen in 3' bedingen die variable Größe (120–140kDa) des CagA-Proteins (189). Zudem ist das Protein CagA zwar Marker für PAI, aber Präsenz der Gengruppe *cagA* zeigt nicht immer das Vorhandensein einer intakten Pathogenitätsinsel an (48). Es ist bekannt, dass *cagA*+ *H. pylori* Stämme Interleukin 8 (IL-8) induzieren (196). Es konnten jedoch auch „atypische“ *H. pylori* Stämme beobachtet werden, welche *cagA*+ waren, aber kein IL-8 induzieren; oder *cagA* - negative Stämme, welche trotzdem IL-8 induzieren (197). Insgesamt ist das schädigende Potential von CagA also sehr variabel und meist regional unterschiedlich. Da in der untersuchten Gruppe Patienten anderer ethnischen Gruppen möglicherweise sogar verstärkt enthalten sind (vgl. 5.2. Epidemiologie), könnte dies auch einen Einfluss auf die Verteilung der *cagA* - Subtypen haben. Die festgestellten CagA - Proteine müssen somit nicht notwendigerweise vergleichbare Virulenz besitzen.

Von der protektiven Eigenschaft von *cagA*-positiven *H. pylori* Stämmen wurde bereits im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie der Refluxkrankheit berichtet. Betrachtet man die Gruppe 1 (Aa lokalisiert) im Vergleich zu Gruppe 2 (Aa generalisiert), findet sich eine höhere Prävalenz von Antikörpern gegen *H. pylori* im Screen - ELISA (36% vs. 45%, $p=0.143$), im CagA - ELISA zeigt sich dagegen ein umgekehrtes Bild. Hier finden sich in der Gruppe 1 der Patienten mit lokalisierter Aa, also der milderer Variante der Erkrankung, häufiger Antikörper gegen CagA (22% vs. 11 %, $p=0.318$). Bei der Refluxkrankheit zeigte sich, dass die Eradikation von *H. pylori* das Neuauftreten der Erkrankung begünstigen kann; dies betrifft ca. ein Viertel der Patienten mit Ulcus duodeni (198). Dies gilt insbesondere für die Infektion mit *cagA*-positiven *H. pylori* (199). Die Infektion mit *H. pylori*, insbesondere mit *cagA* positiven Stämmen, scheint somit ein protektiver Faktor für die Entwicklung einer Refluxösophagitis und deren Komplikation zu sein (200). Für die Alopecia areata wäre ein ähnlicher Mechanismus denkbar, die Infektion mit *cagA*-positiven Stämmen könnte möglicherweise vor der Ausbildung einer schweren, also generalisierten Form einer Alopecia areata schützen.

4.5 Serologie

Üblicherweise werden verschiedene Antigenpräparationen für die serologische Detektion von Antikörpern gegen *H. pylori* benutzt, diese variieren von ganzen Zellextrakten bis zu hochgereinigten einzelnen Antigenen. Über eine optimale Antigenpräparation besteht derzeit kein Konsens (64). Die Antikörper richten sich gegen eine Vielzahl von Antigenen, diese beinhalten das CagA – Antigen, Urease, dessen Untereinheiten UreA und UreB, Hitzeschockproteine HspA und HspB, Flagellin - Untereinheiten, Katalase, Lipopolysaccharide und etliche, bisher nicht identifizierte Antigene (201-207). Somit sind von Zellextrakten oder partiell gereinigte Antigenmixturen bessere Ergebnisse als von Präparationen mit hochgereinigten, einzelnen Antigenen zu erwarten. Da die Bildung von Antikörpern beim individuellen Patienten sehr heterogen erfolgt, würde der Gebrauch von einzelnen, gereinigten Antigenen zu falsch negativen Ergebnissen bei infizierten Personen, die nur eine schwache oder fehlende Antikörper-Antwort gegen ein spezielles Antigen haben, führen. Aufgrund der genetischen Heterogenität von *H. pylori* (8) existieren viele verschiedene Varianten von immunogenen Epitopen. Insbesondere das CagA Protein besitzt eine starke, oft regional abhängige Variabilität (194, 208, 209). Es konnte in Studien gezeigt werden, dass gepoolte Extrakte von multiplen und genetisch diversen *H. pylori* Stämmen als Antigenpräparation zur Detektion von unspezifischen Antikörpern vorteilhafter sind als Extrakte aus einem einzelnen *H. pylori* Stamm (210) oder aus einzelnen rekombinanten Antigenen (201). Obwohl nicht alle Hersteller von diagnostischen Tests darüber Angaben machen, wie auch bei dem hier verwendeten ELISA, werden bei den kommerziell erhältlichen ELISAs meist komplexe Antigenpräparationen benutzt (64). Bei der Messung von spezifischen Antikörpern gegen einzelne Virulenzfaktoren wie CagA konnte gezeigt werden, dass die Erkennung von Antikörpern stark variieren kann. Dies ist abhängig davon, welcher cagA+ Stamm zur Herstellung des ELISAs verwandt wurde (211).

Die mit ELISA messbare Immunantwort ist abhängig von mehreren Faktoren. Zum einen kann die Selektion der Patienten das Ergebnis und damit die Evaluierung beeinflussen (64). Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis in Abhängigkeit von der geographischen Herkunft variieren kann (212, 213). Dies lässt sich vermutlich mit Unterschieden von Antigen-Eigenschaften von lokalen *H. pylori* Stämmen und denen im Test verwendeten

Stämmen erklären (64). Zudem ist die Höhe des IgG - Titers mit dem Alter des Patienten korreliert (214). Bei pädiatrischen Patienten, vor allem bei jüngeren Kindern mit noch nicht voll entwickelter Immunantwort, besteht eine geringere Sensitivität (215). Eine andere Studie beschreibt eine unterschiedliche Sensitivität bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen (216). Bei Kindern mit *Ulcus duodeni* und bei Kindern über 12 Jahren war die Testgenauigkeit gut und vergleichbar mit derer Erwachsener. Bei Kindern unter 12 Jahren ohne *Ulcus duodeni* war die Sensitivität jedoch für die Anwendung als Screening – Test zu gering. In unserer Untersuchung war in der Gruppe der *Alopecia areata* ein Patient im Alter von 10 Jahren enthalten, das Testergebnis war in beiden ELISAs negativ. Von 6 Patienten mit *Alopecia areata* im Alter von 12-15 Jahren zeigten immerhin drei im Alter von 13 und 15 Jahren ein positives bzw. grenzwertiges Ergebnis im Screen - ELISA. Bei allen anderen war Testergebnis in beiden Fällen negativ. In der Kontrollgruppe befand sich ein zehnjähriger Patient türkischer Herkunft, der sowohl im Screen- als auch im CagA - ELISA ein deutlich positives Ergebnis zeigte. Offensichtlich scheint bei dem hier verwendeten ELISAs das Alter der Patienten keine große Rolle zu spielen, da auch bei jüngeren Patienten ab 10 Jahren positive Befunde vorliegen.

Bei der Auswertung der ELISAs wurden die „grenzwertigen“ Befunde den negativen Ergebnissen zugeordnet. Der Hersteller der beiden verwandten ELISA-Kits gibt eine Sensitivität von 80% (cagA) und 94% (screen) und eine Spezifität von 94,2 % (CagA) und 96,2% (screen) an. Bei anderen handelsüblichen Tests liegen die Sensitivität der am besten dokumentierten Tests bei 90-98% und die Spezifität bei 88-99% (94). Der in dieser Untersuchung verwandte *H. pylori* screen - ELISA ist also durchaus mit den anderen, kommerziell erhältlichen ELISA zu vergleichen. Der CagA - ELISA weist eine geringere Sensitivität auf und benutzt im Gegensatz zum Screen - ELISA hochgereinigte, spezifische Antigene. Verschiedene Faktoren können die Schwankungen bei der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen ELISA erklären. Zur Evaluierung der Serologie werden unterschiedliche Methoden und Kriterien verwendet, in der Regel wird mit Biopsie-basierten Testmethoden verglichen. Zum einen aber weisen invasive Testmethoden wie Ureaseschnelltest, Kultur, Histologie und PCR alle eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität auf. Während einige Autoren als Nachweis einer *H. pylori* Infektion ein positives Testergebnis in nur einer invasiven Testmethode anführen, fordern andere als Kriterium

mindestens zwei positive Testergebnisse (64). Zum anderen kann bei Patienten mit atrophischer Gastritis die Genauigkeit der bioptischen Methoden beeinträchtigt sein (217), wahrscheinlich aufgrund des fleckförmigen Verteilungsmusters und der reduzierten Bakterienanzahl. Ebenso kann die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und H²-Rezeptorantagonisten die Genauigkeit der bioptischen Methoden und des Atemtests beeinflussen (218, 219). Hier kann mit serologischer Diagnostik oft eine Infektion trotz negativer Biopsie festgestellt werden.

Zur serologischen Diagnostik werden in der Regel entweder der ELISA oder der Immunoblot verwendet. Der Nachteil des ELISA im Vergleich zum Immunoblot liegt in der geringeren Sensitivität. Der Immunoblot wird meist visuell mittels eines Vergleichs-Blot-Streifens ausgewertet, der ELISA arbeitet jedoch mit einem definitiven „cut-off“. Schwach positive Seren werden im ELISA schon negativ gewertet, im Immunoblot ist die Antikörperreaktion jedoch noch positiv (95). Die Anzahl von grenzwertigen Befunden im ELISA (8/133 = 6% im CagA ELISA, 21/133 = 15% im Screen ELISA) fällt vor allem im Screen ELISA bei der Gruppe der Alopecia areata Patienten auf (19/93 = 20%). Die Sensitivität des Screen ELISA ist dabei allerdings höher als die des CagA - ELISAs. Man könnte aufgrund der beschriebenen Einschränkungen des ELISAs und der individuellen heterogenen Immunantwort eines Einzelnen also annehmen, dass in der Gruppe der Patienten mit Alopecia areata aufgrund der hohen Anzahl der grenzwertigen Ergebnisse im Screen ELISA bei einigen Patienten trotz des Vorliegens einer H. pylori - Infektion nur schwache oder gar negative Immunantworten gemessen werden können. Das Testergebnis wäre somit falsch negativ, das Verhältnis wird dadurch zugunsten der nicht mit H. pylori - Infizierten verschoben.

Auf der anderen Seite stellt die Serologie im Gegensatz zur Gastroskopie/Atemtest (niedrige Compliance bei Patienten ohne gastroenterologische Symptome!) bei Studien mit großer Fallzahl die einfachste und preiswerteste Methode des Screenings dar. Vergleichbare Methoden wie die Histologie, Ureaseschnelltest, Mikrobiologie und Atemtest zeigen ähnliche Sensitivität (79-100%) und Spezifität (88-100%) (95). Bereits beschriebene Faktoren können das Ergebnis der Serologie jedoch beeinträchtigen, ebenso werden diejenigen in der Serologie nicht erfasst, die bereits eradiziert wurden und einen Titerabfall zeigten. Ebenso ist es möglich, dass Patienten aus anderem Grunde antibiotisch behandelt wurden. In unserer

Untersuchung waren diese Patienten aus dem Screening der Krankenakten nicht identifizierbar. Eine umfassende Datenerhebung per Fragebogen bezüglich dieser Anamnese bei allen erfassten Patienten oder deren Hausärzte hätte dabei hilfreich sein können.

Es könnte zudem gezeigt werden, dass *cagA* positive Stämme weniger resistent gegen antibiotische Eradikationstherapie sind als *cagA* negative Stämme (220, 221), und somit bei fehlgeschlagener Eradikationstherapie häufiger *cagA* - negative Stämme verantwortlich sind. Es ist möglich, dass auch in unserer Studienpopulation bereits eradizierte oder durch andere Antibiotikagaben „versehentlich“ eradizierte Patienten häufiger mit *cagA* - negativen Stämmen infiziert sind.

Auffällig ist auch, dass der Wert im Kruskal-Wallis Test für den Unterschied Gruppe 1+2 und Gruppe 3 bei Hp screen wesentlich niedriger ausfällt als bei der Testung für *cagA*. Dies ist jedoch nicht statistisch signifikant und könnte auch mit der geringeren Sensitivität des CagA ELISAs zu erklären sein. Möglicherweise weist dies aber auch auf einen Antikörper hin, der im Hp screen ELISA enthalten, aber nicht CagA ist. In einer Studie aus Japan wurde per IgE Analyse ein 44 K H. pylori- Antigen vermehrt bei Patienten mit Hauterkrankungen und kompletter Remission nach Eradikation von H. pylori entdeckt (164). Die Autoren diskutieren eine Verbindung zwischen einer allergischen Reaktion auf dieses spezielle Antigen und einigen Hauterkrankungen auf der Grundlage von wirtsspezifischen Faktoren und nicht bakteriellen Faktoren. Weiteres über dieses 44K Antigen ist derzeit nicht bekannt. Bisher berichtet eine Studie über einen Zusammenhang zwischen Antikörper-Antwort auf ein 45K Antigen und dem Magenkarzinom in China (222). Dort fanden sich bei 71% der Patienten mit Magenkarzinom eine Antikörper Antwort auf das 45K Antigen im Vergleich zu 14.2% und 31.6% gesunden australischen und chinesischen Personen. Um die mögliche Rolle des Antigens in Bezug auf Hauterkrankungen und andere Erkrankungen zu beurteilen, ist die Identifizierung des 44-45K-Antigens nötig. Ebenso wäre bei unserer Arbeit das Vorhandensein dieses 44K - oder eines anderen, noch unbekanntem Antikörpers denkbar, der ursächlich für die generalisierte Ausbreitung der Alopecia areata sein oder diese begünstigen könnte.

4.6 Genetische Faktoren

Für die klinische Manifestation sowohl von Alopecia areata als auch von *H. pylori* assoziierten Krankheiten wird eine entsprechende genetische Disposition verantwortlich gemacht.

Alopecia areata wird derzeit als Erkrankung mit polygenem Erbgang verstanden. Dabei spielen HLA – Antigene eine Rolle, etliche Assoziationen zwischen HLA II – Mustern und der Erkrankung oder einer schweren Ausprägung der Alopecia areata konnten gefunden werden (223). Für die Zytokine Interleukin 1 (IL 1) und Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α) konnte in vitro ein starker inhibitorischer Effekt auf das Haarwachstum gezeigt werden (138); Polymorphismen im Gen für den IL 1 – Rezeptor- Antagonisten (224) und dem TNF- α (225) scheinen mit schwerer Ausprägung der Alopecia areata assoziiert zu sein. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Alopecia areata bei Chromosom 21 betreffenden Erkrankungen (z.B. Down-Syndrom), konnte auch hier ein Polymorphismus entdeckt werden (223), der signifikant mit dem Auftreten der Alopecia areata, insbesondere bei disseminiertem Auftreten und jungem Alter, assoziiert ist. Eine starke Assoziation mit dem autosomal rezessiven Polyendokrinen Autoimmunsyndrom Typ I (226), welches ebenfalls Chromosom 21 zugeordnet wird, lässt vermuten, dass die Funktion des mutierten Autoimmun-Regulator Gens eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alopecia areata spielt (223). Auffällig ist dabei, dass meist nur Faktoren, die zwar mit einer bestimmten Ausprägungsform, jedoch nicht ursächlich mit dem Auftreten der Alopecia areata assoziiert sind, beschrieben werden. Die auslösende Ursache, sofern ein spezifisches Agens bei entsprechender genetischer Disposition dafür verantwortlich ist, liegt weiter im Unklaren.

H. pylori Stämme, welche die pathogenen Proteine CagA und VacA produzieren, scheinen bei unterschiedlichen Populationen unterschiedliche Krankheiten zu induzieren (50). Zum einen scheint dafür die funktionelle Diversität der Virulenzfaktoren von *H. pylori* verantwortlich zu sein (siehe 5.4). Zum anderen zeigt sich, dass auch die genetische Disposition des Wirtes eine wichtige Rolle beim „disease outcome“ spielt (50). So konnte bei koreanischen Patienten mit gastrischen Erkrankungen ein TNF- α Promoter Polymorphismus gefunden werden, der signifikant mit der Infektion mit cagA - positivem *H. pylori* assoziiert war (227).

Da beiden Erkrankungen offenbar eine entsprechende genetische Disposition für die Manifestation erfordern, ist unter Umständen eine gegenseitige Beeinflussungen von Faktoren vorstellbar. Eine besonders hohe Prävalenz der *H. pylori* Infektion bei Patienten mit Alopecia areata - spezifischer Disposition (Down- Syndrom, Polyendokrinen Autoimmunsyndrom Typ I) ist bisher nicht bekannt. Berücksichtigt man die Tendenz, dass Patienten mit Alopecia areata sowohl im Screen als auch im CagA - ELISA, wenn auch nicht signifikant, durchgehend eine höhere Seroprävalenz aufweisen, so ist vorstellbar, dass die Infektion mit *H. pylori* bei entsprechender Disposition zur Manifestation der Alopecia areata beitragen könnte. Ob das Vorhandensein einer Alopecia areata möglicherweise auch die Entwicklung von Ulcus oder Gastritis bei vorliegender *H. pylori*-Infektion fördert, wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht. Beim Vergleich der beiden Alopecia areata - Gruppen untereinander legt die, wenn auch nicht signifikante, höhere Seroprävalenz im Screen - ELISA bei der Gruppe mit generalisierter Alopecia areata den Schluss nahe, dass die Infektion mit einem cagA - negativen *H. pylori* Stamm bei entsprechender genetischer Disposition die Alopecia areata in der Ausprägung verschlechtert. Möglicherweise spielt zusätzlich die besondere Resistenz von cagA - negativen Stämmen eine Rolle (220, 221). Aufgrund der bereits beschriebenen vielfältigen Einflussfaktoren und der zwar in der Tendenz klaren, aber nicht signifikanten Ergebnisse lassen sich auch hier nur Vermutungen anstellen.

4.7 *Erklärungsmodelle*

In Bezug auf die Infektion mit *H. pylori* und der Alopecia areata sind von den bereits angeführten Erklärungsmodelle zwei mögliche vorstellbar (s. 1.1.2.1). Da bereits gegen andere Epitope wie gastrisches Epithel (71, 183) und Blutzellen (184, 185) kreuzreagierende *H. pylori* - Antikörper gefunden wurde, liegt auch in Verbindung mit der Alopecia areata ein ähnlicher Schluss nahe. Auch bei Patienten mit Alopecia areata wurden Antikörper gegen Strukturen des pigmentierten Haarfollikels (134) und gegen multiple Strukturen von anagenen Haarfollikeln (135) im Serum gefunden. Ob es sich bei diesen Antikörper um Antikörper gegen *H. pylori* handelt, die mit Epitopen der Haarfollikel kreuzreagieren, ist jedoch völlig unklar. Die vorliegende Studie untersucht als Fall-Kontrollstudie lediglich eine Assoziation der Infektion mit *H. pylori* als „Expositionsfaktor“ im Zusammenhang mit der Krankheit Alopecia areata. Aufgrund des nicht signifikanten Unterschiedes in der Infektionshäufigkeit

mit *H. pylori* zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe kann hier nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden, eine Kreuzreaktivität zwischen Haarfollikeln und *H. pylori* oder dessen CagA Protein ist unwahrscheinlich.

Nach bisherigem Stand wird Alopecia areata als organ-spezifische Autoimmunkrankheit angesehen (107). Bei den beschriebenen Antikörpern gegen Strukturen des Haarfollikels könnte es sich eher um Autoantikörper handeln. Diese These wird insbesondere dadurch unterstützt, dass die systemische Behandlung mit Cyclosporin (124) und Steroiden (228) erfolgreich ist. Ebenso sprechen Tierversuche dafür, dass der Haarausfall bei der Alopecia areata durch T-Lymphozyten vermittelt wird (136). Es wäre als zweites Erklärungsmodell möglich, dass *H. pylori* bei entsprechend prädispositionierten Personen die Manifestation eines latenten Autoimmunpathomechanismus bewirkt. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Assoziation zwischen positivem homologen Serum-Hauttests und *H. pylori* Seropositivität bei japanischen Patienten mit chronischer Urtikaria (181). Eine deutsche Studie konnte dieses Ergebnis bestätigen, hier wurde die *H. pylori* Infektion sowohl serologisch als auch histopathologisch gesichert. Interessanterweise konnte hier bei einigen Patienten ein negativer autologer Serum-Hauttests nach Eradikation der *H. pylori*- Infektion beobachtet werden (182).

4.8 *Ausblick*

Da die Ergebnisse der Fallgruppe sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden, zeigt vorliegende Untersuchung streng betrachtet keinen Zusammenhang zwischen der Infektion mit *H. pylori* und der Erkrankung Alopecia areata. Ebenso verhält es sich mit dem Vergleich der beiden Krankheitsgruppen untereinander, die Infektion mit einem cagA - positiven oder cagA - negativen *H. pylori* Stamm beeinflusst nicht den Schweregrad der Alopecia areata. Die Tendenzen der Ergebnisse weisen jedoch auf einige Zusammenhänge zwischen der Alopecia areata und der Infektion mit *H. pylori* hin. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen unserer Untersuchung sind daher weiterführende kontrollierte Studien nötig, um den Zusammenhang endgültig zu klären. Da die Alopecia areata eine seltene Erkrankung, *H. pylori* dagegen eine häufige Infektion ist, sind dazu größere Fallzahlen nötig. Dabei sind eine angemessene Methode der Patientenselektion und standardisierte und gründliche Datenerhebung inklusive Demographie, Nationalität und

Herkunft zu berücksichtigen. Wünschenswert wäre zusätzlich eine endoskopische Diagnostik zur Beurteilung der inflammatorischen Beteiligung des Magens und zur Sicherung der *H. pylori* Diagnose. Als weiterführender Schritt, bei Anhalt für ätiologischen Zusammenhang, wären randomisierte, plazebo-kontrollierte Langzeitstudien zur Beurteilung des Effektes der Eradikation von *H. pylori* und dessen Auswirkung auf den Verlauf der Alopecia areata angezeigt. Ebenso wäre die Charakterisierung der *H. pylori* Stämme und die Suche nach weiteren Antikörpern gegen spezifische *H. pylori* Antigene in Bezug auf Alopecia areata und anderen Hauterkrankungen sinnvoll.

Unter Umständen könnten sich aufgrund zukünftiger Untersuchungen daher doch Hinweise ergeben, dass die Infektion mit *H. pylori* bei entsprechender Disposition als Trigger für die Entwicklung einer Alopecia areata dienen kann. Eine Infektion mit *cagA*-positiven *H. pylori* Stämmen könnte eher vor einer schweren Ausprägung der Alopecia areata schützen. Aufgrund dieser Untersuchung muss jedoch davon ausgegangen werden, dass zwischen der Manifestation von Alopecia areata und der Infektion mit *H. pylori* kein Zusammenhang besteht.