

## 1. Einleitung

### 1.1. Bedeutung von *Helicobacter pylori*

Zu den wichtigen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts gehören die weitverbreitete B-Gastritis, die mit 80 bis 90 % die häufigste Gastritisform ist, die akuten und chronischen Geschwüre des Magens und Duodenums und das Magenkarzinom. Während die B-Gastritis oft symptomlos verläuft, können die anderen Entitäten tödliche Folgen haben (Blutungen, Perforationen). Die 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms beträgt im auf die Magenschleimhaut beschränkten Stadium 95 %, liegt im fortgeschrittenen Zustand jedoch nur noch zwischen 40 % und weniger als 5 % (5, 59, 111). Das Verständnis der Entstehung dieser Erkrankungen ist seit der Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter (H.) pylori* wesentlich vertieft worden.

Die Therapie der Ulkuskrankheit bestand vom Anfang des 20. Jahrhunderts bis in die 80er Jahre in der chirurgischen Resektion der Ulzera, gefolgt von strengen Diäten und Medikationen, deren oberstes Ziel die Unterdrückung der Säureproduktion des Magens war (117).

Bevor in den 70er Jahren die ersten H<sub>2</sub>-Blocker dieses Therapieziel sehr viel effizienter erreichen konnten, wurden alkalische Stoffe, wie zum Beispiel Milch, eingesetzt. Die H<sub>2</sub>-Blocker wurden in den 80er Jahren von den noch wirksameren Protonenpumpenblockern abgelöst (71).

Den medikamentösen oder diätetischen Therapien lag trotz des Wechsels der Substanzen immer das Prinzip der Säuresuppression zugrunde, das sich aus der schon 1910 von Schwarz aufgestellten Hypothese „Ohne Säure kein Ulkus“ herleitete (117).

Die Ulzera heilten unter dieser Therapie schnell, und die Schmerzen verschwanden. Allerdings konnten die Medikamente die häufigen Rezidive nicht verhindern. Mehr als 80 % der Patienten mit Duodenalgeschwüren erlitten im ersten Jahr nach einer solchen Behandlung ein Rezidiv (84). Die Ulkuskrankheit konnte also gelindert werden – heilen konnte man sie nicht. Sie avancierte zum typischen Beispiel einer psychosomatischen Erkrankung (1). Im Volksmund wurde sie als „Managerkrankheit“ bekannt.

Seit 1983 wandelte sich mit der Entdeckung von *H. pylori* durch die Australier Warren und Marshall das Verständnis der Ursachen dieser Krankheit und der B-Gastritis grundlegend.

Sie hatten einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieses neuen, schraubenförmigen Bakteriums in der Magenschleimhaut ihrer Patienten und dem Vorliegen einer chronischen Gastritis beobachten können (134). Außerdem gelang ihnen die erste erfolgreiche Anzucht dieses bis dahin unbekanntes Erregers (78). Somit war den beiden ersten Henle-Koch-Postulaten, die den optischen sowie den kulturellen Nachweis eines Mikroorganismus verlangen, Genüge getan. Die Erfüllung dieser Grundsätze der allgemeinen Infektionslehre ist notwendig, um eine bakterielle Infektion als Ursache einer Erkrankung nachweisen zu können. Ein drittes Postulat verlangt, daß das aus dem kranken Gewebe isolierte Bakterium bei einem gesunden Menschen die gleiche Erkrankung hervorrufen muß (44).

Auch dieser Schritt wurde im Rahmen zweier Selbstversuche durch Marshall und Morris nachvollzogen (80, 95).

Die immense Bedeutung dieser Erkenntnis, daß nämlich die Ulkuskrankheit ihre schicksalhafte Natur verlieren konnte, weil eine antibiotische Therapie Heilung versprach, wurde erst verzögert wahrgenommen. Dieser Umstand spiegelt sich in der Zahl der weltweiten Veröffentlichungen zum Thema *H. pylori* wider (Abb. 1).

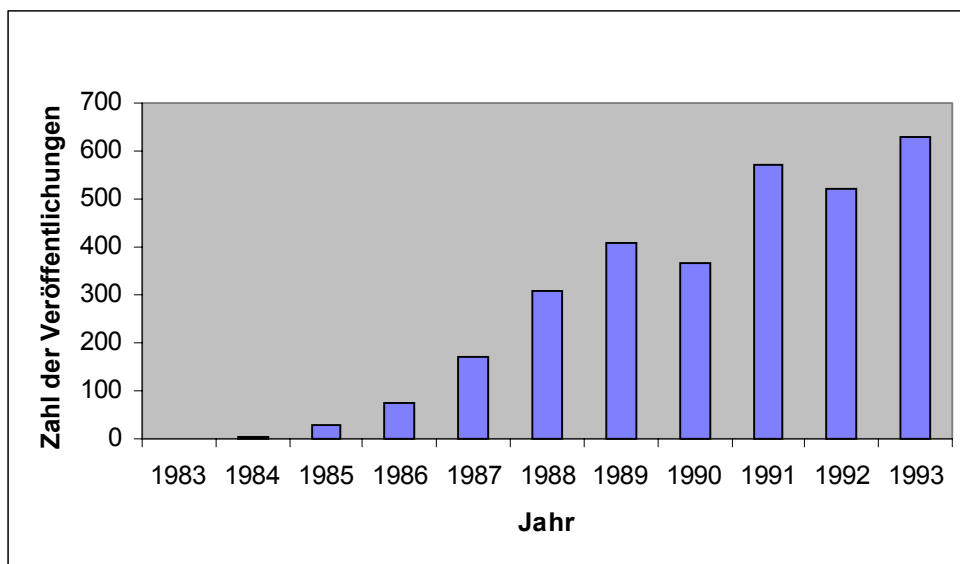


Abb. 1: Zahl der Veröffentlichungen zwischen 1983 und 1993 zum Thema *H. pylori* (115)

In den ersten Jahren der einsetzenden *H.-pylori*-Forschung zeigten viele Studien, daß bei Patienten mit einer B-Gastritis fast immer eine *H.-pylori*-Infektion nachzuweisen war (67, 88,

112, 124). Über 90 % der Patienten mit Duodenalgeschwüren waren mit dem Erreger infiziert (82, 110). Bei Patienten mit Magengeschwüren wurde eine Prävalenz der Infektion von über 80 % festgestellt, wenn man Patienten ausschloß, die nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einnahmen, welche bekanntermaßen ulzerogen wirken (99). Eine geographische Korrelationsstudie der Eurogaststudien­gruppe zeigte ein sechsfach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen innerhalb einer Population mit 100 %iger H.-pylori-Durchseu­chung im Vergleich zu einer Population ohne H.-pylori-Infektion (31). Kohortenstudien zeigten, daß die H.-pylori-Gastritis zeitlich vor der Karzinomentwicklung liegt (106). 1994 wurde die Infektion mit H. pylori von der WHO als ein Karzinogen eingestuft (56).

Das stärkste Argument für einen kausalen Zusammenhang von H.-pylori-Infektion und Ulkuskrankheit lag jedoch in der drastischen Senkung der Rezidivrate der Ulzera unter 10 % durch eine antibiotische Therapie (9, 17, 82, 85).

Bis sich diese Erkenntnisse durchsetzten, war es beispielsweise nicht üblich, bei Magenspiegelungen für den Patienten oder die durchführenden Ärzte auf entsprechenden Infektionsschutz zu achten. Diese Sorglosigkeit fußte auf der schon um die Jahrhundertwende verbreiteten Überzeugung, daß im sauren Milieu des Magens keine Bakterien überleben könnten.

Das erscheint aus heutiger Sicht so erstaunlich, da Berichte über das Vorkommen von schraubenförmigen Bakterien im Magen in mehr oder weniger großen Abständen bereits während der letzten einhundert Jahre veröffentlicht worden sind. Einer der ersten Berichte stammt von Bizzozero und erschien sogar schon 1893 im von Waldeyer mitherausgegebenen „Archiv für Mikroskopische Anatomie“ (12). Es folgten bestätigende (26, 34, 53, 61, 64, 74), aber auch widersprechende Untersuchungen (105).

In den 50er Jahren verebbte schließlich nach einer umfangreichen, 1000 Untersuchte umfassenden Studie von Palmer das Interesse. Er hatte in keiner der 1180 entnommenen Magenschleimhautproben ein schraubenförmiges Bakterium entdecken können (105). Das mag zum einen daran gelegen haben, daß er die meisten Proben aus dem Magenfundus entnahm, der von H. pylori selten besiedelt wird, zum anderen daran, daß er diese Proben vor ihrer mikroskopischen Durchmusterung mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung behandelte, einer Färbung, die für diese Fragestellung nicht optimal ist (7).

Dieser Umstand verweist auf ein Problem, welches auch 17 Jahre nach Beginn der H.-pylori-Ära noch keineswegs gelöst ist: das Problem der Diagnostik.

Es gibt zwar vielfältige Möglichkeiten, die Infektion festzustellen (siehe 1.5.), aber keine Methode erkennt alle Infizierten als H.-pylori-positiv (Sensitivität) und alle Nichtinfizierten als H.-pylori-negativ (Spezifität). Daß für die Bekämpfung dieser Infektion bislang nur die Antibiotikatherapie zur Verfügung steht, weil für andere Möglichkeiten, wie die Verhinderung einer Übertragung oder eine Impfung, noch zu wenig Erkenntnisse vorliegen, betont die Bedeutung einer vor der Therapie stehenden hochsensitiven und -spezifischen Diagnostik.

Da die Infektion eine enorme Verbreitung aufweist, wenn auch regional mit starken Unterschieden und in Deutschland mit rückläufiger Tendenz (102), sollten die diagnostischen Möglichkeiten nicht nur großen Klinikzentren, sondern vor allem dem niedergelassenen Gastroenterologen zur Verfügung stehen.

## **1.2. Bakteriologie und Virulenzfaktoren von H. pylori**

### 1.2.1. Morphologie und biochemische Eigenschaften

H. pylori ist ein gramnegatives Bakterium, das etwa 3 µm lang und 0,5 µm breit ist. Es kann gebogen, spiralförmig oder in kokkoider Form auftreten. An einem Pol trägt es ein Bündel von drei bis sechs Geißeln (58, 68, 133).

Zur Anzucht benötigt der Erreger eine mikroaerobe Atmosphäre (5-6 % O<sub>2</sub>, 8-10 % CO<sub>2</sub>, 80-85 % N<sub>2</sub>) und eine Luftfeuchte von mindestens 95 % bei 37° C (40). Für die Isolation aus Biopsien werden frische Kochblutagarplatten verwendet, auf denen nach drei bis fünf Tagen glänzende, transparente Kolonien mit einem Durchmesser von bis zu 1,5 mm erscheinen.

H. pylori ist oxidase-, katalase- und ureasepositiv. Die Ureaseproduktion übertrifft die anderer Ureaseproduzenten bei weitem (131).

Neben der Spezies H. pylori umfaßt die Gattung Helicobacter noch andere wirtsspezifische Spezies wie H. mustelae oder H. felis. Beim Menschen wird gelegentlich die Spezies H. heilmannii angetroffen, deren Krankheitswert allerdings umstritten ist (86, 126).

### 1.2.2. Virulenzfaktoren

Die Schwierigkeiten bei der Erforschung der Virulenzfaktoren von H. pylori bestehen wegen der hohen Wirtsspezifität der einzelnen Helicobacter-Spezies in der Entwicklung von verläßli-

chen Tiermodellen. In Tab. 1 sind einige der bisher untersuchten Virulenzfaktoren und ihre Bedeutung für den Erreger zusammengefasst.

Tab. 1: Postulierte Virulenzfaktoren von *H. pylori* und ihre wahrscheinlichen Funktionen (modifiziert nach 128)

<b>vermuteter Virulenzfaktor</b>	<b>wahrscheinliche Funktionen</b>
<i>Kolonisationsfaktoren</i>	
Flagellen	Beweglichkeit (auch im viskösen Mukus), essentiell für Kolonisation
Urease	Harnstoffmetabolisierung, dadurch Schutz vor Magensäure, essentiell für Kolonisation
Adhäsine	Anheftung an Mukosazellen (u.a. Affinität zum Lewis-B-Blutgruppenantigen)
<i>Etablierungsfaktoren</i>	
Flagellen	Durchbohren des Mukus
Urease	Harnstoffmetabolisierung erschließt Stickstoffquelle, „abgehäutete“ Ureasemoleküle binden Immunglobuline
Lipopolysaccharid (LPS)	geringe Toxizität und immunmodulatorische Aktivität des Lipids A begünstigt Langzeitpersistenz besondere Zucker der O-Kette: Mimikry von Lewis-Antigenen begünstigt Persistenz
Superoxiddismutase	Entgiftung toxischer Granulozytenstoffwechselprodukte
Katalase	Entgiftung toxischer Granulozytenstoffwechselprodukte
Hitzeschockproteine (HSP)	Chaperonfunktion (Unterstützung der Proteinfaltung) Mithilfe bei Nickel-Einbau in Urease autoimmunogene Schleimhautschäden durch Kreuzreaktion von induzierten Antikörpern mit HSPs menschlicher Zellen
<i>Schädigende Faktoren</i>	
vakuolisierendes Zytotoxin (VacA)	Zytoplasmavakuolisierung der Epithelzellen, Entzündungsinduktion, häufiger mit ulzerogenen Stämmen assoziiert
Zytotoxin-assoziiertes Antigen (CagA)	Funktion unbekannt (statistisch korreliert mit VacA und mit einer Gruppe von 20 bis 30 Genen, die als Pathogenitätsinsel bezeichnet wird)
extrazelluläre Enzyme Proteasen, Lipasen, „Mucinasen“	Funktion und/oder Bedeutung noch nicht gesichert, Phospholipasen schädigen Phospholipidschicht der Zellwände, dadurch Freisetzung toxischer Produkte wie Lysolezithin
Urease	bei Harnstoffspaltung entstehendes Ammoniumhydroxid wirkt zelltoxisch, induziert IL-8-Freisetzung aus Epithelzellen, setzt damit Entzündungsreiz
Lipopolysaccharid (LPS)	fördert Pepsinogen-I-Freisetzung und erhöht damit Ulkusrisiko

### 1.3. Pathophysiologie der H.-pylori-Infektion und Pathogenese der assoziierten Erkrankungen

#### 1.3.1. Pathogenese der H.-pylori-assozierten Gastritis (B-Gastritis)

Der Begriff „Gastritis“ ist eine histologische Diagnose. Bei der seltenen akuten Gastritis, die durch Infiltrate neutrophiler Granulozyten ohne Lymphozyten und Plasmazellen geprägt ist, kann die Klinik aus Oberbauchbeschwerden, Inappetenz und Erbrechen bestehen, also dyspeptischen Beschwerden. In 10 % der Fälle sind die Symptome einer gastrointestinalen Blutung zu finden. Die häufige chronische Gastritis, die durch Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet ist, weist keine typische Klinik auf (5) und ist meist symptomlos.

Wie läuft die Infektion ab?

##### a) *Kolonisation*

Mit Hilfe der Urease hüllt sich der Erreger in eine Ammoniakwolke, die das saure Umgebungsmilieu im Magenlumen neutralisiert und dem Erreger zu überleben ermöglicht, bis er den Mukus und die darunterliegenden Epithelzellen mit höherem pH-Wert erreicht. Seine spiralige Form und ein Bündel von Flagellen an einem Pol helfen ihm, den zähen Schleim zu durchdringen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, daß Epithelzellen an den Kontaktstellen mit dem Erreger podestartige Zellfortsätze ausbilden. Dieses Phänomen wird durch den Kontakt zwischen verschiedenen Adhäsinen von *H. pylori* und deren homologen Rezeptoren auf Seiten der Epithelzellen in Gang gesetzt. Urease, Flagellen und Adhäsine sind essentiell für die Kolonisation, die ausschließlich auf gastraler Schleimhaut beobachtet wird (28, 29, 37, 58).

##### b) *Invasion*

Der Hauptteil der Erreger findet sich im zellnahen Bereich der Mukusschicht, an der Oberfläche der Epithelzellen und im lumennahen Bereich zwischen diesen. Es wurden zwar extrazelluläre Enzyme wie Phospholipasen (A1, A2, C) oder Proteasen nachgewiesen (128), doch trotz dieser gewebsschädigenden Enzyme dringt der Erreger nicht tief in das Gewebe ein. In tieferen Schichten der Mukosa wurde dagegen Urease immunhistochemisch nachgewiesen (75). Es wird angenommen, daß sie passiv absorbiert wird (94).

### c) *Etablierung*

In und unter dem Mukus ist *H. pylori* geschützt, da der pH-Wert dort dem Neutralpunkt immer näher kommt (134). Seine Motilität ermöglicht ihm, trotz der permanenten Mukusneubildung und -sekretion darin ein Erregerreservoir auszubilden. Auch tritt infolge der akuten Gastritis meist eine Wochen bis Monate anhaltende Achlorhydrie auf, die die Kolonisation und Etablierung des azidophoben Erregers erleichtern dürfte. Zur Etablierung tragen sicher auch Strategien zur Unterwanderung immunologischer Abwehrreaktionen bei. Zum Beispiel fangen abgestoßene Urease-moleküle spezifische Antikörper ab und machen sie so unbrauchbar (94). Die Erforschung der Immunmodulation durch *H. pylori*, die dem Erreger die lebenslange Persistenz ermöglicht, steht noch am Anfang.

### c) *Schädigung*

Das Ausmaß der Schädigung des infizierten Individuums hat ein großes Spektrum (Gastritis unterschiedlicher Aktivität, mit unterschiedlichem Grad der Entzündung, der Atrophie, der intestinalen Metaplasie, mit oder ohne Erosionen, Symptomen) . Es wird durch die folgenden Ursachen modifiziert (101):

- unterschiedliche Virulenz der Stämme (z.B. VacA- und CagA-positive Stämme),
- unterschiedlich starke Immunantwort des Wirtes,
- exogene Faktoren (erhöhter Salzgehalt der Nahrung, Vitamin-C-Mangel).

Die Schädigung erfolgt *I)* direkt durch bakterielle Toxine sowie *II)* indirekt durch die Folgen der induzierten Entzündung und schließlich *III)* durch die Folgen der veränderten gastralen Physiologie:

#### *I) Schädigung durch bakterielle Toxine*

Hier treten insbesondere VacA, Urease und Phospholipasen in Erscheinung, deren Wirkungen im Kapitel 1.2.2. dargestellt sind.

#### *II) Schädigung infolge der induzierten Entzündung (Wirtsantwort)*

Hierbei ist eine *akute, unspezifische* Immunantwort, deren Hauptträger das Magene-pithel selbst ist, von einer *spezifischen* Antwort bei *chronischer* Gastritis zu unterscheiden.

Die *akute Antwort* ist histologisch durch eine starke Infiltration von Neutrophilen gekennzeichnet, die die Mukosa durchwandern und dabei zerstören (111). Sie werden durch bakterielle Faktoren (Urease, plättchenaktivierender Faktor, Lipopolysaccharid, H.-pylori-neutrophilenaktivierendes Protein = H.p.-NAP, Porine) und Interleukin-8 (IL-8) angelockt und aktiviert.

Die Magenepithelzelle selbst wird nach Adhärenz von H. pylori zur Hauptsekretionsquelle des IL-8. Der IL-8-Spiegel der Magenmukosa ist bei CagA-positiven Stämmen signifikant höher als bei CagA-negativen. Allerdings ist erwiesen, daß nicht CagA selbst die IL-8-Sekretion induziert (20). Eine Eradikation läßt den IL-8-Spiegel wieder auf Normalwerte sinken (97). Nach ihrer Aktivierung sezernieren die Makrophagen IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-12 und die Granulozyten IL-8, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  (101), wodurch weitere ihrer Art herangelockt werden und ein sich selbst unterhaltender Entzündungsprozeß induziert wird.

*Die Schädigung der Mukosa in der Anfangsphase* ist also eine Folge der zytokinvermittelten Makrophagen- und Granulozytenaktivierung, deren überschießende Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen nicht nur den Tod des Erregers, sondern auch den Untergang von Wirtsgewebe verursacht. Gelingt es dem Wirt nicht, den Erreger im Rahmen der akuten Entzündung zu eliminieren, kommt es zur Chronifizierung (20).

Die spezifische *entzündliche Reaktion der chronischen Gastritis* vermag den Erreger nicht zu eliminieren. Sie ist durch die Infiltration der Mukosa mit Plasmazellen und T-Lymphozyten geprägt. Kommen wie in der akuten Phase Neutrophile dazu, spricht man von einer „aktiven“ chronischen Gastritis. Die Dichte der infiltrierenden Zellen ist von der Dichte der Besiedlung mit dem Erreger abhängig (127). Obgleich H. pylori nicht invasiv ist und dem Magen Peyersche Plaques oder M-Zellen fehlen, ist die Ausbildung einer spezifischen und systemischen Immunantwort möglich. Dafür sind wahrscheinlich folgende Mechanismen mitverantwortlich:

- passive Absorption sezernierter Proteine oder „abgehäuteter“ Oberflächenmoleküle (z.B. Urease),
- epitheliale Endozytose bakterieller Antigene,
- Passage von Antigenen durch im Rahmen der akuten Infektion zerstörten tight junctions.



Aufgenommene Antigene werden von antigenpräsentierenden Zellen in Assoziation mit Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex-Klasse-II-Molekülen (MHC-Moleküle) präsentiert und von bestimmten T-Helfer-Zellen erkannt (62). Diese sezernieren daraufhin Interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ), welches die Aktivität natürlicher Killerzellen und von Makrophagen und in bestimmten Zellen die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen steigert. Die zusätzliche Sekretion von IL-2 durch diese T-Helfer-Zellen fördert Wachstum und Reifung zytolytischer T-Zellen, die ihrerseits Zellen nekrotisieren, welche H.-pylori-Antigen in Verbindung mit MHC-Klasse-I-Molekülen präsentieren.

Im Rahmen der chronischen Gastritis bilden sich im normalerweise lymphfollikelfreien Magen mukosale Lymphfollikel aus. Diese sind wahrscheinlich Quelle der Plasmazellen, deren zytokinvermittelte Antikörperbildung in Zusammenarbeit mit dem Komplementsystem ebenfalls stark zellzerstörend wirkt. Es werden spezifische mukosale Antikörper der Klasse IgA und systemische Antikörper der Klasse IgG gebildet.

Ein anderer Mechanismus der chronischen Schädigung könnte im molekularen Mimikry zwischen H. pylori und Wirt liegen: Das Lipopolysaccharid (LPS) des Erregers weist Lewis-x- und Lewis-y-Blutgruppenantigene auf, die mit bestimmten Antigenen der Magenschleimhaut übereinstimmen. Gegen LPS entwickelte Antikörper können auf diese Weise autoimmunologisch gewebsschädigend wirksam werden (4).

### *III) Schädigung durch veränderte gastrale Physiologie*

Die Fundus-Korpus-Region des Magens enthält die säuresezernierenden Belegzellen, deren Protonenpumpe durch Acetylcholin, Histamin und Gastrin stimuliert wird. Es besteht ein komplizierter Regelkreis, der eine Balance der aggressiven (HCl) und protektiven Faktoren (zum Beispiel Mukus, Bikarbonat) gewährleistet. Im Lumen beträgt der pH-Wert 2, unter der Mukusschicht an der Epithelzelloberfläche 7 (30).

Die Infektion mit H. pylori stört dieses Gleichgewicht. Initial beobachtet man eine Wochen bis Monate dauernde Achlorhydrie ohne Atrophie der Belegzellen, die die Etablierung der Infektion begünstigt. Ursächlich kommen direkt inhibierende bakterielle Faktoren oder die Sekretion protonenpumpenhemmender Zytokine (IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ ) durch die Magenschleimhaut in Frage. Durch einen bislang ungeklärten Mechanismus kommt es später zur überschießenden Sekretion schleimhautschädigender Säure, welche die chronische Gastritis

begleitet und vor allem beim Duodenalulkus zu finden ist (siehe 1.3.2.). Das Magenulkus dagegen ist häufiger mit einer Hypazidität assoziiert (43). Welchen Stellenwert dieser eigentlich schleimhautprotektiv wirkende Umstand in der Ulkusgenese hat, ist unklar.

### 1.3.2. Pathogenese der Ulkuskrankheit

Bei etwa 10 % der Infizierten entwickeln sich aus der chronischen Gastritis Folgekrankheiten wie Ulkuskrankheit, Atrophie der Magenschleimhaut oder maligne Erkrankungen (132).

#### a) *Ulcus duodeni*

95 % der *Ulcer duodeni* (*U. duodeni*) sind die Folge einer *H. pylori*-Infektion (76). Stärkster Beweis hierfür ist die Ulkushheilung und drastische Senkung der Rezidivrate unter Antibiotikatherapie (9, 81, 92).

Die Vorstellungen zur Genese des *U. duodeni* sind in Abb. 2 schematisch zusammengefaßt.

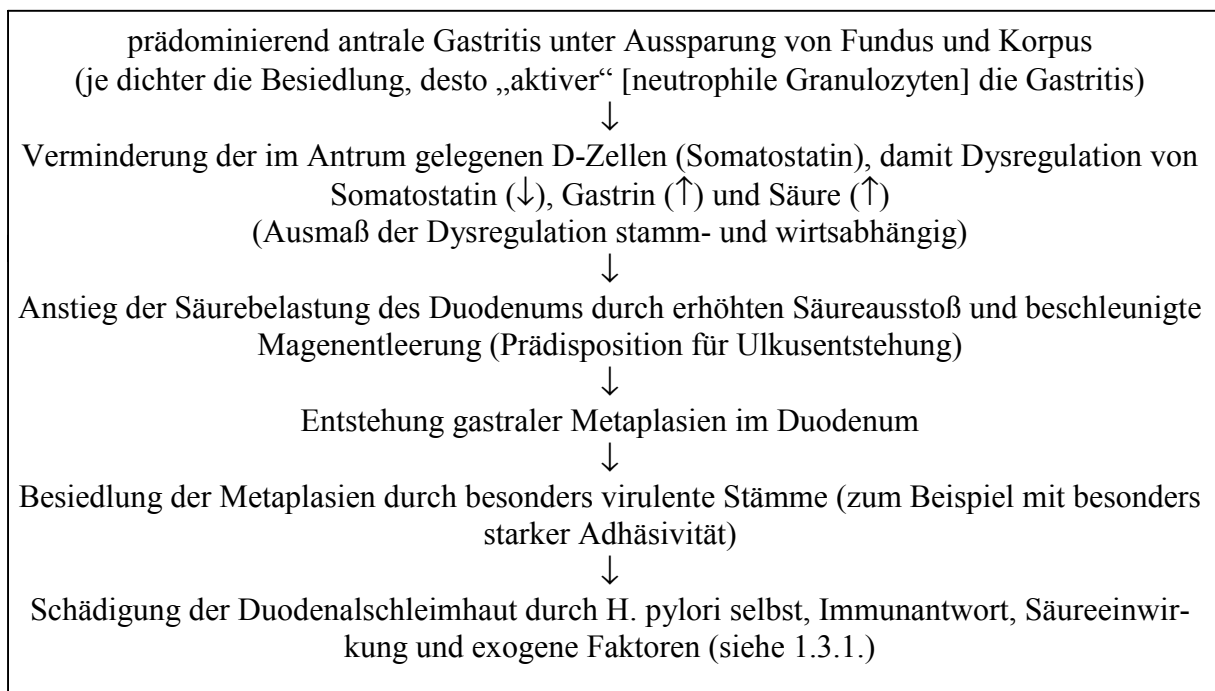


Abb. 2: Pathogenese des *Ulcus duodeni* (nach 76)

b) *Ulcus ventriculi*

Schließt man aus der Gruppe der Patienten mit *Ulcera ventriculi* (*U. ventriculi*) diejenigen mit NSAR-Medikation aus, findet sich auch hier in 70 bis 80 % der Fälle *H. pylori* als Ursache (76, 99).

In der Genese des *U. ventriculi* spielt die Magensäure als aggressiver Faktor keine vergleichbar wichtige Rolle wie beim *U. duodeni*. Seine Entstehung und die häufige Lokalisation im Angulusbereich führt man auf folgende Ursachen zurück:

- chronische Entzündung, prädominierend im Korpusbereich,
- damit einhergehende Schleimhautschädigung vor Ort durch *H. pylori* selbst und die daraus resultierende Immunantwort (siehe Kapitel 1.3.1.),
- Suppression der Synthese der Protonenpumpen,
- damit einhergehender pH-Anstieg (Etablierung der Infektion),  
(Ob der pH-Anstieg auf Dauer möglicherweise auch schädigende Wirkungen neben der begünstigten Etablierung auslöst, ist nicht beschrieben.),
- besondere Gefäßversorgung des Angulusbereiches,
- stärkere Belastung des Angulusbereiches während Magenkontraktionen.

Welche Faktoren dazu führen, daß die für die Ulkulentstehung offenbar ausschlaggebende Topographie der Besiedlung so unterschiedlich ausfällt (*Antrum* versus *Corpus*), ist noch ungeklärt. Es bestehen Vermutungen, daß stammspezifische Eigenschaften, die Reaktionsweise des Wirtes (genetische Disposition) und exogene Faktoren (zum Beispiel Ernährung) entscheidenden Anteil daran haben. Es wird angenommen, daß das sehr viel höhere Alter der Patienten mit gastralen Ulzera im Vergleich zu Patienten mit *U. duodeni* vielleicht auf die lange Zeit zurückzuführen ist, die die Infektion benötigt, um vom *Antrum* in das *Korpus* zu gelangen (35).

### 1.3.3. Pathogenese maligner Erkrankungen des Magens

1994 wurde *H. pylori* von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als kausaler Faktor in der Entstehung von Magenkarzinomen beschrieben und in die Gruppe der definitiven Karzinogene eingestuft (56).

*a) Magenlymphom*

Der gesunde Magen enthält kein lymphatisches Gewebe. Wie in Kapitel 1.3.1. beschrieben, ist die Bildung von Lymphfollikeln eine Folge der chronischen H.-pylori-Infektion. In 95 % der MALT-Lymphome (MALT=mucosa associated lymphoid tissue) des Magens ist eine H.-pylori-Infektion nachweisbar (125). Die Tatsache, daß es gelang, manifeste niedrigmaligne MALT-Lymphome des Magens durch Eradikation von H. pylori zur Rückbildung zu bringen, legte den kausalen Zusammenhang von Infektion und Erkrankung nahe: Stolte beobachtete bei sechs von zehn Patienten eine komplette Regression des Lymphoms, Wotherspoon bei fünf von sechs Patienten (125, 140). In Abhängigkeit vom Stadium (Einteilung nach durch Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation) und dem Malignitätsgrad beinhaltet die Therapie operative, strahlen- und chemotherapeutische Maßnahmen. Die alleinige H.-pylori-Eradikation ist nur im niedrigmalignen Stadium E I<sub>1</sub> (auf Mukosa und Submukosa beschränkt) *lege artis* (10).

Oft ist die Differenzierung zwischen reaktiven H.-pylori-bedingten Infiltraten und einem frühen MALT-Lymphom schwierig. Hier empfiehlt sich ebenfalls eine Eradikation, welche zur Rückbildung reaktiver Infiltrate führt (10).

*b) Magenkarzinom*

Der Beweis der kausalen Rolle des Bakteriums in der Karzinogenese kann nicht über die Folgen einer Eradikation geführt werden, weil eine Eradikation in jedem Fall zu spät kommt. Von Correa stammt ein vierstufiges Modell, welches den kausalen Zusammenhang von H.-pylori-Infektion und Magenkarzinom mit epidemiologischen Erkenntnissen erhellt (18):

1. H. pylori wird in Mägen von Magenkarzinompatienten in mindestens 50 %, wahrscheinlich aber sogar in etwa 90% der Fälle gefunden (33).
2. Es besteht eine Assoziation zwischen Prävalenz der Infektion und Prävalenz des Magenkarzinoms (31).
3. Das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms ist für Infizierte höher als für Nichtinfizierte (46).
4. Die Infektion geht der Entstehung des Karzinoms zeitlich voraus (106).

Besonders Punkt 3 nährt die Hoffnung, in Zukunft viele Fälle von Magenkarzinomen durch die Bekämpfung der Infektion vermeiden zu können. Mögliche Strategien sind die Verhinderung der Übertragung, die Eradikation und die Vakzination, deren Entwicklung jedoch erst in

den Anfängen steckt. Noch ist wegen vieler offener Fragen die Prophylaxe des Magenkarzinoms *keine* Indikation zur Eradikation.

Beispielsweise ist ungeklärt, welche Vorläuferläsionen des Magenkarzinoms (Atrophie, intestinale Metaplasie, foveoläre Hyperplasie) nach Eradikation rückläufig sind, ob es besonders karzinogen wirkende Stämme oder auch Hochrisikopatienten gibt.

Manche Autoren vertreten die Meinung, daß *H. pylori* in der Karzinogenese nur eine untergeordnete Rolle spielt, insbesondere in den nicht seltenen Fällen von Adenokarzinomen (48).

Die Infektion beeinflusst jedoch viele Faktoren, die in der Karzinogenese von Bedeutung sind. Der erste Schritt ist die Entwicklung der Gastritis und die Erhöhung der Zellproliferation. Aktivierte Makrophagen führen zur Anreicherung mutagen wirkender reaktiver Sauerstoffverbindungen. Auch die Drosselung der Vitamin-C-Sekretion zieht eine Anhäufung mutagen wirkender Antioxidantien (Nitrosamine aus Nitriten und Aminen, Radikale) im Magenepithel nach sich. Eine Eradikation macht diese Veränderungen rückgängig (33). Hypothetisch könnten die mutagenen Prozesse gemeinsam mit exogenen Kanzerogenen über Metaplasie und Dysplasie zum Karzinom führen (118).

Sicher ist, daß die Karzinogenese ein multifaktorielles Geschehen ist, und daß *H. pylori* kausal beteiligt ist. Sein genauer Platz und Stellenwert innerhalb dieses Jahrzehnte währenden Prozesses sind dagegen noch ungeklärt.

#### 1.3.4. *H. pylori* und Dyspepsie

Weniger eindeutig ist die Bedeutung einer *H.-pylori*-Infektion in Verbindung mit dem weiten Spektrum nichtulzeröser, dyspeptischer Beschwerden. Für den Beweis eines monokausalen Zusammenhangs zwischen Infektion und Dyspepsie existieren keine harten Fakten. Andererseits steht die mögliche pathogenetische Bedeutung von Gastritis und Infektion bei Dyspepsiepatienten aufgrund zahlreicher epidemiologischer Studien nicht mehr in Zweifel (123).

Die Durchführung einer Eradikation bleibt bislang der Einschätzung des Arztes überlassen. In seine Überlegungen sollten die Dauer der Beschwerden, die Familienanamnese, das Versagen anderer Medikamente, v.a. Prokinetika, die Aktivität der Gastritis und eventuell andere Störungen wie irritables Kolon oder Refluxsymptomatik einbezogen werden.

Hierbei sollte auch in Betracht gezogen werden, daß die häufig und über viele Jahre verschriebenen Protonenpumpenhemmer zur Verlagerung der Gastritis in Richtung Korpus füh-

ren (130), und die Korpusgastritis häufiger mit gastralen Ulzera vergesellschaftet ist, die ihrerseits eine geringe kanzerogene Potenz besitzen.

#### **1.4. Epidemiologie der H.-pylori-Infektion**

Die Hälfte der Weltbevölkerung ist infiziert. In Entwicklungsländern sind die Durchseuchungsraten viel höher als in den Industrienationen (102). Unabhängig von der Geographie läßt sich überall ein Anstieg der Durchseuchung mit steigendem Lebensalter beobachten, wobei das Erreichen der Maximaldurchseuchung in Entwicklungsländern schon in der Jugend, in den Industrieländern dagegen erst in der Lebensmitte beobachtet wird. Ursache für die scheinbar lebenslang anhaltende Zunahme der Infektionshäufigkeit in westlichen Ländern ist ein Kohortenphänomen: Dies bedeutet, daß die Ansteckung unter den Kindern seit dem 2. Weltkrieg kontinuierlich rückläufig war, und zwar um etwa 10 % pro Jahrzehnt (Kohorte) (121). Ursache dieses Rückgangs, der sein Spiegelbild im Rückgang der Ulkuskrankheit findet, ist die stetige Verbesserung sozioökonomischer Verhältnisse in der westlichen Welt. Geringes Familieneinkommen, beengte Wohnverhältnisse und niedriger hygienischer Standard sind wichtige Risikofaktoren (102). Zwillingsstudien zeigten auch eine genetische Disposition (77).

Hauptreservoir des Erregers ist der menschliche Magen. Man vermutet einen oro-oralen oder einen fäkal-oralen Übertragungsweg (98). Unterstützt wurden diese Hypothesen durch den Nachweis von H.-pylori in Speichel und Stuhl (25, 98, 119, 135). Infizierte innerhalb einer Familie beherbergen oft den gleichen Stamm (39), ein Umstand, der angesichts der enormen genetischen Variabilität nur durch die Übertragung von Person zu Person erklärbar ist. Normalerweise hat jeder Infizierte seinen „eigenen“ Stamm. Die Resultate der Studien sind oft widersprüchlich: Manche Autoren konnten den Erreger in Speichel oder Stuhl von Infizierten sehr häufig nachweisen, andere dagegen nie (102). Die häufig eingesetzte PCR birgt die Gefahr, nur tote Erreger nachzuweisen, die für eine Übertragung irrelevant sind.

Obwohl H. pylori ein sehr anspruchsvoller Erreger ist, dessen Anzucht aus diesem Grunde nicht immer gelingt, kann er einige Tage außerhalb seiner Nische, der Magenschleimhaut, zum Beispiel in Wasser oder Milch überleben (60, 136, 137). Insgesamt ist die Frage nach der Übertragung noch nicht abschließend beantwortet.

Weitere bislang ungeklärte Fragen betreffen die Höhe der Infektionsdosis und die Bedeutung der kokkoiden Form des Erregers.

### 1.5. Diagnostik der H.-pylori-Infektion

Es stehen invasive und nichtinvasive Methoden zur Verfügung, die Tab. 2 zusammenfaßt:

Tab. 2: Invasive und nichtinvasive Nachweisverfahren für die H.-pylori-Infektion (modifiziert nach 100)

Invasive Verfahren	Nichtinvasive Verfahren
Urease-Schnelltest Histologie (Silber-, Giemsa-, Methylenblau-, HE-Färbung) Kultur DNA/PCR-Proben	<sup>13</sup> C-Atemtest Serologie PCR aus Speichel Magensaft Speicheltests Fadentest

Tab. 3: Anzahl und Entnahmeort der Biopsien für die optimale Diagnostik H.-pylori-assoziiertes gastroduodenaler Erkrankungen (modifiziert nach 66)

Anzahl	diagnostische Methode	Entnahmeort
obligat		
1	Ureaseschnelltest	Antrum, große Kurvatur
1	Histologie	Antrumvorderwand 2 cm vor Pyloroduodenalgrenze
1	Histologie	Antrumphinterwand 2 cm vor Pyloroduodenalgrenze
1	Histologie	Korpusvorderwand
1	Histologie	Korpushinterwand
fakultativ		
1	Anzucht	Antrum
1	Anzucht	Korpus
1	Phasenkontrastmikroskopie	Antrum
1 oder 2	PCR	Antrum

insgesamt: normalerweise Entnahme von fünf bis zehn Biopsien

Die invasiven Verfahren beruhen alle auf der Entnahme von Biopsien im Rahmen einer Magenspiegelung. Eines der Hauptprobleme der invasiven Diagnostik besteht in der diskontinuierlichen Besiedlung der Schleimhaut durch den Erreger (134). Die für die einzelnen Methoden notwendige Anzahl der Biopsien und ihre Entnahmeorte sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Da die Entnahme einer Biopsie den geübten Gastroenterologen etwa ein bis zwei Minuten kostet (66), wird deutlich, daß allein die Probenentnahme während der Spiegelung fünf bis 15 Minuten in Anspruch nimmt.

#### 1.5.1. Transport der Biopsien

Ein Transport entfällt im Falle des Ureaseschnelltests, der im Endoskopieraum stattfindet. Für die histologische Untersuchung sowie die PCR ist das Überleben der eventuell vorhandenen Erreger ohne Bedeutung. Daher können die hierfür bestimmten Biopsien in Formalinlösung zum Pathologielabor transportiert werden. Dagegen steht und fällt die mikrobiologische Anzucht mit dem erfolgreichen Transport lebender Erreger in das Labor. Diesbezügliche Empfehlungen sind oft widersprüchlich: 1993 faßte Xia zusammen, daß ein zuverlässiges Transportmedium noch immer nicht entwickelt sei (142).

Die Anforderungen an ein Transportmedium für *H. pylori* beschränken sich auf das Erhalten der Lebensfähigkeit von *H. pylori* in der Biopsie und die Unterdrückung von Kontaminationsflora aus dem Nasopharynx. Die Konstanterhaltung der Erregerkonzentration wie bei einer Urinuntersuchung ist bislang unerheblich, da sie keine therapeutische Konsequenz hätte.

##### a) Isolate oder Biopsien?

Die verschiedenen Studien, die sich entweder ausdrücklich mit Transportmedien beschäftigten (45, 54, 96, 103, 109) oder aber bei anderen Untersuchungen ihre verwendeten Transportmedien nur erwähnten (3, 6, 23), unterscheiden sich insbesondere darin, daß einige Isolate, andere Biopsien verwendeten. Bei Roosendaal wurde deutlich, daß für den Transport von Isolaten die Wahl des Transportmediums entscheidend sein kann und eine Kühlung nicht erforderlich ist, wohingegen das Überleben des Erregers in Biopsien unabhängig vom gewählten Transportmedium ist, solange das Austrocknen verhindert und eine Temperatur von 4° C gewährleistet ist (113).

##### b) Dauer des Transports

In bezug auf die Untersuchung von Biopsien schloß sich Morton den Schlußfolgerungen Roosendaals an, beschränkte die Egalität der Medien allerdings auf einen Transportzeitraum von maximal drei Stunden (96).



Viele Autoren befürworteten in erster Linie einen möglichst schnellen Transport zum Labor sowie die sofortige Verarbeitung (23, 41, 86, 90), da die Sensitivität der Kultur nicht nur von der Anzahl der Biopsien und der Erfahrung des Laboranten, sondern auch von Transportbedingungen und verwendeten Kulturmedien abhängig ist (85, 41). Es ist leicht vorstellbar, daß dem niedergelassenen Gastroenterologen in dieser Hinsicht Grenzen gesetzt sind.

Mégraud vertritt die Meinung, daß der Transport in NaCl bei 4° C bis maximal vier Stunden befriedigende Anzuchtraten im Labor gewährleistet. Bei längeren Transportzeiten sollte man aber ein kommerzielles, standardisiertes Medium wie Portagerm pylori® einsetzen, das in vielen Fällen das Überleben des Erregers trotz einer Verlängerung der Transportzeit bis zu 24 Stunden sichert (90).

Die Firma bioMérieux, die das komplexe Medium Portagerm pylori® vertreibt, empfiehlt das Ausimpfen auf ein Kulturmedium innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Probenentnahme. Der Transport kann in dem halbfesten, gepufferten Medium auf Peptonbasis mit Antibiotikazusatz bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

#### c) Transport bei Umgebungstemperatur oder gekühlt?

Eine weitere häufig erhobene Forderung ist die Kühlung während des Transports auf 4° C (47). Dies soll zu einer Verlängerung der Überlebenszeiten führen und ein Überwuchern der Begleitflora verhindern. Veenendaal dagegen beobachtete keine Reduktion der Anzuchtausbeute auch noch nach 24 Stunden ungekühlten Transports (129), Xia sogar noch nach 4 Tagen (141).

#### d) Einfache oder komplexe Transportmedien?

Andere Autoren vertreten im Gegenteil zu Roosendaal die Meinung, daß das verwendete Medium einen wichtigen Einfluß beim Biopsietransport habe: Goodwin empfahl schon 1985 statt der häufig eingesetzten isotonen Kochsalzlösung wegen der dabei möglichen Lösung des Mukus und des Verlusts der darunter befindlichen Erreger den Einsatz von hypotoner 20%iger Glukoselösung (41). Auch Glupczynski empfahl, bei Verzögerungen über sechs Stunden statt NaCl ein komplexes Transportmedium wie das Stuart Transportmedium (STM) zu verwenden. Er erreichte mit STM bei 15° C nach sechs Stunden Aufenthalt von *H. pylori* im Medium noch gute Anzuchtraten und bei 4° C sogar noch nach 24 Stunden (38).

Genauso empfahl Kjøller das komplexe STM und Kühlung bei Verzögerungen über zwei Stunden, obgleich er erstaunliche Ergebnisse mit NaCl als Transportmedium erzielte: nach 24 Stunden bei 4° C waren die Erreger noch in 40 % der Ansätze anzüchtbar (63). Damit konform gingen die Resultate von Soltesz, bei dem *H. pylori* in NaCl sogar 24 Stunden lebensfähig blieb, wobei es sich in dieser Studie allerdings um Isolate handelte (122), und ebenfalls die Ergebnisse von Han, der ein Überleben in Biopsien in NaCl bei 4° C zwischen ein und zwei Tagen belegte (45). Trotzdem zog Han dem häufig empfohlenen STM glyzerolhaltige Medien vor, da sich diese in seiner Studie außer für den Transport auch für die Langzeitlagerung als effizienter erwiesen. Venendaal verglich das Verhalten von NaCl und Cairy-Blair-Medium, befand beide für gleich gut in bezug auf das Überleben von *H. pylori* in Biopsien von 42 Patienten nach zwei bzw. 24 Stunden bei Raumtemperatur, wobei in NaCl nach einem Tag noch fast 100 % der Erreger anzüchtbar waren (129).

Besonders eindrucksvoll sind zwei Studien von West, der das Überleben des Erregers in Wasser und Kochsalzlösung bei 7° C bis zu 16 Tagen beobachtete (136). Beim Vergleich von Pufferlösungen mit verschiedenen pH-Werten stellte sich heraus, daß *H. pylori* unter mikroaeroben Bedingungen eine weite pH-Spanne zwischen 4,5 und 9,0 tolerieren kann (137).

Konträr zu den beiden letzten Autoren fielen die Ergebnisse von Hartmann und v. Graevenitz aus, die nach einem Tag Aufenthalt des Erregers in 0,9 %iger NaCl-Lösung nicht einen lebensfähigen Erreger mehr anzüchten konnten (47).

Offenbar kann *H. pylori* auch in Milch bei Raumtemperatur mindestens fünf Tage und bei 4° C mindestens sechs Tage überleben, wie eine Studie von Karim zeigte (60).

Zu den komplexen Transportmedien, die wegen ihres häufigen Einsatzes im Labor Erwähnung finden, gehören Stuart Transportmedium (38, 113, 122), Portagerm pylori® (50, 69), Cairy-Blair-Medium (108, 129), Thioglykolatbouillon (17, 85, 93). Daneben werden benutzt: Brucellabouillon (17), HEPES-gepuffertes Zellkulturmedium mit 10 % fetalem Kälberserum und antibiotischem Skirrow's Supplement (54), ein nicht näher beschriebener sog. „semi-solid motility agar“ (93, 103), Brain Heart Infusion Broth ohne (96, 103) oder mit Fildes Extrakt (3), defibriniertes Schafblut (7), Cystein Albimi mit Zusätzen (42). Noch komplexer ist ein von Westblom untersuchtes biphasisches Transportmedium aus Brucella Broth mit 10 % Pferdeserum, 1 % IsoVitaleX und einer festen Brain-Heart-Infusions-Agarphase mit 10 % Rinderblut und 1 % IsoVitaleX, welches etwas bessere Anzuchtraten erbrachte als die bloße Brucella Broth mit Pferdeserum (138).

Da diese allerdings teuer sind, beschränken sich einige Autoren auf den Einsatz von NaCl-Lösung (15, 19, 23). So kosten beispielsweise ein Portagerm-pylori<sup>®</sup>-Röhrchen zur Zeit 2,75 DM (2000), ein Röhrchen mit Stuart Transportmedium 2,00 DM (beides Fa. bioMérieux), dagegen Fertigröhrchen mit 2 ml NaCl etwa 50 Pfennig bis eine Mark (Fa. Jenapharm) oder noch preiswerter 500 ml NaCl zwischen 1,50 DM und 6 DM und zum Beispiel 5 ml Thioglykolatbouillon etwa 1,60 DM (Fa. Oxoid).

#### e) Verzicht auf ein Transportmedium?

Einige Autoren setzten gar kein Transportmedium ein. McNulty beispielsweise verbrachte die Biopsien in ein steriles Gefäß mit wenigen Tropfen Kochsalzlösung am Boden, um eine hohe Luftfeuchte zu garantieren (86) und stellte sicher, daß sie innerhalb von zwei Stunden im Labor weiterverarbeitet wurden. Parsonnet verzichtete sogar auf diesen Tropfen NaCl-Lösung in den sterilen Behältern, begrenzte dafür jedoch die zulässige Transportzeit auf eine Stunde (107).

Fast zehn Jahre später bestand im Gegensatz dazu Meunier darauf, daß die Biopsie während des Transports von allen Seiten vom Medium umschlossen und zusätzlich der Behälter auf Eis gelagert sein soll (91). Auch Assous, der die Anzuchttraten von Biopsien nach Aufenthalt in Behältern ohne Transportmedium und mit BSK-II-Medium (normalerweise für *B. burgdorferi* verwendet) für bis zu vier Stunden verglich, sprach sich für die Verwendung von Transportmedien aus (6).

Einen etwas anderen Ansatz verfolgte Savio, der auf ein Medium zum Transport verzichtete, indem er die entnommenen Biopsien noch im Endoskopieraum auf Anzuchtmedien inokulierte, wobei *H. pylori* auf den Platten bei 4° C mindestens sieben Tage und bei Raumtemperatur mindestens einen Tag überlebte (116). Die gleiche Vorgehensweise verfolgte Hazell 1987 in einer Studie über die diagnostische Verwendbarkeit der bakteriellen Urease. Auch er inokulierte die Biopsien noch im Endoskopieraum direkt auf Selektivnährböden aus lysiertem Pferdeblut (49). Genauso ersetzte 1986 eine Forschergruppe in Peru bei einer Untersuchung mit der Fragestellung, ob die HE- und die Gramfärbung der Versilberungstechnik gleichwertig seien, das Transportmedium durch Blutagarplatten, die bei Raumtemperatur in einem Gefäß mit brennender Kerze gelagert und innerhalb von zwei Stunden ins Labor transportiert wurden (36).

Xia ging sogar noch einen Schritt weiter. Er versandte mit Isolaten inokulierte Platten von Dublin aus nach Gallway (Irland), Bordeaux und Peking, die nach zwei bis sechs Tagen ihr Ziel erreichten, wobei die Platten in speziellen Beuteln (BBL campy pouches; BBL Microbiology Systems, Cockeysville, Md.) transportiert wurden. Er kam zu dem Schluß, daß *H. pylori* unter diesen Bedingungen Transportzeiten bis zu vier Tagen ohne nennenswerte Reduktion der Anzuchtrate überleben könne (141).

Insgesamt ist in der Literatur gegenwärtig die Tendenz zu möglichst kurzen Transportzeiten, verbunden mit der Kühlung bei 4° C, zu erkennen.

### 1.5.2. Histologie

Zur histologischen Beurteilung der formalinfixierten Biopsien aus Magen- oder Duodenalschleimhaut werden verschiedene Färbungen angewendet. Routinemäßig kommen die Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung, die Giemsa- und die Methylenblaufärbung zum Einsatz (100). Die Versilberungsmethode nach Warthin-Starry ist der HE-Färbung überlegen (aber auch teurer), da sie sich wegen der kontrastreichen Darstellung gerade bei unklaren Befunden als hilfreich erweist (7).

Der Vorteil der Histologie liegt insbesondere darin, daß neben der Information über eine vorliegende Infektion zusätzlich eine Beurteilung der Schleimhaut zum Beispiel in Hinsicht auf Grad und Aktivität einer Gastritis oder auch das Vorliegen einer Neoplasie möglich ist. Von Nachteil sind die Tatsache, daß der histologische Befund dem Gastroenterologen meist erst nach einer Woche vorliegt, und der Umstand, daß die Genauigkeit der Methode sehr stark von der Erfahrung des Pathologen abhängt (24).

### 1.5.3. Mikrobiologische Anzucht

Biopsien werden ins mikrobiologische Labor geschickt, um nach frustriertem Eradikationsversuch eine Resistenzbestimmung durchführen zu lassen. Häufig werden Kochblutagar oder Wilkins-Chalgren-Agar mit antibiotischen Zusätzen (zum Beispiel Skirrow's Supplement) verwendet. Von vorrangiger Bedeutung neben der Wahl des Mediums sind dessen Frische und die schnellstmögliche Inokulation. Die inokulierten Platten werden in mikroaerobem Milieu bei 37° C drei bis fünf (auch sieben) Tage bebrütet (38, 100).

Der größte Vorteil der Anzucht liegt in der schon erwähnten Möglichkeit der nachfolgenden Resistenztestung, die wegen zunehmender Resistenzentwicklung v.a. gegenüber Metronidazol (99) immer mehr an Bedeutung gewinnt. Dem steht der hohe zeitliche, finanzielle und personelle Aufwand gegenüber.

#### 1.5.4. Ureaseschnelltest

Dieser Test existiert in verschiedenen kommerziell erhältlichen Ausführungen (zum Beispiel CLO-Test<sup>®</sup> (=Campylobacter-like-organism), HUT<sup>®</sup> (=Helicobacter-Urease-Test)), kann aber preiswerter auch vom eventuell vorhandenen mikrobiologischen Labor zur Verfügung gestellt werden. Er nutzt die immense Ureaseproduktion von *H. pylori*, deren Umfang ihn deutlich von anderen Ureaseproduzenten unterscheidet (131). Nach Verbringung von *H.-pylori*-haltigen Biopsien in das zunächst hellgelbe Testgemisch aus Harnstoff (2 bis 6 %ig) und Indikator (Phenolrot) wird der Harnstoff mittels der Urease hydrolysiert. Das entstehende Ammoniak führt zu einem pH-Anstieg, welcher vom Indikator durch Farbumschlag nach Pink angezeigt wird. Der Test ist leicht zu handhaben, bringt in vielen Fällen vorliegender Infektion schon nach Minuten ein positives Ergebnis und ist vergleichsweise preiswert. Diese Schnelligkeit ermöglicht dem Untersucher, eine notwendige Eradikationstherapie gleich im Anschluß an die Endoskopie mit dem Patienten zu besprechen. Allerdings liefern die für den Test zu entnehmenden Biopsien nur die Information „ureasepositiv“ bzw. „ureasenegativ“. Über die Vermehrungsfähigkeit von *H. pylori* erlaubt er kein Urteil, da auch bereits abgestorbene *H.-pylori*-Stämme durch ihre extrazelluläre Urease den Schnelltest noch rasch positiv werden lassen.

Einige Autoren bemühten sich daher in den letzten Jahren, diese Schnelltestbiopsien nach Positivwerden des Tests weiter zur mikrobiologischen Anzucht zu nutzen (55, 57, 109, 139). In diese Richtung ermutigte die Feststellung, daß das bei der Umsetzung von Harnstoff im Magen bzw. im Schnelltest entstehende Ammoniak selbst in hohen Konzentrationen nicht toxisch auf den Erreger wirkte (16). Allerdings zeigte die gleiche Studie auch, daß *H. pylori* eine saure Umgebung benötigt, um in der Gegenwart von Harnstoff überleben zu können.

### 1.5.5. Atemtest

Der Atemtest beruht auf dem gleichen Prinzip wie der Ureaseschnelltest. Dazu wird der Kohlenstoff im Harnstoff, der als Testsubstrat oral verabreicht wird, als stabiles  $^{13}\text{C}$  oder radioaktives  $^{14}\text{C}$  markiert. Vom Patienten werden vor und nach der Einnahme Proben der Ausatemluft gesammelt. Der Anteil des markierten  $\text{CO}_2$  wird im Falle des  $^{13}\text{C}$ -Tests massenspektrometrisch, im Falle des  $^{14}\text{C}$ -Tests mittels Szintillationszähler gemessen. Liegt eine Infektion mit *H. pylori* vor, wird sich der Gehalt an markiertem  $\text{CO}_2$ , das bei der Hydrolyse des Harnstoffs entsteht und über den Blutstrom zur Lunge gelangt, vom Ausgangswert signifikant unterscheiden.

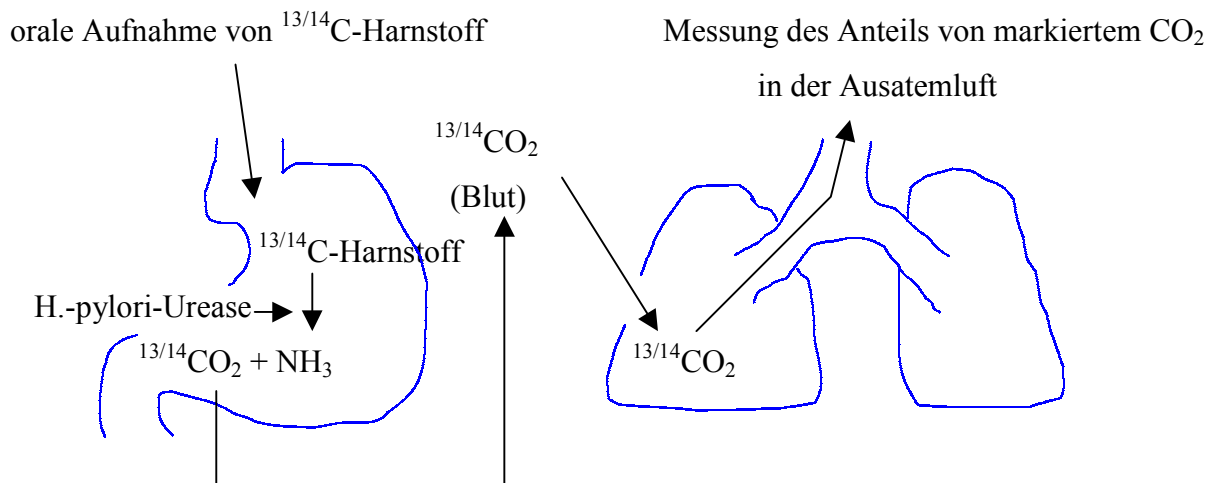


Abb. 3: Prinzip des Atemtests zum Nachweis von *H. pylori*

Von großem Vorteil ist die im Vergleich zur Magenspiegelung geringe Belastung des Patienten, was diesen Test v.a. für die Untersuchung von Kindern, Patienten mit erhöhter Blutungsgefährdung und zur Therapiekontrolle interessant macht. Außerdem hat die unregelmäßige Besiedlung der Schleimhaut durch den Erreger keinen Einfluß auf das Testergebnis.

Auf der anderen Seite stehen die radioaktive Belastung beim  $^{14}\text{C}$ -Test bzw. der finanzielle Aufwand für ein Massenspektrometer für den  $^{13}\text{C}$ -Test (21, 70, 72, 79).

### 1.5.6. Serologie

Die verschiedenen, unterschiedlich validen serologischen Tests beruhen auf dem Nachweis der systemischen Immunantwort, die die Infektion in der Regel auslöst. Die inzwischen üblichen ELISAs nutzen hochgereinigte und spezifische H.-pylori-Antigene zum Nachweis von IgG-Antikörpern (100).

Diese Tests sind vergleichsweise billig und wenig belastend für den Patienten. Daher haben sie einen hohen Stellenwert für epidemiologische Untersuchungen. In der Therapiekontrolle sind sie dagegen von untergeordneter Bedeutung, da hierbei nicht die üblichen vier bis sechs Wochen Wartezeit („Ausschwemmzeit“) ausreichen, die vor einer Kontrollgastroskopie einzuhalten sind. Frühestens sechs Monate nach Eradikation ist ein signifikanter Titerabfall zu erwarten (52).

Cave kritisiert auch den Einsatz in epidemiologischen Studien, da der IgG-Status noch Jahre nach Eradikation positiv bleiben kann, und da in diesen Studien in der Regel kein Vergleich von konvaleszenten und rekonvaleszenten Seren jedes Teilnehmers zum Nachweis eines Titerabfalls stattfinden kann (14, 21).

In Tab. 4 ist eine Übersicht über die verschiedenen Sensitivitäten, Spezifitäten, prädiktive Vorhersagewerte einiger diagnostischer Methoden zusammengestellt.

Tab. 4: Vergleich der Aussagekraft der gebräuchlichen Diagnostika der H.-pylori-Infektion (2, 21, 24, 100)

Methode	Sensitivität in %	Spezifität in %	Pos. prädiktiver Wert in %	Neg. prädiktiver Wert in %
<i>Invasiv</i>				
Histologie	92,1-100	88-100	99,4-100	88,7-100
Ureaseschnelltest	62-100	67-100	61-100	79-100
Kultivierung	70-100	94-100	80-100	89-100
<i>Nichtinvasiv</i>				
Serologie	71,1-99	66-100	84-95,2	61,8-98
<sup>13/14</sup> C-Atemtest	90,2-96	89-100	97-97,5	84,3-91

### 1.6. Therapie

1994 wurde von einer Konsensuskonferenz der National Institutes of Health die Infektion mit H. pylori in Verbindung mit einem Ulkus zur Indikation für eine Eradikationstherapie erklärt

(99). Weniger einhellig sind die Meinungen darüber, ob bei einem dyspeptischen Patienten mit unauffälliger Schleimhaut in Magen und Zwölffingerdarm ebenfalls eine Behandlungsindikation besteht (13, 120). Unbestrittene Indikationen sind bei Vorliegen einer Infektion das niedrig maligne MALT-Lymphom des Magens sowie die Riesenfaltengastritis.

Es muß betont werden, daß die alleinige Infektion bei sonst unauffälliger Klinik keine Indikation zur antibiotischen Behandlung darstellt (99).

Die heute übliche Therapie ist die Kurzzeit-Tripel-Therapie. Über sieben Tage werden Omeprazol als Vertreter der Protonenpumpeninhibitoren 2 x 20 mg präprandial, Clarithromycin 2 x 500 mg präprandial und Amoxicillin 2 x 1 g präprandial gegeben (65). Statt des Amoxicillins können auch 2 x 400 mg Metronidazol präprandial gegeben werden.

Die Gabe der Protonenpumpeninhibitoren ermöglicht eine schnelle Beschwerdefreiheit.

Nach vier bis acht Wochen ist die Kontrolle in Form einer wiederholten Gastroskopie oder eines Atemtests zu empfehlen (114). Mitunter läßt die Gabe der Protonenpumpenhemmer gerade wegen der schnellen Beschwerdefreiheit die Toleranz des Patienten gegenüber den Nebenwirkungen der Antibiose (zum Beispiel Durchfall) sinken. Die schlechte Compliance fördert ihrerseits die Resistenzentwicklung. Bei Persistenz des Erregers sollten daher zusätzlich zu den Biopsien für die histologische Untersuchung und den Schnelltest Proben für die Anzucht und Resistenzbestimmung im mikrobiologischen Labor entnommen werden. Problematisch ist neben der Gewinnung zusätzlicher Biopsien hierbei vor allem die richtige Auswahl des Transportmittels und der geeigneten Temperatur, denn - wie in Kapitel 1.5.1. beschrieben - die diesbezüglichen Empfehlungen sind sehr unterschiedlich. Im Falle einer festgestellten Resistenz wird anschließend das Therapieregime entsprechend variiert.