

1.1 Einleitung

Das Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) besiedelt die Magenschleimhaut des Menschen und persistiert dort in der Regel lebenslang (1). Die Infektion verursacht die weit verbreitete Typ B-Gastritis, die mit 80-90% die häufigste Form der Gastritis darstellt. Ebenso kann es zu den schwerwiegenden Folgekrankheiten des Magengeschwürs (*Ulcus ventriculi*) und des Zwölffingerdarmgeschwürs (*Ulcus duodeni*) kommen (2). Zudem stellt die Infektion einen Risikofaktor für das MALT (B-cell mucosa-associated lymphoid tissue)-Lymphom des Magens und das Magenkarzinom dar (3, 4).

Der kreisförmige Haarausfall (*Alopecia areata*) ist nach der androgenetischen Alopezie, die beim Mann eher ein vererbtes Merkmal als eine Krankheit darstellt, die häufigste Form von Haarausfall und tritt weltweit auf (107). Die Ätiologie des kreisrunden Haarausfalls ist bisher nicht genau geklärt. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und unvorhersehbar und kann beim Patienten zu starkem Leidensdruck führen (108). Bei schweren Verlaufsformen kann es zusätzlich zur Verlust der Kopf- und Körperbehaarung kommen (128). Therapeutisch stehen bisher lediglich Methoden mit begrenzter Wirkung zur Verfügung (107).

In letzter Zeit wurde mehrfach von einer Assoziation einer Vielzahl von Haut- und Haarerkrankungen und der *H. pylori* - Infektion berichtet (196). Vor allem bei therapieresistenten Fällen lag häufig eine Infektion vor, nach antibiotischer Eradikation von *H. pylori* besserte sich das Krankheitsbild oft.

1.1.1 Problemstellung

1.1.1.1 Helicobacter pylori

1983 beschrieb Warren erstmalig in der Magenschleimhaut bei aktiver chronischer Gastritis „unidentified curved bacilli“ (5). Marshall gelang es, diese zu isolieren und ordnete sie aufgrund morphologischer Ähnlichkeiten in die Gattung *Campylobacter* ein (6).

Obwohl schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts Bakterien im menschlichen Magen gefunden worden waren (7), konnte die Pathogenese der Typ B-Gastritis sowie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs erst nach der Entdeckung des Bakteriums *H. pylori* aufgeklärt werden. Im Gegensatz zur ursprünglich gängigen Meinung, dass ein Zustand von Hyperazidität oder eine Gefäßerkrankung für die Ulcuserstehung verantwortlich seien (8, 9),

postulierte Boettcher 1874 als erster die infektiöse Genese des chronischen Magengeschwürs (10). Da der Magen wegen seines sauren Milieus jedoch als keimfrei galt, wurden diese Forschungen nicht akzeptiert. Nach Jahren der kontroversen Diskussionen wurde der kausale Zusammenhang zwischen der Infektion mit *H. pylori* und einer Gastritis anschaulich durch zwei unabhängige Selbstversuche von Marshall und Morris demonstriert (11, 12). Beide erkrankten nach oraler Ingestion eines frischen *Helicobacter-pylori*-Isolates an einer akuten Gastritis. Seit 1989 wird dieser Keim taxonomisch in die eigene Gattung *Helicobacter* eingeordnet (13).

1.1.1.1.1 Bakteriologie

H. pylori ist ein spiralig gewundenes, gramnegatives, mikroaerophiles Bakterium, das bei Erreichen der stationären Wachstumsphase in eine kokkoide Form übergeht (14, 15). Ein Bündel von 5-6 unipolaren Flagellen erlauben dem Bakterium die Fortbewegung im viskösen Magenschleim. Die Flagellen sind von einer Phospholipiddoppelschicht umgeben, die sie vor der Zerstörung durch die Magensäure schützt (16).

Die Gattung *Helicobacter* ist unter Wirbeltieren weit verbreitet und umfasst zahlreiche Arten, die in hohem Maße wirtsspezifisch sind und als einzige ökologische Nische die gastroduodenale Schleimhaut besiedeln (17).

Eine ungewöhnliche Eigenschaft von *H. pylori* ist eine ausgeprägte genetische Variabilität (18). Zum einen kommt dieses durch Rearrangement des Genoms und Rekombinationen mit anderen Stämmen zustande (genetic shift), bei der größere Änderungen im Genom erfolgen und zu An- oder Abwesenheit von ganzen Genen oder Gengruppen (z. B. der *cag*-Pathogenitätsinsel, s. 1.1.4) führen. Zum anderen beruht diese Makrodiversität auch auf kleinen Änderungen wie Punktmutationen (genetic drift), die zu Variationen innerhalb einer Sequenz führen und, im Gegensatz zum genetic shift, meist keinen Einfluss auf die Funktion der gebildeten Proteine haben (19). Die Anzahl der Stämme ist so groß, dass bei Anwendung von DNA-Sequenzierungsmethoden fast alle *H. pylori* - Isolate komplett unterschiedlich sind und sich kein klonaler Zusammenhang herstellen lässt (19).

1.1.1.1.2 Epidemiologie

Die *H. pylori*-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen. Schätzungsweise sind über 50% der Weltbevölkerung infiziert (1), spezifische IgG-

Antikörper gegen *H. pylori* lassen sich altersabhängig in 10 bis 80% der gesunden Normalbevölkerung nachweisen (20 - 22). Die Infektion ist weltweit verbreitet, zeigt aber in der Prävalenz große regionale Unterschiede. In Entwicklungsländern sind mehr als 90%, in Industrieländern etwa 30% der Bevölkerung infiziert (1). Aber auch in Japan, Polen oder Griechenland sind die über 55jährigen zu 80% oder mehr mit *H. pylori* infiziert (20, 23), ebenso sind Patienten türkischer Nationalität deutlich häufiger betroffen (24). Wie die Eurogast-Studie (23) zeigt, existieren allerdings auch innerhalb einer Region große Unterschiede (Durchseuchungsrate bei 25-34 jährigen in Augsburg 18%, in Deggendorf 40%). Die Inzidenzrate von *H. pylori* beträgt in Industrienationen ungefähr 3% pro Dekade für Erwachsene. In Entwicklungsländern dagegen erwerben die meisten Kinder die Infektion während der ersten fünf Lebensjahre, woraus eine hohe Prävalenz der *H. pylori*-Infektion bei Erwachsenen und eine kleine Rate an Neuinfektionen resultiert (25, 26).

Kohortenphänomen

Der altersabhängige Anstieg der Seroprävalenz in den Industriestaaten wird bei Patienten, die in der Kindheit mit *H. pylori* in Kontakt gekommen sind, mit dem so genannten „Kohortenphänomen“ erklärt (26). Wie die Studie von Sipponen et al (27) in einer Längsschnittuntersuchung über 15 Jahre zeigt, bleibt nach dem 20. Lebensjahr die Prävalenzrate innerhalb einer Geburtskohorte stabil, somit ereignen sich ab diesem Zeitpunkt kaum mehr Neuinfektionen. Das Hauptinfektionsalter liegt eindeutig in der Kindheit und im Jugendalter bis zu 20 Jahren, die Infektionshäufigkeit insgesamt ist bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen (23). Wesentliche Risikofaktoren für eine Infektion in der Kindheit sind schlechte sozioökonomische Bedingungen wie schlechte Hygienebedingungen und beengte Wohnverhältnisse (28, 29). Da sich die sozioökonomischen Bedingungen in den Industrienationen im Laufe des letzten Jahrhunderts stark verbessert haben, spricht dies für das Konzept des Kohortenphänomens. Somit lässt sich eine in Zukunft abnehmende *H. pylori* - Inzidenz in diesen Staaten vorhersagen.

Übertragungswege

Da der Magen nach heutigem Kenntnisstand das Hauptreservoir des Keims bildet (siehe Bakteriologie), ist die Übertragung entweder auf oro-oralem, gastro-oralem oder fäkal-oralem

Weg oder durch Vektoren möglich. Als die beiden wichtigsten Übertragungswege werden der oro-orale Weg, der sich meist während der Kindheit innerhalb der Familie ereignet, und der fäkal-orale Weg, welcher sich vor allem in Entwicklungsländern findet, angesehen (25). Bisher konnte *H. pylori* in den Lokalisationen Stuhl, Speichel und Zahnstein isoliert werden (25). Außerdem ist aus Zwillingsstudien bekannt, dass genetische Faktoren an der Suszeptibilität der Infektion beteiligt sind (30).

1.1.1.1.3 Virulenzfaktoren

Von allen mit *H. pylori* infizierten Personen entwickeln nur ca. 15% eine klinische Manifestation wie Gastritis, Ulcus ventriculi oder duodeni (31). Ob eine infizierte Person diese entwickelt, hängt von der Virulenz des *H. pylori*-Stammes, der genetischen Disposition des Wirtes und weiteren Umweltfaktoren ab (32).

In der folgenden Tabelle sind einige der bisher untersuchten Virulenzfaktoren und ihre Bedeutung für den Erreger zusammengefasst.

Tabelle 1: Mögliche Virulenzfaktoren von *H. pylori* und ihre wahrscheinlichen Funktionen (modifiziert nach 33 und 34)

Virulenzfaktor	Funktion
<i>Kolonisationsfaktoren</i>	
Flagellen	Beweglichkeit, essentiell für Kolonisation
Urease	Harnstoffmetabolisierung, dadurch Säureprotektion
Adhäsine	Anheftung an Mukosazellen
<i>Etablierungsfaktoren</i>	
Superoxiddismutase	Resistenz gegen Phagozyten
Katalase	Resistenz gegen Phagozyten
Hitzeschockproteine (HSP)	Chaperonfunktion (Unterstützung der Proteinfaltung), Mithilfe beim Nickeleinbau-/ transport in Urease
Lewis x und y	Langzeitpersistenz
<i>Schädigende Faktoren</i>	
Vakuolisierendes Zytotoxin (VacA)	Zellschädigung, Störung der transepithelialen Barriere
Zytotoxin-assoziiertes Antigen (CagA)	Unbekannt
Neutrophilen-aktivierendes Protein (NAP)	Aktivierung der neutrophilen Granulozyten

Zwei bestimmte Virulenzfaktoren sind nur bei einigen *H. pylori*-Stämmen vorhanden, sie können mit besonders häufiger klinischer Manifestation der Infektion in Verbindung gebracht werden. Dies sind zum einen das *VacA* (*vakuolisierendes Zytotoxin*), zum anderen das *CagA* (*zytotoxin assoziiertes Gen A*).

VacA (vakuolisierendes Zytotoxin)

Das *vacA*- Gen von *H. pylori* kodiert ein 87-kDa-Protein (35,36), welches in das umgebende Milieu sezerniert wird und nach Säureaktivierung im Magen sehr widerstandsfähig gegen proteolytischen Abbau ist (37). Das Protein *VacA* verursacht eine Zellschädigung und Störung der transepithelialen Barriere (34), *in vitro* lässt sich eine Zellvakuolisierung beobachten (38). Obwohl alle Stämme das Gen *vacA* besitzen, sind nur ca. 40 % der Stämme toxisch (39), da ein Polymorphismus des *vacA* Gens zugrunde liegt (40). Stämme, die das Protein *VacA* produzieren, werden signifikant häufiger bei Personen mit peptischem Ulcus isoliert (32).

CagA (Zytotoxin assoziiertes Gen A)

Das 120-140 kDa-Protein *CagA* ist seit langem als stark immunogenes und für serologische Untersuchungen verwendbares Antigen bekannt, vor allem im Zusammenhang mit gastroduodenaler Krankheit (41). Im Gegensatz zum *vacA*-Gen, das auch bei den nicht *VacA*-Toxin produzierenden Stämmen vorhanden ist, fehlt bei Stämmen, die kein *CagA*-Protein produzieren, auch das entsprechende *cagA*-Gen (41). Die genaue Funktion des Proteins *CagA* ist noch unklar, *cagA*-positive Stämme sind assoziiert mit einem höheren Grad von Entzündung und proinflammatorischer Zytokinexpression (42). Trotz der Bezeichnung *Zytotoxin assoziiertes Gen A* beeinflusst *cagA* nicht die Produktion oder Aktivität von *VacA* (43), meist bilden *cagA* positive Stämme jedoch auch das *VacA*-Protein (32). In Europa und USA bilden ca. 70% der Stämme *CagA*, in Japan jedoch fast 100% (44). In der westlichen Bevölkerung konnten bei Infektion mit *cagA*-positiven Stämmen Antikörper gegen das *CagA*-Protein in mehreren Studien ein signifikant häufigeres Auftreten von peptischem Ulcus (45), Magenkarzinom (46) und MALT (mucosa associated lymphatic tissue)-Lymphom des Magens (47) beobachtet werden.

Pathogenitätsinsel (PAI)

Bei *cagA*-negativen Stämmen fehlt zusätzlich zum *cagA*-Gen auch immer eine größere Gruppe von ungefähr 40 weiteren Genen, die so genannte *Pathogenitätsinsel (PAI)* (48). Das CagA Protein dient somit als Marker für das Vorhandensein dieser Gengruppe, die mit einer erhöhten Virulenz des entsprechenden *H. pylori*-Stammes einhergeht (siehe oben). Die Pathogenitätsinsel enthält Gene, die ein Typ IV - Sekretionssystem, eine „molekulare Injektionsspritze“ (49, 50) kodieren. Diese dient zur Injektion von Effektorproteinen in die Epithelzelle, das CagA selbst wird in die Wirtsepithelzelle transloziert und phosphoryliert (51). Bei diesem Prozess werden auch zelluläre Proteine dephosphoryliert, die genaue Funktion des Proteins ist noch nicht bekannt.

1.1.1.1.4 Pathogenese und Immunologie der *H. pylori* Infektion

Der Säurespiegel des Magens und die Peristaltik verhindern normalerweise eine bakterielle Besiedlung der Magenschleimhaut. *H. pylori* besitzt allerdings etliche Eigenschaften, um diese Schutzmechanismen zu umgehen (32). Bei der Erstinfektion löst die *H. pylori* - Kolonisation der Magenschleimhaut eine unspezifische Immunreaktion wie den Einstrom von neutrophilen Granulozyten in die Schleimhaut aus (52), was unter anderem durch Interleukin-8-Ausschüttung der Epithelzellen nach Adhäsion des Bakteriums hervorgerufen wird (53). Dies führt in der Regel zu einer akuten Gastritis, die aufgrund fehlender Eradikation des Keims oder Immunsuppression des Wirtes in eine chronische Gastritis mit persistierender *H. pylori*-Infektion übergeht (54). Das Ausmaß der Schleimhautläsion ist dabei sehr variabel und von der Virulenz des Erregers, der Immunantwort des Wirtes und exogenen Faktoren abhängig (32, 55). Ein großer Teil der Infizierten bleibt klinisch asymptomatisch, nur bei einem kleinen Teil resultiert daraus eine klinisch manifeste Erkrankung (56, 57). Zu den spezifischen Wirtskonstellationen, die eine *H. pylori* - Infektion begünstigen können, zählen das Geschlecht, der HLA-Genotyp und die Blutgruppe (55, 58).

Zelluläre Antwort

Während die Zahl der Lymphozyten und Plasmazellen in der Tunica mucosa den Grad der Gastritis erkennen lässt, zeigen neutrophile Granulozyten die Aktivität der Entzündung an. Außerdem kann es zu partiellem Ersatz des Oberflächenepithels durch Regenerationsepithel, Entstehung von Lymphfollikeln, intestinaler Metaplasie und Atrophie der Schleimhaut

kommen (59). Die Mehrzahl der *H. pylori*-Infizierten entwickeln eine leichte, nicht atrophische Pangastritis, die asymptomatisch verläuft. Die antrumdomiante Gastritis ist mit einem Anstieg der Gastrinsekretion verbunden. Es wird vermutet, dass dies durch eine Hemmung der Somatostatin produzierenden D-Zellen des Magens verursacht wird (60). Durch die so stimulierte Säureproduktion wird die weitere Ausbreitung der Bakterien verhindert. Die Kombination einer durch *H. pylori* induzierten Antrum-Gastritis mit einer gastrischen Metaplasie sowie einer *H. pylori*-Besiedlung des Duodenums lässt das Risiko der Ulkuserstehung im Duodenum stark ansteigen (61). Die *H. pylori*-Infektion betrifft weitaus häufiger die Antrum- als die Korpusregion des Magens. Bei der Besiedlung der Korpusregion kann es durch andauernde Schädigung der Parietal- und Drüsenzellfunktion zu einer verminderten Säuresekretion bis zur Schleimhautatrophie kommen. Der erhöhte pH-Wert fördert in diesem Falle die Ausbreitung der Bakterien und die Entstehung einer Pangastritis.

Humorale Antwort/Serologie

Entwickelt sich eine chronische Gastritis, treten zusätzlich spezifische Abwehrmechanismen gegen den Erreger auf. So zeigen alle Patienten mit einer durch *H. pylori* verursachten Gastritis bakterienspezifisches mukosomales IgA (62). Eine IgG und IgM- Antwort tritt sowohl lokal in der Magenmukosa als auch im Serum auf (63). Die Immunantwort auf *H. pylori* ist üblicherweise stark und sehr polymorph (64). Die Antikörper richten sich gegen Antigene, die entweder an der Oberfläche exponiert oder sezerniert werden. Dazu gehören das CagA-Antigen (41; siehe 1.1.1.3) und viele andere Virulenzfaktoren (64). Die systemische Immunantwort zeigt typischerweise einen vorübergehenden Anstieg von *H. pylori*-spezifischen IgM-Antikörpern, die von einem Anstieg von IgA- und IgG-Antikörpern gefolgt werden. Während der IgM-Titer bald wieder abfällt, persistieren IgA und IgG-Antikörper, solange die Infektion besteht (64). Spezifisches IgG ist ein zuverlässiger Marker der Infektion, der mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden kann (65). Nach erfolgreicher antibiotischer Therapie fällt der IgG-Serumtiter in der Regel nach 3-6 Monaten ab (66, 67) und ist somit ein guter Monitoring-Parameter.

Zwar lässt sich *in vitro* eine Antikörper-abhängige und durch Komplementfaktoren vermittelte Phagozytose von *H. pylori* beobachten (68, 69), *in vivo* führt die Produktion von spezifischen Antikörpern jedoch nicht zur Keimelimination. Dies lässt vermuten, dass die Schleimschicht des Magens eine protektive Nische für *Helicobacter pylori* darstellt, wo der

Keim für humorale Antikörper nur schlecht erreichbar ist (70). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese spezifischen Antikörper stattdessen durch Kreuzreaktivität gegen ähnliche Epitope von *H. pylori* und der Magenschleimhaut (70) als weiterer Mechanismus zur Pathogenese der Infektion beitragen können. Auch in Bezug auf weitere, nicht gastrale Lokalisationen wurde bereits ebenfalls die Möglichkeit einer Kreuzreaktivität mit *H. pylori*-spezifischen Antikörpern diskutiert (siehe 1.1.2).

1.1.1.1.5 Klinisches Bild der *H. pylori* – Infektion

Die Besiedlung der Magenschleimhaut mit *H. pylori* verursacht bei fast allen Infizierten eine chronische aktive Gastritis (54), wobei allerdings ein Grossteil diese Personen klinisch keine Beschwerden verspürt (57). Die *H. pylori*-induzierte Gastritis vom Typ B ist mit 80-90% aller Gastritiden die häufigste Gastritis weltweit (72). Nach erfolgreicher antibiotischer Sanierung der Infektion kommt es zur Ausheilung der Gastritis (73, 74).

Es kann auch ein Zusammenhang zwischen der Infektion mit *H. pylori* und der relativ seltenen Autoimmungastritis vom Typ A beobachtet werden, die in nur 3-6-% der Patienten mit Gastritis zu finden ist (72). Dabei führen Antikörper gegen die Parietalzellen des Magens zur Schleimhautatrophie des Magenkorpus und durch konsekutiven Vitamin B12-Mangel zur perniziösen Anämie. Die Infektion mit *H. pylori* scheint Autoantikörper zu induzieren, die zu chronisch - atrophischer Gastritis führen (75), dies konnte insbesondere beim Vorhandensein von Antikörpern gegen CagA gezeigt werden (76, 77). Bei positivem *H. pylori*-Befund kann eine Eradikationstherapie die Autoimmungastritis zur Ausheilung bringen.

Bei über 90% der Patienten mit *Ulcus duodeni* und bei 60 - 84% der Patienten mit *Ulcus ventriculi* liegt eine Infektion mit *H. pylori* vor (78-81). Etwa 10 % der *H. pylori*-Infizierten entwickeln im Laufe der Erkrankung ein *Ulcus* (82). Insbesondere die Infektion mit cagA-positiven *H. pylori*-Stämmen sind stark mit der Entwicklung eines *Ulcus* assoziiert (41, 45). Der Zusammenhang zwischen der *Ulcus*entstehung und einer *H. pylori*-Infektion wird insbesondere durch die dauerhafte *Ulcus*heilung nach Eradikation des Keimes belegt (83, 84).

Epidemiologische Studien (85) sowie die Erforschung der molekularen Mechanismen der Krebsentstehung (86) zeigen die Beziehung zwischen der *H. pylori*-Infektion und dem Magenkarzinom. Verdeutlicht wird dies zudem durch eine Assoziation zwischen der

Prävalenz der H. pylori Infektion und der Mortalität des Magenkarzinoms (87). Die WHO stufte demzufolge 1994 H. pylori als definitives Karzinogen der Gruppe I für den Menschen ein (88).

Auch das Lymphom vom MALT (mucosa associated lymphatic tissue)- Typ im Magen zählt zu den Folgekrankheiten der H. pylori Gastritis. Bei Patienten mit primärem Magenlymphom liegt regelmäßig eine H. pylori - Infektion vor (89), eine besondere Assoziation besteht zu cagA-positiven H. pylori - Stämmen (47). Epidemiologische Daten zeigen, dass die Inzidenz des MALT-Lymphoms mit der Helicobacter - Durchseuchungsrate korreliert (90). Die Entstehung von Lymphfollikeln, die in gesunder Magenmukosa nie zu finden sind, ist pathognomisch für die H. pylori - Infektion (91) und Voraussetzung für die Lymphomentstehung. Diese Veränderungen sind jedoch nach Keimeradikation reversibel (92). Beim niedrig malignen MALT-Lymphom des Magens lässt sich im frühen Entwicklungsstadium in der Mehrzahl der Fälle nach erfolgreicher Keimeradikation sogar eine komplette Remission beobachten (93).

1.1.1.1.6 Diagnostik und Therapie der H. pylori - Infektion

Diagnostik

Es stehen zahlreiche invasive und nicht-invasive Diagnoseverfahren zur Verfügung, die folgende Tabelle zusammenfasst. Die invasiven Verfahren beruhen alle auf der Entnahme von Biopsien im Rahmen einer Gastroduodenoskopie.

Tabelle 2. Nachweisverfahren der H. pylori-Infektion (modifiziert nach 95)

Invasiv (aus Biopsiematerial)	Nicht-invasiv
Urease-Schnelltest	¹³ C-Harnstoffatemtest
Histologie	Antikörper-Serologie
direkte Mikroskopie	Stuhl-Antigentest
Kultur	Speicheltest
PCR	Fadentest
	PCR aus Magensaft/Speichel

Der ^{13}C -Atemtest gilt noch als Goldstandard bei den nicht-invasiven Verfahren. Vergleichende Untersuchungen von Antikörper-Serologien per ELISA mit direkten Nachweisverfahren (Histologie, Kultur) zeigen eine vergleichbare Treffsicherheit (94). Ein neuer nicht-invasiver und viel versprechender Test ist die Messung von Antigenen im Stuhl (95, 96).

Bei dyspeptischen Patienten unter 45 Jahren ohne Vorliegen von so genannten Alarmsymptomen wird zur Diagnostik der ^{13}C -Atemtest oder eine Antikörper-Serologie empfohlen, bei Patienten über 45 Jahren und/oder Alarmsymptomen die Gastroduodenoskopie (97). Es wird kontrovers diskutiert, ob auch bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen, welche mit der *H. pylori* – Infektion assoziiert sind, neben den üblichen Untersuchungen routinemäßig der *H. pylori* Status ermittelt werden soll (98).

Therapie

1994 wurde von einer Konsensuskonferenz der *National Institutes of Health* die Infektion mit *H. pylori* in Verbindung mit einem Ulcus zur Indikation für eine Eradikationstherapie erklärt (99). Ebenso gilt dies für das Vorliegen eines niedrig malignen MALT-Lymphoms, atrophischer Gastritis und Magenkarzinom. Umstritten ist dagegen die Indikation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie und unauffälliger Schleimhaut in Magen und Duodenum (100, 101). Die alleinige Infektion bei ansonsten unauffälliger Klinik inklusive extra-gastrointestinalen Störungen (z. B. Hautmanifestationen) stellt keine Indikation zur antibiotischen Behandlung dar (98, 96). Jedoch wurde im Falle der möglicherweise assoziierten dermatologischen Erkrankungen (siehe 1.1.2) häufig eine Besserung der Hauterscheinungen nach erfolgreicher Eradikationstherapie beobachtet. So sollte dem Patienten nach festgestellter *H. pylori*-Infektion nicht nur wegen der zu erwartenden Besserung, sondern auch wegen der möglichen Komplikationen einer nicht behandelten B-Gastritis eine Eradikationstherapie angeboten werden (94, 98, 102)

Die heute übliche Therapie ist die Kurzzeit-Tripel-Therapie. Über sieben Tage werden ein Protonenpumpeninhibitor oder Ranitidin-Wismutzitrat, Clarithromycin 2 mal 500 mg und Amoxicillin 2 mal 1000mg präprandial gegeben. Alternativ kann statt Amoxicillin auch Metronidazol 2 mal 500 mg verwendet werden (103). Eine Kontrolluntersuchung wird nach vier bis acht Wochen empfohlen, vorzugsweise per ^{13}C -Atemtest (104). Da die Resistenzentwicklung gegen die Antibiotika Metronidazol und Clarithromycin bei *H. pylori*

Probleme bereitet (105), zielen neue Therapiestrategien auf die Entwicklung neuer Antibiotika, Antagonisten gegen einzelne Virulenzfaktoren und auf die Entwicklung eines Impfstoffes (106).

1.1.1.2 Alopecia areata

1.1.1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz von Alopecia areata wird auf ca. 0,03 bis 0,1% der Gesamtbevölkerung geschätzt (108). Die exakte Inzidenz ist aufgrund von geringfügiger oder passagerer Alopecia areata, die nicht ärztlich erfasst wird, schwierig zu berechnen. In großen dermatologischen Kliniken liegt die Häufigkeit am gesamten Krankengut zwischen 0,5 und 4% (109). Zudem wurde bisher nur eine formale Populationsstudie veröffentlicht (110). Diese untersuchte das Auftreten von Alopecia areata in Minnesota, USA, von 1975-1989 und fand eine Inzidenzrate von 0.1-0.2% mit einem geschätzten Lebenszeitrisiko von 1.7%. Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Geschlechtes, aufgrund der ungenügenden Fallzahl konnte keine Altersverteilung bei Neuerkrankung berechnet werden. Es wurde geschätzt, dass ca. 8% der Betroffenen an einem chronischen Verlauf der Alopecia areata leiden. Nach anderen Autoren treten bis zu einem Viertel aller Fälle bereits vor dem 10. Lebensjahr und 2/3 der Neuerkrankungen bis zum 30. Lebensjahr auf. Der Altersgipfel liegt etwa im 3. Dezennium, eine spätere Erstmanifestation ist selten (109). Beobachtet wurde auch eine Häufung der schweren Alopecia areata - Formen in den ersten beiden Dezennien (111).

1.1.1.2.2 Ätiologie

Die genaue Ursache der Alopecia areata ist bis heute unbekannt. Diskutiert werden sowohl genetische Ursachen als auch unspezifische Immunreaktionen und organspezifische Autoimmunreaktionen. Andere vermutete Ursachen sind infektiöse Faktoren, Zytokine, psychischer Stress und neurologische Faktoren (107).

Eine Psychogenese konnte bisher nicht bewiesen werden (112). Eine infektiöse Ursache ließen hohe Serumtitere von CMV- Antikörpern und der Nachweis von CMV – DNA in Areata- Herden vermuten (113), diese Ergebnisse konnten in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden (114). Es wurde zudem von gelegentlicher epidemischer Alopecia areata

berichtet (115), wobei die meisten Beschreibungen vom Beginn des 20. Jahrhunderts stammen und daher schwierig zu beurteilen sind. Ebenso existieren Beschreibungen über das gleichzeitige Auftreten von Alopecia areata bei Ehepaaren (116, 117). Genetische Faktoren scheinen dagegen eine wichtige Rolle zu spielen. Die Häufigkeit des Auftretens von Alopecia areata bei positiver Familienanamnese liegt bei 10-42% (111, 118), eine signifikant höhere Inzidenz von familiärer Alopecia areata zeigt sich vor allem bei frühem Manifestationsalter < 30 Jahren (119). Zudem konnten Konkordanzraten bis zu 55% bei eineiigen Zwillingen gezeigt werden (120, 121). Erhöhte Inzidenz von Alopecia areata zeigt sich ebenso bei Erkrankungen, die Chromosom 21 betreffen (Trisomie 21, Polyendokrines Autoimmunsyndrom Typ 1) (107, 122-124) und bei Autoimmunerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, Diabetes, erhöhte Prävalenz von Antikörpern gegen gastrische Parietalzellen) (107, 125). Ebenso konnten Assoziationen zwischen verschiedenen HLA Klasse II Haplotypen und dem Auftreten und dem Grad der Ausprägung der Alopecia areata gefunden werden (126, 127).

Zusammengefasst wird Alopecia areata derzeit als Erkrankung mit polygenem Erbgang angesehen; einige Gene sind mit der Prädisposition, andere mit dem Ausprägungsgrad korreliert. Vermutet wird eine Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren, welche die Erkrankung triggern (107).

1.1.1.2.3 Klinisches Bild der Alopecia areata

Typischerweise entstehen plötzlich am behaarten Kopf eine oder mehrere kreisrunde haarlose Stellen, meistens liegen keine klinischen Zeichen einer Entzündung vor, eine Atrophie ist nie zu finden (128). In der Regel verläuft der kreisrunde Haarausfall ohne subjektive Beschwerden, jedoch kann es je nach Dauer und Ausprägung des Haarausfalls zu erheblichem Leidensdruck kommen (108). Der Sitz der Herde ist beliebig, Okzipital- und Temporalgegend sind am Kopf bevorzugt betroffen. Alopecia areata kann aber auch isoliert in anderen Körperarealen (Bart, Augenbrauen, Wimpern, Schambehaarung, Körperbehaarung) auftreten, der Haarausfall kann sich ohne erkennbare Ursache ausdehnen. Der komplette Ausfall der Kopfbehaarung wird als Alopecia areata totalis bezeichnet, bei zusätzlichem Verlust der Körperbehaarung als Alopecia areata universalis. Seltenerer Ausprägungsmuster sind der isolierte Ausfall der Haare am Hinterkopf (Ophiasis) und die Manifestation als rein diffuse Alopecia areata (128). Typisch sind so genannte

„Ausrufezeichenhaare“, kurz abgebrochene Haare, die nach proximal dünner werden. Der Zupftest ist am Rand der Läsion oft positiv und spricht für ein aktives Krankheitsgeschehen (107). Begleitend kommt es in ca. 10-66% der Fälle auch zu Nagelveränderungen (129). Diese können einen, mehrere oder alle Nägel betreffen und dem Haarausfall vorausgehen, begleitend oder auch erst nach Ausheilung der Alopecia areata auftreten. Bei den Nagelveränderungen handelt es sich um kleine Grübchen oder Querrillen (Tüpfelnägel), fleckig gerötete Lunulae (Halbmond), manchmal ist die Nagelplatte longitudinal aufgeraut (Sandpapiernagel). Diese Veränderungen treten vor allem bei ausgeprägter Alopecia areata auf und gelten somit als prognostisch ungünstiges Zeichen. Die Diagnose kann bei typischer Alopecia areata nahezu immer klinisch gestellt werden, bei unklaren Fällen ist die Durchführung eines Trichogramms (Telogen/Anagen-Verhältnis, s. 1.1.1.2.5) und die Erhebung eines kompletten Laborstatus inkl. Suche nach Autoantikörpern oft richtungsweisend (128). Die wichtigen Differentialdiagnosen bestehen in telogenem Effluvium (generalisierter Haarausfall der gesamten Kopfhaut), androgenetischer Alopezie (typisches „Glatzen“-muster) und Trichotillomanie (zwanghaftem Haarausreißen). Seltene Fälle von diffus auftretender Alopecia areata können jedoch schwierig zu diagnostizieren sein (107).

1.1.1.2.4 Prognose und Therapiemöglichkeiten

Der Verlauf der Alopecia areata ist in der Regel völlig unvorhersehbar. Üblicherweise treten pro Patient mehrere Episoden von Haarausfall und Nachwachsen der Haare auf. Das Nachwachsen der ausgefallenen Haare kann vollständig oder partiell erfolgen oder ganz ausbleiben. Bei der Mehrzahl der Patienten wächst innerhalb eines Jahres ohne Behandlung das Haar komplett wieder nach. Schließlich entwickeln jedoch ca. 7-10 % eine schwere chronische Form der Alopecia areata (107). Maximalvarianten mit komplettem Verlust der Kopf- oder Körperbehaarung können Jahrzehnte oder ein Leben lang andauern (128). Einen Überblick über die Prognose in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren gibt nachfolgende Tabelle.

Tabelle 3. Prognostische Kriterien bei Alopecia areata (aus 108)

<i>Klinischer Typ:</i>	Ophiasis-Typ Alopecia areata universalis Nagelbeteiligung	Zirkumskripter Typ
<i>Beginn:</i>	vor Pubertät	nach Pubertät
<i>Dauer:</i>	> 1 Jahr	< 1 Jahr
<i>Familiäres Auftreten:</i>	ja	nein
<i>Atopische Diathese:</i>	ja	nein
<i>Assoziierte Immunerkrankungen:</i>	ja	nein
<i>Prognose:</i>	schlecht	gut

Das therapeutische Vorgehen richtet sich in erster Linie nach der Ausprägung des klinischen Bildes. In Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Faktoren wurde ein Spontanremissionsrate von 34-58% berichtet (108), daher sollte die Indikation zur Behandlung nur vorsichtig gestellt werden, zudem ist die Therapie ausschließlich palliativ und nicht ursächlich. Zusätzlich sollten vor Therapiebeginn hinsichtlich möglicher Triggerfaktoren und assoziierten Erkrankungen infektiöse Foci saniert und eine möglicherweise vorliegende Autoimmunthyreoditis behandelt werden (108). Angewandt werden, je nach Ausprägung der Alopecia und Alter des Patienten, topische, intradermale und systemische Steroide, topische und systemische Immuntherapie, Anthralin, Minoxidil und Photochemotherapie (PUVA) (107).

1.1.1.2.5 Histopathologie

Während des Wachstumsprozesses folgt der Haarfollikel einem charakteristischen, sich lebenslang wiederholendem Wechselspiel zwischen 2-6 Jahre dauernder Wachstumsphase (Anagen), einer in wenigen Wochen ablaufenden Übergangsphase (Katagen) und einer 2-3 Monate anhaltender Ruhephase (Telogen). Jeder Haarfollikel durchläuft diese Phasen individuell, so dass das Haarwachstum aller Follikel asynchron verläuft und deswegen im Gesamten kaum bemerkt wird (108). Bei der Alopecia areata treten die Haarfollikel im betroffenen Bereich verfrüht in die telegene Phase ein (130). Dies resultiert in übermäßigen

Ausfall intakter Haare oder distalem Abbrechen dystropher Haare (Ausrufezeichenhaare) (131), der kreisrunde Haarausfall wird sichtbar. Bei länger bestehender Alopecia areata schrumpft schließlich der gesamte Follikel und produziert beim Eintreten in die anagene Phase nur dysmorphes Haar (130). Das histologische Bild der Alopecia areata ist durch dichte, perifollikulär und intrafollikuläre inflammatorische Infiltration von anagenen Haarfollikeln gekennzeichnet. Dieses Infiltrat besteht im Wesentlichen aus aktivierten T-Lymphozyten, zusammen mit Makrophagen und Langerhanszellen (132, 133). Histopathologisch kann zwischen Alopecia areata und den klinischen Differentialdiagnosen androgenetische Alopezie, telogenem Effluvium, Trichotillomanie (zwanghaftes Ausreißen der Haare) und syphilitischer Alopezie unterschieden werden (107).

1.1.1.2.6 Pathogenese

Wie die Ätiologie ist auch die Pathogenese der Alopecia areata noch ungeklärt. Als mögliche Erklärung wurden Antikörper gegen Strukturen des pigmentierten Haarfollikels im Serum gefunden, diese waren bei 100% der Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu 44% in der Kontrollgruppe vorhanden (134). Eine weitere Untersuchung zeigt hohe Spiegel von Antikörpern gegen multiple Strukturen von anagenen Haarfollikeln (135). Das exakte Antigen konnte bisher noch nicht identifiziert werden, möglich sind follikuläre Keratinozyten. Hinweise dafür, dass Alopecia areata durch T-Zellen vermittelt wird, geben Untersuchungen an SCID (severe combined immunodeficiency)-Mäusen. Nach Transplantation von behaarter Kopfhaut von Patienten mit Alopecia areata ließen sich nach Transfer von autologen T-Lymphozyten der Patienten Haarausfall und die für Alopecia areata typischen histologischen Veränderungen erzeugen. Allerdings war es notwendig, die T-Lymphozyten vorher in vitro mit Homogenaten aus Haarfollikeln und antigenpräsentierenden Zellen zu kultivieren (136). Die Vermittlung der Schädigung scheint überwiegend durch die CD8⁺-T-Lymphozyten (zytotoxische Zellen) zu erfolgen (136, 137). Ebenso scheinen Zytokine eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Alopecia areata zu spielen, sie beeinflussen Inflammation und regulieren Zellproliferation. Zytokine, die von epidermalen Keratinozyten stammen (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α), sind potente Inhibitoren des Haarfollikel-Wachstums und verursachen in vitro morphologische Veränderungen im Haarfollikel ähnlich der Alopecia areata (138). CD4⁺-T-Helferzellen produzieren ebenfalls Zytokine und werden dem nach Zytokinmuster in zwei Gruppen (Th1 und Th2) unterteilt (139). Eine veränderte Expression von Th1-Zytokinen

und IL-1 β konnte in betroffener Kopfhaut von Patienten mit Alopecia areata festgestellt worden (140). Eine weitere These macht lokale Veränderungen des peripheren Nervensystems auf der Ebene der dermalen Papille für die Entwicklung einer Alopecia areata verantwortlich; das periphere Nervensystem kann Neuropeptide ausschütten, welche das Ausmaß von Inflammation und Proliferation modulieren können (141). Für weiterführende Untersuchungen zur Pathogenese, Krankheitsverlauf und Therapiemöglichkeiten stehen mittlerweile drei verschiedene Tiermodelle zur Verfügung (107).

1.1.1.3 H. pylori und Hauterkrankungen

Bereits in den 50er Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Funktion bzw. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Hautkrankheiten wie chronischer Urtikaria vermutet (142, 143). Die Erkenntnis, dass Helicobacter pylori für einen Großteil der entzündlichen Magen- und Duodenalgeschehen verantwortlich ist, hat die Diskussion dieses Konzeptes neu belebt. So liegt die Vermutung nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen der Infektion mit H. pylori und dem Auftreten von Haarerkrankungen wie Alopecia areata geben könnte. Aufgrund der bisher ungeklärten Ätiologie dieser Krankheit, die für viele Patienten eine schwere psychische Belastung darstellt, wäre es sehr hilfreich, mögliche, bisher unbekannte Auslöser dieser Krankheit zu kennen.

1.1.2 *Stand der Forschung*

Mittlerweile finden sich etliche Studien zum Zusammenhang H. pylori und einer Vielzahl von Hauterkrankungen, aber auch zu anderen möglichen extra-gastrointestinalen Manifestationen wie kardiovaskuläre und immunologische Erkrankungen (94, 144).

Die Prävalenz von H. pylori ist abhängig von Alter, sozioökonomischen Status und Nationalität des Patienten (vgl. 1.1.3). Viele Studien wurden unkontrolliert mit kleiner Fallzahl durchgeführt, daher ist ein Unterschied in der Prävalenz von H. pylori schwierig zu beurteilen. Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über das Verhältnis von H. pylori Seropositivität bei gesunden Erwachsenen und Patienten mit Hauterkrankungen unter Berücksichtigung der Nationalität (94).

Statistisch gesehen existiert kein Unterschied in der Seroprävalenz weder zwischen Patienten mit Dermatitis hepiformis (151), Morbus Behçet (156) oder Rosacea (159) noch zwischen Patienten mit chronischer Urtikaria, Psoriasis und Sjögren-Syndrom und gesunden Kontrollen (94). Einzig bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und Ösophagusbeteiligung war ein signifikanter Unterschied erkennbar (163). Viele Studien betreffen die chronische Urtikaria und Besserung nach Eradikation von *H. pylori*, hier ist die Datenlage widersprüchlich (94). Studien, die einen Nutzen der *H. pylori* - Eradikation zeigten, fanden im Schnitt in 86% der Fälle eine Verbesserung, Studien ohne Benefit nur in 30% der Fälle (94). Die Eradikation von *H. pylori* scheint, wenn auch nur aufgrund spärlicher Daten, bei Psoriasis und Rosacea keinen Benefit zu erzielen, jedoch bei den Krankheitsbildern Morbus Behçet, Lichen planus, verschiedenen Prurigo-Formen und mit Pruritus assoziierten Hautkrankheiten (94, 164). In Fallbeschreibungen zeigte sich ebenso eine Besserung des Hautbefundes nach Eradikationstherapie von *H. pylori* bei den Krankheitsbildern atopischer Dermatitis (165), Pupura-Schönlein-Henoch (166-169), systemischer Sklerodermie (170), Sweet-Syndrom (171) und Sjögren-Syndrom (172). Tatsache ist somit, dass trotz widersprüchlicher Daten im Falle von Seropositivität bei einigen Hauterkrankungen nach Eradikation von *Helicobacter pylori* häufig eine partielle oder komplette Remission des Krankheitsbildes zu beobachten ist und dies somit eine wichtige Therapieoption bei bis dato therapieresistentem Krankheitsbild darstellen kann.

1.1.2.1 Mögliche Mechanismen von systemischen Effekten von *H. pylori* bei Hauterkrankungen

Es ist bekannt, dass sowohl durch *Helicobacter pylori* direkt als auch durch dessen Antigene eine zelluläre Immunantwort hervorgerufen wird, die zu Produktion von Zytokinen und schließlich zur Entzündungsreaktion führt (173). Zudem ist eine Antigenexpression auch durch Magenepithelzellen anzunehmen (174). Die in der Submucosa auftretenden Plasmazellen bilden *Helicobacter*- spezifische Immunglobuline, lokal wird vor allem IgM, im Serum dagegen hauptsächlich IgG gefunden. Ca. 80% aller *Helicobacter pylori* Stämme exprimieren das 120 kDa- Membranproteine (*cagA*), welches trotz stark variierender Antigenerkennung mit einer höheren Frequenz zur Bildung spezifischer Antikörper führt (172) und als ein Marker für Virulenz gilt (173). Bisher wurde der Virulenzstatus von *H. pylori* in Verbindung mit assoziierten Hauterkrankungen noch nicht im Detail untersucht (94).

Eine serologische Studie fand eine Korrelation von Helicobacter-spezifischen Antikörpern mit Autoantikörpern gegen die antrale Magenschleimhaut (71).

Bei den zwei häufigen Hauterkrankungen Psoriasis und atopischer Dermatitis besteht das Modell der durch Superantigene vermittelten Pathogenität (176). Bakterielle Toxine können als Superantigene fungieren und somit entzündliche Hautläsionen, bestehend aus aktivierten T-Zellen und Monozyten, verursachen. Superantigene binden direkt sowohl an antigen-präsentierende Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen als auch an üblicherweise nicht antigen-präsentierende Zellen wie Keratinozyten. Insbesondere die Rolle von H. pylori-Toxinen (z.B. VacA) ist in diesem Zusammenhang noch völlig unklar.

Kürzlich konnte eine erhöhte Permeabilität der Mukosa in Magen und Darm bei Infektion mit H. pylori gezeigt werden (177), dieses könnte in eine vermehrte systemische Exposition von Nahrungsmittelantigenen resultieren (94).

Ebenso könnte eine Beeinträchtigung der Gefäßversorgung eine Rolle spielen. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass H. pylori mikrovaskuläre Dysfunktion induzieren kann (178); die Infektion mit H. pylori wird mit einem erhöhten Fibrinogenspiegel assoziiert (179). Thrombozytenaktivierung und -aggregation tragen zu der mit H. pylori assoziierten mikrovaskulären Dysfunktion und der Aktivierung der Entzündungszellen bei (180).

Bei der Ätiologie der meisten, bisher mit H. pylori assoziierten Hauterkrankungen spielen vermutlich immunologische Mechanismen wie Immunkomplexe oder Autoantikörper eine Rolle (94). Bei entsprechend prädisponierten Personen könnte H. pylori die Manifestation eines latenten Autoimmunpathomechanismus bewirken. Anhalt dafür gibt eine positive Assoziation zwischen H. pylori-Seropositivität und autologem Serum-Hauttest (181, 182).

Ein anderer potentieller Mechanismus wäre durch H. pylori Produkte (z.B. Antikörper) oder Proteine (z.B. CagA) verursacht. Diese könnten mit Epitopen, die nicht nur im gastrischen Epithel, sondern auch in anderen Geweben oder Blutzellen wie z. B. Lewis-Antigene (183-185) existieren, kreuzreagieren.

1.1.2.2 Assoziation der Alopecia areata mit der H. pylori - Infektion

Auch wenn bei Alopecia areata keine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes bekannt ist, so liegt aufgrund der noch immer ungeklärten Ätiologie die Vermutung nahe, dass es auch zwischen Alopecia areata und der Infektion mit H. pylori einen Zusammenhang geben könnte. Bisher existieren lediglich zwei kurze Veröffentlichungen zu dieser Assoziation.

In einer italienischen Studie wurden die Seren von 68 Patienten mit Alopecia areata und einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe aus einer seroepidemiologischen Studie per Immunblotting auf H. pylori IgG-Antikörper untersucht (186). Dabei wurde eine signifikant höhere Prävalenz von Antikörpern gegen H. pylori bei Patienten mit Alopecia nachgewiesen ($\chi^2 = 2.9$, $p < 0.07$); 39/69 (57.3%) der Patienten mit Alopecia areata vs. 29/68 (42.6%) der Kontrollgruppe waren H. pylori-seropositiv. Bei den Frauen [21/37 (56,8%) vs. 13/37 (35 %), $\chi^2 = 3.5$, $p < 0.06$] war der Unterschied noch deutlicher, ebenso bei Patienten unter 29 Jahren [20/41 (48.8.%) vs. 10/30 (25.5%) $\chi^2 = 4.9$, $p < 0.03$]. Allerdings fällt bei der zweiten Untergruppe auf, dass die Patientenzahl in Alopecia areata- und Kontrollgruppe trotz gematchter Kontrollgruppe nicht übereinstimmt. Bei 46% (18/39) der H. pylori-positiven Patienten mit Alopecia areata wurden CagA-Antikörper gefunden, in der Kontrollgruppe bei 68% (20/29). Probleme dieser Studie sind die geringe Patientenzahl und die fehlende Übereinstimmung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unter 29 Jahren trotz nach Alter gematchter Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass die Prävalenz von H. pylori bei Patienten mit Alopecia areata hoch ist, junge Frauen sind signifikant häufiger infiziert als die Gesamtbevölkerung. Da im Herkunftsort der Kontrollgruppe eine hohe Inzidenz von atrophischer Gastritis bekannt ist und cagA-positive H. pylori Stämme weit verbreitet sind, sei die hohe Prävalenz von CagA-Antikörpern zu erwarten gewesen. Da nahezu die Hälfte der H. pylori-positiven Patienten mit Alopecia areata mit cagA-positiven H. pylori - Stämmen infiziert ist, könnte dies von pathophysiologischer Bedeutung sein.

Eine griechische Studie kann das Ergebnis der ersten Untersuchung nicht bestätigen (187). Hier wurden die Seren von je 30 Patienten mit Alopecia areata und einer nach Geschlecht und Alter gematchten gesunden Kontrollgruppe per ELISA auf Helicobacter pylori IgG-Antikörper untersucht. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.3015$). Bei welcher Anzahl von Patienten aus den beiden Gruppen IgG-Antikörper gefunden wurden, ist nicht ersichtlich. Des Weiteren sind hier gastrointestinale Symptome und Angewohnheiten (Rauchen, Ängstlichkeit, Gebrauch von Antazida) und Begleitkrankheiten (Vitiligo, Hashimoto-Thyreoiditis, atopische Dermatitis, Hyperthyreose, Diabetis mellitus) in der Gruppe der Alopecia areata – Patienten und die Prävalenz der Helicobacter pylori IgG-Antikörper aufgelistet. Allerdings sind hierbei Mehrfachnennungen erfolgt (42 bei $n=30$); die am häufigsten angegebenen Symptome (>10) waren Ängstlichkeit

und Rauchen. Bei 80% der Patienten mit Sodbrennen und/oder Gebrauch von Antazida wurden IgG-Antikörper gefunden (4 von 5). Insgesamt ist diese Symptombeschreibung also aufgrund der geringen Fallzahl und der Mehrfachnennungen wenig hilfreich. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die beiden Studien.

Tabelle 2.1 Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und Alopecia areata

Studie	Kollektivgrösse/ Hp-seropositiv	Vergleichskollektiv/ Hp-seropositiv	p-Wert	Besserung nach Eradikation
Tosti et al (186)	68/39	68/29	< 0.07	n.d.
Rigopoulos et al (18)	30/?	30/?	0.315	n.d.

n.d. = nicht durchgeführt

1.1.3 Zielstellung

Der Zusammenhang von *Helicobacter pylori* und Hautkrankheiten ist bereits für eine Vielzahl von Hauterkrankungen (chronische Urticaria, Rosacea, Psoriasis, Sjögren-Syndrom, Raynaud-Syndrom, Purpura-Schönlein-Henoch, Sweet-Syndrom, Dermatitis herpetiformis, systemische Sklerodermie, Morbus Behçet, Lichen planus, verschiedene Prurigo-Formen, atopische Dermatitis) untersucht worden. Bei einigen fand sich eine positive Korrelation zur *Helicobacter pylori*- Infektion. Durch eine Eradikationstherapie konnten viele der Krankheitsbilder gebessert werden. Der Studienlage nach ist das Vorhandensein einer Assoziation zwischen Alopecia areata und der Infektion mit *Helicobacter pylori* jedoch unklar.

H. pylori ist häufig, verursacht aber nicht bei allen Infizierten eine Krankheit. Er kann somit entscheidender Mitauslöser für Gastritis, Ulcus oder Karzinom bei entsprechender Prädisposition sein. Hierbei spielen Virulenzfaktoren, insbesondere die Expression vom Membranprotein CagA, eine wichtige Rolle. Dieser Faktor wurde jedoch nur in einer der beiden vorliegenden Studien berücksichtigt (186). Das Auftreten von Alopecia areata ist dagegen, gemessen an der Gesamtbevölkerung, selten. Beiden Erkrankungen, der klinischen Manifestation von *H. pylori* und der Alopecia areata, liegt offenbar eine gewisse genetische Disposition zugrunde.

Durch eine klare Definition von Alopecia areata erhebt sich die Frage, ob die Infektion mit *H. pylori* bei entsprechender Disposition möglicherweise die Entwicklung einer Alopecia areata auslöst. Diese Frage wird durch die beiden vorliegenden Studien unzureichend beantwortet (186,187). Die Erkrankung Alopecia areata könnte auch bei Vorliegen einer *H. pylori* – Infektion im Grad der Ausprägung verschlechtert werden. Möglicherweise tritt die Entwicklung bzw. die Verschlechterung einer bestehenden Alopecia areata nur bei der Infektion mit einer speziellen Untergruppe von *Helicobacter pylori* (z.B. *cagA*-positiver *H. pylori*) auf. Diese Fragestellung wurde bisher nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, 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.

1.1.4 Methodischer Ansatz

Um diesen Zusammenhang ausführlicher zu untersuchen, wurde diese Studie mit einer größeren Anzahl von Patienten durchgeführt. Dabei wurde eine Kontrollgruppe verwendet, bei der einerseits das Vorliegen von Alopecia areata sicher auszuschließen war (Gruppe von Patienten mit Alopecia anderer, nicht entzündlicher Genese), andererseits der Experimentalgruppe in Alter, Umgebungsfaktoren und Nationalität in etwa vergleichbar ist. Dies ist aufgrund der speziellen Epidemiologie von *H. pylori* notwendig, da so vergleichbare *H. pylori* – Infektionsrate anzunehmen ist.

Durch Erhebung klinischer Daten der eingeschlossenen Patienten konnte eine Einteilung des klinischen Schweregrades der Alopecia areata und möglicher anderer Symptome als klinischer Hinweis auf eine Infektion mit *H. pylori* erreicht werden. Im Serum der Patienten wurden sowohl unspezifische IgG - Antikörper als auch spezifische IgG-Antikörper gegen das Oberflächenprotein CagA bestimmt. Dies ist notwendig, um die Rolle besonders pathogener *cagA* - positiver *H. pylori* - Stämme in Bezug auf den Schweregrad der Alopecia areata zu beurteilen. Diese Korrelation wurde in den vorangegangenen Studien (186,187) nicht untersucht.

1.1.5 Vorweg-Zusammenfassung

Tatsächlich konnte in dieser Arbeit keine signifikante Assoziation zwischen der Infektion mit *H. pylori* und dem Auftreten von Alopecia areata gezeigt werden. Patienten mit Alopecia areata waren nicht häufiger mit *H. pylori* infiziert als die Kontrollgruppe. Patienten mit generalisierter Alopecia areata, also der schweren Verlaufsform waren im Vergleich zu Patienten mit lokalisierter Alopecia areata tendenziell, wenn auch nicht signifikant häufiger mit *H. pylori* infiziert. Patienten mit lokalisierter Alopecia areata waren dagegen tendenziell häufiger mit dem als besonders pathogen geltenden *cagA+* *H. pylori* infiziert als Patienten mit generalisierter Alopecia areata.