

1

Aus dem Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW)
im Forschungsverbund Berlin e.V.

Direktor: Univ. Prof. Dr. R. R. Hofmann

**Die Rolle von *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien
für die Entstehung von Gastritiden bei Zoofeliden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mario Grodzycki
Tierarzt aus Wittenberge
Berlin 1998

Journal-Nr. 2166

Gedruckt mit der Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K. Hartung

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R. R. Hofmann

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. habil. V. Bergmann

Tag der Promotion: 14.08.1998

INHALTSVERZEICHNIS

- 1. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG
 - 1.1 Einleitung
 - 1.2 Aufgabenstellung

- 2. BISHERIGER KENNTNISSTAND ÜBER DIE IM MAGEN VON MENSCH UND TIER VORKOMMENDEN BAKTERIEN
 - 2.1 Helicobacter pylori(Hp.)
 - 2.1.1 Morphologie und Mikrobiologie

- 2.1.2 Pathogenität und Virulenzfaktoren
- 2.1.3 Lokalisation
- 2.1.4 Direkte und indirekte Nachweismethoden
- 2.2 Durch *Helicobacter pylori* hervorgerufene entzündliche Läsionen und deren Komplikationen
- 2.2.1 Gastritis
- 2.2.2 Epidemiologie, Klinik, mögliche Komplikationen und Therapie
- 2.3 *Helicobacter heilmannii* (Hh.) (*Gastrospirillum hominis*)
- 2.3.1 Geschichte
- 2.3.2 Morphologie und Mikrobiologie
- 2.3.3 Lokalisation
- 2.3.4 Nachweis
- 2.3.5 *Helicobacter heilmannii* und Gastritis
- 2.4 *Helicobacter felis* (Hf.)
- 2.4.1 Geschichte
- 2.4.2 Morphologie und Mikrobiologie
- 2.4.3 Lokalisation und Pathohistologie
- 2.4.4 Klinik
- 2.5 Die Infektion weiterer Tierarten durch Vertreter des Genus *Helicobacter*
- 2.6 Die sogenannte Tigerkrankheit

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- 3.1 Material und Methoden
- 3.1.1 Untersuchungsmaterial
- 3.1.2 Anamnese durch Erstellung einer elektronischen Datenbank
- 3.1.3 Makroskopische Befundung der Magenschleimhaut und Probenentnahme
- 3.1.4 Eingesetzte Färbungen und immunhistochemische Methoden für die bakterioskopische und histologische Befunderhebung
- 3.1.4.1 HE-Färbung
- 3.1.4.2 Modifizierte Giemsa-Färbung
- 3.1.4.3 Versilberung nach W a r t h i n S t a r r y
- 3.1.4.4 Immunhistochemische Untersuchung
- 3.1.4.5 Methodische und immunologische Kontrollen
- 3.1.5 Erfassung und Beurteilung der dargestellten Bakterien sowie der histopathologischen Veränderungen
- 3.1.5.1 Einteilung der Bakterien hinsichtlich Morphologie und Lokalisation
- 3.1.5.2 Einschätzung des Besiedlungsgrades im bakterioskopischen Präparat
- 3.1.5.3 Ermittlung der Intensität der bakteriellen Besiedlung mittels computergestützter Bildanalyse im immunhistochemischen Präparat
- 3.1.5.4 Histometrische Untersuchungen
- 3.1.5.5 Bewertung der histologischen Veränderungen im HE-Präparat
- 3.1.6 Der Urease-Schnelltest
- 3.1.7 Vergleich der positiven bakterioskopischen Befunde mit den entsprechenden klinischen Vorberichten und makroskopischen pathologisch- anatomischen Diagnosen
- 3.1.8 Statistische Methoden
- 3.2 Ergebnisse
- 3.2.1 Bakterioskopische Befunde
- 3.2.1.1 Allgemeine Besiedlungshäufigkeit der Magenschleimhaut mit Spiralbakterien bei den Zoofeliden meiner Untersuchungsgruppe
- 3.2.1.2 Häufigkeit der Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien unter Berücksichtigung von Tierart, Alter und Geschlecht

- 3.2.1.3 Morphologie und Lokalisation der Bakterien
- 3.2.1.4 Ergebnisse der Farbschwellenwertmessung mittels computergestützter Bildanalyse
- 3.2.1.5 Ergebnisse der histometrischen Längenmessungen
- 3.2.2 Beziehungen zwischen einer Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien und dem histologischen Befund
- 3.2.3 Topographischer Vergleich bakterioskopischer und histologischer Befunde in der Kardia-, Korpus- und Pylorusregion
- 3.2.4 Die Zuverlässigkeit des Ureaseschnelltestes zum Nachweis spirilloformer Bakterien
- 3.2.5 Vergleich der bakterioskopisch positiven Befunde mit den entsprechenden klinischen Vorberichten und den makroskopischen pathologisch-anatomischen Diagnosen

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

Summary

6. ABBILDUNGEN

7. LITERATURVERZEICHNIS

8. ANHANG

- 8.1 Detaillierte Aufstellung der untersuchten Tiere
- 8.2 Bezugsquellen von Antikörper und Chemikalien

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABC	Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex
AP	Alkalische Phosphatase
CLO	<i>Campylobacter</i> -Like-Organism
DAB	Diaminobenzidin
GLO	<i>Gastrospirillum</i> -Like-Organism
HE	Hämatoxilin-Eosin
Hf.	<i>Helicobacter felis</i>
Hh.	<i>Helicobacter heilmannii</i>
HLO	<i>Helicobacter</i> -Like-Organisms
Hp.	<i>Helicobacter pylori</i>
HPLO	<i>Helicobacter-Pylori</i> -Like-Organisms
IZW	Institut für Zoo- und Wildtierforschung in Berlin
LAB	labelled avidin-biotin-technique (markierte Avidin-Biotin-Technik)
LDH	Lactatdehydrogenase
PAP	Peroxidase-Anti-Peroxidase-Methode
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RNA	ribosomale Ribonukleinsäure
SB	Spiralbakterien
sp.	Spezies (Art)

spp.	Spezies (Arten)
SPF	specific pathogen free

1. Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Einleitung

Bereits im vorigen Jahrhundert gab es erste Hinweise auf die Existenz spirilloformer Stäbchen im Magen des Hundes (BIZZOZERO 1893; SALOMON 1896). Auch KRIENITZ (1906), DOENGES (1938) und FREEDBERG und BARRON (1940) wiesen "Spirochaeten" in mikroskopischen Magenpräparaten von Mensch und Tier nach, maßen ihnen jedoch eher eine kommensale als eine klinische Bedeutung bei.

Erst 1983 gelang zwei australischen Ärzten eine Anzüchtung als Voraussetzung für eine Klassifikation dieser Mikroorganismen (MARSHALL und WARREN 1983, 1984). Auf Grund ihrer morphologischen und biochemischen Analogie mit den bereits bekannten *Campylobacter*-Arten wurden sie der Gattung *Campylobacter* (*Campylobacter*-Like-Organisms=CLO) zugeordnet. Diese "Wiederentdeckung" hat die gastroenterologische Forschung enorm belebt und medizinische Dogmen hinsichtlich der Existenz von Mikroorganismen im Habitat Magen und der Ätiopathogenese von Gastritiden sowie *Ulcera ventriculi* und *-duodeni* ins Wanken gebracht. MARSHALL und WARREN beschrieben bereits 1983 eine Korrelation zwischen der Anwesenheit des Bakteriums und der chronisch-aktiven Gastritis bzw. dem *Ulcus pepticum*.

Eine Vielzahl von Studien weltweit ins Leben gerufener Arbeitsgruppen ergab beim Vergleich des neuentdeckten Mikroorganismus mit den bis dahin bekannten Vertretern des Genus *Campylobacter* auffällige Differenzen hinsichtlich der Fettsäurezusammensetzung der Zellwand, der Konstellation der äußeren Membranproteine und -lipopolysaccharide, der Basensequenz der 16 S-rRNA und verschiedener Stoffwechsel- und Wachstumseigenschaften. Diese betreffen z.B. die Fähigkeit zur Ureasebildung und ihre Antibiotikasensitivität (GOODWIN et al. 1985; MARSHALL et al. 1985; JONES und ELDRIDGE, 1987; MAI und OPFERKUCH, 1988). Auf dem 2. Treffen der "European *Campylobacter pylori* study group" 1989 in Ulm erfolgte daher eine taxonomische Neueinordnung als *Helicobacter pylori* (Leitartikel in der Beilage "Der Internist" 2/1990; KNOKE 1990).

Neben der Bedeutung für die Gesundheit des Menschen erregen Vertreter dieses Genus ein ausgesprochen veterinärmedizinisches Interesse. Dies gilt insbesondere für *Helicobacter*-Spezies mit einer vermuteten zooanthroponotischen Übertragung als auch für Vertreter, die unterschiedliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, hauptsächlich bei Feliden, verursachen.

1.2 Aufgabenstellung

Anliegen dieser Arbeit war es, die Häufigkeit, Lokalisation und Intensität der Besiedlung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien bei Zoofeliden zu bestimmen und eine Beziehung zwischen Art und Menge der Keime und eventuell vorhandenen entzündlichen Veränderungen (Grad, Stadium, Aktivität) im histologischen Bild herauszuarbeiten.

Hierzu sollten verschiedene histologische Färbungen und immunhistochemische Darstellungsverfahren auf ihre Anwendbarkeit an Magenschleimhautproben sowohl prospektiv aus den laufenden Sektionen von in Serie unselektierten Zoofeliden von 5/94 - 10/96, als auch retrospektiv aus der pathologischen Fallsammlung des Institutes für Zoo- und Wildtierforschung in Berlin-Friedrichsfelde überprüft werden. Ferner wurde mir die Aufgabe gestellt, eventuelle Beziehungen zwischen der Anwesenheit von Spiralbakterien im immunhistochemischen Präparat, dem klinischen Vorbericht, dem makroskopischen Befund, sowie den Ergebnissen des Ureaseschnelltestes herauszustellen.

2. Bisheriger Kenntnisstand über die im Magen von Mensch und Tier vorkommenden Bakterien

Soweit bisher bekannt, kommen auf der Magenschleimhaut von Mensch und Tier verschiedene Bakterienformen vor, die als *Spirochaeten*, *Spiralbakterien*, *Spirillen* oder *Helicobacter*-Like-Organisms (HLO) bezeichnet werden. Die wichtigsten Formen sollen im folgenden kurz abgehandelt werden.

2.1 *Helicobacter pylori* (Hp.)

Bei diesem Bakterium handelt es sich um eine Spezies mit einem scheinbar sehr engen Wirtsspektrum. Außer beim Menschen (MARSHALL und WARREN, 1983) wurde es bisher nur bei in Menschenhand gehaltenen Rhesusaffen (BASKERVILLE et al. 1988), Schweinsaffen (BRONSDON und SCHÖNKNECHT, 1987) und bei der Hauskatze (HANDT et al. 1994) nachgewiesen. Es handelt sich um einen streng an das Habitat Magen adaptierten Mikroorganismus.

2.1.1 Morphologie und Mikrobiologie

Helicobacter pylori ist ein ca. 0,6µm breites und 2,5-3µm langes, kommaförmiges, teils spiralig gewundenes, bewegliches Stäbchen. Unipolar ist es im Besitz von 4-6 Geißeln. Bei einer Temperatur von 37°C, einem pH-Wert von 6-7 und auf einem mit Kohlendioxid angereicherten Nährboden in mikroaerophiler Atmosphäre beträgt die Kolonisationszeit des Keimes 3-5 Tage. Die Kolonien sind

glatt begrenzt, durchsichtig, auf Blutagarplatten von einem zarten Beta-Hämolysehof umgeben und ca. 0,5-1,0mm groß (GOODWIN et al. 1985; KUNZ et al. 1990; MAI und OPFERKKUCH 1988). In Tabelle 1 werden die morphologischen und biochemischen Merkmale einzelner *Helicobacter*-Spezies verglichen.

Tabelle 1: Identifizierungsmerkmale einzelner *Helicobacter*-Spezies

Merkmal	H. pylori	H.heilmanii	H. felis
Größe	2,5-3µ m x 0,6µ m	3,5 -10µ m x 0,5µ m	5-7,5µ m x 0,4µ m
Form	kommaförmig, zT. 3-5 Windungen	spirilloform 5-8 Windungen	spirilloform 5-7 Windungen
Begeißelung	unipolar 4-6 lophotrich angeordnete Flagellen	bipolar ca.12 behüllte Flagellen	bipolar, 10-17 lophotrich angeordnete Flagellen
periplasmatische Fasern	nein	nein	paarige, gewundene Axialfibrillen
Gramverhalten	n e g a t i v		
Wachstumsbedingungen	mikroaerophil	in vitro nur Isolate aus Katzenmägen mikroaerophil	mikroaerophil - anaerob
Generationszeit	3 - 7 T a g e		
Kolonie-morphologie	glatt begrenzte, konvexe, transparente bis gräuliche Kolonien, Ø ca. 0,5-1,5mm, β -Hämolyse auf Blutagar		
biochemische Syntheseleistung	Urease + Katalase + Oxydase +	Urease + Katalase ? Oxydase ?	Urease + Katalase + Oxydase +

2.1.2 Pathogenität und Virulenzfaktoren

Die durch MARSHALL und WARREN (1983) vertretene Hypothese, daß Bakterien vom Genus *Helicobacter* eine entscheidende ätiopathogenetische Bedeutung bei den bisher nicht immer befriedigend therapierbaren Magenerkrankungen besitzen, stieß in der Fachwelt auf erhebliche Skepsis. Um die Richtigkeit seiner Meinung zu beweisen, unternahm MARSHALL einen Selbstversuch, bei dem er nach der Einnahme von Cimetidin eine Keimsuspension von 10^9 Mikroorganismen in alkalischem Peptonwasser trank. Zunächst kam es zu einer verstärkten Magenperistaltik und nach einer Woche zu Übelkeit und Erbrechen. Seine vor der Bakterienaufnahme als normal und Hp.-frei befundene Magenschleimhaut zeigte am Tag zehn eine floride Gastritis mit Hp.-Befall. Nach 14 Tagen ließen sich keine Bakterien mehr nachweisen, und die entzündlichen Veränderungen gingen ins chronische Stadium über, was für eine Eliminierung der Bakterien durch die körpereigene Immunabwehr spricht. Das war der Beweis dafür, daß der Keim auf normaler Schleimhaut eine sich klinisch und histologisch manifestierende Gastritis auslösen kann (MARSHALL et al. 1985).

Dieser Mikroorganismus ist zwar nicht säurebeständig, schafft sich jedoch durch seine Ureaseaktivität ein alkalisches Mikromilieu in dem ihn umgebenden sauren Magensaft und somit die Voraussetzung für die eigene Existenz. Das bei der Spaltung von Harnstoff freiwerdende Ammoniak reizt die Magenmukosa (EATON et al. 1991; CHITAJALLU et al. 1991; MURAKAMI et al. 1990; TYTGAT et al. 1991; WARRELMANN et al. 1987). Die Urease und verschiedene Proteasen, z.B. Mucinasen, sind zusätzlich für eine Viskositätsänderung des Magenschleimes verantwortlich, was zu einer erhöhten Motilität als entscheidenden Kolonisationsfaktor führt (SIDEBOTHAM et al. 1991; SLOMIANY et al. 1987; VON WULFFEN et al. 1988). Außerdem sind seine Beweglichkeit, die Bildung von Katalase, Superoxiddismutase, Zytotoxin, Cag A-Protein, Hämolysinen und seine Fähigkeit zur Adhärenz weitere

wichtige Virulenzfaktoren.

Seine Motilität ist sowohl Kolonisations- als auch Persistenzfaktor. Sie ermöglicht es ihm, trotz ständiger Schleimsekretion und fortdauernder Peristaltik ein Reservoir im Mukus zu etablieren. Es ist dort sowohl vor der Magensäure und der Immunantwort des Wirtes als auch vor chemotherapeutischen Maßnahmen relativ gut abgeschirmt (EATON et al. 1992; GEIS et al. 1989, 1993).

Die Katalase- und Superoxiddismutasebildung schützen ihn vor phagozytären Abtötungsmechanismen (KASPER und DICKGIESSER 1986; TYTGAT et al. 1988; WYLE et al. 1990). Zytotoxin wird von ca. 50% aller Hp.-Stämme gebildet und übt einen vakuolisierenden Effekt auf Zellkulturzellen aus (LEUNK et al. 1988). Beim Cag A handelt es sich um ein immunogenes Protein, welches von einem Großteil der Hp.-Stämme exprimiert wird und als Bestandteil serologischer Tests dient.

Seroepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die von Ulkuspatienten isolierten Stämme Cag A exprimieren (CRABTREE et al. 1991). Ebenso gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Adenokarzinomen und einem erhöhten Antikörperspiegel gegen Cag A im Vergleich zu Hp.-infizierten Kontrollpatienten mit "nichtulzeröser Dyspepsie" (CRABTREE et al. 1993). Mittels Adhäsionsrezeptorsystemen ist es Hp. möglich, eine enge Lagebeziehung zu den Magenepithelzellen einzugehen.

Ultrastrukturanalysen zeigen, daß die Bakterien in den Buchten zwischen den Mikrovilli, in den Interzellularräumen und zwischen Zytoplasmaausläufern liegen (HESSEY et al. 1990; KAZI et al. 1990; OPFERKUCH et al. 1988; RATHBONE et al. 1988; RÜHL et al. 1988; STEINIGER et al. 1987). Auf Grund der unterschiedlichen Virulenzfaktoren treten in unmittelbarer Umgebung der Mikroorganismen intrazelluläre Ödeme und Verluste von Schleimgranula und Mikrovilli auf (COVER et al. 1989; TEWARI et al. 1989). Die Hormonspiegel der gastrointestinalen Peptide Somatostatin, pankreatisches Polypeptid und Neurotensin änderten sich bei einer Hp.-kolonisation nicht (STAUB et al. 1989). Eine Hypo- bzw. Achlorhydrie, welche eine Hypazidität des Mageninnenmilieus nach sich zieht, wird wahrscheinlich durch eine konsekutive Reduktion der Parietalzellmasse bedingt. Der Keim schafft sich somit gleichzeitig bessere Kolonisationsbedingungen (CALAM et al. 1991; MOONEY et al. 1990; WYATT et al. 1988).

2.1.3 Lokalisation

Helicobacter pylori ist in seiner vegetativen Form an die Existenz schleimproduzierender Epithelzellen gebunden. Das Bakterium ist innerhalb des gastralen Schleimfilmes, welcher eine protektive Funktion der bakteriziden Magensäure gegenüber wahrnimmt, dicht am Oberflächenepithel in den Foveolae und Drüsenlumina lokalisiert. CAVE et al. (1989) und WYLE et al. (1990) fanden Hp. auch intrazellulär. Es besiedelt Antrum, Corpus und Fundus des Magens (BÖRSCH et al. 1989; HÄNTZSCHEL et al. 1990; HAZELL et al. 1986; LEISS 1986; RÖSCH 1986). Das Duodenum wird nur im Falle einer gastralen Metaplasie befallen (BRUNNER et al. 1987; CASELLI et al. 1989; FRIERSON et al. 1990; WYATT et al. 1987). Auch in der heterotopen Magenschleimhaut wurden diese Erreger bereits nachgewiesen (OTTENJAHN et al. 1987; SCHMIDT et al. 1987; STOLTE et al. 1989).

2.1.4 Direkte und indirekte Nachweismethoden

Die Hp.-Diagnostik kann sowohl durch die kulturelle Anzucht, zytologisch, histologisch, immunhistochemisch und durch den Urease-Schnelltest auf direkte Art als auch indirekt mittels Serologie und Atemtest erfolgen. Molekularbiologische Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) an verschiedenen Untersuchungsmaterialien, wie Magenschleim, Biopsien, Stuhl, Zahnplaque und Speichel befinden sich noch in der Validierungsphase (HAMMAR et al. 1992; NGUYEN et al. 1993; WESTBLOM et al. 1993). Es erscheint derzeit unwahrscheinlich, daß die PCR in der Praxis die oben genannten konventionellen Methoden ablösen wird (SUERBAUM 1994).

Zytologie:

Ein Abstrich von der Magenschleimhaut mit anschließender Färbung nach Gram oder Pappenheim stellt eine Möglichkeit der Schnelldiagnostik und semiquantitativen Graduierung dar, ohne jedoch eine histologische Aussage treffen zu können. Das Bakterium erscheint als blaues gekrümmtes Stäbchen im lichtmikroskopischen Bild (CLAREN et al. 1990; MONTGOMERY et al. 1988; PARSONNET et al. 1988; SANTOGADE et al. 1990; SCHNADIG et al. 1990).

Histologische Färbungen:

Der Vorteil der Histologie gegenüber anderen Nachweisverfahren liegt in ihrer Reproduzierbarkeit und darin, die Dichte der Bakterienbesiedlung und die entzündlichen Veränderungen der Magenschleimhaut in einem Untersuchungsgang beurteilen zu können. In der Praxis haben sich vor allem die Versilberung nach W a r t h i n und S t a r r y, die modifizierte Giemsa-, die Gimenez-, die Halb-Gram-, die Methylenblau- sowie die Bakterienfärbung nach B r o w n - H o p p s bewährt (MADAN et al. 1988; SIMOR et al. 1990; STEINIGER et al. 1989; SWISHER 1989). Die Darstellung im Phasenkontrastmikroskop und im Fluoreszenzmikroskop mit Akridinorange ist dagegen sehr aufwendig und oft unbefriedigend (PINKARD et al. 1986; WALTERS et al. 1986). Versucht man allein mit der HE-Färbung zurecht zu kommen, so müssen sehr dünne Schnitte und eine alkoholische HE-Lösung verwendet werden (HEILMANN et al. 1987, 1988).

Immunhistochemie:

Die erfolgreiche Anwendung der indirekten Immunfluoreszenz, der Peroxidase-Anti-Peroxidase (PAP)- und der Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex (ABC)-Methode in der Hp.-Diagnostik an unfixiertem Material ist beschrieben (NEGRINI et al. 1989; ENGSTRAND et al. 1986, 1988; BARBOSA et al. 1988). Für diese Nachweise wurden aus immunisierten Mäusen und

Kaninchen gewonnene Antikörper verwendet. Eine Reaktion mit einem kommerziell erhältlichen monoklonalen Antikörper mit einem formalinresistenten Flagellenepitop gelang erstmalig CARTUN et al. (1990, 1991).

Ureasenachweis:

Das Prinzip dieses Testes besteht in der Spaltung des in einem sauren Testmedium vorhandenen Harnstoffes durch die von Hp. synthetisierte Urease. Infolge der Ammoniakabspaltung kommt es zu einer starken Alkalisierung, die durch einen beigefügten Indikator angezeigt wird. In der Harnstoffbouillon nach C h r i s t e n z.B. wird dieser Anstieg des pH-Wertes durch den Farbumschlag von Gelb nach Rot durch Phenolrot innerhalb von 24-48 Stunden angezeigt (DENT et al. 1989).

Kulturelle Anzuchtung:

Der kulturelle Nachweis von Hp. spielt für die Routinediagnostik nur eine untergeordnete Rolle, da das Ergebnis erst nach 3-7 Tagen vorliegt und die Durchführung sehr aufwendig und störanfällig ist. Neben dem "Mueller-Hinton-Agar" eignen sich für die mikrobiologische Diagnostik der Chocolate- und der Brain-Heart-Infusionagar mit 7% Pferdeblut und 1% Isovitalax sowie der Blood Agar Base no. 2 mit einem Supplement nach S k i r r o w (ANSORG et al. 1991; BARTHEL et al. 1990; GOODWIN et al. 1985; NEDENSKOV-SORENSEN et al. 1988; ROHDE et al. 1989).

Serologie:

Die Antikörper-Antwort des Wirtes auf eine Hp.-Infektion ist uniform und durch erhöhte Titer der IgA- und IgG-Klasse gekennzeichnet. Nach einer geeigneten Antigen-Präparation konzentriert sich das methodische Repertoire auf den Enzymimmunoassay (ELISA) sowie die Immunoblotmethode (BOLTON et al. 1989; BOOTH et al. 1986; DRUMM et al. 1990; ELDRIDGE et al. 1984; EVANS 1989; PEREZ - PEREZ et al. 1988).

Atemtest:

Die Fähigkeit dieser Spezies, Urease zu synthetisieren, wird auch für den sogenannten Atemtest genutzt. Nach der Gabe einer diagnostischen Dosis ^{13}C - oder ^{14}C - markierten Harnstoffes entsteht bei einer Infektion mit Hp. äquivalent markiertes CO_2 , welches mit Hilfe der Isotopen-Massenspektrometrie in der Ausatemluft als "Deltawert" bestimmt wird (COOREMAN et al. 1990; GRAHAM et al. 1987; ORMAND et al. 1990).

2.2 Durch *Helicobacter pylori* hervorgerufene entzündliche Läsionen und deren Komplikationen

2.2.1 Gastritis

Entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut wurden erstmalig Anfang des 19. Jahrhunderts beschrieben. Hierbei handelte es sich jedoch um eine Fehlinterpretation von B r o u s s a i s, der die Gastromalacia acida für eine chronische Entzündung gehalten hatte. Er stellte Überlegungen hinsichtlich des Einflusses konstitutioneller, "atmosphärischer", alimentärer und nervaler Faktoren als mögliche ätiopathogenetische Aspekte an (BROUSSAIS, 1816). Umfangreiche pathologisch-anatomische Untersuchungen an Magenresektaten folgten erst 100 Jahre später durch KONJETZNY (1923, 1927, 1930). Mit der Etablierung der Röntgenologie in vielen Bereichen der Medizin wurde auch die Magenschleimhautentzündung lange Zeit mittels dieses radiologischen Verfahrens diagnostiziert (BRÜKKER, 1961). Man ließ sich hierbei von der Vorstellung leiten, daß bei einer Gastritis die Schichten der Magenwand, insbesondere die Mukosa, entzündlich ödematisiert sind. Die daraus resultierende Verdickung der Magenwand und Bildung starrer Falten zeichneten sich auf dem Röntgenbild charakteristisch ab. Die Röntgendiagnostik der Gastritis wird schon seit einiger Zeit abgelehnt (ELSTER 1971; MARATKA 1961; MIEDERER et al. 1979; STADLER et al. 1989).

Erst mit der Einführung der Saugbiopsie durch TOMENIUS und WOOD (1949,1950) begann eine neue Ära der intravitalem Diagnostik. Man erkannte, daß die Diagnose "Gastritis" nur histologisch getroffen werden kann. Infolge des "physiologischen Fehlens" lymphozytärer Follikel in der Magenschleimhaut ist eine Gastritis histologisch gesehen grundsätzlich als eine Magenschleimhautveränderung durch Granulozyten (akut) oder durch Plasmazellen und /oder Lymphozyten (chronisch) mit entsprechender Gewebsschädigung definiert (RIEDE und SCHAEFER, 1995).

Hinsichtlich der Einteilung und Graduierung der Gastritiden existieren bis heute unterschiedliche Klassifikationen. Bereits KONJETZNY (1925) unterschied zwischen einer akuten und einer chronischen Gastritis, zwischen denen es fließende Übergänge gibt. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich eine atrophierende Entzündung unter Schwund des Drüsenkörpers. Mit dem Einzug der Endoskopie in die Diagnostik und der Möglichkeit der Entnahme von Magenbiopsien wurde auch eine neue Ära der Klassifikationen eingeleitet (SCHINDLER, 1947; WOOD, 1949; HIRSCHOWITZ et al. 1957). Die Differenzen zwischen den bis heute unterschiedlichen Einteilungsprinzipien bestehen in erster Linie in der Zuordnung der verschiedenen chronischen Entzündungsformen (PRICE et al. 1991). Dafür gibt es im wesentlichen zwei Gründe. Zum einen stellt die akute Entzündung, bei der das entzündliche Infiltrat hauptsächlich aus neutrophilen polymorphkernigen Granulozyten besteht, eine Übergangsform dar, wird selten biopsiert und ist somit nur selten ein Problem für den Pathologen. Zum anderen besitzt die chronische Form gegenüber der akuten eine weitaus höhere Prävalenz (MARSHALL et al. 1984, 1984, 1985). So trennte SCHINDLER (1947) nicht nur zwischen einer akuten und chronischen Verlaufsform, sondern etablierte gleichzeitig die Begriffe chronisch-superfizielle und chronisch-atrophische Gastritis.

Die hauptsächlich im angloamerikanischen Sprachraum verbreitete Einteilung der chronischen Magenschleimhautentzündung nach WHITEHEAD et al. (1972) unterscheidet zwischen oberflächlicher und atrophischer Gastritis unterschiedlicher Ausprägung in jeweils ruhender oder aktiver Form. Die aktive Form teilte er wiederum in akut (granulozytäre Infiltrate mit Ausbildung von "Kryptenabszessen" = Granulozyten in Epithelzellen und Foveolen) und chronisch (Dominanz von Lymphozyten und Plasmazellen und degenerative Veränderungen des Oberflächenepithels) ein. Die Bedeutung von Ätiopathogenese und Topographie der entzündlichen Veränderungen im Magen wird in der Klassifikation nach STRICKLAND und MACKAY (1973) zum Ausdruck gebracht. Sie unterscheiden zwischen der isolierten chronisch-atrophischen Corpusgastritis (Typ A) in Anwesenheit von Autoimmunantikörpern gegen die Parietalzellen und der sich vom Antrum her ausbreitenden Typ B-Gastritis, welche oftmals mit einem Gastroduodenalulkus vergesellschaftet ist. Zur Beschreibung einer Intermediärform, die Antrum und Corpus gleichermaßen betrifft, schlugen GLASS und PITCHUMONI (1975) den Terminus Typ AB-Gastritis vor.

KEKKI et al. (1987) verbanden in ihrer Klassifikation Morphologie und Topographie der Gastritis. Zur Einschätzung der Entzündung dienten in erster Linie degenerative Veränderungen und Verluste der intakten Drüsen in den einzelnen Magenkompartimenten. Corpus und Antrum werden separat unter der Verwendung der Terminologie nach Strickland und Mackay dokumentiert. Beim Typ A handelt es sich um eine atrophische Gastritis, die sich lediglich auf den Corpus beschränkt, der Typ B ist durch seine Lokalisation im antralen Bereich und der Typ AB in beiden Bereichen kennzeichnet. CORREA (1988) ersetzte diese vorwiegend auf die Topographie bezogene Terminologie durch eine sich an die ätiopathogenetische Signifikanz orientierende. Er unterscheidet 3 Formen der chronischen Gastritis. Die "autoimmune chronische Gastritis" entspricht dem Typ A und ist mit einem hohen Karzinomrisiko behaftet. Die "neurogene" oder "hypersekretorische" chronische Antrumgastritis ist mit der Ulkuskrankheit vergesellschaftet und die "milieubedingte" chronische Gastritis bevorzugt erst die Corpus-Antrum-Grenze und verteilt sich später unregelmäßig. Auch bei diesem Typ handelt es sich um eine Präkanzerose, die auf diätetische Gewohnheiten zurückzuführen ist.

Sowohl WYATT und DIXON (1988) als auch HEILMANN und STOLTE (1989) versuchen in ihren Systematisierungen Ätiologie und Topographie unter Verwendung der alphabetischen Nomenklatur zu kombinieren. WYATT und DIXON (1988) behalten den Buchstaben A für den Autoimmuntyp bei und bezeichnen die *Helicobacter*-initiierte Gastritis mit vorrangig antraler Lokalisation als Typ B. Eine durch Medikamente bzw. den duodenogastralen Reflux bedingte Entzündung nennen sie Typ C. HEILMANN und STOLTE (1989) berücksichtigen in ihrer Einteilung den Typ AB als Kombination zwischen Autoimmunerkrankung und Hp.-Infektion. Zwischen der superfiziellen und atrophischen Gastritis nehmen sie keine Progressivität an. Hauptcharakteristikum ihrer Einteilung ist der Grad der Entzündung, den sie in leicht, schwer, partielle und totale Atrophie unterteilen.

Die in der Vergangenheit bestehenden konzeptionellen und terminologischen Differenzen zwischen den einzelnen Gastritisklassifikationen bewogen ein internationales Expertenteam auf dem Weltkongreß für Gastroenterologie 1990 in Sydney zum Entwurf eines einheitlichen und einfachen Einordnungsprinzips. Bei dem "SYDNEY-SYSTEM" handelt es sich um den Versuch, eine gemeinsame Grundlage für die einzelnen praxisbewährten Einteilungsmöglichkeiten und eine Basis für die Erhebung endoskopischer und histologischer Befunde zu schaffen. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, berücksichtigt sie sowohl ätiologische Faktoren, den evolutionären Charakter und die Topographie der Entzündung als auch die Intensität und histologische Besonderheiten (MISIEWICZ et al. 1990; PRICE 1991).

Tabelle 2: Diagnosebausteine der Sydney-Klassifikation

Ätiologie	Verlauf	Topographie	Entzündung	Grad
Helicobacter	akut	Antrum	Aktivität	nicht
Autoaggression	chronisch	Corpus	Atrophie	geringgradig
chemische Noxe	Sonderform	Pan-	Metaplasie	mittelgradig
			Erreger	hochgradig

2.2.2 Epidemiologie, Klinik, mögliche Komplikationen und Therapie

Über Keimreservoir und Infektionswege können bis heute nur hypothetische Aussagen getroffen werden. Außer dem Rhesusaffen (BASKERVILLE et al. 1988), dem Schweinsaffen (BRONSDON und SCHÖNKNECHT, 1988) und der Hauskatze (HANDT et al. 1994) sind keine Erregerreservoirs außerhalb des Menschen bekannt. In allen Magenschleimhautproben einer bei einem Labortierhändler erworbenen Gruppe von 21 SPF-Katzen fanden HANDT et al. (1994) Bakterien, die sie bezüglich ihres Phänotyps, ihrer Fettsäurezusammensetzung und der Ergebnisse der 16S-rRNA-Basensequenzanalyse als Hp. einstufen. Die Präsenz der Bakterien ging bei beiden Tierarten mit einer lymphofollikulären Gastritis einher.

Seroepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß in der fleischverarbeitenden Industrie beschäftigte Tierärzte und Arbeiter

gegenüber anderen Berufsgruppen höhere Hp.-Antikörpertiter besitzen, so daß weitere Haustiere als Infektionsquelle in Betracht gezogen werden müssen (MORRIS et al. 1986; VAIRA et al. 1988). Eine experimentelle in vivo Infektion mit Hp. gelang bisher bei gnotobiotischen Schweinen (KRAKOWKA et al. 1987) und SPF-Schweinen (ENGSTRAND et al. 1990), gnotobiotischen Hunden (RADIN et al. 1990), Rhesusaffen (FUKUDA et al. 1992), japanischen Rotgesichtsmakaken (SHUTO et al. 1993) und Nacktmäusen (KARITA et al. 1991).

Hauptinfektionsquelle bleibt aber nach wie vor der Mensch. Vermutet werden fäkal-orale (FOX et al. 1993; THOMAS et al. 1992; KELLY et al. 1994), oral-orale (NGUYEN et al. 1993) sowie indirekte Übertragungsmöglichkeiten durch kontaminierte Trinkwasserreservoirs (KLEIN et al. 1991) bzw. Lebensmittel (HOPKINS et al. 1993). MORRIS et al. (1986) und KIST et al. (1988) wiesen nach, daß endoskopierende Ärzte zu einem höheren Prozentsatz

Hp.-Antikörper besitzen als Zahnärzte. Der iatrogenen Übertragung bzw. der per Endoskop und Biopsiezange muß bis zur "Wiederentdeckung" von Magenbakterien ein hoher Stellenwert beigemessen werden. Das seit Jahrzehnten geltende Dogma, im sauren Milieu des Mageninneren könnten keine Keime gedeihen, war so festgefügt, daß Ärzte beim Gastroskopieren keine Handschuhe trugen und nur unzureichende Verfahren der Keimelimination an entsprechenden Geräten Anwendung fanden.

In jüngster Zeit wird die Möglichkeit einer heterogenen Übertragung unter Einbeziehung belebter Vektoren durch Koprophagie diskutiert. GRÜBEL und CAVE (1997) konnten eine Kolonisierung von Hp. im Darmtrakt der Stubenfliege (*Musca domestica*) nach Zuführung kontaminierter Nahrung zeigen. Die Insekten schieden anschließend für mindestens 30 Stunden lebensfähige Hp. mit ihren Exkrementen aus. Die Infektkette wird geschlossen, wenn die Fliegen infektiöse Hp. auf menschlichen Nahrungsmitteln hinterlassen und diese verzehrt werden. Epidemiologische Studien zeigen, daß in Ländern, in denen vor ca. 50 Jahren noch schlechte hygienische Verhältnisse herrschten und eine rasche Industrialisierung einsetzte, der Anteil der Magenleiden an der Gesamtanzahl der Erkrankungen rasant zurückgegangen ist. Stand das Magenkarzinom 1945 noch an erster Stelle der onkologischen Erkrankungen des Menschen, so findet man es heute im unteren Bereich (BLASER, 1996).

Eine weltweite Verbreitung von Hp. und eine zunehmende Besiedlungshäufigkeit mit steigendem Lebensalter wird durch zahlreiche Autoren beschrieben (BÖRSCH et al. 1989; FAISAL et al. 1990; GREENBERG et al. 1990; VEEREMANN-WAUTERS et al. 1989). Die Prävalenz in Industrieländern liegt bei ca. 10% der 20-jährigen und 40% der 60-jährigen Menschen (RIEDE und SCHAEFER, 1995). Saisonale und geschlechtsgebundene Unterschiede können nicht festgestellt werden (KUNZ 1990; SCHUBERT 1989).

Obwohl nahezu jeder Dritte der Weltbevölkerung mit diesem Bakterium infiziert ist, zeigt wiederum nur jeder Dritte der Betroffenen klinische Beschwerden wie Mundgeruch, Sodbrennen, Völlegefühl mit Oberbauchschmerzen und häufiges Aufstoßen. Eine durch Hp. ausgelöste Entzündung der Magenschleimhaut (= Typ B-Gastritis) spielt sich zu 98% als prädominante Antrumgastritis ab (BLASER, 1996; RIEDE und SCHAEFER, 1995). Hp.-initiierte Gastritiden können als Komplikation Gastroduodenalulzera, MALT-Lymphome und Magenkarzinome nach sich ziehen.

Gastroduodenalulkus:

Hierunter versteht man einen Substanzdefekt der Magen- bzw. der Duodenalschleimhaut über die Muscularis mucosae hinaus, welcher auf einem Mißverhältnis zwischen Schleimhautprotektiva (Durchblutung, Schleimbildung, Bicarbonatsekretion) und schleimhautaggressiven Faktoren (HCl, Pepsin, Gallensäuren) beruht. WAGNER et al. (1989) und McNULTY et al. (1987) fanden bei 79% bzw. 75% der Patienten mit gastroduodenalen Ulzera eine Besiedlung der Magenschleimhaut mit Hp., BÖRSCH et al. (1987), REHMANN (1989), MENGE et al. (1987) und MARSHALL et al. (1985) sogar Infektionsraten zwischen 85-98%. Eine ähnlich enge Korrelation wurde zwischen der chronischen Antrumgastritis vom Typ B und dem Ulcus duodeni festgestellt. Bei nahezu 100% der Patienten mit einem Zwölffingerdarmgeschwür fanden DOOLEY et al. (1988) und MENGE et al. (1987) eine Hp.-assoziierte chronische Antrumgastritis. Den klassischen Risikofaktoren Streß, Nikotin und Koffein wird dagegen nur noch eine untergeordnete, lancierend immunsuppressive Bedeutung beigemessen.

MALT-Lymphom:

Durch den chronischen Antigenstimulus wird die Magenschleimhaut zunehmend von B-Lymphozyten besiedelt und erhält ein zusätzliches mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe, woraus sich bei weiterer Gegenwart des Keimes ein MALT (mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe)-Lymphom entwickeln kann (RIEDE und SCHAEFER, 1995; HUSSELL et al. 1993).

Magenkarzinom:

Eine sehr lang andauernde Typ B-Gastritis kann in eine atrophische Entzündung übergehen, welche im Zusammenhang mit einer intestinalen Metaplasie als entscheidender kausaler Faktor für die Entstehung des Magenkarzinoms vom intestinalen Typ gilt (RIEDE und SCHAEFER, 1995). Die WHO hat *Helicobacter pylori* 1994 als Klasse-I-Kanzerogen eingestuft, was der höchsten Position innerhalb der Hierarchie krebsauslösender Agenzien entspricht. Bereits nach Meinung KONJETZNY'S (1927) bestand im Sinne der Virchowschen Reiztheorie eine klare Verbindung zwischen chronischer Gastritis und Magenkarzinom. Serologische Untersuchungen ergaben, daß eine Infektion mit Hp. ein drei- bis sechsfach höheres Risiko, an Magenkrebs zu erkranken, in sich birgt (AXON, 1993). Ist dieser Mikroorganismus auch nicht der "Initiator" neoplastischer Entartungen der Magenschleimhaut, so zumindest ein

ernstzunehmender "Promotor".

Zur Hp-initiierten bzw. -assoziierten Gastritis- und Ulcus-ventriculi-Behandlung verspricht eine Kombinationstherapie aus kolloidalen Wismutsalzen und Antibiotika (Tetracyclin, Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin) einen guten Erfolg (MARSHALL 1990; RAUWS et al. 1987; WAGNER et al. 1989; XIAO et al. 1990). Durch eine parallele Gabe von H₂-Blockern (z.B. Cimetidin) oder Protonenpumpenhemmern (Omeprazol) wird eine Keimeradikation und vollständige Heilung von Magengeschwüren schon innerhalb von 14 Tagen erreicht. Während die Ulkusrezidivrate bei bisheriger konservativer Behandlung ausschließlich mit Säureblockern ca. 75% betrug, sank sie dank gleichzeitigen Einsatzes eines Antibiotikums auf knapp über 0% (LABENZ et al. 1991; RADEMAKER et al. 1990). Aufgrund der bakteriellen Genese des MALT-Lymphoms ist es erstmals möglich, eine neoplastische Erkrankung antibiotisch zu behandeln.

2.3 Helicobacter heilmannii (Hh.) (Gastrospirillum hominis)

2.3.1 Geschichte

Spirochätenartige Mikroorganismen auf nicht entzündlich veränderter Magenschleimhaut von Menschen und Rhesusaffen wurden erstmals durch DOENGES (1938) beschrieben. Eine detaillierte morphologische Beschreibung erfolgte durch LOCKARD und BOLER (1970) anhand elektronenmikroskopischer Studien an Bakterien aus Hundemägen. Die systematische Suche nach der Anwesenheit von Hp. auf der Magenschleimhaut des Menschen hat zur Wiederentdeckung dieser Mikroorganismen, allerdings mit bedeutend geringerer Prävalenz, geführt. DENT et al. (1987) beschrieben spiralförmige Bakterien auf der Magenschleimhaut des Menschen, die sich hinsichtlich ihrer Morphologie, ihres Kontaktes zu den Zellen des Oberflächen- und Kryptenepithels, ihres Penetrationsvermögens und des pathohistologischen Bildes der durch sie verursachten Entzündung, deutlich von Hp. abgrenzen ließen. Die relative Besiedlungshäufigkeit liegt zwischen 0,2-1,0% in Serien unausgewählter Magenbiopsien der Humanmedizin (DENT et al. 1987; LEE et al. 1989; MORRIS et al. 1989, 1990; McNULTY et al. 1989; STOLTE et al. 1990; WEGMANN et al. 1991). Die Autoren wiesen die Bakterien bei Patienten mit chronisch-aktiver Gastritis nach. Auf Grund seiner Neuentdeckung beim Menschen wurde es von McNULTY et al. (1989) einstweilig als "*Gastro-spirillum hominis*" bezeichnet. Nachdem es SOLNICK et al. (1992) gelang, diesen Keim in einer SPF-Maus zu vermehren und mittels PCR eine 96%-ige Übereinstimmung der Basensequenz des 16S-rRNA-Fragmentes mit dem von *H. felis* nachzuweisen, schlugen sie eine Aufnahme von *Gastrospirillum hominis* in den Genus *Helicobacter* und eine Benennung zu Ehren des 1990 verstorbenen deutschen Pathologen Konrad Heilmann vor. Außer beim Menschen wurden morphologisch analoge Mikroorganismen bei Hunden (DOENGES 1939; HENRY et al. 1987; SALOMON 1896; WEBER und SCHMITTDIEL 1962; WEGMANN et al. 1991), Katzen (WEBER und SCHMITTDIEL, 1962; WEGMANN et al. 1991), Schweinen (MENDES et al. 1990), Rhesusaffen (DOENGES, 1939; DUBOIS et al. 1991), Pavianen (CURRY et al. 1987) und Geparden (EATON et al. 1991) nachgewiesen und eine zooanthroponotische Beziehung wurde vermutet (LEE und ROURKE, 1993; STOLTE et al., 1994; WEGMANN et al., 1991).

2.3.2 Morphologie und Mikrobiologie

Die Identifizierungsmerkmale von *Helicobacter heilmannii* sind denen von *Helicobacter pylori* und *-felis* in Tabelle 1 gegenübergestellt. Eine in-vitro-Isolierung dieser Spiralbakterien ist mit Ausnahme derjenigen aus Katzenmägen (LEE et al. 1988) trotz vieler versuchter Variationen der Nährbodenzusammensetzung (z.B. Magenschleimextrakt oder Plazentapulver), Bebrütungszeit und -temperatur bis 1995 nicht gelungen, so daß die in-vivo-Kultivierung per Inokulation infizierten Magenschleims oder -gewebes im Magen der Maus die einzige Möglichkeit der Anzucht war. Aus dieser Methode ergeben sich gleichzeitig Möglichkeiten für therapeutische Studien. Erst 8 Jahre nach ihrer Neuentdeckung gelang HÄNNINEN et al. (1996) eine Anzucht von Hh.-ähnlichen Bakterien aus Biopsien des Hundemagens. Im Gegensatz zu Hp. besitzt Hh. keine durchweg kräftige Ureaseaktivität. Ebenso verhält es sich mit der Oxydase- und Katalasereaktion (DENT et al. 1987; McNULTY et al. 1989). Antikörper gegen Hh. kreuzreagieren mit *Helicobacter pylori* und *Helicobacter felis* (LEE et al. 1988). Eine antigene Verwandtschaft der Urease aller drei Spezies konnte ebenfalls nachgewiesen werden (MORRIS et al. 1989, 1990; NEWELL et al. 1989).

2.3.3 Lokalisation

Beim Menschen findet man diese Bakterien im Magenschleim sowie in den Krypten und Foveolen, jedoch selten intrazellulär. Sie treten im Gegensatz zu Hp. in kleineren Gruppen auf, sind weniger gleichmäßig auf dem Oberflächenepithel verteilt und zeigen keine Adhärenz zu seinen Zellen bzw. den interzellulären tight-junctions. Während man diese Spezies beim Menschen fast immer in Verbindung mit einer chronisch-aktiven Gastritis nachweist, wird der Keim beim Tier, mit Ausnahme der Katzen, ohne sichtbare entzündliche Reaktionen von der Magenschleimhaut als Kommensale toleriert. Bei Feliden besiedelt er zusätzlich die Antrum- und Corpusdrüsen sowie deren basalständigen Parietalzellen. Das Bakterium ist sowohl beim Menschen als auch beim Tier bevorzugt im Bereich des Antrum pyloricum und des Corpus ventriculi lokalisiert (DENT et al. 1987; STOLTE et al. 1990; WEGMANN et al. 1991).

2.3.4 Nachweis

Für eine sichere Identifizierung von Hh. kommen derzeit nur bakterioskopische, histologische und immunhistochemische

Untersuchungsverfahren in Frage. Sowohl die Färbung eines Magenschleimhautabstriches nach Gram oder Pappenheim als auch die modifizierte Giemsa-Technik und die Versilberung nach W a r t h i n und S t a r r y in Anwendung an Biopsien oder unmittelbar post mortem gewonnenen Gewebeproben ergeben sichere Resultate. Für die lichtmikroskopische Darstellung ist eine mindestens 400-fache Vergrößerung notwendig (WEGMANN et al. 1991; STOLTE et al. 1994; HEILMANN und BORCHARDT 1990).

2.3.5 *Helicobacter heilmannii* und Gastritis

Epidemiologie:

Hh. bzw. Hh.-ähnliche Bakterien sind im Tierreich weit verbreitet. Im Gegensatz zu verschiedenen Tierarten, bei denen diese Mikroorganismen auf infiltratfreier Magenschleimhaut gefunden werden, sind sie beim Menschen und bei einigen Feliden in Zusammenhang mit einer chronisch-aktiven Gastritis beschrieben worden. Eine spezies-spezifische Pathogenität kann daher angenommen werden. Während für Hp. bisher kein Keimreservoir außerhalb des Menschen gefunden wurde, wird für die Übertragung von Hh. ein zooanthroponotischer Infektionsweg von mehreren Autoren nicht ausgeschlossen (LEE et al. 1988; STOLTE et al. 1994; WEGMANN et al. 1991). Argumente für eine derartige kausale Beziehung sind die enge antigene Verwandtschaft, die große morphologische Ähnlichkeit und Mitteilungen über eine Eradikation des Keimes und Gastritisheilung unter Einsatz gleicher Chemotherapeutika. Ohne eine erfolgreiche Kultivierung und biochemische Analyse ist eine Identität der Keime verschiedener Herkunft jedoch nicht beweisbar.

Klinisches Bild

Die Hh.-initiierte Gastritis beim Menschen ist im allgemeinen durch eine mildere klinische Symptomatik und fehlende Ulzeration, wie sie bei einer Hp.- Infektion möglich ist, gekennzeichnet. Infizierte Menschen klagen zum größten Teil über uncharakteristische Oberbauchbeschwerden im Sinne einer nichtulzerösen Dyspepsie. Typische Symptome hierfür sind Völlegefühl, Oberbauchschmerz, Erbrechen, Sodbrennen und Schluckbeschwerden. In der Veterinärmedizin dagegen werden nur bei Feliden Krankheitsanzeichen wie Freßunlust, chronisches Erbrechen und Gewichtsverlust beobachtet. Bei anderen Tierarten verläuft diese Infektion klinisch unauffälliger (LEE et al. 1993; STOLTE et al. 1994; WEGMANN et al. 1991).

Pathohistologie:

Entsprechend einer Studie von HEILMANN (1991) besteht bei der Hh.-initiierten chronischaktiven Gastritis des Menschen neben der Infiltration einer Vielzahl von Lymphozyten und Plasmazellen eine signifikante Beteiligung neutrophiler Leukozyten. Dies führt zu entzündlichen Veränderungen wie foveolären Hyperplasien, Vasodilatationen und einer Ödematisierung der Lamina propria mucosae.

Therapie:

Die im Kapitel 2.1 aufgeführten Wirkstoffe zur *Helicobacter pylori*-Eradikation zeigen auch bei der Behandlung einer Hh.-initiierten Gastritis eine gute therapeutische Wirkung (LEE et al. 1988; WEGMANN et al. 1991)

2.4 *Helicobacter felis* (Hf.)

2.4.1 Geschichte

Die Isolierung eines als CS 1 (Cat Spiral 1) bezeichneten Spiralbakteriums aus einem Katzenmagen gelang erstmals LEE et al. (1988). Die ultrastrukturelle Untersuchung und die molekularbiologische Bestimmung der 16 S-rRNA-Basensequenz ergaben eine Zugehörigkeit dieses Bakteriums zum Genus *Helicobacter*. Die später bei Hunden gefundenen Isolate (DS 3) repräsentieren einen zweiten Stamm dieser Spezies (PASTER et al 1991). Mit der Entdeckung von *Helicobacter* beim Tier war gleichzeitig ein natürliches Modell für ätiopathogenetische und therapeutische Studien beim Menschen gefunden worden.

2.4.2 Morphologie und Mikrobiologie

Die Identifizierungsmerkmale von *Helicobacter felis* sind denen von *Helicobacter pylori* und *Helicobacter heilmannii* in Tabelle 1 gegenübergestellt. Hf. wird fast ausschließlich in Gegenwart von Hh. angetroffen, tritt jedoch diesem Keim gegenüber zahlenmäßig weit in den Hintergrund. Beide unterscheiden sich morphologisch lediglich im Vorkommen und der Anzahl periplasmatischer Axialfibrillen (LEE et al. 1990; PASTER et al 1991).

2.4.3 Lokalisation und Pathohistologie

Infolge der kombinierten Infektion ist die mikrobielle Besiedlung des Magens bei Hund und Katze durch Hf. identisch mit der von Hh.. Histopathologisch sind besonders beim Hund stärkere Läsionen gegenüber einem alleinigen Befall mit Hh., welcher nahezu reaktionslos toleriert wird, feststellbar. Vor allem lymphoplasmazytäre Infiltrationen, eine Atrophie der Magenschleimschicht, kuboide Deformierungen der Oberflächenepithelzellen, Drüsenedilatationen und -degenerationen sowie Fibrosierungen des interstitiellen Bindegewebes wurden konstatiert (LEE et al. 1988; 1992).

2.4.4 Klinik

Eine Hf.-Infektion kann sowohl subklinisch verlaufen als auch mit einer heftigen klinischen Symptomatik einhergehen. Die Tiere zeigen dann charakteristische Krankheitsanzeichen wie chronisches Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, seltener dagegen undulierendes Fieber und eine Polyphagie (LEE et al. 1988; 1992).

2.5 Die Infektion weiterer Tierarten durch Vertreter des Genus *Helicobacter*

Für eine Infektion der Magenschleimhaut sind vor allem Karnivoren und Omnivoren disponiert. In Tabelle 3 sind weitere *Helicobacter*-spp., deren Wirte und Charakteristika zusammengefaßt (BRONSDON et al. 1991; EATON et al. 1993; FOX et al. 1990; MENDES et al. 1990).

Tabelle 3: Weitere infektionsdisponierte Tierarten für Bakterien des Genus *Helicobacter*:

H.-Spezies	Wirtstierarten	Besonderheiten
<i>H. mustelae</i>	Frettchen Nerz	- wird in Gegenwart von Gastritiden und Ulzerationen angetroffen
<i>Gastrospirillum suis</i>	Schwein	- in Verbindung mit Gastritis in der Pylorusregion
<i>H. nemestrinae</i>	Schweinsaffe	- morphologisch und molekularbiologisch fast identisch mit Hp. - Annahme einer anthroozoonotischen Übertragung
<i>H. acinonyx</i>	Geparden	- starke ultrastrukturelle Ähnlich- keit mit <i>H. nemestrinae</i> - gemeinsam mit Hh. - Für HPLO-Infektion signifikante chronisch aktive Gastrits - Auftreten von Todesfällen

Histologische Untersuchungen zur Anwesenheit spirilloformer Keime wurden auch in Labmägen 3-5 Wochen alter Kälber durchgeführt. *Helicobacter*-Like-Organisms wurden zwar lichtmikroskopisch angetroffen, jedoch scheint es sich eher um *Wolinella succinogenes*, einen Vertreter des Genus *Campylobacter* aus der Pansenflora, zu handeln (GÜNTHER und SCHULZE, 1992).

2.6 Die sogenannte "Tigerkrankheit"

Aufgrund der noch unvollständig geklärten Ätiologie und Pathogenese dieser bei Tigern erstmals 1966 beschriebenen Erkrankung (EHRENTRAUT et al. 1966) spricht man bis heute von der "Tigerkrankheit". Von diesem auch als "Allgemeines Adaptationssyndrom" bezeichneten Phänomen (COCIU et al. 1973, 1974, 1976) sind in erster Linie in Menschenhand gehaltene Sibirische Tiger, aber auch Sumatra- und Bengaltiger mit einer gewissen Häufung zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr betroffen (SEIFERT und MÜLLER, 1978). In bisher 2 Fällen wurde diese Erkrankung auch bei Geparden beobachtet (ELZE et al. 1974).

Das klinische Bild wird durch das völlige Unvermögen der enzymatischen Nahrungsaufschließung geprägt. Die auffälligsten Symptome sind das Erbrechen von unverdauter- bzw. minimal angedauter Fleischnahrung, Apathie und der Absatz eines übelriechenden, schmierigen und pastösen Kotes mit einem hohen Anteil unverdauten Fleisches. Das Sensorium ist dabei frei, das Gesamtverhalten und der Appetit unverändert. Lediglich eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme ist zu verzeichnen.

Labordiagnostisch sind eine Tendenz zur Anämie, eine Leukozytose mit zunehmender Linksverschiebung, eine Lymphopenie und Eosinopenie, anfänglich erhöhte Gammaglobulin- und Kreatininwerte, eine gesteigerte LDH- und eine verminderte AP-Aktivität, eine erhöhte pankreasspezifische Amylaseaktivität, ein abfallender Serumeisenspiegel und ein verminderter Kortison- und Thyroxingehalt im Blut festgestellt worden. Im Magen bestand eine Hyperazidität.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Exsikkose und schließlich zur progressiven Kachexie, die nicht selten ad exitum letalem führt. Während der Herbst- und Wintermonate läßt sich eine Häufung dieser sporadisch auftretenden Erkrankung feststellen. Eine geschlechts- bzw. altersspezifische Prädisposition wurde bisher nicht beobachtet. Über die Krankheitsdauer liegen Angaben zwischen wenigen Wochen bis zu 12 Jahren vor (ELZE et al. 1974, 1978; EULENBERGER 1978; JAROFKE et al. 1977; SCHOEMAKER und ZWART 1992; SEIFERT und MÜLLER 1978; STRAUSS und SEIDEL 1983).

Postmortal stehen folgende Befunde im Vordergrund:

- chronische, z.T. atrophierende, eventuell mit Magengeschwüren assoziierte und durch lymphoplasmozytäre Infiltrate gekennzeichnete Gastritiden

- Duodenitis, gelegentlich mit Ulcera duodeni
- chronisch-interstitielle Nephritiden

Weiterhin traf man postmortal diffuse, meist herdförmige, irreguläre, feintropfige Leberzellverfettungen, Einzelzellnekrosen mit Abraumenzündung und auch Hämosiderinablagerungen in Kupfferschen Sternzellen und Makrophagen an (BENIRSCHKE et al. 1976; ELZE et al. 1974; JAROFKE et al. 1977; SCHÜPPEL und MAHNKE 1978). BRACK und KLÖPPEL (1964) diagnostizierten bei dem Tiger "Amur" 1963 eine pluriglanduläre Insuffizienz der innersekretorischen Drüsen.

Die bisher erhobenen epizootiologischen, klinischen, labordiagnostischen, und pathologisch-anatomischen Befunde erlauben derzeit noch keine exakten Aussagen bezüglich Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung. Als mögliche kausale Faktoren dieses komplexen Krankheitsgeschehens wurden eine chronische Niereninsuffizienz (EULENBERGER 1978), funktionelle Störungen des Hypothalamus-Adenohypophysen-Nebennierensystems (COCIU et al. 1974; EHRENTAUT 1966; ELZE et al. 1974), der mit Transporten und der Haltung in zoologischen Gärten verbundene Streß (COCIU et al. 1973; 1974, 1976), eine Pankreasinsuffizienz (ELZE et al. 1974; EULENBERGER et al. 1978; STRAUSS und SEIDEL 1983) und unzulänglich zusammengestelltes Futter, dem in erster Linie pflanzliche Bestandteile fehlen (VESELOVSKY 1967), vermutet.

Hinsichtlich einer möglichen bakteriellen Genese stellte man auf dem 1. Internationalen Tigersymposium 1978 in Leipzig fest: „Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei der Tigerkrankheit **nicht** um eine primär bakteriell bedingte, kontagiöse Infektionskrankheit" (SELBITZ et al. 1978). Mit der Entdeckung von *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut des Menschen und der Korrelation zwischen seiner Anwesenheit und einer gleichzeitig auftretenden chronisch-aktiven Gastritis erhielt die Hypothese von einer möglichen bakteriellen Genese wieder neue Kraft, zumal das histologische Bild beider Erkrankungen sehr ähnlich ist. Bei beiden Gastritisformen dominieren diffuse bzw. folliculäre lymphoplasmazytäre Infiltrate in der Magenschleimhaut. Sowohl beim Menschen mit einer Typ-B Gastritis als auch bei der "Tigerkrankheit" kommt es im fortgeschrittenen Stadium zu einer Reduktion der Gesamtdicke der Mukosa, die mit einer Verminderung der Magenschleimhautdrüsen einhergeht. Sogar eine vom Menschen her bekannte intestinale Metaplasie, das heißt eine Annäherung der morphologischen Architektur der Magenschleimhaut an die des Darmes, wurde beschrieben (JAROFKE et al. 1977).

Aufgrund der noch unvollständig geklärten Ätiopathogenese konnte eine Therapie bisher nur symptomatisch erfolgen. Die Auswertung einer internationalen Umfrage durch ein Autorenkollektiv aus dem Zoologischen Garten Leipzig zur "Tigerkrankheit" ergab bezüglich des Ausgangs der Erkrankung eine Genesungsrate von lediglich 44% (SEIFERT und MÜLLER 1978). Wird mit der Behandlung begonnen, bevor die schweren Verdauungsstörungen einsetzen, ist die Möglichkeit einer Heilung als günstiger einzuschätzen. Neben einer Diät in Form von Rauhfutter, Mahlfleisch oder Katzenfertigfutter kamen vor allem Antazida, Spasmoanalgetika, Elektrolytlösungen, Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Antihistaminika, Sexualsteroidoide, die Vitamine A, B, C, D, E, Glukose und Eisen zum Einsatz (ELZE et al. 1978). In jüngster Zeit hat sich die Gabe von Ampicillin beim Auftreten erster Krankheitssymptome bewährt. Sogar seit längerer Zeit chronisch kranke Zirkustiger konnten geheilt werden (BEHLERT 1995).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Untersuchungsmaterial

Gegenstand meiner Untersuchungen waren Magenschleimhautproben von 186 Zoofeliden aus dem Zeitraum 1964-1996. Dabei handelte es sich um 124 Individuen der Gattungsgruppe Großkatzen (*Pantherini*) und 62 Kleinkatzen (*Felini*). Art und Anzahl der untersuchten Tiere sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tab 4: Untersuchte Tiere der Gattungsgruppen *Pantherini* und *Felini* auf Spiralbakterien.
(detaillierte Aufstellung: siehe Anhang)

Gattungsgruppe	Tierart (Species)	Anzahl	Alter	Geschlecht m / w
Großkatzen (Pantherini)	Tiger (<i>Panthera tigris</i>)	54	1 - 19,5 Jahre	24 / 30
	Löwe (<i>Panthera leo</i>)	24	8 Mon - 22 Jahre	14 / 10
	Leopard (<i>Panthera pardus</i>)	25	8 Mon - 21 Jahre	11 / 14
	Jaguar (<i>Panthera onca</i>)	11	11 Mon - 21 Jahre	7 / 4
	Gepard (<i>Acinonyx jubatus</i>)	10	8 Mon - 13 Jahre	4 / 6
	Nebelparder (<i>Neofelis nebulosa</i>)	6	adult	4 / 2

Kleinkatzen (Felini)	Luchs (<i>Lynx lynx</i>)	12	8 Mon - 20 Jahre	5 / 7
	Puma (<i>Puma concolor</i>)	16	1,5 - 25 Jahre	6 / 10
	Bengalkatze (<i>Priolailurus bengalensis</i>)	4	4 - 16 Jahre	0 / 4
	Goldkatze (<i>Profelis spp.</i>)	4	1 - 18 Jahre	2 / 2
	Salzkatze (<i>Leopardus geoffroyi</i>)	7	adult - > 18 Jahre	2 / 5
	Wildkatze (<i>Felis silvestris</i>)	6	adult	2 / 4
	Serval (<i>Leptailurus serval</i>)	5	adult	1 / 4
	Ozelot (<i>Leopardus pardalis</i>)	1	21 Jahre	1 / 0
	Rohrkatze (<i>Felis chaus</i>)	1	4 Jahre	0 / 1

Für die Untersuchung der 154 Tiere von 1964 - April 1994 nutzte ich die bereits archivierten paraffineingebetteten Magenschleimhautproben aus der pathologischen Fallsammlung des Institutes für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) in Berlin-Friedrichsfelde. Es handelt sich hierbei um Probenmaterial sezierter Tiere aus dem Institut für vergleichende Pathologie (bis Juni 1971), der daraus hervorgegangenen Forschungsstelle für Wirbeltierforschung (Juli 1971 - Dezember 1991) und dem 1992 gegründeten Institut für Zoo- und Wildtierforschung. 32 Feliden stammen aus den laufenden Sektionen zwischen Mai 1994 und September 1996.

3.1.2 Anamnese durch Erstellung einer elektronischen Datenbank

Um einen schnellstmöglichen und umfassenden Zugriff auf die Identitätsangaben der von mir untersuchten Tiere zu bekommen, arbeitete ich an der Zusammenstellung und Integration aller relevanten Daten in eine MS-ACCESS-Datenbank (Fa. Microsoft - Corporation, USA) mit. Es handelt sich um eine relationale Datenbank, das heißt die Fakten stehen in wechselseitiger, miteinander vergleichbarer Beziehung. Sie verwaltet die Angaben zum Signalement sowie die prä-mortalen und post-mortalen Befunde von nahezu 1000 Zoofeliden aus dem Zeitraum 1953-1997. Als Bezugsquelle dienten die Sektionsbücher, -bögen und -befunde der pathologischen Fallsammlung des IZW. Abfragen und Analysen zu einzelnen Tieren und Tiergruppen nach Tierart, Alter, Geschlecht, Gewicht, Herkunft, Todesursache, Sektions-, Sammlungs- und Präparatenummer sind somit binnen weniger Augenblicke möglich.

3.1.3 Makroskopische Befundung der Magenschleimhaut und Probenentnahme

Ab Mai 1994 wurden von allen gestorbenen bzw. nach medizinischer Indikation euthanasierten Feliden Gewebeproben aus der Kardial-, Fundus-, und Pylorusregion und aus dem Duodenum entnommen. Um möglichst zuverlässige histologische, bakterioskopische und z.T. mikrobiologische Ergebnisse zu erhalten, war es infolge der unmittelbar post mortem einsetzenden destruktiven Prozesse (Gastromalazie, Autolyse, Fäulnis) notwendig, die Obduktionen so rasch wie möglich durchzuführen. In einem Teil der Fälle gelang es, die Proben innerhalb von 2h post mortem zu entnehmen.

Bei den 32 Tieren meiner Untersuchungsgruppe, die aus den laufenden Sektionen stammen, wurden nach Eröffnung des Magens der vorhandene Inhalt und Schleim entfernt und die Schleimhaut makroskopisch befundet. Hierbei wurden alle von der unauffälligen Magen- und Duodenalmukosa abweichenden Befunde festgehalten. Dazu zählen in erster Linie entzündliche Läsionen, Erosionen, Ulcera, Hyperplasien und Neoplasien unterschiedlicher Lokalisation, ferner der Mageninhalt und die Schleimbeschaffenheit. Anschließend wurden drei ca. 2 x 2cm große Gewebeproben aus den oben genannten Regionen entnommen. Sofern makroskopisch Veränderungen erkennbar waren, wurde aus dem betroffenen Areal eine zusätzliche Probe entnommen. Nach der Fixation in zehnprozentigem Formalin wurden die Magenproben für die Paraffineinbettung zugeschnitten und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Von 9 Tieren dienten ferner drei ca. 0,5 x 0,5cm große Proben zur Durchführung eines Urease-Schnelltestes.

3.1.4 Eingesetzte Färbungen und immunhistochemische Methoden für die bakterioskopische und histologische Befunderhebung

Von den Paraffinblöcken wurden mit einem Mikrotom ca. 5µ m dicke Schnitte angefertigt und auf normale Objektträger aufgezogen. Nach Trocknung der Schnitte bei 37°C über 24-36h wurden sie 20min lang in Xylol entparaffiniert, in absteigender Alkoholreihe rehydriert und in Aqua dest. überführt. Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

- Hämatoxilin-Eosin-Färbung
- modifizierte Giemsa-Färbung
- Silberimprägnierung nach W a r t h i n und S t a r r y -immunhistochemische Erregerdarstellung

3.1.4.1 HE-Färbung

Eine Bakterienidentifikation läßt sich nur sehr mühsam bei stärkster Vergrößerung durchführen, jedoch ist die Methode für die pathohistologische Diagnose unentbehrlich.

Ergebnis: Zellkerne, Kalk und grampositive Bakterien stellen sich blau dar, alle übrigen Strukturen in verschiedenen Abstufungen rot.

3.1.4.2 Modifizierte Giemsa-Färbung

Die entparaffinierten und hydrierten Präparate wurden für ca. 30min in zweiprozentiger Giemsalösung gefärbt. Die Modifikation bestand im Wegfall der gewöhnlich nun folgenden Differenzierung, so daß sich eine sofortige Dehydrierung als nächster Arbeitsschritt anschloß.

Ergebnis: Bakterien dunkelblau, Zytoplasma der Zellen und Schleim des Oberflächenepithels verschiedene Blauabstufungen, Zellkerne dunkelblau.

3.1.4.3 Versilberung nach Warthin & Starry

In einer ca. 45°C warmen Silbernitratlösung werden die Präparate 60min lang imprägniert. Parallel dazu bereitet man eine Entwicklerlösung aus zweiprozentiger AgNO₃-Lösung, fünfprozentiger Gelatine und 0,15%-iger Hydrochinonlösung vor.

Unmittelbar vor Gebrauch werden die auf 45°C erwärmten Einzelsubstanzen gemischt. Mit dieser Entwicklerlösung beschichtet man die Präparate. In etwa 2min färben sie sich von gelb nach braun. Ist eine hellbraune Farbintensität erreicht, muß die Entwicklung abgebrochen werden. Anschließend spült man die Präparate in 60°C warmen Aqua bidest. und dehydriert sie dann in 96%-igem und absolutem Alkohol. Mit Kanadabalsam wird eingedeckt. Das verwendete Aqua bidest. muß auf pH 4 angesäuert werden.

Ergebnis: Die Silbersalze lagern sich der Bakterienoberfläche an und auf diese Weise kommt es zu einem Vergrößerungseffekt. Bakterien dunkelbraun bis schwarz. Zytoplasma der Zellen und Schleim des Oberflächenepithels gelb. Zellkerne braun.

3.1.4.4 Immunhistochemische Untersuchung:

Für die immunhistochemische Untersuchung wurden 3-4µm dicke Schnitte angefertigt, auf polylysinbeschichtete Objektträger aufgezogen und für 24h bei 60°C im Brutschrank getrocknet. Die Darstellung dieser Mikroorganismen erfolgte mittels der "markierten Avidin-Biotin-Technik" (labelled avidin-biotin-technique, LAB), einer indirekten Immunperoxidase-Methode. Das Prinzip dieses Nachweisverfahrens beruht auf der hohen Bindungsaffinität des aus nativem Eiklar gewonnenen Glykoproteins Avidin zum B-Vitamin Biotin. Ein biotinkonjugierter Sekundärantikörper bindet sich an den gegen das zu bestimmende Antigen gerichteten Primärantikörper. Mit seinen freien Valenzen bindet sich nun das peroxidasekonjugierte Avidin an das Biotin des Sekundärantikörpers. Zur Vermeidung "falsch positiver" Ergebnisse wird die bereits im Gewebe bestehende Peroxidaseaktivität mittels Zugabe von Wasserstoffperoxid vor der eigentlichen Markierung irreversibel gehemmt. Durch ein geeignetes Chromogen (Diaminobenzidin= DAB) wird die Peroxidase, welche das nachzuweisende Antigen lokalisiert (braunes Reaktionsprodukt mit H₂O₂), sichtbar gemacht.

Verwendete Primärantikörper:

UMO 1:

Monoklonaler Antikörper der Fa. Serotec, der mit einem Flagellenantigen von *Campylobacter* spp. reagiert. Da er mit dem analogen Antigen von *Helicobacter* spp. ebenso eine Verbindung eingeht, eignet er sich auch für den Nachweis dieses Genus (CARTUN et al. 1990). Als optimale Verdünnungsstufe erweist sich das Verhältnis 1 : 4000.

B 471:

Polyklonaler Kaninchenantikörper gegen *Helicobacter pylori* der Fa. DAKO, der mit einem hitzestabilen Zellwandantigen des Mikroorganismus reagiert. Die beste Darstellung der Bakterien gelingt bei einem Verdünnungsverhältnis von 1:20 und 1:30

Arbeitsschritte der Immunperoxidasetechnik:

1. Entparaffinieren: Xylol 10min, 99% Alkohol 2min, 99% Alkohol 2min, 96% Alkohol 2min, 80% Alkohol 2min, 70% Alkohol 2min, Spülen mit Aqua dest.
2. Spülen der Schnitte in Puffer (PBS) 10min
3. 5min in 3%-iger H₂O₂-Lösung zur Inaktivierung der endogenen Peroxidase
4. 3 x 2min Spülen in PBS, Abtropfen, rund um Schnitte Puffer entfernen, Objektträger in feuchte Kammer legen,
5. Protein-Block auf alle Schnitte 5min
6. primären Antikörper in oben genannten Verdünnungen auf Objektträger, 20-30min in geschlossener feuchter Kammer inkubieren lassen
7. Abtropfen, Spülen in Puffer 3 x 2min, Abtupfen, Objektträger in feuchte Kammer
8. sekundären Antikörper auf alle Schnitte, 30min in geschlossener feuchter Kammer

9. 3 x 2min Spülen in PBS, Abtropfen, rund um Schnitte Puffer entfernen, Objektträger in feuchte Kammer
10. peroxidasemarkiertes Streptavidin auf Objektträger, 30min in geschlossener feuchter Kammer inkubieren lassen
11. 3 x 2min Spülen in PBS, Abtropfen, rund um Schnitte Puffer entfernen, Objektträger in feuchte Kammer legen
12. DAB mit H₂O₂ in Aqua dest. auf Objektträger, 10 -15min inkubieren lassen
13. Spülung in Aqua dest. 2min
14. Gegenfärben mit Hämatoxin 1-2min
15. unter fließendem Wasser spülen
16. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe, abtrocknen, 2 x 3min Xylol
17. Eindecken in Mounting Medium, Deckgläschen aufsetzen

3.1.4.5 Methodische und immunologische Kontrollen

Bei jeder Serie von Färbungen wird jeweils eine positive Kontrolle mitgefärbt, um sicherzustellen, daß ein negatives Ergebnis (kein Antigen nachweisbar) nicht aufgrund einer fehlerhaften Anwendung der Methode entstanden ist. Entsprechend wird auch parallel zu jeder gefärbten Serie eine negative Kontrolle durchgeführt, d.h. der spezifische Antikörper wird nicht zugegeben.

3.1.5 Erfassung und Beurteilung der dargestellten Bakterien sowie der histopathologischen Veränderungen

3.1.5.1 Einteilung der Bakterien hinsichtlich Morphologie und Lokalisation

Bezüglich ihres phänotypischen Erscheinungsbildes und ihrer Lage auf der Magenschleimhaut unterschied ich 2 Bakterienformen:

1. *Helicobacter-Pylori-Like-Organisms*=HPLO:

kleine gestreckte, komma- oder S-förmige Bakterien liegen im Schleim des Oberflächenepithels, in den Foveolen und in den apikalen Magendrüsenlumina

2. *Helicobacter-Like-Organisms*=HLO:

größere der beiden Bakterienformen mit "korkenzieherartiger" Struktur besiedeln über die HPLO-typischen Prädilektionsstellen hinaus die basalen Drüsen lumina und die Belegzellen der Magenschleimhaut

3.1.5.2 Einschätzung des Besiedlungsgrades im bakterioskopischen Präparat

Aufgrund der unterschiedlichen Kolonisationsdichte bildete ich 4 Gruppen [negativ, (+), (++) , (+++)]. Um zu einer vergleichbaren Gesamtbewertung zu gelangen, wurden die Foveolen, die Lumina und Ausführungsgänge der Propriadrüsen und die Belegzellen mit Bakterienbefall in Beziehung zu denen ohne bakterielle Besiedlung gesetzt und wie folgt beurteilt.

- negativ: In allen vorhandenen Foveolen, Drüsenlumina, Ausführungsgängen und Belegzellen ist kein einziges Spiralbakterium auffindbar.
- (+): Sehr wenige Bakterien (in der Regel < 5) sind vereinzelt erkennbar.
- (++): 5 - 20 Bakterien sind in bis zu der Hälfte der Foveolen, Drüsenlumina, Ausführungsgänge bzw. Belegzellen erkennbar.
- (+++): Über die Hälfte der Foveolen, Drüsenlumina, Ausführungsgänge bzw. Belegzellen sind stark (meist über zwanzig Bakterien) besiedelt.

3.1.5.3 Ermittlung der Intensität der bakteriellen Besiedlung mittels computergestützter Bildanalyse im immunhistochemischen Präparat

Neben der Bestimmung des bakteriellen Besiedlungsgrades durch Zählung der Mikroorganismen an den jeweiligen Prädilektionsstellen bestimmte ich die Infektionsintensität HLO-besiedelter Magenschleimhautproben mit Hilfe der Farbschwellenwertmeßverfahrens des computergestützten Bildanalyseprogramms "analySIS Pro 2.11" (Fa. Soft-Imaging-Software GmbH, Münster). Dieses Programm ist in einem Computer (486-DX, 50 Hz, 32 MB) mit der Videokarte "Matrox MVP, Version 1,0" installiert. Der Rechner steht in Verbindung mit einer Farb-TV-Kamera für Mikroskopie vom Typ CF 15 MC (Fa. Kappa Meßtechnik GmbH, Gleichen) und dem Mikroskop Axioplan (Fa. Carl Zeiss). Die Messung wurde an jeweils sechs Bildsegmenten (A=165395 µm²) pro Gewebeschnitt mit dem Objektiv 10 durchgeführt. Das sich auf dem Monitor darstellende Echtbild wurde vorübergehend im Computer abgespeichert und die im Bildausschnitt zu detektierenden Braunwerte definiert. Ich bestimmte den Flächeninhalt der braun markierten sich zweidimensional darstellenden Bakterien und ihren prozentualen Anteil am Gesamtbildausschnitt. Die Resultate wurden in eine Tabelle des Tabellenkalkulationsprogramms MS-EXCEL (Fa. Microsoft Corporation, USA) übertragen und anschließend der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Dieses Verfahren wendete ich bei 24 Magenschleimhautproben von 8 Tierarten an.

3.1.5.4 Histometrische Untersuchungen

Für die Längenmessung der immunhistochemisch sichtbar gemachten Mikroorganismen nutzte ich ein geeichtes Okularmikrometer im Mikroskop "Standard 25" (Fa. Carl Zeiss). Die Differenz der Teilstriche des Okularmikrometers, welche die Bakterienpole begrenzen, entspricht nach der Umrechnung mit dem Vergrößerungsfaktor der Bakterienlänge. Untersucht wurden jeweils 100 Spiralbakterien in drei Magenschleimhautproben pro Tierart.

3.1.5.5 Bewertung der histologischen Veränderungen im HE-Präparat

Die Beurteilung der entzündlichen Veränderungen erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Präsenz lymphoplasmozytärer Infiltrate / Lokalisation / diffus oder folliculär?
- Anwesenheit polymorphkerniger Granulozyten?
- Epithelzustand / hochprismatische oder kubische Zellform?
- Erosionen, Ulcera, Hyperplasien?
- Größe und Inhalt der Drüsenlumina?
- Fibrosierung des interstitiellen Bindegewebes?
- Ödematisierung der Lamina propria mucosae?

Zur histologischen Diagnosestellung werden außer dem Grad und der Aktivität der chronischen Gastritis, die Merkmale folliculäre Ansammlung von Lymphozyten, foveoläre Hyperplasie, Atrophie, Ulcus, Erosion, und intestinale Metaplasie herangezogen. Die chronische Gastritis ist durch eine lymphoplasmozytäre Infiltrat charakterisiert, daß sich vom interfoveolären Teil der Lamina propria bis über das gesamte Interstitium des Drüsenkörpers erstrecken kann. Die Dichte und das Ausmaß des Infiltrates bestimmen den Grad der Gastritis.

Grad 0	Normaler Schleimhautbefund ohne relevante entzündliche Veränderungen
Grad 1	Geringgradige bis mäßige chronische Oberflächengastritis
Grad 2	Chronische Gastritis zuzüglich lymphatischer und foveolärer Hyperplasie, beginnender Atrophie und Epitheldysplasien
Grad 3	Atrophische Gastritis mit Fehlen oder weitestgehender Atrophie der spezifischen Drüsen, Metaplasien

3.1.6 Der Urease-Schnelltest

Für diesen Nachweis macht man sich die Fähigkeit von Bakterien der Gattung *Helicobacter* zunutze, Harnstoff enzymatisch zu spalten. Die entsprechende Reaktion findet in einem harnstoffhaltigen Testmedium mit beigefügtem Indikator statt und läßt sich durch folgende biochemische Gleichung beschreiben.



Unter Einfluß der bakteriellen Urease werden Ammoniumionen aus dem Harnstoff freigesetzt. Bei gleichzeitiger Zunahme der OH-Ionenkonzentration steigt der pH-Wert und wird durch den Indikator angezeigt. Für meine Untersuchungen nutzte ich den Differenzierungsnährboden zum Nachweis harnstoffverwertender Mikroorganismen nach Rustigian und Stuart mit den wirksamen Reaktionskomponenten Harnstoff (20,0g/l) und Phenolrot (0,01g/l). Bei Eintreten einer bakteriellen Spaltung des als einzige Kohlenstoffquelle vorhandenen Harnstoffes kommt es bei 37°C innerhalb von 2-4h zu einem Farbumschlag von Violett nach Rot. Die im Ausgangszustand klare Bouillon kann sich durch das mikrobielle Wachstum trüben.

3.1.7 Vergleich der positiven bakterioskopischen Befunde mit den entsprechenden klinischen Vorberichten und makroskopischen pathologisch-anatomischen Diagnosen

In diesen Vergleich wurden lediglich Tiere mit nachgewiesener Spiralbakterieninfektion im immunhistochemischen Magenschleimhautpräparat einbezogen. Aufgrund der zufällig entnommenen Gewebeprobe für die Histologie wurden auch Tiere ohne sichtbare entzündliche Veränderungen im HE-Bild einbezogen. Beim prämortalen Befund beschränkte ich mich auf die gastroenterologische Symptomatik im klinischen Vorbericht. Hierzu zählen Krankheitszeichen wie Inappetenz, schlechter Ernährungs- und Allgemeinzustand, Kachexie, Kümmern, ein rauhes stumpfes Haarkleid, Polydypsie, Vomitus, ein aufgetriebenes Abdomen, Absetzen breiigen Kotes, Absetzen unverdauten Fleisches, Diarrhoe und den Verdacht auf Tigerkrankheit.

Bei der postmortalen Diagnose standen neben Farb-, Geruchs- und Konsistenzabnormalitäten des Mageninhaltes pathologisch-anatomische Veränderungen der Magenschleimhaut im Vordergrund: - Rötungen unterschiedlicher Intensität und Ausdehnung, Erosionen, nekrotische Bezirke, petechiale Blutungen, blutig geschwürige Bezirke, dickwulstige Faltenbildung, Narben in Schleimhaut, zystöse Veränderungen und tumoröse Entartungen der Magenwand.

3.1.8 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse berechnete ich den Mittelwert und die Standardabweichung der gemessenen Bakterienlängen und des mittels computergestützter Bildanalyse ermittelten mikrobiellen Besiedlungsgrades je Tierart.

Den Vergleich der prozentualen Häufigkeiten mittels χ^2 -Test nutzte ich zur Signifikanztestung der unterschiedlichen alters- und geschlechtsspezifischen Infektionsraten.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Bakterioskopische Befunde

3.2.1.1 Allgemeine Besiedlungshäufigkeit der Magenschleimhaut mit Spiralbakterien bei den untersuchten Feliden aus Zoologischen Gärten

Bei 98 der 186 untersuchten Tiere (52,7%) waren Spiralbakterien (SB) nachweisbar. Hinsichtlich ihres Phänotyps und ihrer Lage auf der Magenschleimhaut unterschied ich zwischen *Helicobacter pylori*-ähnlichen Bakterien (*Helicobacter-Pylori-Like-Organisms*=HPLO) und den längeren *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien (*Helicobacter-Like-Organisms*=HLO). Bei 14 Feliden wurden HPLOs, bei 77 HLOs und bei 7 beide Typen aufgefunden (Abb.1). Bei den männlichen Tieren betrug die Besiedlungshäufigkeit 42,7%, die weiblichen Tiere waren zu 60,6% infiziert. In der Altersgruppe "subadult" (7 Monate-3 Jahre) betrug die Infektionsrate 39,3%, bei den adulten Tieren [3-18 Jahre (Großkatzen), 3-12 Jahre (Kleinkatzen)] lag sie bei 56% und bei den nachweislich alten Tieren (>18 bzw. >12 Jahre) 51,5 %. Die Altersgruppe "juvenil" konnte aufgrund des zu geringen Untersuchungsmaterials nicht beurteilt werden. Die Verteilung der nachgewiesenen Spiralbakterien unter Berücksichtigung von Geschlecht und Altersgruppe ist in Tabelle 5 aufgeschlüsselt.

Tab 5: Mit Spiralbakterien infizierte Feliden meiner Untersuchungsgruppe (n=186)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt
besiedelt/ von gesamt	11 / 28	70 / 125	17 / 33
besiedelt/ von männlich	5 / 12	23 / 52	7 / 18
besiedelt/ von weiblich	6 / 16	47 / 73	10 / 15

Abbildung 1 veranschaulicht die Häufigkeit der angetroffenen Bakterienformen bei den Feliden meiner Untersuchungsgruppe.

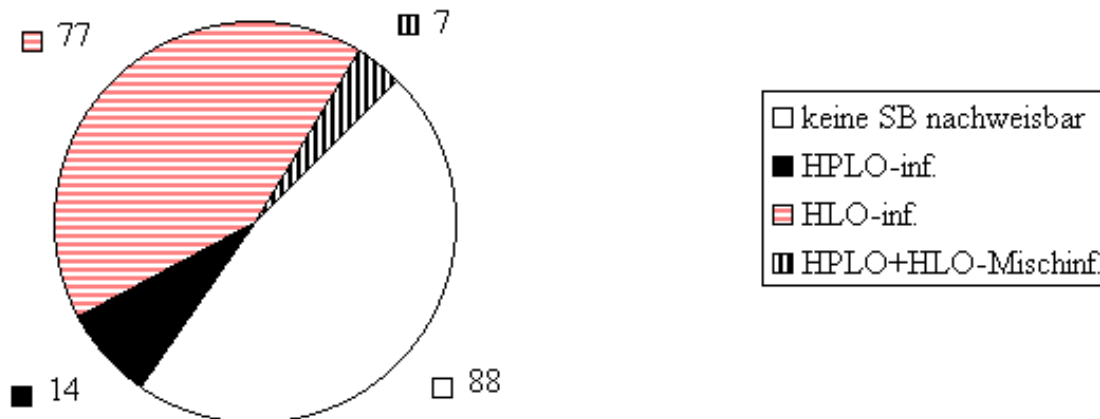


Abb 1: Mit den jeweiligen Bakterientypen besiedelte Magenschleimhautproben der von mir untersuchten Feliden (n=186)

3.2.1.2 Häufigkeit der Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien unter Berücksichtigung von Tierart, Alter und Geschlecht

Zur Veranschaulichung der Verteilung der nachgewiesenen Spiralbakterien auf die einzelnen Felidenspezies ist die Anzahl der Bakterienfunde in der Tabelle 6 aufgeschlüsselt.

Tab 6: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit der Helicobacterfunde bei den untersuchten Felidenspezies

Tierart (<i>Species</i>)	Anzahl	Art der Magenschleimhautinfektion		
		HPLO(%)	HLO(%)	HPLO+HLO(%)
Tiger (<i>Panthera tigris</i>)	54	10 (18,5)	9 (16,7)	0
Löwe (<i>Panthera leo</i>)	24	5 (20,8)	6 (25)	7 (29,2)
Leopard (<i>Panthera pardus</i>)	25	0	0	0
Jaguar (<i>Panthera onca</i>)	11	0	1 (9,1)	0
Gepard (<i>Acinonyx jubatus</i>)	10	0	9 (90)	0
Nebelparder (<i>Neofelis nebulosa</i>)	6	0	0	0
Luchs (<i>Lynx lynx</i>)	12	0	10 (83,3)	0
Puma (<i>Puma concolor</i>)	16	0	14 (87,5)	0
Bengalkatze (<i>Priolainailurus bengalensis</i>)	4	0	3 (75)	0
Goldkatze (<i>Profelis spp.</i>)	4	0	4 (100)	0
Salzkatze (<i>Leopardus geoffroyi</i>)	7	0	7 (100)	0
Wildkatze (<i>Felis silvestris</i>)	6	0	6 (100)	0
Serval (<i>Leptailurus serval</i>)	5	0	5 (100)	0
Ozelot (<i>Leopardus pardalis</i>)	1	0	1 (100)	0
Rohrkatze (<i>Felis chaus</i>)	1	0	1 (100)	0

Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich, ergeben sich auffallende tierartliche Unterschiede innerhalb meiner Untersuchungsgruppe. Die folgenden Tabellen dokumentieren die nachgewiesenen Differenzen hinsichtlich der Infektionsraten unter Berücksichtigung von Geschlecht und Altersgruppe. Die Graphiken veranschaulichen Art und Anzahl der angetroffenen mikrobiellen Infektionen.

Spezies *Panthera tigris* (Tiger):

Die Verteilung der nachgewiesenen Spiralbakterien unter Berücksichtigung von Geschlecht und Altersgruppe bei der Spezies *Panthera tigris* ist in Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Tab 7: Mit Spiralbakterien infizierte Feliden der Spezies *Panthera tigris* (n=54)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt
besiedelt/von gesamt	1 / 4	18 / 45	0 / 5
besiedelt/von männlich	1 / 3	5 / 19	0 / 2
besiedelt/von weiblich	0 / 1	13 / 26	0 / 3

Abbildung 2 veranschaulicht die Häufigkeit der angetroffenen Bakterienformen bei den Tigern meiner Untersuchungsgruppe.

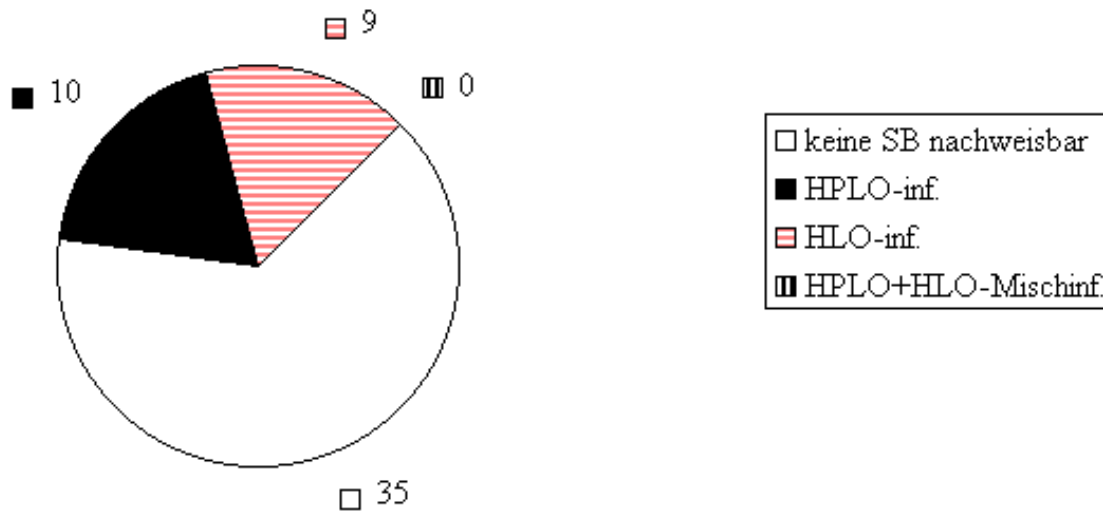


Abb 2: Mit den jeweiligen Bakterientypen besiedelte Magenschleimhautproben aller untersuchten Tiger (n=54)

Spezies *Panthera leo* (Löwe):

Die Verteilung der nachgewiesenen Spiralbakterien unter Berücksichtigung von Geschlecht und Altersgruppe bei der Spezies *Panthera leo* ist in Tabelle 8 aufgeschlüsselt.

Tab 8: Mit Spiralbakterien infizierte Feliden der Spezies *Panthera leo* (n=24)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt
besiedelt/von gesamt	4 / 5	13 / 16	1 / 3
besiedelt/von männlich	2 / 2	8 / 10	0 / 2
besiedelt/von weiblich	2 / 3	5 / 6	1 / 1

Abbildung 3 veranschaulicht die Häufigkeit der angetroffenen Bakterienformen bei den Löwen meiner Untersuchungsgruppe

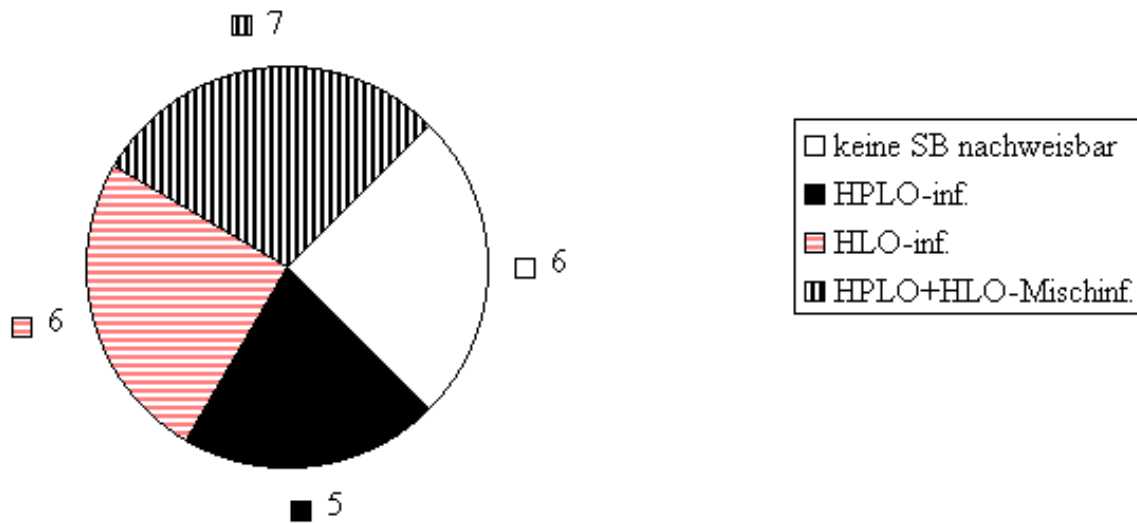


Abb 3: Mit den jeweiligen Bakterientypen besiedelte Magenschleimhautproben aller untersuchten Löwen (n=24)

Spezies *Acinonyx jubatus* (Gepard) (n=10):

Bei 9 von 10 untersuchten Geparden war die Magenschleimhaut mit HLOs infiziert. Die Verteilung dieser Infektionen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tab 9: Mit HLOs infizierte Feliden der Spezies *Acinonyx jubatus* (n=10)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt
besiedelt/ von gesamt	0 / 1	9 / 9	0 / 0
besiedelt/ von männlich	0 / 1	3 / 3	0 / 0
besiedelt/ von weiblich	0 / 0	6 / 6	0 / 0

Spezies *Panthera onca* (Jaguar) (n=11):

In lediglich einer Magenschleimhautprobe (681/93) von einem 18-jährigen weiblichen Tier war eine Monoinfektion mit HLOs nachweisbar.

Spezies *Panthera pardus* (Leopard) (n=25):

In keiner Magenschleimhautprobe der 25 untersuchten Leoparden konnte ich eine Besiedlung mit spirilloformen Mikroorganismen feststellen.

Spezies *Lynx lynx* (Luchs) (n=12):

Zehn der zwölf untersuchten Magenschleimhautproben dieser Spezies waren mit HLOs besiedelt. Tabelle 10 stellt die Verteilung dieser Infektionen auf die jeweiligen Geschlechter und Altersgruppen dar.

Tab 10: Mit HLOs infizierte Feliden der Spezies *Lynx lynx* (n=12)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt

besiedelt/ von gesamt	2 / 2	7 / 9	1 / 1
besiedelt/ von männlich	0 / 0	3 / 5	0 / 0
besiedelt/ von weiblich	2 / 2	4 / 4	1 / 1

Spezies *Puma concolor* (Puma) (n=16):

In 14 der 16 untersuchten Magenschleimhautproben dieser Spezies waren HLOs nachweisbar. Die Verteilung dieser Infektionen ist in Tabelle 11 aufgeschlüsselt.

Tab 11: Mit HLOs infizierte Feliden der Spezies *Puma concolor* (n=16)

Tiere	Altersgruppe subadult	Altersgruppe adult	Altersgruppe sehr alt
besiedelt/ von gesamt	3 / 5	4 / 4	7 / 7
besiedelt/ von männlich	1 / 2	0 / 0	4 / 4
besiedelt/ von weiblich	2 / 3	4 / 4	3 / 3

Spezies *Neofelis nebulosa* (Nebelparder) (n=6):

In keiner Magenschleimhautprobe der 6 untersuchten Nebelparder konnte ich eine Besiedlung mit Spiralbakterien feststellen.

Spezies *Priolailurus bengalensis* (Bengalkatze) (n=4):

Drei (465/77; 494/91; 23/92) der vier untersuchten Magenschleimhautproben von Bengalkatzen waren mit HLOs besiedelt.

Weitere Feliden der Gattungsgruppe *Felini* (Kleinkatzen) (n=24):

Alle 24 untersuchten Magenschleimhautproben der Spezies *Leptailurus serval* [Serval (n=5)], *Felis silvestris* [Wildkatze (n=6)], *Felis chaus* [Rohrkatze (n=1)], *Leopardus pardalis* [Ozelot (n=1)], *Leopardus geoffroyi* [Salzkatze (n=7)], und *Profelis spp.* [Goldkatze (n=4)] waren mit HLOs besiedelt. Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht waren somit nicht feststellbar.

Vergleicht man die Besiedlungshäufigkeit zwischen beiden Geschlechtern, so ist auffällig, daß weibliche Tiere z.T. prozentual häufiger infiziert sind als die männlichen Individuen. In Tabelle 12 sind die Infektionsraten unter Berücksichtigung des Geschlechtes gegenübergestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Infektionsrate zwischen männlichen und weiblichen Tieren

Tierart	n	weiblich	davon besiedelt/ in %	männlich	davon besiedelt/ in %
Gesamt	186	104	63 / 60,6 %	82	35 / 42,7 %
Tiger	54	30	13 / 43,3 %	24	6 / 25 %
Löwe	24	10	8 / 80 %	14	10 / 71,4 %
Geparden	10	6	6 / 100 %	4	3 / 75 %
Jaguare	11	4	1 / 25 %	7	0 / 0 %
Luchse	12	7	7 / 100 %	5	3 / 60 %
Pumas	16	10	9 / 90 %	6	5 / 83,3 %

Übrige

keine geschlechtlichen Unterschiede

Der Vergleich der prozentualen Häufigkeiten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen Infektionsrate und Lebensalter bzw. Geschlecht jedoch statistisch nicht gesichert werden.

3.2.1.3 Morphologie und Lokalisation der Bakterien Hinsichtlich der Morphologie und der Lage der Spiralbakterien auf und in der Magenschleimhaut der untersuchten Feliden ergeben sich auffallende Unterschiede zwischen HPLOs und HLOs. Im lichtmikroskopischen Bild erscheinen die HPLOs als kleine gestreckte, komma- oder S-förmige Bakterien. Die spiralförmigen Windungen sind relativ schwer zu erkennen. Die Bakterien liegen im Schleim des Oberflächenepithels bzw. den Epithelzellen unmittelbar auf (Abb.6). Ein Bakterienbaum kann die Foveolen regelrecht auskleiden. Auch in den apikalen Magendrüsen werden HPLOs vereinzelt, in Form eines schmalen Saums oder in Clustern angetroffen (Abb.7). In den Ausführungsgängen ordnen sie sich oft heringsschwarmartig an. Eine intrazelluläre Lage in Oberflächenepithel-, Haupt-, und Belegzellen war nicht feststellbar. Die Besiedlung beschränkt sich auf die Lamina epithelialis der Mucosa. HPLOs waren in der Kardial-, Fundus- und Pylorusregion der Spezies *Panthera tigris* und *Panthera leo* nachweisbar. Wirtsspezifische Lokalisationsunterschiede konnte ich nicht feststellen. Bezüglich ihrer Form und Lage sind diese Mikroorganismen mit denen in den humanmedizinischen Kontrollpräparaten vergleichbar. Eine sichere Darstellung mit dem Lichtmikroskop ist nur unter Verwendung des Objektivs 100 und der Ölimmersion möglich.

Bei den HLOs handelt es sich um die größere der beiden Bakterienformen. Auch sie sind meist gestreckt, gelegentlich komma- oder S-förmig. Im Gegensatz zu den HPLOs ist ihre "korkenzieherartige" Struktur lichtmikroskopisch gut zu erkennen (Abb.13). Die Anzahl der Windungen differiert zwischen 4 und 16. Sie besiedeln über die HPLO-typischen Prädispositionsstellen hinaus die basalen Lumina und die Belegzellen der Magendrüsen (Abb.15 und 16). Im Magenschleim sind sie nur relativ spärlich, weniger gleichmäßig verteilt und in nicht so engem Kontakt zu den Epithelzellen anzutreffen. In den Drüsenlumina liegen sie einzeln oder in Clustern (Abb.12). Bei intrazellulärer Lage ist die typische Morphologie der Mikroorganismen kaum zu erkennen (Abb.15). Von den Tierarten Tiger, Löwe, Puma und Serval standen mir HLO-infizierte Schleimhautproben aus der Kardial-, Fundus-, und Pylorusregion zur Verfügung. In allen drei Abschnitten waren HLOs anzutreffen. Für die Identifikation dieser Bakterien genügt bereits das Objektiv 40.

3.2.1.4 Ergebnisse der Farbschwellenwertmessung mittels computergestützter Bildanalyse

Zur Bestimmung des bakteriellen Besiedlungsgrades HLO-infizierter Magenschleimhautproben nutzte ich das Farbschwellenwertmeßverfahren des computergestützten Bildanalyse-Systems "analysis Pro 2.11". Die Messung erfolgte in 18 Bildsegmenten von 3 immunhistochemisch bearbeiteten Gewebeschnitten pro Tierart. In Tabelle 13 sind die gemessenen und errechneten Resultate nach Tierarten zusammengefaßt.

Tab. 13: Mittels computergestützter Bildanalyse ermittelte HLO-Besiedlungsgrade

Tierart	HLOs im Bildsegment in %	Ø in %	Standardabweichung in %
Löwe	0,41-3,69	2,46	0,13
Gepard	0,88-4,67	3,05	0,51
Luchs	1,44-5,92	3,17	0,73
Puma	1,23-6,17	3,41	0,38
Bengalkatze	0,74-4,35	2,63	0,44
Wildkatze	1,59-5,74	3,97	0,69
Salzkatze	1,13-6,29	3,48	0,79
Serval	0,76-5,16	3,22	0,58

Die in Spalte 2 enthaltenen kleinsten und größten gemessenen Kolonisationsgrade in Prozent veranschaulichen die ungleichmäßige Verteilung dieser Bakterien auf der Magenschleimhaut. Gleichzeitig ergeben sich auch deutliche Unterschiede hinsichtlich der Besiedlungsintensität zwischen den Wirtsspezies. Bei einem Serval z.B. war der Maximalwert fast 7 mal größer als das Minimum. Setzt man den errechneten Mittelwert der Geparden = 100%, so bewegen sich die übrigen zwischen annähernd 80% und 130%.

3.2.1.5 Ergebnisse der histometrischen Längenmessungen

Der optische Eindruck eines markanten Größenunterschiedes zwischen den im bakterioskopischen Präparat nachgewiesenen Bakterienformen HPLO und HLO wird durch die Resultate der histometrischen Messung bestätigt. Mit einem geeichten Okularmikrometer im Mikroskop "Standard 25" ermittelte ich HPLO-Längen zwischen 1,5-4,5µm und einen Mittelwert von ca. 3µm. Die HLO dagegen waren durchschnittlich ca. 6,5µm (3-12µm) groß. Die Resultate der histometrischen Längenwertmessungen sind in Tabelle 14 entsprechend der betroffenen Tierarten differenziert aufgeschlüsselt.

Tab 14: Ermittelte Bakterienlängen bei den untersuchten Tierarten

Tierart	Bakterien	Mittelwert der Längenmessungen	kleinstes gemessenes Bakterium	längstes gemessenes Bakterium	berechnete Standardabweichung
Tiger	HPLO	3,47	1,5	4,5	0,702
	HLO	6,17	3,5	8,5	1,36
Löwe	HPLO	3,62	2,0	5,0	0,674
	HLO	6,35	3,5	9,5	1,406
Gepard	HLO	6,39	3,5	9,5	1,488
Puma	HLO	8,1	4,5	12,0	1,553
Luchs	HLO	6,31	3,0	9,0	1,531

3.2.2 Beziehungen zwischen einer Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien und dem histologischen Befund

Ein Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Besiedlung und histopathologischen Veränderungen ist lediglich bei HPLO-Infektionen der Spezies *Panthera tigris*, *Panthera leo* und HLO-infizierten Geparden klar zu erkennen. Die histologischen Hauptveränderungen bestehen in einer diffusen und/oder folliculären Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, die mit einer Ödematisierung des Stromas einhergehen kann (Abb.8,9,11). Während sich eine diffuse Infiltration überwiegend in der superfiziellen Propria befindet, reichen lymphozytäre Follikel bis in die Submucosa. Außer im Stroma befinden sich diese Entzündungszellen auch vereinzelt in Zellen des Oberflächenepithels und in den Lumina der Magendrüsen (Abb.12). Gelegentlich waren im Infiltrat auch polymorphkernige Granulozyten anzutreffen (Abb.10). Sofern mehrere Schleimhautproben entnommen wurden, war die bakterielle Besiedlungsdichte und die mit ihr einhergehende lymphoplasmazytäre Infiltration im Fundusbereich am intensivsten. Die Höhe der schleimproduzierenden Oberflächenepithelzellen war vereinzelt reduziert, so daß sie eine kubische Gestalt annahmen. Erosionen und Ulzerationen konnte ich in keiner Gewebeprobe feststellen. Die Lumina der Propriadrüsen waren in der Mehrzahl der infizierten Tiere von Mikroorganismen besiedelt (Abb.6,7,13,16). Ich beobachtete Lumenerweiterungen und im fortgeschrittenen Entzündungsstadium degenerative glanduläre Veränderungen, die zu einer numerischen Reduktion der Schleimhautdrüsen und somit zu einer Atrophie der Mucosa führten. Drüsenkörperzysten und Metaplasien des Drüsenepithels, wie sie bei der Typ-B Gastritis des Menschen beschrieben werden, habe ich in meiner Untersuchungsgruppe nicht beobachtet. Jedoch waren von den tieferen Schleimhautschichten ausgehende Fibrosierungen in die Lamina propria zu beobachten. Die Beziehung zwischen bakterieller Besiedlungsdichte und Intensität der entzündlichen Veränderungen bei den einzelnen infektionsdisponierten Tierarten (Leoparden und Nebelparder ausgeschlossen) meiner Untersuchungsgruppe soll durch folgende Darlegungen veranschaulicht werden.

Gattungsgruppe *Pantherini* (Großkatzen):

Bei der Spezies *Panthera tigris* (Tiger) waren in allen 10 HPLO-infizierten Magenschleimhautproben entzündliche Veränderungen im Sinne einer Typ B-Gastritis zu beobachten. In HLO-besiedelten Schnitten der gleichen Spezies fand ich lediglich in 6 von 9 Fällen analoge Abweichungen gegenüber einer unauffälligen Schleimhaut. Tabelle 15 liefert eine detaillierte Übersicht über den Zusammenhang zwischen der Besiedlungsdichte nachgewiesener Spiralbakterien und dem angetroffenen Grad entzündlicher Erscheinungen.

Tab 15: Beziehung zwischen der Besiedlungsdichte durch Spiralbakterien (HPLO+HLO) und den entzündlichen Veränderungen bei den untersuchten Tigern (n=54)

Gastritis-grad	bakterielle Besiedlungsdichte				Σ
	-	+	++	+++	
0	25	2	1	0	28

1	9	10	2	0	21
2	1	4	0	0	5
3	0	0	0	0	0
Σ	35	16	3	0	54

Bei der Spezies *Panthera leo* (Löwe) waren in 3 von 5 HPLO-monoinfizierten und 3 von 7 HPLO+HLO-mischinfizierten Magenschleimhautproben entzündliche Veränderungen im Sinne einer Typ B-Gastritis zu beobachten. In HLO-besiedelten Schnitten der gleichen Spezies fand ich lediglich in 2 von 6 Fällen analoge Differenzen gegenüber einem unauffälligen Schleimhautbefund. Tabelle 16 liefert eine detaillierte Übersicht über den Zusammenhang zwischen der Besiedlungsdichte nachgewiesener Spiralbakterien und dem angetroffenen Grad entzündlicher Erscheinungen.

Tab 16: Beziehung zwischen der Besiedlungsdichte durch Spiralbakterien und den entzündlichen Veränderungen bei den untersuchten Löwen (n=24)

Gastritis-grad	bakterielle Besiedlungsdichte				Σ
	-	+	++	+++	
0	6	7	2	0	15
1	0	6	0	0	6
2	1	1	1	0	3
3	0	0	0	0	0
Σ	7	14	3	0	24

Bei der Spezies *Panthera onca* (Jaguar) bestand nur in einer der untersuchten Gewebeproben (n=11) eine mikrobielle Infektion durch HLO (+). Entzündliche Veränderungen konnte ich jedoch nicht feststellen.

Bei der Spezies *Acinonyx jubatus* (Gepard) fand ich in 6 der 9 mit HLO-infizierten Magenschleimhautproben lymphozytäre Infiltrationen. In 2 Fällen bestand schon eine fortgeschrittene Fibrosierung und Atrophie der Lamina propria. Tabelle 17 liefert eine detaillierte Übersicht über den Zusammenhang zwischen der Besiedlungsdichte nachgewiesener HLO und dem angetroffenen Grad entzündlicher Erscheinungen.

Tab 17: Beziehung zwischen der Besiedlungsdichte durch HLO und den entzündlichen Veränderungen bei den untersuchten Geparden (n=10)

Gastritis-grad	bakterielle Besiedlungsdichte				Σ
	-	+	++	+++	
0	0	1	2	0	3
1	0	0	2	2	4
2	1	1	1	0	3
3	0	0	0	0	0
Σ	1	2	5	2	10

Gattungsgruppe *Felini* (Kleinkatzen):

Da ich bei den Kleinkatzen meiner Untersuchungsgruppe nur Bakterien vom Typ HLO antraf und diese in den Magenschleimhautproben keine zelluläre Reaktion erkennen ließen, faßte ich die Tiere dieser Gattungsgruppe in diesem Abschnitt speziesübergreifend zusammen. Tabelle 18 veranschaulicht die scheinbare Toleranz des lokalen zellulären Immunsystems der Kleinkatzen gegenüber einer HLO-Infektion.

Tab 18: Beziehung zwischen der Besiedlungsdichte durch HLO und den "entzündlichen Veränderungen" bei den untersuchten Tieren der Gattungsgruppe *Felini* (n=62)

Gastritis-grad	bakterielle Besiedlungsdichte				Σ
	-	+	++	+++	
0	9	14	24	12	59
1	2	1	0	0	3
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
Σ	11	15	24	12	62

3.2.3 Topographischer Vergleich bakterioskopischer und histologischer Befunde in der Kardial-, Korpus- und Pylorusregion

Von 30 Tieren meiner Untersuchungsgruppe wurden 3 Schleimhautproben aus den jeweiligen Magenabschnitten entnommen, von denen 18 aufgrund einer bakteriellen Besiedlung dieser Auswertung dienen. Die Ergebnisse des Parallelvergleiches zwischen Kardial-, Korpus- und Pylorusschleimhaut bezüglich Besiedlungsintensität und Gastritisgrad sind in Tabelle 19 aufgeschlüsselt.

Tab.19: Topographischer Vergleich von Besiedlungs- und Entzündungsgrad

Sekt.-nr.	Tierart	Bakte-rien	Kardia		Fundus / Corpus		Pylorus	
			Bes.-grad	Entz.-grad	Bes.-grad	Entz.-grad	Bes.-grad	Entz.-grad
386/94	Tiger	HPLO	-	1	-	1	+	1
62/95	Tiger	HPLO	+	1	++	1	+	1
E 24/95	Tiger	HPLO	+	1	-	1	+	1
E 25/95	Tiger	HPLO	-	1 - 2	+	1	+	1
E 26/95	Tiger	HPLO	-	1	+	1	-	0
420/95	Tiger	HPLO	-	1	+	1	+	1
141/94	Löwe	HPLO	+	1	+	1	-	1
		HLO	+		+		-	
704/94	Löwe	HPLO	+	1	-	1	+	1
E 136/95	Löwe	HPLO	+	0	+	1	+	0
		HLO	+		+		-	
A/95	Löwe	HPLO	-	0	++	0	+	1
		HLO	-		+		+	
B/95	Löwe	HPLO	+	0	+	0	-	1
		HLO			+		-	
C/95	Löwe	HPLO	+	1	+	1	-	1
D/95	Löwe	HPLO	++	1	+	1	+	1 - 2
E/95	Löwe	HPLO	+	1	+	1	-	1
711/94	Puma	HLO	+	0	++	0	++	0
65/95	Puma	HLO	++	0	+++	0	++	0

184/95	Puma	HLO	++	0	+++	0	++	0
84/95	Serval	HLO	++	0	++	0	++	0

Anhand dieser aus den jeweiligen Magenabschnitten stammenden bakterioskopischen und pathohistologischen Befunde läßt sich eine Konzentration der bakteriellen Kolonisation und der Schleimhautreaktionen auf die Fundus-/ Corpusregion erkennen. Bei zwei HPLO-positiven Tigern wurden je 20 Schleimhautproben zwischen Mageneingang und Pylorus zur Untersuchung der topographischen Verteilung von Kolonisationsgrad und Maß entzündlicher Veränderungen entnommen. Die Resultate sind in den folgenden zwei Diagrammen zusammengefaßt.

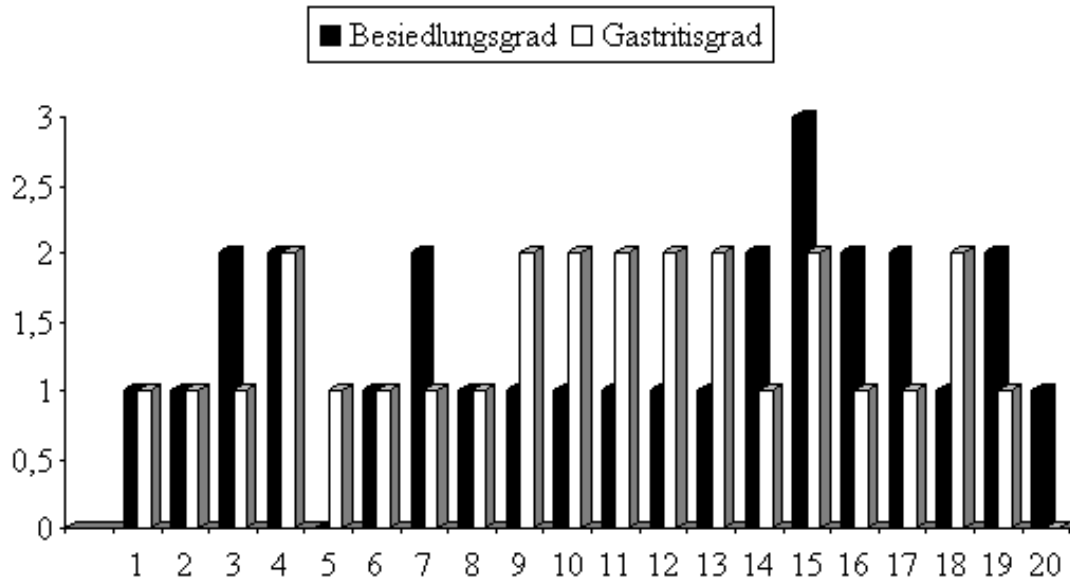


Abb.4: Die topographische Verteilung von Kolonisations- und Entzündungsgrad in der Magenschleimhaut von Tiger 290/96

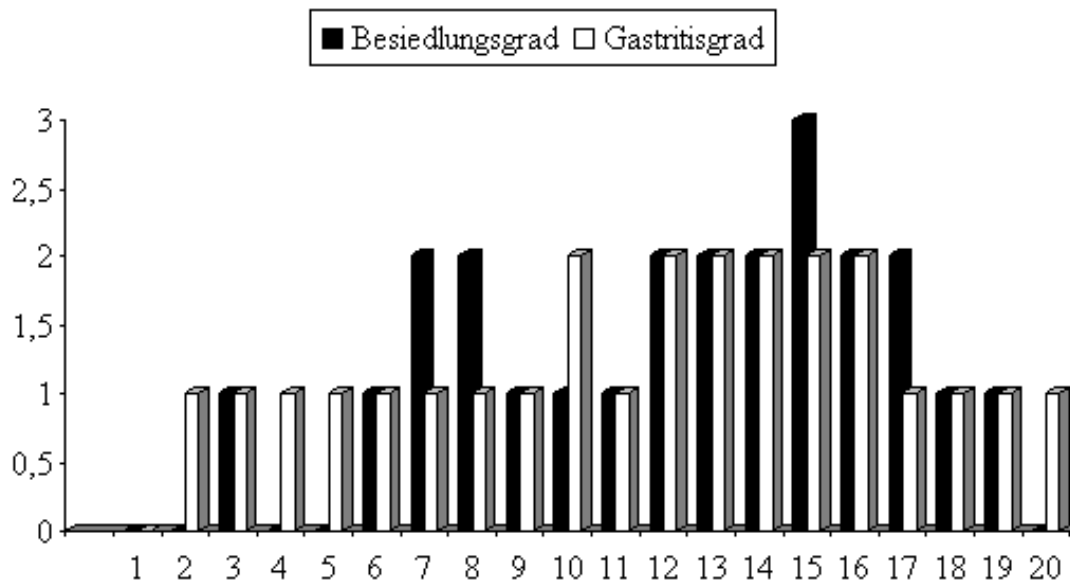


Abb.5: Die topographische Verteilung von Kolonisations- und Entzündungsgrad in der Magenschleimhaut von Tiger 291/96

Die in Tabelle 18 und in den Abbildungen 4 und 5 gegenübergestellten Besiedlungs- und Entzündungsgrade lassen keine enge Korrelation zwischen beiden Parametern erkennen. Es wurden sowohl *Helicobacter*-ähnliche Bakterien auf völlig unveränderter Magenschleimhaut als auch mit entzündlichen Zellinfiltrationen ohne einen Nachweis von Bakterien beobachtet.

3.2.4 Die Zuverlässigkeit des Ureaseschnelltestes zum Nachweis spirilloformer Bakterien

Aufgrund des hohen Anspruches an den Frischzustand des Materials (Möglichkeit einer Falsch-Positiv-Aussage z.B. durch *Proteus vulgaris*) konnte dieser mikrobiologische Nachweis ausschließlich bei Magenschleimhautproben von unmittelbar vorher euthanasierten Tieren durchgeführt werden. Dieser biochemische Test bleibt auf zwei Aussagen "positiv" oder "negativ" beschränkt. Die Beurteilung des Ureaseschnelltestes von 9 Gewebeprobe anhand des Differenzierungsnährbodens zum Nachweis harnstoffverwertender Mikroorganismen nach *R u s t i g i a n* und *S t u a r t* erfolgte nach 30 min, 4h, und 24h und wird mit dem bakterioskopischen Ergebnis aus der Immunhistochemie (SB) in Tabelle 20 verglichen.

Tabelle 20: Ergebnis des Urease- Schnelltestes nach 0,5 h, 4 h und 24 h

	Sekt.-nr.	Tierart	nach 0,5 h	nach 4 h	nach 24 h	SB
	98/95	Tiger	—	—	—	0
	A/95	Löwe	—	—	+	1
	B/95	Löwe	—	(+)	+	1
	C/95	Löwe	—	—	+	1
	D/95	Löwe	—	(+)	+	1
	E/95	Löwe	—	—	—	1
	138/95	Tiger	—	—	+	0
	184/95	Puma	—	+	+	1
	420/95	Tiger	—	—	+	1

— = Violett
 (+) = Tendenz zu Rot
 + = Rot
 1 = SB - positiv
 0 = SB - negativ

3.2.5 Vergleich der bakterioskopisch positiven Befunde mit den entsprechenden klinischen Vorberichten und den makroskopischen pathologisch-anatomischen Diagnosen

Die Gegenüberstellung der bakterioskopisch positiven Präparate mit den adäquaten klinischen

Vorberichten und den makroskopischen pathologisch-anatomischen Diagnosen ergab folgende Resultate:

Tiger:

Bei zwei von 19 mit Spiralbakterien (HLOs) infizierten Tigern waren vor dem Tod Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes diagnostiziert worden. Bei beiden Tieren (190/71; 105/80) hatte sich der Allgemeinzustand bei wechselhaften Appetit zunehmend verschlechtert. Sie litten unter rezidivierendem Erbrechen und Abmagerung. Die Symptomatik entsprach der der "Tigerkrankheit". Darüber hinaus waren bei der Sektion eines Tigers mit retrospektiv nachgewiesener HLO-Infektion (437/80) ein blutig-wässriger Mageninhalt und Schleimhautdefekte gefunden worden.

Löwe:

Bei keinem der 18 infizierten Löwen waren prä mortal Symptome einer gastroenterologischen Erkrankung festgestellt worden. Ein Tier (433/93) zeigte bei der Obduktion linsengroße Zysten in der Magenschleimhaut, ein anderes (141/94) eine geschwollene Fundusschleimhaut und Tumoren an der Magenaußenwand.

Gepard:

Bei 5 der 9 infizierten Geparden waren durch den behandelnden Tierarzt gastroenterologische Krankheitszeichen wie Inappetenz (896/80; 1103/88), Vomitus (691/80; 896/80; 413/82; 284/87), Diarrhoe (896/80; 413/82), Polydypsie (1103/88; 548/92), zunehmender körperlicher Verfall (691/80; 896/80) und ein aufgetriebenes Abdomen (1103/88) diagnostiziert worden. Bei der Obduktion waren bei einem Geparden (691/88) ein 5-Markstück großer intensiv geröteter Schleimhautbezirk und bei einem anderen (896/80) eine hämorrhagische Gastritis makroskopisch sichtbar. Parallel dazu ergab die parasitologische Untersuchung bei 4 der 5 Tiere einen Askaridenbefall.

Jaguar:

Bei dem infizierten Jaguar (681/93) wurden prä mortal keine Symptome einer gastroenterologischen Erkrankung festgestellt. Das Tier zeigte bei der Obduktion keine pathologisch-anatomischen Veränderungen der Magenschleimhaut.

Kleinkatzen:

Kein Tier meiner Untersuchungsgruppe aus der Gattungsgruppe *Felini* zeigte prä mortal Anzeichen einer gastroenterologischen Erkrankung bzw. pathologisch-anatomische Veränderungen der Magenschleimhaut bei der Obduktion.

4. Diskussion

Die Wiederentdeckung von Bakterien auf der Magenschleimhaut des Menschen durch MARSHALL und WARREN (1983) hat unter Mikrobiologen, Pathologen und Gastroenterologen für großes Aufsehen gesorgt [A galactic intruder into gastroenterology

(MARSHALL und WARREN, 1985)]. Über die Relevanz dieser Mikroorganismen wurde eine rege Diskussion entfacht. Alle Untersucher stimmten darin überein, daß diese Bakterien mit der chronischen Form der Gastritis in irgendeiner Weise in Beziehung stehen. Unklarheit bestand jedoch darüber, ob Hp. die Gastritis initiiert oder ob es sich um einen Kommensalen handelt, der an die entzündlich veränderte Magenschleimhaut adaptiert ist. Erste Mitteilungen über eine mögliche Beteiligung dieses Bakterium an der Entstehung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren stießen in der Fachwelt zunächst auf völliges Unverständnis.

CAVE et al. (1987) und NIEDOBITEK et al. (1987) fanden die Bakterien auf gesunder und entzündeter Schleimhaut. Da ein Invasionsvermögen nicht festgestellt werden konnte, wurde Hp. als sekundärer Krankheitsverursacher bzw. als fakultativ pathogen bei Massenbesiedlung eingestuft.

Nach dem heutigen Erkenntnisstand besteht jedoch kein Zweifel mehr an der besonderen Rolle von Hp. als Gastritiserreger sowie als Hauptverursacher von Magen- und Duodenalgeschwüren beim Menschen. Die enge Beziehung von Hp. zur Magenschleimhautentzündung kommt auch in den Gastritisklassifikationen nach WYATT und DIXON (1988), STOLTE und HEILMANN (1989) und im SYDNEY-SYSTEM zum Ausdruck. In allen Einteilungen steht der "Typ B" für die Hp.-assoziierte Gastritis. Durch die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse haben sich völlig neue Perspektiven für die Therapie dieser überaus häufigen Erkrankungen des Menschen ergeben.

Auch für die Veterinärmedizin stellt sich die Frage, ob die erstmalig im vorigen Jahrhundert auf der Magenschleimhaut von Hunden (RAPPIN, 1881; BIZZOZERO, 1893) beschriebenen Bakterien eine bislang vielleicht vernachlässigte Bedeutung für Erkrankungen mit ausgeprägter gastroenterologischer Klinik und entsprechenden pathomorphologischen Veränderungen mit bis dato ungewisser Ätiopathogenese besitzen. Dies trifft z.B. auf chronische Gastritiden bei Kleintieren, das peptische ösophageale Magengeschwür des Schweines und die "Tigerkrankheit" zu. Auch hier könnten sich neue therapeutische Wege eröffnen. Aufgrund der in der Humanmedizin vertretenen Hypothese, bei Infektionen der menschlichen Magenschleimhaut mit Hh. (LEE und ROURKE 1993; STOLTE et al. 1994; WEGMANN et al. 1991) und mit Hp. (GOODWIN et al., 1988; HANDT et al. 1994) handele es sich um Zoonosen, müssen Untersuchungen über Morphologie und Lokalisation dieser Mikroorganismen und die Reaktionen der Magenschleimhaut der Tiere auf eine bakterielle Besiedlung von interdisziplinärem Interesse sein.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer kontemporären und retrospektiven Untersuchung die Besiedlungshäufigkeit felider Magenschleimhautproben mit *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien und die Reaktion des Magens auf die Infektion festzustellen.

Das mir zur Verfügung gestellte Untersuchungsmaterial von 186 zufällig ausgewählten Feliden aus zoologischen Gärten, zirkensischen Einrichtungen und Wildparks war zu ca. 53% mit *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien infiziert. Eine relativ weite Verbreitung dieser Mikroorganismen innerhalb der Familie *Felidae* ist somit anzunehmen. In der Literatur wurden Infektionsraten von bis zu 100 % (SALOMON, 1896; WEBER et al. 1958; HENRY et al. 1987; REUTER, 1993; HERRMANN et al. 1995; OTTO et al. 1994) bei Hunden und Katzen beschrieben. Für die Tierarten Löwe, Gepard, Luchs, Puma, Serval, Ozelot, Wild-, Salz-, Gold-, Rohr- und Bengalkatze meiner Untersuchungsgruppe kann ich diesen Größenbereich bestätigen. Dagegen konnte ich bei Leoparden und Nebelpardern keine Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien feststellen. Berücksichtigt man jedoch, daß mir von der Mehrzahl der Tiere nur eine, meist schon autolytierte Magenschleimhautprobe zur Verfügung stand, muß die tatsächliche Infektionsrate sicherlich nach oben korrigiert werden.

BAYERDÖRFFER et al. (1989) und HAZELL et al. (1987) verwiesen in ihren Untersuchungen auf die ungleichmäßige Verteilung von Hp. im Magen. Für einen annähernd sicheren bakterioskopischen Befund sind mehrere Biopate notwendig. Bei der überwiegend nur einen Probe je Tier meiner Studie könnte es sich um eine unbesiedelte gehandelt haben. Aufgrund territorialer und logistischer Gegebenheiten konnten die von mir untersuchten Magenschleimhautproben nicht unmittelbar nach Eintritt des Todes entnommen und fixiert werden. Die destruierenden Agenzien der Gastromalazie (Salzsäure), der Autolyse (Proteinasen) und der Fäulnis (bakterielle Enzyme) konnten somit nicht nur das Gewebe sondern auch die unmittelbar auf der Epitheloberfläche befindlichen Spiralbakterien, vor allem HPLOs, zersetzen. Insbesondere betrifft das die 154 Tiere aus der pathologischen Fallsammlung. Für die Bakteriendarstellung nutzte ich daher die Immunmarkierung auf Basis der Streptavidin-Biotin-Technik. Die intakte morphologische Struktur ist im Gegensatz zu histologischen Bakterioskopieverfahren für diese Methode nicht unbedingt erforderlich, so daß selbst antigene Reste in formalinfixierten, teilweise schon autolytierten Gewebeproben nachweisbar waren. Sogar HLOs in malazischen Belegzellen lassen sich dank dieses Verfahrens darstellen. Gegenüber dem blau gefärbten Gewebe hebt sich das braun markierte Antigen gut ab.

Für die Bakteriendarstellung erwies sich die Immunmarkierung den histologischen Bakterienfärbungen als weit überlegen, wie sich in vergleichenden Untersuchungen, die ich zu Beginn dieser Studie durchgeführt habe, herausgestellt hat. Der diagnostische Wert der Silberfärbung nach Warthin und Starry und der modifizierten Giemsa-Färbung ist nur bei gastroscopisch gewonnenen Biopsien bzw. unmittelbar post mortem entnommenen und fixierten Proben als "gut" einzuschätzen. Auch CARTUN et al. (1990) wiesen auf die Gefahr des Übersehens von Bakterien in histologisch gefärbten Magenschleimhautproben hin, vor allem wenn diese nur gering besiedelt sind. Sie verwendeten für ihre Untersuchungen zwei kommerzielle monoklonale Antikörper, die gegen ein Flagellenantigen des Genus *Campylobacter* (MAB 001) bzw. direkt gegen *C. coli* und *C. jejuni* (MAB 002) gerichtet sind. Mit MAB 001 gelang

auch eine Markierung von Hp. Die Autoren bezeichneten diese Nachweismethode als die für die Routinediagnostik schnellere und sicherere gegenüber der Histologie. Durch die Immunmarkierung können die gefundenen Mikroorganismen jedoch nur bestimmten Bakterientypen zugeordnet werden. Für eine korrekte Klassifizierung ist eine gezielte Isolierung mit anschließender Differenzierung notwendig.

Auffallende Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der angetroffenen Bakterientypen bei den untersuchten Tierarten. Während HPLOs lediglich bei Löwen und Tigern nachgewiesen wurden, fand ich HLOs bei nahezu allen Tierarten meiner Untersuchungsgruppe. Bei Löwen traten in sieben Fällen Mischinfektionen mit beiden Formen auf.

Bei neun Tieren bestimmte ich parallel die bakterielle Ureaseaktivität anhand frisch entnommener Magenschleimhautproben. In acht Fällen stimmten die Ergebnisse des Ureaseschnelltestes mit den bakterioskopischen Resultaten überein. Der in einem Falle (138/95) aufgetretene Farbumschlag nach 24h kann durch eine vermehrungsfähige Begleitflora (z.B. *Proteus* sp.) hervorgerufen worden sein. BRIEDIGKEIT et al. (1991) wiesen eine 20-70 fach stärkere Ureaseaktivität von *Helicobacter pylori* gegenüber *Proteus vulgaris* nach, so daß mit zunehmender Testlänge vermehrt mit "falsch positiven" Ergebnissen gerechnet werden muß. Die Zuverlässigkeit dieser Methode ist vom Zeitraum zwischen Eintritt des Todes, der Probenentnahme und dem Ansetzen des Testes abhängig. Insgesamt handelt es sich um eine empfindliche Nachweismethode, die einfach zu handhaben und relativ kostengünstig ist und Ergebnisse innerhalb kurzer Zeit liefert.

Bei den weiblichen Tieren wurde sowohl im Gesamtgruppenumfang als auch in Bezug auf die jeweilige Tierart eine etwas höhere Infektionsrate als bei männlichen Individuen festgestellt. Vergleichbare Untersuchungen gibt es bisher nur in der Humanmedizin, in der die männlichen Patienten eine höhere Besiedlungshäufigkeit aufwiesen (McNULTY et al. 1987; WAGNER et al. 1989). Eine Korrelation zwischen Lebensalter und Besiedlungshäufigkeit, wie sie beim Menschen (OTTENJAHN 1989; BÖRSCH 1986; HEILMANN 1986; WAGNER et al. 1989) und bei der Katze (OTTO et al. 1994) beschrieben wurde, kann ich nur eingeschränkt bestätigen. Die Infektionsrate stieg in meiner Studie von 39,3% der subadulten, auf 56% der adulten und blieb mit ca. 52% bei den sehr alten Tiere in diesem Größenbereich. Die festgestellten Unterschiede in der Bakterienbesiedlung in Bezug auf Geschlecht und Lebensalter erwiesen sich jedoch als statistisch ($p = 0,05$) nicht signifikant.

Die in dieser Arbeit als HPLO (*Helicobacter-Pylori-Like-Organism*) bezeichneten Mikroorganismen zeigen hinsichtlich ihres Phänotyps, ihrer Lokalisation und der Reaktion in der Magenschleimhaut starke Analogien zu dem bei Menschen (MARSHALL und WARREN, 1983), Rhesusaffen (BASKERVILLE, 1988), Schweinsaffen (BRONSDON und SCHOENKNECHT, 1987) und Hauskatzen (HANDT et al. 1994) beschriebenen *Helicobacter pylori*. In meinem Untersuchungsmaterial habe ich bei 11,3% der untersuchten Tiere diesen Bakterientyp gefunden. Bei den HPLO-positiven Spezies Tiger und Löwe ermittelte ich eine Infektionsrate 18,5% bzw. 50%. Da ich in meiner Arbeit keine Bakterienanzüchtung und molekularbiologischen Untersuchungen vorgenommen habe, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich bei den HPLOs tatsächlich um *Helicobacter pylori*, ein Bakterium, mit dem nahezu jeder Dritte der Weltbevölkerung infiziert ist (BLASER, 1996), handelt. HANDT et al. (1994) konnten Hp. in allen Gewebeproben aus Mägen von 21 Hauskatzen mit gemeinsamer Herkunft, und BASKERVILLE (1988) in 25% des Untersuchungsmaterials von Rhesusaffen nachweisen. Wie in der Literatur beschrieben und aus meinen verwendeten humanen Kontrollproben (positive Magenbiopate) ersichtlich wird, sind diese lichtmikroskopisch überwiegend kommaförmigen Bakterien innerhalb des gastralen Schleimfilmes, dicht am Oberflächenepithel, in den Foveolen sowie innerhalb der Propriadrüsen anzutreffen. Eine intrazelluläre Lage, wie von CAVE et al. (1989) und WYLE et al. (1990) beschrieben, konnte ich jedoch weder in meinem Untersuchungsmaterial noch in den Kontrollpräparaten vom Menschen feststellen. Wie in bislang bekannten Wirten für Hp. beschrieben (CAVE et al. 1989; NIEDOBITEK et al. 1987; BRONSDON und SCHÖNKNECHT, 1987; HANDT et al. 1994), traf ich HPLOs sowohl auf unveränderter als auch auf lymphoplasmazellulär infiltrierter Magenschleimhaut an.

Die Bewertung der mit der HPLO-Infektion assoziierten Schleimhautreaktionen gestaltet sich oftmals recht schwierig. Wo hört gesunde Schleimhaut auf und wo fängt krank an, wie weit geht die "normale Abwehr", wo beginnt der pathologische Befund? Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß sich der Magen mit einer Vielzahl von Agenzien immunologisch auseinanderzusetzen hat, werden geringfügige lymphoplasmazytäre Infiltrate nicht als Entzündung gewertet (VAN DER GAAG, 1988). Die Schwierigkeit einer Abgrenzung zwischen physiologisch und pathologisch spiegelt sich auch in Befundbeschreibungen wie "noch normal" (HEINKEL, 1959) und "physiologisch entzündet" (OEHLERT, 1978) wieder. In allen HPLO-positiven Magenschleimhautproben von Tigern, jedoch nur in 58% der Proben von Löwen, waren Infiltrationen von Lymphozyten und Plasmazellen im Sinne einer Typ-B Gastritis auffindbar. Es ist somit möglich, daß bei beiden Tierarten entweder unterschiedliche *Helicobacter*-Spezies vorkommen oder daß sie sich konstitutionell unterschiedlich mit ein und demselben Keim auseinandersetzen.

Das histologische Bild der *Helicobacter pylori*-Gastritis, soweit vom Menschen und Versuchstier her bekannt, ist nicht immer einheitlich. Während eine Oberflächengastritis sowie Lymphfollikelbildungen in der Schleimhaut fast immer auftreten, wurden Erosionen und Ulzerationen nur beim Menschen angetroffen. Eine individuell unterschiedliche Auseinandersetzung mit Hp. spiegelt sich auch beim Vergleich zweier in der Literatur mitgeteilter Selbstversuche wieder. Während bei MARSHALL (1985) 14 Tage post infectionem ohne medikamentelle Unterstützung keine Bakterien mehr nachgewiesen wurden und der Selbstheilungsprozeß bereits einsetzte, führte bei MORRIS (1986) selbst eine Doxycyclineinnahme ab dem 25. Tag nach der Inokulation zu keiner vollständigen

Keimeradikation. Eine anschließende Wismuttherapie war notwendig.

Die Befunde über Magenschleimhautveränderungen im vorliegenden Untersuchungsgut bestätigen die aus zahlreichen Untersuchungen der Human- und der Veterinärmedizin bekannten Befunde (MARSHALL et al. 1985, 1990; NEDENSKOV et al. 1988; STEININGER, 1989; TEWARI et al. 1989; HANDT et al. 1994; BASKERVILLE, 1988; BRONSDON und SCHOENKNECHT, 1987). Das Hauptcharakteristikum im histologischen Bild ist die von der Hp.-Infektion des Menschen her bekannte superfizielle, diffuse und/oder lokale Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen, sowie das Auftreten von Lymphfollikeln in der gesamten Propria mucosae. Gelegentlich waren sowohl im entzündlichen Infiltrat als auch in den Magendrüsenlumina polymorphkernige Granulozyten anzutreffen. Der Inhalt der schleimproduzierenden Oberflächenepithelzellen war vereinzelt reduziert, so daß sie eine kubische Gestalt annahmen. Erosionen, Ulzerationen und intestinale Metaplasien, wie bei Hp.-infizierten Menschen beschrieben (WAGNER et al., 1989; MC. NULTY et al., 1987; BÖRSCH et al., 1987; MARSHALL et al., 1985; WYATT et al. 1987) konnte ich in meinem Untersuchungsmaterial nicht finden. Die oberflächennahen Lumina der Propriadrüsen und die Magenrübchen werden zumeist in unregelmäßiger Verteilung von HPLOs besiedelt. Ich beobachtete Lumenerweiterungen, gelegentlich glanduläre Degenerationen und von tieferen Schleimhautschichten ausgehende Fibrosierungen in die Lamina propria, die wie beim Menschen (FAISAL et al. 1990) zu einer numerischen Reduktion der Schleimhautdrüsen und zu einer Abnahme der Mucosadicke führten. Eine akute Magenschleimhautentzündung, wie beim Menschen bei Hp.-besiedlung äußerst selten beschrieben (SALMERON et al. 1986), traf ich in meinem Untersuchungsgut nicht an.

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem sich die Hp.-initiierten Veränderungen zu 98% als prädominante Antrumgastritis manifestieren (RIEDE und SCHAEFER, 1995), konzentrierten sich die Bakteriennachweise und die Schleimhautreaktion in meinem topographisch differenziert analysierten Untersuchungsgut auf die Fundus-/Corpusregion. Eine direkte Beziehung zwischen bakterieller Besiedlungsdichte und Intensität der entzündlichen Veränderungen konnte ich nicht feststellen. Wie bei den meisten Hp.-infizierten Menschen scheint eine HPLO-Infektion auch bei Zoofeliden überwiegend subklinisch zu verlaufen. Beim Vergleich des bakterioskopischen und histopathologischen Befundes mit dem klinischen Vorbericht war insofern keine Beziehung zu erkennen, als bei den Löwen und Tigern mit HPLO-Nachweisen gastroenterologische Symptome zu Lebzeiten nicht registriert wurden. Auch bei etwa 70% aller Hp.-infizierten Menschen verläuft die Infektion völlig symptomlos; lediglich 30% aller Infizierten klagen über Oberbauchschmerzen, Sodbrennen und häufiges Aufstoßen (BLASER, 1996)

Eine mit chronischer Gastritis einhergehende Erkrankung bei Tigern stellt die sog. Tigerkrankheit dar. Die von SCHOEMAKER und ZWART (1993) vertretene Hypothese, daß - neben Streß und Kalziumunterversorgung - eine Infektion der Magenschleimhaut mit Bakterien des Genus *Helicobacter* eine Rolle bei der Entstehung dieser Krankheit spielen könnte, läßt sich anhand der bisher vorliegenden Daten weder verneinen noch bestätigen. In den immunhistochemischen Präparaten zweier "tigerkranker" Tiere (190/71; 105/80) konnte ich eine HLO-Besiedlung feststellen, jedoch waren in vier weiteren analogen Fällen (169/75; 855/76; 318/85; 302/90) trotz massiver prämortaler gastroenterologischer Krankheitssymptome und deutlicher histologischer Entzündungsreaktionen keine HLOs oder HPLOs auffindbar. Gründe dafür könnten die intensiven chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen, das fortgeschrittene Autolysestadium der Proben oder das Vorliegen eines unbesiedelten Magenabschnittes gewesen sein. Die Chance, HPLOs in nur einer und dazu auch nicht frischen Magenschleimhautprobe des Materials aus der pathologischen Fallsammlung aufzufinden, ist äußerst gering. Die Hypothese einer Beteiligung von *Magenbakterien* an der Entstehung der "Tigerkrankheit" wird aber indirekt durch ELZE et al. (1974, 1978) und BEHLERT (1995) bekräftigt. ELZE et al. (1974, 1978) wiesen darauf hin, daß die antibiotische Behandlung, vor allem mit Tetracyclin, einen wichtigen Eckpfeiler im Therapieregime darstellt. BEHLERT (1995) betonte, daß die in jüngster Zeit praktizierte Gabe von Ampicillin beim Auftreten erster Krankheitssymptome gute Heilungserfolge verspricht. Sogar seit längerer Zeit chronisch kranke Zirkustiger konnten geheilt werden. Es sei in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, daß z. B. RAUWS et al. (1987) und BEGLINGER (1990) mit den genannten antibiotischen Wirkstoffen gute Ergebnisse bei der Hp.-Eliminierung im Magen des Menschen erzielten.

Die in dieser Studie als HLO bezeichneten Mikroorganismen ähneln in Gestalt und Lokalisation den bereits im vorigen Jahrhundert bei Hunden, Wanderratten und Affen (RAPPIN, 1881; BIZZOZERO, 1893, SALOMON, 1896), später bei Katzen (REGAUD, 1909), Menschen (DOENGES, 1939), Pavianen (CURRY et al. 1987), Schweinen (MENDES et al. 1990) und Frettchen (FOX et al. 1993) beschriebenen "Spiralbakterien, Spirochaeten oder Magenspirillen". Lichtmikroskopisch zeigen die HLOs starke Analogien mit den nur ultrastrukturell unterscheidbaren *Helicobacter heilmannii* (*Gastrospirillum hominis*) und *Helicobacter felis*. In den HLO-positiven Magenschleimhautproben der Spezies Tiger, Jaguar, Luchs, Puma, Serval, Ozelot, Wild-, Salz-, Gold-, Rohr- und Bengalkatze sowie HLO-monoinfizierten Löwen fand ich Bakterien auf unveränderter bzw. weitestgehend unveränderter Magenschleimhaut, so daß ein kommensales Zusammenleben vermutet werden muß. Auch obengenannte Autoren konnten keine pathomorphologischen Veränderungen in Gegenwart der Bakterien feststellen. Sie schätzen diese Bakterien als apathogen ein und sehen in ihnen einen Bestandteil der "normalen Magenflora". Lediglich bei Geparden und bei zusätzlich mit HPLOs infizierten Löwen waren histologische Veränderungen im Sinne einer Typ B-Gastritis festzustellen. Während man diese bei den Löwen mit der Präsenz von HPLOs erklären kann, könnten HLOs zumindest bei Geparden pathogen wirken. Es erscheint möglich, daß Geparden als einzige Spezies meiner Untersuchungsgruppe eine besondere Disposition gegenüber den Virulenzfaktoren von HLO besitzen. So ist beispielsweise von experimentellen Untersuchungen her bekannt, daß Versuchstiere je nach Art oder Stamm unterschiedlich auf eine

HLO-Infektion reagieren können (FOX et al. 1991).

Beim Vergleich der Ergebnisse der histometrischen Längenmessung ist ein deutlicher Größenunterschied zwischen den HLOs und den HPLOs auffällig. Der ermittelte Maximalwert der HLOs ist ca. 2,7 mal so groß wie der der HPLOs. Ähnliche Differenzen sind bei den Durchschnitts- und Minimalwerten zu verzeichnen. Auch innerhalb des Typs HLO bestehen auffällige Längenunterschiede. So betrug die durchschnittliche Länge der beim Puma angetroffenen HLOs 8,1µm, während bei den auf den Magenschleimhäuten von Löwen und Tigern aufgefundenen Spiralbakterien durchschnittliche Längen von 6,35µm bzw. 6,17µm gemessen wurden. Diese Längenunterschiede zwischen den HLOs verschiedener Tierarten deuten darauf hin, daß auch innerhalb dieser Bakteriengruppe verschiedene Spezies vorkommen. Eine genaue Differenzierung wird jedoch erst nach ihrer Anzüchtung und molekulargenetischen Charakterisierung möglich sein.

Die Graduierung der Bakteriendichte in den histologischen Schnittpräparaten mittels semiquantitativer Schätzverfahren ist eine recht ungenaue Methode. Mehr objektive Ergebnisse, vor allem bei HLO-Infektionen, ermöglicht die Farbschwellenwertmessung mittels computergestützter Bildanalyse von immunmarkierten Schnittpräparaten. Da für diese Methode nur Farbwerte, nicht aber die Bakterienmorphologie ausschlaggebend sind, läßt sie eine Einschätzung der Kolonisation auch nach Einfluß postmortal-destruktiver Prozesse zu. Besitzt man mehrere Schleimhautproben aus verschiedenen Magenregionen, so ist nach einmaliger Detektion der Farbwerte eine quantitative Bestimmung der topographischen Verteilung *Helicobacter*-ähnlicher Bakterien ohne zeitaufwendiges Auszählen möglich. Färbt man gleichzeitig in einem Parallelschnitt die infiltrierten Entzündungszellen charakteristisch an und detektiert auch diese Farbwerte, so wäre ein mehr objektiver Vergleich zwischen Kolonisationsgrad und bestimmten Entzündungsparametern möglich.

Am besten geeignet für bakterioskopische Untersuchungen sind frisch entnommene Schleimhautproben bzw. -biopsien, in denen sich die Spiralbakterien auch mit färberischen Methoden, z.B. der Versilberung nach W a r t h i n und S t a r r y, gut darstellen lassen. Bereits EATON et al. (1991) fanden bei Verwendung dieser Färbung Spiralbakterien auf gastrokopisch entnommenen Magenschleimhautbiopsien von 25 Geparden, von denen zehn ausgeprägte gastroenterologische Krankheitssymptome zeigten. Von 25 Tieren waren 17 mit HPLOs (*Helicobacter acinonyx*) und 22 mit HLOs infiziert. Nicht eine Probe war frei von Spiralbakterien. In 20 Fällen bestand eine lymphoplasmozytäre Gastritis. Auch makroskopisch waren Läsionen wie Magenfaltenhypertrophien (10), erosive (10) und ulzeröse (3) Magenschleimhautdefekte sichtbar.

Die eigenen immunhistochemisch-bakterioskopischen, histologischen und anamnestischen Untersuchungsergebnisse bei Geparden stehen im Einklang mit den Befunden von EATON et al. (1991). Neun der zehn untersuchten Geparden waren mit HLOs infiziert. Die von mir ermittelte durchschnittliche Länge dieser Bakterien beim Geparden von 6,4µm liegt im Bereich der von (EATON et al. (1991) elektronenmikroskopisch gemessenen Größenordnung von 6-10µm. Da bei meinen Messungen davon ausgegangen werden muß, daß die Mikroorganismen nicht immer in einer Schnittebene lagen, und der Bakterienkörper sich somit nicht immer vollständig darstellt, ist eine höhere Fehlerbreite hinsichtlich der ermittelten Bakterienlänge nicht zu vermeiden. Der tatsächliche Längenwert der von mir gemessenen Spiralbakterien wird somit etwas größer sein. Gleiches dürfte für die in der Literatur (KASAI et al. 1919) lichtmikroskopisch ermittelten Längenangaben zutreffen. EATON et al. (1991) bezeichneten diesen morphologischen Typ als GLO (*Gastrospirillum*-Like-Organism). Die von ihnen zusätzlich nachgewiesenen HPLOs konnte ich in dem mir zur Verfügung stehenden Probenmaterial nicht finden. Im Gegensatz zu obengenannten Untersuchern standen mir keine frischen gastroendoskopisch entnommenen und sofort fixierten Biopsien zur Verfügung. Histologisch waren in sechs der neun besiedelten Proben lymphoplasmozytäre Infiltrate analog der Typ-B Gastritis sichtbar. In zwei Fällen beobachtete ich chronisch-atrophische Gastritiden mit Fibrosierung der Lamina propria. Prä mortal waren bei fünf der neun infizierten Tiere gastroenterologische Krankheitszeichen wie Inappetenz, Vomitus, Diarrhoe, Polydypsie, zunehmender körperlicher Verfall und ein aufgetriebenes Abdomen aufgetreten. Bereits bei der Obduktion war bei einem Geparden ein 5-Markstück großer intensiv geröteter Schleimhautbezirk und bei einem anderen eine hämorrhagische Gastritis festgestellt worden. Außer bei Geparden wurden HLOs (*Helicobacter heilmannii* und *Helicobacter felis*) bei Katzen und Hunden auf lymphoplasmozytär infiltrierter Magenschleimhaut nachgewiesen (HEILMANN, 1989; HERRMANN et al. 1995; WEGMANN et al. 1991).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß unter den Karnivoren zahlreiche im Zoo gehaltene Felidenarten für eine Infektion mit Bakterien des Genus *Helicobacter* empfänglich sind. Es scheint sich somit um eine ubiquitäre, an das Habitat Magen adaptierte Bakteriengattung mit sowohl kommensalen als auch pathogenen Merkmalen zu handeln. Verschiedenen Autoren, die in einer *Helicobacter*-Infektion mitunter eine Zoonose vermuten, schließe ich mich an. Mittels Immunmarkierung mit kommerziell verfügbaren Antikörpern läßt sich in routinemäßig hergestellten formalinfixierten Paraffinschnitten eine Spiralbakterieninfektion der Magenschleimhaut nachweisen. Histologische Färbeverfahren eignen sich nur bei frisch gewonnenen Gewebeproben. Von einigen Tierarten wie Tiger und Gepard abgesehen, besteht bei den bisher untersuchten Feliden keine so enge Beziehung zwischen einer *Helicobacter*-Infektion und histologisch feststellbaren Magenveränderungen wie beim Menschen.

Um die ätiopathogenetische Bedeutung dieser Mikroorganismen für Erkrankungen des Magens noch besser zu erkennen, wäre es von Vorteil, bei entsprechender Symptomatik direkte oder indirekte Methoden zum *Helicobacter*-Nachweis anzuwenden, bevor Antibiotika appliziert werden. Da ich in meiner Arbeit die Bakterien nur nach Typen hinsichtlich ihrer Morphologie und ihrer

Lokalisation klassifiziert habe, wäre gerade für epidemiologische Aspekte eine Anzüchtung und molekularbiologische Erregertypisierung von Interesse. Es ist zu vermuten, daß es sich bei den unter der vorläufigen Bezeichnung "HLO" zusammengefaßten Spiralbakterien um verschiedene, an bestimmte Felidenarten angepasste *Helicobacter* spp. handelt, die möglicherweise je nach Tierart unterschiedliche bzw. unterschiedlich intensive Schleimhautveränderungen hervorrufen. Von besonderem Interesse ist auch die Frage, welche konstitutionellen Faktoren Tierarten ohne nachgewiesene Magenschleimhautbesiedlung mit Spiralbakterien, wie z.B. Leoparden und Nebelparder, eventuell vor einer Infektion schützen. Hierfür könnten vielleicht tierartige Unterschiede in der zellulären und molekularen Abwehrreaktion verantwortlich sein.

5. Zusammenfassung

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit, Lokalisation und Intensität der Besiedlung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter*-ähnlichen Bakterien bei im Zoo gehaltenen Feliden zu bestimmen und eine Beziehung zwischen Art und Menge der Keime und eventuell vorhandenen entzündlichen Magenveränderungen herauszuarbeiten.

Zu diesem Zweck wurden am Institut für Zoo- und Wildtierforschung Berlin Magenschleimhautproben von 186 Feliden aus tiergärtnerischen Einrichtungen histologisch und immunhistochemisch untersucht. Die Beurteilung der Magenschleimhaut erfolgte anhand HE-gefärbter Schnittpräparate. Für die immunhistochemische Darstellung der Bakterien wurde eine markierte Streptavidin-Biotin-Peroxidasetechnik mit einem kommerziellen Antikörper gegen *Helicobacter pylori* verwendet. Die Ergebnisse der bakterioskopischen Untersuchung wurden den histologischen Befunden gegenübergestellt sowie mit dem klinischen Vorbericht und den in den Sektionsprotokollen aufgezeichneten pathologisch-anatomischen Diagnosen verglichen. Die Untersuchungsergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Bei 98 der 186 Feliden (52,7%) konnten *Helicobacter*-ähnliche Bakterien immunhistochemisch nachgewiesen werden. Die Besiedlungshäufigkeit bei den verschiedenen Tierarten lag zwischen 0% (Leoparden, Nebelparder) und 100% (einige Kleinkatzenarten). Generell war in der untersuchten Felidengruppe eine Zunahme der Besiedlungshäufigkeit mit steigendem Lebensalter zu verzeichnen. Sowohl im Gesamtumfang als auch innerhalb einiger Wirtsspezies waren weibliche Tiere häufiger infiziert als männliche. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Besiedlung und dem Lebensalter bzw. dem Geschlecht konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Hinsichtlich ihres Phänotyps und ihrer Lokalisation in der Magenschleimhaut waren zwei Bakterientypen anzutreffen. Die bis zu 4µm großen, überwiegend kommaförmigen HPLOs (*Helicobacter-Pylori-Like-Organisms*) lagen im Schleim des Oberflächenepithels, in den Magenrübchen und den apikalen Lumina der Magendrüsen. Die bis zu 12µm großen, spiralgewundenen HLOs (*Helicobacter-Like-Organisms*) waren über die HPLO-typischen Prädilektionsstellen hinaus in den gesamten Drüsenlumina und in den Belegzellen nachweisbar.

In 31 der 98 Magenschleimhautproben (31,6%) waren histologische Veränderungen im Sinne einer chronischen Gastritis feststellbar. Sie entspricht in ihren Merkmalen der Typ-B Gastritis des Menschen, die durch diffuse lymphoplasmazelluläre und lymphofollikuläre Infiltrate charakterisiert ist. Ein direkter Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlungsdichte und Entzündungsintensität konnte nicht festgestellt werden. HPLOs wurden lediglich bei Löwen und Tigern aufgefunden und waren nahezu regelmäßig mit entzündlichen Schleimhautveränderungen assoziiert. Demgegenüber waren HLOs, außer bei Leoparden und Nebelpardern, bei allen Tierarten der untersuchten Felidengruppe anzutreffen. Ausgeprägte entzündliche Veränderungen im Sinne einer Typ-B Gastritis konnten jedoch nur bei Geparden aufgefunden werden.

Bei einzelnen Tigern und Geparden waren die *Helicobacter*-Infektionen mit gastrointestinalen Krankheitszeichen (laut Anamnese) und makroskopischen Magenbefunden (laut Sektionsprotokoll) assoziiert. Bei zwei Tigern mit den klinischen Symptomen der "Tigerkrankheit" konnten retrospektiv *Helicobacter*-ähnliche Bakterien (HLOs) in der Magenschleimhaut nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Bakterien des Genus *Helicobacter* bei in Zoologischen Gärten gehaltenen Feliden weit verbreitet sind. Diese Infektionen sind zumindest bei Geparden, Tigern und Löwen mit subklinischen chronischen Magenentzündungen, bei Geparden und Tigern gelegentlich auch mit klinischen gastrointestinalen Symptomen assoziiert. Die Frage, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einzelnen *Helicobacter*-Spezies und bestimmten klinischen Krankheitsbildern besteht, kann nur durch weiterführende pathologische Untersuchungen unter Einbeziehung der Klinik, Mikrobiologie und Molekularbiologie geklärt werden.

Summary

The role of *Helicobacter* - like bacteria for the initiation of gastritides in zoo-kept felids.

The aim of this study was to determine the incidence, localisation and intensity of the gastric colonisation with *Helicobacter*-like bacteria in zoo-kept felids and to find out a relationship between type and amount of bacteria and possible inflammatory changes of the gastric mucosa.

For that purpose the gastric mucosa of 186 felids was examined histologically and by immunolabelling at IZW Berlin. HE-stained tissue sections were used for the histological evaluation of the gastric mucosa. For the immunohistochemical demonstration of the bacteria, a labelled streptavidin-biotin-peroxidase-technique combined with a commercial antibody against *Helicobacter pylori* was applied. The results of the bacterioscopic examination were compared with the histological findings. The clinical history and the pathological anatomical diagnosis of the post mortem were taken into account, too. The results can be summarized as follows:

In 98 of the 186 felids (52,7%) from different German zoos *Helicobacter*-like bacteria were identified by immunolabelling. The species-specific prevalence was between 0% (leopard, clouded leopard) and 100% (certain small cat spp.). In general, gastric bacteria were more often demonstrated in older than in younger animals. In addition, females were found to be infected more often than males in the entire group of 186 cats as well as in certain species. Nevertheless, a statistically significant relation between *Helicobacter* infection and age or sex was not shown.

Two types of bacteria were differentiated due to their morphology and localisation in the gastric mucosa. The HPLOs (*Helicobacter-Pylori-Like-Organisms*) were up to 4 µm long, comma-shaped and located in the mucus covering the superficial epithelial layer, in the gastric pits and in the apical lumen of the gastric glands. The HLOs (*Helicobacter-Like-Organisms*) were up to 12 µm long and spiral-shaped. In contrast to the HPLOs, the HLOs were also present deep within the glands and additionally in the parietal cells.

Chronic inflammatory changes of varying intensity were found in 31 (31,6%) of the 98 gastric samples with *Helicobacter* colonization. The histological findings correlate with those of gastritis type B in humans which are characterized by focal to diffuse lymphoplasmocytic and lymphofollicular infiltrates. A direct correlation between the bacterial density and the amount of the cellular infiltrate could not be demonstrated. HPLOs were only found in lions and tigers and were nearly regularly associated with inflammatory gastric changes. HLOs, on the other hand, were found in all feline species except leopards and clouded leopards. Marked inflammatory changes, however, were only seen in cheetahs.

Helicobacter infections were found to be associated with gastrointestinal symptoms (according to anamnesis) and gross gastric changes (according to the autopsy records) only in a few tigers and cheetahs. In two tigers with the clinical symptoms of "tiger disease" HLOs were retrospectively demonstrated in the gastric mucosa.

In summary, it can be concluded that bacteria of the genus *Helicobacter* are widely distributed in zoo-kept felids. At least in cheetahs, tigers and lions are these infections associated with subclinical chronic gastritides, in cheetahs and tigers also occasionally with clinical gastrointestinal symptoms. The question as to a causal relationship between certain *Helicobacter* species and special clinical syndromes (e.g. tiger disease) can only be answered by further pathological studies in combination with clinical, microbiological and molecular genetic investigations.

6. Abbildungen

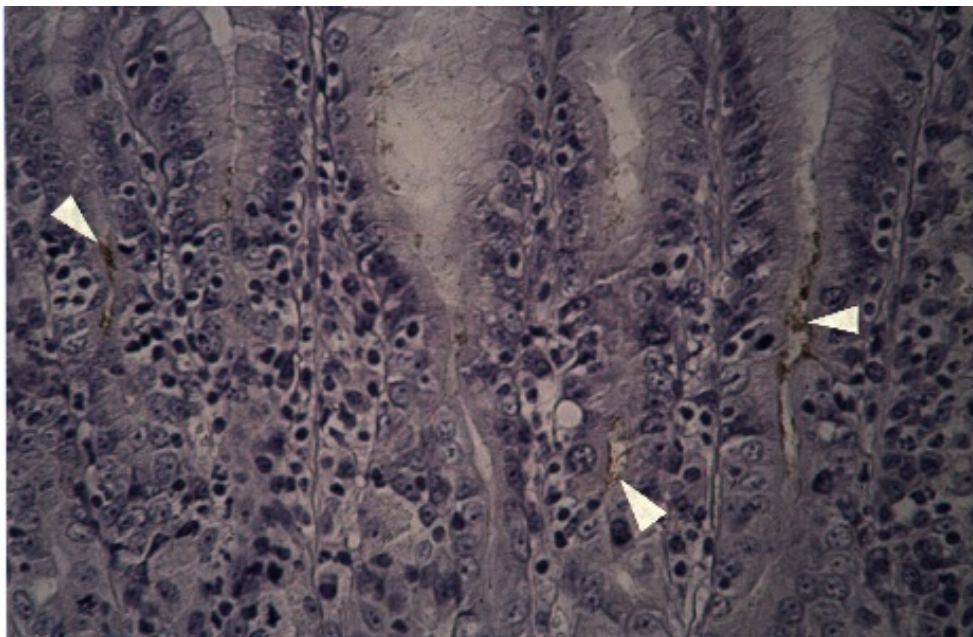


Abb.6: HPLOs in Drüsenlumina und in Foveolen der Magenschleimhaut eines Sumatra-Tigers mit lympho-plasmazellulärer Gastritis. Immunmarkierung, x 200

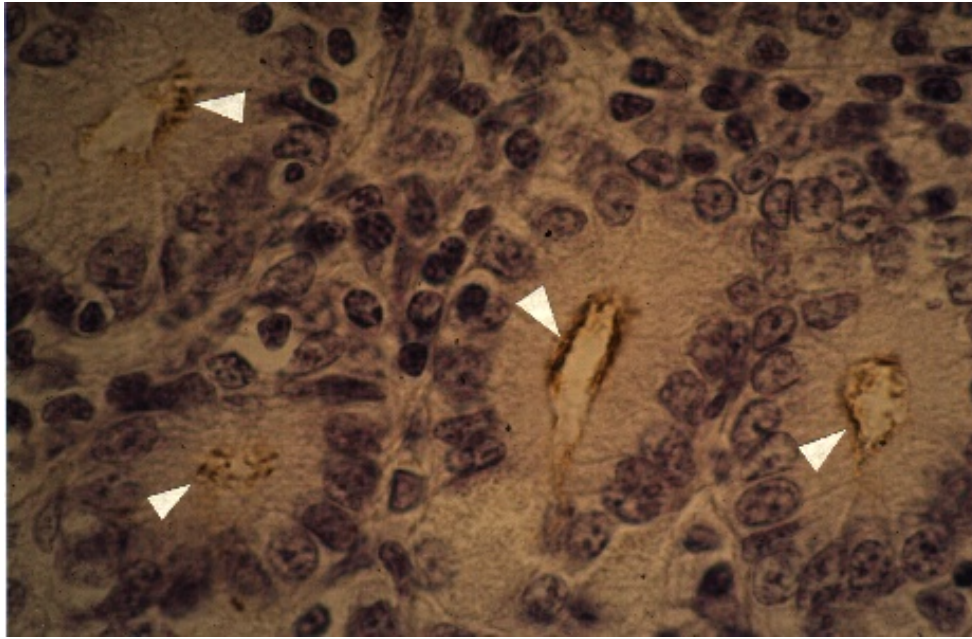


Abb.7: Drüsenlumina mit HPLOs, die mit der Epitheloberfläche eng assoziiert sind. Sumatratiger, Immunmarkierung, x 1000



Abb.8: HPLO-assoziierte folliculäre Gastritis bei einem Sumatratiger. HE, x 25

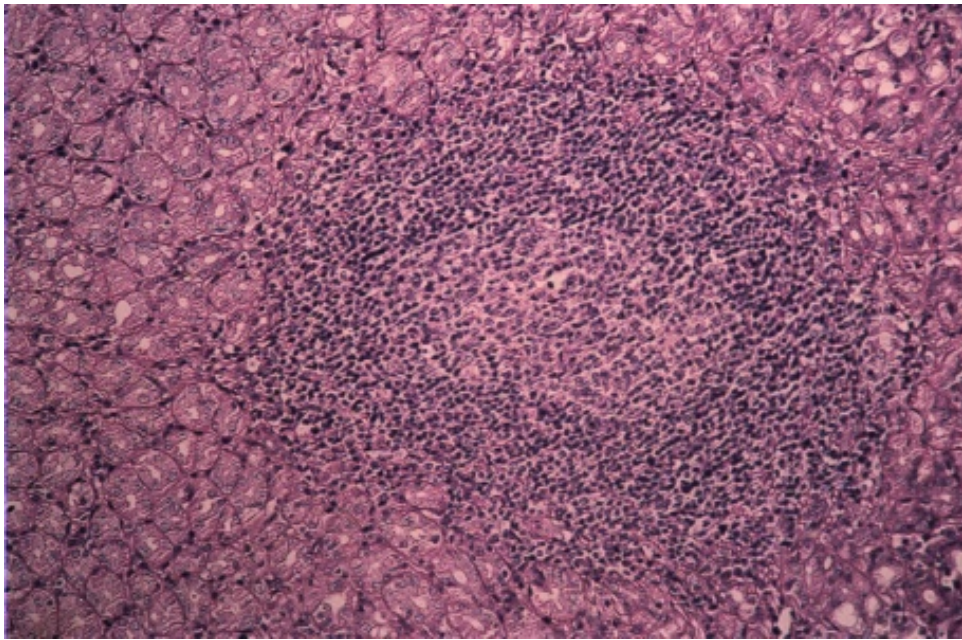


Abb.9: Lymphfollikel mit einem gut sichtbaren germinativen Zentrum. Magenschleimhaut eines mit HPLOs infizierten Tigers. HE, x 400

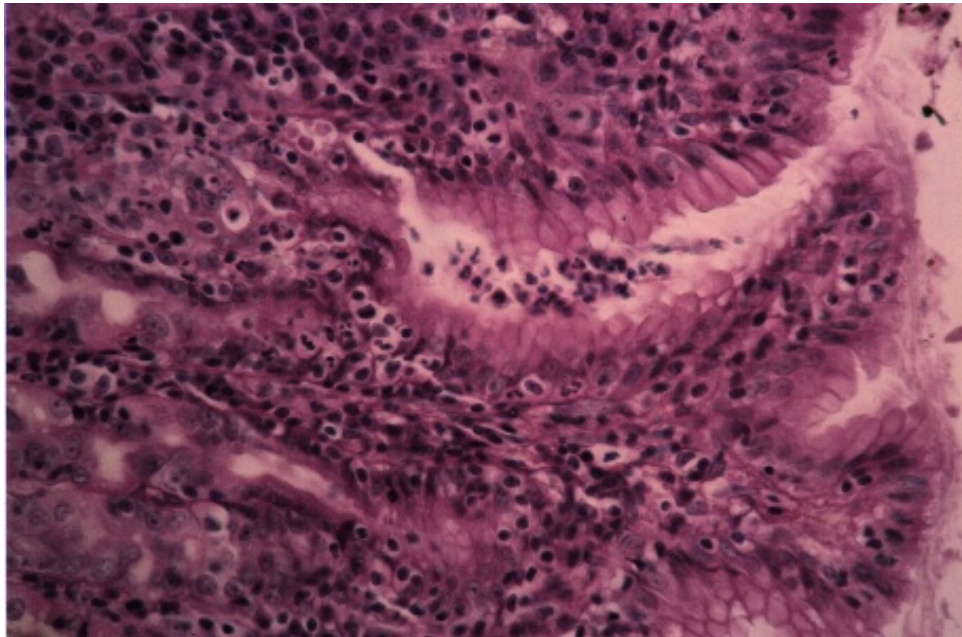


Abb.10: Chronisch-aktive Gastritis in einer HPLO-besiedelten Magenschleimhautprobe eines Tigers. HE, x 400

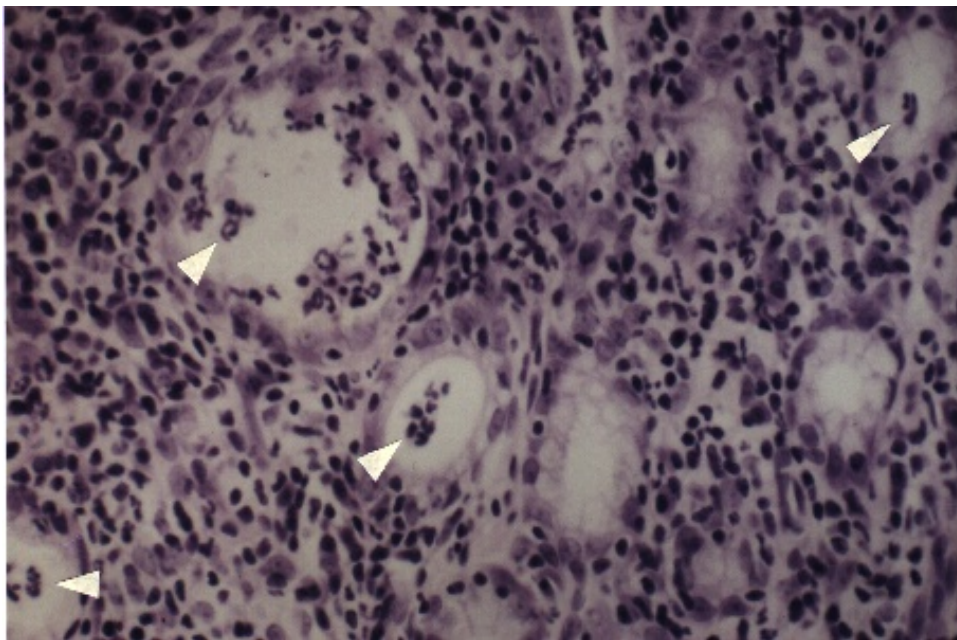


Abb.11: Chronisch-aktive Gastritis mit Ansammlung neutrophiler Granulozyten in dilatierten Drüsenlumina. Magenschleimhaut eines mit HPLOs infizierten Tigers. HE, x 400

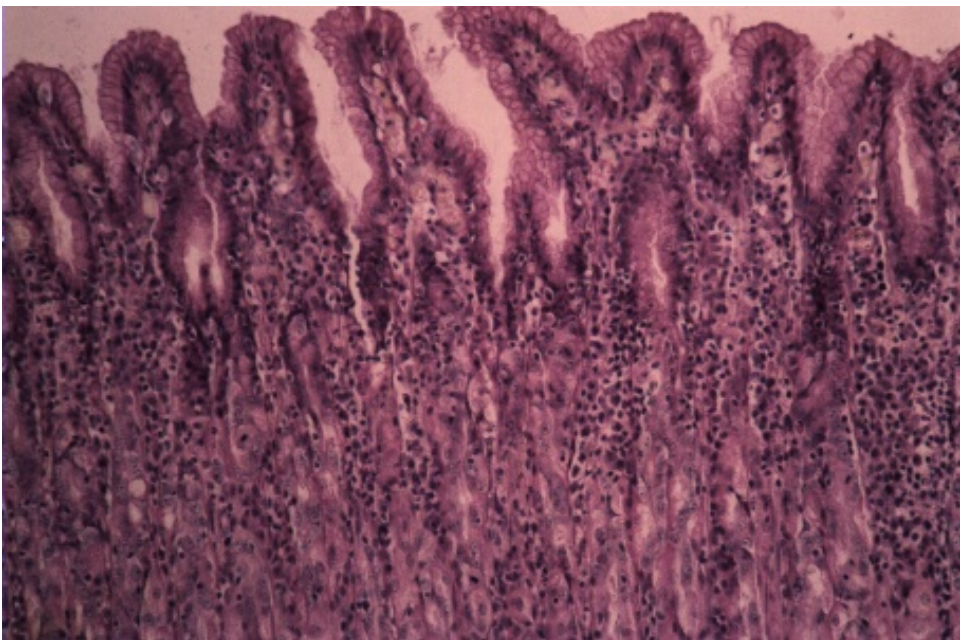


Abb.12: Chronische superfizielle Magenschleimhautentzündung bei einem HPLO-infizierten Tiger mit diffuser lymphozytärer und plasmazellulärer Infiltration. HE, x 200

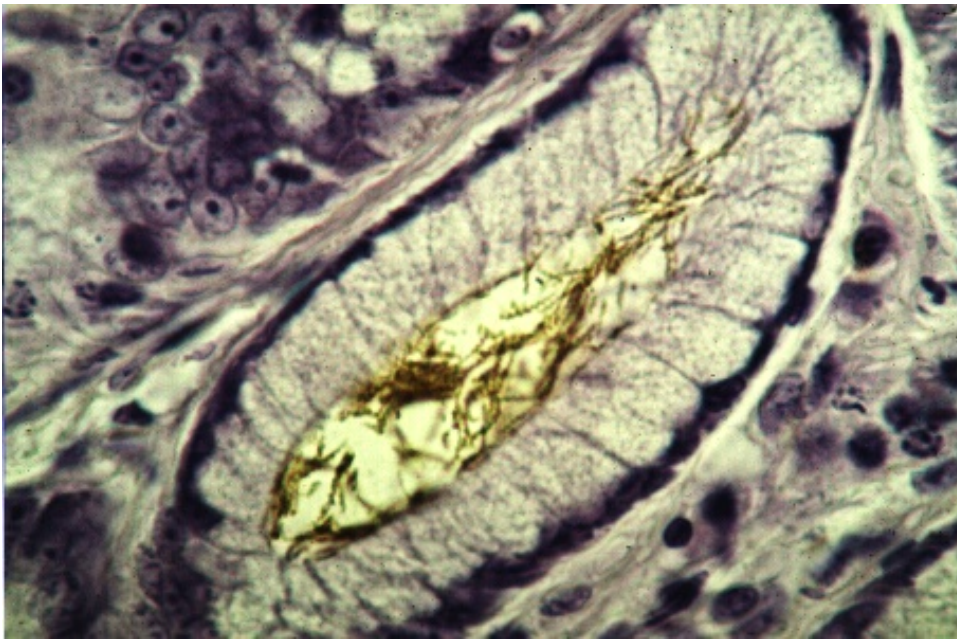


Abb.13: HLOs im Drüsenlumen der Magenschleimhaut eines Pumas. Immunmarkierung, x 1000

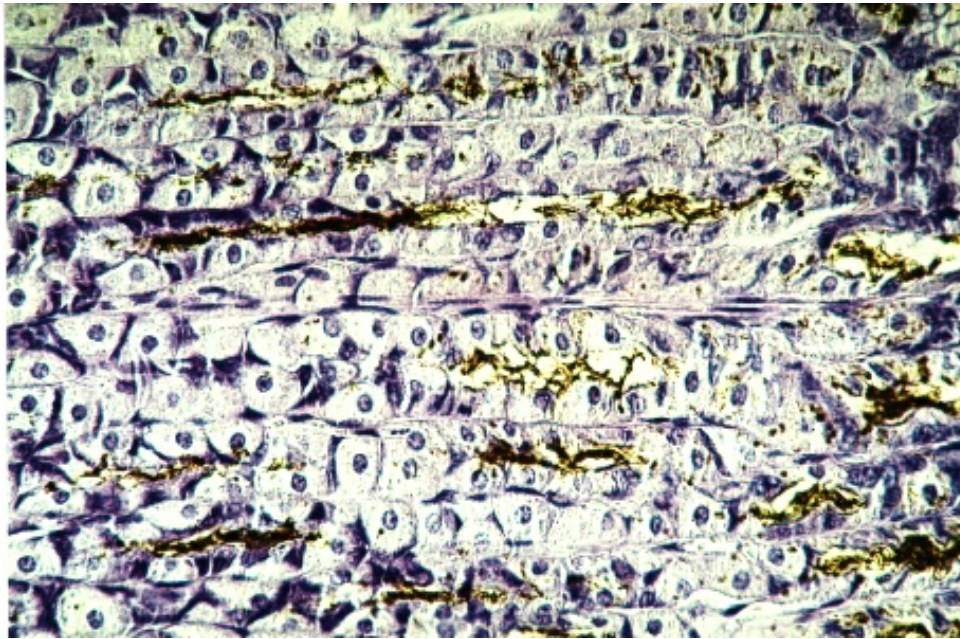


Abb.14: HLOs in den Drüsenausführungsgängen der Magenschleimhaut eines Pumas. Immunmarkierung, x 400

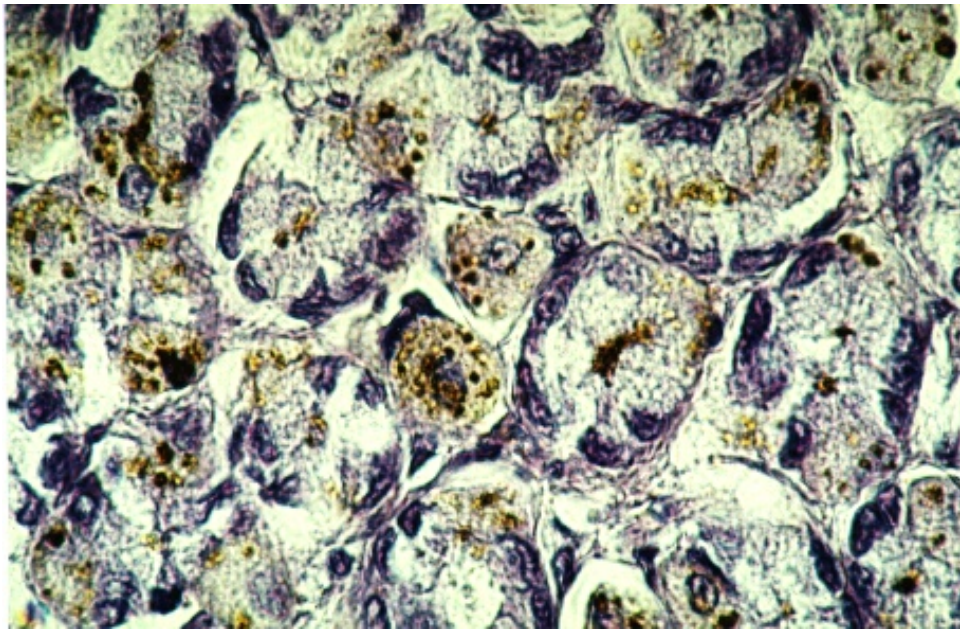


Abb.15: Intrazelluläre Lage antigener Reste in malazischen Belegzellen. Die morphologische Bakterienstruktur ist nicht mehr erkennbar. Immunmarkierung, x 1000

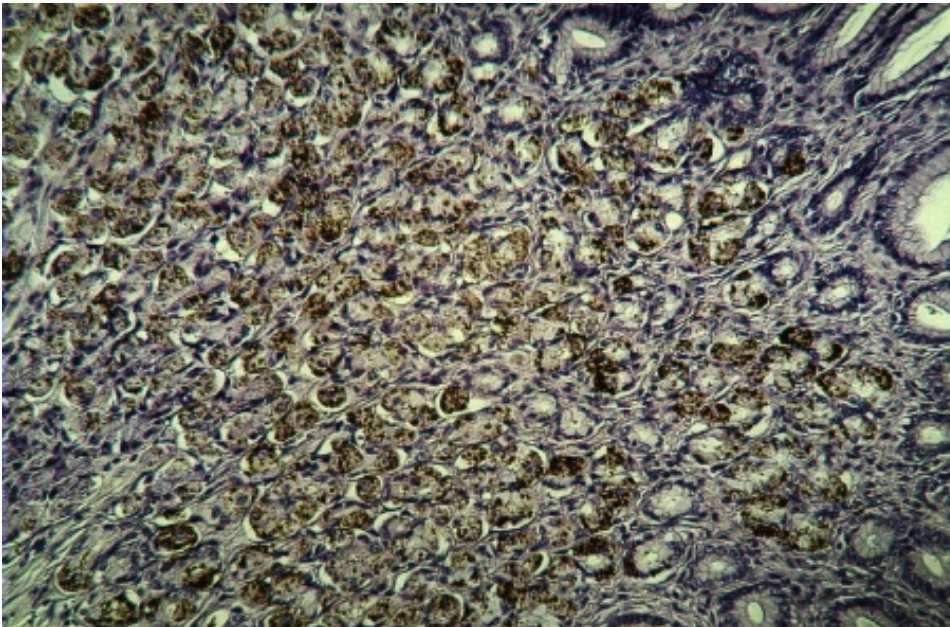


Abb.16: HLO-Nachweis bis zu den basalen Drüsenlumina und innerhalb der Belegzellen der Magenschleimhaut eines Pumas. Immunmarkierung, x 200

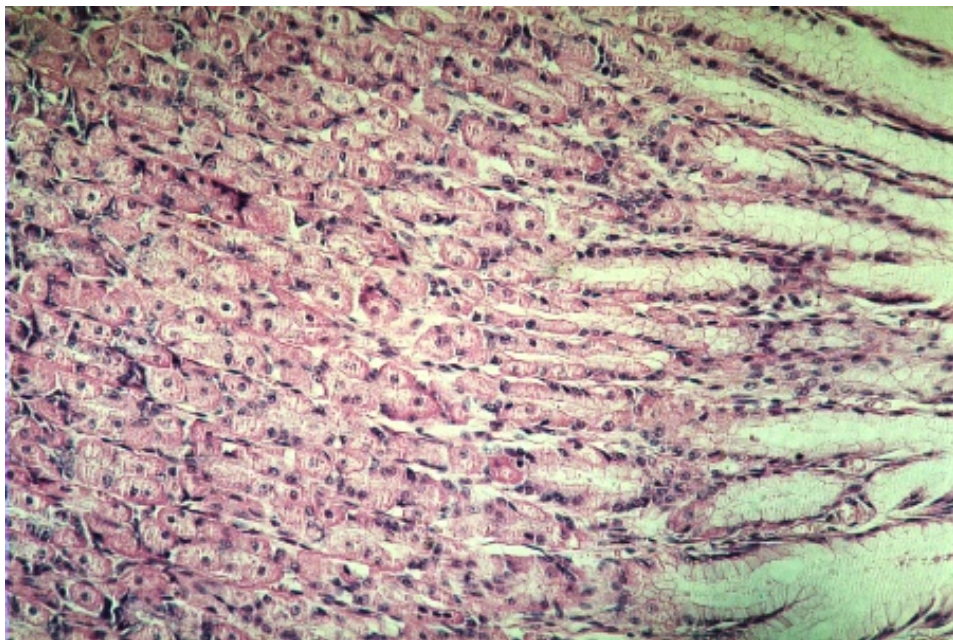


Abb.17: Trotz massiver HLO-besiedlung (Abb.13-16) unveränderte Magenschleimhaut bei einem Puma. HE, x 200

7. Literaturverzeichnis:

- Ansorg,R., Von Recklinghausen G., Pomarius R., Schmid E.N. (1991): Evaluation of techniques for isolation, subcultivation, and preservation of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 29(1): 51-53
- Axon,A.T.R. (1993): *Helicobacter-pylori* infektion. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 32: 61-68
- Barbosa,A.J.A., Queiroz,D.M.M., Mendes,E.N., Rocha,G.A., Lima,G.F., Oliveira,C.A. (1988): Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112: 523-525
- Barthel,J.S., Everett,E.D. (1990): Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the "gold standard" and the alternatives. *Rev. Infect. Dis.* 12: 107-114
- Baskerville,A., Newell,D.G. (1988): Naturally occurring chronic gastritis and *C pylori* infection in the rhesus monkey: a potential model for gastritis in man. *Gut.* 29(4): 465-472
- Bayerdorffer,E., Oertel,H., Lehn,N., Kasper,G., Mannes,G.A., Sauerbruch,T., Stolte,M. (1989): Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J. Clin. Pathol.* 42(8): 834-839
- Beglinger,C. (1990): Neue Perspektiven in der Ulkuskrankheit. *Ther. Umsch.* 47(8): 681-685
- Behlert,O. (1995): Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes bei Feliden. In: Göldenboth,R., Klös,H.G. (Hrsg.) *Krankheiten der Zoo- und Wildtiere*. Berlin; Oxford; Edinburgh; Boston; London; Melbourne; Paris; Wien; Yokohama: Blackwell Wissenschafts-Verlag S 91
- Benirschke,K., Griner,L.A., Saltzstein,S.L. (1976): Pathological findings in Sibirian Tigers. *Verhandlungsber. Erkr. Zootiere* 18: 263-273
- Bizzozero,G. (1893): Über die schlauchförmigen Drüsen des Magenkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Dritte Mitteilung. *Arch. Mikr. Anat.* 42: 82
- Blaser,M.J. (1996): Der Erreger des Magengeschwürs. *Spektrum der Wissenschaft.* 4: 68-74
- Bolton,F.J., Hutchinson,D.N. (1989): Evaluation of three *Campylobacter pylori* antigen preparations for screening sera from patients undergoing endoscopy. *J. Clin. Pathol.* 42(7): 723-726

- Booth,L., Holdstock,G., MacBride,H., Hawtin,P., Gibson,J.R., Ireland,A., Bamforth,J., DuBoulay,C.E., Lloyd,R.S., Pearson,A.D. (1986): Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J. Clin. Pathol.* 39(2): 215-219
- Bornschein,W., Bauernfeind,A., Heilmann,K.L. (1989): Urease-Schnelltests bei *Campylobacter-pylori*-Besiedlung der Magenschleimhaut. *Gastroenterol. J.* 49(2): 54-58
- Bornschein,W., Heilmann,K.L., Bauernfeind,A. (1989): Intragastriale Ammoniakbildung bei *Campylobacter-pylori*-assoziiierter Gastritis. Diagnostische und pathogenetische Bedeutung. *Med. Klin.* 84(7): 329-332,
- Börsch,G., Adamek,R., Sandmann,M., Wegener,M., Schmidt,G., Leverkus,F., Reitemeyer,E. (1987): Comparison of biopsy urease test and histologic examination for detection of *campylobacter pylori* in duodenal, antral and fundic biopsies. *Hepatogastroenterology.* 34(5): 236-241
- Börsch,G., Mai,U., Reitemeyer,E., Leverkus,F., Opferkuch,W. (1989): *Campylobacter pylori*: Klinische Korrelationen und prospektive vergleichende Untersuchungen zur Wertigkeit mehrerer Testverfahren. *Immun. Infekt.* 17(3): 83-90
- Brack,M., Klöppel,G. (1964): Chronische Nebennierenrindeninsuffizienz bei einem Thailand-Tiger: *Tijdschr. v. Diergenkd. suppl. I,* 89: 97-101
- Briedigkeit,G., Kirschke,Th., Wack,R., Hantke,C., Gallus,K. (1991): Harnstofftestblättchen zum Nachweis von *Helicobacter pylori*. *Z-Ärztl.-Fortbild.* 85: 886-888
- Bronsdon,M.A., Goodwin,C.S., Sly,L.I., Chilvers,T. Schoenknecht, F.D.(1991): *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*) *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41, 148-153
- Bronsdon,M.A., Schoenknecht,F.D. (1988): *Campylobacter pylori* isolated from the stomach of the monkey, *Macaca nemestrina*. *J. Clin. Microbiol.* 26(9): 1725-1728
- Broussais,F.J.V. (1816): *Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques, fondee sur de nouvelles observations de clinique et de anatomie pathologique.* Gabon, Paris, 2ieme ed
- Brunner,H., Mittermayer,H., Regele,H. (1987): Die *Campylobacter-pylori*-Besiedelung der Antrumschleimhaut bei Patienten mit chronischen Gastritiden und peptischem Ulkus. *Z. Gastroenterol.* 25: 20-23
- Bücker,J. (1961): Irrungen und Wirrungen in der Gastritisdiagnostik. *Röfo* 94: 149-158
- Calam,J., Goodlad, R.A., Lee,C.Y., Ratcliffe,B., Coates,M.E., Stamp,G.W., Wright,N.A. (1991): Achlorhydria-induced hypergastrinaemia: the role of bacteria. *Clin. Sci. Colch.* 80(4): 281-284
- Cartun,R.W., Kryzmowski,G.A., Pedersen,C.A., Morin,S.G., Van-Kruiningen,H.J., Berman,M.M. (1991): Immunocytochemical identification of *Helicobacter pylori* in formalin fixed gastric biopsies. *Mod. Pathol.* 4(4): 498-502
- Cartun,R.W., Pedersen,C.A., Krzymowski,G.A., Berman,M.M. (1990): Immunocytochemical detection of *Helicobacter pylori* in formalin fixed tissue biopsy specimens. *J. Clin. Pathol.* 43(6): 518
- Caselli,M., Trevisani,L., Aleotti,A., Bovolenta,M.R., Stabellini,G. (1989): Gastric metaplasia in duodenal bulb and *campylobacter*-like organisms in development of duodenal ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 34: 1374-1378
- Cave,D.R., O'Brien,M., Taylor,N., Fox,J. (1987): *Campylobacter pyloridis* and gastritis: chicken or egg. *Gastroenterology* 92: 1340
- Cave,D.R., Vargas,M. (1989): Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet.* 22: 187-189
- Chittajallu,R.S., Neithercut,W.D., Macdonald,A.M., McColl,K.E. (1991): Effect of increasing *Helicobacter pylori* ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. *Gut.* 32(1): 21-24
- Claren,R., Isimbaldi,G., Pallino,A., Spinelli,M. (1990): Identification of *Campylobacter pylori* by gastric brush cytology. *Diagn. Cytopathol.* 6(3): 223-224
- Cociu,M., Wagner,G., Micu,N. (1976): The latest observations concerning the general adaption syndrome in Sibirian Tigers from the Bucharest Zoo. *Verhandlungsber.*

Erkr. Zootiere 18: 275-277

Cociu, M., Wagner, G., Micu, N., Mihaescu, G. (1974): Adaptional gastroenteritis in Siberian Tigers at Bucharest Zoo. *Int. Zoo Yearb.* 14: 171-174

Cociu, M., Wagner, G., Micu, N., Mihaescu, G. (1973): Transportbedingte Streßerscheinungen bei Tieren im Zoo Bukarest. *Verhandlungsber. Erkr. Zootiere* 15: 191-193

Cooreman, M., Hengels, K.J., Krausgrill, P., Strohmeyer, G. (1990): ¹³C-Harnstoff-Atemtest als nicht-invasive Methode zum Nachweis von *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 115(10): 367-371

Correa, P. (1988): Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am. J. Gastroenterol.* 83(5): 504-509

Cover, T.L., Blaser, M.J. (1989): The pathobiology of *Campylobacter* infections in humans. *Annu. Rev. Med.* 40: 269-285

Crabtree, J.E., Taylor, J.D., Wyatt, J.I., Heatley, R.V., Shallcross, T.M., Tompkins, D.S., Rathbone, B.J. (1991): Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet.* 338(8763): 332-335

Crabtree, J.E., Wyatt, J.I., Sobala, G.M., Miller, G., Tompkins, D.S., Primrose, J.N., Morgan, A.G. (1993): Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut.* 34(10): 1339-1343

Curry, A., Jones, D.M., Eldridge, J. (1987): Spiral organisms in the baboon stomach. *Lancet.* i; 634-635

Dent, J.C., McNulty, C.A., Uff, J.S., Gear, M.W., Wilkinson, S.P. (1988): Spiral organisms in the gastric antrum *Lancet* *ij*, 96

Dent, J.C., McNulty, C.A., Uff, J.S., Gear, M.W., Wilkinson, S.P. (1989): Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut.* 30(8): 1058-1062

Doenges, J.L. (1938): Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc-Exp-Med.* 38: 536-538

Dooley, C.P., McKenna, D., Humphreys, H., Bourke, S., Keane, C.T., Sweeney, E., O'Morain, C. (1988): Histological gastritis in duodenal ulcer: relationship to *Campylobacter pylori* and effect of ulcer therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 83(3): 278-282

Drumm, B., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J., Sherman, P.M. (1990): Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* 322(6): 359-363

Dubois, A., Tarnawski, A., Newell, D.G., Fiala, N., Dabros, W., Stachura, J., Krivan, H., Heman-Ackah, L.M. (1991): Gastric injury and invasion of parietal cells by spiral bacteria in rhesus monkeys. Are gastritis and hyperchlorhydria infectious diseases? *Gastroenterology.* 100(4): 884-891

Eaton, K.A., Brooks, C.L., Morgan, D.R., Krakowka, S. (1991): Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect. Immun.* 59(7): 2470-2475

Eaton, K.A., Dewhirst, F.E., Radin, M.J., Fox, J.G., Paster, B.J., Krakowka, S., Morgan, D.R. (1993): *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 43(1): 99-106

Eaton, K.A., Morgan, D.R., Krakowka, S. (1992): Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 37(2): 123-127

Eaton, K.A., Radin, M.J., Krakowka, S., Morgan, D.R., Lee, A., Otto, G., Fox, J. (1990): *Helicobacter pylori* gastric infection in gnotobiotic beagle dogs. *Infect. Immun.* 58(8): 2606-2612

Eaton, K.A., Radin, M.J., Kramer, L., Wack, R., Sherding, R., Krakowka, S., Morgan, D.R. (1991): Gastric spiral bacilli in captive cheetahs. *Scand. J. Gastroenterol.* 181: 38-42

Eaton, K.A., Radin, M.J., Kramer, L., Wack, R., Sherding, R., Krakowka, S., Fox, J.G., Morgan, D.R. (1993): Epizootic gastritis associated with gastric spiral bacilli in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet. Pathol.* 30(1): 55-63

- Ehrentraut,W., Elze,K., Johannsen,U., Kronberger,H., Seifert,S. (1966): Gespräch über tierärztliche Probleme der Großkatzenhaltung im Zoologischen Garten Leipzig. Verhandlungsber. Erkr. Zootiere 8: (ohne Manuskript)
- Eldridge,J., Lessells,A.M., Jones,D.M. (1984): Antibody to spiral organisms on gastric mucosa. *Lancet*. 2; 1(8388): 1237
- Elster,K. (1971): Gastritis - Meinungen und Fakten. *Fortschr. Med.* 89: 1339-1341
- Elze,K. (1978): Zur Klinik der sogenannten Tigerkrankheit: In: Auswertung der internationalen Umfrage zur Tigerkrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Leipziger Untersuchungen. 1. Int. Tigersymp. Leipzig 153-157
- Elze,K., Eulenberger,K., Seifert,S., Kronberger,H.; Schüppel,K.F., Schnurrbusch,U. (1974): Auswertung der Krankengeschichten der Felidenpatienten (1958-1973) des Zoo Leipzig. *Erkr. Zootiere* 16: 5-18
- Engstrand,L., Gustavsson,S., Jorgensen,A., Schwan,A., Scheynius,A. (1990): Inoculation of barrier-born pigs with *Helicobacter pylori*: a useful animal model for gastritis type B. *Infect. Immun.* 58(6): 1763-8
- Engstrand,L., Pahlson,C., Gustavsson,S., Schwan,A. (1986): Monoclonal antibodies for rapid identification of *Campylobacter pyloridis* [letter] . *Lancet*. 13: 2(8520): 1402-3
- Engstrand,L., Pahlson,C., Schwan,A., Gustavsson,S. (1988): Monoclonal antibodies for detection of *Campylobacter pylori* in biopsy smears and frozen sections. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 142: 50-52
- Eulenberger,K. (1978): Hämogramm, Ergebnisse blutbiochemischer Untersuchungen und pH-Wertbestimmungen des Magensaftes bei Sibirischen Tigern mit Symptomen der sogenannten Tigerkrankheit. 1. Int. Tigersymp. Leipzig 157-161
- Evans,P.J.Jr., Evans,P.G (1989): Asensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infektion. *Gastroenterology* 96(4) 1004-1008
- Faisal,M.A., Russell,R.M., Samloff,I.M., Holt,P.R. (1990): *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in the elderly. *Gastroenterology*. 99(5): 1543-1544
- Fox,J.G., Lee,A., Otto,G., Taylor,N.S., Murphy,J.C. (1991): *Helicobacter felis* Gastritis in Gnotobiotic Rats: an Animal Model of *Helicobacter pylori* Gastritis. *Infect. Immun.* 59: 785-791
- Fox,J.G., Batchelder,M., Marini,R., Yan,L., Handt,L., Li,X., Shames,B., Hayward,A., Campbell,J., Murphy,J.C. (1995): *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the domestic cat. *Infect. Immun.* 63(7): 2674-81
- Fox,J.G., Blanco,M.C., Yan,L., Shames,B., Polidoro,D., Dewhirst,F.E., Paster,B.J. (1993): Role of gastric pH in isolation of *Helicobacter mustelae* from the feces of ferrets. *Gastroenterology*. 104(1): 86-92
- Fox,J.G., Correa,P, Taylor,N.S., Lee,A., Otto,G., Murphy,J.C., Rose,R. (1990): *Helicobacter mustelae*-associated gastritis in ferrets. *Gastroenterology*, 99, 352-361
- Freedberg,A.S., Barron,L.E. (1940): The presence of spirochetes in humans gastric mucosa. *Am. J. Dig. Dis.* 7: 60-62
- Frierson,H.F.Jr., Caldwell,S.H., Marshall,B.J. (1990): Duodenal bulb biopsy findings for patients with non-ulcer dyspepsia with or without *Campylobacter pylori* gastritis. *Mod. Pathol.* 3(3): 271-276
- Fukuda,Y., Yamamoto,I., Tonokatsu,Y., Tamura,K., Shimoyama,T. (1992): Inoculation of Rhesus monkeys with human *Helicobacter pylori*: a long-term investigation on gastric mucosa by endoscopy. *Dig. Endosc.* 4: 19-30
- Van der Gaag: The histological appearance of peroral gastric biopsies in clinically healthy and vomiting dogs. *Can. J. Vet. Res.* 52(1): 67-74
- Geis,G., Leying,H., Suerbaum,S., Mai,U., Opferkuch,W., (1989): Ultrastructure and chemical analysis of *Campylobacter pylori* flagella. *J. Clin. Microbiol.* 27(3): 436-41
- Geis,G., Suerbaum,S., Forsthoff,B., Leying,H. Opferkuch,W. (1993): Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 38(5): 371-377

- Glass,G.B., Pitchumoni,C.S. (1975): Atrophic gastritis. *Hum. Pathol.* 6: 219-250
- Goodwin,C.S. (1985): *Campylobacter* is unique: CLO-2 is an ordinary *Campylobacter*. *Lancet* 38-39
- Goodwin,S., Armstrong,J., Bronsdon,M., Sly,L. (1988)
Is *Campylobacter pylori* a zoonosis? *Lancet.* 22; 968
- Goodwin,C.S., Blincow,E.D., Warren,J.R., Waters,T.E., Sanderson,C.R., Easton,L. ((1985): Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 38: 1127-1131
- Graham,D.Y., Klein,P.D., Evans,D.J.Jr., Evans,D.G., Alpert,L.C., Opekun,A.R., Boutton,T.W. (1987): *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet.* 23; 1174-7
- Greenberg,R.E., Bank,S. (1990): The prevalence of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. Importance of stratification according to age. *Arch. Intern. Med.* 150(10): 2053-2055
- Grosse-Hulsewiesche,A., Grosse,G., Kevenoglu,M., Niedobitek,F., Volkheimer,G. (1989): Lysozym und Laktoferrin in der normalen und entzündlich veränderten Magenschleimhaut. *Z. Gastroenterol.* 27(12): 714-721
- Günther,H., Schulze,F. (1992): Histologische Untersuchungen zum Vorkommen von *Campylobacter*-ähnlich geformten Keimen im Labmgen von Kälbern. *J. Vet. Med. B* 39, 737-745
- Grübel,P., Cave,D.R. (1997): Fliegen-Träger und Verbreiter von *Helicobacter pylori*. *Fortschr. d. Med.* 115(3): 35-36
- Hammar,M., Tyszkiewicz,T., Wadstrom,T., O'Toole,P.W. (1992): Rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy material by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* 30(1):54-58
- Haziroglu,R., Diker,K.S., Guvenc,T., Kul,O. (1995): Canine gastritis associated *Helicobacter felis*. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 102(12): 474-476
- Häntzschel,U., Mehlhorn,J., Schreckenbach,U., Voigt,H.U. (1990): Nachweis von *Campylobacter pylori* in der Magenschleimhaut-Beziehungen zu gastrokopischen Befunden und zum Gastritisgrad. *Gastroenterol. J.* 50(4): 163-168
- Handt,L.K., Fox,J.G., Dewhirst,F.E., Fraser,G.J., Paster,B.J., Yan,L.L., Rozmiarek,H., Rufo,R., Stalis,I.H. (1994): *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications: *Infect. Immun.* 62(6): 2367-2374
- Hanninen, M.L., Happonen,I., Saari, S., Jalawa,K. (1996): Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 46, 160-166
- Happonen,I., Saari,S., Castren,L., Tyni,O., Hanninen,M.L. Westermarck,E. (1996): Occurrence and topographical mapping of gastric *Helicobacter*-Like-Organisms and their association with histological changes in apparently healthy dogs and cats. *Zentralbl. für Vetmed., A*; 43; 5; 305-315
- Hazell,S.L., Hennessy,W.B., Borody,T.J., Carrick,J., Ralston,M., Brady,L., Lee,A. (1987): *Campylobacter pyloridis* gastritis II: Distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. *Am. J. Gastroenterol.* 82(4): 297-301
- Hazell,S.L., Lee,A., Brady,L., Hennessy,W. (1986): *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J. Infect. Dis.* 153(4): 658-663
- Heilmann,K.L., Borchard,F. (1991): Further observations on human spirobacteria. In: Menge,H., Gregor,H., Tytgat,G.J.N., Marshall,B.J., Mc Nulty,C.A.M. (1991): *Helicobacter pylori* 1990. Eds Springer, Berlin 63-70
- Heilmann,K.L. (1988): Neue Aspekte der morphologischen Gastritisdiagnostik im Lichte der *Campylobacter-pylori*-Forschung. In: Ottenjann,R., Schmitt,W. (Hrsg.): *Aktuelle Gastroenterologie-Campylobacter-pylori*. Springer Verlag (1988) 47-61
- Heilmann,K.L., Nowotny,U. (1987): Histologischer Nachweis von CLO. *Dtsch. med. Wschr.* 112: 861-862
- Heilmann,K.L., Nowotny,U., Borchard,F. (1989): Gastritis caused by *Gastrospirillum hominis*. *Klin. Wochenschr.* 67: 27
- Heilmann,K.L., Stolte,M. (1989): Neue Klassifikation und Graduierung der Gastritis. *Leber-Magen-Darm.* 19(5): 220-226

- Heinkel,K. (1959): Histologie der chronischen Gastritis im Biopsiematerial. *Gastroenterology* 92: 322-335
- Henry,G.A., Long,P.H., Burns,J.L., Charbonneau,D.L. (1987): Gastric spirillosis in beagles. *Am. J. Vet. Res.* 48(5): 831-836
- Herrmanns,W., Kregel,K., Breuer,W., Lechner,J. (1995): Helicobacter-like Organisms: Histopathological Examination of Gastric Biopsies from Dogs and Cats. *J. Comp. Path.* 112: 307-318
- Hessey,S.J., Spencer,J., Wyatt,J.I., Sobala,G., Rathbone,B.J., Axon,A.T., Dixon,M.F. (1990): Bacterial adhesion and disease activity in Helicobacter associated chronic gastritis. *Gut.* 31(2): 134-138
- Hirschowitz,B.I., Peters,C.W., Curtess,L.E. (1957): Preliminary reports on a long fibroscope for examination of the stomach and duodenum. *Med. Bull.* 23: 178-180
- Hopkins,R.J., Vial,P.A., Ferreccio,C., Ovalle,J., Prado,P., Sotomayor,V., Russell,R.G., Wasserman,S.S., Morris,J.G.Jr. (1993) Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J. Infect. Dis.* 168(1): 222-226
- Hussell,T., Isaacson,P.G., Crabtree,J.E., Spencer,J., (1993): The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet.* 342: 571-4
- Jarofke,D., Dämmrich,K., Klös,H.G. (1977): Atrophierende Gastritis mit intestinaler Metaplasie bei einem Sibirischen Tiger (Panthera tigris altaica) - Ein kasuistischer Beitrag zum Problem der sogenannten Tigerkrankheit. *Verhandlungsber. Erkr. Zootiere* 19: 353-356
- Jones,D.M., Eldridge,J. (1987): GCMO from man Campylobacters pyloridis compared with GCMO strains from pig, baboon and ferret. In: *The IVth international workshop on campylobacter-infections. Dep. Clin. Bacteriology, Göteborg Abstract Nr. 72*
- Karita,M., Kouchiyama,T., Okita,K., Nakazawa,T. (1991): New small animal model for human gastric Helicobacter pylori infection: success in both nude and euthymic mice. *Am. J. Gastroenterol.* 86(11): 1596-603
- Kasai,K., Kobayshi,R. (1919): Stomach spirochaetes occurring in mammals. *J. Parasitol.* 6: 1
- Kasper,G., Dickgiesser,N. (1986): Klinische Bedeutung, Epidemiologie und Laboratoriumsdiagnostik von Campylobacter pyloridis. *Immun. Infekt.* 14(2): 58-62
- Kazi,J.L., Sinniah,R., Zaman,V., Jafarey,N.A., Alam,S.M., Zuberi,S.J., Kazi,A.M. (1990): Ultrastructural study of Helicobacter pylori-associated gastritis. *J. Pathol.* 161(1): 65-70
- Kekki,M., Siurala,M., Varis,K., Sipponen,P., Sistonen,P., Nevanlinna,H.R. (1987): Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* (Suppl.) 141: 1-28
- Kelly,S.M., Pitcher,M.C., Farmery,S.M., Gibson,G.R. (1994): Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology.* 107(6): 1671-1674
- Kelly,S.M., Pitcher,M.C., Farmery,S.M., Gibson,G.R. (1991): Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet.* 337(8756): 1503-1506
- Kist,M. (1988): Zur Epidemiologie, Prävalenz, Histopathologie und klinischen Symptomatik der Campylobacter pylori - Besiedlung. In: *Ottenjahn,R., Schmitt,W. (Hrsg.): Aktuelle Gastroenterologie - Campylobacter pylori. Springer-Verlag* 66-72
- Konjetzny,G.E. (1930): Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum. *Ergeb. inn. Med. Kinderheilk.* 37: 184-332
- Konjetzny,G.E. (1923): Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magenduodenal-geschwürs. *Beitr. pathol. Anat. allg. Pathol.* 71: 595-618
- Konjetzny,G.E. (1927): Die Gastritis in ihrer pathogenetischen Beziehung zum Ulkus und Karzinom. *Verhandlungen der Gsellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkh. Georg Thieme Leipzig* 63-78
- Konjetzny,G.E. (1925): Die Entzündung des Magens. In: *Henke,F., Lubarsch,O. (Hrsg.): Handbuch der Speziellen Pathologischen*

Anatomie und Histologie. Bd. 4, TI 2, Springer-Verlag 1925, 931-932

Krakowka,S., Morgan,D.R., Kraft,W.G., Leunk,R.D. (1987): Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet.

Infect. Immun. 55(11): 2789-2796

Krienitz,W. (1906): Über das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei carcinoma ventriculi. Dtsch. Med. Wochenschr. 22: 872

Kunz,U., Hantzschel,U., Kratzsch,K.H., Mehlhorn,J., Voigt,H.U. (1990): Zur Häufigkeit des Nachweises von *Campylobacter pylori*. Z. Gesamte. Inn. Med. 45(13): 389-91

Labenz,J., Gyenes,E., (1991) Eine neue Möglichkeit zur Eradikation. Therapiewoche 41 (39) 1-8

Labenz,J., Gyenes,E., Ruhl,G.H., Borsch,G. (1993): Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized, and controlled study. Gut. 34(9): 1167-70

Lee,A. (1991): Spiral organisms: what are they? Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 187: 9-22

Lee,A., Eckstein,R.P., Fevre,D.I., Dick,E., Kellow,J.E. (1989): Non *Campylobacter pylori* spiral organisms in the gastric antrum. Aust. N. Z. J. Med. 19(2): 156-8

Lee,A., Hazell,S.L., O'Rourke,J., Kouprach,S. (1988): Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect. Immun. 56(11): 2843-50

Lee,A., Krakowka,S., Fox,J.G., Otto,G., Eaton,K.A., Murphy,J.C. (1992): Role of *Helicobacter felis* in chronic canine gastritis. Vet. Pathol. 29(6): 487-94

Lee,A., O'Rourke,J. (1993): Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. Gastroenterol. Clin. North. Am. 22(1): 21-42

Leiss,O. (1986): Ungezielte Biopsie bei der Gastroskopie. Dtsch. Med. Wochenschr. 111(48): 1861-2

Leunk,R.D., Johnson,P.T., David,B.C., Kraft,W.G., Morgan,D.R. (1988): Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. J. Med. Microbiol. 26(2): 93-9

Lockard,V.G., Bofer,R.K. (1970): Ultrastructure of a spiraled microorganism in the gastric mucosa of a dog. Am. J. Vet. Res. 31: 1453-62

Madan,E., Kemp,J. (1988): Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. Am. J. Clin. Pathol. 90(4): 450-453

Mai,U., Opferkuch,W. (1988): Zur Mikrobiologie von *Campylobacter pylori*. Leber-Magen-Darm. 18(1): 31-37

Maratka,Z. (1961): Chronic gastritis. Gastroenterologia 96: 301-311

Marshall,B.J. (1983): Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 4: 1273-75

Marshall,B.J. (1990): *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. Rev. Infect. Dis. 12 Suppl 1: 87-93

Marshall,B.J., Armstrong,J.A., McGeachie,D.B., Glancy,R.J. (1985): Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med. J. Aust. 142(8): 436-9

Marshall,B.J., McGeachie,D.B., Rogers,P.A., Glancy,R.J. (1985): Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. Med. J. Aust. 142(8): 439-44

Marshall,B.J., Royce,H., Annear,D.I. (1984): Original isolation of *Campylobacter pylori* from human gastric mucosa. Microbios. Lett. 25: 83-88

Marshall,B.J., Warren,J.R. (1984): Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1(8390): 1311-5

Miederer,S.E., Lindstaedt,H., Mayershofer,R., Krück,F. (1979): Die Gastritis: Verlegenheitsdiagnose oder akademisches Interesse?

Dt. Ärzteblatt 50: 3297-3304

Mendes,E.N., Queiroz,D.M., Rocha,G.A., Moura,S.B., Leite,V.H., Fonseca,M.E. (1990): Ultrastructure of a spiral microorganism from pig gastric mucosa ("Gastrospirillum suis").

J. Med. Microbiol. 33(1): 61-6

Menge,H., Warrelmann,M., Loy,V., Schmidt,H., Gregor,M., Skubis,R., Hahn,H., Riecken,E.O. (1987): Erste prospektiv erhobene Befunde zum Vorkommen von *Campylobacter pyloridis* in der menschlichen Antrumschleimhaut in der Bundesrepublik Deutschland. Med. Klin. 82(1): 23-5

Misiewicz,J.J., Tytgat,G.N.J. (1990): The Sydney System: a new classification of gastritis. Working Party Reports 1-10

Montgomery,E.A., Martin,D.F., Peura,D.A. (1988): Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by Gram's stain. Am. J. Clin. Pathol. 90(5): 606-9

Mooney,C., Munster,D.J., Bagshaw,P.F., Allardyce,R.A. (1990): *Helicobacter pylori* acid resistance. Lancet. 335(8699): 1232

Morris,A., Ali,M.R., Thomsen,L., Hollis,B. (1990): Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: another cause of active chronic gastritis? Gut. 31(2): 139-43

Morris,A., Ali,M.R., Thomsen,L., Vanderwee,M., Hollis,B. (1989): Tightly spiral shaped bacteria in gastric antrum: are they urease positive? J. Clin. Pathol. 42(2): 216

Morris,A., Nicholson,G. (1987): Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol. 82: 192-199

Morris,A., Nicholson,G., Lloyd,G., Haines,D., Rogers,A., Taylor,D. (1986): Seroepidemiology of *Campylobacter pyloridis*. N. Z. Med. J. 99(809): 657-9

Murakami,M., Yoo,J.K., Teramura,S., Yamamoto,K., Saita,H., Matuo,K., Asada,T., Kita,T. (1990): Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. J. Clin. Gastroenterol. 12 Suppl 1: 104-9

Nedenskov-Sorensen,P., Bjorneklett,A., Fausa,O., Bukholm,G., Aase,S., Jantzen,E. (1988): *Campylobacter pylori* infection and its relation to chronic gastritis. An endoscopic, bacteriologic, and histomorphologic study. Scand. J. Gastroenterol. 23(7): 867-74

Negrini,R., Lisato,L., Cavazzini,L., Maini,P., Gullini,S., Basso,O., Lanza,G.Jr., Garofalo,M., Nenci,I. (1989): Monoclonal antibodies for specific immunoperoxidase detection of *Campylobacter pylori*. Gastroenterology. 96: 414-20

Newell,D.G., Lee,A., Hawtin,P.R., Hudson,M.J., Stacey,A.R., Fox,J. (1989): Antigenic conservation of the ureases of spiral- and helical-shaped bacteria colonising the stomachs of man and animals. FEMS. Microbiol. Lett. 53(1-2): 183-6

Niedobitek,F., Grosse,G., Taube,F., Volkheimer,G., Fehrenbach,F.J., Werner,E. (1987): Untersuchungen zur Frage der bakteriellen Besiedlung der Magenschleimhaut. Z. Gastroenterol. 25(2): 98-106

Nguyen,A.M., Engstrand,L., Genta,R.M., Graham,D.Y., el-Zaatari,F.A. (1993): Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription polymerase chain reaction.

J. Clin. Microbiol. 31(4): 783-7

McNulty,C.A., Dent,J.C. (1987): Assessment of the importance of *Campylobacter pyloridi* in upper gastrointestinal disease by means of computerised records. In: The IVth International Workshop on *Campylobacter* Infections. Dep. Clin. Bacteriology, University Göteborg Abstr. Nr. 251

McNulty,C.A., Dent, J.C., Curry,A., Uff,J.S., Ford,G.A., Gear,M.W., Wilkinson,S.P. (1989): New spiral bacterium in gastric mucosa. J. Clin. Pathol. 42(6): 585-91

Opferkuch,W., Börsch,G., Mai,U. (1988): *Campylobacter-pylori* ein neuer pathogener Keim. Med. Welt 39: 1158-1161

Oehlert,W. (1978): Magen. In: Oehlert,W., Böcking,A. (1978): Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes. Schattauer Verlag (1978) 45-306

Ormand,J.A., Talley,N.J. (1990): 14C - urea breath test for diagnosis of *Helicobacter-pylori*. Dig. Dis. Sci. 35: 879-884

Ottenjahn,R., Bayerdörffer,E. (1987): *Campylobacter pylori*: Opportunist oder pathogen im oberen Magen-Darm-Trakt. Wien. Med. Wochenschr. 137: 258-259

- Otto,G., Hazell,S.H., Fox,J.G., Howlett,C.R., Murphy,J.C., O'Rourke,J.L., Lee,A. (1994): Animal and public health implications of gastric colonization of cats by Helicobacter-like organisms. *J. Clin. Microbiol.* 32(4): 1043-9
- Parsonnet,J., Welch,K., Compton,C., Strauss,R., Wang,T., Kelsey,P., Ferraro,M.J. (1988): Simple microbiologic detection of *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 26(5): 948-949
- Paster,B.J., Lee,A., Fox,J.G., Dewhirst,F.E., Tordoff,L.A., Fraser,G.J., Taylor,N.S. (1991): Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae* and related bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41: 31-38
- Perez-Perez,G.I., Dworkin,B.M., Chodos,J.E., Blaser,M.J.(1988): *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann. Intern. Med.* 109(1): 11-7
- Pinkard,K.J., Harrison,B., Capstick,J.A., Medley,G., Lambert,J.R. (1986): Detection of *Campylobacter pyloridis* in gastric mucosa by phase contrast microscopy. *J. Clin. Pathol.* 39(1): 112-3
- Price,A.B. (1991): The Sydney System: histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 6(3): 209-22
- Price,A.B., Misiewicz,J.J. (1991): Sydney classification for gastritis. *Lancet.* 337(8734): 174
- Rademaker,J.W., Hunt,R.H. (1990): Acid and barriers. Current research and future developments for peptic ulcer therapy. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 175: 19-26
- Radin,M.J., Eaton,K.A., Krakowka,S., Morgan,D.R., Lee,A., Otto,G., Fox,J. (1990): *Helicobacter pylori* gastric infection in gnotobiotic beagle dogs. *Infect. Immun.* 58(8): 2606-12
- Rathbone,B.J., Wyatt,J.I., Heatley,R.V. (1988): Possible pathogenetic pathways of *Campylobacter pylori* in gastro-duodenal disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 142: 40-3
- Rauws,E.A., Langenberg,W., Houthoff,H.J., Tytgat,G.N. (1987): Histologische, kulturelle sowie atemanalytische Nachweisverfahren und Therapie einer *Campylobacter-pylori*-Besiedlung des Magens. *Z. Gastroenterol. Sep;* 25 Suppl 4: 24-8
- Rauws,E.A., Royen,E.A., Langenberg,W., Woensel,J.V., Vrij,A.A., Tytgat,G.N. (1989): 14C-urea breath test in *C pylori* gastritis. *Gut.* 30(6): 798-803
- Rehmann,J. (1989): Praktische Relevanz bei der Suche und Therapie von *Campylobacter pylori*. *Internist* 29: 6-7
- Reuter,K. (1993): Histologische, bakterioskopische und immunhistochemische Untersuchungen zum Vorkommen von Mikroorganismen auf der Magenschleimhaut von Hunden und ihre Bedeutung für den pathologisch-histologischen Befund. *Diss. Vet.-med. FU-Berlin, Berlin Journ.-Nr.* 1658
- Riede,U.N., Schaefer,H.E. (1995): Allgemeine und spezielle Pathologie. 4. Aufl. Stuttgart; New York Thieme 1995 S692
- Rohde,H. (1989): *Campylobacter pylori*. *Leber-Magen-Darm.* 19(4): 215-6
- Rolke,J., Borsch,G., Geis,G., Mai,U., Opferkuch,W. (1989): Die Serodiagnostik von *Campylobacter pylori*. *Immun. Infekt.* 17(3): 78-82
- Rösch,W. (1986): *Campylobacter pyloridis* - Saprophyt oder Krankheitserreger? *Leber-Magen-Darm.* 1986 Sep; 16(5): 268-75
- Rühl,G.H., Morgenroth,K. (1988): *Campylobacter pylori* - Stand des Wissens aus morphologischer Sicht. *Leber-Magen-Darm.* 18(1): 17-28
- Salmeron,M., Desplaces,N., Lavergne,A., Houdart,R. (1986): *Campylobacter*-like organisms and acute purulent gastritis. *Lancet.* 2(8513): 975-6
- Salomon,H. (1896): Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Centralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. I* 19: 433-442
- Santogade,P.J., Bokkenheuser,V.D., Faisal,M.A., Kotler,D.P., Scholes,J.V., Holt,P.R. (1990): Evaluation of methods for identification of *Campylobacter pyloris* infection. *N. Y. State. J. Med.* 90(1): 4-7

Schindler,R., (1947): Gastritis. Heinemann-Verlag, London 1947

Schmidt,G., Borsch,G., Wegener,M., Ricken,D. (1987): Campylobacter pylori. Neuer Aspekt bei Gastritis und Ulcuskrankheit. Dtsch. Med. Wochenschr. 112(48): 1875-8

Schmidt,G., Borsch,G., Adamek,R., Sandmann,M., Wegener,M., Leverkus,F., Reitemeyer,E. (1987): Comparison of biopsy urease test and histologic examination for detection of campylobacter pylori in duodenal, antral and fundic biopsies. Hepatogastroenterology. 34(5): 236-41

Schnadig,V.J., Bigio,E.H., Gourley,W.K., Stewart,G.D. Newton,G.A., Shabot,J.M. (1990): Identification of Campylobacter pylori by endoscopic brush cytology. Diagn. Cytopathol. 6(4): 227-34

Schoemaker,N.J.; Zwart,P (1993): Tigerdisease. An updated inquiry, 12 years later. Zool. Garten N F. 63 (1993) 4, S 222-234

Schubert,T.T., Schnell,G.A. (1989): Prevalence of Campylobacter pylori in patients undergoing upper endoscopy. Am. J. Gastroenterol. 84(6): 637-42

Schüppel,K.F., Mahnke,P.F. (1978): Postmortale Befunde bei der sogenannten Tigerkrankheit. 1. Int. Tigersymp. Leipzig 166-167

Seifert,S., Müller,P. (1978): Auswertung der Umfrage. In: Auswertung der internationalen Umfrage zur "Tigerkrankheit" mit besonderer Berücksichtigung der Leipziger Untersuchungen. 1. Int. Tigersymp. Leipzig 149-150

Selbitz,H.J., Elze,K., Voigt,A. (1978): Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen bei Tigern - ein Beitrag zur Klärung der Ätiologie der sogenannten Tigerkrankheit. 1. Int. Tigersymp. Leipzig 161-166

Sidebotham,R.L., Batten,J.J., Karim,Q.N., Spencer,J., Baron,J.H. (1991): Breakdown of gastric mucus in presence of Helicobacter pylori. J. Clin. Pathol. 44(1): 52-7

Simor,A.E., Cooter,N.B., Low,D.E. (1990): Comparison of four stains and a urease test for rapid detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 9(5): 350-2

Slomiany,B.L., Bilski,J., Sarosiek,J., Murty,V.L., Dworkin,B., VanHorn,K., Zielenski,J., Slomiany,A. (1987): Campylobacter pyloridis degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. Biochem. Biophys. Res. Commun. 144(1): 307-14

Solnick,J.V., O'Rourke,J., Lee,A., Paster,B.J., Dewhirst,F.E., Tompkins,L.S. (1993): An uncultured gastric spiral organism is a newly identified Helicobacter in humans. J. Infect. Dis. 168(2): 379-85

Solnick,J.V., O'Rourke,J., Lee,A; Tompkins,L.S. (1994): Molecular analysis of urease genes from a newly identified uncultured species of Helicobacter. Infect. Immun. 62(5): 1631-8

Stadler,P., Blum,A.L. (1989): Ist Campylobacter pylori der Erreger der Ulcuskrankheit? Contra. Z. Gastroenterol. 27(2): 127-30

Staub,P., Jost,R., Eberle,C., Stamm,B., Wust,J., Hacki,W.H. (1989): Campylobacter-pylori-Besiedelung des Antrums: Einfluss auf Gastrin, Somatostatin, pankreatisches Polypeptide und Neurotensin. Schweiz. Med. Wochenschr. 119(21): 765-7

Steininger,H. (1989): Histologischer Nachweis von Campylobacter pylori. Pathologie. 10(1): 27-30

Steininger,H., Becker,V.(1987): Phänomenologie der chronischen Gastritis. Z. Gastroenterol. 25 Suppl 4: 1-10

Shuto,,R., Fujioka,T., Kubota,T., Nasu,M. (1993): Experimental gastritis induced by Helicobacter pylori in Japanese monkeys. Infect. Immun. 61(3): 933-9

Stolte,M., Bethke,B., Ritter,M. (1990): Praxis der Gastritisklassifikation. Endosk. Heute 4: 228-30

Stolte,M., Heilmann,K.L. (1989): Neue Klassifikation und Graduierung der Gastritis. Leber-Magen-Darm. 19(5): 220-6

Stolte,M., Lauer,E. (1989): Campylobacter pylori in heterotoper Magenschleimhaut im Meckelschen Divertikel. Leber-Magen-Darm.

19(4): 209-10

Stolte,M., Wellens,E., Bethke,B., Ritter,M., Eidt,H. (1994):

Helicobacter heilmannii (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection transmitted by animals? *Scand. J. Gastroenterol.* 29(12): 1061-4

Strauss,G., Seidel,B., (1983): Klinische Labordiagnostik bei Großkatzen unter besonderer Berücksichtigung der Tigerkrankheit. *Verhandlungsber. Erkr. Zootiere* 25: 429-437

Strickland,R.G., Mackay,I.R., (1973): A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am. J. Dig. Dis.* 18(5): 426-40

Suerbaum,S. (1994): *Helicobacter pylori* und die Molekularbiologie, Virulenzfaktoren, Diagnostik und Impfstoffentwicklung. *Immun. Infekt.* 22(4): 137-41

Swisher,B.L., Nicholson,M.A. (1989): Development of staining controls for *Campylobacter pylori*. *J. Histotechnology* 12(4): 299-301

Tewari,S.N., Cerezo,L., Price,G. (1989): The prevalence of *Campylobacter pylori* gastritis: a study of symptomatic nonulcer dyspepsia and bile gastritis. *J. Clin. Gastroenterol.* 11(3): 271-7

Thomas,J.E., Gibson,G.R., Darboe,M., Dale-A; Weaver-LT (1992): Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet.* 340(8829): 1194-5

Tomenius,J. (1950): An Instrument for gastrobiopsies. *Gastroenterology* 15: 498-504

Tytgat,G.N., Rauws,E.A., De-Koster,E., (1988): *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.* 155: 68-81

Tytgat,G.N. (1991): *Helicobacter pylori*: causal agent in peptic ulcer disease? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 6(2): 139-40

Vaira,D., D'Anastasio,C., Holton,J., Dowsett,J.F., Londei,M., Bertoni,F., Beltrandi,E., Grauenfels,P., Salmon,P.R., Gandolfi,L. (1988): *Campylobacter pylori* in abattoir workers: is it a zoonosis? *Lancet.* 2(8613): 725-6

Veereman-Wauters,G., Ferrell,L., Heyman,M.B. (1989): Trends in *Campylobacter pylori* in pediatric and adult antral biopsies. A 5-year retrospective analysis. *West. J. Med.* 151(4): 406-9

Veselovsky,Z. : The Amur Tiger (*Panthera tigris altaica*) in the wild and in the captivity. *Int. Zoo Yearb.* 7 210-215

Wagner,S., Freise,J., Bar,W., Fritsch,S., Schmidt,F.W. (1989): Epidemiologie und Therapie der *Campylobacter-pylori*-Infektion. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 114(11): 407-13

Walters,L.L., Budin,R.E., Paull,G. (1986): Acridine-orange to identify *Campylobacter pyloridis* in formalin fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Lancet.* 1(8471): 42

Warrelmann,M., Hahn,H. (1987): *Campylobacter pylori* - Mikrobiologische Aspekte. *Z. Gastroenterol.* 4: 14-9

Warrelmann,M., Hahn,H., Menge,H., Schmidt,H. (1987): *Campylobacter pylori*: Nachweisverfahren. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 112(20): 821-2

Weber,A.F., Hasa,O., Sautter,J.H. (1958): Some observations concerning the presence of spirilla in the fundic glands of dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.* 19: 677-680

Weber,A.F., Schmittdiehl,F.F. (1962): Elektron microscopic and bacteriologic studies of spirilli isolated from the fundic stomachs of cats and dogs. *Am. J. Vet. Res.* 23: 422-426

Wegmann,W., Aschwanden,M., Schaub,N., Aenishanslin,W., Gyr,K. (1991): *Gastrospirillum hominis* assoziierte Gastritis - eine Zoonose? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 121(8): 245-54

Weiller,C., Becker,V. (1985): Oberflächengastritis. Immunglobuline und Lysozym. Grenzzone zwischen Physiologie und Pathologie. *Z. Gastroenterol.* 23(7): 335-41

Westblom,T.U., Phadnis,S., Yang,P., Czinn,S.J. (1993): Diagnosis of Helicobacter pylori infection by means of a polymerase chain reaction assay for gastric juice aspirates.

Clin. Infect. Dis. 16(3): 367-71

Whitehead,R., Truelove, S.C., Gear,M.W. (1972): The histological diagnosis of chronic gastritis in fibroptic gastroscopie biopsy specimens. J. Clin. Pathol. 25(1): 1-11

Wood,J., Doig,R.K., Motteram,R., Hughes,A. (1949): Gastric biopsy. A report on fifty-five biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. Lancet 18-21

von-Wulffen-H. (1988): Campylobacter pylori: Bedeutung, Diagnostik und Therapie. Immun. Infekt. 16(2): 49-55

Wyatt,J.I., Dixon,M.F. (1988): Chronic gastritis - a pathogenetic approach. J. Pathol. 154(2): 113-24

Wyatt,J.I., Rathbone,B.J., Dixon,M.F., Heatley,R.V. (1987): Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. J. Clin. Pathol. 40(8): 841-8

Wyle,F.A., Tarnawski,A., Schulman,D., Dabros,W. (1990): Evidence for gastric mucosal cell invasion by C. pylori: an ultrastructural study. J. Clin. Gastroenterol. 12 Suppl 1: 92-98

Xiao,S.D., Liu,W.Z., Xia,D.H., Jiang,S.J., Wang,R.N., Zhang,Z.H., Xu,W.W. (1990): The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with Helicobacter (Campylobacter) pylori - a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Hepatogastroenterology. 37(5): 503-6

8. Anhang:

8.1 Detaillierte Aufstellung der untersuchten Tiere:

Untersuchte Tiere der Gattungsgruppe Großkatzen (<i>Pantherini</i>):

Spezies Tiger (*Panthera tigris*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
1	516/68	14 Jahre	m
2	146/69	12 Jahre	m
3	888/70	ca. 16 Jahre	w
4	190/71	18 Jahre	w
5	169/75	9 Jahre	m
6	593/75	1 Jahr	m
7	651/76	18,5 Jahre	w
8	855/76	10 Jahre	m

Spezies Löwe (*Panthera leo*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
55	933/64	7 Jahre	m
56	1050/64	3,5 Jahre	m
57	131/74	8 Monate	w
58	216/75	19 Jahre	m
59	680/80	18 Jahre	w
60	160/82	20 Jahre	m
61	725/82	adult	m
62	608/84	13 Jahre	w

9	17/77	adult	m	63	96/85	16 Jahre	m
10	12/79	8 Jahre	w	64	97/85	11 Jahre	w
11	88/79	> 10 Jahre	m	65	433/87	17 Jahre	m
12	424/79	9 Jahre	m	66	371/88	13 Jahre	w
13	105/80	18 Jahre	w	67	1018/88	17 Jahre	m
14	433/80	ca. 15 Jahre	w	68	433/93	22 Jahre	w
15	703/81	1,5 Jahre	w	69	E 136/94	18 Jahre	m
16	756/81	1 Jahr	m	70	141/94	adult	m
17	203/82	11 Jahre	w	71	390/94	2 Jahre	w
18	260/82	12 Jahre	m	72	704/94	17 Jahre	m
19	32/83	7 Jahre	w	73	A/95	3 Jahre	m
20	81/83	12 Jahre	w	74	B/95	3 Jahre	m
21	522/84	7 Jahre	w	75	C/95	adult	w
22	826/84	15,5 Jahre	m	76	D/95	3 Jahre	w
23	318/85	adult	w	77	E/95	13 Jahre	w
24	468/85	16 Jahre	w	78	465/95	17 Jahre	m
25	272/86	13 Jahre	m				
26	919/86	5 Jahre	w				
27	1069/86	17 Jahre	m				
						<u>Spezies Leopard (<i>Panthera pardus</i>):</u>	
28	1083/86	8,5 Jahre	w	Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
29	142/87	6 Jahre	w	79	183/66	8 Mon	w
30	184/87	4 Jahre	w	80	889/70	16 Jahre	m
31	158/88	adult	m	81	438/72	4,5 Jahre	w
32	728/88	18 Jahre	w	82	643/73	10 Jahre	m
33	197/89	sehr alt	w	83	853/75	3 Jahre	w
34	219/89	15 Jahre	m	84	829/76	14 Jahre	m
35	1249/89	8 Jahre	m	85	48/77	3 Jahre	m
36	238/90	10 Jahre	m	86	85/78	8,5 Jahre	m
--	-----	-- --		--	-----		

37	239/90	12 Jahre	m	87	341/78	jung-adult	w
38	302/90	5 Jahre	w	88	481/79	15 Jahre	w
39	713/90	19 Jahre	m	89	717/79	4 Jahre	w
40	638/91	13 Jahre	w	90	34/80	adult	w
41	386/94	adult	w	91	891/80	19 Jahre	w
42	48/95	19,5 Jahre	m	92	640/81	2 Jahre	w
43	54/95	13,5 Jahre	w	93	805/81	sehr alt	m
44	62/95	16 Jahre	w	94	943/84	sehr alt	m
45	98/95	18 Jahre	m	95	151/85	2 Jahre	w
46	138/95	19 Jahre	m	96	169/85	11 Jahre	w
47	168/95	12 Jahre	w	97	172/85	12 Jahre	w
48	235/95	20 Jahre	w	98	63/86	10 Jahre	m
49	420/95	12 Jahre	w	99	106/87	alt	m
50	E 24/95	3 Jahre	m	100	211/89	1 Jahr	m
51	E 25/95	14 Jahre	w	101	298/89	adult	w
52	E 26/95	6 Jahre	w	102	675/91	21 Jahre	m
53	290/96	18 Jahre	w	103	189/92	12 Jahre	w
54	291/96	18 Jahre	m				

Spezies Gepard (*Acinonyx jubatus*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
104	880/76	4 Jahre	m
105	691/80	adult	m
106	896/80	8 Monate	m
107	413/82	adult	w

Spezies Jaguar (*Panthera onca*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
114	72/72	6 Jahre	w
115	62/81	11 Monate	m
116	77/81	11 Monate	w
117	595/81	8 Monate	m

108	240/83	adult	w	118	663/83	20 Jahre	m
109	284/87	9 Jahre	w	119	740/83	9 Jahre	w
110	1103/88	adult	m	120	1000/89	20 Jahre	m
111	1033/91	10 Jahre	w	121	89/91	5 Jahre	m
112	548/92	adult	w	122	217/91	21 Jahre	m
113	13/93	13 Jahre	w	123	60/92	adult	m
				124	681/93	18 Jahre	w

Untersuchte Tiere der Gattungsgruppe Kleinkatzen (<i>Felini</i>):

Spezies Luchs (*Lynx lynx*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
125	112/80	adult	w
126	449/81	adult	w
127	617/81	4,5 Jahre	m
128	671/81	8 Mon	w
129	509/83	adult	m
130	743/84	6 Jahre	m
131	922/84	18-20 Jahre	w
132	167/85	9 Jahre	w
133	102/89	14 Jahre	w
134	812/90	2,5 Jahre	w
135	996/92	>10 Jahre	m
136	895/93	adult	m

Spezies Bengalkatze

(*Priolailurus bengalensis*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
137	465/77	sehr alt	w
138	203/78	16 Jahre	w
139	494/91	4 Jahre	w
140	23/92	9 Jahre	w

Spezies Goldkatze (*Profelis spp.*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
141	222/73	adult	w
142	44/80	1 Jahr	m
143	421/88	9 Jahre	m
144	495/91	18 Jahre	w

Spezies Puma (*Puma concolor*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
145	697/74	1,5 Jahre	w
146	438/75	5 Jahre	w
147	410/76	adult	w
148	798/77	16 Jahre	m
149	458/79	Jungtier	w
150	230/84	sehr alt	m
151	489/82	adult	w
152	669/88	juvenil	w
153	1185/88	1 Jahr	m
154	1091/89	sehr alt	m
155	590/91	sehr alt	w
156	751/91	juvenil	m
157	29/92	25 Jahre	w
158	711/94	23 Jahre	w
159	65/95	adult	w
160	184/95	20 Jahre	m

Spezies Serval (*Leptailurus serval*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
174	932/67	8 Jahre	w
175	469/85	9 Jahre	w
176	1045/86	adult	w
177	101/89	6 Jahre	w

Spezies Salzkatze(*Leopardus geoffroyi*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
161	9/79	sehr alt	w
162	57/90	adult	w
163	657/90	adult	w
164	843/91	18 Jahre	m
165	107/92	16 Jahre	w
166	424/93	>18 Jahre	m
167	862/93	adult	w

Spezies Wildkatze (*Felis silvestris*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
168	777/72	adult	w
169	2/79	5 Jahre	w
170	830/84	10 Jahre	w
171	930/88	adult	m
172	725/91	adult	m
173	153/94	adult	w

Spezies Nebelparder(*Neofelis nebulosa*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
179	410/65	adult	w
180	411/65	adult	m
181	804/72	adult	w
182	399/76	10 Jahre	m

178 84/95 12 Jahre m

183 480/78 8-10 Jahre m

184 89/94 adult m

Spezies Ozelot (*Leopardus pardus*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
185	1084/92	21 Jahre	m

Spezies Rohrkatze (*Felis chaus*):

Nr.	Skt.-nr.	Alter	Gschl.
186	43/93	4 Jahre	w

7.2 Bezugsquellen von Antikörper und Chemikalien:

DAKO® Diagnostika GmbH, Hamburg

- B 471 (polyklonaler Kaninchenantikörper gegen *Helicobacter pylori*)

Camon:

- UMO 1 (monoklonaler Antikörper gegen *Campylobacter*-spp., der mit *Helicobacter*-spp. kreuzreagiert)

Lipshaw, Pittsburgh (USA)

- OmniTags® (Immunperoxidase-KIT mit DAB-Chromogen, Universal Streptavidin / Biotin System)

Laborchemie Apolda:

- Canadabalsam
- Hydrochinon
- GiemsaLösung
- Gelatine

Feinchemie Sebnitz:

- Silbernitrat

E. Merck, Darmstadt:

- Eosin

Riedel - De Haen Ag, Seelze - Hannover

- Hämatoxilin

SIGMA® - DIAGNOSTICS

- Phosphatpuffer
- Poly-L-Lysin

Carl Roth GmbH:

- Ethanol
- Methanol

An dieser Stelle möchte ich allen ganz herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. R. Hofmann für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung meines Aufenthaltes am Institut für Zoo- und Wildtierforschung. Für die stets gewährte freundliche Unterstützung und Diskussionsbereitschaft während der Anfertigung der vorliegenden Dissertation sowie für die Durchsicht des Manuskriptes danke ich Herrn Dr. sc. W. Jakob. Ein herzliches Dankeschön gilt Frau D. Henne und Frau D. Rehahn für die freundliche Einarbeitung und Unterstützung im Labor. Abschließend möchte ich allen namentlich nicht aufgeführten Mitarbeitern des Institutes für ihr Entgegenkommen und die gute

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Mario Grodzycki
geb. am 11.04.1967
in Wittenberge

Schulausbildung:

1973- 1975	Unterstufe der POS in Weisen / Krs.Perleberg
1975- 1977	Unterstufe der POS in Bouira / Algerien
1977- 1983	Oberstufe der POS in Weisen
1983- 1985	Erweiterte Oberschule in Wittenberge
	Abschluß: Abitur

Wehrdienst:

1985- 1988	Sanitäter in Schwerin
------------	-----------------------

Hochschulausbildung:

1988- 1993	Studium der Veterinärmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
1993- 1994	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
seit 1995	Doktorand am Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) in Berlin

Berufstätigkeit:

1-10/ 1995	Assistentztierarzt in Raduhn / Krs. Parchim
3-12/ 1997	Assistentztierarzt in Bremen / Lilienthal
1-6 / 1998	freiberufliche Tätigkeit als tierärztlicher Praxisvertreter