

6. Diskussion

Helicobacter pylori ist eines der größten Probleme weltweit. Die Hälfte der Menschheit ist mit diesem Erreger infiziert, und die Infektion mit *H.-pylori* ist somit die häufigste, die durch einen einzigen Erreger hervorgerufen wird.

Die der Infektion zugeschriebenen Krankheiten sind die chronische und aktive Gastritis, das gastrale und duodenale Ulkusleiden sowie die Entstehung von Magenkarzinom und Magenlymphom.

Graham (GRAHAM(a) 1997, GRAHAM(b) 1997) behauptet, die einzige Möglichkeit, *H. pylori* und seine Erkrankungen erfolgreich zu bekämpfen, sei die weltweite Eradikation. Er vergleicht die asymptomatische *H.-pylori*-Infektion mit den asymptomatischen Stadien der Syphilis und Tuberkulose, die in jedem Fall therapiert werden. Er meint, daß die *H.-pylori*-Infektion sogar noch dringlicher therapiert werden müsse, da im Gegensatz zur Syphilis und Tuberkulose *H. pylori* immer aktiv sei und zu jeder Zeit von einem Menschen auf den anderen übertragen werden könne. Da die Hälfte der Menschheit infiziert ist, ist auch die Wahrscheinlichkeit größer, ein asymptomatischer potentieller Überträger von *H. pylori* zu sein, als ein solcher für die inaktive Syphilis bzw. Tuberkulose.

Die *H.-pylori*-Eradikation führt bei vielen Menschen zu einer verstärkten Säureproduktion und damit zur Refluxgastritis mit ihren Komplikationen wie Barrett-Ösophagus und Ösophaguskarzinom (LABENZ 1997). Jedoch senkt die Eradikation von *H. pylori* die Inzidenz des Ulkusleidens und des Magenkarzinoms erheblich. Selbst wenn die Refluxerkrankungen durch die Eradikation zunehmen würden, so bleiben sie doch wesentlich einfacher therapierbar als die Erkrankungen der *H.-pylori*-Infektion. Zum Vergleich zieht Graham die Einführung der weltweiten Diphtherie-Impfung heran. Hier nahm scheinbar die Zahl der Menschen, die an Herzer-

krankungen und Karzinomen starben, zu. Trotzdem würde niemand die Impfung abschaffen. Es besteht also aus seiner Sicht kein Zweifel, die weltweite Eradikation von *Helicobacter pylori* zu fordern (GRAHAM(b) 1997).

Blaser (BLASER 1997) hingegen widerspricht Graham eindeutig. Er stellt die Frage nach der Bedeutung der H.-pylori-Infektion insbesondere bei den asymptomatischen Infizierten. Die hohe Anpassung an den Infizierten, die auch durch die genetische Variabilität zum Ausdruck kommt (GO 1996, LANGENBERG 1986), erlaubt eine lebenslange Persistenz des Erregers ohne Beeinträchtigung durch Erkrankungen. Die hohe Prävalenz der Infektion bei asymptomatischen Erregern unterstreicht dies: Dooley (DOOLEY 1988) untersuchte 113 asymptomatische Menschen auf H. pylori und fand heraus, daß 30% mit dem Erreger infiziert waren.

Auch das auf der Zellwand von H. pylori zu findende Lewis-Antigen, das auch auf menschlichen Zellen zu finden ist (APPELMELK 1996), spricht für eine Ko-Evolution von Wirt und Mikroorganismus.

Blaser nennt weitere Hinweise, die H. pylori als Symbionten erklären könnten: Es ist bekannt, daß durch die Infektion die Produktion von Magensäure steigt (HAKKELSBERGER 2000). Diese Hyperazidität verleiht dem Wirt eine höhere Widerstandskraft gegen oral aufgenommene Erreger. Auf Cholera und Typhus trifft man häufiger in Populationen mit niedrigem sozio-ökonomischen und hygienischen Standard. Auch die Durchseuchungsrate der H.-pylori-Infektion ist hier am höchsten (BAZZOLI 2001, BARDHAN 1997) und Blaser nimmt an, daß die Infektion mit H. pylori somit einen Vorteil für die dort lebenden Menschen bieten muß. Er führt diesen Gedanken fort und argumentiert, daß durch den Rückgang von Cholera und Typhus in der zivilisierten Welt der Nutzen von H. pylori überschattet ist von der Rolle als pathogenes Agens. Weiterhin vermutet er fest, daß die Produktion einer für den Menschen wichtigen Substanz, die noch unbekannt ist, nach so langer Ko-Existenz von Erreger und Wirt möglich erscheint.

Insgesamt gesehen, so Blaser, gibt es schon pathogene H.-pylori-Stämme, jedoch scheint die Forderung nach weltweiter Eradikation aller H.-pylori-Infizierten Indivi-

duen voreilig. Auch die Folgen einer solchen Maßnahme müssen bedacht werden: Der enorme Einsatz von Antibiotika bei dieser Therapie führt nicht nur dort zur Resistenzentwicklung bei *H. pylori*, wo jetzt schon ein steigender Anteil der Metronidazol- und Clarithromycinresistenzen vorliegt (WOLLE 1998, MÉGRAUD 1998), sondern auch bei allen anderen Erregern, die den Menschen kolonisieren können. Gerade weil zur Therapie von *H. pylori* so wenige Antibiotika zur Verfügung stehen, wäre ein Ausweichen auf andere Substanzen nicht möglich und *H. pylori* würde dadurch untherapierbar.

Blaser möchte hier auch den Nebenwirkungen Beachtung schenken. Viele asymptomatische *H.-pylori*-Träger ziehen keinen Nutzen aus der Therapie, da die Auswirkungen der Therapie größer sein können als die lebenslange Infektion mit einem avirulenten *H.-pylori*-Stamm.

Auch solange die Frage nach dem „nützlichen“ *H.-pylori*-Stamm nicht geklärt ist, besteht die Gefahr des Verlustes dieser nützlichen Stämme bei einer weltweiten Eradikation (BLASER 1997).

Aufgrund dieser Überlegungen stellt Blaser seine Empfehlung für das weitere Vorgehen auf: 1) Die Indikation zur Eradikation sollte nach aktuellem Wissensstand genau überprüft werden. 2) Die Definition von Markern, die einen virulenten *H.-pylori*-Stamm kennzeichnen, sollte vervollständigt werden. Danach kann gezielt behandelt werden. 3) Epidemiologische Studien sollten die Interaktionen zwischen *H.-pylori*-Stamm, Wirt, Umwelt und deren Kombination und Variabilität aufdecken. 4) Kontrollierte Langzeitstudien über die Eradikation sollten durchgeführt werden, um mögliche Folgen der Therapie zu erkennen.

Ein großes Problem bei der weltweiten Eliminierung von *H. pylori* ist die Diagnostik bei den asymptomatischen *H.-pylori*-Trägern. Um auch diese *H.-pylori*-Stämme eradizieren zu können, müßte ein weltweites Screening durchgeführt werden.

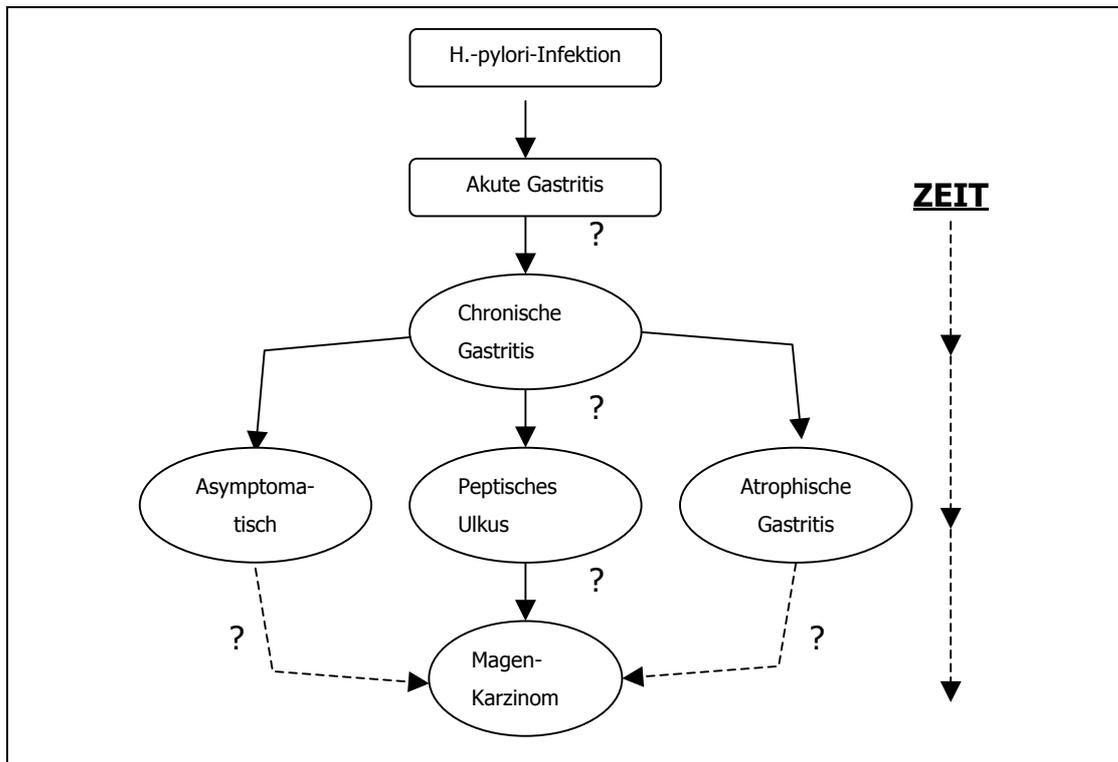


Abbildung 16: H.-pylori-assoziierte Erkrankungen ohne Unterschiede in der Virulenz der H.-pylori-Stämme. ? = Unbekannte äußere Faktoren (modifiziert nach WYLE 1993)

Auch andere Autoren haben zu Unterschieden zwischen den einzelnen H.-pylori-Stämmen geforscht.

Wyle (WYLE 1993) hat dazu zwei Hypothesen aufgestellt, die Möglichkeiten aufzeigen, wie es zu den verschiedenen durch H. pylori hervorgerufenen Erkrankungen kommt:

Die erste Hypothese (Abbildung 16) besagt, daß es nur einen H. pylori gibt und daß die verschiedenen Erkrankungen durch unterschiedliche äußere Faktoren des Wirtes oder durch die Dauer der Erkrankung entstehen.

Die zweite Hypothese (Abbildung 17) besagt, daß es viele verschiedene H.-pylori-Stämme gibt, die durch ihre variable Ausbildung der Virulenzfaktoren unterschiedliche Erkrankungen hervorrufen.

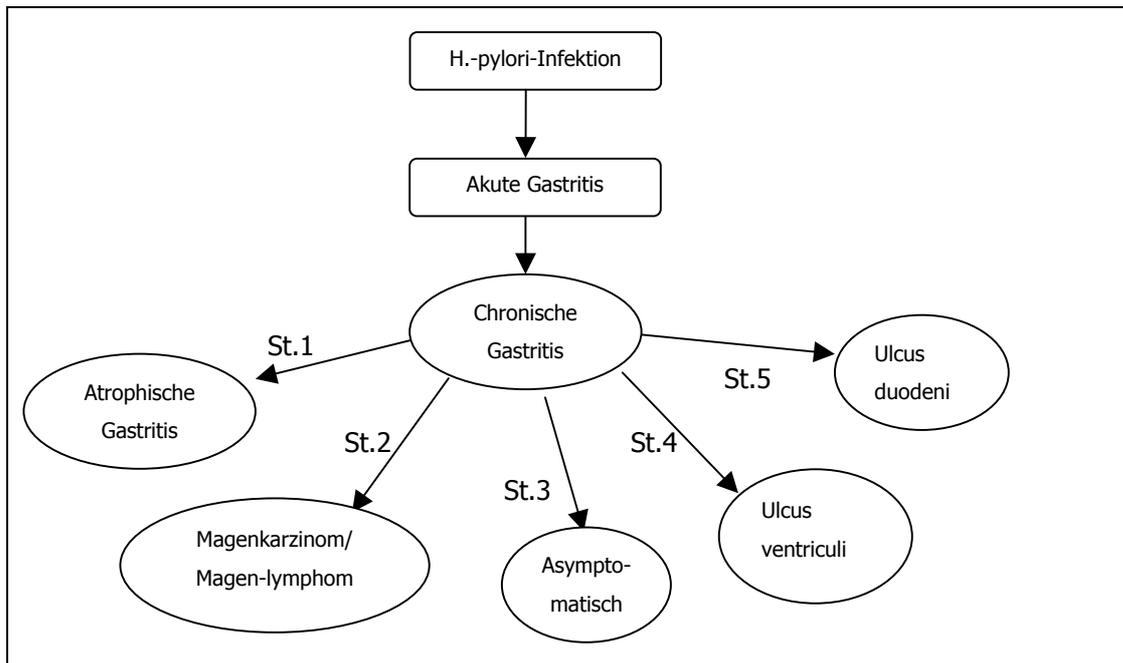


Abbildung 17: Unterschiedliche Virulenz zwischen den einzelnen H.-pylori-Stämmen, St.=H.-pylori-Stamm (modifiziert nach WYLE 1993).

Um dieser Theorie auf den Grund zu gehen, gibt es in der Literatur Autoren, die sich mit den Unterschieden zwischen den H.-pylori-Stämmen befaßt haben und im folgenden genannt werden.

Bei der Untersuchung der Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori hat man bisher Folgendes gefunden:

Das vacuolisierende Cytotoxin A (VacA) wurde zunächst verdächtigt, für die Ulkuserkrankung verantwortlich zu sein (LEUNK 1988). Jedoch existieren auch viele H.-pylori-Stämme, die von gesunden Probanden isoliert worden sind (ATHERTON 1998, WYLE 1993). Außerdem gibt es für diesen Virulenzfaktor kein routinetaugliches Nachweisverfahren.

Das cytotoxin-assoziierte Antigen (CagA) weist eine ähnliche Eigenschaft wie VacA hinsichtlich der Ulkuserkrankung auf. Es findet sich bei einem großen Teil der Ul-

kuspatienten, jedoch auch bei asymptomatischen Patienten (ATHERTON 1998). Es wird deshalb als Marker für einen genetischen Unterschied zwischen den H.-pylori-Stämmen angesehen; für genaue Voraussagen kann man diesen Faktor nicht verwenden.

Der Vorteil gegenüber VacA ist jedoch der zuverlässige Nachweis von Antikörpern gegen das 125-kDa-Protein CagA im Serum. Dies kann mittels ELISA im Serum eines Infizierten nachgewiesen werden (COVER 1995).

Die von *Helicobacter pylori* produzierte Urease ist einzigartig im Vergleich mit anderen Ureasebildnern, wie *Proteus mirabilis* und *vulgaris*, *Providencia stuartii* und *rettgeri*, *Morganella morganii* und *Klebsiella pneumoniae* (MOBLEY 1988). Mobley (MOBLEY 1988) verglich diese Arten miteinander und fand heraus, daß die Urease von *H. pylori* das höchste molekulare Gewicht besitzt (625.000 +/- 15.000) und die stärkste Affinität zum Substrat Harnstoff aufweist. Des weiteren zeigt sie eine sehr viel höhere Aktivität als die anderen untersuchten Arten, gemessen an der Ammoniakproduktion. Mobley folgerte daraus, daß die Urease ein sehr wichtiger Virulenzfaktor bei der Entstehung von Gastritiden und Ulzera sein muß.

Daß die Urease der wichtigste Virulenzfaktor im Erscheinungsbild der H.-pylori-Infektion ist, zeigen Eaton (EATON(a) 1991) und Andrutis (ANDRUTIS 1995): Sie belegten, daß die Urease essentiell für die Kolonisation im Magen ist.

Außerdem ist sie wichtigster Faktor zum Nachweis der Infektion (Urease-Schnelltest und Atemtest).

Diese Eigenschaften des Enzyms könnten es zu einem diagnostischen Marker für virulente H.-pylori-Stämme machen, wenn ein Unterschied in der Aktivität des Enzyms Urease zwischen H.-pylori-Stämmen mit unterschiedlichem klinischen Erscheinungsbild bestehen würde.

Daß *H. pylori* auf genetischer Ebene erhebliche Unterschiede aufweist, ist bereits bewiesen. Langenberg (LANGENBERG 1986) hat als erster eine DNA-Analyse mittels PCR (polymerase chain reaction) von 16 H.-pylori-Isolaten durchgeführt, wo-

bei kein Isolat dem anderen gleich. Dies konnte auch von anderen Autoren belegt werden (GO 1996). Die Eigenschaft, daß jeder neu isolierte H.-pylori-Stamm ein nahezu eigenes genetisches Material besitzt, erschwert die Einteilung in virulente und avirulente Gruppen.

Foxall (FOXALL 1992) hat versucht eine Methode auf genetischer Ebene zu entwickeln, um die verschiedenen H.-pylori-Stämme anhand ihrer Urease differenzieren zu können. Er untersuchte dafür die für die Urease kodierenden Gene ureA und ureB bei 22 Stämmen mit Hilfe der PCR. Danach konnte er diese Stämme in zehn verschiedene Gruppen einteilen, eine Korrelation mit der Klinik fand jedoch nicht statt. Jedoch beweist dies einen genetischen Unterschied der Urease zwischen H.-pylori-Stämmen.

Yoshimura (YOSHIMURA 1993) fand ebenso unterschiedliches Erbgut bei H.-pylori-Stämmen, konnte aber auch Gemeinsamkeiten zwischen den Stämmen, die ein Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi oder eine asymptomatische Infektion hervorrufen, feststellen. Er nahm für diese Arbeit H.-pylori-Isolate von 25 Patienten: Fünf mit Ulcus ventriculi, neun mit Ulcus duodeni und elf asymptomatische Patienten. Von jeder Kategorie wurde von einem Isolat die gesamte DNA extrahiert, mittels Hybridisation vervielfältigt und nach Elektrophorese mit den anderen derselben Kategorie verglichen. Es wurde auch ein Vergleich zwischen einem Ulcus-duodeni-Isolat und allen Kategorien durchgeführt.

Das Ergebnis war eine hohe Übereinstimmung innerhalb einer Kategorie und eine signifikante Differenz zwischen den Kategorien.

Er glaubte so, drei Gruppen von H.-pylori-Stämmen gefunden zu haben und folgte daraus, daß ein Gen existiert, das die Unterscheidung zwischen Ulkustämmen und apathogenen Stämmen erlaubt.

Ein weiterer Schritt nach der Differenzierung der H.-pylori-Stämme besteht in der Identifikation von H.-pylori-Stämmen, die ein Ulkus oder ein Magenkarzinom hervorrufen.

Matsui (MATSUI 2000) hat dazu in seiner Studie das Urease-B-Gen (ureB), das zusammen mit ureA und ureC bis ureI die Urease kodiert, untersucht.

Mit Hilfe von PCR-RFLP (polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism) des ureB-Gens teilte er H.-pylori-Stämme von 32 Patienten, bei denen endoskopisch ein Magenulkus vorlag oder nachweislich verheilt war, nach der Elektrophorese in die Typen ein I bis IV ein. Diese Patienten wurden lediglich mit Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten über zwei Jahre lang behandelt und regelmäßig auf rezidivierende Ulzera hin untersucht. Die Rezidivrate bei den H.-pylori-Stämmen Typ II war signifikant niedriger als bei Typ I, III und IV.

Matsui gelang danach die Bestätigung seiner klinischen Beobachtungen im Tierversuch: Er infizierte jeweils 10 mongolische Wüstenspringmäuse mit den H.-pylori-Typen I, II und III. Die vierte Gruppe war die Kontrollgruppe. Nach Bestätigung der Infektion durch den Nachweis von Antikörpern im Serum wurden 3 Wüstenspringmäuse getötet und auf Ulzera hin untersucht. Die übrigen wurden für 45 Minuten in 22°C kaltes Wasser getaucht und danach auch auf Ulzera hin untersucht. Alle dem Streß ausgesetzten mongolischen Wüstenspringmäuse, die mit Typ I und III infiziert worden waren, entwickelten ein Ulkus. Aber nur 4 von 7 mit H.-pylori-Typ-II infizierten Wüstenspringmäusen, die dem gleichen Streß ausgesetzt waren, entwickelten ein Ulkus.

Matsui folgerte daraus, daß Patienten, die mit dem H.-pylori-Typ-II infiziert sind, keiner Eradikation bedürfen. Es sollte nur eine Behandlung mit Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten durchgeführt werden.

Die Arbeit von Matsui beweist die wichtige Stellung der Urease in der Ulkuserkrankung einer H.-pylori-Infektion.

Im Gegensatz zu den anderen Autoren (LANGENBERG 1986, YOSHIMURA 1993), die das gesamte Genom von H. pylori untersucht haben, stellt er Gemeinsamkeiten im genetischen Material der Urease fest und führt sogar eine klinische Korrelation mit einer Einteilung in 4 Typen durch. Der anschließende Schritt dieser Arbeit wäre die genaue Erforschung auf funktionelle oder immunologische Reaktionen

auf die Urease, die aufgrund der Ergebnisse Matsuis bestehen müßten.

In der Abbildung 15 (Kapitel 5) der vorliegenden Arbeit konnte eine unterschiedliche Ureaseaktivität auch bei mehr als zehn Wiederholungsversuchen bei H.-pylori-Stämmen, die sowohl Ulzera wie Gastritiden hervorgerufen haben, nicht bestätigt werden. Bleibt also noch die immunologische Reaktion zu klären.

Insgesamt erscheint die Schlußfolgerung von Matsui viel zu gewagt. Er untersuchte zu wenig H.-pylori-Stämme, so daß dieses Ergebnis einer weiteren Bestätigung bedarf. Würde diese Methode versagen und eine Eradikation eines H.-pylori-Stammes, der ein Magenkarzinom hervorruft, unterbleiben, so würde der damit infizierte Mensch mit hoher Wahrscheinlichkeit daran sterben.

Auch die Methode der PCR ist zu aufwendig für eine Routinediagnostik und schnelle Einschätzung eines karzinogenen H.-pylori-Stammes.

Die außergewöhnliche Stellung der Urease bei H. pylori im Gegensatz zu anderen Ureasebildnern wurde bereits von Mobley (MOBLEY 1988) dargelegt. Bei ihm waren schon erhebliche Unterschiede in der Aktivität der Urease zu erkennen, dies wurde aber nicht weiter untersucht.

Vogt (VOGT 1991) untersuchte mit einer ähnlichen Methodik wie die vorliegende Arbeit die Hemmung der Ureaseaktivität durch Antibiotika. Sie führte dazu zunächst ähnliche Experimente wie Mobley durch: Zuerst wurde die Ureaseaktivität mit der bakteriellen Wachstumskurve korreliert und festgestellt, daß der Harnstoffabbau durch die Urease der Bakterienanzahl entsprechend zunimmt. Im Vergleich mit anderen Ureasebildnern (*Proteus mirabilis* und *vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* und *oxytoca*) fand auch Vogt heraus, daß die Ureaseaktivität im Vergleich mit den anderen Spezies am höchsten ist.

Unterschiede in der Aktivität schienen jedoch nicht vorhanden zu sein: Die Enzymhalbwertszeiten von H. pylori lagen zwischen 4.5 – 38 Minuten. Das könnte daran liegen, daß sie bei gleicher Keimzahl und Methodik nicht jeden Stamm wiederholt untersucht hat, so daß zu starke Schwankungen auftraten.

Der Einfluß der Antibiotika auf die Aktivität der Urease konnte nicht bestätigt werden, jedoch ist die Ureaseaktivität sehr spezifisch für *H. pylori*, und die auf der Urease basierenden diagnostischen Tests gelten somit als zuverlässig für die *H. pylori*-Infektion (VOGT 1991).

Wir untersuchten photometrisch die Ureaseaktivität von elf randomisiert ausgesuchten *H. pylori*-Stämmen 10-14 mal unter standardisierten Bedingungen. Die Extinktion trugen wir über der Zeit auf (Abbildung 4 - 14).

Bei der Betrachtung dieser Kurven fallen die unterschiedlichen Maxima auf, die auf den unterschiedlichen pH-Wert des Harnstoffs zurückzuführen sein könnten. Um diese Ungenauigkeit auszuschalten, betrachtet man die Enzymhalbwertszeit (siehe Kapitel 5, Abbildung 15). Jedoch ist auch hier, ähnlich der Arbeit von Vogt, bei der Betrachtung der Enzymhalbwertszeiten aller *H. pylori*-Stämme eine sehr große Streuung der Werte zwischen 4 und 56 Minuten und eine geringe Verteilung der Mediane zwischen 12 und 25 Minuten zu sehen. Dies bestätigt zum einen die außergewöhnliche Reaktionsfreudigkeit der Urease, zum anderen werden Unterschiede zwischen den Stämmen nicht deutlich.

Bei einer schnellen Farbreaktion eines Urease-Schnelltests wäre allenfalls ein Rückschluß auf die Bakterienanzahl statthaft, da die Ureaseaktivität mit Zunahme der KBE/ml linear ansteigt (ITO 1995, VOGT 1991).

Das Ziel von Ito (ITO 1995) war es, eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Ureaseaktivität bei lebenden Bakterien zu entwickeln und Unterschiede in der Ureaseaktivität bei *H. pylori*-Stämmen zu suchen.

Um seine Methode zu prüfen, untersuchte er zunächst die Beziehung zwischen der Vermehrung der Bakterien (in KBE / ml) und der Ureaseaktivität, die Beziehung zwischen der Bakterienanzahl und der optischen Dichte und Unterschiede in der Ureaseaktivität zwischen den Generationen des Erregers.

Beim ersten Versuch verlief das Wachstum der H.-pylori-Bakterien zwischen 24 und 96 Stunden logarithmisch. Die Ureaseaktivität korrelierte mit der Wachstumskurve. Die optische Dichte korrelierte linear mit der Bakterienanzahl.

Um Unterschiede in der Ureaseaktivität innerhalb eines H.-pylori-Stammes auszuschließen, untersuchte Ito zwei H.-pylori-Stämme jeweils über drei Generationen hinweg. Aufgrund der gleichbleibenden Aktivität folgerte er, daß keine Unterschiede der Ureaseaktivität innerhalb eines H.-pylori-Stammes bestehen.

Nun glaubte Ito, daß seine Methode ausreichend zuverlässig sei und verglich die Ureaseaktivität bei 57 H.-pylori-Stämmen: Er nahm 11 Stämme von Magenkarzinom-Patienten und die restlichen 46 Stämme von Patienten mit chronischer Gastritis (15), Ulcus ventriculi (17) und Ulcus duodeni (14).

Nach der einmaligen Untersuchung der Ureaseaktivität eines jeden H.-pylori-Stammes korrelierte er die Ergebnisse mit dem klinischen Erscheinungsbild. Hier fand er eine signifikante Erhöhung der Ureaseaktivität bei den 11 Magenkarzinom-Stämmen.

Ito (ITO 1995) folgerte, daß H.-pylori-Stämme mit starker Ureaseaktivität die Magenschleimhaut leichter kolonisieren können, die Magenmukosa mehr schädigen können und dadurch ein Magenkarzinom hervorrufen.

Ito untersuchte zwar wesentlich mehr H.-pylori-Stämme (57) als wir es in der vorliegenden Arbeit getan haben. Trotzdem widerlegen unsere Ergebnisse den ersten Teil der Versuchsreihe von Ito und damit seine Schlußfolgerungen:

Wir untersuchten die Urease hinsichtlich ihrer Konstanz und Reproduzierbarkeit exemplarisch an 11 randomisiert ausgesuchten H.-pylori-Stämmen über 10 bis 14 Generationen hinweg (Abbildung 4 - 14, Kap. 5) und trugen, ähnlich zu Itos Arbeit, die Enzymhalbwertszeiten für jeden Stamm in einem Diagramm auf (Abbildung 15, Kap. 5).

Wenn man nun die untersuchten H.-pylori-Stämme einzeln betrachtet, kann absolut keine individuelle Konstanz festgestellt werden. Der Grund dafür ist die sehr große Streuung der Werte zwischen dem Minimum und Maximum.

Durch eine einzige photometrische Untersuchung eines unbekanntes H.-pylori-Stammes kann demnach keine Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe erfolgen. Dadurch ist auch eine Reproduzierbarkeit nicht möglich.

Für statistische Testverfahren, die eindeutige Aussagen liefern, wurden dennoch zu wenig Untersuchungen durchgeführt.

Weil die Stammkonstanz der Ureaseaktivität in der Studie von Ito nicht mit ausreichender Anzahl untersucht wurde, müssen die Ergebnisse hinsichtlich der Unterschiede zwischen den H.-pylori-Stämmen revidiert werden.

Wir haben jedoch versucht, einen Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit dem klinischen Erscheinungsbild der jeweils untersuchten H.-pylori-Stämme untereinander (siehe auch Kapitel 5, Tabelle 1) durchzuführen. Hier ließen sich geringe Unterschiede in der Ureaseaktivität entdecken:

Die Werte der H.-pylori-Stämme EP 50, EP 58 und EP 95 liegen alle nur über einen kleinen Zeitraum von höchstens 20 Minuten verteilt (Abstand zwischen Minimum und Maximum). Von diesen Stämmen riefen zwei (EP 50 und EP 58) ein Ulcus ventriculi und ein Ulcus duodeni in der Vorgeschichte des Patienten hervor.

Alle anderen Stämme weisen zwar einen zum Teil größeren Abstand zwischen dem Minimum und dem Maximum auf, zeigen aber auch eine Ansammlung der meisten Werte um den Median herum. Von diesen H.-pylori-Stämmen sind es zwei Stämme, Lk 79 und EP 13, die ein Ulkus ausgelöst haben.

Bei den zum Teil sehr hohen Maxima mit der eindeutigen Ansammlung der Werte um den Median herum stellt sich auch die Frage, ob es sich hierbei um Ausreißer handelt. Diese Hypothese könnte durch sehr hohen Versuchszahlen überprüft werden.

Aber aufgrund dieser schon jetzt lediglich sehr geringen Unterschiede ist es auch hier nicht möglich, eine Korrelation zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der Ureaseaktivität herzustellen.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß bei streng systematischer Untersuchung

verschiedener H.-pylori-Stämme trotz Ausschaltung aller möglicher Einflußfaktoren keine prognostischen Aussagen hinsichtlich des weiteren Verlaufs einer H.-pylori-Infektion möglich sind.

Ito (ITO 1995) hat hier zwar einen großen Schritt in diese Richtung gewagt, aber durch die nun festgestellte inkonstante Ureaseaktivität der H.-pylori-Stämme müssen seine Ergebnisse in Frage gestellt werden. Im Gegensatz zu seiner Folgerung, daß H.-pylori-Stämme von Magenkarzinompatienten eine signifikant höhere Ureaseaktivität aufweisen, war nach unseren Untersuchungen offensichtlich, daß diese Schlüsse nicht unkritisch übernommen werden dürfen.

Für Aussagen, welche Folgekrankheiten *Helicobacter pylori* bei jedem individuellen Menschen verursacht, könnten komplett andere, bisher noch nicht indentifizierte Faktoren verantwortlich sein. Auch bleibt weiter zu klären, inwieweit die Wirtsfaktoren oder Umweltfaktoren oder die Kombination aus allen genannten Faktoren eine Rolle bei der Ausprägung einer H. pylori assoziierten Erkrankung spielen. Obwohl die Urease bis jetzt der wichtigste Faktor für die Diagnostik der Infektion mit H. pylori bleibt, und gerade bei indirekten Methoden unverzichtbar ist, darf man die Bedeutung des Enzyms in klinisch-prognostischer Hinsicht nicht überbewerten. Die Frage nach dem „guten“ und dem „schlechten“ H. pylori wird die Wissenschaft noch lange beschäftigen.