

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie /Städtisches Klinikum Dessau
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnostische und prognostische Bedeutung von
Helicobacter pylori Antikörpern im Serum bei der *Helicobacter*
pylori Infektion der Magens bei Patienten mit chronischer
Urtikaria.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yevgen Biblin

aus Poltava (Ukraine)

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C.C. Zouboulis
 2. Priv.-Doz. Dr. med. J. Bauditz
 3. Prof. Dr. med. H. Harder

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	<i>Helicobacter pylori</i>	2
1.1.1.	Bakteriologie	2
1.1.2.	Epidemiologie	3
1.1.3.	Transmissionswege	4
1.1.4.	Virulenzfaktoren	4
1.1.5.	Klinisches Bild einer <i>H. pylori</i> -Infektion	9
1.1.6.	Diagnostik und Therapie einer <i>H. pylori</i> -Infektion	10
1.2.	<i>Helicobacter</i> -assoziierte Hauterkrankungen	12
1.2.1.	Urtikaria	13
1.2.2.	Psoriasis	15
1.2.3.	Candidose	16
1.3.	Ziel der vorliegenden Arbeit	16
2.	Patienten und Methoden	17
2.1.	Patienten, Auswahlkriterien	17
2.2.	Definition einer <i>H. pylori</i> -Infektion sowie einer <i>H. pylori</i> -Gastritis	17
2.3.	Statistische Methoden	18
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Sensitivität und Spezifität der für die <i>H. pylori</i> -Diagnostik verwendeten Methoden (¹³ C-/ ¹⁴ C-Atemtest, ELISA) im Vergleich zum Gold-Standard des bioptisch-kulturellen <i>H. pylori</i> -Nachweises	20
3.2.	Bildung der Untersuchungsgruppen	22
3.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung	23
3.4.	Infektionsraten der Magenschleimhaut in Abhängigkeit vom Alter der Patienten	25
3.4.1.	Infektionsraten mit <i>H. pylori</i>	25
3.4.2.	Infektionsraten mit non- <i>H. pylori</i> -Keimen	26
3.5.	Abhängigkeit klinischer Beschwerden von der Art der Keimbesiedelung ..	27
3.6.	Abhängigkeit dermatologischer Befunde von der Art der Keimbesiedelung	30
3.7.	Häufigkeit von dermatologischen Hauterkrankungen in den einzelnen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik	33
3.7.1.	Kontrollgruppe	33
3.7.2.	<i>H. pylori</i> -positive Patienten	35
3.7.3.	Patienten mit non- <i>H. pylori</i> -Besiedelung	37
3.8.	Relative Risiken für dermatologische Erkrankungen bei <i>H. pylori</i> -positiven Patienten	38
3.8.1.	Risiko für dermatologische Erkrankungen bei Patienten mit <i>H. pylori</i> -Monoinfektion im Vergleich zur Kontrollgruppe	39
3.8.1.1.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Urtikaria	39

3.8.1.2.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Psoriasis	40
3.8.1.3.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Candidose	41
3.8.2.	Patienten mit non- <i>H. pylori</i> -Infektion (sonstige Keime)	42
3.8.2.1.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Urtikaria	42
3.8.2.2.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Psoriasis	43
3.8.2.3.	Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Candidose	44
3.8.3.	Relative Risiken für Urtikaria unabhängig von sonstigen dermatologischen Erkrankungen bei <i>H. pylori</i> -positiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe	45
3.8.4.	Relative Risiken für Urtikaria unabhängig von sonstigen dermatologischen Erkrankungen bei Patienten mit non- <i>H. pylori</i> -Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe	47
4.	Diskussion	49
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	63

1. Einleitung

Helicobacter pylori (ehemals *Campylobacter pylori* genannt) ist mit peptischen Ulzera, dem Magenkarzinom und dem MALT-Lymphom des Magens assoziiert. Es handelt sich um ein spiralförmiges, gram-negatives Bakterium, welches die Magenschleimhaut des Menschen besiedelt und ohne Therapie dort lebenslang persistieren kann (Audibert et al. 2000).

Bereits im 19. Jahrhundert wies Goodsir (1842) sowie Hasse und Kolliker (1847) im Magensaft von Patienten erste Keimbesiedelungen mit Hefepilzen (*Sarcinae*) nach. Nach dem Hamburger (1890) jedoch fast keine sonstigen Keime im Magensaft von Patienten nachweisen konnte und Herter (1907) nach Einnahme von Mahlzeiten eine zügige Destruktion von verzehrten Keimen durch den Magensaft feststellen konnten, war man lange Zeit der Auffassung, dass der Magensaft nahezu steril sei (Burget 1920). Obwohl bereits von Doenges (1938) erstmals "Spirochäten" in 43% von 242 im Rahmen von Autopsien untersuchten Mägen nachgewiesen wurden, wurden diese zunächst als nicht-pathogene Opportunisten betrachtet (Freedburg und Barron 1940). Dies beruhte auf der Ansicht, dass erst nach die Wiederentdeckung von *H. pylori* in Proben von Patienten mit Erkrankungen der Magenschleimhaut durch Warren und Marshall (1983) führte zu der Entwicklung, dass zunehmend nach Zusammenhängen zwischen der Besiedelung mit dem ureaseproduzierenden Bakterium und diversen Erkrankungen gesucht wurde.

Schon vergleichsweise früh nach der Wiederentdeckung von *H. pylori* stellte sich heraus, dass mehr als 95% der Patienten mit Duodenalulzera, 70-80% der Patienten mit Magenulzera sowie 60% der Dyspepsie-Patienten *H. pylori*-positiv sind (Ormand und Talley 1990, Rauws et al. 1988).

Trotz des vergeblichen Versuchs, *H. pylori* in Regionen gastrischer Metaplasien in Gallenblasen nachzuweisen (Arnaout et al. 1990), gelang es Kawaguchi et al. (1996) erstmals, *H. pylori* auch in der Gallenblasenschleimhaut zu isolieren. Bemerkenswerterweise ist *H. pylori* in der Lage, antibakteriell wirksame Peptide (sog. Cecropine) zu produzieren, gegen das es selbst resistent ist (Pütsep et al. 1999). Somit besteht die Möglichkeit, dass eine Infektion mit *H. pylori* für den Träger auch Vorteile haben könnte, sofern diese unter einer zusätzlichen Infektion mit gram-positiven oder gram-

negativen Bakterien (u.a. *E. coli* oder *Bacillus megaterium*) leiden. Es ist seit längerem bekannt, dass beispielsweise *E. coli* gegenüber Cecropin A(1-33) sensibel reagiert (Merrifield et al. 1982).

In den letzten Jahren fanden sich Berichte, in denen eine Beziehung zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dermatologischen bzw. immunologischen Erkrankungen festgestellt wurde. Dabei stellten bereits Lopez-Bera et al. (1984) bei Patienten mit *H. pylori*-Enteritis chronisch rezidivierende Urtikaria fest. Als pathophysiologische Erklärung wurde zum einen angenommen, dass die Infektion zu einer verstärkten Mukosadurchblutung führt, so dass mit der Nahrung aufgenommene Allergene verstärkt dem Immunsystem exponiert würden (Gasbarrini et al. 1997). Auf der anderen Seite wurde eine erhöhte immunologische Stimulation über noch unbekannte Mediatoren vermutet (Rebora et al. 1995). Heute gilt ein Zusammenhang zwischen chronischer Urtikaria bzw. thrombozytischer Purpura mit *H. pylori*-Besiedelung als gesichert, während der Zusammenhang mit Rosacea, kutanem Pruritus, Behcet'scher Erkrankung, nodularem Prurigo und Lichen planus noch nicht abschließend geklärt ist (Boixeda et al. 2006, Hernando-Harder et al. 2009, Wedi et al. 2009).

1.1. Helicobacter pylori

1.1.1. Bakteriologie

H. pylori ist ein spiralig gewundenes, gram-negatives, mikroaerophiles Bakterium. Es geht nach seiner Ansiedelung in eine kokkoide Form über (Kusters et al. 1997, Suerbaum et al. 1993). Die Fortbewegung des Bakteriums im viskösen Magenschleim erfolgt durch ein Bündel aus 5-6 unipolaren Flagellen. Diese sind von einer Schicht aus Phospholipidem umhüllt, die sie vor der Magensäure schützen (Solnick et al. 1992). Die Gattung *Helicobacter* findet sich unter Wirbeltieren sehr häufig und teilt sich in verschiedene Arten. Diese sind in hohem Maße wirtsspezifisch und besiedeln als einzige ökologische Nische die gastroduodenale Schleimhaut (Suerbaum et al. 1998). Das Bakterium zeigt eine ausgesprägte genetische Variabilität (Suerbaum et al. 1998). Als Ursache hierfür gilt einerseits ein Rearrangement des Genoms und die

Rekombination mit anderen *H. pylori*-Stämmen (sog. genetic shift), wobei größere Änderungen des Genoms erfolgen und zur Übernahme ganzer Gene oder Gengruppen führen (z.B. der *cag*-Pathogenitätsinsel). Andererseits liegt die Ursache auch in kleinen Punktmutationen (genetic drift), die zu Variationen in den Gensequenzen des Erregers führen. Allerdings hat die genetic drift zumeist keinen Einfluss auf die Funktion der gebildeten Proteine (Megraud 1993). Die Anzahl der *H. pylori*-Stämme ist mittlerweile so groß, dass sich unter Verwendung von DNA-Sequenzierungsmethoden nahezu alle *H. pylori*-Isolate derartig unterscheiden, dass kein klonaler Zusammenhang mehr hergestellt werden kann (Megraud 1993).

1.1.2. Epidemiologie

Die Infektion mit *H. pylori* gilt heute als eine der häufigsten Erkrankungen beim Menschen. Es wird geschätzt, dass weltweit jeder zweite Mensch mit dem Erreger befallen ist (Pounder und Ng 1995), während sich spezifische IgG-Antikörper gegen *H. pylori* in Abhängigkeit vom Alter bei 10-80% der gesunden Bevölkerung finden (Taylor und Blaser 1991, The Eurogast Study Group 1993, Wyle 1991). Obwohl die Infektion mit *H. pylori* weltweit verbreitet ist, finden sich große regionale Unterschiede der Prävalenz. In Entwicklungsländern sind bis zu 90% der Menschen infiziert, während die Rate in Industrieländern lediglich etwa 30% beträgt (Pounder und Ng 1995). Allerdings sind auch in ausgewählten industrialisierten Ländern wie Japan, Polen oder Griechenland mehr als 80% der 55jährigen und älteren Bewohner *H. pylori*-positiv (Bode et al. 1998, Taylor und Blaser 1991). In der Türkei sind bereits 63% der 20jährigen von einer Infektion betroffen (Yücel et al. 2008). In Deutschland sind 5% aller Kinder (Grimm und Fischbach 2003) und 30% aller Erwachsenen (Brenner et al. 2006) *H. pylori*-positiv, wobei die Infektionsraten unter Einwanderern mit 36-86% deutlich höher ausfallen (Fischbach et al. 2009a). Die Häufigkeit einer *H. pylori*-Infektion steigt in Industrienationen pro Lebensjahrzehnt bei Erwachsenen um etwa 3% an. In Entwicklungsländern hingegen findet die Infektion bereits im Kindesalter bzw. während der ersten fünf Lebensjahre statt, woraus sich die starken Unterschiede der Prävalenz zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern erklären. In den Ent-

wicklungsländern wird nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Patienten im Erwachsenenalter mit *H. pylori* infiziert (Sipponen et al. 1994, Vaira et al. 2001).

1.1.3. Transmissionswege

Da die Magenschleimhaut das Hauptreservoir der *H. pylori*-Besiedelung darzustellen scheint, erfolgt die Übertragung des Erregers vermutlich auf oro-oralem, gastro-oralem oder fäkal-oralem Weg bzw. über Vektoren. Bei Infektionen in der Kindheitsphase sind nach bisherigem Kenntnisstand der oro-orale sowie der fäkal-orale Weg am bedeutsamsten. Dies gilt zumindest für Entwicklungsländer (Varia et al. 2000). Bisher ist es gelungen, *H. pylori* in Stuhlproben, Speichel und Zahnstein nachzuweisen (Vaira et al. 2000). Zwillingsstudien weisen jedoch darauf hin, dass auch genetische Faktoren für eine erhöhte Suszeptibilität der *H. pylori*-Infektion denkbar sind bzw. die Infektionswahrscheinlichkeit in moderater Weise steigern können (Malaty et al. 2000).

1.1.4. Virulenzfaktoren

Entwicklungsgeschichtlich dürfte die Infektion des Menschen mit *H. pylori* bereits zu einem Zeitpunkt geschehen sein, als die Menschheit noch nicht aus Afrika ausgewandert war (Linz et al. 2007). Dabei dürfte die Verbreitung von *H. pylori*-Stämmen mit einem unterschiedlichen *cagA*-/*vagA*-Profil in verschiedenen Regionen der Erde die Erklärung dafür sein, dass z.B. in einigen asiatischen Ländern wie Japan eine sehr hohe Magenkarzinomrate bei *H. pylori*-positiven Patienten anzutreffen ist, während bei ebenso häufig *H. pylori*-positiven Patienten aus afrikanischen Ländern keine erhöhte Magenkarzinomrate vorzufinden ist (Yamaoka et al. 2008).

Studien, die mittels Multilocus Sequence Typing (MLST) humane "Housekeeping Gene" (nicht-regulierte bzw. konstitutiv exprimierte Gene) untersuchten, die unabhängig vom Zelltyp, Zellstadium und äußeren Einflüssen exprimiert werden, zeigten, dass die Sequenz von sieben Core Housekeeping Genes (*atpA*, *efp*, *mutY*, *ppa*, *trpC*, *ureI*, *yphC*) sowie des Virulenzfaktors *vacA* in Abhängigkeit vom Ursprungs-

kontinent differierte (Achtmann et al. 1999). Auf dieser Basis konnten Falush et al. (2003) die *H. pylori*-Stämme vier großen Clustern (hpEurope, hpEastAsia, hpAfrica1 und hpAfrica2) zuordnen. hpEurope ist in Europa besonders häufig anzutreffen, während die meisten Isolate aus Ostasien zu hpEastAsia gehören. Der Cluster hpAfrica2 wird nur in Südafrika angetroffen, während hpAfrica1 im östlichen Afrika dominiert. Weitere Analysen ermöglichten die Unterteilung von hpEastAsia in die Sub-Cluster hspMaori (Polynesien), hspAmerind (amerikanische Ureinwohner) und hspEAsia (ostasiatische Subpopulation). Desweiteren konnte hpAfrica1 in die Subcluster hspWAfrica (Westafrika, Südafrika und Amerikaner) sowie hspSAfrica (Südafrika) aufgegliedert werden. hspAmerind ist heute unter amerikanischen Ureinwohnern nahezu verschwunden. Vermutlich wurde der ursprüngliche Stamm durch hpEurope ersetzt, als die Europäer diese Region besiedelten (Yamaoka et al. 2008) - siehe Abbildung 1).

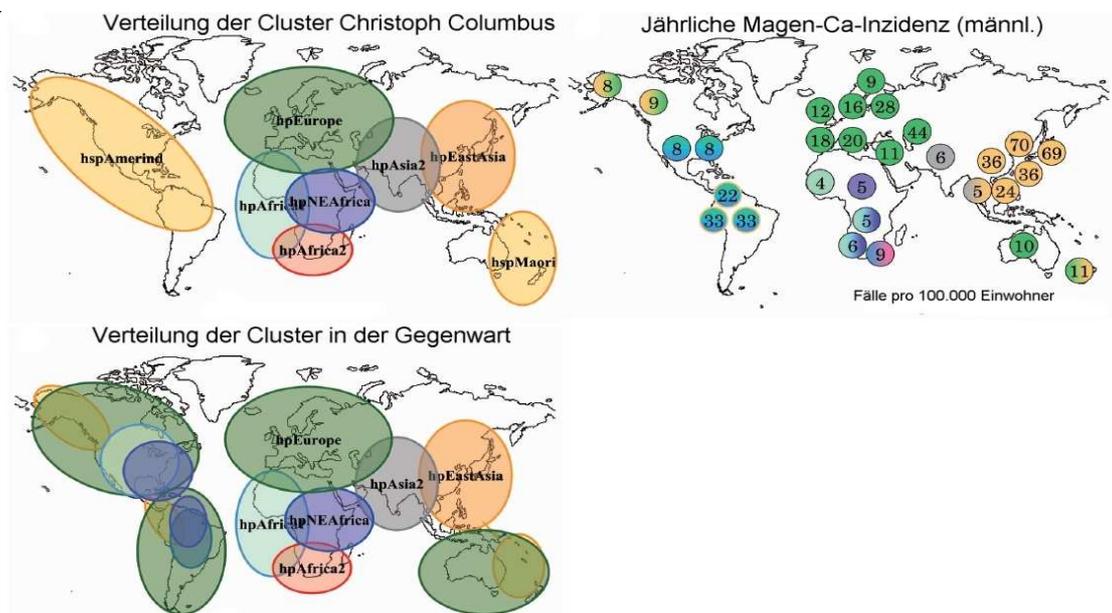


Abbildung 1: Verteilung der sechs großen *H. pylori*-Stämme vor Entdeckung der Neuen Welt durch Christoph Columbus (oben rechts) und heute (unten links) sowie Inzidenzraten für Magenkarzinom (rechts oben). hpEurope (grün), hpEastAsia (orange), hpAfrica1 (blau), hpAfrica2 (rot), hpAsia2 (grau) und hpNEAfrica (purpur). Vor Entdeckung Amerikas durch Columbus war der dortige primäre Stamm hpAmerind, der heute selbst in der Bevölkerung der Ureinwohner kaum noch nachweisbar ist. Die Stämme hpEurope und hPEastAsia sind mit einer besonders hohen Magenkarzinom-Inzidenz verbunden (Yamaoka et al. 2008).

Personen mit einer *H. pylori*-Infektion entwickeln nur in etwa 15% der Fälle eine klinische Erkrankung wie Gastritis, Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni (Kuipers et al. 1995a). Ob eine infizierte Person klinische Manifestationen entwickelt oder nicht, ist von der Virulenz des *H. pylori*-Stammes, der genetischen Disposition des Wirtes sowie verschiedener Umweltfaktoren abhängig (Dundon et al. 2001). Entsprechende Faktoren und ihre Bedeutung sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Virulenzfaktoren von *H. pylori* und ihre Funktion (Fischer et al. 2009)

Virulenzfaktoren	Funktion
Kolonisationsfaktoren	
Flagellen	Beweglichkeit, essentiell für die Kolonisation
Urease	Harnstoffmetabolisierung (dadurch Säureprotektion)
Adhäsine	Anheftung an Mukosazellen
Etablierungsfaktoren	
Superoxiddismutase	Resistenz gegen Phagozyten
Katalase	Resistenz gegen Phagozyten
Hitzeschockprotein	Chaperonfunktion (Unterstützung der Proteinfaltung), Mithilfe beim Nickeleinbau-/transport in die Urease
Lewis x und y	Langzeitpersistenz des Erregers
Schädigungsfaktoren	
Zytotoxin-assoziiertes Antigen (cagA)	unbekannt
vakuolisierendes Zytotoxin (vacA)	Zellschädigung, Störung der transepithelialen Barriere
Neutrophilen-aktivierendes Protein (NAP)	Aktivierung der neutrophilen Granulozyten

Die Virulenzfaktoren vacA und cagA sind nur bei einigen *H. pylori*-Stämmen vorhanden und sind besonders häufig mit schweren klinischen Manifestationen der Infektion vor allem in westlichen Industrienationen assoziiert (Blaser et al. 1995, Kuipers et al. 1995b, Nomura et al. 2002, Parsonnet et al. 1997, Rugge et al. 1999, van Dorn et al. 1999).

Das vacA-Gen von *Helicobacter pylori* kodiert ein 87-kDa-Protein, dass zytoplasmatische Vakuolen bei verschiedenen eukaryotischen Zelllinien verursachen kann. Zusätzlich induziert vacA verschiedene Reaktionen der Zelle einschließlich der Bildung von Membrankanälen oder Ausschüttung von Cytochrome c aus Mitochondrien zur Einleitung der Apoptose. VacA bindet an Membranrezeptoren der Zelle (z.B. Receptor Protein Tyrosine Phosphatase/RPTP Typ α und β), in dessen Folge eine proinflammation-

torische Entzündungsreaktion ausgelöst wird (Atherton 2006, Cover und Blanke 2005, Kusters et al. 2006). Zusätzlich kann *vacA* die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen inhibieren (Boncristiano et al. 2003). Obwohl nahezu alle *H. pylori*-Stämme das *cagA*-Gen tragen, gibt es erhebliche Unterschiede der zellwandschädigenden Aktivität unter den Stämmen (Leunk 1991). Dies beruht auf Unterschieden der *vacA*-Genstruktur in der Signalregion s1 und s2 sowie in der mittleren Genregion m1 und m2 (Atherton et al. 1995). So ist der Genotyp s1/m1 membranschädigender für epitheliale Zellen als der Genotyp s1/m2 (Letley et al. 2003). Obwohl beide Genotypen mit klinischen Symptomen bei *H. pylori*-Infektion verbunden sind, fanden Figueiredo et al. (2002) bei Patienten mit Magenkarzinom überwiegend nur Stämme vom s1/m1-Typ. Interessanterweise scheinen *vacA* s2/m2-Stämme nahezu nicht pathogen zu sein, da sie nur sehr selten mit klinischen Erkrankungen verbunden sind (Atherton 2006, van Dorn et al. 1999). Alle *H. pylori*-Stämme des Clusters hpEastAsia, die in Japan und Korea (hohe Inzidenz von Magenkarzinom) anzutreffen sind, sind m1-positiv, während in Ländern mit niedriger Magenkarzinominzidenz (Vietnam, Hong Kong) überwiegend m2-Typen nachgewiesen werden können. Dies legt die Vermutung nahe, dass s1/m1-*H. pylori*-Stämme virulenter als s1/m2-Stämme sind.

Der *vacA*-Typ kann in verschiedene Subtypen untergliedert werden (s1a, s1b und s1c (Atherton et al. 1995, van Doorn et al. 1998), ebenso auch der m1-Typ (m1a, m1b und m1c) (Mukhopadhyay et al. 2000). Obwohl es bisher noch keine Antwort auf die Frage gibt, ob die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten dieser Subtypen einen Einfluss auf das klinische Outcome besitzen, lassen sich bereits epidemiologische Aussagen treffen. In Ostasien ist s1c/m1b-*H. pylori* am häufigsten, in Südasien hingegen der s1a/m1c-Typ, während in Europa und Afrika der m1a-Typ vorherrschend ist. s1a- und s1b-Typen sind in westlichen Staaten gehäuft vorzufinden, während der s1b-Typen vor allem auf der iberischen Halbinsel und in Mittelamerika anzutreffen ist (6,14). Rhead et al. (2007) konnten noch eine Typisierung von *H. pylori* anhand der Intermediärregion vornehmen und zwei i-Typen (i1, i2) nachweisen. Bisher ist jedoch noch keine Verbindung zwischen dem i-Typ und dem klinischen Outcome nachgewiesen worden.

Das *cagA*-Protein ist ein stark immunogenes Protein, dass als Antigen für serologische Untersuchungen vor allem bei gastroduodenalen Erkrankungen dient. So zeigt sich bei *cagA*-positiven *H. pylori*-Stämmen ein häufigeres Auftreten von peptischem Ulkus (Parsonnet et al. 1997), Magenkarzinom (Eck et al. 1997) und Mucosa Associated Lymphatic Tissue- (MALT-)Lymphom (Censini et al. 1996) des Magens.

Im Gegensatz zum *vacA*-Gen, welches auch bei nicht-*vacA*-Toxin-produzierenden *H. pylori*-Stämmen nachweisbar ist, fehlt bei *cagA*-freien Stämmen auch das *cagA*-Gen (Peek et al. 1995). Variationen des *cagA*-Gens (120-140 kDa) hängen von der Anwesenheit einer unterschiedlichen Zahl von Repeat-Sequenzen in der 3'-Region des *cagA*-Gens ab und die Struktur der 3'-Region unterscheidet sich zusätzlich zwischen *H. pylori*-Stämmen in westlichen Staaten und in Japan (Yamaoka et al. 1998, Yamaoka et al. 1999, Yamaoka et al. 2000). In westlichen *H. pylori*-Stämmen finden sich zwei Repeat-Typen (1. Typ: 57 bp Repeats, 2. Typ: 102 bp Repeats), während bei japanischen Stämmen zwar ebenfalls der 1. Typ (57 bp Repeats) auftritt, der jedoch von einem völlig anders strukturierten 2. Typ (162 bp Repeats) gefolgt wird (Yamaoka et al. 2008). Eine zunehmende Anzahl von Repeats erhöht sowohl die *cagA*-Phosphorylierung als auch der zytoskeletalen Veränderungen in von *H. pylori* besiedelten Epithelzellen und dies in gleicher Weise bei Stämmen aus Ostasien und Europa (Argent et al. 2004, Hirata et al. 2004).

Die Anzahl der zweiten Repeat-Typen sind sowohl in Ostasien als auch in Europa mit dem Magenkarzinom assoziiert, so dass diese Repeat-Typen als Marker für das klinische Outcome sehr bedeutsam sind. Zusätzlich steigt die Magenkarzinomrate bei Patienten mit multiplen Repeats im Vergleich zu Patienten mit nur einem Repeat (Argent et al. 2004, Azuma et al. 2002, Yamaoka et al. 1998, Yamaoka et al. 1999). Auf der anderen Seite weisen *H. pylori*-Stämme mit multiplen Repeats eine deutlich verringerte Überlebensrate in saurem Milieu auf, was die Vermutung stützt, dass solche Stämme sich erst nach Einsetzen der Magenschleimhautatropie und Beginn der Hypochlorhydrie entwickeln (Yamaoka et al. 1999). Falls dem so sein sollte, wären diese Stämme nicht die Ursache, sondern die Folge der Atrophie. Nach Yamaoka et al. (2008) wäre dann ein Szenario denkbar, dass aufgrund einer Keim-Wirts-Interaktion nach der Infektion zunächst eine Atrophie der Corpusschleimhaut mit reduzierter

Säuresekretion eintritt, die es dann den *cagA-H. pylori*-Varianten mit einer erhöhten Phosphorylierungsaktivität das Überleben erst ermöglicht.

Bei *cagA*-negativen *H. pylori*-Stämmen fehlt regelhaft eine weitere, etwa 40 zusätzliche Gene umfassende, sog. Pathogenitätsinsel (PAI) (Covacci und Rappuoli 2000). Die PAI enthält Gene für ein Typ IV-Sekretionssystem (Covacci et al. 1999), mit dessen Hilfe *cagA*, Peptidoglykane und weitere, bisher noch nicht bekannte bakterielle Proteine in die Zielzelle injiziert werden können (Backert et al. 2000, Odenbreit et al. 2000, Yamaoka et al. 2008). Während des Einschleusungsprozesses von *cagA* in die Zielzelle wird *cagA* innerhalb der Wirtsepithelzelle transloziert und phosphoryliert (Morris und Nicholson 1987). Es werden auch zelluläre Proteine dephosphoryliert, wobei der genaue Ablauf der funktionellen Schritte für diesen Prozess noch nicht bekannt ist. Bisher wurde nur darüber berichtet, dass *cagA* mit der zytoplasmatischen Src-Homologie 2-Domäne der Src Homology 2 Phosphatase (SHP-2) interagiert. Mutationen des SHP-2 wurden bei verschiedenen menschlichen Tumorerkrankungen gefunden und eine Veränderung des SHP-2-Signalweges führt im Mausmodell zur Entwicklung eines gastralen Adenokarzinoms (Judd et al. 2004). *cagA*-Typen aus ostasiatischen *H. pylori*-Stämmen zeigt eine stärkere Bindung an SHP-2 und eine größere Fähigkeit zur Initiierung morphologischer Veränderungen der Epithelzellen des Magens im Vergleich zu *H. pylori*-Stämmen aus westlichen Nationen (Higashi et al. 2002, Naito et al. 2006).

1.1.5. Klinisches Bild einer *H. pylori*-Infektion

Eine Infektion der Magenschleimhaut durch *Helicobacter pylori* führt bei fast allen Infizierten zu einer chronisch aktiven Gastritis (Go 1997), obwohl die meisten Betroffenen klinisch asymptomatisch bleibt (Azuma et al. 1994). Mögliche Komplikationen der Folgeerkrankungen einer *H. pylori*-Infektion sind gastroduodenale Ulkuskrankheit, distales Adenokarzinom des Magens, MALT-Lymphom und diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) des Magens (Fischbach et al. 2009b). Liegen Duodenalulzera vor, findet sich häufig eine hohe Entzündungsaktivität im Antrum bei gleichzeitig niedriger Entzündungsaktivität im Corpus und insgesamt erhöhter Magen-

säureproduktion. Liegen jedoch Ulcera im Magen selbst vor, korreliert dies mit erhöhter Entzündungsaktivität im Corpus, niedriger Magensäureproduktion und multifokaler Atrophie (Dorer et al. 2009).

Durch die *H. pylori*-Infektion wird das Risiko für ein distales Magenkarziom um das zwei- bis dreifache erhöht, während das relative Risiko für ein primäres Magenlymphom um das Sechsfache ansteigt (Fischbach et al. 2009b). Im Laufe der Entzündung kann es bei 3-6% der Betroffenen zu einer Autoimmungastritis Typ A kommen. Dabei werden Antikörper gegen die Parietalzellen des Magens produziert, die zu einer Schleimhautatrophie des Magenkorpus und konsekutivem Vitamin B₁₂-Mangel mit der Folge einer perniziösen Anämie führen können (The Eurohepygast Study 2002).

1.1.6. Diagnostik und Therapie einer *H. pylori*-Infektion

Für den Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, die sich in invasive und nicht-invasive Methoden unterscheiden lassen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Spezifität und Sensitivität von invasiven und nicht-invasiven Nachweismethoden einer *H. pylori*-Infektion (Fischbach et al. 2009b)

Nachweismethode	Sensitivität	Spezifität
invasive Techniken (Analyse von per ÖDG entnommene Biopsien)		
Kultur	70-90%	100%
Histologie	80-98%	90-98%
Urease-Schnelltest	90-95%	90-95%
nicht-invasive Techniken		
Harnstoff-Atemtest (¹³ C- oder ¹⁴ C-markiert)	85-95%	85-95%
Stuhl-Antigentest mit monoklonalen Antikörpern	85-95%	85-95%
IgG-Antikörpernachweis im Serum	70-90%	70-90%

ÖDG = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Als Goldstandard für den Nachweis von *H. pylori* wird die Kultur sowie die Histologie aus endoskopisch entnommenen Magenschleimhautbiopsieproben angesehen. Hilfreich ist ebenfalls der Urease-Schnelltest, bei dem die vom *H. pylori* produzierte Urease

Harnstoff in Ammoniak umwandelt, wobei die dadurch verursachte pH-Änderung durch Phenolrot sichtbar gemacht wird (Farbumschlag von gelb nach rot). Der Harnstoff-Atemtest beruht auf der Analyse von ^{13}C - bzw. ^{14}C -Harnstoff markierten Mahlzeiten, die der Patient verzehrt. Auch hier hydrolysiert die von *H. pylori* produzierte Urease den Harnstoff zu Ammoniak, wobei ^{13}C - bzw. ^{14}C -markiertes Kohlendioxid entsteht. Dieses gelangt nach etwa 30 Minuten über die Blutbahn in die Ausatemluft und kann dort nachgewiesen werden. Die Methode ist allerdings mit hohen Kosten für die notwendige Massenspektroskopie verbunden (Böni et al. 2000). Allerdings führt nicht *H. pylori* alleine zu einem Urease-positiven Atemtest. Osaki et al. (2008) stellten fest, dass auch fünf weitere Spezies, die sich in der Mundhöhle oder dem Magen nachweisen lassen, den Urease-Test positiv werden lassen. Dabei handelt es sich um *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* und *Staphylococcus aureus*.

Bei den nicht-invasiven Methoden stehen diverse Serumtests zur Verfügung, die jedoch den Nachteil besitzen, dass gegen *H. pylori* gerichtete Antikörper noch Jahre nach der erfolgreichen Eradikation nachweisbar sind. Ein Therapieerfolg kann somit erst spät bewertet werden. Keine der genannten Testmethoden ist mit Ausnahme des kulturellen Nachweises für sich allein so genau, um eine Infektion mit 100%iger Sicherheit auszuschließen. Deswegen sind im Einzelfall wie auch in klinischen Studien verschiedene Techniken für einen positiven Infektionsnachweis erforderlich. Bei den invasiven Methoden werden Biopsien sowohl aus dem Bereich des Antrums wie auch des Korpus entnommen. Da die *H. pylori*-Besiedelung fleckenförmig verteilt ist, steigt die Chance für einen positiven Nachweis mit der Anzahl entnommener Biopsien. Gemäß der Sydney-Empfehlungen werden zwei Biopsien im Magenantrum, 2-3 cm vor dem Pylorus und jeweils eine Biopsie an der großen und kleinen Kurvatur entnommen, desweiteren zwei Biopsien im Magenkorpus, eine an der kleinen Kurvatur ca. 4 cm oral der Angulusfalte und eine letzte an der großen Kurvatur ca. 8 cm distal der Kardie (Fischbach et al. 2009b). PCR-Nachweisverfahren für *H. pylori* sind zwar ausreichend validiert, aber bisher für die Standarddiagnostik kaum verfügbar. Nicht ausreichend für den Nachweis einer Immunantwort gegen *H. pylori* sind Antikörpernachweise im Urin oder Speichel sowie Schnelltests zum Antikörpernachweis im Vollblut. Testkits zum Nachweis von gegen *H. pylori* gerichteten IgG-Antikörpern im Serum müssen für den

Gebrauch in Europa validiert sein, da der Keim eine sehr große genetische Variabilität besitzt und ggf. falsch-negative Befunde zu befürchten sind (Fischbach et al. 2009b).

Für die Ersttherapie einer Infektion mit *H. pylori* wird nach derzeitigem Stand der Leitlinienempfehlung eine einwöchige Tripel-Therapie (Protonenpumpeninhibitor/PPI und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin) empfohlen. Eine Therapieverkürzung unter sieben Tage wird dabei nicht empfohlen. Der klinisch relevante Nutzen einer längeren Therapiedauer ist für Europa jedoch ebenfalls nicht schlüssig bewiesen (Laheij et al. 1999, Fuccio et al. 2007). Die sog. "italienische Regime" (PPI + 250-500 mg Clarithromycin + 400-500 mg Metronidazol) ist hierbei besser verträglich als das "französische Regime" (PPI + 500 mg Clarithromycin + 1000 mg Amoxicillin). Da die Resistenz von *H. pylori* gegen Metronidazol in Deutschland unter 30% liegt, wird derzeit das italienische Regime bevorzugt verwendet (Fischbach et al. 2009b). Eine zusätzliche Wirksteigerung um etwa 10% gegenüber der Standard-Tripel-Therapie des französischen Regimes lässt sich durch die sog. Sequenztherapie erreichen (Tag 1-5: PPI + 1000 mg Amoxicillin; Tag 6-10: PPI + 500 mg Clarithromycin + 500 mg Metronidazol). Dabei beschränkt sich der Wirkungsgewinn überwiegend auf Patienten, die mit Clarithromycin-resistenten *H. pylori* infiziert sind. Als weitere Behandlungsoption steht eine siebentägige Vierfach-/Quadrupel-Therapie aus PPI, 250-500 mg Clarithromycin, 400 mg Metronidazol und 1000 mg Amoxicillin zur Verfügung. Da diese Therapie häufig mit Nebenwirkungen verbunden ist, gilt sie als Reserveoption bei fehlenden Therapiealternativen (Fischbach et al. 2009b).

1.2. Helicobacter-assoziierte Hauterkrankungen

Patienten mit Urtikaria und Rosacea berichten nach Böni et al. (2000) nicht selten über dyspeptische Beschwerden, so dass eine mögliche Verbindung zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem Auftreten von Hauterkrankungen möglich erscheint. Bisher gibt es jedoch überwiegend nur Fallberichte über Zusammenhänge einer solchen Infektion mit dem Auftreten von chronischer Urtikaria, Rosacea, Raynaud-Syndrom, Alopecia areata, Sjögren-Syndrom und Purpura Schönlein-Henoch (Böni et al. 2000).

Nach Hernando-Harder et al. (2009) spricht die bisherige Studienlage am ehesten für einen Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und chronischer Urtikaria sowie thrombozytonpenischer Purpura, während die Verbindung zu Hauterkrankungen wie kutanem Pruritus, Behcet'scher Erkrankung, nodulärem Prurigo, Sweet Syndrom und Lichen planus bisher noch nicht sicher nachgewiesen ist. Zusätzlich liegen bei den Erkrankungen Rosacea, atopische Dermatitis, Purpura Schönlein-Henoch und Sjörgen-Syndrom nur wenige Berichte oder Einzelfallstudien vor, die eine abschließende Bewertung des Zusammenhangs zu einer *H. pylori*-Infektion noch nicht zulassen.

Da in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig Patienten mit chronischer Urtikaria, Psoriasis und Candidose untersucht in Bezug auf eine *H. pylori*-Infektion untersucht werden sollen, wird nachfolgend nur auf die bisher bekannten Informationen über diese drei Erkrankungen eingegangen.

1.2.1. Urtikaria

Die Urtikaria wird durch das Auftreten von Quaddeln charakterisiert, die zum Teil von Angioödemem begleitet werden. Dabei wird die Urtikaria u.a. nach ihrer Dauer klassifiziert. Man differenziert zwischen einer spontanen Urtikaria (einmalig plötzlich auftretend), einer akuten Urtikaria (plötzlich auftretend, meist täglich, Dauer < 6 Wochen) und einer chronischen Urtikaria (spontan auftretend, Dauer > 6 Wochen). Eine chronische Urtikaria wiederum kann in eine chronisch kontinuierliche Urtikaria (täglich auftretend), sowie eine chronisch rezidivierende Urtikaria (symptomfreie Zeit von mehreren Tagen bis Wochen) unterschieden werden (Zuberbier 2009).

Die Prävalenz der Urtikaria liegt in der Bevölkerung zwischen 0,5-2,5% (Böni et al. 2000), kann aber im internationalen Vergleich zwischen 0,05% (Färör-Inseln) bis 23,6% (Indien) schwanken (Kaplan und Greaves 2009). Die meisten Betroffenen weisen nur eine akute Urtikaria auf, jedoch ein Drittel der Patienten leidet unter Schüben einer chronisch-rezidivierenden Urtikaria (Böni et al. 2000). Bereits Mitte der 1990er Jahre zeigten erste Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Positivität und Urtikaria. Bohmeyer et al. (1996) konnten bei 10 biopsisch gesicherten *H. pylori*-positiven Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen eine

zweiwöchige Karenzdiät aus Wasser, schwarzem Tee, Weißbrot, Zwieback, Butter, Kartoffeln und Reis keine Befundbesserung erbrachte, nach einer darauffolgenden 14tägigen Kombinationstherapie aus zweimal täglich 20 mg Omeprazol und zweimal täglich 1 g Amoxicillin binnen weniger Tage eine vollständige Abheilung der Urtikaria in allen Fällen feststellen. Verschiedene Studien aus Italien (Di Campli et al. 1998), Ungarn (Kalas et al. 1996), der Slowakei (Kolibasova et al. 1994), Deutschland (Wedi et al. 1998) und Japan (Shiotani et al. 2001, Sakurane et al. 2002) bestätigten ebenfalls den positiven Effekt einer *H. pylori*-Eradikation auf die Urtikaria mit Ansprechraten der Urtikaria bis zu 91%. Allerdings finden sich auch eine Reihe von Untersuchungen, die keinen entsprechenden Zusammenhang nachweisen konnten (Dauden et al. 2000, Özkaya-Bayazit et al. 1998, Schnyder et al. 1999, Schrutka-Koelbl et al. 1998, Wustlich et al. 1999, Valsecchi und Pigatto 1998). Den Grund für diese Unterschiede sehen Wedi und Kapp (2002) in unterschiedlichen Eradikationsregimen. Während Studien mit positiven Resultaten Triple-Regime mit Protonenpumpeninhibitor+Amoxicillin+Clarithromycin verwendeten, benutzten Studien mit negativem Zusammenhang entweder nur Zweier-Regime (Schrutka-Koelbl et al. 1998, Schnyder et al. 1999) oder eine Triple-Therapie mit Metronidazol anstelle von Amoxicillin (Valsecchi und Pigatto 1998). Dabei ist zu bedenken, dass die Resistenzrate von *H. pylori* gegenüber Metronidazol allein in Deutschland mit 32% mehr als zehnmal höher ist als gegenüber Clarithromycin (3%) und dass gegen Amoxicillin oder Tetrazyklin bisher noch keine Resistenz besteht (Wedi und Kapp 2002).

Patienten, bei denen zunächst erfolgreich eine Urtikaria durch *H. pylori*-Eradikation behandelt werden konnte, entwickeln nach Wedi und Kapp (2002) bei einer erneuten Rekolonisation wiederum eine chronische Urtikaria. Dies trat bei drei Patienten ein, die ursprünglich im Rahmen einer klinische Studie (Wedi et al. 1998) erfolgreich behandelt werden konnten. Diese drei rekolonisierten Patienten präsentierten sich binnen zwei, 2,5 und drei Jahren wiederum mit einer chronischen Urtikaria. Es besteht also offensichtlich ein positiver Zusammenhang zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dem Auftreten einer chronischen Urtikaria.

1.2.2. Psoriasis

Die Psoriasis vulgaris ist eine entzündliche Hauterkrankung, die in den westlichen Industrienationen eine Inzidenz von 1,5-2% zeigt. In Deutschland sind von ihr etwa 1,6 Mio. Menschen betroffen, von denen wiederum 90% einen chronischen Verlauf zeigen (Nevitt und Hutchinson 1996).

Einige Autoren vermuteten, dass die Besiedelung der gastralen Schleimhaut durch *H. pylori* eine Psoriasis triggern kann (Raderer et al. 2001, Saez-Rodriguez et al. 2002, Valencak et al. 2002). In einer unkontrollierten Studie an 33 Patienten mit Psoriasis mit und ohne Vorgeschichte von chronischen gastrointestinalen Beschwerden zeigte sich eine *H. pylori*-Seroprävalenz von 27% (Halasz 1996). Drei Patienten wurden einer Eradikationstherapie unterzogen, die jedoch bezüglich der Psoriasis-symptomatik erfolglos blieb. Dauden et al. (2004) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem besonders virulenten *cagA*-positiven *H. pylori* und der Psoriasisprävalenz nachweisen. Shiotani et al. (2001) fanden im Rahmen einer *H. pylori*-Eradikationstherapie (Protonenpumpeninhibitor plus Clarithromycin 200 mg dreimal täglich plus Amoxicillin 500 mg dreimal täglich oder Metronidazol 250 mg dreimal täglich; Therapiedauer zunächst 4 Tage, bei negativer Eradikation erfolgte erneute Therapie über zwei Wochen) von 11 *H. pylori*-positiven Psoriasis-Patienten in keinem Fall eine komplette Remission. Nur in zwei Fällen (18,2%) kam es zu einer partiellen Remission, während der Hautbefund bei der Mehrzahl der Patienten (81,8%) unverändert blieb. Qayoom und Ahmad (2003) untersuchten 50 Psoriasispatienten ohne gastrointestinale Beschwerden sowie 50 Kontrollpersonen. Sie fanden mittels ELISA einen positiven *H. pylori*-Antikörpernachweis bei 40% (20/50) der Psoriasis- und 10% (5/50) der Kontrollpersonen. Die Ergebnisse bezüglich einer Eradikationstherapie sind nicht einheitlich und nach Hernando-Harder et al. (2009) bedarf es noch weiterer prospektiver Studien, um eine mögliche Verbindung zwischen *H. pylori*-Infektion und Psoriasis nachzuweisen.

1.2.3. Candidose

Unter einer Candidose ist eine Infektion mit einem Hefepilz der Gattung *Candida* zu verstehen, wobei eine Infektion mit *Candida albicans* am häufigsten auftritt. Bei Patienten mit chronischer Gastritis, Ulkuserkrankung und unspezifischen Darmentzündungen spielen *Candida* eine Rolle (Zwolinska-Wcislo et al. 2001, Zwolinska-Wcislo et al. 2009). Es ist bedeutsam, dass bei 30-50% der Patienten mit aktiver ulzerativer Erkrankung des Magens auch eine zusätzliche Besiedelung mit *Candida*-Spezies zu verzeichnen ist. So können *C. albicans*, *C. tropicalis* und *C. lusitaniae* bei einem pH von 2 bis 3 im Magen existieren (Karczewska et al. 2009). Dabei ist bemerkenswert, dass *H. pylori* besonders stark an *Candida tropicalis* (> 10%) adheriert, während die Adhäsion an andere *Candida*-Spezies (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*) weniger stark ausfällt (Ansorg und Schmidt 1998). Obwohl der Magen als primäres Besiedelungsgebiet für *H. pylori* gilt, erklärt seine enge Verbindung zu *Candida* möglicherweise seine Widerstandsfähigkeit gegenüber der medikamentösen Eradikation. So konnten Salmanian et al. (2008) demonstrieren, dass *H. pylori* als interzellulärer Symbiont von *Candida albicans* im Mundhöhlenbereich in Erscheinung treten kann. Auf diese Weise besteht ein orales Keimreservoir trotz zunächst scheinbar effektiver Eradikation, so dass kurze Zeit später eine erneute orale Reinfektion der Magenschleimhaut eintreten kann. In welcher konkreten Beziehung jedoch eine Candidose mit einer *H. pylori*-Infektion der Magenschleimhaut steht, ist bis heute nicht untersucht.

1.3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Untersuchung soll untersucht werden, ob bei Patienten mit dermatologischen Hauterkrankungen (chronische Urtikaria, Psoriasis, Candidose) ein Zusammenhang zwischen einem Nachweis von *H. pylori* vorhanden ist oder nicht.

2. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/Immunologisches Zentrum des Städtischen Klinikums Dessau, die in einem zehnjährigen Zeitraum (1997 bis 2006) in 40 Fällen wegen einer ausschließlich dermatologischen Erkrankung (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) bzw. in 392 Fällen wegen einer Kombination aus gastrointestinalen Beschwerden und einer dermatologischen Erkrankung sowie in 21 Fällen aus retrospektiv nicht mehr eruierbaren Gründen in Behandlung waren. Alle Patienten waren während der Therapie unter anderem einer Diagnostik wegen des Verdachts auf eine *H. pylori*-Infektion unterzogen worden.

2.1. Patienten, Auswahlkriterien

Im 10jährigen retrospektiven Beobachtungszeitraum wurden die Akten von 154 männlichen und 299 weiblichen Patienten in die Studie aufgenommen. Für die retrospektive Analyse ausgewählt wurden allerdings hierbei nur jene Akten, bei denen eine vollständige Dokumentation der Krankengeschichte vorhanden war und Aussagen über Geschlecht, Alter zum Untersuchungszeitpunkt, dermatologische Erkrankung (keine Erkrankung, Urtikaria, Psoriasis, Candidose), *H. pylori*-Diagnose (ELISA, Histologie, Atemtest) und subjektive gastrointestinale Beschwerden (Sodbrennen, Völlegefühl, usw.) eruiert werden konnten.

2.2. Definition einer *H. pylori*-Infektion sowie einer *H. pylori*-Gastritis

Aufgrund der von Osaki et al. (2008) berichteten Verfälschung des ¹³C-Atemtests durch non-Helicobacter-Stämme bei Patienten mit Gastritis und unter Berücksichtigung des Umstandes, dass ein positiver kultureller bzw. histologischer *H. pylori*-Nachweis eine 100%ige Spezifität für eine entsprechende Infektion der Magenschleimhaut darstellt, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Patient nur dann als Fall mit einer akuten *H.*

pylori-Infektion angesehen, wenn der kulturelle Befund positiv war. Demgegenüber wurden nur jene Patienten einer Kontrollgruppe zugeordnet, wenn diese sowohl einen negativen bioptisch-kulturellen Keimnachweis (weder *H. pylori* noch sonstige Keime) als auch einen negativen Atemtest und einen negativen IgG-Antikörpernachweis auf *H. pylori* im ELISA-Test aufwiesen.

Die Definition der Gastritis wurde folgendermaßen vorgenommen. Patienten, die eine bioptisch-kulturell nachgewiesene *H. pylori*-Infektion und ggf. zusätzlich eine Infektion mit sonstigen Keimen aufwiesen sowie endoskopisch Zeichen einer Gastritis aufwiesen, wurden als "Patienten mit *H. pylori*-Gastritis" bezeichnet. Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Gastritis, jedoch ohne *H. pylori*-Infektion, aber mit Infektion durch sonstige Keime, wurden als "Patienten mit einer "non-*H. pylori*-Gastritis" bezeichnet. Patienten, die eine Gastritis ohne kulturellen Nachweis jedweder bakterieller Infektion aufwiesen, wurden als Patienten mit "idiopathischer Gastritis" bezeichnet.

2.3. Statistische Methoden

Die Daten wurden mittels des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 9.0 für Windows) ausgewertet. Für die beschreibende Statistik wurden der Mittelwert (mean), der Standardfehler des Mittelwertes (SEM), der Median, das Minimum und das Maximum berechnet.

Desweiteren wurde unter Bezugnahme auf den "Gold-Standard" des bioptisch-kulturellen *H. pylori*-Nachweises die Sensitivität und Spezifität des ¹³C-/¹⁴C-Atemtests sowie des IgG-Nachweises mittels ELISA ermittelt. Dabei wurde wie folgt gerechnet:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der mittels Atemtest oder ELISA richtig } H. \text{ pylori-negativ erkannter Fälle}}{\text{Anzahl richtig-negativ erkannter Fälle} + \text{Anzahl falsch-positiver Fälle}}$$

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl mittels Atemtest oder ELISA richtig } H. \textit{pylori}\text{-positiv erkannter Fälle}}{\text{Anzahl richtig-positiv erkannter Fälle} + \text{Anzahl falsch-negativer Fälle}}$$

Zur Signifikanzprüfung wurden ausschließlich nicht-parametrische Prüfverfahren eingesetzt, da es sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Parameter um Häufigkeitsangaben (ordinalskalierte Daten) handelte. Die beiden rationalskalierten Parameter (Alter in Jahren, IgG-Antikörper-Titer pro μl) wurden ebenfalls mit nicht-parametrischen Prüfmethoden betrachtet, da beide Parameter nach Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test jeweils nicht gauß-verteilt waren (Alter: K-S = 1,448 und $p = 0,030$ bzw. IgG-Antikörper: K-S = 6,669 und $p = 0,001$).

Mittels SPSS wurde das Relative Risiko (RR) ausgerechnet. So sollte beispielsweise untersucht werden, ob sich bei *H. pylori*-positiven Patienten häufiger oder seltener im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine alleinige Urtikaria nachweisen lässt. SPSS erwartet für die Berechnung die Eingabe einer sog. abhängigen (Spaltenvariable) und einer sog. unabhängigen Variable (Zeilenvariable). Die abhängige Variable bestimmt das Risiko für Urtikaria (ja=1 oder nein=2), die unabhängige Variable stellt die Gruppenzugehörigkeit (*H. pylori*-positiver Patient=1 oder Kontrollpatient=2) dar. Das $RR_{\text{Urtikaria}}$ berechnet sich aus dem Quotienten des prozentualen Anteils von Urtikaria-Patienten in der *H. pylori*- und in der Kontrollgruppe (z.B.: $RR_{\text{Urtikaria}} = 26,8\% / 47,2\% = 0,56$). Das zusätzliche 95%-Konfidenzintervall (^{95%}KI) wurde ebenfalls angegeben.

Für die Analyse von ordinalskalierten Daten (Häufigkeitsangaben) wurde der nicht-parametrische χ^2 -Test benutzt. Für nominalskalierte Daten bzw. nicht-gauß-verteilte Daten wurden der Mann-Whitney- sowie der Kruskal-Wallis-Test benutzt.

Als Signifikanzniveau für die Prüfmethoden wurde $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Sensitivität und Spezifität der für die *H. pylori*-Diagnostik verwendeten Methoden (^{13}C -/ ^{14}C -Atemtest, ELISA) im Vergleich zum Gold-Standard des bioptisch-kulturellen *H. pylori*-Nachweises

Vor der eigentlichen Auswertung der erhobenen Daten muss zunächst eine Betrachtung der für die Diagnostik verwendeten Verfahren erfolgen.

Bioptisch-kultureller Keimnachweis

Im Rahmen der durch die Gastroduodenoskopie gewonnenen Biopsien von 453 Patienten und deren kulturell-histologische Aufbereitung ergaben sich folgende Ergebnisse.

- a) bei 295 Patienten (65,1%) wurden keinerlei Keime nachgewiesen
- b) bei 101 Patienten (22,3%) wurde ausschließlich *H. pylori* nachgewiesen
- c) bei 10 Patienten (2,2%) wurden *H. pylori* und zusätzlich sonstige Keime nachgewiesen
- d) bei 47 Patienten (10,4%) wurden ausschließlich sonstige Keime (aber kein *H. pylori*) nachgewiesen

Demzufolge wies knapp ein Viertel der 453 Patienten (n=111; 24,5%) einen positiven bioptisch-kulturellen Nachweis für eine *H. pylori*-Besiedelung des Magens auf.

^{13}C -/ ^{14}C -Atemtest

Der Harnstoff-Atemtest ergab bei 188 Patienten (41,5%) einen positiven Befund, während bei 58,5% kein positives Resultat ermittelt werden konnte.

ELISA-Test

Ein positiver IgG-Antikörpernachweis gelang bei 215 der 453 Patienten (47,5%), während bei den verbleibenden 238 Patienten (52,5%) der ELISA-Test negativ ausfiel.

Mittels bioptisch-kulturellem Nachweis wurden 111 Patienten als *H. pylori*-positiv und 342 Patienten als *H. pylori*-negativ erkannt.

Von den 111 *H. pylori*-positiven Patienten wurden im Atemtest 78,5% (n=87) ebenfalls positiv erkannt, während 21,6% (n=24) als falsch-negativ ausgegeben wurden. Von den 342 kultur-bioptisch *H. pylori*-negativen Patienten wurden im Atemtest korrekt 241 (70,5%) als ebenfalls *H. pylori*-negativ erkannt, während 101 Patienten (29,5%) falsch-positiv erkannt wurden. Die Spezifität des $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -Atemtests betrug demnach 70,4% (241/241+101), während die Sensitivität bei 78,3% (87/87+24) lag.

Von den 111 *H. pylori*-positiven Patienten wurden im ELISA 89,2% (n=99) als IgG-Antikörper-positiv erkannt, während 10,8% (n=12) keinen IgG-Antikörpernachweis hatten und damit durch den ELISA falsch-negativ bewertet wurden. Von den 342 kultur-bioptisch *H. pylori*-negativen Patienten hatten im ELISA-Test 66,1% (n=226) ebenfalls keine IgG-Antikörper und waren damit korrekt als *H. pylori*-negativ bewertet worden, während 116 Patienten (33,95%) einen IgG-Antikörpertiter zeigten und damit hinsichtlich einer akuten *H. pylori*-Infektion als falsch-positiv erkannt worden waren. Die Spezifität des ELISA für eine akute *H. pylori*-Infektion betrug also 66,1% (226/226+116), während die Sensitivität bei 89,1% (99/99+12) lag.

Aufgrund der niedrigen Spezifitäts- und Sensitivitätswerte für eine akute *H. pylori*-Infektion wurde in der nachfolgenden Auswertung ausschließlich der bioptisch-kulturelle Nachweis als Grundlage für den Nachweis einer akuten *H. pylori*-Infektion gewählt.

3.2. Bildung der Untersuchungsgruppen

Aufgrund des bioptisch-kulturellen Befundes konnten vier unterschiedlich stark besetzte Untersuchungsgruppen gebildet werden. Bei der Mehrzahl der Patienten (65,1%) war bioptisch-kulturell keine Besiedelung der Magenschleimhaut mit *H. pylori* oder einem anderen Keim nachweisbar. Bei 101 Patienten (22,3%) hingegen war eine ausschließliche Besiedelung mit *H. pylori* und bei 10 weiteren Patienten (2,2%) eine Besiedelung mit *H. pylori* und sonstigen Keimen ermittelbar. Bei jedem zehnten Patienten (10,4%) war nur ein Nachweis einer Besiedelung der Magenschleimhaut durch sonstige Keime nachweisbar (siehe Abbildung 2).

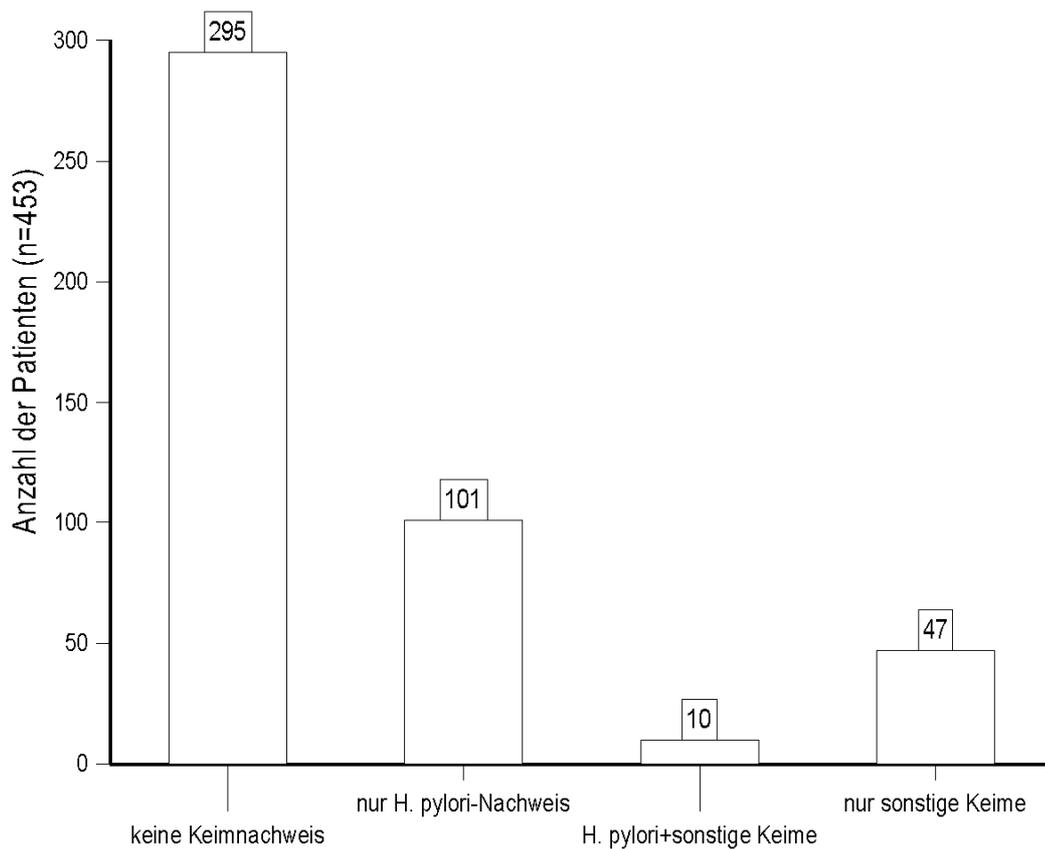


Abbildung 2: Verteilung der Patienten in den vier gebildeten Untersuchungsgruppen

3.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der 453 Patienten im Gesamtkollektiv betrug $45,9 \pm 0,9$ Jahre (Median 47,7 Jahre) und schwankte zwischen 0,9 bis 88,5 Jahren. Dabei waren die 154 männlichen Patienten mit im Mittel $46,4 \pm 1,6$ Jahren (Median 49,6 Jahre; 0,9 - 84,8 Jahre) nicht signifikant unterschiedlich alt (Mann-Whitney: $p = 0,4714$) im Vergleich zu den 299 weiblichen Patienten ($45,6 \pm 1,1$ Jahre; Median 46,8 Jahre; 2,5 - 88,5 Jahre). Die prozentual größte Altersgruppe stellten die 51-60jährigen (19,6%) und die 61-70jährigen (17,7%) Patienten dar. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,7%) war jünger als 50 Jahre - siehe Abbildung 3.

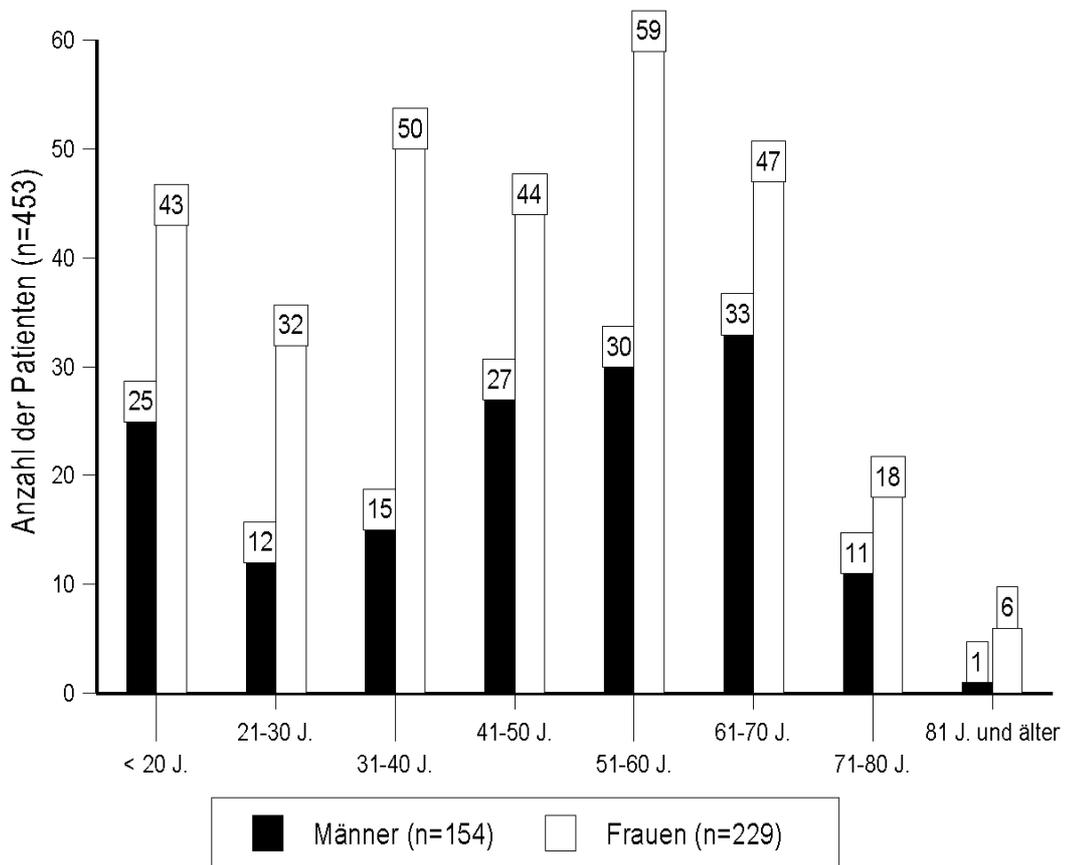


Abbildung 3: Altersverteilung (in 10-Jahres-Klassen) im Gesamtkollektiv; geordnet nach der Geschlechtszugehörigkeit der Patienten

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine Ungleichverteilung des Alters und des Geschlechts in den vier Untersuchungsgruppen.

Bezüglich des Alters wiesen die Patienten mit ausschließlicher *H. pylori*-Besiedelung der Magenschleimhaut (Gruppe II) das höchste Alter auf (52,4 Jahre). Sie waren signifikant älter als die Kontrollpatienten (Gruppe I: 43,9 Jahre) und jene Patienten mit kombinierter Infektion durch *H. pylori* und sonstige Keime (Gruppe III: 43,8 Jahre). Auch die *H. pylori*-negativen Patienten mit sonstiger Keimbesiedelung der Magenschleimhaut (Gruppe IV) waren mit durchschnittlich 45,2 Jahren signifikant jünger als die Patienten der Gruppe II.

Die Geschlechtsverteilung war zwischen den vier Untersuchungsgruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich. Im männlichen Kollektiv fanden sich deutlich häufiger Patienten mit Keimbesiedelung (nur *H. pylori*, *H. pylori* plus sonstige Keime, nur sonstige Keime) als bei weiblichen Patienten (39% vs. 32,8%). Dabei waren die männlichen Patienten deutlich häufiger einer reinen *H. pylori*-Infektion (25,4% vs. 20,7%) als auch einer Mischinfektion aus *H. pylori* und sonstigen Keimen (4,5% vs. 1%) ausgesetzt als weibliche Patienten. Nur bei der Infektionsrate mit ausschließlich non-*H. pylori*-Keimen wiesen die weiblichen Patienten eine leicht erhöhte Infektionsrate auf im Vergleich zu den männlichen Patienten (11,1% vs. 9,1%) - siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Alters- (in Jahren) und Geschlechtsverteilung in den vier Untersuchungsgruppen (I: Kontrollgruppe; II: nur *H. pylori*-positive Patienten; III: *H. pylori*-positive und mit sonstigen Keimen besiedelte Patienten; IV: *H. pylori*-negative Patienten mit Besiedelung durch sonstige Keime)

Altersverteilung					
U.-Gruppe:	mean ± SEM	Median	Minimum	Maximum	p-Wert
Gruppe I (n=295)	43,9 ± 1,2	44,4	0,9	84,0	0,0032 ¹⁾
Gruppe II (n=101)	52,4 ± 1,7	55,6	11,6	88,5	
Gruppe III (n=10)	43,8 ± 7,7	43,0	2,9	80,4	
Gruppe IV (n=47)	45,2 ± 2,9	48,2	2,5	86,8	
Geschlechtsverteilung					
U.-Gruppe	männliche Patienten	weibliche Patienten		p-Wert	
Gruppe I (n=295; 65,1%)	94 (61,0%)	201 (67,2%)		0,05 ²⁾	
Gruppe II (n=101; 22,3%)	39 (25,4%)	62 (20,7%)			
Gruppe III (n=10; 2,2%)	7 (4,5%)	3 (1,0%)			
Gruppe IV (n=47; 10,4%)	14 (9,1%)	33 (11,1%)			

¹⁾ Vergleich der Untersuchungsgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test

²⁾ Vergleich der Untersuchungsgruppen mittels χ^2 -Test

3.4. Infektionsraten der Magenschleimhaut in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

3.4.1. Infektionsraten mit *H. pylori*

Im Gesamtkollektiv fanden sich 111 Patienten mit einer bioptisch-kulturell bestätigten *H. pylori*-Besiedelung der Magenschleimhaut (darunter 10 Personen mit kombinierter Besiedelung aus *H. pylori* und sonstigen Keimen). Die Häufigkeit *H. pylori*-positiver Patienten stieg mit dem Alter signifikant an (χ^2 -Test: $p = 0,015$). Bei den unter 20jährigen Patienten lag sie bei 6,3% und stieg bei den 21-30jährigen (7,2%) nur leicht an. Eine deutliche Zunahme erfolgte zwischen dem 31-40. Lebensjahr (15,3%) bis zur Altersgruppe der 51-60jährigen (38,5%). Danach sank die Infektionsrate bis zu den 71-80jährigen (33,3%) wieder etwas ab, um bei den 81jährigen und älteren Patienten mit 50% ein Maximum zu erreichen - siehe Abbildung 4.

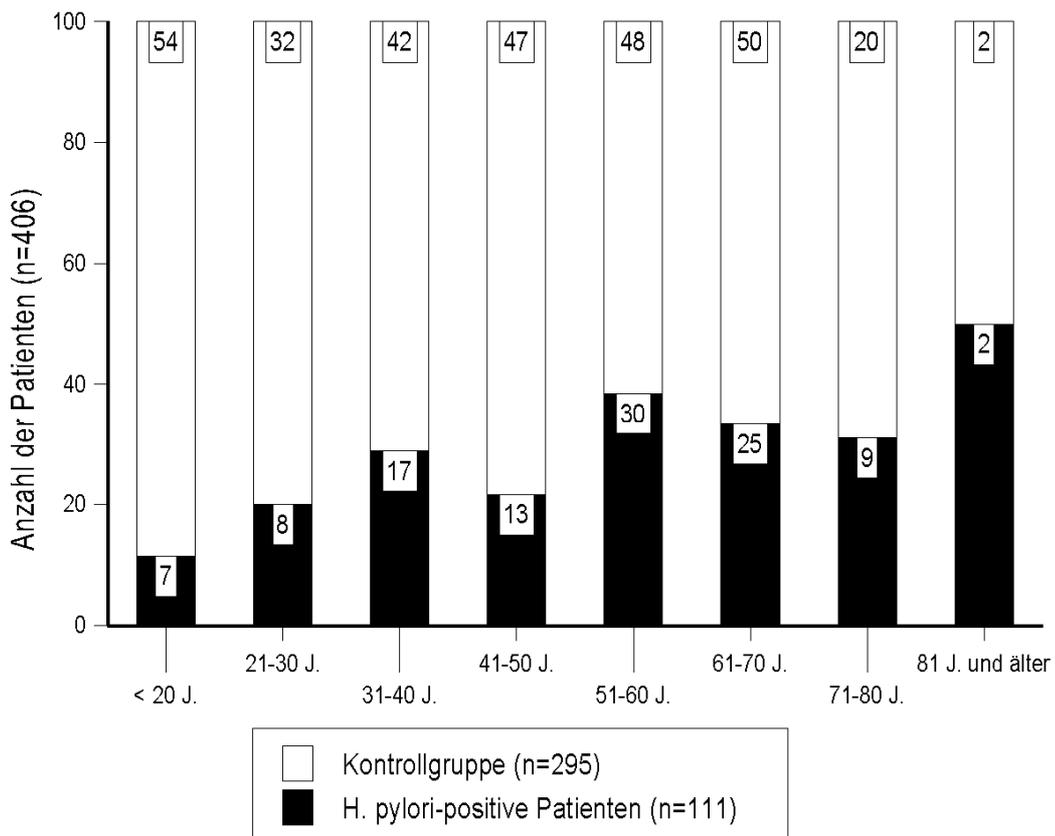


Abbildung 4: Veränderung der Rate *H. pylori*-positiver Patienten (bioptisch-kulturell bestätigt) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten

3.4.2. Infektionsraten mit non-*H. pylori*-Keimen

Im Gesamtkollektiv fanden sich 47 Patienten mit einer bioptisch-kulturell bestätigten - Besiedelung der Magenschleimhaut durch non-*H. pylori*-Keime (sonstige Keime). Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine Signifikanzprüfung der Infektionsrate möglich. Der prozentuale Anteil entsprechend infizierter Patienten war in den unteren drei Altersgruppen (< 20 J.: 11,5%; 21-30 J.: 11,1%; 31-40 J.: 12,5%) ähnlich hoch und stieg bei den 41-50jährigen (19%) sowie den 51-60jährigen (18,6%) leicht an. Die Infektionsrate sank bei den 61-70jährigen (9,1%) und 71-80jährigen (0%) wieder, um beiden wenigen über 81jährigen Patienten auf 60% anzusteigen - siehe Abbildung 5.

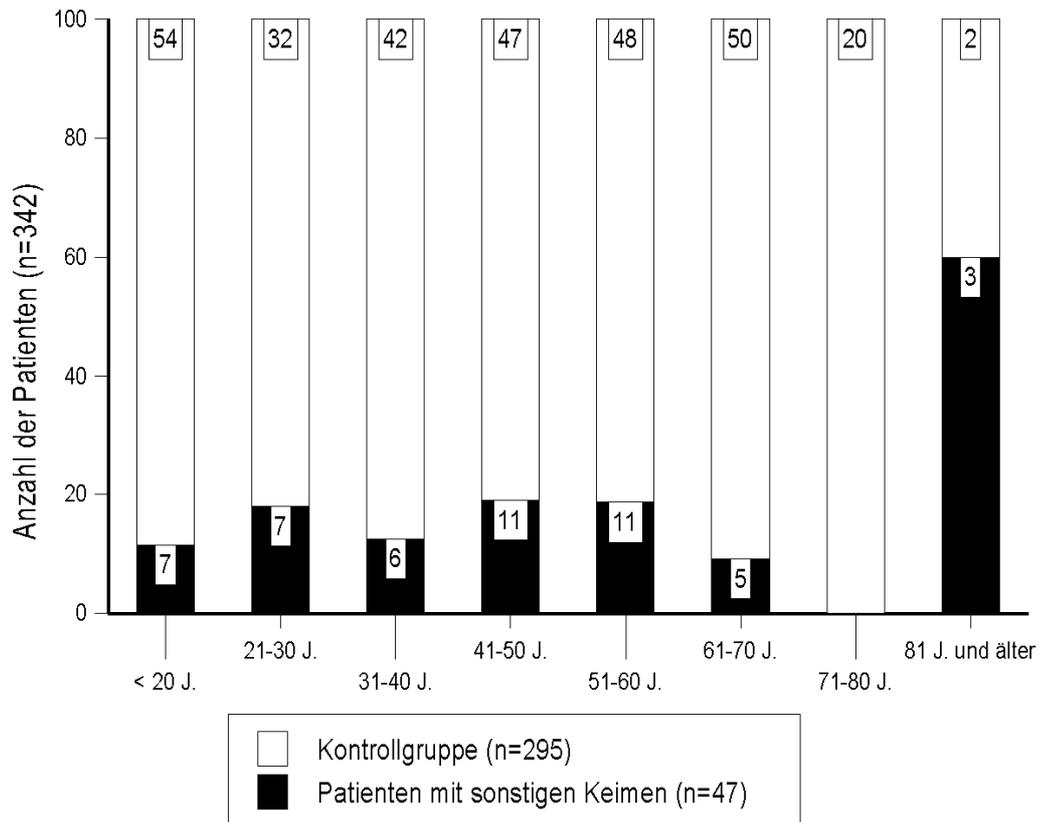


Abbildung 5: Veränderung der Besiedelungsrate der Patienten mit sonstigen Keimen (non-*H. pylori*) im Rahmen der bioptisch-kulturellen Diagnostik in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten

3.5. Abhängigkeit klinischer Beschwerden von der Art der Keimbesiedelung

Im Gesamtkollektiv der 453 untersuchten Patienten fanden sich in 13,7% der Fälle weder Gastritis, Ulcera noch subjektive Beschwerden. Eine ausschließliche Gastritis wurde bei 8,2% der Patienten festgestellt, während mehr als ein Drittel der Patienten (38%) ausschließlich über gastrointestinale Beschwerden klagte. Eine Kombination aus Gastritis und Ulcera fand sich nur bei 4,2% der Fälle, während und eine solche aus Gastritis mit gastrointestinalen Beschwerden ein Viertel der Patienten (22,7%) betraf. Eine Kombination aus allen drei Befunden (Gastritis+Ulcera+subjektive Beschwerden) wurde bei etwas mehr als jedem 10. Patienten diagnostiziert (13,2%) - siehe Abb. 6.

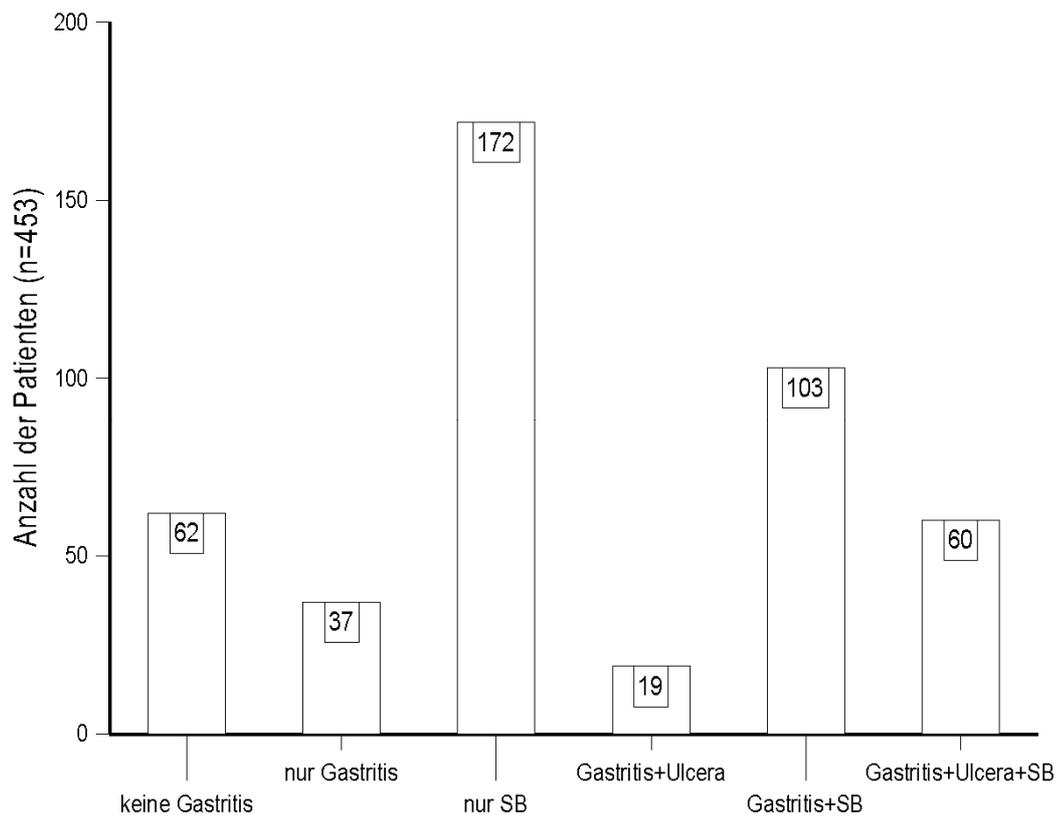


Abbildung 6: Häufigkeit klinischer Symptome und Befunde im Gesamtkollektiv; SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden

Zur Analyse der klinischen Symptome bzw. Beschwerden (Gastritis, subjektive gastrointestinale Beschwerden, Ulcera) wurden die 453 Patienten in drei Vergleichsgruppen aufgeteilt. Dabei wurden die Kontrollpersonen ohne jedwede Besiedelung der Magenschleimhaut mit den *H. pylori*-positiven Patienten (einschließlich jenen mit Mischbesiedelung mit sonstigen Keimen) sowie mit den *H. pylori*-negativen Patienten mit ausschließlicher Besiedelung durch sonstige Keime verglichen. Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen den drei gebildeten Gruppen.

Der Anteil von symptomfreien Patienten war in der *H. pylori*-positiven Gruppe am niedrigsten (1,8%) und in der Kontrollgruppe (19%) am höchsten. Immerhin 8,5% der Patienten mit Infektion durch sonstige Keime waren ebenfalls symptomlos.

Bezieht man sich nun zunächst auf die Patienten mit einem einzigen der drei untersuchten Symptome (Gastritis bzw. subjektive Beschwerden), so zeigt sich, dass 55,2% der Kontrollpersonen nur eine Symptomatik zeigen (primär subjektive gastrointestinale Beschwerden mit 46,4%). Auch die Patienten mit Infektion durch sonstige Keime zeigen in 59,5% der Fälle nur ein Symptom und darunter analog wie die Kontrollpersonen überwiegend gastrointestinale Beschwerden (57,4%). Demgegenüber zeigten die *H. pylori*-positiven Patienten nur relativ selten (16,2%) einen einzigen Befund, wobei eine alleinige Gastritis (9%) oder alleinige subjektive gastrointestinale Beschwerden (7,2%) von einer Minderheit angegeben wurden.

Betrachtet man die Kombinationsbefunde aus zwei Beschwerden, so ergibt sich bei den Fällen mit Gastritis und Ulcera ohne gastrointestinale Beschwerden eine ähnliche Rate in allen drei Gruppen mit einer leicht geringeren Rate in der Kontrollgruppe (Kontrolle: 3,1%; *H. pylori*-positive Pat.: 6,3%; Pat. mit sonstiger Keimbesiedelung: 6,4%).

Bei der Kombination der Befunde Gastritis mit gastrointestinalen Beschwerden ergab sich eine besonders hohe Rate für die *H. pylori*-positiven Patienten (43,2%), während diese Kombination in der Kontrollgruppe (15,6%) und der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Keime (19,1%) deutlich seltener anzutreffen war.

Die Kombination aus allen drei Symptomen bzw. Befunden (Gastritis, Ulcera und gastrointestinale Beschwerden) fand sich wiederum bei den *H. pylori*-positiven Patienten mit Abstand am häufigsten (32,4%), während sie in der Kontrollgruppe (7,1%) und der Patientengruppe mit Besiedelung durch sonstige Keime (6,4%) deutlich seltener und ähnlich häufig anzutreffen war - siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Häufigkeit klinischer Symptome bzw. Kombinationsbefunde in Abhängigkeit von der Untersuchungsgruppe (I: Kontrollgruppe; II: *H. pylori*-positive Pat. ggf. mit Infektion durch sonstige Keime; III: *H. pylori*-negative Patienten mit Infektion durch sonstige Keime)

Symptome	Kontrollgruppe o. Infektionen (n=295)		<i>H. pylori</i> -pos. Patienten (n=111)		nur Infektion mit sonst. Keimen (n=47)		p-Wert ¹⁾
	n	%	n	%	n	%	
keine Symptome	56	19,0	2	1,8	4	8,5	0,001
nur Gastritis	26	8,8	10	9,0	1	2,1	
nur SB	137	46,4	8	7,2	27	57,4	
Gastritis+Ulcerata	9	3,1	7	6,3	3	6,4	
Gastritis+SB	46	15,6	48	43,2	9	19,1	
Gastritis+Ulcerata+SB	21	7,1	36	32,4	3	6,4	

SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden (Sodbrennen, Völlegefühl, Durchfall)

3.6. Abhängigkeit dermatologischer Befunde von der Art der Keimbesiedelung

Im Gesamtkollektiv der 453 untersuchten Patienten fanden sich in 23% der Fälle weder Urtikaria, Psoriasis noch Candidose. Patienten mit ausschließlicher Urtikaria stellten ein Viertel der Fälle (24,9%), während Patienten mit alleiniger Candidose ein Fünftel (20,3%). Patienten mit ausschließlicher Psoriasis (6,2%) waren selten anzutreffen. Patienten mit einem kombinierten dermatologischen Befund aus Urtikaria plus Candidose stellten fast ein Fünftel aller Fälle (19%), während eine Kombination aus Urtikaria plus Psoriasis (6,6%) nur selten vorkam - siehe Abb. 7.

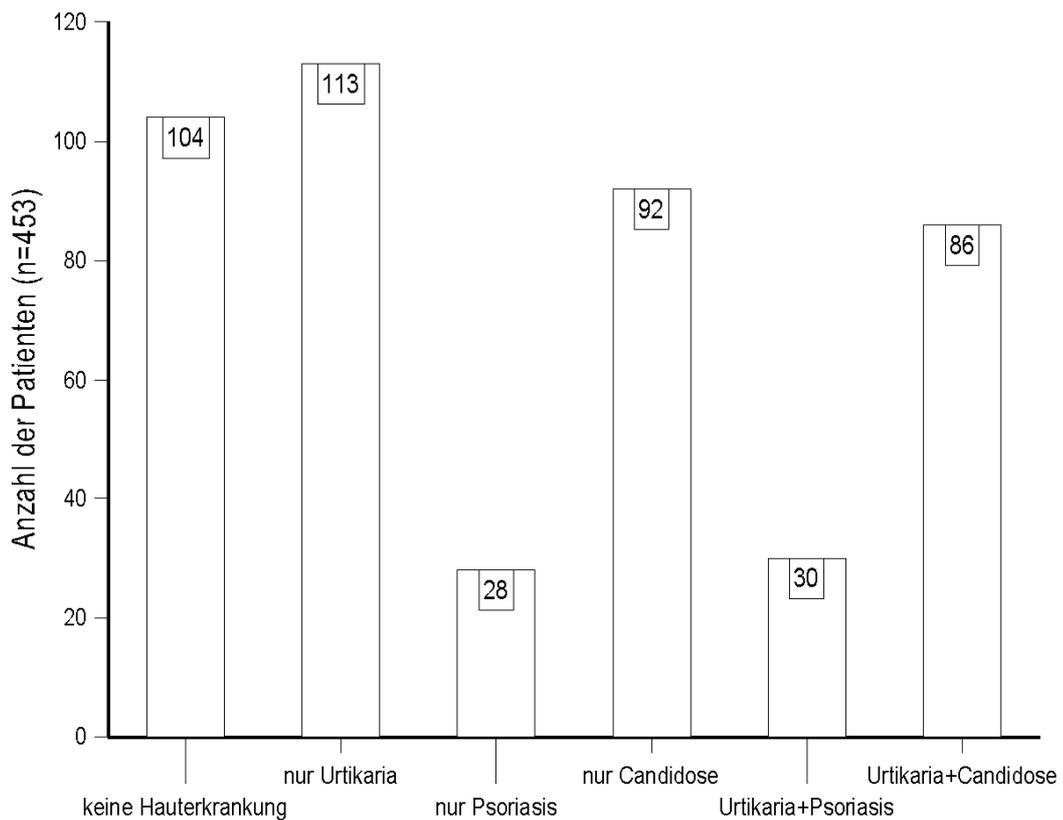


Abbildung 6: Häufigkeit von dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) im Gesamtkollektiv der 453 Patienten

Zur Analyse der Auftretenshäufigkeit von dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) wurden die 453 Patienten in drei Vergleichsgruppen aufgeteilt. Dabei wurden die Kontrollpersonen ohne jedwede Besiedelung der Magenschleimhaut mit den *H. pylori*-positiven Patienten (einschließlich jenen mit Mischbesiedelung mit sonstigen Keimen) sowie mit den *H. pylori*-negativen Patienten mit ausschließlicher Besiedelung durch sonstige Keime verglichen. Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen den drei gebildeten Gruppen.

Der Anteil von Patienten ohne dermatologische Erkrankung in der Patienten mit Infektion durch sonstige Keime am höchsten (36,2%), gefolgt von der Kontrollgruppe (27,8%), während dieser Anteil in der *H. pylori*-positiven Gruppe am niedrigsten (4,5%) war.

Bezieht man sich nun zunächst auf die Patienten mit einer einzigen der drei betrachteten dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis oder Candidose), so lag der Anteil von Patienten mit Urtikaria in der Kontrollgruppe am höchsten (31,2%), gefolgt von der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Keime (21,3%), während *H. pylori*-positive Patienten die niedrigste Rate (9,9%) zeigten. Patienten mit ausschließlicher Psoriasis waren in der *H. pylori*-positiven Gruppe am seltensten (3,6%), in der Kontrollgruppe im Vergleich fast doppelt so häufig anzutreffen (6,1%), aber mit weitem Abstand in der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Keime am häufigsten vorhanden (21,3%). Patienten mit alleiniger Candidose waren bei *H. pylori*-positiven Patienten (25,2%) am häufigsten festzustellen, während sie in der Kontrollgruppe (18,3%) und in der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Erreger (21,3%) etwas seltener anzutreffen waren.

Eine Kombination aus den dermatologischen Erkrankungen Urtikaria+Psoriasis fand sich prozentual am häufigsten in der *H. pylori*-positiven Patientengruppe (9,9%) und nur etwa halb so häufig in der Kontrollgruppe (5,8%) wie auch in der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Keime (4,3%). Ein erheblicher Unterschied fand sich in der Auftretenshäufigkeit von Patienten mit einer Kombination aus Urtikaria+Candidose zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Diese Erkrankungskombination war mit erheblichem Abstand in der *H. pylori*-positiven Patientengruppe am häufigsten anzutreffen (46,8%), während im Vergleich dazu in der Kontrollgruppe diese Rate nur

etwa ein Viertel dieses Anteils erreichte (10,8%) und in der Patientengruppe mit Infektion durch sonstige Keime selten anzutreffen war (4,3%) - siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Häufigkeit einzelner und kombinierter dermatologischer Erkrankungen in Abhängigkeit von der Untersuchungsgruppe (I: Kontrollgruppe; II: *H. pylori*-positive Pat. ggf. mit Infektion durch sonstige Keime; III: *H. pylori*-negative Patienten mit Infektion durch sonstige Keime)

dermatologische Erkrankungen	Kontrollgruppe o. Infektionen (n=295)		H. pylori-pos. Patienten (n=111)		nur Infektion mit sonst. Keimen (n=47)		p-Wert ¹⁾
	n	%	n	%	n	%	
keine Erkrankung	82	27,8	5	4,5	17	36,2	0,001
nur Urtikaria	92	31,2	11	9,9	10	21,3	
nur Psoriasis	18	6,1	4	3,6	6	12,8	
nur Candidose	54	18,3	28	25,2	10	21,3	
Urtikaria+Psoriasis	17	5,8	11	9,9	2	4,3	
Urtikaria+Candidose	32	10,8	52	46,8	2	4,3	

SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden (Sodbrennen, Völlegefühl, Durchfall)

3.7. Häufigkeit von dermatologischen Hauterkrankungen in den einzelnen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik

3.7.1. Kontrollgruppe

In der *H. pylori*-negativen und auch nicht sonstigen Keimen nicht infizierten Kontrollgruppe zeigte die Gegenüberstellung der klinischen Beschwerden/Befunde mit den dermatologischen Erkrankungen interessante Ergebnisse.

Kontrollpatienten ohne dermatologische Erkrankung wiesen in einem Viertel der Fälle keinerlei Beschwerden auf (25,6%). Wenn Beschwerden vorlagen, dann waren dies in der Mehrzahl subjektive gastrointestinale Beschwerden (72%) und nur selten eine Kombination aus diesen Beschwerden plus Gastritis (2,4%).

Bei Patienten mit ausschließlicher Urtikaria hingegen sank die Rate an Patienten mit nur gastrointestinalen Beschwerden auf 63%, während die Anteile von Urtikaria (2,2%) und von der Kombination aus Gastritis plus gastrointestinale Beschwerden (6,5%) anstieg.

Patienten mit ausschließlicher Psoriasis wiesen wiederum deutlich häufiger eine Gastritis (22,2%) oder eine Kombination aus Gastritis plus gastrointestinalen Beschwerden (11,1%) auf, während sich der Anteil von Psoriasis-Patienten mit nur gastrointestinalen Beschwerden auf 44,4% reduziert hatte.

Bei Patienten mit alleiniger Candidose waren nur noch selten keinerlei Beschwerden mehr vorhanden (1,9%) bzw. nahezu alle Erkrankten litten unter Beschwerden oder Befunden. So war der Anteil von Gastritis auf 27,8% gestiegen, erstmals trat auch eine Kombination aus Gastritis und Ulcera auf (14,8%), der Anteil von Gastritis und gastrointestinalen Beschwerden war auf 27,8% erhöht und erstmals fanden sich auch Patienten mit einer Dreifach-Kombination aus Gastritis plus Ulcera plus gastrointestinalen Beschwerden (24,1%).

Bei den beiden Patientengruppen mit kombinierter dermatologischer Erkrankung war das Symptom-/Befundbild unterschiedlich. Urtikaria-Psoriasis-Patienten wiesen in 17,6% keine Beschwerden auf, während diese Rate bei Urtikaria-Candidose-Patienten nur 3,1% betrug. Urtikaria-Psoriasis-Patienten wiesen am häufigsten nur gastrointestinale Beschwerden auf (41,2%), gefolgt von Gastritis plus gastrointestinale

Beschwerden (35,3%), während die Befundkonstellation aus Gastritis plus Ulcera plus gastrointestinalen Beschwerden (5,9%) selten war. Demgegenüber zeigten die Urtikaria-Candidose-Patienten deutlich häufiger eine Gastritis mit gastrointestinalen Beschwerden (46,9%) und erheblich häufiger eine Befundkonstellation aus Gastritis plus Ulcera plus gastrointestinalen Beschwerden (21,9%)

Die Ergebnisse der Tabelle 6 zeigen, dass eine Candidose (entweder als Einfach-Erkrankung oder in Kombination mit Urtikaria) das Beschwerdebild der Patienten deutlich verschlechterte.

Tabelle 6: Häufigkeit von klinischen Beschwerden/Befunden (Gastritis, Ulcera, gastrointestinale Beschwerden) in Abhängigkeit von der dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) in der Kontrollgruppe (n=295)

dermatol. Erkrankung	klinische Beschwerden/Befunde											
	keine		nur Gastritis		nur SB		Gastritis + Ulcera		Gastritis + SB		Gastritis + Ulcera + SB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Erkrankung	21	25,6	-	-	59	72,0	-	-	2	2,4	-	-
nur Urtikaria	26	28,3	2	2,2	58	63,0	-	-	6	6,5	-	-
nur Psoriasis	4	22,2	4	22,2	8	44,4	-	-	2	11,1	-	-
nur Candidose	1	1,9	15	27,8	2	3,7	8	14,8	15	27,8	13	24,1
Urtikaria+ Psoriasis	3	17,6	-	-	7	41,2	-	-	6	35,3	1	5,9
Urtikaria+ Candidose	1	3,1	5	15,6	3	9,4	1	3,1	15	46,9	7	21,9

SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden

3.7.2. *H. pylori*-positive Patienten

In diese Gruppe wurden alle 101 Patienten mit *H. pylori*-positiver Besiedelung als auch jene 10 Patienten mit Mischinfektion (*H. pylori* plus sonstige Keime) eingeschlossen. Trotz der zunächst mit 111 Personen umfangreich erscheinenden Gruppe ist eine Aussage zur Häufigkeit von klinischen Beschwerden/Befunden im Hinblick auf die festgestellte dermatologische Erkrankung schwierig, da sich in den zu bildenden Untergruppen teilweise sehr wenige Patienten befinden.

Liegt keine dermatologische Erkrankung vor, zeigen sich bei *H. pylori*-positiven Patienten in 60% der Fälle nur gastrointestinale Beschwerden, während 40% zusätzlich auch eine Gastritis aufweisen.

Liegt eine ausschließliche Urtikaria bei *H. pylori*-positiven Patienten vor, sinkt der Anteil von Patienten mit nur gastrointestinalen Beschwerden auf 27,3% ab, während die ersten Fälle mit Gastritis (18,2%) auftreten und die Rate von Fällen mit Gastritis plus subjektiven Beschwerden auf 45,5% zunimmt. Liegt eine ausschließliche Psoriasis vor, hat die Mehrzahl der *H. pylori*-positiven Patienten eine Gastritis plus subjektive Beschwerden (75%) oder zumindest gastrointestinale Beschwerden (25%). Bei einer ausschließlichen Candidose zeigen die *H. pylori*-positiven Patienten eine Kombination aus Gastritis plus gastrointestinalen Beschwerden (50%) oder eine Kombination aus Gastritis plus Ulcera plus gastrointestinale Beschwerden (39,3%).

Bei einer Konstellation aus zwei dermatologischen Erkrankungen zeigen *H. pylori*-positive Urtikaria-Psoriasis-Patienten seltener kombinierte Beschwerdebilder/Befundkonstellationen im Vergleich zu Urtikaria-Candidose-Patienten. So liegt die Häufigkeit von Gastritis plus subjektiven Beschwerden (27,3% vs. 40,4%) und von Gastritis plus Ulcera plus gastrointestinaler Beschwerden (18,2% vs. 44,2%) bei Urtikaria-Psoriasis-Patienten deutlich niedriger als bei Urtikaria-Candidose-Patienten - siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Häufigkeit von klinischen Beschwerden/Befunden (Gastritis, Ulcera, gastro-intestinale Beschwerden) in Abhängigkeit von der dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) in der Patientengruppe mit *H. pylori*-positiver Besiedelung der Magenschleimhaut (n=111)

dermatol. Erkrankung	klinische Beschwerden/Befunde											
	keine		nur Gastritis		nur SB		Gastritis + Ulcera		Gastritis + SB		Gastritis + Ulcera + SB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Erkrankung	-	-	-	-	3	60,0	-	-	2	40,0	-	-
nur Urtikaria	1	9,1	2	18,2	3	27,3	-	-	5	45,5	-	-
nur Psoriasis	-	-	-	-	1	25,0	-	-	3	75,0	-	-
nur Candidose	-	-	1	3,6	-	-	2	7,1	14	50,0	11	39,3
Urtikaria+ Psoriasis	1	9,1	3	27,3	1	9,1	1	9,1	3	27,3	2	18,2
Urtikaria+ Candidose	-	-	4	7,7	-	-	4	7,7	21	40,4	23	44,2

SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden

3.7.3. Patienten mit non-*H. pylori*-Besiedelung

In der Gruppe der Patienten mit Besiedelung der Magenschleimhaut durch sonstige Keime (non-*H. pylori*-Infektion) befanden sich 47 Personen.

Bei Patienten ohne dermatologische Erkrankung führte eine Besiedelung der Magenschleimhaut durch sonstige Keime in der Mehrzahl der Fälle (94,1%) lediglich zu singulären gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Völlegefühl, Sodbrennen, Flatulenz, Durchfall), jedoch nur selten zu einer Kombination aus Gastritis und gastrointestinalen Beschwerden (5,9%). Obwohl bei den verbleibenden Subgruppen mit einfach bzw. kombiniert auftretenden dermatologischen Erkrankungen die Fallzahlen in den gebildeten Subgruppen für eine valide Aussage zu gering erscheinen, lässt sich ein Trend erkennen. Patienten mit ausschließlicher Candidose oder Patienten mit Urtikaria und Candidose scheinen häufiger unter ernsthafteren Befunden (Gastritis, Ulcera) sowie Kombinationsbefunden zu leiden als dass dies bei Patienten mit alleiniger Psoriasis oder Urtikaria plus Psoriasis der Fall ist - siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Häufigkeit von klinischen Beschwerden/Befunden (Gastritis, Ulcera, gastrointestinale Beschwerden) in Abhängigkeit von der dermatologischen Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) in der Patientengruppe mit non-*H. pylori*-Besiedelung (sonstige Keime) der Magenschleimhaut (n=47)

dermatol. Erkrankung	klinische Beschwerden/Befunde											
	keine		nur Gastritis		nur SB		Gastritis + Ulcera		Gastritis + SB		Gastritis + Ulcera + SB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Erkrankung	-	-	-	-	16	94,1	-	-	1	5,9	-	-
nur Urtikaria	2	20,0	-	-	7	70,0	-	-	1	10,0	-	-
nur Psoriasis	1	16,7	-	-	3	50,0	-	-	2	33,3	-	-
nur Candidose	1	10,0	1	10,0	-	-	2	20,0	3	30,0	3	30,0
Urtikaria+Psoriasis	-	-	-	-	1	50,0	-	-	1	11,1	-	-
Urtikaria+Candidose	-	-	-	-	-	-	1	50,0	1	50,0	-	-

SB = subjektive gastrointestinale Beschwerden

3.8. Relative Risiken für dermatologische Erkrankungen bei *H. pylori*-positiven Patienten

Für die Berechnungen des relativen Risikos für dermatologische Erkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) wurden drei homogene Vergleichsgruppen gebildet. Zum einen handelte es sich um die Kontrollgruppe aus Patienten ohne *H. pylori*- bzw. non-*H. pylori*-Besiedelung der Magenschleimhaut. Zum zweiten handelte es sich um Patienten mit ausschließlicher *H. pylori*-Besiedelung (ohne zusätzliche Mischbesiedelung mit sonstigen Keimen), um mögliche Einflüsse durch die Mischbesiedelung mit sonstigen Keimen zu vermeiden. Zum dritten wurde die Patienten aus der Gruppe mit non-*H. pylori*-Besiedelung (sonstige Keime) der Magenschleimhaut herangezogen. Bei den dermatologischen Erkrankungen wurde jeweils nur auf das Auftreten einer dieser Erkrankungen geachtet.

Da im Gesamtkollektiv nicht nur Patienten mit ausschließlicher Urtikaria, Psoriasis oder Candidose vorhanden waren, sondern auch Patienten mit kombinierter dermatologischer Erkrankung (Urtikaria-Psoriasis bzw. Urtikaria-Candidose), wurden für die Berechnung des relativen Risikos zur jene Patienten ausgewählt, die entweder keine dermatologische Erkrankung oder nur Urtikaria, nur Psoriasis oder nur Candidose aufwiesen. Ziel dieser Art der Fallauswahl war das Erreichen von Subgruppen mit einheitlichem Keim- bzw. Erkrankungsprofil, um eindeutige Aussagen über das Auftretensrisiko einer bestimmten dermatologischen Erkrankung in Abhängigkeit von einer *H. pylori*- bzw. non-*H. pylori*- im Vergleich zu einer nicht-Infektion der Magenschleimhaut (Kontrollgruppe) zu erhalten.

3.8.1. Risiko für dermatologische Erkrankungen bei Patienten mit *H. pylori*-Monoinfektion im Vergleich zur Kontrollgruppe

3.8.1.1. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Urtikaria

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Urtikaria standen Daten von 179 Personen zur Verfügung, die entweder keine Urtikaria und auch keine Psoriasis und keine Candidose hatten (n=83), oder die nur eine alleinige Urtikaria (ohne Psoriasis und ohne Candidose) zeigten (n=96). Es handelte sich um 165 Kontrollpersonen ohne jegliche Infektionen sowie 14 Patienten mit *H. pylori*-Monoinfektion ohne zusätzliche Infektion mit sonstigen Keimen. Die *H. pylori*-positiven Patienten entwickelten signifikant häufiger eine Urtikaria im Vergleich zur Kontrollgruppe (78,6% vs. 49,5%; Fisher-Exact-Test: $p = 0,045$). Das RR für *H. pylori*-monoinfizierte Patienten, eine singuläre Urtikaria zu entwickeln, betrug das 1,52fache (^{95%}KI: 1,117-2,082) im Vergleich zur Kontrollgruppe - siehe Abbildung 7.

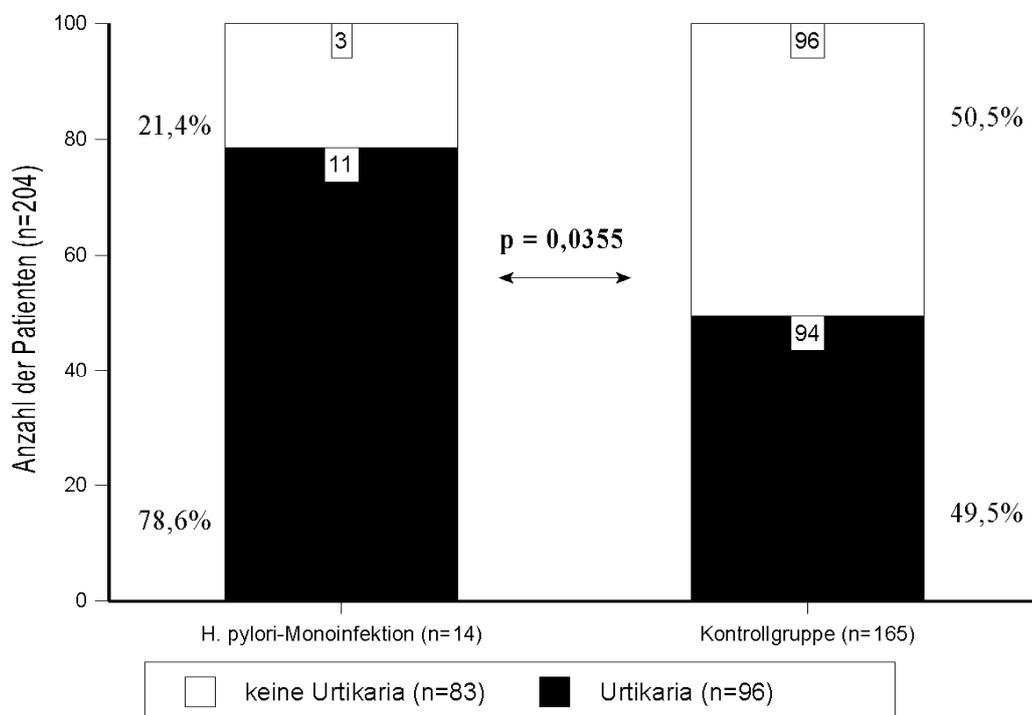


Abbildung 7: Häufigkeit einer ausschließlichen Urtikaria bei Patienten der Kontrollgruppe (n=165) und *H. pylori*-monoinfizierten Patienten (n=14)

3.8.1.2. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Psoriasis

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Psoriasis standen Daten von 96 Kontrollpersonen und 6 *H. pylori*-positiven Patienten (Monoinfektion mit *H. pylori*) zur Verfügung. Die *H. pylori*-positiven Patienten entwickelten häufiger eine Psoriasis im Vergleich zur Kontrollgruppe (50% vs. 16,7%), aber der Unterschied erreichte noch keine statistische Signifikanz (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0076$). Das RR für *H. pylori*-monoinfizierte Patienten, eine reine Psoriasis zu entwickeln, betrug das 3,0fache (^{95%}KI: 1,19-7,50) im Vergleich zur Kontrollgruppe - siehe Abbildung 8.

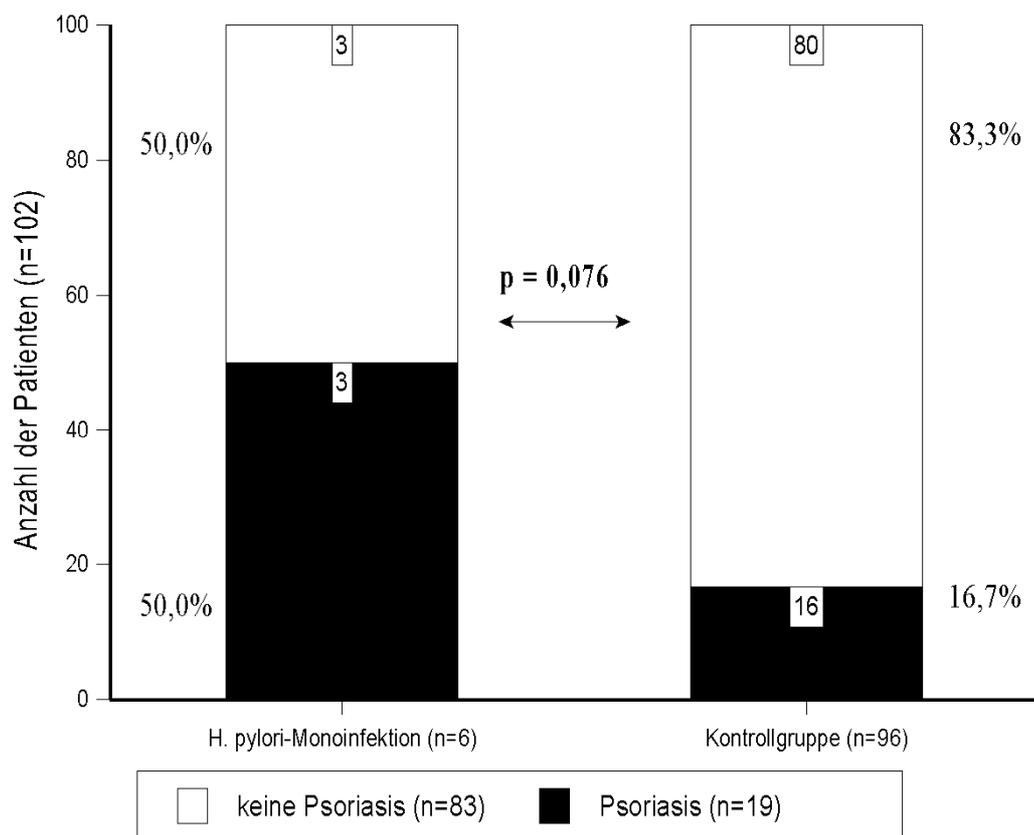


Abbildung 8: Häufigkeit einer ausschließlichen Psoriasis bei Patienten der Kontrollgruppe (n=96) und *H. pylori*-monoinfizierten Patienten (n=6)

3.8.1.3. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Candidose

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Candidose standen Daten von 83 Kontrollpersonen und 27 *H. pylori*-positiven Patienten (Monoinfektion mit *H. pylori*) zur Verfügung. Die *H. pylori*-positiven Patienten entwickelten signifikant häufiger eine Candidose im Vergleich zur Kontrollgruppe (88,9% vs. 3,6%; Fisher-Exact-Test: $p = 0,001$). Das RR für *H. pylori*-monoinfizierte Patienten, eine reine Candidose zu entwickeln, betrug das 24,6fache (^{95%}KI: 8,0-75,29) im Vergleich zur Kontrollgruppe - siehe Abbildung 9.

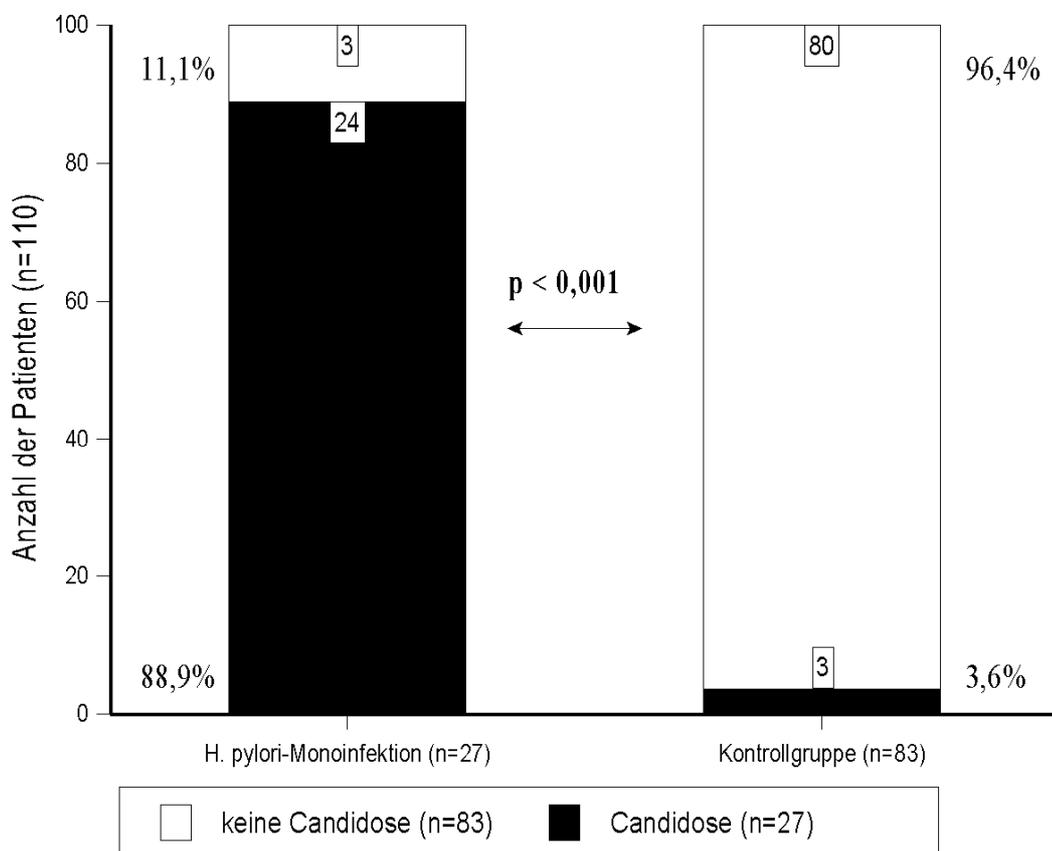


Abbildung 9: Häufigkeit einer ausschließlichen Candidose bei Patienten der Kontrollgruppe (n=92) und *H. pylori*-monoinfizierten Patienten (n=6)

3.8.2. Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion (sonstige Keime)

3.8.2.1. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Urtikaria

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Urtikaria waren Daten von 201 Patienten vorhanden, die entweder keine Urtikaria und auch keine Psoriasis und keine Candidose hatten (n=99), oder die nur eine alleinige Urtikaria (ohne Psoriasis und ohne Candidose) zeigten (n=102). Es handelte sich um 174 Kontrollpersonen ohne jegliche Infektionen sowie 27 Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion der Magenschleimhaut. Die non-*H. pylori*-positiven Patienten entwickelten seltener eine alleinige Urtikaria im Vergleich zur Kontrollgruppe (37% vs. 52,9%), aber der Unterschied erreichte keine Signifikanz (χ^2 -Test: $p = 0,1256$). Das RR für eine solitäre Urtikaria bei non-*H. pylori*-infizierten Patienten betrug das 0,7fache (^{95%}KI: 0,42-1,16) im Vergleich zur Kontrollgruppe - siehe Abbildung 10.

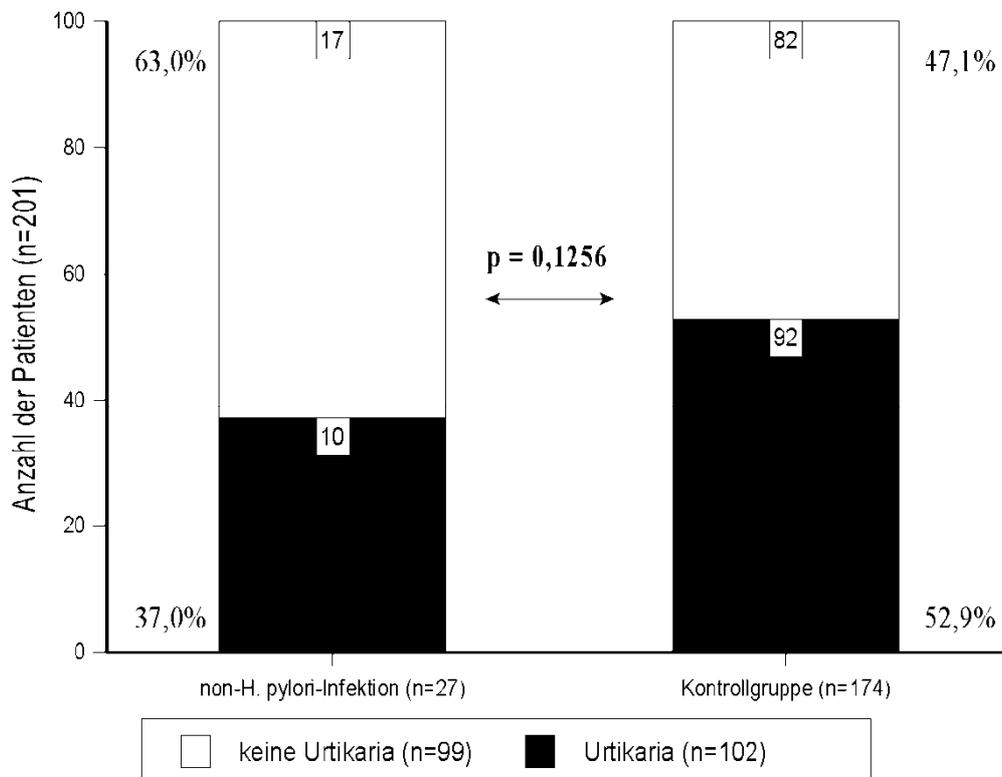


Abbildung 10: Häufigkeit einer ausschließlichen Urtikaria bei Patienten der Kontrollgruppe (n=174) und bei non-*H. pylori*-infizierten Patienten (n=27)

3.8.2.2. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Psoriasis

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Psoriasis standen keine ausreichenden Daten zur Verfügung, da von den 17 Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion kein einziger Patient eine ausschließliche Psoriasis aufwies, sondern in dieser Subgruppe nur Patienten ohne Psoriasis vorhanden waren. In der Kontrollgruppe hingegen, die 100 Personen umfasste, waren 18 Patienten mit Psoriasis (18%) vorhanden. Der Unterschied der Auftretenshäufigkeit zwischen beiden Patientengruppen war signifikant (Fisher-Exact-Test: $p = 0,046$) - siehe Abbildung 11.

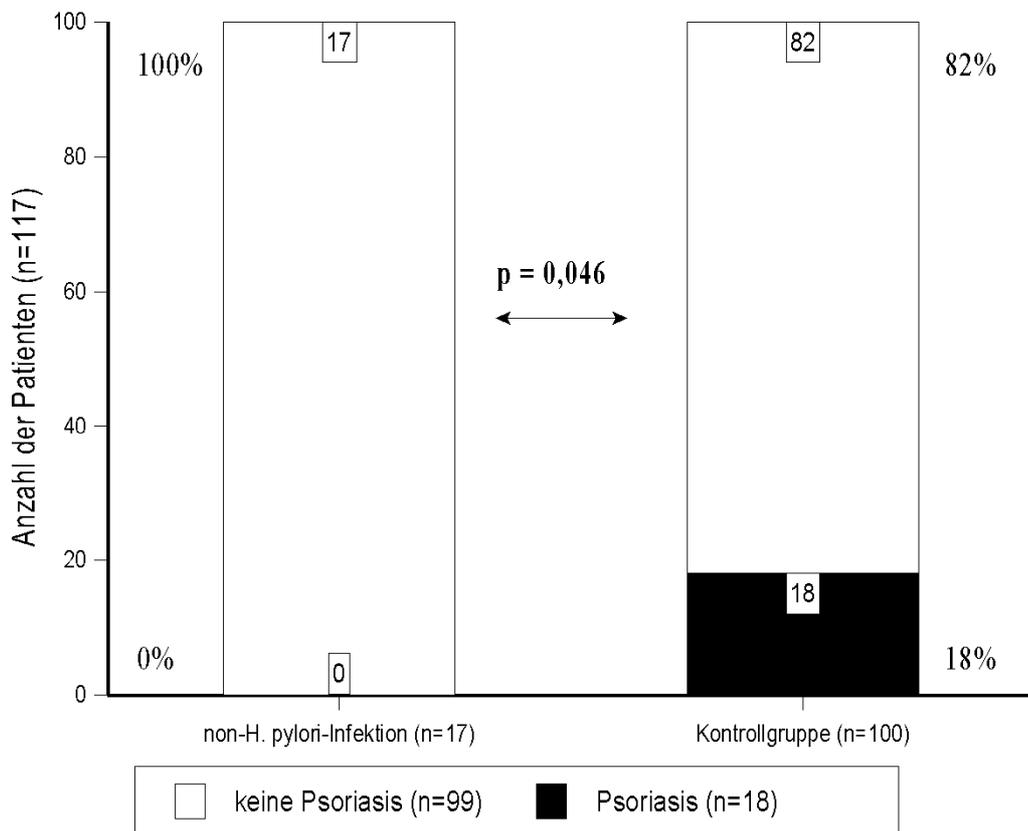


Abbildung 11: Häufigkeit einer ausschließlichen Psoriasis bei Patienten der Kontrollgruppe (n=100) und non-*H. pylori*-infizierten Patienten (n=17)

3.8.2.3. Relatives Risiko für das Auftreten einer alleinigen Candidose

Für die Ermittlung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer ausschließlichen Candidose standen wiederum nicht ausreichend Daten zur Verfügung, da von den 17 Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion kein einziger Patient eine ausschließliche Candidose aufwies, sondern in dieser Subgruppe nur Patienten ohne Candidose vorhanden waren. In der Kontrollgruppe von 136 Personen konnte bei 54 Patienten (39,7%) eine alleinige Candidose diagnostiziert werden. Der Unterschied der Auftretenshäufigkeit einer Candidose zwischen beiden Patientengruppen war signifikant (Fisher-Exact-Test: $p = 0,001$) - siehe Abbildung 12.

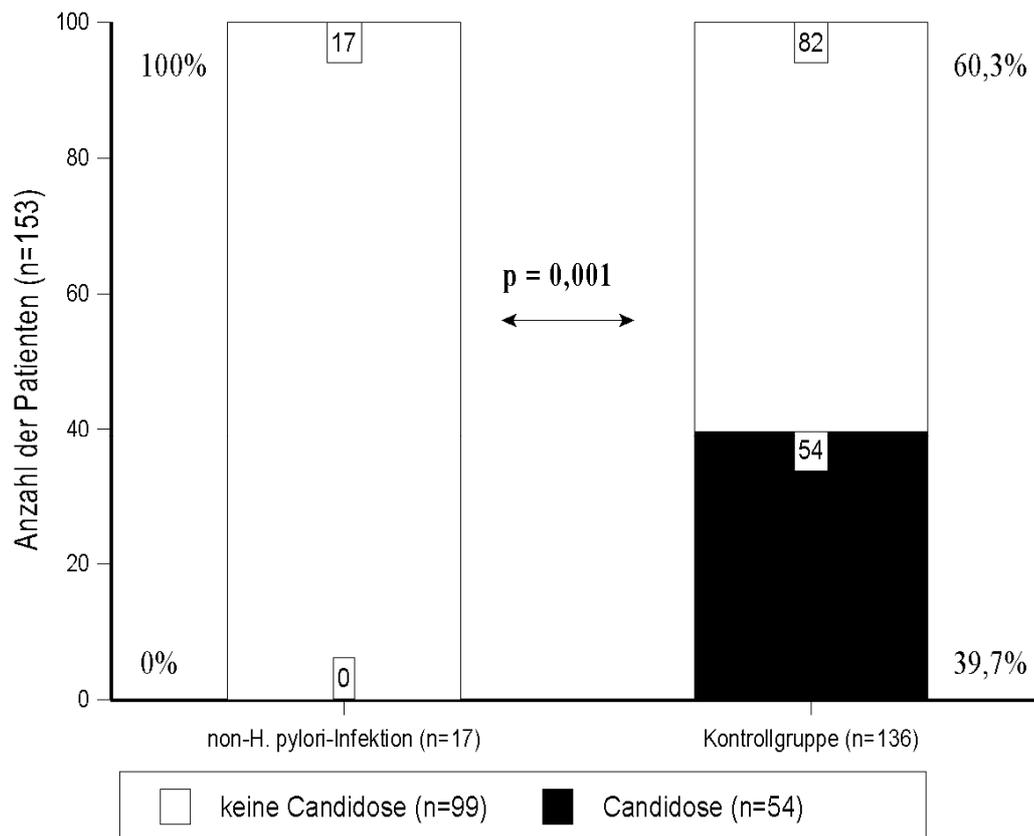


Abbildung 12: Häufigkeit einer ausschließlichen Candidose bei Patienten der Kontrollgruppe (n=136) und non-*H. pylori*-infizierten Patienten (n=17)

3.8.3. Relative Risiken für Urtikaria unabhängig von sonstigen dermatologischen Erkrankungen bei *H. pylori*-positiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

Zur Abschätzung der Auftretenshäufigkeit von Urtikaria per se (also unabhängig davon, ob der gleiche Patient zusätzlich noch Psoriasis oder Candidose zeigte) wurden alle *H. pylori*-positiven Patienten (auch jene mit *H. pylori*-Nachweis plus zusätzlicher Infektion mit sonstigen Keimen) herangezogen und mit den nicht-infizierten Kontrollpersonen verglichen.

Für die Berechnung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer Urtikaria (unabhängig davon, ob neben der Urtikaria noch zusätzliche dermatologische Erkrankungen wie Psoriasis oder Candidose vorhanden waren) standen Daten von 111 *H. pylori*-positiven Patienten (einschließlich der 10 *H. pylori*-Patienten mit zusätzlicher Infektion durch sonstige Keime) zur Verfügung. Diese konnten mit den entsprechenden Daten von 295 nicht-infizierten Kontrollpersonen verglichen werden.

Die *H. pylori*-positiven Patienten zeigten signifikant häufiger (χ^2 -Test: $p = 0,001$) eine Urtikaria im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe (66,7% vs. 47,8%). Das relative Risiko für eine derartige Urtikaria bei *H. pylori*-infizierten Patienten betrug das 1,39fache (^{95%}KI: 1,17-1,67) im Vergleich zur Kontrollgruppe - siehe Abbildung 13.

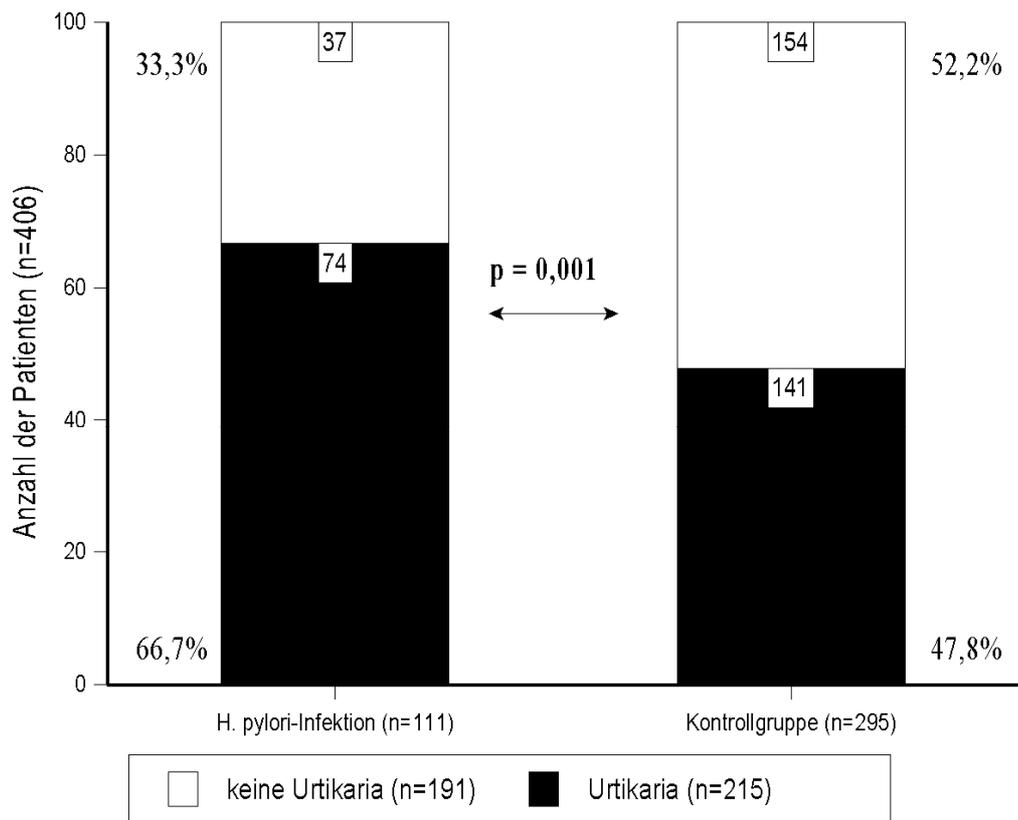


Abbildung 13: Häufigkeit einer Urtikaria (ggf. kombiniert mit Psoriasis oder Candidose) bei 295 Patienten der Kontrollgruppe und bei 111 Patienten mit positivem *H. pylori*-Nachweis (ggf. zusätzlich mit Nachweis sonstiger Keime)

3.8.4. Relative Risiken für Urtikaria unabhängig von sonstigen dermatologischen Erkrankungen bei Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe

Zur Abschätzung der Auftretenshäufigkeit von Urtikaria per se (also unabhängig davon, ob der gleiche Patient zusätzlich noch Psoriasis oder Candidose zeigte) wurden alle Patienten mit non-*H. pylori*-Besiedelung herangezogen und mit den nicht-infizierten Kontrollpersonen verglichen.

Für die Berechnung des relativen Risikos (RR) für das Auftreten bzw. Nichtauftreten einer Urtikaria (unabhängig davon, ob neben der Urtikaria noch zusätzliche dermatologische Erkrankungen wie Psoriasis oder Candidose vorhanden waren) standen Daten von 47 non-*H. pylori*-positiven Patienten zur Verfügung, welche mit den Daten der 295 nicht-infizierten Kontrollpersonen verglichen werden konnten.

Die non-*H. pylori*-positiven Patienten zeigten signifikant seltener (χ^2 -Test: $p = 0,021$) eine Urtikaria im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe (29,8% vs. 47,8%). Das relative Risiko für eine derartige Urtikaria bei non-*H. pylori*-infizierten Patienten lag beim 0,62fachen (^{95%}KI: 0,39-0,98) der Kontrollgruppe - siehe Abbildung 14.

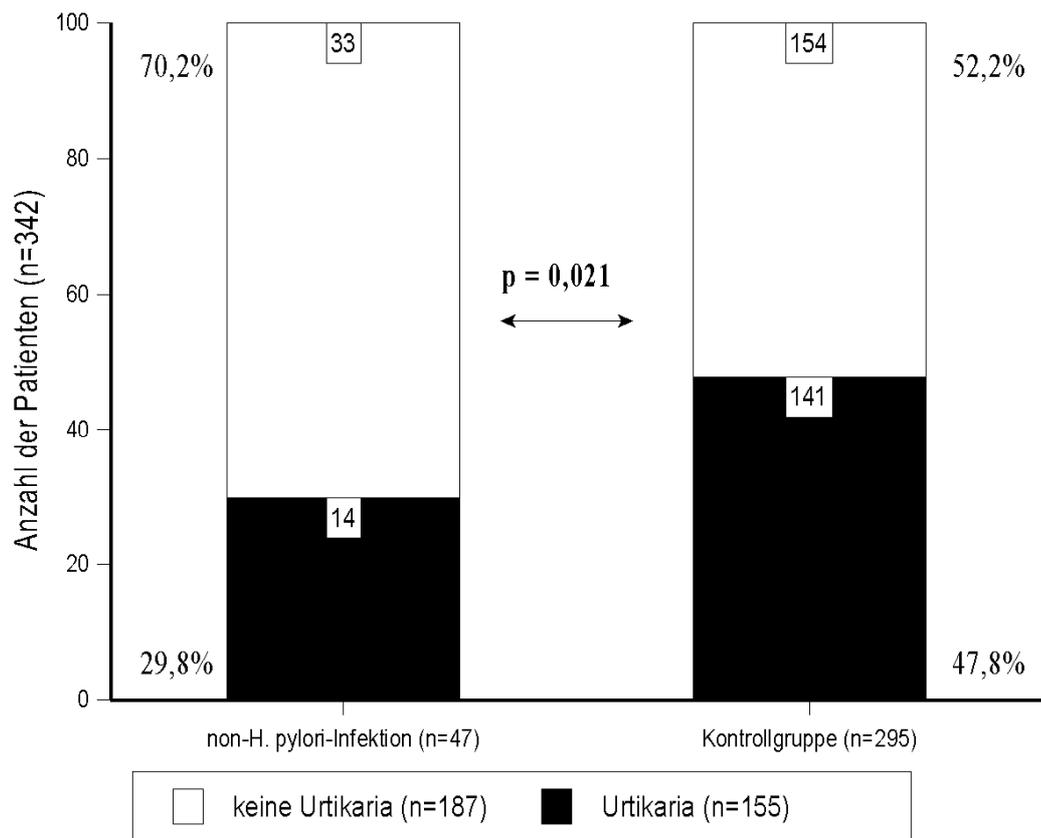


Abbildung 14: Häufigkeit einer Urtikaria (ggf. kombiniert mit Psoriasis oder Candidose) bei 295 Patienten der Kontrollgruppe und bei 47 Patienten mit einer Infektion durch non-*H. pylori*-Keime (sonstige Keime)

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind das Resultat eines retrospektiven Studiendesigns, welches Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose und Kombinationen aus diesen) sowie deren Zusammenhang mit einem positiven Nachweis von *H. pylori* untersuchte.

Um Aussagen über den Zusammenhang von definierten Hauterkrankungen mit einer *H. pylori*-Infektion treffen zu können, ist es unabdingbar, auf gesicherter Basis eine solche Infektion diagnostizieren zu können. Der Grundproblem des Nachweises von *H. pylori* liegt darin, dass es keine alleinige Testmethode gibt, die für sich allein genommen eine absolut sichere und zuverlässige Aussage über eine Besiedelung der Magenschleimhaut mit *H. pylori* zulässt. Per Definition gilt der kulturelle Nachweis im Rahmen der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie als 100%ig spezifisch (Fischbach et al. 2009b). Diese Aussage stützt sich auf Studien, in denen größere Patientenkollektive untersucht wurden. So wiesen Thijs et al. (1996) in einer prospektiven Studie an 105 Patienten mit Verdacht auf *H. pylori*-Infektion im Rahmen der gastrointestinalen Endoskopie zunächst bei allen Patienten einschlägige Befunde (Abnormalitäten der Magenschleimhaut, gastroösophageale Refluxkrankheit, peptische Ulzera, atrophische Gastritis) nach und entnahmen dann antrale Biopsien, um zunächst den kulturellen Nachweis vorzunehmen. Die Proben wurden von zwei erfahrenen Pathologen beurteilt. Die Sensitivität des kulturellen Nachweises betrug 98,4%, die Spezifität 100%. Etwas geringer waren die Werte in einer Studie von Laheij et al. (2000) auf der Basis von Gewebeproben, die bei 869 gastrointestinalen Endoskopien bei 631 Patienten mit gastrointestinalen Symptomen und damit Verdacht auf eine *H. pylori*-Infektion gewonnen wurden. Die Spezifität und Sensitivität der Kultur lag bei 91,4% bzw. 96,3%.

Da die eigene Studie nicht auf die Ermittlung der Spezifität und Sensitivität des biopisch-kulturellen Nachweises von *H. pylori* ausgelegt war und zudem keine exakten Angaben darüber vorlagen, wie viele Einzelbiopsien pro Patienten im Rahmen der endoskopischen Probenname in den verschiedenen Magenbereichen (Antrum, Korpus) entnommen worden waren, konnte sich der Autor lediglich auf die Informationen stützen, die retrospektiv aus den mikrobiologischen Befundberichten oder Arztbriefen

der Patienten zu eruieren waren. Es galt ein bioptisch-kultureller Nachweis von *H. pylori* dann als bewiesen, wenn eine entsprechende Befundung oder Angabe in den Akten vorhanden war. Der Nachteil dieses retrospektiven Vorgehens liegt jedoch darin, dass Patienten mit möglicherweise gesicherter (aber nicht dokumentierter) *H. pylori*-Infektion überhaupt nicht in die Betrachtung eingeschlossen worden sind. Es könnte also zu einer nicht genau ermittelbaren Unterschätzung der Auftretenshäufigkeit von *H. pylori*-positiven Patienten gekommen sein. Durch den Umstand, dass in den Unterlagen der *H. pylori*-negativen Patienten eindeutig ein Ausschluss der Infektion dokumentiert sein musste, damit der Patient in die retrospektive Datensammlung aufgenommen werden konnte, sicherte jedoch ab, dass keine Patienten mit falsch-negativer *H. pylori*-Infektion in die Auswertung gelangt sind. Insgesamt betrachtet könnte also die Zahl der gefundenen *H. pylori*-positiven Patienten leicht unterschätzt worden sein. Jedoch dürfen alle Patienten, die bioptisch-kulturell *H. pylori*-positiv waren, eindeutig als gesichert Infizierte betrachtet werden.

Obwohl auch zwei nicht-invasive Testverfahren zur Diagnostik einer *H. pylori*-Infektion in den Unterlagen dokumentiert sind ($^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -Atemtest, IgG-Nachweis im Serum via ELISA), konnten wegen verschiedener Gründe deren positives Testresultat nicht als sicheres Kriterium für eine aktuelle *H. pylori*-Infektion verwendet werden. Obwohl Studien wie jene von Thijs et al. (1996) eine hohe Sensitivität und Spezifität des ELISA (98,4% bzw. 88,4%) ergaben, macht für die *H. pylori*-Primärdiagnose die alleinige Verwendung des ELISA keinen Sinn. Da die Antikörper gegen den Erreger noch monatelang im Serum nachweisbar sind, kann ein positiver ELISA hinsichtlich einer akuten Infektion sogar ein falsch-positives Resultat erbringen. Zudem können auch kreuzreagierende Antikörper einen falsch-positiven Befund bewirken. Sogar falsch-negative Ergebnisse sind möglich, wenn durch eine fehlende Immunantwort oder eine zu geringe Antikörperproduktion ein zu geringer Titer erzeugt wird (Fischbach et al. 2009b). Die alleinige Verwendung des ^{13}C -Atemtests zur Festlegung der *H. pylori*-Positivität des Patienten erscheint ebenfalls nicht sinnvoll. Obwohl nach Thijs et al. (1996) bei symptomatischen Patienten eine 100%ige Spezifität und Sensitivität erreicht werden kann, zeigt eine Studie von Osaki et al. (2008), dass Urease-positive non-*H. pylori*-Bakterien wie *Actinomyces*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae, *Haemophilus*, *Mycobacterium*, *Staphylococcus*,

Streptococcus, *Ureaplasma* und *Yersinia* ebenfalls zu falsch-positiven Testresultaten führen können. Diese Rate ist war niedrig, betrug jedoch in der Studie dieser Autoren immerhin 4% (4/102 Patienten).

Die Entscheidung, einen alleine im $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -Atemtest oder im ELISA *H. pylori*-positiven Befund nicht als Grundlage für die Klassifikation des Patienten als mit *H. pylori* infiziert zu verwenden, beruhte auch auf der im Vergleich zum bioptisch-kulturellen Nachweis ermittelte niedrigeren Sensitivitäts- und Spezifitätswerte beider Verfahren (Atemtest: 70,4% bzw. 78,3%; ELISA: 89,1% bzw. 66,1%). Durch die Entscheidung, ausschließlich bioptisch-kulturell *H. pylori*-positive Patienten als infiziert zu betrachten, wurde gesichert, dass es sich bei den Patienten mit bioptisch-kulturell negativem Befund, aber ggf. positivem Atemtest oder ELISA, primär um Patienten mit bereits abgelaufener oder zeitlich länger zurückliegender *H. pylori*-Infektion handelte oder um Personen, die mit anderen Erregern besiedelt waren. Dadurch handelt es sich beim eigentlichen Risikoklientel (bioptisch-kulturell *H. pylori*-positive Patienten) um ein homogenes Patientenkollektiv mit eindeutig gesicherter Infektion.

Auf der Basis eines bioptisch-kulturellen Nachweises ergab sich in der eigenen retrospektiven Untersuchung im Gesamtkollektiv der 453 Patienten eine Befallsrate mit *H. pylori* von 24,5%, wobei 22,3% der Patienten eine ausschließliche *H. pylori*-Infektion und 2,2% eine Mischbesiedelung aus *H. pylori* und weiteren Keimen aufwiesen. Eine alleinige Infektion der Magenschleimhaut mit sonstigen Keimen fand sich bei 10,4% der Patienten. Es findet sich in der Literatur bisher keine Studie, die eine entsprechende Differenzierung der Befallsraten aus *H. pylori*- und non-*H. pylori*-Keimen bei dermatologischen Patienten berichtet. Allerdings kann man die Befallsraten mit Resultaten vergleichen, die aus Biopsie-Studien von Patienten mit duodenalen Ulzera stammen. So berichten Yakoob et al. (2005) über eine Infektionsrate an *H. pylori* von 53% bei derartigen Patienten, während der Anteil von Patienten mit Ulzera aufgrund einer NSAID/Asprin-Therapie 10% betrug. Der Anteil von Patienten mit Duodenalulzera und einer non-*H.pylori*-Besiedelung, jedoch ohne vorherige NSAID-Therapie, betrug mit 29% nur wenig mehr als die 24,5% der eigenen Studie. Allerdings spielt nach Arroyo et al. (2004) eine non-*H. pylori*-Infektion in Europa als Ursache für peptische Ulzera eine

untergeordnete Rolle. Sie konnten eine *H. pylori*-negative Ulkuserkrankung lediglich bei 4,1% ihrer 754 Patienten nachweisen.

Es ist ein Nachteil der vorliegenden Arbeit, dass eine genaue Differenzierung der sonstigen Keime nicht im Detail erfolgen kann, weil die Angaben in den Befundberichten dafür nicht ausreichend genau sind. Für künftige Studien wäre jedoch eine genaue Analyse von non-*H. pylori*-Keimen wichtig, zumal es nicht nur eine reine Besiedelung der Magenschleimhaut mit *Candida spp.* zu peptischen Ulzera führen kann (Karczewska et al. 2009). Es finden sich auch innerhalb der Keimfamilie *Helicobacter*, die mittlerweile 24 Spezies und weitere 35 noch zu klassifizierende Spezies enthält (Fox 2002), auch non-*H. pylori*-Spezies, die die Magenschleimhaut besiedeln (*H. heilmannii*, *H. felis*) und ebenfalls zu epigastrischen Beschwerden führen können (Lavelle et al. 1994, Thomson et al. 1994).

Leider konnte aufgrund des retrospektiven Charakters und der entsprechenden Aktenqualität keine detaillierte Erfassung der Virulanzfaktoren von *H. pylori* (*cagA* und *vagA*) erfolgen, um mögliche Unterschiede im Hinblick auf die Auftretenshäufigkeit von dermatologischen Erkrankungen zu treffen. In der Literatur finden sich jedoch Studien, die einen Zusammenhang zwischen *cagA*+ *H. pylori*-Stämmen und dem Auftreten einer Urtikaria nahelegen (Bakos und Hillander 2003). Für künftige prospektive Studien wäre es deshalb wichtig, diese Differenzierung vorzunehmen, um zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten dermatologischer Erkrankungen bei *H. pylori*-positiven Patienten herausarbeiten zu können. Dies gilt auch im Hinblick auf die Cluster der *H. pylori*-Stämme (z.B. *hpEurope*, *hpAfrica1*, *hpAfrica2*, *hpNEAfrica*, *hpAsia2* oder *hpEastAsia*), die sich bei Einwanderern innerhalb verschiedener Ethnien deutlich in ihrer Auftretenshäufigkeit unterscheiden können und dadurch möglicherweise zu einem unterschiedlich starken Auftreten der Urtikaria bei *H. pylori*-positiven Patienten führen könnten.

Die vorliegende Arbeit untersuchte ein Mischkollektiv aus Kindern bis alten Personen mit *H. pylori*-Infektion bzw. gastrointestinalen Beschwerden. Allerdings lag der Anteil der unter 20jährigen Patienten bei nur 15% bzw. der Anteil der unter 10jährigen Patienten bei gerade einmal 2%. Insofern handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit

primär um eine Untersuchung an erwachsenen Personen. Dies wird auch durch das entsprechend hohe durchschnittliche ($45,9 \pm 0,9$ Jahre) und mediane (47,7 Jahre) Alter im Gesamtkollektiv unterstrichen.

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv eine deutliche Zunahme der *H. pylori*-Infektionsrate mit steigendem Alter. Bei den unter 20jährigen betrug sie 6,3% und entspricht damit in etwa der von Grimm und Fischbach (2003) für Kinder in Deutschland angegebenen Infektionsrate an *H. pylori* (5%). Im Altersbereich der 31-70jährigen schwankte der Anteil *H. pylori*-positiver Patienten zwischen 40% und 45%. Damit war sie etwas höher als jene Infektionsraten, die von Brenner et al. (2006) für alle Erwachsenen in Deutschland angegeben werden (30%). Rothenbacher et al. (1997) gaben eine Helicobacter-Prävalenz basierend auf ^{13}C -Atemtest-Befunden von 23,4% für alle ihre 531 Patienten an, wobei sich ebenfalls mit dem Alter eine Zunahme der Infektionsrate ergab. Sie nahm von den 30-39jährigen (20,3%) bis zu den 40-49jährigen (30,4%) zu und bei den 50-59jährigen (28,2%) geringgradig ab. Die Daten der eigenen Studie für diese Altersgruppen auf der Basis des bioptisch-kulturellen Nachweises (15,3%; 21,7%; 38,4%) liegen demgegenüber anfänglich niedriger und bei den älteren Patienten höher. Die Inzidenzen liegen aber insgesamt in dem Bereich um die 40%, der für westliche Industrieländer angegeben wird (Pounder und Ng 1995). Die festgestellten geringen Unterschiede der Inzidenzen dürfen primär auf die unterschiedlichen Nachweisverfahren von *H. pylori* (direkter bzw. indirekter Nachweis) zurückzuführen sein.

Ein weiterer Grund für die unterschiedliche Verteilung der Inzidenzen von *H. pylori* könnte auch die Nationalität bzw. der Immigrationsstatus der Patienten sein. Die Prävalenz von *H. pylori* ist bei Immigranten sowohl im Kindesalter (36-44%) als auch bei Erwachsenen (52-86%) deutlich höher als bei Deutschen (Fischbach et al. 2009b). Da die Nationalität bzw. der Immigrationsstatus aus den Akten nicht erkennbar war, konnte hierzu keine Aussage getroffen werden. Es wäre deshalb denkbar, dass sich ein Teil der zum Teil stark schwankenden *H. pylori*-Inzidenzraten in den Altersklassen auf eine Ungleichverteilung von Patienten mit Immigrationshintergrund in diesen Klassen gründet.

In den letzten Jahren ist nach Chow und Sung (2009) der Anteil von Patienten mit non-NSAID non-*H. pylori*-Ulcera angestiegen. In der eigenen Arbeit ist leider nicht erhoben worden, ob die Patienten eine NSAID-Therapie erhalten hatten oder nicht. Auch ist der Anteil von non-*H. pylori*-Infektionen im 10-Jahres-Beobachtungszeitraum zu gering, um eine valide Aussage über die Zu- oder Abnahme dieser Infektionsform treffen zu können. Es zeigt sich in den Altersgruppen lediglich eine leichte Zunahme der Infektionsrate mit dem Alter, wobei diese bei den unter 20- bis 40jährigen 12,5% beträgt, während die bei den 41-50jährigen (19%) und 51-60jährigen (18,6%) ein wenig höher liegt. So betrachtet können die Aussagen von Chow und Sung (2009) weder bestätigt noch widerlegt werden. Chen und Chang (2008) vertraten nach Betrachtung von 98 Patienten mit ¹³C-Atemtest-verifizierter *H. pylori*-Infektion die Auffassung, dass die 66 Patienten mit *H. pylori*-negativen Duodenalulzera sich durch ein höheres Alter (60,3 Jahre; 20-87 Jahre) auszeichnen als das übliche Erkrankungsalter (40 Jahre). In der eigenen Studie kann dies nicht bestätigt werden. Auch wenn nicht ausschließlich Patienten mit Duodenalulzera, sondern auch jene mit gastrointestinalen Beschwerden betrachtet wurden, war das mittlere Alter der *H. pylori*-negativen Patienten mit einer Besiedelung durch sonstige Keime ($45,2 \pm 2,9$ Jahre) nur etwas höher als das der nicht-infizierten Kontrollgruppe ($43,9 \pm 1,2$ Jahre). Die Patienten mit ausschließlicher *H. pylori*-Infektion ($52,4 \pm 1,7$ Jahre) waren sogar am ältesten.

Die klinischen gastrointestinalen Symptome der Patienten waren sehr verschieden und hingegen deutlich von der Art der Magenschleimhautbesiedelung ab. In der Kontrollgruppe ohne bioptisch-kulturell nachgewiesene Infektion mit *H. pylori* oder einem sonstigen Keim wiesen 19% der 295 Patienten keinerlei Symptome auf. Bei den 47 Patienten mit einer non-*H. pylori*-Infektion mit sonstigen Keimen lag die Rate der symptomlosen Personen bei 8,5% und bei den 111 *H. pylori*-positiven Patienten betrug sie nur 1,8%. Gerade bei den *H. pylori*-positiven Patienten ist diesem Umstand noch ein positiver Aspekt abzugewinnen, denn nach del Guidice et al. (2001) bleiben Patienten ohne klinische Symptomatik häufig unbehandelt und ihr Risiko, eine chronische Gastritis sowie eventuell ein Magenkarzinom zu entwickeln steigt dadurch. Der Umstand, dass nahezu alle *H. pylori*-positiven Patienten auch klinische Symptome unterschiedlicher Stärke hatten, erhöht deshalb ganz allgemein ihre Chance auf eine wirksame

Therapie und senkt ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko an vermeidbaren Folgeerkrankungen der Infektion. Das klinische Bild der *H. pylori*-positiven Patienten unterscheidet sich deutlich von jenem der Kontrollgruppe und der Patienten mit non-*H. pylori*-Infektion. Liegt eine biotisch-kulturell bestätigte *H. pylori*-Infektion vor, so hat fast die Hälfte der Patienten eine Gastritis plus gastrointestinale Beschwerden (43,2%) oder zusätzlich zu beidem noch Ulcera (32,4%). Eine reine Gastritis (9%) oder nur subjektive gastrointestinale Beschwerden (7,2%) sind hingegen weniger häufig. Der Anteil von Patienten mit gravierenden Kombinationsbefunden aus subjektiven Beschwerden und/oder Gastritis und/oder Ulcera beträgt bei *H. pylori*-Patienten 81,9%, während dergleichen bei non-*H. pylori*-Patienten (31,9%) und Kontrollpatienten (25,8%) in etwa ähnlich häufig, aber insgesamt weniger als halb so häufig anzutreffen ist. Generell lässt sich daraus die Aussage ableiten, dass zumindest bei Patienten mit Urtikaria (ggf. auch mit anderen dermatologischen Erkrankungen) und gleichzeitig vorliegenden gastrointestinalen Beschwerden direkt an eine *H. pylori*-Infektion gedacht und diese ausgeschlossen werden muss.

Die Resultate der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zeigen starke Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein einer *H. pylori*-Infektion und dem Auftreten von dermatologischen Erkrankungen. Dies muss für die jeweiligen Erkrankungsformen (Urtikaria, Psoriasis, Candidose) getrennt diskutiert werden.

Eine chronische Urtikaria ist eine Hauterkrankung, bei der sich wiederholt transitorische Hautveränderungen (Quaddeln, Erythem) zeigen, wobei die Erkrankung sich bis zu drei Monate hinziehen kann. Die klinischen Symptome werden durch die Freisetzung von Histamin und andere vasoaktive Mediatoren hervorgerufen, wobei dies durch die Bindung eines Allergens an spezifische Rezeptoren von Mastzellen ausgelöst wird. In den meisten Fällen kann der dafür auslösende Trigger jedoch nicht gefunden werden und die Erkrankung wird als idiopathisch eingruppiert (di Campli et al. 1998). Von den 113 Patienten mit ausschließlicher Urtikaria (ohne zusätzliche Candidose oder Psoriasis) in der eigenen Studie wiesen 9,7% eine *H. pylori*-Infektion und weitere 8,8% eine non *H. pylori*-Infektion auf. Betrachtet man hingegen alle 227 Patienten mit Urtikaria (sowie ggf. mit zusätzlichen Erkrankungen wie Candidose und Psoriasis), so

lag der Anteil von *H. pylori*-positiven Patienten 32,6% sowie jener von non-*H. pylori*-positiven Patienten bei nur 6,1%. Dies illustriert, dass je nach Wahl des Erkrankungsprofils die Infektionsraten stark schwanken können. Aber auch in der Literatur sind die Angaben heterogen.

Wustlich et al. (1999) fanden unter 188 Urtikaria-Patienten einer dermatologischen Klinik mittels ^{13}C -Atemtest einen Anteil von 15% *H. pylori*-positiven Patienten. Ob die Urtikaria-Patienten zusätzlich noch eine Candidose oder Psoriasis aufwiesen, wurde jedoch nicht mitgeteilt. Bei Di Campli et al. (1998) wurde ebenfalls mit dem ^{13}C -Atemtest *H. pylori* nachgewiesen und es fand sich eine Infektionsrate von 53% in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Urtikaria. Radenhausen et al. (2000) fanden ebenfalls mittels ^{13}C -Atemtest eine *H. pylori*-Infektionsrate sogar eine Rate von 64% bei ihren 45 Urtikaria-Patienten. Wedi et al. (1998) wiesen bei 47% von 100 Urtikaria-Patienten mittels IgG- und IgA-Immunoassay eine *H. pylori*-Infektion nach. Liutu et al. (1998) berichteten ebenfalls auf Basis eines IgG-Immunoassays von einer *H. pylori*-Infektionsrate von lediglich 37,3% (40/107). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen (26%) zeigten Hizal et al. (2000) wiederum auf einem IgG-Antikörpernachweis eine fast doppelt so hohe *H. pylori*-Infektionsrate (41%) bei Urtikaria-Patienten.

Sowohl die Angaben aus der Literatur als auch die eigenen Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine *H. pylori*-Infektion für die Entwicklung einer Urtikaria prädestiniert. Die Auftretensrate reinen Urtikaria bei *H. pylori*-positiven Patienten ist signifikant höher (78,6% vs. 49,5%) im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei das relative Risiko 1,52fach höher ist. Bei non *H. pylori*-Infektionen hingegen gibt es keine signifikanten Unterschiede der Auftretenshäufigkeiten für eine solitäre Urtikaria, das relative Risiko liegt sogar leicht niedriger (0,7fach). Die eigenen Daten zeigen, dass fast die Hälfte aller *H. pylori*-positiven Patienten sogar eine Kombination aus Urtikaria und Candidose aufweist (46,8%), während derartiges in der Kontrollgruppe nur bei 10,8% der Fälle vorhanden ist. Die Erkrankungshäufigkeit für eine Urtikaria in Kombination mit einer Candidose oder mit einer Psoriasis ist mit 66,7% signifikant höher als für die Kontrollpersonen (47,8%) und das relative Risiko 1,39fach erhöht.

Eine Eradikation von *H. pylori* vor der Durchführung einer dermatologischen Behandlung bei chronischer Urtikaria erscheint sinnvoll und wird auch von der Literatur bestätigt. So zeigten Shiotani et al. (2001) bei 26 Urtikaria-Patienten, dass eine Eradikationsbehandlung mit Clarithromycin (200 mg 3 x tgl.), Amoxicillin (500 mg 3 x tgl.) oder Metronidazole (250 mg 3 x tgl.) sowie einem Protonenpumpeninhibitor über vier Tage mit ggf. Wiederholung bei fehlgeschlagener Eradikation in 23,1% zu einer vollständigen und in 50% zu einer teilweisen Remission der Urtikaria führt. Lediglich bei 26,9% der Patienten kam es zu keinerlei Veränderung des Befundes. In einer Studie von Wustlich et al. (1999) hingegen führte eine alleinige Therapie mit Amoxicillin (2 x 1 g tgl.) und Omeprazol (2 x 40 mg tägl.) über 14 Tage zwar bei 24 der 30 Patienten zu einer erfolgreichen *H. pylori*-Eradikation, jedoch nur in 26,7% (8/30) der Fälle kam es zu einer Verbesserung bzw. zum Verschwinden der Urtikaria. Möglicherweise beruht eine fehlgeschlagene Therapie auf einer Wiederbesiedelung der Magenschleimhaut unter der Therapie, denn *H. pylori* kann innerhalb von Candida-Hefen in der Mundhöhle überleben. Nach Absetzen der Medikation kann durch Verschlucken von Candida-haltigem Speichel trotz vorher kurzzeitig erfolgreicher Eradikation eine neuerliche Besiedelung des Magens erfolgen (Salmanian et al. 2008).

Eine Psoriasis betrifft 1-3% aller Patienten. Sie kann dauerhaft sein und je nach Ausprägungsgrad entstellende Ausmaße annehmen. Von verschiedenen Autoren wurde *H. pylori* als Auslöser einer Psoriasis angeschuldigt (Raderer et al. 2001, Saez-Rodriguez et al. 2002, Valencak et al. 2002). Allerdings ist bis heute die Diskussion darüber noch nicht abgeschlossen. In einer unkontrollierten Studie an 33 Psoriasis-Patienten ohne chronische gastrointestinale Beschwerden in der Anamnese ergab sich eine *H. pylori*-Infektionsrate von 27% (Halasz 1995). Qayoom und Ahmad (2003) fanden auf der Basis eines IgG-Immunoassays eine *H. pylori*-Infektionsrate von 40% bei einer 50köpfigen Psoriatikergruppe (5-60 Jahre), während sie in einer Kontrollgruppe nur 10% betrug. Im Kindesalter scheint nach Fabrizi et al. (2001), die allerdings auch nur 20 Psoriatiker im Alter von 5-19 Jahren untersuchten, kein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einer *H. pylori*-Infektion vorhanden zu sein. Der Anteil von mittels ¹³C-Atemtest verifizierten *H. pylori*-Infektionen betrug nur 10%. Radenhausen et al.

(2000) berichteten über eine mittels ^{13}C -Atemtest verifizierte *H. pylori*-Infektion von 40% bei 45 erwachsenen Psoriasis-Patienten.

In der eigenen Untersuchung zeigt sich bei Patienten mit singulärer Psoriasis (ohne begleitende Urtikaria), dass eine bioptisch-kulturell bestätigte *H. pylori*-Infektion signifikant häufiger anzutreffen ist als bei nichtinfizierten Kontrollpersonen (50% vs. 16,7%) und dass das relative Risiko für eine Psoriasis dreifach erhöht ist. Allerdings müssen diese Daten mit gebotener Vorsicht interpretiert werden, da in der eigenen Arbeit lediglich sechs Psoriasis-Patienten die Basis für die Ermittlung des 50%-Anteils sind. Deshalb kann das Resultat trotz der statistischen Signifikanz nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Es bedarf größerer Kollektive, um diesen Zusammenhang zu sichern. Eine Therapie der *H. pylori*-Infektion bei diesen Patienten scheint jedoch im Einzelfall nutzbringend zu sein.

Die Reduktion einer chronischen Psoriasis nach Eradikation der *H. pylori*-Infektion mittels "französischem Regime" (Lanroprazol/PPI: 30 mg 2 x tgl.; Clarithromycin: 500 mg 2 x tgl.; Amoxicillin: 1000 mg 2 x tgl.) konnten Ali und Whitehead (2008) bei einer 48jährigen Hausfrau nachweisen. Diese hatte 15 Jahre an Psoriasis gelitten und war wegen gastrointestinaler Beschwerden in Kombination mit schweren und extensiven psoriatischen Befunden in die klinisch-dermatologische Behandlung zugewiesen worden. Die Eradikationstherapie wurde über sieben Tage durchgeführt. Nach zwei Wochen berichtete die Patientin bereits über deutliche Verbesserungen der Psoriasis. Nach vier Monaten waren noch eine ausgeprägte post-inflammatorische Hyperpigmentation im Bereich der Arme und Knie nachweisbar, jedoch keine psoriatischen Befunde im Bereich der Fingernägel und des Kopfes mehr auffindbar und auch die psoriatische Arthritis war nicht mehr vorhanden.

Etwa 5% der Patienten mit Psoriasis leiden an einer palmoplantaren Psoriasis. Auch diese kann bei Nachweis einer *H. pylori*-Infektion mit nachfolgender Eradikation positiv beeinflusst werden. Saez-Rodriguez et al. (2002) berichteten über eine 38jährige nichtrauchende Patienten mit Dyspepsie, die bereits drei Jahre lang pustuläre Effloreszenzen im Sinne einer palmoplantaren Psoriasis aufwies. Diese Befunde waren therapieresistent gegen eine systemische und lokale Kortisontherapie gewesen und auch eine Therapie mit Dapson sowie Colchicin blieben ohne Wirkung. Eine Monotherapie mit Omeprazol und Ranitidin hatten die bestehenden gastrointestinalen Beschwerden

nicht gebessert. Nach Bestätigung der *H. pylori*-Infektion mittels ^{13}C -Atemtest wurde mit einer französischen Triple-Therapie (Clarythromycin und Amoxicillin acht Tage, Omeprazol über einen Monat) innerhalb von drei Wochen ein vollständiges Verschwinden der Hauterscheinungen erreicht. Vier Wochen nach Therapieende konnte ebenfalls mittels Atemtest eine erfolgreiche *H. pylori*-Eradikation bewiesen werden. Über einen vierjährigen Nachbeobachtungszeitraum hinweg waren keine weiteren psoriatischen Symptome mehr aufgetreten.

Hübner und Tenbaum (2007) beschreiben im Rahmen einer Kasuistik den Verlauf eines 35jährigen Patienten, dessen Infektion mittels ^{13}C -Atemtest bestätigt und über sieben Tage mit einem französischen Regime (Omeprazol, Clarythromycin, Amoxicillin) behandelt wurde. Vier Wochen später war die Eradikation bestätigt, nach sechs Wochen begannen sich die psoriatischen Befunde an den Handflächen und Fußsohlen zurückzubilden. Nach einem Jahr waren sie vollständig verschwunden und auch bei einer nach drei Jahren vorgenommenen Nachuntersuchung war keinerlei Wiederaufflammen der Symptome erkennbar.

Diese Fallbeschreibungen vermitteln aber möglicherweise ein zu positives Bild. Shio-tani et al. (2001) untersuchten die Wirkung einer Eradikationstherapie bei kultur- oder ^{13}C -Atemtest-gesicherter *H. pylori*-Infektion an 11 japanischen Psoriasis-Patienten. Die Kombinationstherapie bestand aus Clarithromycin (200 mg 3 x tgl.), Amoxicillin (500 mg 3 x tgl.) oder Metronidazole (250 mg 3 x tgl.) sowie einem Protonenpumpeninhibitor und dauerte vier Tage. Bei nicht eingetretener *H. pylori*-Eradikation wurde das gleiche Regime über 14 Tage gegeben oder ggf. wiederholt solange, bis die Eradikation bestätigt war. Nach 14 Tagen wurden die Patienten bewertet und es zeigte sich bei 9/11 Patienten (81,8%) keine Veränderung der Psoriasis, bei 2/11 (18,2%) war aber eine teilweise Remission eingetreten. Möglicherweise war die Beobachtungsdauer der Patienten in dieser Studie zu kurz, um bessere Ergebnisse zu erkennen. Immerhin zeigen die Fallbeschreibungen, dass ein Erfolg auch erst nach 3-4 Wochen deutlich in Erscheinung treten kann.

Eine Candidose trat in der eigenen Studie wesentlich häufiger bei einem bioptisch-kulturell gesicherten *H. pylori*-Nachweis auf als in einer nicht infizierten Kontrollgruppe (88,9% vs. 3,6%) und das relative Risiko für diese Erkrankung lag um das 24,6fache höher als in der Kontrollgruppe.

Da in der vorliegenden Studie keine Informationen über die Art und Dauer einer *H. pylori*-Eradikationsbehandlung aus den Akten entnommen worden waren (dies war aufgrund der Dokumentationsqualität auch häufig gar nicht mehr möglich), wäre denkbar, dass eine bereits begonnene oder schon durchgeführte Vortherapie zum Anstieg der Candidose mit beigetragen hat. Es gibt zwar keine Studien, die dergleichen untersucht haben, jedoch zeigt eine Arbeit von Maraki et al. (2001), dass eine Kombinationstherapie aus Amoxicillin und Clarithromycin zu einem deutlichen Anstieg der Candida-Kolonisierung im Gastrointestinaltrakt führt. Auch wäre denkbar (entsprechende Informationen wurden leider nicht erhoben), dass sich in der Candidose-Gruppe gehäuft immunsupprimierte Patienten oder HIV/AIDS-Patienten befunden haben könnten. Bei diesen wäre eine Candidose in einem Fünftel bis einem Drittel der Fälle unter antiviraler Therapie (HAART) zu erwarten (Gaitan-Cepeda et al. 2010).

Die eigene Studie gibt nur indirekt Aufschluss darüber, dass es eine gleichzeitige Besiedelung von *H. pylori* und *Candida albicans* bei den Patienten gegeben hat, da keine explizite Candida-Diagnostik erhoben wurde. Es waren allerdings unter den 92 Patienten mit ausschließlicher Candidose (ohne Psoriasis bzw. ohne Urtikaria) immerhin 30,4% bioptisch-kulturell *H. pylori*-positiv. Dies bedeutet aber nicht automatisch eine pathologische Doppelbesiedelung der Magenschleimhaut mit *Candida albicans* plus *H. pylori*. Karczewska et al. (2009) konnten jedoch in einem Kollektiv von 158 Patienten mit gastrointestinalen Symptomen in 50% eine reine *H. pylori*-, in 6% eine reine Candida- und in 11% eine *H. pylori*/Candida-Infektion nachweisen. Bei 33% der Patienten war weder *H. pylori* noch *Candida* nachweisbar. Dies deutet darauf hin, dass eine Ko-Besiedelung möglicherweise eine Voraussetzung für ein erhöhtes Candidose-Risiko nach durchgeführter *H. pylori*-Eradikationstherapie sein könnte. Für künftige prospektive Studien wäre es deshalb erforderlich, im Rahmen des bioptisch-kulturellen Nachweises von *H. pylori* auch eine Candida-Diagnostik anzuschließen, um den möglichen Einfluss einer Doppelbesiedelung auf eine Candidoseentwicklung zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Eine Besiedelung der Magenschleimhaut durch das spiralförmige, gram-negative Bakterium *Helicobacter pylori* ist mit peptischen Ulzera, dem Magenkarzinom und dem MALT-Lymphom des Magens assoziiert. In den letzten Jahren fanden sich Berichte, in denen eine Beziehung zwischen einer *H. pylori*-Infektion und dermatologischen bzw. immunologischen Erkrankungen festgestellt wurde. Die vorliegende Arbeit sollte prüfen, ob bei Patienten mit dermatologischen Hauterkrankungen (chronische Urtikaria, Psoriasis, Candidose) ein Zusammenhang zwischen einem Nachweis von *H. pylori* vorhanden ist.

Hierzu wurden Daten von 453 Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/Immunologisches Zentrum des Städtischen Klinikums Dessau ausgewertet, die in einem zehnjährigen Zeitraum (1997 bis 2006) entweder wegen einer ausschließlich dermatologischen Erkrankung (Urtikaria, Psoriasis, Candidose; n=40) oder wegen einer Kombination aus gastrointestinalen Beschwerden und einer dermatologischen Erkrankung (n=392) sowie aus sonstigen Gründen (n=21) behandelt worden waren. Alle Patienten (154 männlich, 299 weiblich; $45,6 \pm 1,1$ Jahre alt) waren während der Therapie wegen des Verdachts auf eine *H. pylori*-Infektion diagnostiziert worden.

Die Entscheidung, ob ein Patient eine *H. pylori*-positive Besiedelung bzw. Gastritis aufwies, wurde aufgrund der ermittelten niedrigeren Sensitivitäts- bzw. Spezifitätswerte für den $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -Atemtest (70,4% bzw. 78,3%) sowie den ELISA-Test (89,1% bzw. 66,1%) ausschließlich auf das Vorhandensein eines bioptisch-kulturellen Nachweises von *H. pylori* oder sonstigen, nicht näher definierten Keimen im Rahmen einer gastroösophagealen Endoskopie gestützt.

Die Analyse der Daten ergab, dass bei 295 Patienten (65,1%) keinerlei Keime bioptisch-kulturell nachweisbar waren. Bei 101 Patienten (22,3%) wurde ausschließlich *H. pylori*, bei 10 Patienten (2,2%) wurde *H. pylori* in Kombination mit sonstigen Keimen sowie bei 47 Patienten (10,4%) wurden ausschließlich sonstige Keime (non-*H. pylori*) nachgewiesen. Die Häufigkeit *H. pylori*-positiver Patienten stieg mit dem Alter signifikant an. Unter 20jährige (6,3%) wiesen die niedrigste Prävalenz auf, eine deutliche Zunahme erfolgte zwischen dem 31-40. (15,3%) bis zum 51-60. Lebensjahr

(38,5%). Die klinischen gastrointestinalen Symptome der Patienten waren sehr verschieden und hingegen deutlich von der Art der Magenschleimhautbesiedelung ab. *H. pylori*-positive Patienten hatten am häufigsten Beschwerden und Symptome.

Eine Gegenüberstellung der *H. pylori*-Infektion mit den betrachteten dermatologischen Erkrankungen Urtikaria, Candidose und Psoriasis ergab folgende Ergebnisse. Die Auftretensrate einer ausschließlichen Urtikaria (ohne zusätzliche Psoriasis oder Candidose) ist bei *H. pylori*-positiven Patienten ist signifikant höher (78,6% vs. 49,5%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (relative Risiko/RR: 1,52). Bei *H. pylori*-positiven Patienten findet sich eine Kombination aus Urtikaria+Psoriasis bzw. Urtikaria+Candidose ebenfalls signifikant häufiger als in der Kontrolle (66,7% vs. 47,8%; RR = 1,39). Eine Candidose trat wesentlich häufiger *H. pylori*-Nachweis auf als in einer nicht infizierten Kontrollgruppe (88,9% vs. 3,6%; RR: 24,6). *H. pylori*-positive Patienten wiesen im Vergleich zu einer nicht-infizierten Kontrollgruppe signifikant häufiger eine singuläre Psoriasis (ohne begleitende Urtikaria) auf (50% vs. 16,7%; RR = 3,0). Der letztgenannte Zusammenhang muss aber wegen der niedrigen Patientenzahl, auf der er beruht, als derzeit nicht abgesichert betrachtet werden.

Als Fazit der retrospektiven Untersuchung lässt sich ableiten, dass zumindest bei Patienten mit Urtikaria (ggf. auch mit anderen dermatologischen Erkrankungen) und gleichzeitig vorliegenden gastrointestinalen Beschwerden direkt an eine *H. pylori*-Infektion gedacht und diese ausgeschlossen werden muss. Bei *H. pylori*-positiven Patienten tritt besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Candidose. Ob eine Psoriasis bei *H. pylori*-Patienten häufiger anzutreffen ist als bei nicht-infizierten Kontrollpersonen, muss in weiteren umfangreicheren Studien mit mehr Psoriasispatienten geklärt werden.

6. Literatur

1. Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, Suerbaum S, Thompson SA, van der Ende A, van Doorn LJ. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol* 1999; 32: 459-470
2. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Eur Acad Derm Venerol* 2008; 22: 753-754
3. Ansorg R, Schmid EN. Adhesion of *Helicobacter pylori* to yeast cells. *Zentralbl Bakteriologie* 1998; 288: 501-508
4. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas RJ, Limb MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2004; 127: 514-523
5. Arnaout AH, Abbas SH, Shousha S. *Helicobacter pylori* is not identified in areas of gastric metaplasia of gall bladder. *J Pathol* 1990; 160: 333-334
6. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, Feu F, Arenas J, de la Vega J, Garrigues V, Mora F, Castro M, Bujanda L, Cosme A, Castiella A, Gisbert JP, Hervas A, Lanas A. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9: 249-254
7. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 63-96
8. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777
9. Audibert C, Janvier B, Grignon B, Salaün L, Burucoa C, Lecron JC, Fauchère JL. Correlation between IL-8 induction, *cagA* status and *vacA* genotypes in 153 french *Helicobacter pylori* isolates. *Res Microbiol* 2000; 151: 191-200
10. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kohli Y. Contribution of HLA-DQA to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994; 343: 542-543
11. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Fukuta K, Ohtani M, Ito Y, Dojo M, Yamazaki Y, Kuriyama M. Correlation between variation of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* and disease outcome in Japan. *J Infect Dis* 2002; 186: 1621-1630

12. Backert S, Ziska E, Brinkmann V, Zimny-Arndt U, Fauconnier A, Jungblut PR, Naumann M, Meyer TF. Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000; 2: 155-164
13. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 42: 613-615
14. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115
15. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl. 4 pt 1): 634-637
16. Böni R, Burg G, Wirth HP. *Helicobacter pylori* und Hauterkrankungen - ein (noch) ungebrochener Mythos? *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1305-1308
17. Böhmeyer J, Heller A, Hartig C (1996) Assoziation der chronischen Urtikaria mit *Helicobacter pylori*-induzierter Antrum-Gastritis. *Hautarzt* 1996; 47: 106-108
18. Boixeda de Miquel B, Vazquez-Romero M, Vazquez-Sequeiros E, Foruny-Olcina JR, Boixeda de Miquel P, Lopez San Roman A, Aleman Villanueva S, Martin de Argila de Prados C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 501-509
19. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Partrussi L, Ilver D, Amedei A, D'Elia MM, Telford JL, Baldari CT. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 198: 1887-1897
20. Burget GE. Note on the flora of the stomach. *J Bacteriol* 1920; 5: 299-303
21. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 516-520
22. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori* encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14648-14653
23. Chen TS, Chang FY. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1615-1618
24. Chow DK, Sung JJ. Non-NSAID non-H. pylori ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 3-9

25. Covacci A, Rappuoli A. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: trojan horses for the host cell. *J Exp Med* 2000; 191: 587-592
26. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333
27. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320-332
28. Dauden E, Jiménez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39: 446-452
29. Dauden E, Cabrera MM, Onate MJ, Pajares JM, Garcia-Diez A. CagA seropositivity in *Helicobacter pylori* positive patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 116-117
30. Del Giudice G, Covacci A, Telford JL, Montecucco C, Rappuoli R. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 523-563
31. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, Schiavino D, Pola P, Patriarca G, Gasbarrini G. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-1229
32. Doenges JL. Spirochaetes in the gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Med Biol* 1938; 38: 536-538
33. Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori*'s unconventional role in health and disease. *PLOS Pathog* 2009; 5: e1000544 (DOI: 10.1371/journal.ppat.1000544)
34. Dundon WG, de Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2001; 290: 647-658
35. Eck M, Schmaußer W, Haas R, Greiner A, Czub S, Müller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the cagA protein. *Gastroenterology* 1997; 112: 1482-1486
36. Fabrizi G, Carbone A, Lippi ME, Anti M, Gasbarrini G. Lack of evidence of relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis in childhood. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1529
37. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI, Yamaoka Y, Megraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003; 299: 1582-1585

38. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvatho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-1687
39. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Dtsch Arztebl Int* 2009a; 106: 801-808
40. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiß JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-Leitlinie "*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2009b; 47: 68-102
41. Fischer W, Prassl S, Haas R. Virulence mechanisms and persistence strategies of human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 337: 129-171
42. Fox JG. The non-*H. pylori helicobacters*: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002; 50: 273-283
43. Freiburg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 443-445
44. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern med* 2007; 147: 553-562
45. Gaitan-Cepeda LA, Dominguez-Sanchez A, Pavia-Ruz N, Munoz-Hernandez R, Verdugo-Diaz R, Valles-Medina AM, Meraz-Acosta H. Oral lesions in HIV+/AIDS adolescents perinatally infected undergoing HAART. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, epub ahead of print, 2010
46. Gasbarrini A, Franceschi F, Ojetti V, De Luca A, Massari I, Candelli M. Extra-digestive diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Int* 1997; 10 (Suppl. 4): 27-32
47. Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori* associated disease? *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl.): 15-20
48. Goodsir J. Schmidt's Jahrbücher 1843; 39: 305

49. Grimm W, Fischbach W. *Helicobacter pylori* infection in children and juvenils: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1878-1883
50. Halasz CL. *Helicobacter pylori* antibodies in patients with psoriasis. Arch Dermatol 1996; 132: 95-96
51. Hamburger H. Centralbl klin Med Leipzig 1890; 11: 425-437
52. Hasse, Kölliker. Arch physiol Heilkd 1847; 6: 762
53. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. Eur J Dermatol 2009; 19: 431-444
54. Herter CA. The common bacterial infection of the digestive tract and the intoxications arising from them. New York, 1907
55. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 14428-14433
56. Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Mitsuno Y, Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Functional variability of cagA gene in Japanese isolates of *Helicobacter pylori*. Gene 2004; 343: 165-172
57. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. Int J Dermatol 2000; 39: 443-445
58. Hübner AM, Tenbaum SP. Complete remission of palmoplantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. Clin Exp Dermatol 2007; 33: 337-355
59. Judd LM, Alderman BM, Howlett M, Shulkes A, Dow C, Moverley J, Grail D, Jenkins BJ, Ernst M, Giraud AS. Gastric cancer development in mice lacking the SHP2 binding site on the IL-6 family co-receptor gp130. Gastroenterology 2004; 126: 196-207
60. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. Connection between *Helicobacter pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. Orv Hetil 1996; 137: 1969-1972
61. Kaplan AP, Greaves MW. Urticaria and angioedema. Informa Healthcare USA Inc., New York, 2009; 17

62. Karczewska E, Wojtas I, Sito E, Trojanowska D, Budak A, Zwolinska-Wcislo M, Wilk A. Assessment of co-existence of *Helicobacter pylori* and *Candida* fungi in diseases of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 60 (Suppl. 6): 33-39
63. Kawaguchi M, Saito T, Ohno H, Midorikawa S, Sanji T, Morita S, Tsurui M, Misaka R, Hitota T, Saito M, Minami K. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically in resected gallbladder mucosa. *J Gastroenterol* 1996; 31: 294-298
64. Kolibásová K, Cervenková D, Hegyi E. *Helicobacter pylori*: a possible etiologic factor of chronic urticaria. *Dermatosen* 1994; 42: 235-236
65. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995a; 9 (Suppl. 2): 59-70
66. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995b; 87: 1777-1780
67. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JAG, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun* 1997; 65: 3672-3679
68. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490
69. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimes to cure *Helicobacter pylori* infection - a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 857-864
70. Laheij RFL, de Boer WA, Jansen JBMJ, an Lier HJJ, Sneeberger PM, Verbeek ALM. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 742-746
71. Lavelle JP, Landas S, Mitros FA. Acute gastritis associated with spiral organisms from cats. *Dis Dis Sci* 1994; 39: 744-750
72. Leunk RD. Production of a cytotoxin by *Helicobacter pylori*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 8): 686-689
73. Letley DP, Rhead JL, Twells RJ, Dove B, Atherton JC. Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 2003; 278: 26734-26741

74. Linz B, Balloux F, Moodley Y. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915-918
75. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37: 515-519
76. Lopez-Brea M, Martin-Fonteloz P, Baquero M, Aragon L. Urticaria associated with *Campylobacter pylori* enteritis. *Lancet* 1984; I: 1354
77. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen LC. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? *Arch Intern Med* 2000; 160: 105-109
78. Maraki S, Mouzas IA, Kontoyiannis DP, Chatzinikolaou I, Tselentis Y, Samonis G. Prospective evaluation of the impact of amoxicillin, clarithromycin and their combination on human gastrointestinal colonization by candida species. *Chemotherapy* 2001; 47: 215-218
79. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88
80. Merrifield RB, Vizioli LD, Boman HG. Synthesis of the antibacterial peptide cecropin A (1-33). *Biochemistry* 1982; 21: 5020-5031
81. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raises fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-199
82. Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, Datta S, Ito Y, Chowdhury A, Chowdhury S, Santra A, Bhattacharya SK, Azuma T, Nair GB, Berg DE. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. *J Bacteriol* 2000; 182: 3219-3227
83. Naito M, Yamazaki T, Tsutsumi R, Higashi H, Onoe K, Yamazaki S, Azuma T, Hatakeyama M. Influence of EPIYA repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* 2006; 130: 1181-1190
84. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' belief and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 533-537
85. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Nomura RY, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis* 2002; 186: 1138-1144
86. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000; 287: 1497-1500

87. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 57: 814-819
88. Özkaya-Bayazit E, Demir K, Özgüroglu E. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1165-1166
89. Ormand JE, Talley NJ. *Helicobacter pylori*: controversies and an approach to management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 414-426
90. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008; 57 (Pt. 7): 814-819
91. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301
92. Peek RM, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 73: 760-770
93. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl.2): 33-39
94. Pütsep K, Bränden CL, Boman HG, Normark S. Antibacterial peptide from *H. pylori*. *Nature* 1999; 398: 671-672
95. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and *helicobacter pylori*. *Ind J Dermatol* 2003; 69: 133-134
96. Raderer M, Österreicher C, Machold K. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 937-939
97. Radenhausen M, Schulzke JD, Geilen CC, Mansmann U, Treudler R, Bojarski C, Orfanos CE, Tebbe. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm Venerol* 2000; 80: 48-79
98. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GN. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterol* 1988; 94: 33-40
99. Reborá A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatol* 1995; 191: 6-8

100. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936
101. Rugge M, Busatto G, Cassaro M. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999; 85:2506-2511
102. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M. Palmoplantar pustulosis associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 720-722
103. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F. Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in *Helicobacter pylori*-positive Japanese patients. *J Dermatol* 2002; 29: 23-27
104. Salmanian AH, Siavoshi F, Akbari F, Afshari A, Malekzadeh R. Yeast of the oral cavity is the reservoir of *Helicobacter pylori*. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 324-328
105. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-63
106. Schrutka-Koelbl C, Wasilewicz-Stephani G, Gschwantler M. Has eradication therapy an effect in *Helicobacter*-positive patients with chronic urticaria? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2632-2633
107. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sukarane M, Matsunaka M. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic disease. *Helicobacter* 2001; 6: 60-65
108. Sipponen P, Helske T, Jarvinen P, Hyvarinen H, Seppala K, Siurala M. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992. *Gut* 1994; 35: 1167- 1171
109. Suerbaum S, Josenhans C, Labigne A. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flaB flagellin genes and construction of *H. pylori* flaA- and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J Bacteriol* 1993; 175: 3278-3288
110. Suerbaum S, Maynard Smith J, Bapumia K, Morelli G, Smith NH, Kunstmann E, Dyrek I, Achtmann M: Free recombination within *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12619-12624

111. Solnick JV, Tompkins LS. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease: pathogenesis and host-parasite interaction. *Infect Agents Dis* 1992; 1: 294-309
112. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter* infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59
113. The Eurogast Study Group: Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 population. *Gut* 1993; 43: 1672-1676
114. The Eurohepygast Study. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. *Gut* 2002; 50: 779-785
115. Thijs JV, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, Luijt DS, Meyer BC, Kleibeuker JH. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125-2129
116. Thomson MA, Storey P, Greer R. Canine-human transmission of *Gastrospirillum hominis*. *Lancet* 1994, 343: 1605-1607
117. Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M, Gatta L, Berardi S, Tampieri A, Miglioli M. The transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (Suppl. 1): 33-42
118. Valencak J, Trautinger F, Fiebiger WC, Raderer M. Complete remission of chronic plaque psoriasis and gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol* 2002; 81: 662-665
119. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 440-442
120. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Pena S, Midolo P, Ng EK, Atherton JC, Blaser MJ, Quint WG. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2597-2603
121. van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999; 116: 823-830
122. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; I: 1273-1275
123. Wedi B, Wagner S, Werfel T. Prevalence of *Helicobacter pylori* associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-294
124. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5: 10-22

125. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: current perspectives. J Clin Gastroenterol 1991; 13 (Suppl 1): 114-124
126. Wustlich S, Brehler R, Luger TA. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. Dermatology 1999; 198: 130-2
127. Yakoob J, Jafri W, Jafri N, Islam M, Abid S, Hamid S, AliShah H, Shaikh H. Prevalence of non-*Helicobacter pylori* duodenal ulcer in Karachi, Pakistan. World J Gastroenterol 2005; 11: 3562-3565
128. Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. J Clin Microbiol 1998; 36: 2258-2263
129. Yamaoka Y, El-Zimaity HM, Gutierrez O. Relationship between the *cagA* 3' repeat region of *Helicobacter pylori*, gastric histology, and susceptibility to low pH. Gastroenterology 1999; 117: 342-349
130. Yamaoka Y, Osato MS, Sepulveda AR. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries. Epidemiol Infect 2000; 124: 91-96
131. Yamaoka Y, Mototsugu Kato, Masahiro A. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. Intern Med 2008; 47: 1077-1083
132. Yücel T, Aygin D, Selen S, Yücel O. The prevalence of *Helicobacter pylori* and related factors among university students in Turkey. Jpn J Infect Dis 2008; 61: 179-183
133. Zuberbier T. Diagnostik und Therapie der Urtikaria. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD). <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/013-028.htm>, Stand Juni 2002
134. Zwolinska-Wcislo M, Budak A, Bogdal J, Trojanowska D, Stachura J. Effect of fungal colonization of gastric mucosa on the course of gastric ulcers healing. Med Sci Monit 2001; 7: 266-275
135. Zwolinska-Wcislo M, Brzozowski T, Budak A. Effect of *Candida* colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa. J Physiol Pharmacol 2009; 60: 107-118

Erklärung

„Ich, Yevgen Biblin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„Diagnostische und prognostische Bedeutung von Helicobacter pylori Antikörpern im Serum
bei der Helicobacter pylori Infektion der Magens bei Patienten mit chronischer Urtikaria“
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Datum: 08.04.2011

Unterschrift