Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums Dresden und aus
dem Universitätsklinikum Lausanne

Antigastrale Antikörper in der Pathogenese der Helicobacter pylori Gastritis - Antikörper-Gewinnung mit der 'WICK'-Technik -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Michael Kierspe
aus
Haan
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz. Dr. med. E. Bayerdörffer
Mitberichterstatter:	Priv.Doz. Dr. med. Max Schnurr
	Priv.Doz. Dr. med. Wolfgang Thasler
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	30.07.2009

ABKÜRZUNGEN

aAG	aktive Autoimmungastritis
AK	Antikörper
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDG	Corpus-dominante (HP)-Gastritis
DU	Duodenal Ulcer
EAC	Tripel-Therapie mit Esomeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin
ECM	Tripel-Therapie mit Esomeprazol, Clarithromycin und Metronidazol
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
gMrV	geometrisches Mittel reziproker Verdünnungen
GU	Gastric Ulcer
H & E	Hämatoxylin und Eosin (-Färbung)
HP	Helicobacter pylori
H. pylori	Helicobacter pylori
IgA	Immunglobuline der Klasse 'A'
IgG	Immunglobuline der Klasse 'G'
IM	Intestinale Metaplasie
MALT	mucosa associated lymphatic tissue
OA	Dual-Therapie mit Omeprazol und Amoxicillin
OAC	Tripel-Therapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin
OAM	Tripel-Therapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Metronidazol
OCM	Tripel-Therapie mit Omeprazol, Clarithromycin und Metronidazol
PPI	Protonenpumpeninhibitor
WICK –(Katheter)	aus dem Englischen stammend von 'wick' = Docht

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen		3
1.	EINLEITUNG	6
1.1.	Historische und aktuelle Erkenntnisse zur Gastritis	6
1.1.1.	Historische Entwicklung der Kenntnisse zur Gastritis allgemein	6
1.1.2.	Besonderheiten in der historischen Entwicklung der A-Gastritis vor der Helicobacter pylori-Ära.	8
1.2.	Helicobacter pylori - Charakterisierung des Keimes	9
1.2.1.	Bakteriologische Charakteristika, Morphologie, Physiologie	9
1.2.2.	Virulenzfaktoren	11
1.2.3.	Infektionsablauf	13
1.2.4.	Genetik	16
1.3.	Epidemiologie der Helicobacter pylori Infektion	17
1.4.	Diagnostik der Helicobacter pylori Infektion	19
1.5.	Folgeerkrankungen der Helicobacter pylori Infektion	20
1.5.1.	Benigne Folgeerkrankungen der chronischen Helicobacter pylori Gastritis	20
1.5.2.	Maligne Folgeerkrankungen der chronischen Helicobacter pylori Gastritis	20
1.5.3.	Die Autoimmungastritis als Folgeerkrankung der chronischen Helicobacter pylori-Gastritis	23
1.6.	Therapie der Helicobacter pylori-Infektion	25
2.	FRAGESTELLUNG	27
2.1.	Hauptfragestellung	27
2.2.	Nebenfragestellung	27
3.	PATIENTEN UND METHODEN	28
3.1.	Patientenrekrutierung	28
3.1.1.	Freiwillige Probanden	28

3.1.2. Patienten der Magenkarzinom-Interventionsstudie (PRISMA-Studie) 28
3.1.3. Patienten der A-Gastritis-Interventionsstudie 29
3.2. Methodik 30
3.2.1. Endoskopie, Biopsie, Magensekretgewinnung und WICK Probengewinnung 30
3.2.2. Histologische Bearbeitung und Auswertung des Biopsiematerials 31
3.2.3. Serologische Analyse von Serum, Magensekret und WICK-Proben 33
3.2.4. Anamneseerhebung und Monitoring 34
3.2.5. Statistische Auswertung 35
3.2.6. Ethische Beratung 35

4. ERGEBNISSE 36
4.1. Charakterisierung der Patienten 36
4.1.1. HP-positive und HP-negative Probanden 36
4.1.2. Patienten mit Corpus-dominanter HP-Gastritis (CDG) 36
4.1.3. Patienten mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis (aAG) 36
4.2. Histologische Ergebnisse 37
4.3. Serologische Ergebnisse 39
4.3.1. HP-positive und HP-negative Probanden 39
4.3.2. HP-positive und HP-negative Patienten mit CDG und aAG 40

5. DISKUSSION 45
6. ZUSAMMENFASSUNG 53
7. LITERATURVERZEICHNIS 57
8. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN 69
9. DANKSAGUNG 70
10. LEBENSLAUF 71

EINLEITUNG

1.1. Historische und aktuelle Erkenntnisse zur Gastritis

1.1.1. Historische Entwicklung der Kenntnisse zur Gastritis allgemein

Seit der ersten Beschreibung der histopathologischen Merkmale der Gastritis wurden im Laufe der Zeit mehrere Gastritis-Klassifikationen entwickelt. Zu erwähnen ist die Einteilung von Schindler aus dem Jahr 1947, in der die akute von der chronischen Gastritis abgegrenzt wurde und in der eine "chronische Oberflächengastritis" und eine "chronisch-atrophische Gastritis" beschrieben wurde (119).

Die nächste Klassifikation stammt von Prof. Elster und konnte in Deutschland dominieren. Er unterschied 1968 zwischen Oberflächengastritis, Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie und atrophischer Gastritis (39).

Morphologisch differenzierende Termini wurden 1972 von Whitehead verwendet. Von ihm stammen die Begriffe chronisch-ruhende und chronisch aktive (Oberflächen-) Gastritis. Die Aktivität bezog sich auf das Ausmaß der granulozytären Schleimhaut-infiltration (142).

Bedeutsam war und ist die Gastritis-Klassifikation von Strickland und Mackay aus dem Jahr 1973 (132). Sie unterteilten die Gastritiden topographisch in einen A-Typ, der ausschließlich im Bereich der Korpus- und Fundusschleimhaut besteht, sowie einen B-Typ, der hauptsächlich im Antrum lokalisiert ist und bei dem Grad und Aktivität der Entzündung (lymphozytäre und granulozytäre Infiltration) oralwärts abnehmen. Der A-Gastritis liegt eine Autoimmunreaktion zugrunde. Im Serum finden sich Autoantikörper gegen Parietalzellen und/oder den 'intrinsic factor'. Die Ätiologie der B-Gastritis blieb unklar, man vermutete ursächlich einen pathologischen duodeno-gastralen Reflux (132). 1980 unternahm Correa den Versuch einer ätiopathogenetischen Systematisierung: Danach wurde die A-Gastritis weiterhin als Autoimmunerkrankung klassifiziert, die B-Gastritis dagegen als Folge einer erhöhten Magensäuresekretion eingestuft („hypersekretorische Gastritis"). Eine weitere Form bezeichnete er als „umweltinduzierte" chronische Gastritis, ätiopathogenetisch sollte eine salzreiche Ernährung hier eine Rolle spielen (24).

Die erste Gastritis-Klassifikation nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten konnte aber erst nach Entdeckung von Bakterien im Magen durch Warren und Marshall im Jahr 1983

gelingen. Sie sprachen zunächst von „unidentified curved bacilli“ (87, 137), die später als Campylobacter pylori(dis) bezeichnet wurden (86) und schließlich seit 1989 als eigene Gattung namens Helicobacter pylori (HP) klassifiziert werden (58). Es stellte sich heraus, dass die Helicobacter pylori-Infektion die häufigste Ursache der Gastritis ist. Erstmals konnte daraufhin eine kausale Therapie entwickelt werden. Ihre Entdeckung war die Grundlage für eine neue diagnostische und therapeutische Strategie (86).

Wyatt und Dixon (144) sowie Heilmann, Stolte und Borchard (64, 124) in Deutschland erarbeiteten zwischen 1988 und 1989 eine neue ätiopathogenetische Einteilung, die 3 große Gruppen der Gastritiden umfasst („ABC-Klassifikation“):

A – Gastritis = Autoimmungastritis (ausschließlich im Corpus),

B – Gastritis = bakteriell-infektiöse Gastritis (fast immer in Antrum und Corpus vorhanden, meist im Antrum ausgeprägter) (7, 10, 127),

C – Gastritis = chemisch-induzierte Gastritis (fast immer nur im Antrum).

Die C – Gastritis entsteht durch Gallereflux oder durch Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) beziehungsweise Acetylsalicylsäure. Darüber hinaus wurden die seltenen Gastritiden als Sondergruppe zusammengefasst. Dazu zählen die Lymphozytäre Gastritis, die Eosinophile Gastritis, die Granulomatöse Gastritis, die Collagene Gastritis, die Riesenfalten-Gastritis, die Crohn-Gastritis (91) und die durch das Bakterium Helicobacter heilmannii induzierte Gastritis (64, 124, 128).

Basierend auf dem „ABC-System“ wurde 1990 die Sydney-Klassifikation erarbeitet. Sie setzt sich zusammen aus einem endoskopischen und einem histologischen Teil und berücksichtigt ätiologische, topographische und morphologische Kriterien. Histologisch werden folgende Parameter graduiert: 1. Grad der Entzündung (= lymphozytäre Infiltration), 2. Aktivität der Entzündung (= granulozytäre Infiltration), 3. Atrophie des Drüsenkörpers, 4. Dichte der Helicobacter pylori-Besiedlung und 5. intestinale Metaplasie. Die Graduierung erfolgt jeweils in 4 Stufen: normal – geringgradig – mittelgradig – hochgradig. 1994 entstand in Houston anlässlich des Kongresses der European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG) die novellierte Fassung der Sydney-Klassifikation der Gastritiden, um einen Konsens zwischen Europäischen und Amerikanischen Pathologen zu erreichen, nachdem die erste Fassung überwiegend auf den Vorstellungen Europäischer Pathologen beruhte. Neben einigen kleinen

Modifikationen wurde die „multifokale atrophische Gastritis“ in die novellierte Fassung aufgenommen (30, 124).

Die Häufigkeit der verschiedenen Gastritiden stellt sich wie folgt dar: Die durch Helicobacter pylori induzierte B-Gastritis ist mit ca. 80% die weitaus häufigste Form, allerdings mit fallendem Anteil aufgrund der rückläufigen Durchseuchung der Bevölkerung (18, 38, 67). Ca. 15 % mit steigender Tendenz entfallen auf die C-Gastritis und ca. 3 % aller Gastritiden in Deutschland fallen in die Gruppe der A-Gastritis (64, 122, 124). Die o.g. seltenen Formen umfassen ca. 1 – 2 % aller Gastritiden (128).

1.1.2. Besonderheiten in der historischen Entwicklung der A-Gastritis vor der Helicobacter pylori-Ära.

Die Diagnose der ’schweren Anämie’ geht zurück auf das Jahr 1849 und wurde beschrieben von T. Addison aus London (siehe in Whittingham & Mackay 143). 1872 wurde diese weiter charakterisiert von A. Biermer aus Zürich (13), was zur Prägung des Begriffs des ’Morbus Biermer’ für dieses Erkrankung geführt hat. Eine erste große Fallstudie an ca. 1200 Patienten wurde 1908 von R.C. Cabot publiziert (20). Die Erkenntnis, dass die perniziöse Anämie aus einem diätetischen Mangel entsteht, wurde 1920 von Whipple et al. publiziert (141) und 1934 mit dem Nobel-Preis für Medizin geehrt. Ein weiterer Schritt in der Erforschung der Pathogenese der perniziösen Anämie gelang 1948 E. Lester-Smith (siehe in Whittingham & Mackay 143) und Rickes et al. (143) zeitgleich die Entdeckung des Vitamin B_{12}. Die Aufklärung der molekularen Struktur des Vitamin B_{12} im Jahr 1955 brachte 1964 den Nobel-Preis für Medizin für D.C. Hodgkin et al. (66). Die Physiologie des Vitamin B_{12}-Moleküls wurde in der Folge rasch aufgeklärt und die Diagnostik durch Entdeckung des radioaktiven Isotops von Kobalt durch Rosenblum 1950 erleichtert (22). Der erste Brückenschlag zur histologischen Diagnostik erfolgte 1928 durch Konjetzny (71), der eine bakterielle Genese der Gastritis vermutete und erkannte, dass die Gastritis die Grunderkrankung für peptische Ulzera darstellt (71). Eine weitere relevante Erkenntnis wurde durch den Einsatz flexibler Magen-Biopsie-Schläuche 1948 erzielt, mit denen es gelang, getrennt von Antrum und Corpus Biopsate zu gewinnen (siehe in Whittingham & Mackay 143), an denen später von Strickland & McKay die erste international bekannt gewordene Gastritis-Klassifikation erarbeitet hatten, die die unterschiedliche Topographie der Gastritiden nutzten (132).

1.2. Helicobacter pylori - Charakterisierung des Keimes

1.2.1. Bakteriologische Charakteristika, Morphologie, Physiologie

Helicobacter pylori (HP) gehört zu den gramnegativen Bakterien. Die Isolierung des Keimes aus chronisch aktiv entzündeter Magenschleimhaut (Abb. 1) und kulturelle Anzüchtung gelang, nachdem seit ca. 90 Jahren Beobachtungen von Keimen auf der Magenmukosa vorausgegangen waren (15, 31, 53), erstmals Warren und Marshall 1983 (139). Nach initialer Zuordnung zum Genus Campylobacter erfolgte 1989 aufgrund ultrastruktureller Unterschiede die Einrichtung einer neuen Gattung Helicobacter und Eingruppierung des Keimes in diese zusammen mit Campylobacter mustelae (58), einem bei Frettchen weit verbreiteten Krankheitserreger. Zwischenzeitlich wurden mindestens 27 weitere in hohem Masse wirtsspezifische Arten der Gattung Helicobacter entdeckt und beschrieben.

Abbildung 1: Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von Helicobacter pylori

Der Vergrößerungsfaktor der hier gezeigten Aufnahme ist ca. 20000 x. Der Pfeil zeigt 2 quer angeschnittene Flagellen.

Die HP-Zelle ist unipolar begeisselt, einfach gebogen oder spiralförmig gedreht, wobei maximal drei Windungen auftreten. Das Bündel von vier bis sechs Geisseln (Flagellen) an einem der Pole verleiht dem Bakterium Beweglichkeit (Abb. 2). Die Flagellen sind von einer nur elektronenmikroskopisch darstellbaren membranartigen Hülle umgeben, die sich am Flagellenende bulbusförmig aufweitet (56). Dies ist ein besonders charakteristisches Merkmal der Gattung Helicobacter (Abb. 2). Die Zellwand von HP folgt dem typischen Aufbau gramnegativer Bakterien. Einer inneren Zytoplasmamembran folgt eine dünne Mureinschicht und die äußere Membran. Die äußere Membran enthält als wichtigen Bestandteil Lipopolysaccharide, die bei HP eine Reihe pathogenetisch relevanter Besonderheiten aufzuweisen scheinen.

Die Stoffwechselphysiologie von HP ist bis jetzt nur unzureichend untersucht. Dies liegt vor allem an den hohen Nährstoffansprüchen des Keimes, welche nur mit aufwändigen biophysikalischen Methoden Einblicke in den Metabolismus gewährt. So wurde mit konventionellen Fermentationstests keine Zuckerverwertung festgestellt, mit Hilfe der NMR-Spektroskopie jedoch eine Glukosemetabolisierung über den Pentosephosphatweg nachgewiesen (97).

Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Flagellen von Helicobacter pylori

Der Vergrösserungsfaktor der hier gezeigten Aufnahme ist ca. 60000 x

Es liegen Enzyme vor, die dem Keim erlauben, den von der Urease aus Harnstoff freigesetzten Ammoniak als Stickstoffquelle für die Aminosäureproduktion zu nutzen (47, 58, 90). Entsprechend den hohen Nährstoffansprüchen werden für die Primäranzüchtung des Keimes aus Biopsien u.a. Kochblutagarplatten mit Zusatz von Erythrozytenkonzentrat eingesetzt. Die Bakterien wachsen am besten in mikroaerober Athmosphäre (58).

1.2.2. Virulenzfaktoren

Der pathogene Effekt von HP an der Magenschleimhaut kommt durch eine Reihe gut dokumentierter Virulenzfaktoren und der induzierten entzündlich immunologischen Antwort der besiedelten Schleimhaut zustande.

Virulenzfaktoren werden in drei Gruppen eingeteilt: Kolonisationsfaktoren ermöglichen die Besiedlung des Wirtsorganismus, Persistenzfaktoren bewirken die Aufrechterhaltung der Infektion trotz Abwehrmechanismen des Wirts, gewebeschädigende Faktoren führen letztendlich zur Entstehung von Krankheitsbildern. Um einen möglichen Virulenzfaktor charakterisieren zu können, wird versucht, das entsprechende Protein zu reinigen. In einem zweiten Schritt wird das dazugehörende Gen isoliert, um dann isogene Mutantenstämme herzustellen, welche sich vom Wildstamm nur durch Fehlen des Virulenzfaktors unterscheiden. Solche Mutanten werden bei HP im Tierversuch mit gnotobiotischen, d.h. keimfrei zur Welt gebrachten und aufgezogenen, Ferkeln (34, 35), neuerdings auch mit Mäusen oder Katzen, auf ihre Virulenz untersucht.

Ein wichtiger Virulenzfaktor des Keimes ist seine hohe Motilität, die ihm erlaubt, sich sowohl im viskösen Mukus der Magenschleimhaut zu bewegen und dort zu verbleiben, als auch die Epithelschicht zu erreichen (63). Ermöglicht wird diese Beweglichkeit durch die 4-6 Geisseln, die die Keime vorantreiben (56). In tierexperimentellen Untersuchungen mit unbeweglichen Mutanten, bei denen zwei Strukturproteingene der Flagellen fehlten, konnten diese längstens über 4 Tage im Schleimhautmilieu nachgewiesen werden, eine dauerhafte Kolonisierung unterblieb (34).

Über die Herstellung von Urease-negativen Mutanten konnte demonstriert werden, dass Urease, ein Enzym, welches die Spaltung von Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak katalysiert und in großer Menge von HP synthetisiert und in das Umgebungsmilieu abgegeben wird, für die Besiedlung der Magenschleimhaut essentiell ist (47). Die gängige

Modellvorstellung erklärt dies mit der neutralisierenden Wirkung des im Umfeld des Keimes entstehenden Ammoniaks auf die Magensäure. Experimentell stützt sich die These auf das schnelle Absterben von HP in Kulturmedium mit niedrigem pH-Wert, wenn dieses keinen Harnstoff zur Ammoniaksynthese enthält. Tierexperimentell war es Urease-negativen Mutanten jedoch auch dann nicht möglich, die Magenschleimhaut zu besiedeln, wenn der pH-Wert durch säurehemmende Medikamente im Neutralbereich lag (34, 138). Möglicherweise ist die metabolische Bedeutung der Urease als Produzent von Ammoniak als Stickstoffquelle zur Eiweißsynthese ebenfalls von unabdingbarer Bedeutung.

Viele Erreger von Infektionen des Gastrointestinaltrakts bilden sogenannte Adhäsine, Strukturen, die eine feste Bindung an Rezeptoren der Epithelzelle bewirken können. Obwohl sich ein Grossteil der HP-Bakterien im Mukus aufhält, ist elektronenmikroskopisch für einen Teil der Keime ein sehr enger Kontakt zum Epithel zu erkennen (54). Bei engem Kontakt in Zellkulturen verändern sich die Epithelzellen als Reaktion ähnlich wie Darmzellen bei Infektionen mit enteropathogenen E. coli. Mehrere Adhäsine wurden beschrieben (41, 42), aber ihre Bedeutung als Virulenzfaktor kann aufgrund der im Tierversuch gewonnenen Daten noch nicht als gesichert angesehen werden. Ferner besitzt HP die Fähigkeit, sich über das bei Personen mit Blutgruppe 0 exprimierte Lewis-B-Blutgruppenantigen an menschliche Magenepithelzellen zu binden.

Der am besten untersuchte zellschädigende Faktor, der von HP in die Umgebung sezerniert wird, ist das VacA-Toxin (6, 26, 116, 120). In seiner Wirkung erstmals 1989 beschrieben (48), zeichnet sich das Zytotoxin dadurch aus, dass die geschädigten Schleimhautepithelzellen morphologisch zytoplasmatische Vakuolisierungen ausbilden. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, VacA-Toxin erzeugt aber offensichtlich Störungen des intrazellulären Membranbaustoffwechsels (113). Die Relevanz des Toxins als wichtiger Virulenzfaktor wurde an Tierversuchen demonstriert. Die orale Gabe von gereinigtem VacA-Toxin erzeugte bei Mäusen Schleimhauterosionen und sogar Ulzerationen (134). Auch an Ulkuspatienten wurden häufiger toxinbildende HP-Isolate beobachtet, als bei Patienten ohne Ulkus (48). Obwohl das für VacA-Toxin kodierende Gen in allen HP-Stämmen nachweisbar ist, findet die Bildung eines Zytotoxins nicht in allen Fällen statt, vermutlich wegen des Vorliegens von toxisch inaktiven Produkten bei einigen VacA-Gen-Allelen (5). Auch das durch die Urease freigesetzte Ammoniak weist

eine zellschädigende Wirkung auf und erschwert somit die Abgrenzung Zytotoxin-vermittelter Effekte von den eigenen (90).

Wird die Magenschleimhaut von HP besiedelt, findet in der Regel keine Selbstheilung mehr statt und die Infektion persistiert. Virulenzfaktoren, die eine jahrelange Keimpersistenz ermöglichen, können passiv und aktiv wirken. Die Lipopolysaccharide der äußeren Membran von HP weisen zwei Merkmale auf, die passiv die Langzeitpersistenz begünstigen. Die bei gramnegativen Bakterien für die Toxizität der Lipopolysaccharide verantwortliche Lipidkomponente Lipid A enthält bei HP Fettsäuren, die nur geringe schädliche Wirkungen aufweisen (14). Eine Abschwächung der toxischen Effekte durch relativ inaktive Lipopolysaccharide wurde auch bei anderen Bakterien nachgewiesen, die langfristig in ihrem Wirt persistieren und ist als Anpassungsstrategie zu interpretieren. Weiterhin sind in der O-Seitenkette, einem der drei Bausteine von Lipopolysacchariden, Monosaccharide eingebaut, die in ihrer Sequenz identisch zum LewisX-Antigen, einem Oberflächenantigen menschlicher Zellen, sind (4). Antigen-Mimikry wurde mehrfach bei Bakterien und Parasiten beobachtet und dient der Immunevasion.

Dass HP aktiv in der Lage zu sein scheint, die Immunreaktion des Wirtes zu beeinflussen, geht aus Studien hervor, die eine Proliferationshemmung von u.a. isolierten Monozyten und Lymphozyten durch einen noch nicht molekular typisierten Faktor nachweisen (4). Eine Hemmung der Immunreaktion könnte ebenfalls der Langzeitpersistenz dienen.

Weitere postulierte Virulenzfaktoren sind unter anderem, die von HP sezernierte Alkoholdehydrogenase über Produktion des toxischen Acetaldehyd in Anwesenheit von Alkohol, die Bildung von Phospholipasen (75, 140), welche erklären könnten, wie der Keim die phospholipidreiche Magenmukosa durchdringt, die Synthese des Enzyms N-alpha-Histamin-Methyltransferase, das mit dem N-alpha-Methylhistamin einen potenten H_3-Rezeptor-Agonisten des Magens herstellt und damit die im Verlauf der Infektion erhöhten Gastrinspiegel miterklären könnte.

1.2.3. Infektionsablauf

Nach oraler Aufnahme findet eine chemotaktische Orientierung des Keimes in Richtung Magenoberfläche statt, gefolgt vom Eindringen in die ca. 500 µm dicke Mukusschicht. Ein Grossteil der Bakterien bleibt im Magenschleim und vermehrt sich hier. Andere

Keime kolonisieren das Mukosaepithel und entfalten dort ihre zellschädigende Wirkung. Eine Gewebeinvasion findet nicht statt. Die entstehende akute Gastritis wurde bisher nur in einigen Studien von akzidentellen Infektionen und unter anderem in den Selbstversuchen von Marshall beschrieben (86). Sie zeichnet sich durch deutliche Zytotoxin-induzierte, degenerative Veränderungen des Oberflächenepithels inklusive Mukusdepletion, partiellem oder kompletten Verlust der Mikrovilli, Zellödem, Unterbrechung der „tight junctions" und Zellablösungen aus. Es scheint relativ gleichmäßig die Magenschleimhaut von Antrum und Korpus in Mitleidenschaft gezogen zu sein. Die direkte Interaktion von HP mit der säureprotektiven Mukosabarriere erklärt sich über eine Reihe von Faktoren, wie die Bildung von Phospholipasen, welche über Lysolecithinbildung die Hydrophobizität reduzieren. Direkt zellschädigend wirken unter anderem das vom Keim produzierte Ammoniak (90) und das unter der Wirkung der HP-Alkoholdehydrogenase entstehende Acetaldehyd.

Die immunologische unspezifische Reaktion besteht in einer auffälligen Infiltration des foveolären und Oberflächenepithels mit neutrophilen Granulozyten, die teilweise exsudieren und „Grübchenabszesse" bilden. Die tubulären Drüsenanteile sind nicht betroffen. Die neutrophile Reaktion wird in vitro durch eine Vielzahl von HP produzierter Faktoren wie z.B. Proteine und Lipopolysaccharide in Gang gesetzt, die Chemotaxis und Aktivierung der weißen Blutkörperchen induzieren (29, 111) und zu einer vermehrten Aktivierung der Integrin-vermittelten Adhäsion der Granulozyten an Epithelzellen führen. Die neutrophile Adhäsion geht im Tierversuch mit einer erhöhten vaskulären Permeabilität und Mastzelldegranulation einher. Die Adhärenz des Keimes an die Magenepithelzellen führt bei diesen u.a. zu einer erhöhten Sekretion des immunmodulierenden Zytokins Interleukin-8 (27). Die Stärke der Interleukin-8-Produktion ist dabei vom HP-Stamm abhängig. Stämme, die CagA- und VacA-Protein exprimieren (siehe Abschnitt 1.2.4.), rufen eine starke Interleukin-8-Sekretion mit ausgeprägter inflammatorischer Reaktion hervor (27). Sind neutrophile Granulozyten am Infektionsort eingetroffen, bilden sie selbst Quelle von entzündungsfördernden Zytokinen wie Interleukin-1, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha). Dadurch und über VacA-Toxin vermittelte Zellschädigungen werden Gewebe-makrophagen stimuliert, die bakterielle Bestandteile phagozytieren und selbst Zytokine freisetzen.

Da eine Heilung, aufgrund der Fähigkeit des Keimes zu persistieren, nicht stattfindet, entwickelt sich im Verlauf eine chronisch aktive Oberflächengastritis mit zusätzlichem Auftreten von T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten in der Lamina propria der Schleimhaut (118). Sie betrifft vor allem den antralen Mukosabereich aber auch die Corpusregion. Es kommt unterschiedlich betont zum partiellem Ersatz des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel, zur Bildung von Lymphfollikeln, Rarefizierung der Schleimhautdrüsen (= fokale Atrophie) und dem Ersatz des normalen Magenepithels durch Zellen, die histomorphologisch und histochemisch Eigenschaften von Darmzellen aufweisen (= intestinale Metaplasie) (30).
Die unterschiedliche Ausprägung der einzelnen Komponenten wird einerseits durch die Pathogenität des HP-Stammes, andererseits von exogenen Faktoren wie Ernährung und genetischer Disposition des Wirts mitbeeinflusst.
Im Rahmen der chronischen Entzündung wird die weitere zelluläre Immunantwort u.a. von den natürlichen Killerzellen übernommen. Dabei vermitteln T-Helfer-Lymphozyten, die im Kontakt mit HP y-Interferon produzieren. Gamma-Interferon aktiviert Antigen-unabhängig die natürlichen Killerzellen und Phagozyten. Das von Monozyten und neutrophilen Granulozyten freigesetzte Interleukin-12 stimuliert die Aktivität der natürlichen Killerzellen und die Differenzierung von CD4-T-Lymphozyten zu T-Helferzellen.
Die kontinuierliche Exposition der Magenschleimhaut mit HP-Antigenen führt neben der lokalen zellulären Immunabwehr zur Bildung von spezifischen Antikörpern. Wie die Antigenaufnahme in Abwesenheit von Peyerschen Plaques und M-Zellen stattfindet, ist nicht geklärt. Eine Möglichkeit wäre die Passage durch im Rahmen der Entzündungsreaktion zerstörte „tight junctions“ des Magenepithels. Alle Infizierten mit chronischer Gastritis reagieren mit der Bildung von mukosalem IgA auf den Keim (28). Spezifische IgM-Antikörper sind in der Akutphase der Infektion sowohl in der Magenschleimhaut als auch im Serum nachzuweisen (87). IgG wird im Verlauf nur im Serum messbar (87). Über spezifische IgE-Antikörper im Epithel gibt es bisher keine Untersuchungen. Die Herkunft der Antikörper-produzierenden Plasmazellen wird in Lymphfollikeln der Schleimhaut vermutet, deren Bildung mit einer HP-Infektion assoziiert ist. Die Rolle der mukosalen IgA- und IgG-Antikörper in der Regulation der Infektion ist noch nicht geklärt. Neben ihrer protektiven Funktion, wie sie in vitro als

Hemmung der Zytotoxin vermittelten Vakuolisierung der Epithelzellen nachgewiesen wurde (48), ist zum Beispiel über die Anwesenheit von kreuzreagierenden Epitopen zwischen Bakterium und Magenepithel auch eine immunologisch vermittelte Schädigung der Magenschleimhaut denkbar (4).

Die Antigen-induzierte Sekretion von y-Interferon aus T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen könnte ebenfalls über die Expression der Klasse-II-MHC-Moleküle zur wirtsvermittelten Schädigung des Epithels beitragen. Auch die in vitro von neutrophilen Granulozyten nach Zugabe von HP vermehrt freigesetzten Sauerstoffradikale hätten, falls dieser Effekt in vivo von Bedeutung ist, eine direkte zellschädigende Wirkung in ihrer Nachbarschaft (29). Wie es dem Keim möglich ist, trotz Wahrnehmung durch das Immunsystem des Wirts und dessen unspezifische und spezifische Immunabwehr im Magen zu persistieren, ist unklar. Es wird u.a. eine durch den Erreger modulierte Abschwächung der Immunreaktion postuliert. Im Modell stützt sich diese Annahme auf den Nachweis zytoplasmatischer Proteine, die in vitro eine Proliferationshemmung peripherer Monozyten bewirken.

1.2.4. Genetik

Mit unterschiedlichen Methoden konnte nachgewiesen werden (1, 82), dass HP eine ungewöhnliche genetische Variabilität aufweist. Dabei kommen einerseits gehäuft Punktmutationen in einzelnen Genen vor, andererseits können komplette Gene oder Gengruppen fehlen. Beispielhaft dafür ist das von einer Gruppe von Isolaten produzierte Protein CagA, welches stark immunogen wirkt, in seiner Funktion jedoch noch nicht charakterisiert ist (27). Stämme, die dieses Protein nicht herstellen, weisen weder das dafür kodierende Gen noch eine weitere Gruppe von ca. 20-30 Genen auf (2), von denen zumindest einige für die Pathogenität des Erregers bedeutend sind (27).

Die komplette Genomsequenz des Keimes wurde 1997 veröffentlicht (136). Von den 1590 Genen des Genoms sind in ihrer Bedeutung ca. 30 Prozent unbekannt. Insgesamt ist das Genom mit 1.7 Millionen Basenpaaren im Vergleich zu anderen Bakterien wie z.B. E. coli (4,6 Millionen Basenpaare), welches in seinen Umgebungsansprüchen sehr genügsam ist und vielfältige Nischen besiedeln kann, sehr klein. Dies unterstützt die aus epidemiologischen Untersuchungsergebnissen hervorgegangene Vermutung, dass der Keim hochspezialisiert ist und nur auf der menschlichen Magenschleimhaut leben kann.

1.3. Epidemiologie der Helicobacter pylori Infektion

Die Prävalenz der Helicobacter pylori Infektion zeigt bei weltweiter Verbreitung grosse regionale Unterschiede. Am höchsten ist die Durchseuchung in den Entwicklungsländern. Ferner ist auch in Ländern wie Japan, Polen oder Griechenland die Durchseuchung hoch, bis zu 80% beträgt sie bei den über 55 jährigen (16, 40, 83, 117). Die Querschnittsstudien zeigen eine mit zunehmendem Alter ansteigende Durchseuchungsfrequenz, was bedeutet, dass pro Lebensjahr 0,5- 2% mehr Helicobacter pylori Infizierte zu erwarten sind (89). Diese im Alter ansteigende Zahl wird heute im wesentlichen auf eine höhere Infektionsrate in der Jugend der jetzt älteren Patienten zurückgeführt, die unter ungünstigeren sozialen und hygienischen Rahmenbedingungen aufwuchsen und so einem erhöhten Ansteckungsrisiko ausgesetzt waren. Die höhere Prävalenz der Helicobacter pylori-Infektionen bei älteren Menschen kann daher als Kohortenphänomen interpretiert werden und nicht als kumulative Neuinfektionen. Die Infektion weist in Westeuropa eine Inzidenz von ca. 0,5 – 1,5 % pro Jahr auf (16).

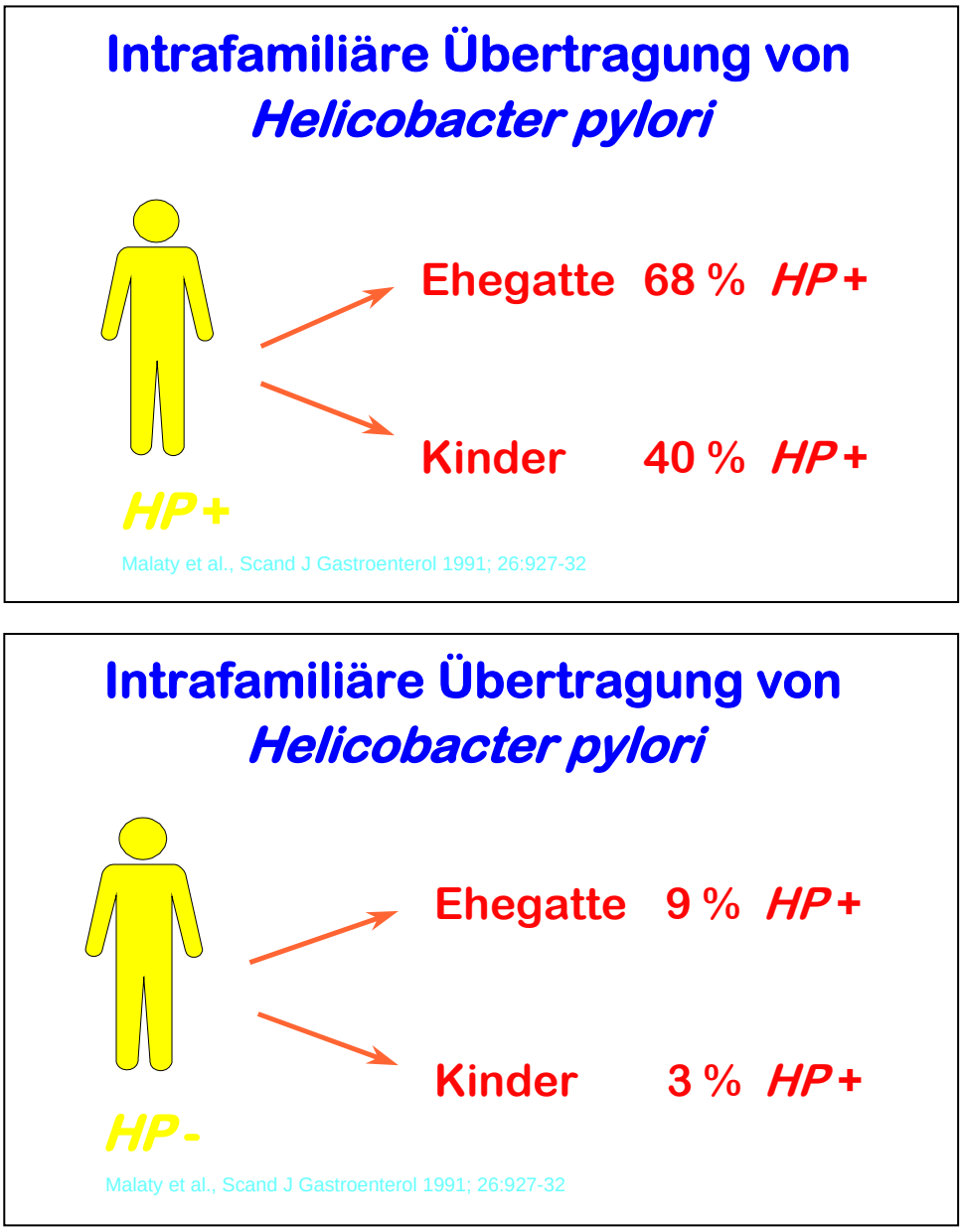
Kein Unterschied in der Infektionsrate konnte zwischen Männern und Frauen gefunden werden (89), ebenso konnte keine Unterscheidung hinsichtlich der Rauch- und Trinkgewohnheiten aufgezeigt werden. In Deutschland liegt die durchschnittliche Durchseuchung bei ca. 40% (18).

Innerhalb von Familien wird die Infektion meist bereits im Kindesalter aquiriert sowie die intrafamiliäre Häufung der Infektion mit Helicobacter pylori beschrieben (Abb. 3; Ref. 33, 83, 84). Darüber hinaus findet sich ebenfalls innerhalb von Familien eine Häufung des Magenkarzinoms. In Populationen mit schlechten sozialen und hygienischen Verhältnissen sind bereits die Kinder weitgehend durchseucht und über 90% der Erwachsenen Helicobacter pylori-positiv (Abb. 3; Ref. 16, 83, 84, 89).

Es konnte gezeigt werden, dass Magenkarzinome in manchen Ländern überwiegend in sozio-ökonomischen armen Population auftreten (19, 67, 79). Die gleiche Assoziation wurde für die Helicobacter pylori-Infektion beobachtet.

Hinsichtlich der Aquisition einer Helicobacter - pylori - Infektion wird im wesentlichen eine fäkal - orale, sowie eine oral - orale Übertragung diskutiert, wobei letztere

Abbildung 3: Intrafamiliäre Übertragung von Helicobacter pylori



Die Studie von Malaty et al. zeigt, dass die eine Übertragung von Helicobacter pylori von den Eltern auf die Kinder erfolgt (84).

wahrscheinlicher ist (33, 70, 84, 135). Beide Übertragungswege werden durch die Nachweisbarkeit von Helicobacter pylori in Speichel und Stuhl durch PCR belegt (43, 70, 135).

1.4. Diagnostik der Helicobacter pylori Infektion

Je nachdem ob die Nachweismethode des Keimes eine Gastroduodenoskopie erfordert oder ohne sie auskommt, werden invasive und nichtinvasive Verfahren unterschieden (21, 85).

Die endoskopische visuelle Beurteilung ist kein verlässliches Verfahren, um eine Besiedelung der Magenschleimhaut mit HP festzustellen. Eine als charakteristisch angesehene gänsehautartige Beschaffenheit der Antrumschleimhaut ist in den meisten Fällen nicht nachweisbar, häufig wirkt trotz Infektion die Magenschleimhaut makroskopisch völlig unauffällig (73).

Histologisch lässt sich der Keim in Schleimhautbiopsien mit verschiedenen Färbemethoden zur Darstellung bringen. Neben der histologischen Routinefärbung Hämatoxylin und Eosin (HE), mit der HP oft erfasst werden kann, wird vor allem bei Negativbefunden zusätzlich eine Spezialfärbung empfohlen (21, 30). Hier existieren neben der schon in der Originalbeschreibung des Keimes angewandten Warthin-Starry-Färbung, die sich durch optimale Kontrastierung des Bakteriums zum Gewebe auszeichnet, eine Reihe weiterer in den letzten Jahren entwickelter Färbungen, von denen wegen eines relativ geringen methodischen Aufwandes die modifizierte Giemsafärbung eine klinische Bedeutung erlangt hat.

Ureasetests nutzen die Eigenschaft der Gattung Helicobacter aus, in großer Menge das Enzym Urease in das Umgebungsmilieu abzusondern (43). Die frisch gewonnenen Magenbiopsien werden zur Durchführung in ein harnstoffhaltiges Medium gegeben. Bei Keimanwesenheit wird Harnstoff zu Ammoniak abgebaut. Die sich ergebende pH-Wert-Verschiebung in den alkalischen Bereich wird durch Farbstoffindikatoren sichtbar gemacht (43).

Die mikrobiologische Anzüchtung aus Biopsiepartikeln wird in der klinischen Alltagssituation insbesondere zur Resistenzbestimmung auf Antibiotika angewandt. Ein positives Kulturergebnis kann in 5 - 7 Tagen erwartet werden (43, 59, 60, 69). Mittels der PCR (polymerase chain reaction) ist es durch Amplifikation von im Biopsiegewebe gefundenen Helicobacter-spezifischen Genen oder Genfragmenten möglich, den Keim nachzuweisen, wobei unklar bleibt, ob es sich um vitale Keime handelt (43).

Unter die nicht-invasiven Methoden fällt der ^{13}C-Harnstoff-Atemtest. Dreißig Minuten nach oraler Aufnahme von mit dem Isotop ^{13}C-markiertem Harnstoff wird

spektrometrisch der Gehalt von ^{13}C in der CO_2-Fraktion der Ausatmungsluft des Probanden ermittelt. Bei Keimanwesenheit im Magen wird durch die Urease Harnstoff abgebaut. Das neben dem Ammoniak entstehende durch ^{13}C markierte Produkt CO_2 erscheint in größerer Menge im Exhalat (43, 80).

Eine gewisse Attraktivität hat auch der Stuhlantigentest erlangt (135). In gewissen Situationen – Kinder oder Magenteilresektion – kann er dem Harnstoffatemtest überlegen sein (70).

In serologischen Testverfahren wird Patientenblut auf gegen HP-Antigene gerichtete Antikörper untersucht, die regelhaft im Rahmen der Infektion als Teil der Immunantwort des Wirtes gebildet werden. Üblicherweise erfolgt die Untersuchung mit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)-Tests, die eine Quantifizierung der gefundenen Antikörper erlauben (65). Als Screening-Methode empfiehlt sich ein Latex-Agglutinationstest, dessen qualitatives Ergebnis innerhalb von 10 Minuten zur Verfügung steht (65). Nach erfolgreicher Therapie der Helicobacter-Infektion ist ein langsamer Abfall der Antikörpertiter festzustellen, eine serologische Kontrolle des Therapieergebnisses wäre frühestens nach 3 Monaten möglich (65).

Sensitivität und Spezifität der beiden direkten Keimnachweismethoden Histologie und Kultur liegen bei ausreichender Anzahl gewonnener Biopsiepartikel bei ca. 98% und 98% bzw. 98% und 99% (10, 43). Auch die nicht-invasiven Methoden weisen Sensitivitäten und Spezifitäten auf, die eine hohe Aussagekraft über Vorliegen einer stattgefundenen Infektion besitzen (65).

1.5. Folgeerkrankungen der Helicobacter pylori Infektion

1.5.1. Benigne Folgeerkrankungen der chronischen Helicobacter pylori Gastritis

Nahezu seit der Erstbeschreibung von HP 1983 (87, 139) ist die Rolle des Keimes als Verursacher der chronisch aktiven Gastritis erkannt (59, 139). In den folgenden Jahren wurde der enge Zusammenhang der HP-Infektion mit peptischen Ulzera dokumentiert (51, 59, 76, 86).

1.5.2. Maligne Folgeerkrankungen der chronischen Helicobacter pylori Gastritis

Schon vor der Entdeckung von Helicobacter pylori als Erreger der chronischen Typ-B-Gastritis gab es Hinweise, dass die chronische Gastritis einen Risikofaktor für das

Magenkarzinom darstellt. Bekannt war, dass es als Folge der chronischen Gastritis vermehrt zur Bildung intestinaler Metaplasie sowie zur multifokalen Atrophie der Mukosa kommt, Konditionen, die man beim Magenkarzinom vom Intestinalzelltyp überzufällig häufig findet (25). Auch die A-Gastritis alter Nomenklatur ist schon seit langem als präkanzeröse Kondition bekannt (133). Heute gibt es erste Hinweise darauf, dass zumindest ein Teil dieser 'A-Gastritiden' als Folge der Helicobacter pylori -Infektion entsteht (46, 107).

In verschiedenen Untersuchungen zur Charakterisierung der HP-Gastritis wurden die verschiedenen Gastritismerkmale im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Entwicklung maligner Folgekrankheiten analysiert (93, 95). Als maligne Folgeerkrankungen des Magens sind heute zwei Erkrankungen identifiziert worden; das Adenokarzinoms des Magens und das MALT-Lymphom. Erste Hinweise für einen möglichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der chronischen Helicobacter pylori Infektion und der Entstehung des Magenkarzinom ergaben sich aus epidemiologischen Untersuchungen (17, 50, 52, 110, 114, 122, 123) und für das MALT-Lymphom aus Therapiestudien (9, 105).

Für das MALT-Lymphom, das ca. 5 % aller Malignome des Magens ausmacht, wurden entscheidende Daten über den pathogenetischen Zusammenhang aus Therapiestudien HP-assoziierter Frühstadien gewonnen. Diese Therapiestudien haben gezeigt, dass sich ca. 75 % aller niedrig-malignen MALT-Lymphome in den Stadien EI, d.h. auf Mukosa und Submukosa beschränkt, nach Eradikation des Keims zurückbilden (9, 105). Kurze Zeit nach der ersten Therapiestudie wurde die These bezüglich eines pathogenetischen Zusammenhangs durch epidemiologische Studien gestützt (115).

Über verschiedene Fallkontrollstudien konnte dann aufgezeigt werden, dass das relative Risiko an Magenkrebs erkrankt zu sein, 1,6- bis 5,1-fach höher ist, wenn eine HP-Infektion vorliegt (40, 52, 114, 123). Unterschiede in der Risikowahrscheinlichkeit zwischen intestinalem und diffusem Typ wurden nicht festgestellt. Für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs wurde keine Assoziation zu einer HP-Infektion festgestellt (114, 145). Epidemiologische Studien zeigen ferner, dass Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs und proximalen Drittels des Magens eine gegenläufige Inzidenzrate im Vergleich zu Adenokarzinomen des mittleren und distalen Drittels des Magens aufweisen. Die Inzidenz von Karzinomen des distalen Teils des Magens hat in

den letzten Jahrzehnten in den hochindustrialisierten Staaten kontinuierlich abgenommen, die des proximalen Drittels bzw. der Cardia zugenommen. Dies spricht für eine pathogenetische Unterschiedlichkeit der Karzinome beider Lokalitäten. Die Gesamtinzidenz der Magenkarzinome lag Anfang der neunziger Jahre in Deutschland bei ca. 25/100 000 pro Jahr bei den Männern und ca. 12/100 000 pro Jahr bei den Frauen.

Schon bei den ersten Untersuchungen zur Topographie der H. pylori Gastritis wurde gezeigt, dass das Corpus weniger dicht mit H. pylori besiedelt ist und auch die aktive Komponente der chronischen Gastritis geringer ausgeprägt ist (10, 37, 125, 129).

Eine vertiefende Analyse an einem größeren Patienten-Kollektiv zeigte, dass sowohl Grad der Gastritis und Grad der Aktivität als auch die Dichte der H. pylori Besiedlung in Richtung auf die Cardia abnimmt (7). Die Kardiaregion selbst wurde in dieser Untersuchung nicht mit eingeschlossen, sie scheint neueren Arbeiten zu Folge dichter als der Magencorpus mit H. pylori besiedelt zu sein und hat folglich eine stärker ausgeprägte Gastritis (57, 61).

Die H. pylori-Gastritis von Magenkarzinompatienten unterscheidet sich von der der Patienten mit H. pylori-Gastritis ohne Magenkarzinom vor allem in ihrer Ausprägung im Magencorpus. In einer Untersuchung von Patienten mit Magenfrühkarzinomen konnte gezeigt werden, dass der Median des Grades der Gastritis im Corpus gleich stark ausgeprägt war wie der im Antrum und signifikant höher im Vergleich mit H. pylori-infizierten Kontrollen mit Ulcus duodeni (Abb. 4; Ref. 92, 94, 95). Das gleiche wurde für den histologischen Parameter Aktivität der Gastritis gefunden. Diese Ausprägung der HP-Gastritis wird heute als corpus-dominante HP-Gastritis oder auch als ‚Magenkarzinom-Phänotyp' der HP-Gastritis bezeichnet (Abb. 4). Eine vor wenigen Jahren publizierte japanische Studie (99, 137) hat an einem großen Kollektiv von endoskopierten Patienten erstmals die von der Arbeitsgruppe um Stolte/Bayerdörffer/Meining entwickelten Kriterien einer HP-Risikogastritis - corpus-dominante Gastritis - für das Magenkarzinom bestätigt, indem sie zeigen konnte, dass diese Patienten mit Risikogastritis ein 35-fach höheres Magenkarzinomrisiko aufweisen, als die HP-Infizierten ohne diese Risikogastritis (137). Im Gegensatz dazu war in diesem Patientenkollektiv die Anwesenheit von Atrophie und intestinale Metapalsie „nur" mit einem 2 – 6-fach erhöhten Magenkarzinomrisiko assoziiert. In der ursprünglichen Untersuchung von Meining et al. 1998 (91) wurde auch der qualitative Nachweis von intestinaler Metaplasie zur Charakterisierung der Gastritis

bei Patienten mit Magenfrühkarzinom herangezogen; er war bei Magenkarzinompatienten in 68 % gegeben, aber nur in 28 % der Kontrollen. Auf eine histologische Subtypisierung der intestinalen Metaplasie in einen 'inkompletten', 'kompletten' oder 'enterocolischen' Typ wurde dabei bewusst verzichtet, da insbesondere der Typ der enterocolischen intestinalen Metaplasie, die nach Literaturangaben mit einem besonders hohen Magenkarzinomrisiko assoziiert sein soll (49), in Deutschland nur in ca. 1 - 2 % aller Patienten mit intestinaler Metaplasie angetroffen wird und somit zu einer weiteren Charakterisierung von Magenkarzinompatienten nicht beitragen würde. Zudem wäre der Aufwand im Rahmen einer Routinediagnostik bzw. für eine Studie der geplanten Größenordnung nicht zu realisieren.

Für beide Parameter, intestinale Metaplasie und die multifokale Drüsenkörperatrophie, gilt, dass ihr endoskopisch-bioptischer Nachweis als diskontinuierliche und irregulär lokalisierte Läsion in hohem Masse von der Zahl der Biopsiepartikel abhängig ist. Die in der Routinediagnostik empfohlene Zahl von je 2 Antrum- und Corpuspartikel, als auch die in der 'updated' Sydney-Klassifikation (30) empfohlene Zahl von 5 Partikeln (eine zusätzliche Angulusbiopsie) sind nicht geeignet, um einen zuverlässigen qualitativen Nachweis zu führen. Histochemische Verfahren zur Subtypisierung der intestinalen Metaplasie sind aufwendig und teuer und in der Routinediagnostik nicht zu verwirklichen, weshalb auch in der updated Sydney-Klassifikation keine Subtypisierung empfohlen wird.

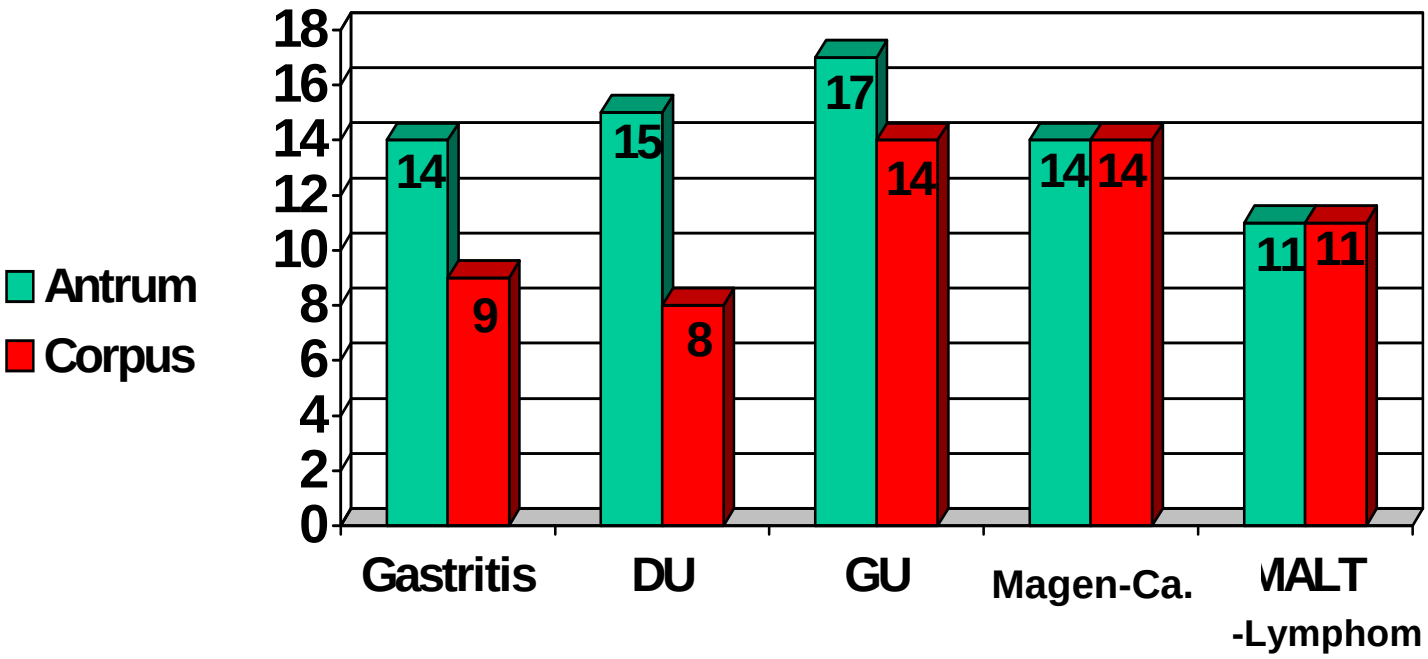
Die multifokale Atrophie des Drüsenkörpers, die bei der H. pylori-Gastritis in der Regel im Antrum stärker ausgeprägt ist als im Corpus im Unterschied zur homogenen ausgebreiteten, isoliert im Corpus auftretenden Atrophie bei Autoimmungastritis, ist der histologische Parameter zur Charakterisierung der Gastritis, der die höchste Inter-Observer-Variation zwischen verschiedenen Pathologen aufweist (124), was vor allem dadurch erklärt wird, dass eine allgemein akzeptierte Regel zur Beurteilung der Atrophie noch nicht existiert. Die multifokale Drüsenkörperatrophie erscheint somit nicht geeignet für eine histologische Screeninguntersuchung.

1.5.3. Die Autoimmungastritis als Folgeerkrankung der Helicobacter pylori Gastritis

Bis etwa 1990 wurde eine Autoimmungastritis diagnostiziert, wenn das Stadium der totalen Atrophie erreicht war (143). 1992 wurde erstmals von M. Stolte beschrieben, dass eine Autoimmungastritis auch im aktiven nicht bzw. noch nicht atrophischen Stadium

diagnostiziert werden kann (36, 125) und dass in diesen Fälle zumeist (noch) eine spärliche Helicobacter pylori Kolonisation nachgewiesen werden kann, die dann im Endstadium der Atrophie und Anacidität verschwindet. Eine erste Fallstudie hat gezeigt, dass die Eradikation der Helicobacter pylori Infektion im Stadium der aktiven Entzündung mit nicht-atrophischem Drüsenkörper zu einer Normalisierung der Mukosa mit Erholung der partiell atrophischen Areale führt (129). Die Restitution des partiell atrophischen Drüsenkörpers im Magencorpus durch HP-Eradikation konnte auch gezeigt werden, wenn eine autoimmunigene Ursache nicht zu eruieren war (112, 130). Eine mögliche Rolle der gegen den Intrinsic-Faktor gerichteten Antikörper wurde bereits vor 1992 diskutiert (12, 143), die Diskussion über eine mögliche Rolle der durch die HP-Infektion induzierten Antikörper kam seit 1990 hinzu (3, 28, 108) mit der H^+/K^+-ATPase als wahrscheinliches Target (23).

Abbildung 4: Ausprägung der Helicobacter pylori Gastritis in Antrum und Corpus bei verschiedenen Folgeerkrankungen



Die Abszisse zeigt die verschiedenen Gruppen von HP-Folgeerkrankungen von jeweils 50 alters- und geschlechts-gematchten Patienten: Gastritis = Patienten ohne Folgeerkrankung, DU = duodenal ulcer, GU = gastric ulcer, MALT = mucosa associated lymphatic tissue Lymphom. Die Ordinate zeigt einen Summenscore der semi-quantitativen Bewertung der Gastritismerkmale Grad und Aktivität der Gastritis, Regeneratepithel, Mukusdepletion und Dichte der HP-Besiedlung (Meining et al. 1997, Ref. 95).

1.6. Therapie der Helicobacter pylori Infektion

Tripel-Therapien mit Ersatz des Wismutsalzes durch den Protonenpumpeninhibitor Omeprazol erzielen seit ihrer Erstbeschreibung 1993 (11) konstant hohe Eradikationsraten von ca. 85% bis zu 95%. Tripel-Therapieschemata basieren auf Omeprazol, kombiniert mit den Antibiotika Amoxicillin und Clarithromycin oder Clarithromycin und Metronidazol oder Amoxicillin und Metronidazol (OAC-, OCM- und OAM-Therapien). Bazzoli et al. zeigten 1994 mit der sogenannten Kurzzeit-Tripel-Therapie, dass eine 7-tägige Therapiedauer mit zweimal täglicher Dosierung von Omeprazol, Clarithromycin und Tinidazol eine Eradikationsrate von 95.4% (ITT-Analyse) erreicht (11). Labenz et al. bestätigten 1995 nach Austausch des Tinidazols durch Metronidazol die Wirksamkeit der Tripel-Therapie mit einer Eradikationsrate von 96% (74). Weitere Vorteile der Tripel-Therapien sind das einfache Verordnungsschema einer 2-mal täglichen Dosierung der Medikamente, die geringe Nebenwirkungsrate bis ca. 15% und die hohe Compliance. Die auf Omeprazol basierenden Tripel-Therapieschemata mit den Antibiotika-Kombinationen Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol (OAC- und OCM-Therapien) wurden 1996 in Deutschland vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Behandlung der H. pylori-Infektion zugelassen (21).

In einer multizentrischen europäischen Doppelblind-Studie beurteilten Lind et al. an über 700 Patienten mit duodenaler Ulkuskrankheit die Wirksamkeit der Tripel-Therapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin (OAC), Metronidazol statt Amoxicillin (OCM) und Metronidazol statt Clarithromycin (OAM) (78). Die höchsten Eradikationsraten der H. pylori-Infektion wurden nach Anwendung der OCM-Therapie mit 94 % und OAC-Therapie mit 95% erzielt. Die OAM-Therapie mit der Dosismodifikation Omeprazol 2 x 20 mg, Amoxicillin 2 x 1000 mg und Metronidazol 2 x 400 mg führte zu einer Eradikationsrate von 81% (78). Die aufgeführten Eradikationsraten, die in der MACH1-Studie (78) mit den OCM- und OAC-Therapieschemata erreicht wurden, konnten auch in der MACH2-Studie von Lind et al. bestätigt werden (77). Um den Einfluss prätherapeutischer Metronidazol-Resistenz auf die Effektivität der Therapien zu untersuchen, wurden in der MACH2-Studie (OCM und OAC) Antibiotika-Sensibilitätstestungen durchgeführt (77).

Nach erfolgloser ECM bzw. OCM- und EAC bzw. OAC-Therapie ohne Möglichkeit einer Antibiotika-Sensibilitätstestung vor einer weiteren Behandlung, oder bei nachgewiesener Doppelresistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol, ist die modifizierte OA-Dual-Therapie mit höherer Dosierung von Omeprazol, die eine Eradikationsrate von > 85% noch erzielte, oder die Quadrupeltherapie der Amsterdamer Gruppe, eine Option als Reservetherapie (8, 9, 85, 105, 106).

Noch aktueller als Reservetherapien sind Tripeltherapien mit PPI, Rifabutin und Amoxicillin oder PPI, Levofloxacin und Amoxicillin (98).

2. FRAGESTELLUNG

Die Immunantwort auf die Besiedlung der Magenmukosa respektive Infektion durch Helicobacter pylori ist eine nach wie vor nicht hinreichend beantwortete Frage in der Erforschung der Helicobacter pylori Infektion des Menschen.

2.1. Hauptfragestellung

Lässt sich bezüglich der Patientengruppen corpus-dominante Helicobacter pylori-Gastritis und aktive nicht-atrophische Autoimmungastritis ein anderes Muster spezifischer lokaler mukosaler Anti-HP-Antikörper nachweisen als bei den Helicobacter pylori-negativen oder -positiven Kontrollgruppen?

2.2. Nebenfragestellung

Wie unterscheiden sich die Patientengruppen mit corpus-dominanter HP-Gastritis und aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis bezüglich ihres Musters spezifischer lokaler mukosaler Anti-HP-Antikörper?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patientenrekrutierung

3.1.1. Freiwillige Probanden

Die in dieser Arbeit analysierten Patienten gehören zu 3 verschiedenen Kollektiven. Die erste Gruppe, die als Bezugs- bzw. Kontrollgruppe fungieren soll, sind 20 alters- und geschlechts-gematchte Freiwillige, davon 10 Helicobacter pylori infiziert und 10 ohne HP-Infektion. Diese Gruppe wurde am Universitätsklinikum in Lausanne rekrutiert. Der Helicobacter-Status dieser Gruppe wurde mittels 2 Biopsiepartikel für den HUT-Test (Helicobacter pylori Urease-Test, AstraZeneca, Wedel, Germany) und je 2 Biopsiepartikel aus Antrum und Corpus des Magens für die histologische Diagnostik (siehe Abschnitt 3.2.2., Seite 31) bestimmt. Vor der Durchführung der Biopsien wurden 2 ml Magensekret mittels eines durch den Biopsiekanal des Endoskops eingeführten Plastikkatheters von 2 mm Aussendurchmesser gewonnen (siehe Abschnitt 3.2.1., Seite 30). Vor der Durchführung der Biopsien wurde auch die Gewinnung von mukosalem Oberflächensekret mittels WICK-Katheter als Doppelbestimmung durchgeführt (siehe Abbildung 5a & b, Seite 30 & 31 und Abbildung 6, Seite 31). Ferner wurde den Probanden im Rahmen der endoskopischen Untersuchung Blut für die Gewinnung von 5 ml Serum abgenommen (siehe Abschnitt 3.2.1., Seite 30) (32).

3.1.2. Patienten der Magenkarzinom-Interventionsstudie (PRISMA-Studie)

Die erste Gruppe, die im Rahmen der Fragestellung analysiert wurde, wurde im Rahmen der PRISMA-Studie rekrutiert. Das Akronym ‚PRISMA' steht für ‚**Pr**äventive **I**nterventions-**S**tudie für das **Ma**genkarzinom'. Für diese Studie wurden Männer im Alter zwischen 55 und 65 Jahren rekrutiert, die nach den Kriterien von Meining et al. (92) eine 'Corpus-dominante HP-Gastritis' aufweisen. Diese sogenannte corpus-dominante Gastritis ist definiert durch den Grad der Gastritis (lymphozytäre Infiltration) und die Aktivität der Gastritis (granulozytäre Infiltration), die im Magencorpus gleich stark oder stärker als im Magenantrum ausgeprägt sein muss. Dabei sollte im Magencorpus mindestens eine mittelgradige Ausprägung entsprechend der Sydney-Klassifikation (30) vorhanden sein (siehe Abbildung 4, Seite 24, Ref. 95). Die die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten erhielten in randomisiertem, doppel-blindem Design eine Eradikationstherapie mit der Französischen Tripeltherapie (= OAC)(78). Diese bestand

aus der Kombination des Protonenpumpeninhibitors (PPI) Omeprazol (Antra^{R}, AstraZeneca, Wedel, Germany) in der Dosis 2 x 20 mg + Clarithromycin (Biaxin HP^{R}, Abott, Wiesbaden, Germany) 2 x 500 mg + Amoxicillin (Amoxicillin-ratiopharm^{R}, Ulm, Germany) 2 x 1000 mg in 12-stündigem Abstand über 7 Tage verabreicht. Das doppel-blinde Design der Studie wurde erreicht in dem die Antibiotika als Placebos gegeben wurden. Diese waren von den Firmen Abott und Ratiopharm für die beiden Projekte hergestellt worden.
Im Rahmen der ersten, 3 Monate nach Therapie, vorgesehenen Kontrolle, wurden die Patienten für die vorliegende Studie untersucht. Dabei wurden alle Proben gewonnen, wie im vorhergehenden Abschnitt für die Gruppe der Probanden beschrieben wurde (siehe Abschnitt 3.1.1., Seite 28).

3.1.3. Patienten der A-Gastritis-Interventionsstudie

Die zweite Gruppe, die im Rahmen der Fragestellung analysiert wurde, wurde im Rahmen der ‚Interventionellen Therapie-Studie bei Patienten mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastrits' rekrutiert (106). Für diese Studie wurden Patienten nach den histologischen Kriterien von Stolte et al. (125) rekrutiert. Diese frühe Form der Autoimmungastritis wird histologisch charakterisiert durch (siehe auch Tab. 1b):

1. Diffuse lymphozytäre Infiltration der Tunica propria zwischen den Corpusdrüsen
2. Lymphozytäre Infiltration der Corpusdrüsen
3. Fokale Destruktion von Parietalzellen
4. Reaktive Hypertrophie der erhaltenen Parietalzellen

Die die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten erhielten ebenfalls in randomisiertem, doppel-blindem Design eine Eradikationstherapie mit der Französischen Tripeltherapie (= OAC) (siehe Abschnitt 3.1.2.). Im Rahmen der 3 Monate nach Therapie durchgeführten ersten Kontrolle wurden die Patienten zusätzlich für die vorliegende Studie untersucht. Dabei wurden alle Proben gewonnen, wie in Abschnitt 3.2.1. für die Gruppe der Probanden beschrieben wird.

3.2. Methodik

3.2.1. Endoskopie, Biopsie, Magensekretgewinnung und WICK Probengewinnung

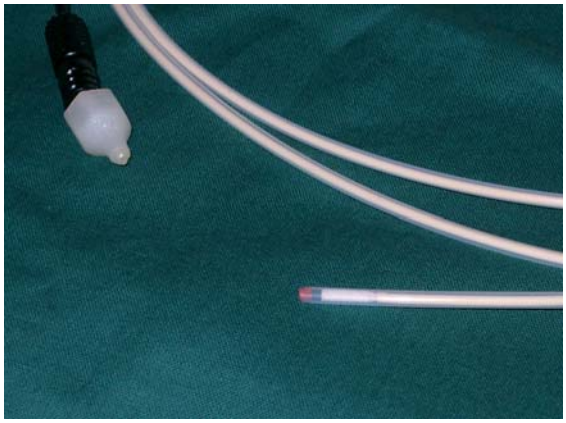
Nach Einführung des Endoskops wurde die diagnostische Inspektion von Duodenum und anschließend des Magens durchgeführt.

Im nächsten Schritt erfolgte die Gewinnung von 2 ml Magensekret. Dafür wurde ein einfacher Plastikkatheter ohne sich verjüngende Spitze verwendet, wie er z.B. zur Darstellung von Pankreas- bzw. Gallengang bei der ERCP verwendet wird.

Danach erfolgte die Gewinnung von dicht an der Oberfläche vorhandenen Antikörpern mit dem WICK's-Katheter, die von der Firma Mauch, Münchenstein, Schweiz bezogen wurden. Diese wurden durch das Endoskop eingeführt (siehe Abb. 5a Seite 30 & Abb. 5b Seite 31) und für die Zeitdauer von 1 Minute flach und atraumatisch an die Mukosa angelegt (siehe Abb. 6, Seite 31). Die Probengewinnung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

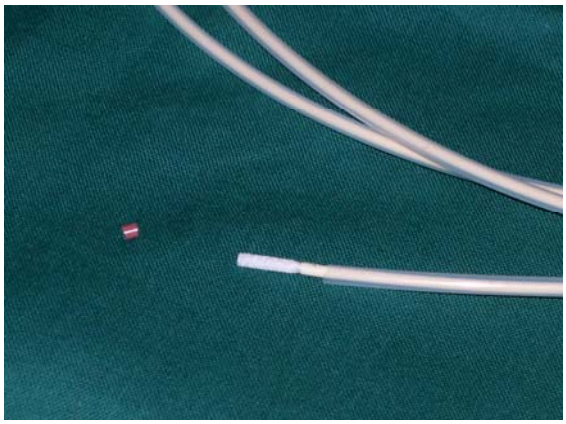
Anschließend erfolgte dann die Durchführung der Biopsien: 2 Biopsiepartikel für den HUT-Test (Helicobacter pylori-Urease-Test, AstraZeneca, Wedel, Germany) und je 2 Biopsiepartikel aus Antrum und Corpus des Magens für die histologische Diagnostik (siehe Abschnitt 3.2.2., Seite 31). Die Biopsate wurden in 4%iges Formalin gegeben und am selben Tag auf dem Postweg an Prof. M. Stolte am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth versandt.

Abbildung 5a: WICK-Katheter



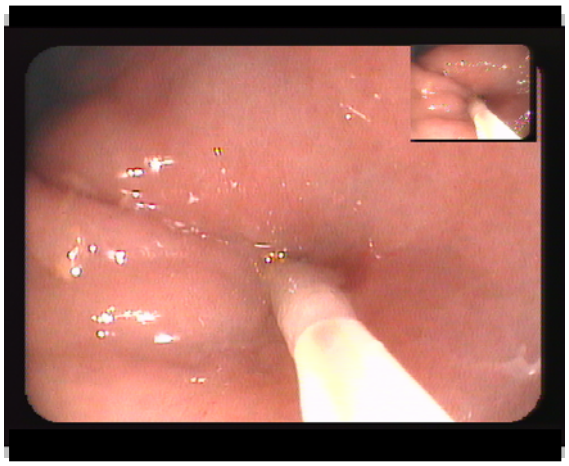
a) Die vorliegende Abbildung zeigt die resorptive Spitze im Katheter mit sterilem Verschluss

Abbildung 5b: WICK-Katheter



b) Die vorliegende Abbildung zeigt die resorptive Spitze ausgefahren

Abbildung 6: Endoskopische Probengewinnung mit dem WICK-Katheter



Diese endoskopische Aufnahme zeigt den WICK-Katheter angelegt an die Corpusmukosa während einer endoskopischen Untersuchung.

3.2.2. Histologische Bearbeitung und Auswertung des Biopsiematerials

Bei der Analyse der Biopsate von Patienten der PRISMA-Studie und der Autoimmungastritis-Studie war der Pathologe bezüglich der Zuordnung zu einer der Therapiegruppen verblindet (102). Die Formalin-fixierten Schleimhautproben wurden in Paraffin eingebettet und dann in 4µm dicke Präparate geschnitten. Die Färbung der Schnittpräparate erfolgte mit Hämatoxylin & Eosin zur Graduierung der Gastritis und mit der Silberfärbung nach Warthin-Starry zur Darstellung der Helicobacter pylori Besiedlung der Mukosa (86, 87, 131). Die Graduierung der Helicobacter pylori Gastritis bzw. der

nicht infizierten Kontrollen erfolgte nach der 'Updated Sydney-Klassifikation' (30) und die der nicht-atrophischen Autoimmungastritis nach den Kriterien des Erstbeschreibers Prof. M. Stolte (125). Die Graduierung erfolgte für Antrum und Corpus getrennt für die HP-Gastritis entsprechend den in Tabelle 1a beschriebenen Kriterien. In Tabelle 1b sind die Kriterien aufgeführt, die zusätzlich im Magencorpus bei Patienten mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis graduiert wurden (Abb. 7).

Tabelle 1a: Graduierung der Helicobacter pylori Gastritis

Merkmal Grad ➔	**0**	**1**	**2**	**3**
Dichte der Helicobacter pylori Besiedlung	keine HP-Besiedlung	gering-gradige B	mässig-gradige B.	hoch-gradige B.
Grad der Gastritis = lymphozytäre bzw. plasmazelluläre Infiltration	keine Lymphozyten / Plasmazellen	gering-gradige Infiltration	mässig-gradige I.	hoch-gradige I.
Grad der Aktivität der Gastritis = Infiltration der Mukosa mit neutrophilen Granulozyten	keine neutrophilen Granulozyten	gering-gradige Infiltration	mässig-gradige I.	hoch-gradige I.
Intestinale Metaplasie	keine Intestinale Metaplasie	inkomplette IM	komplette IM	entero-kolische IM
Drüsenkörperatrophie	keine Drüsenkörper-atrophie	gering-gradige D.	mässig-gradige D.	hoch-gradige D.

Die Charakterisierung und Beschreibung der histologischen Merkmale sowie deren Graduierung erfolgten entsprechend der Sydney-Klassifikation (30).

Tabelle 1 b: Graduierung histologischer Parameter der aktiven nicht-atrophischen Autoimmungastritis

Merkmal Grad ➔	**0**	**1**	**2**	**3**
Destruktion von Drüsen im Corpus	keine	ja	-	-
Lymphozytäre Infiltration des Drüsenkörpers	keine	gering-gradig	mässig-gradig	hoch-gradig
Pseudohypertrophie der Parietalzellen	keine	gering-gradig	mässig-gradig	hoch-gradig

Die Charakterisierung und Beschreibung der histologischen Merkmale der aktiven nicht-atrophischen Autoimmungastritis erfolgten zusätzlich zu denen der Helicobacter pylori Gastritis (siehe Tabelle 1a, vorherige Seite). Die Charakterisierung erfolgte wie in der Publikation der Erstbeschreibers Prof. M. Stolte ausgeführt (125, Abb. 7).

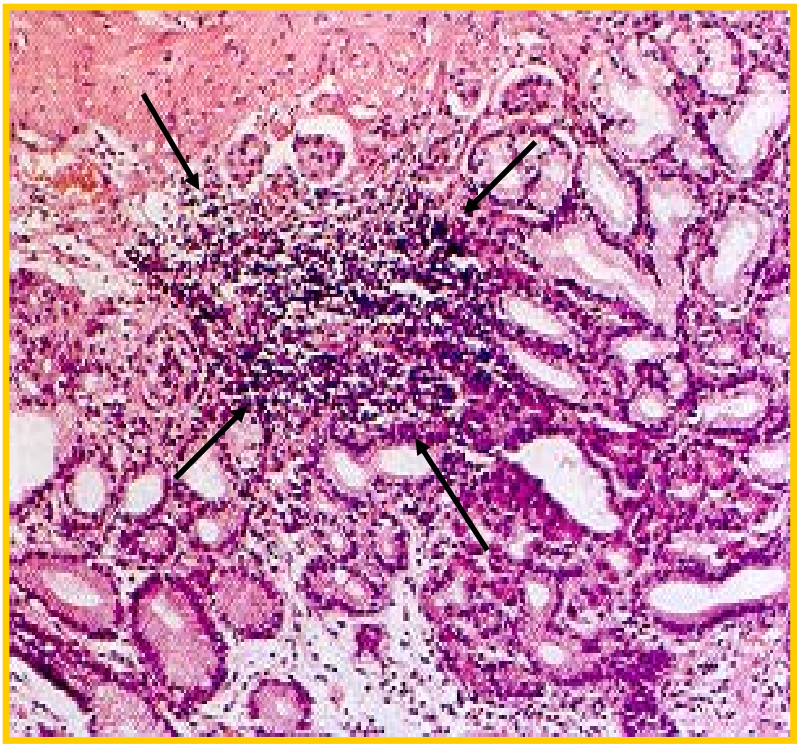
3.2.3. Serologische Analyse von Serum, Magensekret und WICK-Proben

Nach der Gewinnung von Magensekret wurde dieses sofort in Eppendorfgefässe abgefüllt und bei -20° bis zur Analyse eingefroren.

Von den WICK-Kathetern wurde der ca. 10 mm lange absorbierende Teil an der Spitze nach der Probengewinnung abgeschnitten und in ein Eppendorfgefäss gegeben, das eine Lösung mit Protease-Inhibitor und 15% Glycerol enthielt. Bis zur Analyse wurden die Proben bei –20° bis zur Analyse eingefroren.

Aus dem entnommenen Blut wurde anschließend an die endoskopische Untersuchung durch Zentrifugation in einer Standard-Laborzentrifuge Serum gewonnen und vom diesem 5 ml ebenfalls bei –20° bis zur Analyse eingefroren. Die Bestimmung der Gesamt-IgA- und IgG-Antikörper wurde mit kommerziellen ELISA-Testkits als Doppelbestimmungen durchgeführt (DakoCytomation AG, Baar, Schweiz bzw. Jackson Immuno-

Abbildung 7: Histologisches Präparat einer aktiven nicht-atrophischen Autoimmungastritis



Dieses histologische Präparat zeigt ein für die aktive nicht-atrophische Autoimmungastritis typisches fokales Infiltrat (siehe Pfeile).

Research Lab. Inc., West Grove, PA, USA). Für die Analyse der HP-spezifischen Antikörper wurden spezielle Platten verwendet, die mit HP-Sonikaten präpariert worden waren. Diese Sonikate enthielten Antigene aus der Zellmembran von HP, Lipopolysaccharide, Mikrosomen, Intrinsic Faktor und kathodisches zirkulierendes Antigen (32). Es wurde eine reziproke Verdünnungsreihe der HP-Antikörper erstellt (log10 der Endpunkt Verdünnung > 4 x der Werte HP-negativer Patienten).

3.2.4. Anamneseerhebung und Monitoring

Die Anamneseerhebung und das Monitoring erfolgten im Rahmen der Teilprojekte. Die Zusammenführung der Daten in eine gemeinsame Datenbank und ggf. die Ergänzung der Informationen erfolgte durch den Verfasser dieser Arbeit (M.K.).

3.2.5. Statistische Auswertung

Die Zusammenstellung und Eingabe der Ergebnisse in eine Datenbank erfolgte vom Verfasser der Arbeit M.K.. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwareprogramm Systat 8.0, 1998 (SPSS Inc. Chicago, Il., USA) durchgeführt. Für den Vergleich der Gruppen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Signed Rank Test verwendet. Ein $p<0.05$ wurde als signifikant eingestuft. Die gepaarten Stichproben der Probanden wurden mit dem Student-T-Test verglichen.

3.2.6. Ethische Beratung

Die ethische Beratung der dieser Arbeit zugrunde liegenden wissenschaftlichen Projekte erfolgte an den Universitätskliniken Lausanne (Schweiz), Magdeburg und Dresden.

Für die Probandenstudie wurde im Jahr 1996 unter dem Studientitel 'Clinical Relevant Immunological Markers - CRIM' ein Ethikvotum am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) eingeholt. Die Probandenversichung erfolgte über das Universitätsklinikum in Lausanne (32).

Für die PRISMA-Studie, im Rahmen derer Patienten mit corpus-dominanter Helicobacter pylori Gastritis rekrutiert wurden, wurde ein positives Votum im Jahr 1997 von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Magdeburg erteilt (Studien-Nr. 104/97, Votum vom 11.9.1997). Die Patienten waren versichert bei der HDI Versicherung, Niederlassung Hamburg, Großer Burstah 45 in 20457 Hamburg (102).

Für die A-Gastritis-Interventionsstudie liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Dresden aus dem Jahr 1999 vor. Studientitel ist 'Einfluss der Helicobacter pylori Eradikation auf den Verlauf der aktiven Autoimmungastritis', die Bearbeitungsnummer der Ethikkommion lautet EK900999, Votum vom 28.9.1999. Die Patienten der Studie waren versichert bei der HDI-Versicherung, Niederlassung Hamburg, Großer Burstah 45 in 20457 Hamburg (106).

4. ERGEBNISSE

4.1. Charakterisierung der Patienten

4.1.1. HP-positive und HP-negative Probanden

Die angestrebte Rekrutierung von 20 Probanden – je 10 HP-positive bzw. HP-negative, alters- und geschlechts-gematchte Patienten konnte wie geplant umgesetzt werden. Die Geschlechtsverteilung betrug 5 Männer und 5 Frauen in der HP-positiven sowie in der HP-negativen Gruppe. Das Alter betrug im Median 32 Jahre mit einem Bereich von 27 bis 43 Jahren in beiden Gruppen.

4.1.2. Patienten mit corpus-dominanter HP-Gastritis

Die 35 Patienten, die aus dem Kollektiv der PRISMA-Studie rekrutiert wurden, waren gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie zwischen 55 und 65 Jahre alt, der Median lag bei 61 Jahren. Eine Geschlechtsverteilung musste in dieser Gruppe nicht ermittelt werden, da gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie nur Männer aufgenommen wurden.

Tabelle 2: Patienten – Charakteristika der 3 Studienkollektive

Studie	Anzahl	Geschlechts-verteilung m/w	Alter (Jahre) Median / Bereich	HP-Status HP pos. / neg.
Probanden-Studie	20	10 / 10	♂ 32 / 27 – 43 ♀ 32 / 27 – 43	10 / 10
PRISMA-Studie	35	35 / 0*	♂ 61 / 55 – 65	13 / 22#
A-Gastritis-Studie	13	3 / 10	♂ 34 / 30 – 62 ♀ 59,5 / 40 - 78	4 / 9#

♂ = männlich = m , ♀ = weiblich = w . * An dieser Studie haben nur Männer teilgenommen. # Die Eradikationstherapie zur Beseitigung der Helicobacter pylori Infektion erfolgte in randomisiertem und doppel-blindem Design.

4.1.3. Patienten mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis

Von den 13 Patienten, die aus dem Kollektiv der A-Gastritis-Interventionsstudie rekrutiert wurden, waren 3 Männer und 10 Frauen. Der Altersmedian lag bei 34 Jahren für die Männer und 59,5 Jahren bei den Frauen mit Bereichen von 30 - 62 bzw. 40 - 78 Jahren.

4.2. Histologische Ergebnisse

Wie im Abschnitt 1.5. & 1.5.2. der Einleitung und dem Abschnitt 3.2.2. der Methoden bereits ausgeführt, hat die Ausprägung der Helicobacter pylori-Gastritis im Magencorpus bzw. das Verhältnis zwischen Antrum und Corpus eine zentrale Bedeutung in der Genese

Abbildung 8: Graduierung des histologischen Grades der Helicobacter pylori – Gastritis im Magencorpus

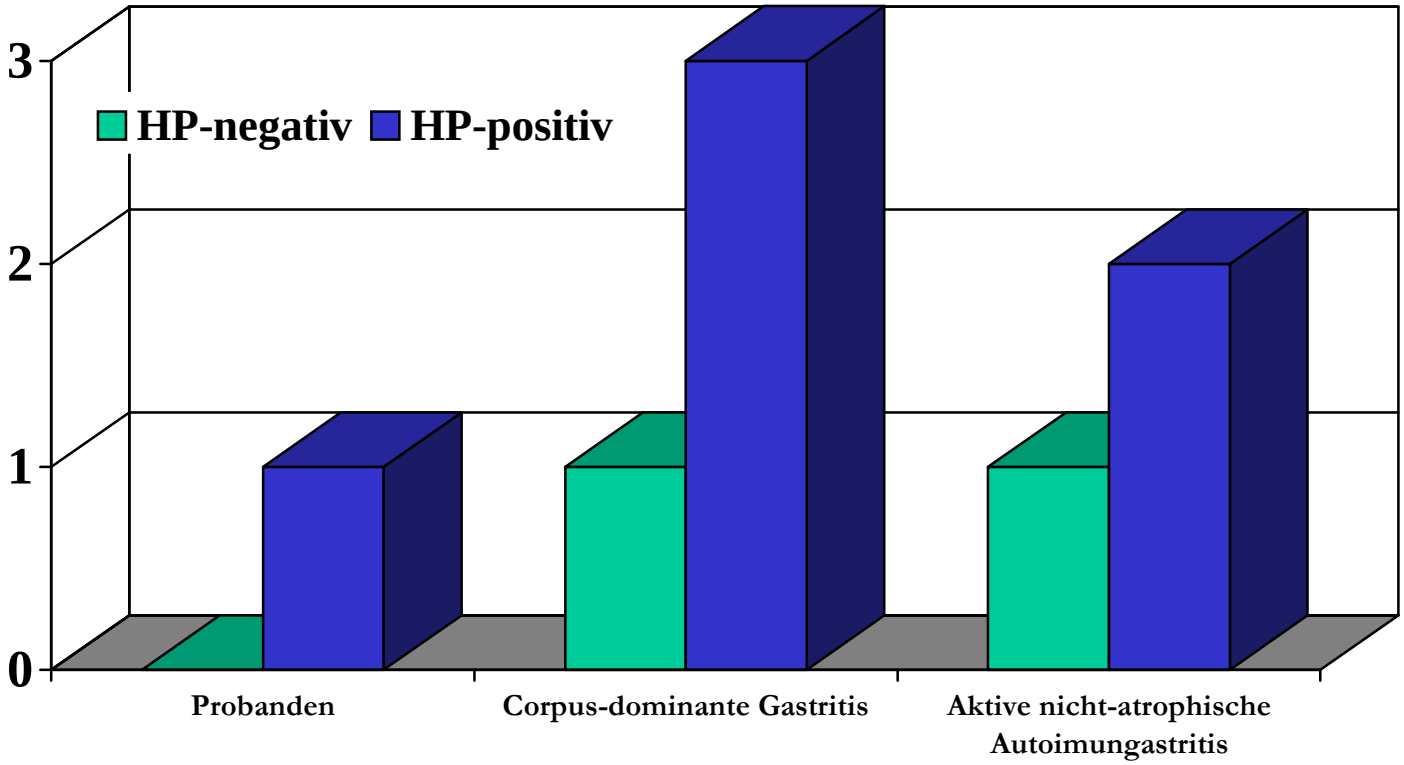


Abb. 8 zeigt den Grad der Gastritis im Magencorpus, d.h. die lympho-plasmazelluläre Infiltration der Mukosa. Die Graduierung reichte von 1 = 'gering-gradig' bis 3 = 'hoch-gradig' (siehe 3.2.2., Seite 32).

der atrophischen Gastritis und damit auch in der Pathogenese maligner Folgeerkrankungen der HP-Infektion.

Da nur die Ausprägung der HP-Gastritis im Corpus eine pathogenetische Bedeutung in der Entstehung maligner Folgeerkankungen hat, ist die mediane Ausprägung der Gastritis in den 3 Patientenkollektiven nur im Corpus in Abbildung 8 dargestellt. Die Unterschiede bestanden vor allem zwischen den HP-positiven und HP-negativen Patienten. Mit Relevanz auf die Fragestellung der Studie waren die Unterschiede im Magencorpus bemerkenswert.

Bezogen auf diejenigen mit HP-positiver Gastritis zeigte die Gruppe der Patienten mit corpus-dominanter Gastritis (= Gruppe 2) den höchsten Grad der Gastritis zeigte, gefolgt

Abbildung 9: Graduierung des histologischen Aktivität der Helicobacter pylori – Gastritis im Magencorpus

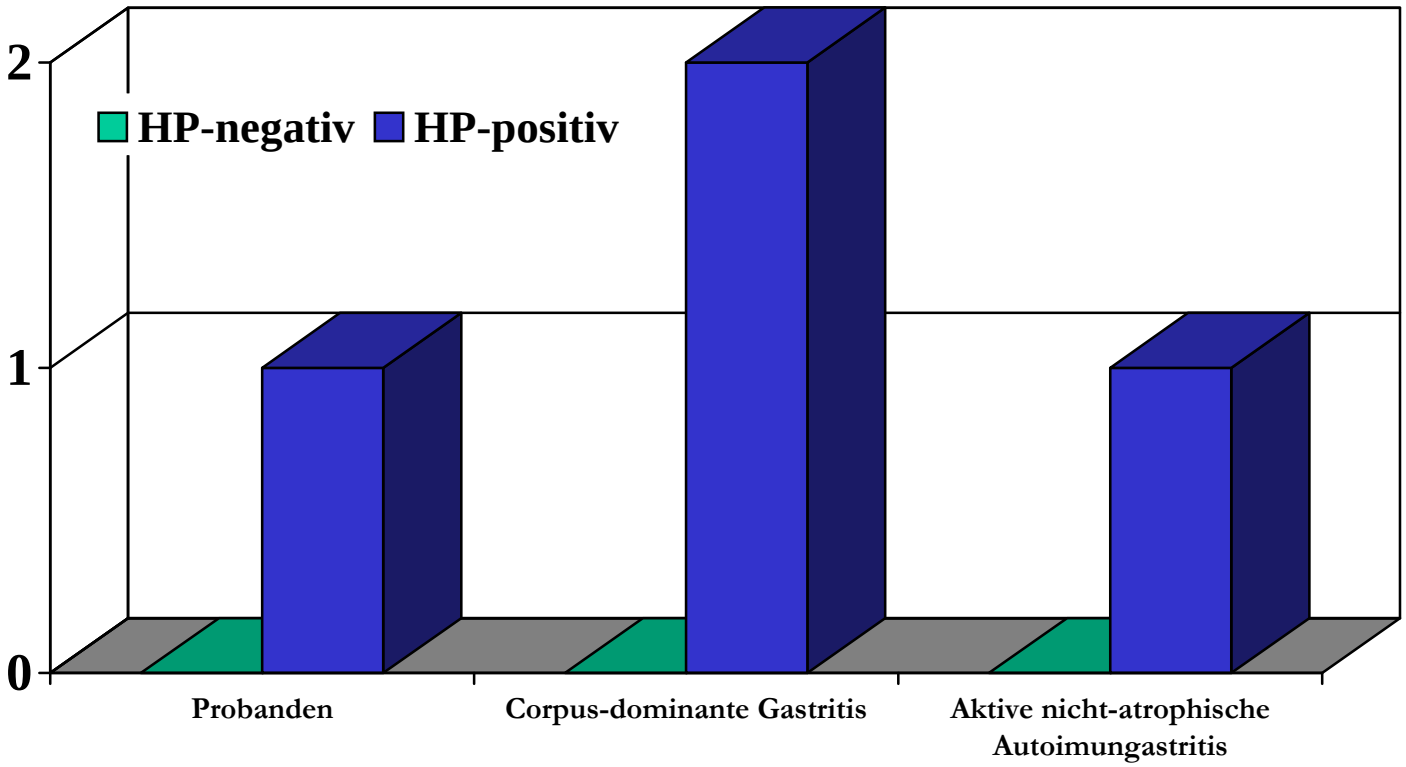


Abb. 9 zeigt die Aktivität der Gastritis im Magencorpus, d.h. granulozytäre Infiltration der Mukosa. Die Graduierung reichte von 1 = 'gering-gradig' bis 3 = 'hoch-gradig' (siehe 3.2.2., Seite 32).

von den Patienten mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis (= Gruppe 1) und den Probanden. Die Unterschiede zwischen den histologischen Graduierungen der Gruppe 2 und 3 war signifikant ($p < 0,05$, Wilcoxon-Test), ebenso zwischen Gruppe 2 und 1 mit $p < 0,01$. Ebenso war der Unterschied zwischen Gruppe 3 und 1 signifikant ($p < 0,05$). Die Aktivität der Gastritis ist der Parameter der prompt nach erfolgreicher Eradikation abfällt (8), in manchen Fällen ist lediglich noch eine 'minimale' Infiltration nachweisbar (131). Da die Probengewinnung bei Patienten der PRISMA-Studie und auch der A-Gastritis-Studie erst bei der Kontrolle 3 Monate nach Eradikationstherapie erfolgte, kann aufgrund des doppel-blinden Designs der Therapie zwischen HP-positiv gebliebenen und HP-negativ gewordenen Patienten unterschieden werden und damit ein repräsentativer Befund bezüglich der Aktivität erhoben werden. In zahllosen Therapiestudien wurde gezeigt, dass die Aktivität der Gastritis nach erfolgreicher Eradikation in 100% und selbst nach bloßer Suppression des Keims zumindest für einige Wochen in über 95% der Fälle sich vollständig zurückbildet (8, 131). Dagegen bildet sich der Parameter Gastritis, d.h. die Infiltration der Mukosa mit Lymphozyten und Plasmazellen, erst nach Wochen bis Monaten zurück und verbleibt zumindest im Antrum in den allermeisten Fällen auf einem gegenüber dem Normalbefund erhöhten Niveau (131). Diese Befunde finden sich in dem von Stolte gegenüber der novellierten Fassung modifizierten Graduierung meist als „minimale" Ausprägung der Gastritis wieder (131).

4.3. Serologische Ergebnisse

4.3.1. HP-positive und HP-negative Probanden

Die Ergebnisse der Analyse der lokalen mukosalen Antikörper im Vergleich mit den im Magensekret nachgewiesenen AK sind in Tabelle 1 gezeigt. Eine Korrelation zwischen den lokal gewonnenen Antikörpern und den im Magensekret gemessenen bestand nicht und auch nicht zu dem im Serum nachgewiesenen (Daten nicht gezeigt).

Der Median der HP-spezifischen mukosalen IgG-Antikörper bei den HP-positiven Probanden lag mit einem Median von 9 auf einem vergleichbaren Niveau wie bei den HP-positiven Patienten der Gruppe mit Corpus-dominanter HP-Gastritis als auch bei den Patienten mit aktiver Autoimmungastritis.

Tabelle 3: Helicobacter pylori -spezifische Antikörper in Probanden

N = 10	WICK	Magensekret	P*
Hp IgAs/μIgAs (SD)	2 (+/−2)	6 (+/−8)	0.002
Hp IgGs/μIgGs (SD)	9 (+/−23)	0 (+/−1)	0.002

Die Tabelle zeigt die HP-spezifischen IgA- und IgG-Antikörper, die bei Probanden mit der WICK-Methode gewonnen wurden und die im Magensekret nachgewiesen wurden. Die Unterschiede zwischen den mit dem WICK-Katheter gefundenen Werte und den Konzentration im Magensekret waren mit den *Student t-Test für gepaarte Stichproben signifikant verschieden. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Konzentrationen der beiden konnte nicht aufgezeigt werden. Die HP-spezischen Antikörper sind als geometrisches Mittel der Endpunktverdünnungen dargestellt (> 4x Werte von HP-negativen Kontrollseren).

4.3.2. HP-positive und HP-negative Patienten mit CDG und aAG

Bei den Patienten dieser beiden Gruppen zeigte sich bei den zunächst ermittelten lokalen Gesamt-IgA- und IgG-Antikörpern eine klare Abhängigkeit von der Helicobacter pylori-Infektion. Die Mediane der Gesamt IgA- und IgG-Antikörper lag bei den HP-positiven Patienten signifikant höher als bei den HP-negativen beider Patientengruppen (Abbildungen 10 und 11, Seite 39 & 40). Da beide Gruppen zu Beginn der Studien HP-positiv waren und die hier analysierten Proben 3 Monate nach Eradikationstherapie gewonnen wurden, zeigt dies einen signifikanten Abfall der mukosal produzierten Antikörper nach erfolgreicher Beseitigung der HP-Infektion. Differenziert stellt sich die Situation bei den spezifischen mukosalen gewonnenen Antikörpern dar. Die IgA-Antikörper steigen sowohl bei den Patienten mit corpus-dominanter Gastritis als auch bei denen mit aktiver Autoimmungastritis nach HP-Eradikation signifikant an (Abbildung 12, Seite 41). Bei den HP-spezifischen IgG-Antikörpern dagegen zeigt sich ein signifikanter Abfall der Konzentrationen nach Beseitigung der HP-Infektion (Abbildung 13, Seite 42).

Abb. 10: Lokale Gesamt-IgA-Antikörper

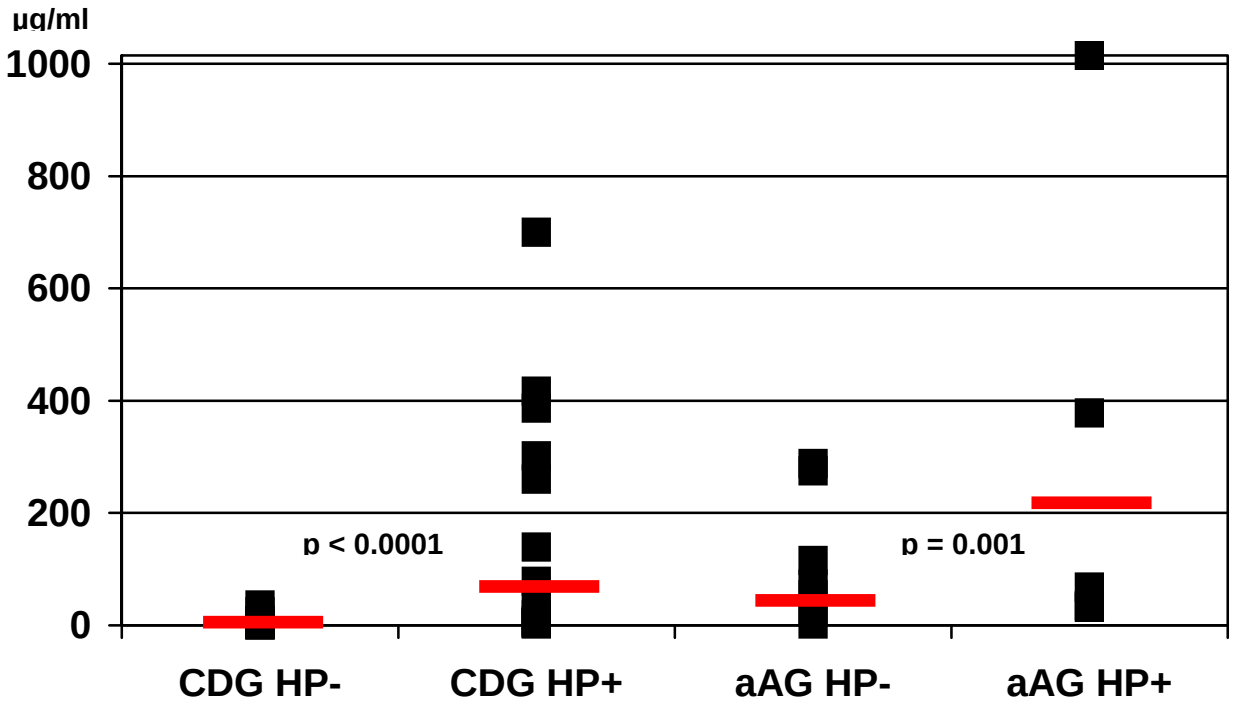


Abbildung 10 zeigt die Konzentration der gesamten IgA-Antikörper, die mit dem WICK-Katheter gewonnen wurden.
CDG = Corpus-dominante Gastritis, aAG = aktive nicht-atrophische Autoimmun-Gastritis.

CDG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
CDG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie
aAG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
aAG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie

Die Mediane der Messwerte der vier dargestellten Gruppen betragen 2 µg/ml für CDG HP- , 78 µg/ml für CDG HP+, 54 µg/ml für aAG HP- und 223 µg/ml für aAG HP+ .

Die statistische Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen CDG HP+ und CDG HP- sowie zwischen aAG HP+ und aAG HP- wurde mit dem ‚Wilcoxon Signed Rank Test' durchgeführt.

Abb. 11: Lokale Gesamt-IgG-Antikörper

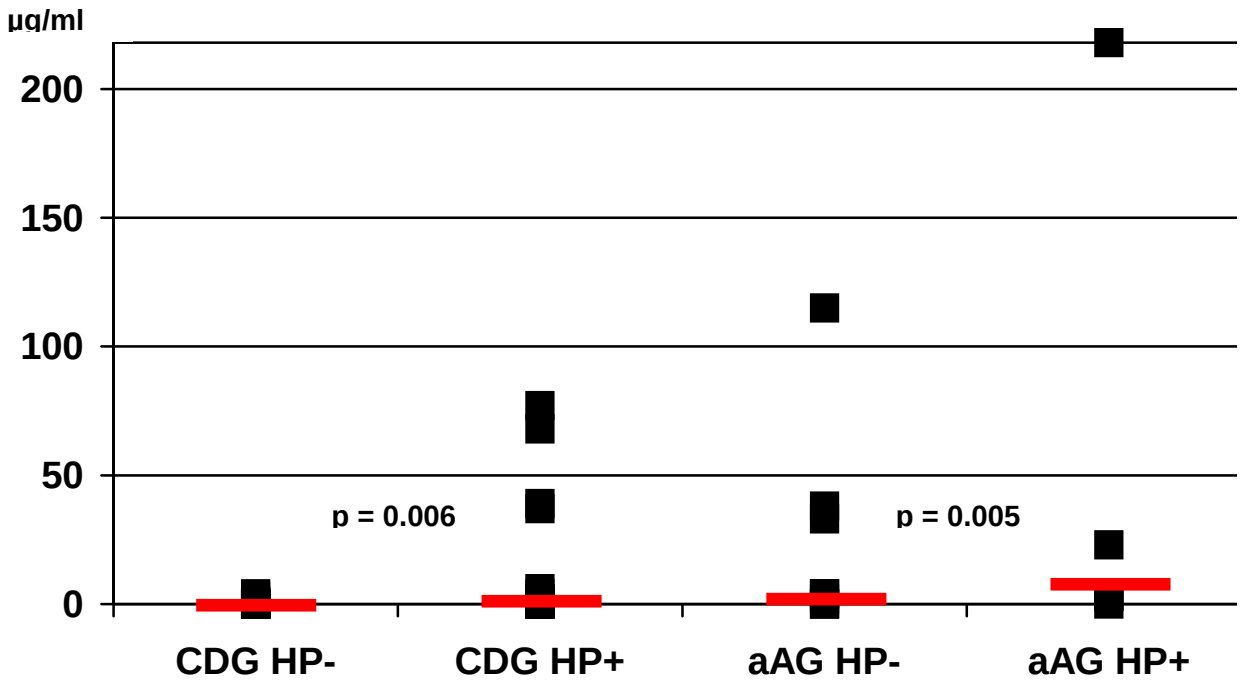


Abbildung 11 zeigt die Konzentration der gesamten IgG-Antikörper, die mit dem WICK-Katheter gewonnen wurden.
CDG = Corpus-dominante Gastritis, aAG = aktive nicht-atrophische Autoimmun-Gastritis.

CDG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
CDG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie
aAG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
aAG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie

Die Mediane der Messwerte der vier dargestellten Gruppen betragen 0 µg/ml für CDG HP- , 2 µg/ml für CDG HP+, 4 µg/ml für aAG HP- und 13 µg/ml für aAG HP+ .

Die statistische Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen CDG HP+ und CDG HP- sowie zwischen aAG HP+ und aAG HP- wurde mit dem ‚Wilcoxon Signed Rank Test' durchgeführt.

Abbildung 12: Konzentration der Helicobacter pylori - spezifischen lokalen IgA-Antikörper

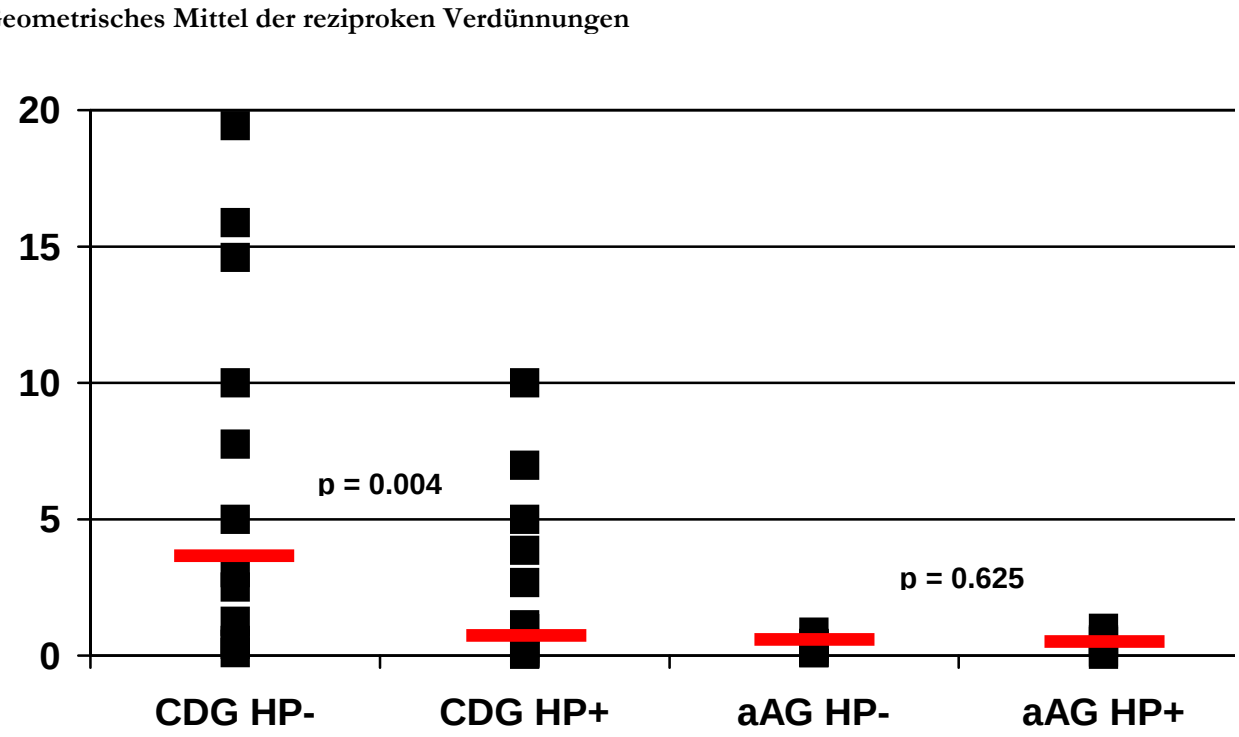


Abbildung 12 zeigt die Konzentration der spezifischen IgA-Antikörper, die mit dem WICK-Katheter gewonnen wurden.
CDG = Corpus-dominante Gastritis, aAG = aktive nicht-atrophische Autoimmun-Gastritis.

CDG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
CDG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie
aAG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
aAG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie

Die Mediane der Messwerte der vier dargestellten Gruppen betragen 3,86 für CDG HP- ; 0,45 für CDG HP+; 0,37 für aAG HP- und 0,33 für aAG HP+ .

Die statistische Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen CDG HP+ und CDG HP- sowie zwischen aAG HP+ und aAG HP- wurde mit dem ‚Wilcoxon Signed Rank Test' durchgeführt.

Abbildung 13: Konzentration der Helicobacter pylori - spezifischen lokalen IgG-Antikörper

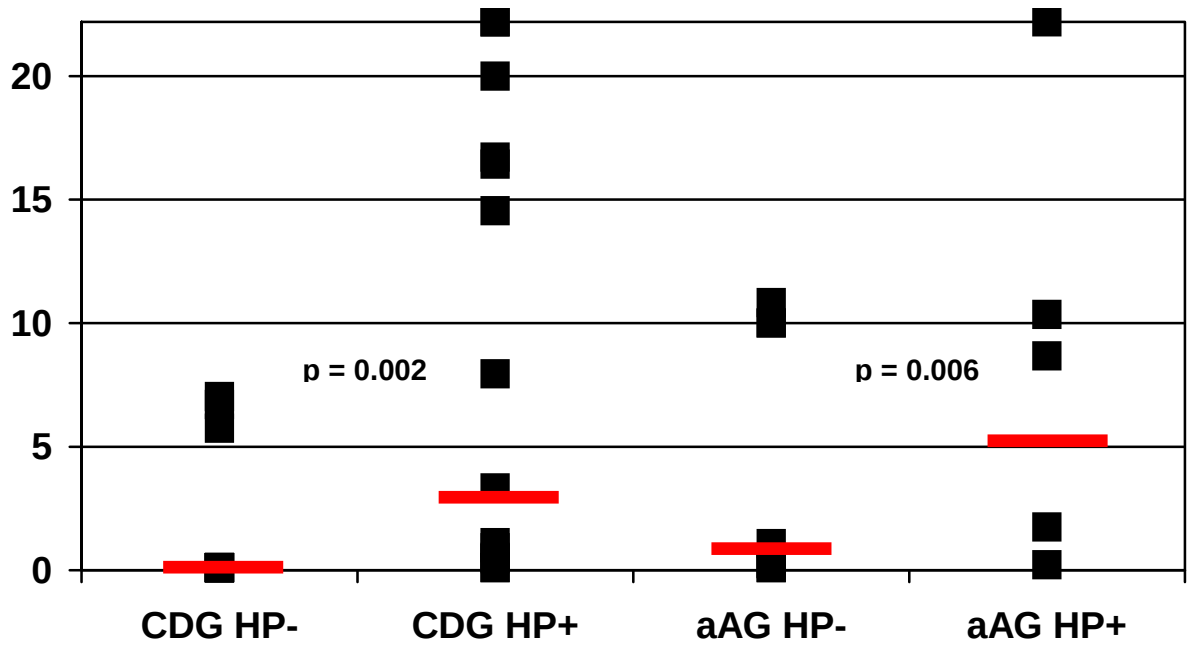


Abbildung 13 zeigt die Konzentration der spezifischen IgG-Antikörper, die mit dem WICK-Katheter gewonnen wurden.
CDG = Corpus-dominante Gastritis, aAG = aktive nicht-atrophische Autoimmun-Gastritis.

CDG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
CDG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie
aAG HP- : Patienten nach erfolgreicher Eradikation von Helicobacter pylori
aAG HP+ : Patienten mit persistierender Helicobacter pylori-Infektion nach Placebo-Therapie

Die Mediane der Messwerte der vier dargestellten Gruppen betragen 0,1 für CDG HP- ; 3,33 für CDG HP+; 1,1 für aAG HP- und 5,2 für aAG HP+ .

Die statistische Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen CDG HP+ und CDG HP- sowie zwischen aAG HP+ und aAG HP- wurde mit dem ‚Wilcoxon Signed Rank Test' durchgeführt.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientengruppen, welche eine ausgeprägte Helicobacter pylori-induzierte Gastritis im Magencorpus aufweisen und damit ein erhöhtes Risiko einer Magenkarzinomentwicklung (92, 100, 101), ein erhöhter Titer spezifischer, lokaler gegen Helicobacter pylori gerichteter IgG-Antikörper nachweisbar ist. Dieser Befund wurde mit dem erstmaligen Einsatz der 'neuen' WICK-Technik (32, 121) am Menschen gewonnen, mit der die Antikörper direkt von der Oberfläche des Epithels gewonnen wurden.

Die bisherige Forschung bezüglich lokaler an der Oberfläche der Magenmukosa gebildeter Antikörper gegen Helicobacter pylori hatte ihren Ursprung in Untersuchungen zur Erforschung der Pathogenese der Autoimmunität. In diesen Untersuchungen wurde sowohl nach spezifischen gegen das Oberflächenepithel gerichteten Autoantikörpern gesucht als auch nach den Strukturen dieses Epithels, gegen die die spezifischen Antikörper gerichtet sind bzw. an die sie binden. Dabei wurden verschiedene methodische Untersuchungsansätze entwickelt. Zuerst hat man in Bindungsstudien mit immunhistochemischen Techniken untersucht, welche der vorhandenen Serumantikörper in vitro an Präparationen der Corpusmukosa binden (12, 45, 46, 108, 109). Ein weiterer Untersuchungsansatz bestand darin, das Antikörperspektrum im Überstand von Zellkulturen von Oberflächenepithelien der Corpusmukosa zu analysieren (28, 44). Ein wieder anderer Ansatz bestand darin, die Antikörperzusammensetzung in endoskopisch gewonnenem Magensekret zu analysieren (62, 96).

Die Probleme hinsichtlich der unterschiedlichen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse, der mit den verschiedenen methodischen Ansätzen gefundenen Antikörperklassen, hat zur Überlegung geführt, ob die Frage der Charakterisierung der die Autoimmunität vermittelnden Antikörper nicht mit einer anderen Technik besser untersucht werden kann. Dies führte dann zum ersten Einsatz der WICK-Technik (32, 121) am Menschen. Mit dieser Technik wird Sekret direkt von der Oberfläche des Corpusepithels gewonnen. Eventuell vorhandenes als Flüssigkeitsansammlung wahr zu nehmendes Magensekret wird vor der Probengewinnung endoskopisch abgesaugt. Dadurch gewährt diese Methode eine Spezifität bezüglich der Lokalisation im Magencorpus, ähnlich wie die Bindungsstudien und die Untersuchungen an Zellkulturen von aus definierten Regionen gewonnenen Oberflächenepithelien.

Die WICK-Technik wurde erstmals 1968 von Scholander et al. im Rahmen einer physiologischen Arbeit beschrieben (121). Hier wurde in tierexperimentellen Studien versucht, mit dieser neuen Technik spezifisch Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum zu gewinnen und damit analysieren zu können. Neu in dieser Arbeit ist der Einsatz der WICK-Technik zur Untersuchung einer Fragestellung bezüglich der menschlichen Magenmukosa. Durch die experimentellen Voruntersuchungen, zu der hier vorliegenden Arbeit an Probanden, wurde in der Studie von Dorta et al. (32) zunächst untersucht, ob eine Gewinnung lokaler Antikörper durch den Einsatz der WICK-Katheter am Menschen überhaupt möglich ist und ob eine Korrelation zwischen den gemessenen allgemeinen und spezifischen gegen Helicobacter pylori gerichteten Antikörpern im Serum und den mit der WICK-Technik von der Oberfläche des Magenepithels gewonnenen Antikörpern sowie den Antikörpern des Magensekrets, besteht. Bei diesen in der Vorarbeit von Dorta et al. untersuchten Probanden handelte es sich um alters- und geschlechts- und bezüglich einer Infektion mit Helicobacter pylori gematchte Personen (32). Die HP-spezifischen IgA- und IgG-Antikörper, die bei Probanden mit der WICK-Methode gewonnen wurden und die im Magensekret nachgewiesen wurden, zeigten der Höhe nach signifikante Unterschiede. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Konzentrationen der beiden konnte nicht aufgezeigt werden. Die fehlende Korrelation zwischen den mittels WICK-Technik direkt von der Oberfläche gewonnenen HP-spezifischen Antikörpern und denen im Magennüchternsekret spricht für einen spezifischen Mechanismus der mukosalen Antikörpersekretion an der Oberfläche des Epithels. Die fehlende Korrelation zwischen den HP-spezifischen von der Oberfläche des Magenepithels mittels WICK-Technik gewonnenen Antikörpern und den im Serum nachweisbaren spezifischen HP-Antikörpern führte dann zum in der vorliegenden Arbeit gewählten Untersuchungsansatz, dass ausschließlich die Antikörper von der Oberfläche des Magenepithels und verschiedene Entitäten von Erkrankungen untersucht wurden.

Das Interesse an der Erforschung der lokalen Immunantwort gegen Helicobacter pylori wurde grundsätzlich geweckt durch die Hypothese, dass HP eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Autoimmungastritis spielen könnte. Verstärkt wurde dieses Interesse noch durch Fallberichte über eine vollständige Heilung der autoimmunen nicht-atrophischen Gastritis durch Eradikation von Helicobacter pylori (107). Als weitere Hinweise für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen chronischer Helicobacter

pylori Infektion und Entwicklung einer autoimmunen Gastritis vom Typ A konnten aus einer großen Serie von Patienten aus dem Untersuchungsgut von Prof. Stolte gewonnen werden. Sechsundachtzig Patienten mit den histologischen Zeichen einer frühen aktiven nicht atrophischen Autoimmungastritis (siehe Abschnitt 1.5.3., Seite 23) wurden antibakteriell mit dem Ziel einer Eradikation von Helicobacter pylori therapiert, was in 78,5% der Betroffenen zu einer vollständigen Heilung der aktiven nicht atrophischen Autoimmungastritis innerhalb von 3 bis 12 Monaten führte. Die in einem doppelblinden, placebo-kontrollierten Design durchgeführte Studie mit 52 Patienten mit aktiver, nicht atrophischer Autoimmungastritis von A. Morgner et al. (104, siehe Abschnitt 3.1.3., Seite 29) aus der Arbeitsgruppe um M. Stolte und E. Bayerdörffer, bestätigte in diesem wissenschaftlich aussagestärksten Studienansatz, dass die aktive, nicht atrophische Autoimmungastritis durch eine gegen Helicobacter pylori gerichtete Antibiotika-Therapie in über 80% der Fälle geheilt werden kann. Weiterhin gestützt wird die Hypothese einer pathogenetischen Rolle von Helicobacter pylori, zumindest bei einem großen Teil der Patienten mit autoimmuner Gastritis vom Typ A, durch Beobachtungen aus dem umfangreichen Patientengut des Pathologischen Instituts von Prof. Stolte, dass die aktive, nicht atrophische Autoimmungastritis innerhalb von wenigen Jahren in eine völlige Atrophie und damit in eine präkanzeröse Kondition übergehen kann (persönliche Mitteilung 2005, Daten nicht publiziert). Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass die Helicobacter pylori-Infektion in der Pathogenese der Autoimmungastritis eine wesentliche Rolle spielt.

In der Erforschung gastraler mukosaler Autoimmunprozesse wurden bislang vor allem immunhistochemische Methoden angewandt, wie Bindungsstudien mit humoralen Antikörpern von HP-infizierten Personen an mukosalen Präparaten gesunder Probanden (12, 44, 45). Andere Studien haben 'lokale' Antikörper im Überstand von Zellkulturen (28, 44) oder im Magennüchternsekret (62, 96) bestimmt, das während einer endoskopischen Untersuchung gewonnen wurde. So hat die Arbeitsgruppe von Crabtree et al. im Überstand von Kulturen der Bulbusmukosa sowohl erhöhte IgA- als auch IgG-Antikörper bei HP-infizierten Patienten gefunden (28). Die an der Mukosa des Bulbus duodeni erhobenen Befunde lassen jedoch nur bedingt Schlüsse auf die Verhältnisse im Magencorpus zu, die Region, die das kanzerogene Risiko bestimmt. Im Unterschied zur Arbeit von Crabtree et al. fanden Faller et al. 2000 in Zellkulturen von Magenmukosa

keinen Unterschied in der totalen IgG-Antikörperkonzentration zwischen HP-positiven und HP-negativen Patienten (44). Wieder andere Studien mit anderem Untersuchungsansatz haben das Antikörperprofil im Magennüchternsekret analysiert und keine HP-spezifischen IgG-Antikörper nachweisen können (62, 112). Eine frühere Studie der Arbeitsgruppe um E. Bayerdörffer (Meining et al. 95), fand bei der Untersuchung von Magensekret, dass der Nachweis von IgA-, IgG- oder IgM-Antikörpern im Magensekret von Patienten mit HP-Infektion, abhängig vom pH-Wert war. HP-infizierte Patienten mit nachweisbaren Antikörpern im Magensekret hatten einen mittleren pH-Wert von 6 im Vergleich zu einem Wert von 2 bei denen ohne nachweisbare Antikörper. Die Spezifität der detektierten Antikörper bezüglich HP wurde mittels Westernblot nur exemplarisch untersucht. Weiterhin ist eine Beurteilung der lokalen Wirkung am Epithel der Corpusmukosa von im Magensekret gewonnenen Antikörpern ohnehin nicht möglich, da diese auch aus anderen Regionen wie dem Magenantrum oder dem Bulbus duodeni, bedingt durch duodeno-gastralen Reflux, entstammen können.

Eine Korrelation zwischen den HP-spezifischen IgG- und IgA-Antikörpern im Serum und denen im Magensekret als auch in Biopsaten fanden Futagami et al. bei Patienten mit hochgradiger HP-Gastritis (55). Die methodischen Vorversuche zu dieser Arbeit haben dagegen keine Korrelation zwischen den Konzentrationen der HP-spezifischen Antikörpern in Serum und Magensekret und den mit der WICK-Technik direkt von der Epitheloberfläche gewonnenen zeigen können (32).

Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, ob für eine differenzierte Analyse von HP-spezifischen Antikörpern gleichwohl ob aus dem Serum, dem Magensekret oder aus Biopsaten mit der ELISA-Technik mit ausreichender Genauigkeit geführt werden kann. So haben mehrere Arbeiten beschrieben, dass im Zuge einer zunehmenden Atrophie der Magenmukosa, die mit dem ELISA nachweisbaren Titer unter die Nachweisgrenze fallen können und eine frühere HP-Infektion in solchen Fällen dann bei manchen Patienten nur noch mit der Western Blot-Technik nachgewiesen werden kann. Dies wurde von Mini et al. berichtet (104) und auch von Ito et al. (68). Diese Befunde zeigen, dass die Antikörperprofile, auch im Rahmen der chronischen Helicobacter pylori Infektion, einem dynamischen Prozess unterliegen und die Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen bezüglich der Präsenz von Helicobacter pylori -spezischen,

möglicherweise autoantigenen Antikörpern einer exakten Definition des histologischen Krankheitsstadiums bedarf.

Ein zusätzlicher Schwerpunkt des Interesses an lokalen an der Oberfläche des Epithels der Corpusmukosa nachweisbaren Antikörpern entstand durch die Erkenntnis, dass die Entstehung von Malignomen, wenn nicht auf dem Boden einer atrophischen Autoimmungastritis vom Typ A, ganz überwiegend auf dem Boden einer sogenannten ‚corpus-dominanten' Helicobacter pylori-Gastritis erfolgt (94, 103, 137). Erste Hinweise, dass die Topographie und der lokal unterschiedliche Schweregrad der HP-Gastritis bei verschiedenen Folgeerkrankungen unterschiedlich ausgeprägt ist, ergaben sich aus der Analyse von Patienten mit Magenfrühkarzinom (92) Diese hatte gezeigt, dass nur bei Patienten mit Malignomen des Magens der Grad und die Aktivität der Gastritis im Magencorpus gleich stark oder stärker ist als im Magenantrum (92). Der zahlenmäßig weitaus größte Teil der HP-Infizierten, mit oder ohne Folgeerkrankung, ist durch eine stärkere Ausprägung der HP-Gastritis im Antrum gekennzeichnet (95). Die relative Spezifität dieser corpus-dominanten HP-Gastritis hat Spekulationen über die Bedeutung des Krankheitsverlaufs vor allem im Magencorpus in der Pathogenese des Magenkarzinoms (94) und auch der MALT-Lymphome des Magens geweckt (105).

In dieser Arbeit wird nun erstmals über den Einsatz der 'neuen' WICK-Technik berichtet, mit der Antikörper direkt von der Oberfläche des Epithels gewonnen wurden. Während die WICK-Technik für physiologische tierexperimentelle Untersuchungen entwickelt wurde (121), ist ihr Einsatz an der menschlichen Magenmukosa neu. Im Unterschied zu früheren Arbeiten, die mit anderen Untersuchungssansätzen durchgeführt wurden, konnten mit der WICK-Technik bei allen HP-infizierten Patienten spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden. Als weiterer methodischer Ansatz wurden in früheren Studien Homogenisate von Magenmukosa bezüglich ihrer spezifischen HP-Antikörper analysiert. Dabei fanden 2 Arbeitsgruppen ein Muster HP-spezifischer Antikörper, das dem mit der WICK-Technik gewonnenen Daten ähnlich ist (53, 81). Dagegen fand die Arbeitsgruppe von Matsukara et al. mit der Untersuchung von Homogenisaten keine HP-spezifischen Antikörper (88).

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals gezeigt, dass sowohl die totalen IgA- und IgG-Antikörper als auch die HP-spezifischen IgA- und IgG-Antikörper von der Präsenz der HP-Infektion abhängig sind. Dieser Befund ist neu und wurde in keiner der bislang

publizierten Arbeiten zu 'lokalen' oder 'mukosalen' Antikörpern sichtbar (27, 43-46, 62, 96, 104, 108). Ebenfalls neu ist der Befund, dass die HP-spezifischen IgG-Antikörper nach erfolgreicher Eradikation der HP-Infektion, signifikant niedriger sind, sowohl bei den Patienten mit aktiver (noch) nicht-atrophischer Autoimmungastritis, als auch bei denen mit corpus-dominanter HP-Gastritis, die ein ca. 25-fach (88, 99-101) - 35-fach (137) höheres Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufweisen im Vergleich mit Patienten ohne corpus-dominante HP-Gastritis. Dieser Befund korreliert mit der histologisch beobachteten Heilung sowohl der aktiven (noch) nicht-atrophischen Autoimmungastritis (106, 107) als auch der histologischen Heilung der corpus-dominanten HP-Gastritis (102, 126) nach HP-Eradikation.

In gewisser Weise gegensätzlich, aber dennoch HP-abhängig, verhielt sich der Titer der spezifischen IgA-Antikörper in dieser Arbeit. In beiden Patientengruppen wurde eine Erhöhung der HP-spezifischen IgA-Antikörpertiter nach Eradikation der HP-Infektion gefunden (siehe Abbildungen 12 und 13, Seite 41 & 42). Dieser Befund ist möglicherweise Ausdruck einer Stimulation der B-Zellen der Magenmukosa und reflektiert den Status einer sensibilisierten Wachfunktion gegenüber der HP-Infektion (32). Spekuliert werden kann, dass diese immunologische Reaktion durch eine Überladung der B-Zellen mit bakteriellen Fragmenten von HP nach der antibaktiellen Eradikationstherapie induziert (32). Umgekehrt kann der niedrigere IgA-Titer bei persistierender HP-Infektion mit einer gesteigerten Absorption der Antikörper durch bakterielle Antigene erklärt werden, ein Vorgang der durch die erfolgreiche Beseitigung der HP-Infektion gestoppt wird.

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellte Analyse mittels WICK-Technik von Oberfläche des Epithels der Magencorpusmukosa zeigt, dass spezifische gegen Helicobacter pylori gerichtete IgG-Antikörper eine entscheidende Rolle bei der Immunreaktion des Menschen gegen die HP-Infektion spielen, was man insbesondere an dem signifikanten Abfall der Titer nach erfolgreicher Eradikation des Keims ersehen kann (Abbildung 13, Seite 42). Der wesentliche Unterschied der vorliegenden Ergebnisse gegenüber früheren Arbeiten besteht darin, dass ausnahmslos der lokalen mukosalen Produktion von IgA-Antikörpern eine Bedeutung in der lokalen Immunabwehr der HP-Infektion zugesprochen wurde und nun erstmals gezeigt werden konnte, dass HP-spezifische IgG-Antikörper in diesen Prozess involviert sind.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektive wurden mit Bedacht gewählt, weil sie ein besonders hohes Risiko aufweisen, eine maligne Folgeerkrankung der HP-Infektion zu entwickeln (100). Beide Gruppen, sowohl die mit corpus-dominanter HP-Gastritis (79, 92, 93, 123), als auch die mit aktiver Autoimmungastritis weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, in der Folgezeit eine Magenkarzinom zu entwickeln (94, 122). Das Risikoprofil dieser beiden Gruppen ist gekennzeichnet durch die Ausprägung der HP-Gastritis im Corpus. Frühere Untersuchungen der Arbeitsgruppe um E. Bayerdörffer und M. Stolte haben gezeigt, dass die Ausprägung der HP-Gastritis im Magencorpus gleichstark oder stärker als im Antrum sein muss, um ein Risiko für die Entwicklung eines Malignoms des Magen darzustellen (92). Dies gilt sowohl für das Magenkarzinom als auch für das MALT-Lymphom des Magens (95, 128). Die sich daraus entwickelnde Atrophie des Drüsenkörpers der Mukosa ist ein weiterer Faktor in der Karzinogenese (68, 94, 122). Aus dieser Erkenntnis heraus wurde gezielt die Analyse der lokalen Antikörper im Corpus des Magens gewählt. Der Abfall der lokalen HP-spezifischen mit der WICK-Methode gewonnenen IgG-Antikörper korreliert in dieser Arbeit (siehe Abbildungen 8 & 9, Seite 36 & 37) mit der histologischen Heilung der Gastritis, die anhand des Abfalls der Scores des Grades der Gastritis und auch der Aktivität der Gastritis gezeigt wurde. Der Befund stimmt mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen früherer Studien überein, sowohl die corpus-dominante Gastritis (127) als auch die aktive, noch nicht atrophische Autoimmungastritis betreffend (125).

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten durch den Einsatz der WICK-Technik von anderen Arbeitsgruppen überprüft und bestätigt werden. Interessant wäre dabei zu untersuchen, ob die in dieser Untersuchung für eine Risikogruppe gefundene Situation auch andere Helicobacter-Folgeerkrankungen, wie das peptische Ulkusleiden, aufgezeigt werden kann. Ferner wäre von Interesse zu überprüfen, ob auch im Magenantrum ein vergleichbares lokales Muster spezifischer HP-Antikörper nachgewiesen werden kann.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Pathogenese der Helicobacter pylori (HP) Infektion hatten zahlreiche Daten erbracht, die belegen, dass es bei einem Teil der infizierten Personen im Rahmen der immunologischen Reaktion des Körpers zur Bildung von Autoantikörpern kommt. Diese Autoantikörper sind gegen die Parietalzellen der Corpusmukosa des Magens gerichtet und können über einen Zeitraum von Jahren zum völligen Verlust der Parietalzellen führen und damit zur Anacidität. In diesem Endstadium ist in keinem Fall eine HP-Infektion mehr nachweisbar. Für diese Kondition der Anacidität haben epidemiologische und Fallkontrollstudien gezeigt, dass ein ca. 3 – 5 fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms besteht.

Untersuchungen zur Erforschung der Pathogenese der Autoimmunität haben sowohl nach spezifischen gegen das Oberflächenepithel gerichteten Autoantikörpern gesucht als auch nach den Strukturen dieses Epithels gegen die die spezifischen gerichtet sind bzw. an die sie binden. Dabei wurden verschiedene methodische Untersuchungsansätze entwickelt. Zuerst hat man in Bindungsstudien mit immunhistochemischen Techniken untersucht, welche der vorhandenen Serumantikörper in vitro an Präparationen der Corpusmukosa binden. Ein weiterer Untersuchungsansatz bestand darin, das Antikörperspektrum im Überstand von Zellkulturen von Oberflächenepithelien der Bulbus- oder Corpusmukosa zu analysieren. Dabei fanden sich teilweise unterschiedliche oder auch widersprüchliche Befunde bezüglich der Präsenz von IgA- bzw. IgG-Antikörper und deren Spezifität bezüglich H. pylori. Ein wieder anderer Ansatz bestand darin, die Antikörperzusammensetzung in endoskopisch gewonnenem Magensekret, zu analysieren. Dabei fand sich wieder eine gegenüber den Bindungsstudien und auch den Untersuchung an Zellkulturen unterschiedliche Konstellation. Eine frühere Studie der Arbeitsgruppe um E. Bayerdörffer (Meining et al. 2002) fand bei der Untersuchung von Magensekret, dass der Nachweis von IgA-, IgG- oder IgM-Antikörpern im Magensekret von Patienten mit HP-Infektion anhängig vom pH-Wert war; HP-infizierte Patienten mit nachweisbaren Antikörpern im Magensekret hatten einen mittleren pH-Wert von 6 im Vergleich zu einem Wert von 2 bei denen ohne nachweisbare Antikörper. Die Spezifität der detektierten Antikörper bezüglich HP wurde mittels Westernblot nur exemplarisch untersucht. Weiterhin ist eine Beurteilung der lokalen Wirkung am Epithel der Corpusmukosa von im Magensekret gewonnenen Antikörpern ohnehin nicht möglich.

Die Probleme hinsichtlich der unterschiedlichen Ergebnisse der mit verschiedenen methodischen Ansätzen gefundenen Antikörperklassen, hat zur Überlegung geführt, ob die Frage der Charakterisierung der die Autoimmunität vermittelnden Antikörper, nicht mit einer anderen Technik besser untersucht werden kann. Dies führte dann zum ersten Einsatz der WICK-Technik am Menschen. Mit dieser Technik wird Sekret direkt von der Oberfläche des Corpusepithels gewonnen. Eventuell vorhandenes, als Flüssigkeits-ansammlung wahr zu nehmendes Magensekret, wurde vor der Probengewinnung endoskopisch abgesaugt. Dadurch gewährt diese Methode in vivo eine Spezifität bezüglich der Lokalisation im Magencorpus ähnlich wie die in vitro Bindungsstudien und die Untersuchungen an Zellkulturen.

Ebenfalls im Rahmen der Erforschung der Helicobacter-Gastritis und ihrer Folgekrankheiten wurden Charakteristika der HP-Gastritis herausgearbeitet, die – ohne zur vollständigen Atrophie zu führen – auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms assoziiert sind. Diese sogenannte corpus-dominante HP-Gastritis ist definiert durch den Grad der Gastritis (lymphozytäre Infiltration) und die Aktivität der Gastritis (granulozytäre Infiltration), die im Magencorpus gleich stark oder stärker als im Magenantrum ausgeprägt sein muss. Dabei sollte im Magencorpus mindestens eine mittelgradige Ausprägung entsprechend der novellierten Sydney-Klassifikation vorhanden sein (Dixon et al. 1996). Diese Kriterien wurden inzwischen an einem großen japanischen Patientenkolletiv mit Magenkarzinom überprüft (Uemura et al. 2001).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten entstammen drei verschiedenen Kollektiven bzw. klinischen Studien. Sie wurden rekrutiert aus der PRISMA-Studie, die Patienten mit corpus-dominanter HP-Risikogastritis rekrutierte (Präventive Interventionelle Studie zum Magenkarzinom; Miehlke et al. 2001), aus der Therapie-Studie zur Heilung der nicht-atrophischen Autoimmungastritis durch Eradikation von Helicobacter pylori (Morgner et al. 2002) und aus der Probanden-Studie, die am Universitätsklinikum in Lausanne durchgeführt wurde (Dorta et al. 1998). Alle Patienten, die aus der PRISMA-Studie oder aus der Autoimmungastritis-Studie rekrutiert wurden, wurden für das vorliegende Projekt im Rahmen der ersten Kontrolle 3 Monate nach Therapie endoskopisch untersucht. Dabei wurden neben den Biopsaten für die

histopathologische Untersuchung auch 2 ml Magensekret, Blut für 5 ml Serum und die Proben aus dem Magencorpus mittels WICK-Katheter gewonnen. Im Rahmen der Probanden-Studie wurden die gleichen Proben bei der Primär-Untersuchung gewonnen. Die dabei zugrunde liegende Fragestellung war, ob die mit der erstmals am Menschen angewandten WICK-Technik mukosanah gewonnenen lokalen Antikörper neue Erkenntnisse bezüglich der immunologischen Abläufe im Rahmen der HP-Infektion zweier Risikokollektive bezüglich des Magenkarzinoms zulassen.

Die WICK-Proben, sowie Magensekret- und Serum-Proben wurden mit einem kommerziellen ELISA-Test analysiert. Die Biopsate aus dem Magen wurden verblindet von einem Pathologen (Prof. Stolte) begutachtet.

Insgesamt wurden 68 Patienten im Rahmen dieses Projekts untersucht. 35 Patienten entstammten der PRISMA-Studie, 13 der Autoimmungastrits-Studie und 20 der Probanden-Studie. In der letztgenannten Studie waren 10 Personen mit HP infiziert und 10 wiesen eine gesunde Magenmukosa auf.

Von den insgesamt 68 Patienten mussten 9 von der Analyse ausgeschlossen werden, weil ein Teil des Untersuchungsmaterials aufgrund der zu kleinen Menge nicht auswertbar war. Es verblieben 26 Patienten der PRISMA-Studie, 13 der Autoimmungastritis-Studie und 20 der Probanden-Studie.

Die mit dem WICK-Katheter gewonnen Gesamt-IgA- und Gesamt-IgG-Antikörper zeigten eine Abhängigkeit von der HP-Infektion. Eine Korrelation zwischen den mit der WICK-Technik gewonnenen Proben und den IgG-Antikörper bezüglich der Höhe der Konzentrationen im Magensekret bzw. im Serum wurde nicht gefunden. Sowohl bei Patienten mit Corpus-dominanter HP-Gastritis, als auch bei denen mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis, lagen die lokalen Gesamt-IgA- und -IgG-Antikörper signifikant höher als bei den Probanden. Bei den HP-spezifischen Antikörpern zeigten sich Unterschiede zwischen der IgA- und IgG-Klasse. Die lokalen HP-spezifischen IgA-Antikörper zeigten nach Eradikation einen signifikant höheren Level als bei persistierender HP-Infektion (0,45 vs. 3,86 $p = 0,004$ bei CDG und 0,33 vs. 0,37 $p = 0,625$ bei aAG), während die lokalen HP-spezifischen IgG-Antikörper nach Eradikation signifikant niedriger lagen (3,33 vs. 0,1 $p = 0,002$ bei CDG und 5,2 vs. 1,1 $p = 0,006$ bei aAG). Dieser Befund wurde sowohl bei den Patienten mit Corpus-dominanter HP-Gastritis als auch bei denen mit aktiver nicht-atrophischer Autoimmungastritis erhoben

und korreliert mit den für beide Patientengruppen erhobenen histologischen Gastritisparameter im Magencorpus, die nach HP-Eradikation signifikant niedriger waren und eine Heilung der Gastritis aufzeigten.

Mit dieser neuen WICK-Technik zur Antikörpergeninnung von der Oberfläche der humanen Magenmukosa konnte gezeigt werden, dass die HP-Infektion zu einer anhaltend hohen Sekretion spezifischer IgG-Antikörper an der Oberfläche des Epithels führt. Die höheren Titer im Magencorpus bei Patienten mit aktiver Autoimmungastritis und corpus-dominanter Gastritis sprechen für eine pathogenetische Rolle dieser IgG-Autokörper in der Pathogenese der autoimmunen als auch der nicht autoimmunen Atrophie der Parietalzellmasse. Im Unterschied zu früheren Arbeiten, in denen meist HP-spezifische IgA-Antikörper im Magensekret und im Homogenat von Biopsaten, nachgewiesen wurden, wurden in dieser Untersuchung mukosanah erstmals HP-spezifische IgG-Antikörper gefunden, die als relevant in der Pathogenese des Autoimmunprozesses als auch bei der Entstehung der multifokalen atrophischen Gastritis angesehen werden.

Die fehlende Downregulierung dieser spezifischen AK-Sekretion wird als entscheidend für den Autoimmunprozess angesehen. Die Eradikation von Helicobacter pylori führt zur Unterbrechung dieses Prozesses und zur Heilung sowohl der aktiven (noch) nicht-atrophischen Autoimmungastritis als auch der Corpus-dominanten HP-Gastritis.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Kresovich S, Berg DE. DNA diversity among clinical isolates of Helicobacter pylori detected by PCR-based RAPD fingerprinting. Nucleic Acid Res 1992; 20:5137 –5142.
2. Akopyanz N, Kersulyte D, Berg DE. CagII, a new multigene locus associated with virulence in Helicobacter pylori. Gut 1995; 37:A1.
3. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Forte JG, de Vries T, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ, Ghiara P, Kuipers EJ, Bloemena E, Tatema TM, Townsend RR, Tyagarajan K, Crothers JJJ, Monteiro MA, Savio A, and de Graaff J. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori liposaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. Infect Immun 1996; 64:2031-40.
4. Aspinall GO, Monteiro MA, Pang H, Walsh EJ, Moran AP. O antigen chains in the lipopolysaccharide of Helicobacter pylori NCTC 11637. Carbohydr Lett 1994; 1:151 – 156.
5. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. J Biol Chem 1995; 270:17771 – 17777.
6. Atherton JC, Peek RM Jr., Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1997; 112:92 – 99.
7. Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression of Helicobacter pylori gastritis in antrum and body. Gastroenterology 1992; 102:1575-82.
8. Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Hatz R, Lehn N, Ruckdeschel G, Dirschedl P, Stolte M. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4:697-702.
9. Bayerdörffer, E., A. Neubauer, B. Rudolph, C. Thiede, N. Lehn, S. Eidt, E. Seifert, H. Schulz, W. Krämer, H. Heidt, P. Otto, A. Sommer, R. Hatz, M. Stolte and the MALT Lymphoma Study Group. Complete regression of primary gastric MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. Lancet 345, 1591-1594 (1995).
10. Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M. Topography of active chronic gastritis and Campylobacter pylori colonization. J Clin Path 1989; 42:834-839.
11. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi P. Pozzato P, Roda A, Roda E. Short-term low-dose triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6:773-777.

12. Bergman MP, Vandenbroucke-Grauls CM, Appelmelk BJ, D'Elios MM, Amedei A, Azzurri A, Benagiano M, Del Prete G. The story so far: Helicobacter pylori and gastric autoimmunity. Int Rev Immunol 2005; 24:63-91.
13. Biermer A. Über eine Form von progressiver perniciöser Anämie. Schweizer Ärzte 1872; 2:15-17.
14. Birkholz S, Knipp U, Nietzki C, Adamek RJ, Opferkuch W. Immunological activity of lipopolysaccharides of Helicobacter pylori on human peripheral mononuclear blood cells in comparison to lipopolysaccharides of other intestinal bacteria. FEMS Immunol Med Microbiol 1993; 6:317 – 324.
15. Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magen-Darmkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch Mikr Anat 1893; 42:82-86.
16. Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of Campylobacter pylori infections. Rev Infect Dis 1990; 12:99-106.
17. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. 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.
18. Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection in the western part of Germany. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:47-52.
19. Buiatti E, Palli D, Amadori D. A case -control study of gastric cancer and diet in Italy. Intern J Cancer 1989; 44:611-616.
20. Cabot RC. Pernicious anemia (cryptogenic). In: W. Osler and T. McCrae (Eds.) A System of Medicine. London, Frowde 1908.
21. Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rösch W, Schepp W, Strauch W, Stolte M. Diagnostik und Therapie der Helicobacter pylori Infektion. Leitlinien der DGVS. Z Gastroenterol 1996; 34:392-401.
22. Chalet L, Rosenblum CD, Woddbury DTC. Biosynthesis of radioactive vitamin B_{12} containing cobalt^{60}. Science 1950; 11:601-602.
23. Claeys DFG, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H+,K+-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. Gastroenterology 1998; 115:340-347.
24. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiological entities. Front Gastrointest Res 1980; 6:98-108.

25. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48:3554-3560.
26. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori. J Biol Chem 1992; 67:10570-10575.
27. Crabtree JE, Farmery SM, Lindley IJD, Figura N, Peichl P, Tompkins DS. CagA/cytotoxic strains of Helicobacter pylori and interleukin-8 in gastric epithelial cells. J Clin Pathol 1994; 47:945–950.
28. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ. Mucosal IgA recognition of Helicobacter pylori 120 kDA protein, peptic ulceration, and gastric pathology. Lancet 1991; 338:332–335.
29. Craig PM, Territo MC, Karnes WE, Walsh JH. Helicobacter pylori secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. Gut 1992; 33:1020–1023.
30. Dixon MF, Genta RM, Hardley JY, Correa P and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994: Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996; 20:1161–1181.
31. Doenges JL. Spirochaetes in gastric glands of Macaeus rhesus and humans without definite history of related disease. Proc Soc Esp Med Biol 1938; 38:536-538.
32. Dorta G, Wiesel P, Porta N, Saraga E, Michetti P, Blum AL, Corthésy-Theulaz I. Evidence for Helicobacter pylori specific IgG secretion by the human gastric mucosa. Gastroenterology 1998; 114:A968.
33. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafmiliar clustering of Helicobacter pylori infection. New England J Med 1990; 322:359-363.
34. Eaton KA, Catrenich CE, Makin KM, Krakowka S. Virulence of coccoid and bacillary forms of Helicobacter pylori in gnotobiotic piglets. J Infect Dis 1995; 171:459–462.
35. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori deficient in two flagellin genes. Infect Immun 1996; 64:2445–2448.
36. Eidt S, Oberhuber G, Schneider A, Stolte M. The histopathological findings of type A gastritis. Path Res Pract 1996; 192:101-106.
37. Eidt S, Stolte M. Antral intestinal metaplasia in Helicobacter pylori gastritis. Digestion 1994; 55:13-18.
38. El Seraq HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998; 43:327-33
39. Elster K. Gastritis, Stadien und Formen. Die Gastrobiopsie. Ergebnisse Innere Medizin 1968; 27:32-78.
40. Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341:1359-1362.

41. Evans DG, Evans DJ Jr., Moulds JJ, Graham DY. N-acetylneuraminyllactose-binding fibrillar hemagglutinin of Campylobacter pylori: a putative colonization factor antigen. Infect Immun 1988; 56:2896 –2906.
42. Evans DG, Karjalainen TK, Evans DJ Jr., Graham DY, Lee CH. Cloning, nucleotide sequence, and expression of a gene encoding an adhesin subunit protein of Helicobacter pylori. J Bacteriol 1993; 175:674–683.
43. Fabre R, Sobhani I, Laurent-Puig P, Hedef N, Yazigi N, Vissuzaine C, Rodde I, Potet F, Mignon M, Etienne JP, Braquet M. Polymerase chain reaction assay for the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens: comparison with culture, rapid urease test, and histopathological tests. Gut 1994; 35:905–908.
44. Faller G, Ruff S, Reiche N, Hochberger J, Hahn EG, Kirchner T. Mucosal production of antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis. Helicobacter 2000; 5:129-34.
45. Faller G, Steininger H, Eck M, Hensen J, Hahn EG, Kirchner T. Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis: prevalence, in-situ binding sites and clues for clinical relevance. Virchows Arch 1996; 427:483-6.
46. Faller G, Steininger H, Kränzlein J, Maul H, Kerkau T, Hensen J, Hahn EG, Kirchner T. Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. Gut 1997; 41:619-23.
47. Ferrero RL, Cussac V, Courcoux P, Labigne A. Construction of isogenic urease-negative mutants of Helicobacter pylori by allelic exchange. J Bacteriol 1992; 174:4212–4217.
48. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno A, Russi M, Quaranta S. Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. J Clin Microbiol 1989; 27:225–226.
49. Filipe MI, Munoz N, Matko N, Kato I, Ponpe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S, Benz M, Prijon T. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57:324-29.
50. Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli A, Cornaggia M, Stella G, Perego M, Trespi E, Solcia E. High incidence of Helicobacter pylori colonization in early gastric cancer and the possible relationship to carcinogenesis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5(Suppl.):S2–S8.
51. Fontham ET, Ruiz B, Perez A., Hunter F, Correa P. Determinants of Helicobacter pylori infection and chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1995; 90:1094-1101.
52. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitass F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. Br Med J 1991; 302:1302–1305.

53. Freedberg LS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. Am J Dig Dis 1940; 7:443-445.
54. Freter P. Mechanisms of bacteria with mucosal surface. In adhesion and microorganism pathogenicity. Pitman Medical Tunbridge Wells. CIBA Foundation Sympos 1981; 89:36-55.
55. Futagami S, Takahashi H, Norose Y, Kobayashi M. Systemic and local immune responses against Helicobacter pylori urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG productive sites. GUT 1998; 43:168-75.
56. Geis G, Leying H, Suerbaum S, Mai U, Opferkuch W. Ultrastructure and chemical analysis of Campylobacter pylori flagella. J Clin Microbiol 1989; 27:436-441.
57. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in Helicobacter pylori infection. Hum Pathol 1994; 25:915-19.
58. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int J Syst Bacteriol 1989; 39:397-405.
59. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. Campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. J Clin Path 1986; 39:353-365.
60. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of Campylobacter pylori to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:888-889.
61. Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, Labenz J, Roessner A, Malfertheiner P. Prevalence and pattern of Helicobacter pylori gastritis in the gastric cardia. Am J Gastroenterol 1997; 92:2220-4.
62. Hayashi S, Sugiyama T, Yokota K, Isogai H, Isogai E, Oguma K, Asaka M, Fujii N, Hirai Y. Analysis if immunoglobulin A antibodies to Helicobacter pylori in serum and gastric juice in relation to mucosal inflammation. Clinical Diagnostic Laboratory Immunology 1998; 5:617-21.
63. Hazell SL, Evans DJJ, Graham DY. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis 1986; 153:658–633.
64. Heilmann KL, Stolte M, Borchard F. Gastritis-Graduierung und Klassifikation. Pathologe 1989;10:194-196.
65. Hirschl AM, Hirschl MM, Berger J, Rotter ML. Evaluation of a commercial latex test for serological diagnosis of Helicobacter pylori infection in treated and untreated patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10:971–974.

66. Hodgkin DC, Kamper J, Trueblood JG, Prosen RJ. Structure of vitamin B_{12}. Nature1955; 226:325-330.
67. Howson C, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev 1986; Rev 8:1-27.
68. Ito M, Haruma K, Kaya S, Kamada T, Kim S, Sasaki A, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Role of anti-parietal cell antibody in Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis: evaluation in a country of high prevalence of atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol 2002; 37:287-293.
69. Jorgensen M, Daskalopoulos G, Warburton V, Mitchell HM, Hazell SL. Multiple strain colonization and metronidazole resistance in Helicobacter pylori-infected patients: identification from sequential and multi biopsy specimens. J Infect Dis 1996; 174:631-635.
70. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of Helicobacter pylori from faeces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. Gastroenterology 1994; 107:1671–1674.
71. Konjetzny GE. Die Entzündung des Magens. In: Henke-Lubarsch: Handbuch der Pathologischen Anatomie 4, Hept: 2, Berlin, Springer 1928.
72. Kuipers E, Uyterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 1995; 345:1525-1528.
73. Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Weczorek M, Hluchy J, Börsch G. Ist die Helicobacter pylori Gastritis eine makroskopische Diagnose? Dtsch Med Wochenschr 1993; 118:256.
74. Labenz J, Stolte M, Rühl GH, Becker T, Tillenburg B, Sollböhmer M, Börsch G. One-week low-dose triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:9-11.
75. Langron SR, Cesaro SD. Helicobacter pylori associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulcer production? J Clin Pathol 1992; 45:221–224.
76. Lee A, Dixon MF, Danon SJ. Local acid production an Helicobacter pylori: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:461-5.
77. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, Veldhuyzen van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH2-Study - The role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with one-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116:248-253.
78. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, Spiller RC, Bayerdörffer E, O'Morain C, Wrangstadh M, Idström JP. The MAC*H* 1 study: Optimal one-week treatment for Helicobacter pylori defined ? Helicobacter 1996; 1:138-144.
79. Logan WPD. Helicobacter pylori and gastric cancer. Lancet 1994; 344:1078.

80. Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, Johnson P, Wadsworth J, Walter MM, Baron JH Simplified single sample 13Carbon Urea breath test for Helicobacter pylori: Comparison with histology, culture and ELISA serology. Gut 1991; 32:1461-1464.
81. Luzza F, Maletta M, Imeneo M, Marcheggiano A, Biancone L, Pallone F. Mucosal and systemic antibody levels against Helicobacter pylori do not parallel gastric inflammatory changes. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30:36-39.
82. Majewski SI, Goodwin CS. Restriction endonuclease analysis of the genome of Campylobacter pylori with a rapid extraction method: evidence for considerable genomic variation. J Infect Dis 1988; 157:465-471.
83. Malaty HM, Evans DJ, Evans DG, Graham DY. Helicobacter pylori infection in Hispanics: comparison with blacks and white of similar age and socioeconomic class. Gastroenterol 1992; 103:813-816.
84. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Adam E. Transmission of Helicobacter pylori infection: studies in families of healthy individuals. Scand J Gastroenterol 1991; 26:927-932.
85. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat GNT & The European Helicobacter pylori Study Group. (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-180.
86. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust 1985; 152:436-439.
87. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; I:1311-1315.
88. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Kato S, Kyono S, Yamashita K. Tissue IgA antibody against Helicobacter pylori in patients with gastroduodenal diseases: comparison with bacterial culture, serum IgG antibody, and [13C]Urea breath test.J Clin Gastroenterol. 1995;21 Suppl 1:S146-50.
89. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DO. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J Clin Microbiol 1989; 27:1870-1873.
90. Mégraud F, Neman Simha V, Brugmann D. Further evidence of the toxic effect of ammonia produced by Helicobacter pylori urease on human epithelial cells. Infect Immun 1992; 60:1858-1863.
91. Meining A, Bayerdörffer E, Bästlein E, Raudis N, Thiede C, Cyrus B, Krämer W, Klann H, Labenz J, Stolte M. Focal inflammatory infiltrations in gastric biopsy specimens are suggestive of Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997; 32:229-237.

92. Meining A, Bayerdörffer E, Müller P, Miehlke S, Lehn N, Hölzel D, Hatz R, Stolte M. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Helicobacter pylori. Virchows Archiv 1998; 432:311-314.
93. Meining, A.; Bayerdörffer, E.; Stolte, M. Ausmass, Topographie und Erscheinungsmuster der Helicobacter pylori-Gastritis. Pathologe 2001; 22:13-18.
94. Meining A, Morgner A, Miehlke S, Bayerdörffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15:983-998.
95. Meining A, Stolte M, Lehn N, Hatz R, Miehlke S, Rudolph B, Neubauer A, Morgner A, Bayerdörffer E. Differing expression of gastritis in Helicobacter pylori associated diseases. Virchows Archiv 1997; 431:11-15.
96. Meining A, Wick M, Miehlke S, Bayerdörffer E, Stolte M, Sackmann M, Ochsenkühn T. The presence of immunoglobulins in the gastric juice of patients infected with Helicobacter pylori is related to a reduced secretion of acid. Helicobacter 2002; 7:67-70.
97. Mendz GL, Hazell SL, Burns BP. Glucose utilization and lactate production by Helicobacter pylori. J Gen Microbiol 1993; 139:3023–3028.
98. Miehlke S, Bayerdörffer E, Graham D. Treatment of Helicobacter pylori infection. Seminars in Gastrointestinal Disease 2001; 12:167-179.
99. Miehlke S, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Malfertheiner P. Identifying persons at risk for gastric cancer? Helicobacter 1997; 2:S61-S66.
100. Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, v.Arnim U, Müller P, Ochsenkühn T, Lehn N, Malfertheiner P, Stolte M, Bayerdörffer E. Histological diagnosis of Helicobacter pylori gastritis is predictive of a high risk for gastric carcinoma. Int J Cancer 1997; 73:837-839.
101. Miehlke S, Hackelsberger, Meining A, Hatz R, Lehn N, Stolte M, Bayerdörffer E. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. Brit J Cancer 1998; 78:263-266.
102. Miehlke S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwandtler M, Oberhuber G, Antos D, Dite P, Läuter J, Labenz J, Leodolter A, Malfertheiner P, Neubauer A, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E. Helicobacter pylori and gastric cancer: current status of the Austrian-Czech-German gastric cancer prevention trial (PRISMA-Study). World J Gastroenterol 2001; 7: 243-247.
103. Miehlke S, Meining A, Bayerdörffer E, Malfertheiner P. Helicobacter pylori -Infektion und die Entwicklung von Magenneoplasien. Verdauungskrankheiten 16, 77-83 (1998).
104. Mini R, Annibale B, Lahner E, Bernadini G, Figura N, Santucci A. Western blotting of total lysate of Helicobacter pylori in cases of atrophic body gastritis. Clin Chem 2006; 52:220-226.

105. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Thiede C, Lehn N, Seifert E, Chalybäus C, Frevel M, Sommer A, Schulz H, Merkt J, Stolte M. Remission of primary gastric low-grade MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection - German MALT lymphoma trial. Gastroenterology 1997; 112:A618.
106. Morgner A, Radke J, Rappel S, Faller G, Krerkau T, Witzleb W, Wündisch T, Miehlke S, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E. Healing of active autoimmune gastritis by Helicobacter pylori eradication – a prospective, randomized, placebo-controlled, cross-over study. Gastroenterology 2002; 122(suppl 1):A229.
107. Müller H, Rappel S, Wündisch T, Bayerdörffer E, Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by H. pylori eradication. Digestion 2001; 64:30-39.
108. Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, Villanacci V, Poiesi C, Albertini A, Ghielmi S. Helicobacter pylori infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. Gastroenterology 1991; 101:437-445.
109. Negrini R, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, Cesari P, Graffeo M, Vaira D, Franzin G. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. Gastroenterology 1996; 111: 655-65.
110. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. New Engl J Med 1991; 325:1132-1136.
111. Norgaard A, Anderson LP, Nielsen H. Neutrophil degranulation by Helicobacter pylori proteins. Gut 1995; 36:354-357.
112. Oberhuber G, Wündisch T, Rappel S, Stolte M. Significant improvement of atrophy after eradication therapy in atrophic body gastritis. Pathol Res Pract 1998; 194:609-613.
113. Papini E, De Bernard M, Milia E, Bugnoli M, Zerial M, Rappuoli R, Montecucco C. Cellular vacuoles induced by Helicobacter pylori originate from late endosomal compartments. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:9720-9724.
114. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DPY, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. New Engl J Med 1991; 325:640-643.
115. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267-1271.
116. Perez-Perez GI, Peek RM Jr., Atherton JC, Blaser M, Cover TL. Detection of anti-VacA antibody responses in serum and gastric juice samples using type s1/m1 and s2/m2 Helicobacter pylori VacA antigens. Clin Diag Lab Immun 1999; 6:489-493.

117. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(suppl 2):33-39.
118. Quiding-Jarbrink MLH, Ahlstedt I, Holmgren J, Svennerholm AM. Human gastric B cell responses can be induced by intestinal immunisation. Gut 2001; 49:512-518.
119. Schindler R. Gastritis. London: Heinemann 1947.
120. Schmitt W, Haas R. Genetic analysis of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin: structural similarities with the IgA protease type of exported protein. Mol Microbiol 1994; 12:307-319.
121. Scholander PF, Hargens AR, Miller SL. Negative pressure in the interstitial fluid of animals. Science 1968; 161:321-322 & 325-328.
122. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 1985; 35:173-177.
123. Sipponen P, Riihelä M, Hyvärinen H, Seppälä K. Chronic nonatrophic („superficial") gastritis increases the risk of gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol 1994; 29:336-340.
124. Stolte M. Klassifikation und Graduierung der Gastritis. Was bringt das aktualisierte Sydney System? Leber Magen Darm 1997; 29(suppl II):1-19.
125. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. Z Gastroenterol 1992; 30:729-735.
126. Stolte M, Bayerdörffer E, Miehlke S, Meining A, Dragoscis B, Oberhuber G, Malfertheiner P. Helicobacter pylori-Eradikation zur Prophylaxe des Magenkarzinoms? Leber Magen Darm 1998; 28:128-135.
127. Stolte M, Eidt S, Ohnsmann M. Differences in Helicobacter pylori associated gastritis in the antrum and body of the stomach. Z Gastroenterol 1990; 28:229-233.
128. Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdörffer E, Bethke B. A comparison of Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. Scand J Gastroenterol 1997; 32:28-33.
129. Stolte M, Meier E, Meining A. Cure of autoimmune gastritis by Helicobacter pylori eradication in a 21 year-old male. Z Gastroenterol 1998; 36:641-643.
130. Stolte M, Meining A, Koop H, Seifert E. Eradication of Helicobacter pylori heals atrophic corpus gastritis caused by long-term treatment with omeprazole. Virchows Arch 1999; 434:91-94.
131. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkhard G. Relationships between the degree of Helicobacter pylori colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. Z Gastroenterol 1995; 33:89-93.

132. Strickland RG & Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Dig Dis Sci 1973; 18:426-440.
133. Svendsen JH, Dahl C, Svendsen LB, Christiansen P. Gastric cancer risk in achlorhydric patients. A long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 1986; 21:16-20.
134. Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M, Commanducci M, Burroni D, Bugnoli M, M. Tecce MF, Censini S, Covacci A, Xiang Z, Papini E, Montecucco C, Parente L, Rappuoli R. Gene structure of the Helicobacter pylori cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. J Exp Med 1994; 179:1653–1658.
135. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. Lancet 1992; 340:1194-1195.
136. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature 1997; 388:539-547.
137. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper R. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-789.
138. Vogt K, Hahn H. Influence of omeprazole on urease activity of Helicobacter pylori in vitro. Zbl Bakt 1993; 280:273-278.
139. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; I:1273-1275.
140. Weitkamp JH, Perez-Perez GI, Bode G, Malfertheiner P, Blaser MJ. Identification and characterization of Helicobacter pylori phospholipase C activity. Int J Microbiol Virol Parasitol Infect Dis 1993; 280:11-27.
141. Whipple GH, Hooper CW, Robscheit FS. Blood regeneration following anemia. IV. Influence of meat, liver, and various extractives, alone or combined with standard diets. Am J Physiol 1920; 53:236-262.
142. Whitehead R, Truelove SC, Gear MNL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fibre optic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol 1972; 25:1-11.
143. Whittingham S, Mackay IR. Autoimmune gastritis: historical anticedents, outstanding discoveries, and unresolved problems. Int Rev Immunol 2005; 24:1-29.

144. Wyatt, JI, Dixon MF. Chronic gastritis – a pathogenetic approach. J Clin Pathol 1988; 154:113-124.
145. Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. Gut 2003; 52:938-941.

8. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abbildungen

Abbildung 1, Seite 9:

Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von Helicobacter pylori

Abbildung 2, Seite 10:

Elektronenmikroskopische Aufnahme der Flagellen von Helicobacter pylori

Abbildung 3, Seite 18:

Intrafamiliäre Übertragung von Helicobacter pylori

Abbildung 4, Seite 24:

Ausprägung der Helicobacter pylori Gastritis in Antrum und Corpus bei verschiedenen Folgeerkrankungen

Abbildung 5a, Seite 30:

WICK-Katheter

Abbildung 5b, Seite 31:

WICK-Katheter

Abbildung 6, Seite 31:

Endoskopische Probengewinnung mit dem WICK-Katheter

Abbildung 7; Seite 34:

Histologisches Präparat einer aktiven nicht-atrophischen Autoimmungastritis

Abbildung 8: Seite 37:

Graduierung des histologischen Grades der Helicobacter pylori -Gastritis im Magencorpus

Abbildung 9, Seite 38:

Graduierung des histologischen Aktivität der Helicobacter pylori -Gastritis im Magencorpus

Abbildung 10, Seite 41:

Lokale Gesamt-IgA-Antikörper

Abbildung 11, Seite 42:

Lokale Gesamt-IgG-Antikörper

Abbildung 12, Seite 43:

Konzentration der Helicobacter pylori - spezifischen lokalen IgA-Antikörper

Abbildung 13, Seite 44:

Konzentration der Helicobacter pylori - spezifischen lokalen IgG-Antikörper

Tabellen

Tabelle 1a, Seite 32:

Graduierung der Helicobacter pylori Gastritis

Tabelle 1b, Seite 33:

Graduierung histologischer Parameter der aktiven nicht-atrophischen Autoimmungastritis

Tabelle 2, Seite 36:

Patienten – Charakteristika der 3 Studienkollektive

Tabelle 3, Seite 40:

Helicobacter pylori - spezifische Antikörper in Probanden

9. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Bayerdörffer für die Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung meiner Arbeit.
Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Stolte für seine Hilfe bei Fragen zur Histopathologie.
Allen Schwestern und Arzthelferinnen danke ich für ihre wertvolle Arbeit bei den endoskopischen Untersuchungen und der Gewinnung der Proben.

10. LEBENSLAUF

Familienstand:	geschieden, l Kind
Name der Tochter:	Henriette Katharina., geboren am 29.12.1992
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsdatum:	12.03.1961
Geburtsort:	Haan / Rheinland
Konfession:	katholisch

1980	Gymnasium Vogelsang Solingen, Abitur, großes Latinum
1981	Universität zu Köln, Chemiestudium
1981 -1987	Universität zu Köln, Humanmedizinisches Studium
26.03.1985	1. Abschnitt der ärztl. Prüfung
24.03.1987	2. Abschnitt der ärztl. Prüfung
1987 – 1988	Städt. Krankenhaus Solingen, Praktisches Jahr Wahlfach Anästhesie, Einsatz in der Urologie, Neurochirurgie, Allgemein- und Unfallchirurgie, Chir. Ambulanz, Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Chir. und Int. Intensivstation
28.04.1988	3. Abschnitt der ärztl. Prüfung
15.06.1988	Approbation durch den Regierungspräsidenten der Stadt Köln
09 '88 - 11 '88	Praxisassistent bei Dr. med. F. Riemer, Chirurg und Unfallchirurg, Durchgangsarzt, 40789 Monheim Durchführung der Sprechstunde, z. T. selbständig als Urlaubsvertretung Assistenz bei allen Operationen Selbständige Durchführung von Operationen
12 '88 – 05 '96	Assistenzarzt im Ev. Krankenhaus „Herminghaus-Stift", Chefarzt Dr. med. J.-Chr. Erichsen, 42489 Wülfrath Assistenz bei allen im Hause durchgeführten Operationen

Durchführung vieler Operationen mit und ohne Assistenz
Interdisziplinärer Bereitschaftsdienst (Chirurgie, Innere Medizin)
Versorgung der Intensivstation
Beauftragter für Durchführung und Organisation von Eigenblutspenden
Einarbeiten, Ausbilden von neu eingestellten Assistenzärzten
In ungekündigter und unbefristeter Stellung

06'96 – 01´01 Assistenzarzt in der St. Lukas Klinik GmbH, Chirurgische Abteilung für Viszeral-, Allgemein-, Unfall- und MI-Chirurgie, Chefarzt PD Dr. med. Wolter, Schwanenstraße 132, 42697 Solingen
Assistenz bei allen im Hause durchgeführten Operationen
Selbständige Durchführung fast aller in der Abteilung etablierten Operationen
Versorgung der Intensivstation
Etablierung arthroskopischer Operationstechniken
Lehrtätigkeit in der Krankenpflegeschule im Fach Chirurgie
Versorgung der Chirurgischen Ambulanz, Durchführung von ambulanten Operationen, Betreuung von BG-Patienten, Prä- und Poststationäre Betreuung von Patienten

13.01.99 Anerkennung Facharzt für Chirurgie
Konsiliarische Tätigkeit
Selbständige Planung und Durchführung von Eingriffen als Facharzt

01´01 – 04´01 Facharzt im St. Josef Krankenhaus Monheim GmbH, Chirurgische Abteilung, Chefarzt Dr. med. Frenken
Mithilfe beim Neuaufbau der Chir. Abteilung
Fachübergreifender chir. und intern. Dienst, Betreuung der Intensivstation

05´01 – 04`04 Facharzt, Weiterbildungsassistent für das Gebiet Unfallchirurgie, Kaiserswerther Diakonie, Alte Landstraße 179, 40489 Düsseldorf, Abteilung für Unfallchirurgie und Handchirurgie, Chefarzt Dr. med. Gras

Assistenz bei allen in der Abteilung durchgeführten Operationen

Selbständige Durchführung und Planung von Eingriffen als Facharzt

Durchführung der Allgemein-, Privat- und BG-Sprechstunde

Betreuung der Privatstation

Konsiliarische Tätigkeit

Umfangreiche Gutachtertätigkeit

März ´04 Themenvergabe für eine Dissertation und Einarbeitung in das Datenmaterial (Doktorvater: PD Dr. Bayerdörffer)

ab 05`04 Facharzt, Weiterbildungsassistent für das Gebiet Unfallchirurgie, St. Martinus Krankenhaus Langenfeld, Klosterstraße 32, 40764 Langenfeld, Abteilung für Allgemein-, Visceral-, MIC, Unfallchirurgie und Handchirurgie, Darmzentrum, Chefarzt Dr. med. Setiadi für die Sektion Unfall- und Handchirurgie

Selbständige Durchführung und Planung von Eingriffen als Facharzt

Assistenz bei allen in der Abteilung durchgeführten Operationen

Beteiligung am Notarztdienst

15.02.06 Anerkennung des Schwerpunktes Unfallchirurgie

Tätigkeit in ungekündigter und unbefristeter Stellung als Chirurg und Unfallchirurg

10.12.08 in Verbindung mit der Facharztbezeichnung Chirurgie die Anerkennung zum Führen der Zusatzbezeichnung Röntgendiagnostik Skelett

17.12.08 Anerkennung Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie

12.02.09 in Verbindung mit der Facharztbezeichnung Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie die Anerkennung zum Führen der Zusatzbezeichnung Spezielle Unfallchirurgie

30.07.2009 Mündliche Prüfung an der Ludwig – Maximilians - Universität München zur vorgelegten Promotionsarbeit: „Antigastrale Antikörper in der Pathogenese der Helicobacter pylori Gastritis – Antikörpergewinnung mit der `Wick` - Technik“