
Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des LMU Klinikums
München

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Die Rolle von Kommensalen und Pathogenen am
Modell *H. pylori*-assoziierter Erkrankungen:
diagnostische, präventive und therapeutische
Ansätze zur Optimierung des klinischen
Managements**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München



vorgelegt von

Dr. med. Riccardo Vasapolli

München

2025

**“If I have seen further,
it is by standing on the shoulders of giants.”**

— *Isaac Newton*

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ZUSAMMENFASSUNG UND EINORDNUNG DER BEDEUTUNG DER ARBEIT FÜR DAS FACHGEBIET	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Das gastrointestinale Mikrobiom bei gesunden Menschen: Zusammensetzung, Diversität und funktionelle Rollen	2
1.3	Mikrobiom-Signaturen bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen	5
1.4	Dynamische Einflüsse auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms: Resilienz und Stabilität im Kontext therapeutischer Modulation.....	7
1.5	Die <i>H. pylori</i> -Infektion: Aktuelle Herausforderungen im klinischen Management	9
1.6	Real-time-Diagnostik und genotypisch gesteuerte Therapie bei <i>H. pylori</i> : Moderne intraprozedurale Ansätze zur individualisierten Eradikation	12
1.7	Innovative ultra-hochauflösende Endoskopie zur Erkennung gastraler Präkanzerosen: Potenzial der Endocytoskopie im klinischen Einsatz	15
1.8	Zusammenfassung und Ausblick.....	17
2.	VERZEICHNIS DER KOMMENTIERTEN WISSENSCHAFTLICHEN ORIGINALARBEITEN	19
3.	VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN	21
3.1	Originalpublikationen als Erst- oder Letztautor	21
3.2	Originalpublikationen als Koautor	22
3.3	Übersichtsartikel/Reviews.....	24
3.4	Buchkapitel/Book chapters	25
4.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ERKLÄRUNG ZUR SCHRIFTLICHEN HABILITATIONSLEISTUNG.....	26
5.	ANHANG.....	27
5.1	Danksagung	27
5.2	Literaturverzeichnis	28

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

16S-rRNA – 16S ribosomale Ribonukleinsäure

AG – Arbeitsgruppe

CdtB – cytolethal distending toxin B

DGBI – Disorders of Gut-Brain Interaction

DNA – Desoxyribonukleinsäure

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien

ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EMGASTA-Studie – „Bedeutung der Ernährung, des gastrointestinalen Mikrobioms und eines gesunden Gastrointestinaltraktes für die Autonomie des alternden Menschen“

FD – funktionelle Dyspepsie

G-AST – Genotypische Antibiotikaresistenztestung

GI-Trakt – gastrointestinaler Trakt

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IBS – Irritable Bowel Syndrome (Reizdarmsyndrom)

IBS-C – Obstipations-prädominantes Reizdarmsyndrom

IBS-D – Diarrhoe-prädominantes Reizdarmsyndrom

ID – Identifikationsnummer

LHE – Luvos® Heilerde

MALT – Mucosa-associated lymphoid tissue

ÖGD – Ösophagogastrroduodenoskopie

P-AST – Phänotypische Antibiotikaresistenztestung

P-CAB – Kaliumkompetitive Säureblocker

PPI – Protonenpumpeninhibitoren

PI-IBS – Postinfektiöses Reizdarmsyndrom

RNA – Ribonukleinsäure

1. ZUSAMMENFASSUNG UND EINORDNUNG DER BEDEUTUNG DER ARBEIT FÜR DAS FACHGEBIET

1.1 Einleitung

Die vorliegende Habilitationsschrift ist die Zusammenfassung einer kumulativen Habilitationsleistung und fasst wissenschaftliche Publikationen zur inhaltlichen Thematik der gastrointestinalen Mikrobiota und der *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Infektion aus dem Zeitraum von 2015 bis 2025 zusammen, die einen Beitrag zur Weiterentwicklung dieses Fachgebiets leisten. Ein Teil der Arbeiten wurde in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (AG Prof. Dr. Schulz/ Prof. Dr. Schütte) unter der Leitung von Prof. Dr. h. c. Peter Malfertheiner durchgeführt, ein weiterer Teil in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des LMU Klinikums München (AG Prof. Dr. Schulz) unter der Leitung von Prof. Dr. Julia Mayerle.

Die in der Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten beinhalten unterschiedliche Projekte zur Charakterisierung sowohl der bakteriellen Zusammensetzung als auch der Funktionen der Mikrobiota bei gesunden Probanden, Patienten mit *H. pylori*-assoziierter Gastritis und Patienten mit verschiedenen funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.

In dieser Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf das Modellpathogen *H. pylori* und dessen Interaktion mit den kommensalen Bakterien der gastrointestinalen Mikrobiota gelegt.

Ein Teil der Projekte fokussiert sich auf klinische Herausforderungen, die relevant für ein optimales Management der *H. pylori*-Infektion sind. Diese umfassen die Auswahl einer effektiven Eradikationstherapie sowie die rechtzeitige Identifikation von gastralen präneoplastischen Läsionen, die infolge der Infektion entstanden sind, um die betroffenen Patienten einer endoskopischen Surveillance zuzuführen. Hierfür wird der Nutzen neuester biochemischer und bildgebender Analysetechniken im Rahmen der Gastroskopie untersucht – wie beispielsweise die intraprozedurale Analyse des Magensafts und die

Verwendung der Endocytoskopie zur optimierten, nicht-bioptischen Diagnose präneoplastischer Läsionen. Um dem zunehmend relevanten Problem der Antibiotikaresistenzen zu begegnen, wird darüber hinaus der klinische Nutzen der molekularen Detektion von *H. pylori*-Antibiotikaresistenzen im Magensaft im Vergleich zur konventionellen phänotypischen Resistenztestung analysiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigten, dass innovative endoskopische und molekulare Verfahren sowohl die Charakterisierung präneoplastischer Läsionen als auch die individuelle Auswahl wirksamer Eradikationsregime unterstützen können. Insbesondere erwies sich die genotypische Resistenztestung aus Magensaftaspiraten als zuverlässige Methode zur Detektion relevanter Antibiotikaresistenzen von *H. pylori*.

1.2 Das gastrointestinale Mikrobiom bei gesunden Menschen: Zusammensetzung, Diversität und funktionelle Rollen

Die gastrointestinale Mikrobiota besteht aus der Gesamtheit der Mikroorganismen, die den menschlichen Verdauungstrakt besiedeln. Obwohl die Begriffe „Mikrobiota“ und „Mikrobiom“ häufig synonym verwendet werden, bestehen gewisse Unterschiede zwischen den beiden. Mikrobiota bezeichnet die lebenden Mikroorganismen, die in bestimmten Nischen vorkommen – beispielsweise die orale oder gastrale Mikrobiota. Diese komplexe mikrobiologische Gemeinschaft besteht überwiegend aus Bakterien, umfasst jedoch auch Archaeen, Viren, Pilze und andere Mikroben¹. Das Mikrobiom hingegen umfasst nicht nur diese Mikroorganismen, sondern auch deren genetisches Material, Metaboliten, Strukturen sowie deren ‚Wirkungsraum‘ in einem spezifischen ökologischen Kontext².

Die initiale Kolonisierung erfolgt perinatal, wobei Faktoren wie Geburtsmodus, frühkindliche Ernährung sowie Umwelt- und Lebensstilbedingungen maßgeblich die Zusammensetzung und Diversität der Mikrobiota prägen^{3, 4 5}. Im Verlauf der ersten Lebensjahre reift das Mikrobiom strukturell und funktionell aus und erreicht im Kindesalter eine relative Stabilität, die im Erwachsenenalter weitgehend erhalten bleibt⁶. Mikrobielle Profile bei Erwachsenen sind individuell einzigartig und gleichen einem mikrobiellen

Fingerabdruck. Obwohl die taxonomische Zusammensetzung stark interindividuell variiert – insbesondere auf Gattungs- und Speziesebene – zeigen gesunde Individuen wiederkehrende funktionelle Merkmale. Dieses sogenannte „funktionelle Kernmikrobiom“ gewährleistet zentrale metabolische, trophische, protektive und immunmodulatorische Funktionen. Hierzu zählen die Fermentation nicht-resorbierbarer Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren (wie Acetat, Propionat und Butyrat)⁷, die Synthese von Vitaminen (z. B. K, B12)⁸, die Modulation der gastrointestinalen Schleimhautbarriere sowie die Regulation des mukosalen Immunsystems⁹. Ferner wirkt das Mikrobiom protektiv gegenüber pathogenen Mikroorganismen, indem es über Nährstoffkonkurrenz, Kolonisierungsresistenz und die Produktion antimikrobieller Substanzen zur Aufrechterhaltung der mikrobiellen Homöostase beiträgt¹⁰. Frühere Erkenntnisse zur gastrointestinalen Mikrobiota stützten sich größtenteils auf die Analyse von Stuhlproben und bezogen sich somit primär auf das luminale Mikrobiom. Allerdings variieren Zusammensetzung und Funktionen des Mikrobioms entlang verschiedener Nischen des Gastrointestinaltrakts erheblich – beeinflusst durch physikochemische Parameter wie pH-Wert, Sauerstoffverfügbarkeit, Substratangebot und das Vorhandensein antimikrobieller Sekrete¹¹.

Unsere Arbeitsgruppe war die erste, die eine umfassende Charakterisierung transkriptionell aktiver Bakteriengemeinschaften entlang des gesamten Gastrointestinaltrakts sowohl bei gesunden Erwachsenen als auch bei älteren Menschen durchführte^{12, 13}. Im Rahmen des EMGASTA-Projekts (DRKS-ID: DRKS00009737), einer groß angelegten prospektiven Studie zur Erforschung von Mikrobiotaprofilen bei Gesundheit und Krankheit, wurde die mikrobielle Zusammensetzung in bis zu acht anatomisch definierten Regionen – von der Mundhöhle über verschiedene Nischen des Magens, Dünndarms und Kolons bis hin zu den Faeces – systematisch analysiert. Durch Anwendung eines standardisierten Hochdurchsatz-Sequenzierungsansatzes, der 16S-rRNA als Zielstruktur, konnten ausschließlich metabolisch aktive Mikroorganismen selektioniert werden. Im Gegensatz zu DNA-basierten Verfahren, die auch nicht-viable Zellen berücksichtigen, ermöglicht der RNA-Ansatz eine selektivere und funktionell aussagekräftigere Erfassung der Mikrobiota.

Die Ergebnisse zeigten zum einen eine starke interindividuelle Variabilität, zum anderen eine deutliche regionale Differenzierung hinsichtlich mikrobieller Gemeinschaften entlang des GI-Trakts, wobei vier klar unterscheidbare Regionen (Mundhöhle, oberer GI-Trakt,

unterer GI-Trakt, Faeces) identifiziert wurden¹². Zudem wurde eine graduelle Abnahme sowohl des Reichtums als auch der Diversität vom oberen zum unteren Verdauungstrakt bis hin zu den Faeces beobachtet. Nischenspezifische Phylotypen konnten ausschließlich in bestimmten ökologischen Nischen detektiert werden – ein Hinweis auf die ausgeprägte Wirkung lokaler physikochemischer Bedingungen. Darüber hinaus zeigte der Vergleich luminaler und mukosaler Proben signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung der bakteriellen Gemeinschaften.

Bei älteren Menschen ist die Zusammensetzung der gastrointestinales Mikrobiota aufgrund von Ernährungsumstellungen, veränderten Lebensgewohnheiten, häufiger Medikamenteneinnahme, zunehmender Gebrechlichkeit sowie altersassoziierten Krankheitsbildern sehr variabel und geht in der Regel mit einer deutlich geringeren mikrobiellen Vielfalt einher¹⁴.

Altersassoziierte Veränderungen entlang des Verdauungstrakts wurden ebenfalls im Rahmen der EMGASTA-Studie systematisch untersucht¹³. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Einfluss des Alterns regionenspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägt ist: Während die Speichelmikrobiota nur geringe Veränderungen aufweist, nimmt die Zahl betroffener Taxa im mukosalen oberen GI-Trakt deutlich zu und erreicht im unteren GI-Trakt ihr Maximum. Im oberen GI-Trakt traten signifikante Veränderungen insbesondere bei Personen über 70 Jahren auf; im unteren GI-Trakt zeigten sich altersabhängige Unterschiede vor allem auf tieferen taxonomischen Ebenen (Familie, Gattung). Besonders hier nahmen *Faecalibacterium* und *Coprococcus* im Alter zu, während *Streptococcus* und *Fusicatenibacter* abnahmen. Im Gegensatz dazu blieb die Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota über die untersuchte Altersspanne von 40 bis 85 Jahren weitgehend stabil. Das Alter war mit einer zunehmenden interindividuellen Variabilität und veränderter Phylotypverteilung in der mukosalen Mikrobiota von oberen und unterem GI-Trakt assoziiert – ein Hinweis auf steigende mikrobielle Heterogenität im Verlauf des Lebens.

Schließlich zeigen unsere Analysen, dass fäkale Mikrobiotanalysen – obwohl sie aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit am häufigsten eingesetzt werden – nur eingeschränkte Rückschlüsse auf die Gesamtstruktur der gastrointestinales Mikrobiota erlauben.

1.3 Mikrobiom-Signaturen bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen

Das gastrointestinale Mikrobiom spielt eine zentrale Rolle für die menschliche Gesundheit und ist an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt – darunter Immunmodulation¹⁵, Neuromodulation¹⁶, trophische und metabolische Funktionen¹⁷, Schutz vor Pathogenen und Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere^{1, 18}. In den letzten Jahren konnte zunehmend gezeigt werden, dass eine gestörte mikrobielle Homöostase – als Dysbiose bezeichnet – mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert ist. Hierzu zählen immunvermittelte, onkologische und kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas und andere metabolische Störungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie funktionelle gastrointestinale Erkrankungen.

Letztere werden heute unter dem Begriff „Disorders of Gut-Brain Interaction“ (DGBI) zusammengefasst, zu denen unter anderem das Reizdarmsyndrom (IBS) und die funktionelle Dyspepsie (FD) gehören. Diese Erkrankungen sind durch chronische gastrointestinale Symptome ohne nachweisbare strukturelle Pathologie charakterisiert und zeichnen sich durch komplexe und bisher noch nicht vollständig verstandene Pathomechanismen aus, in denen enterische, zentrale und mikrobielle Komponenten interagieren. Kürzlich wurden wesentliche neue Erkenntnisse zur Pathogenese des Reizdarmsyndroms (IBS) gewonnen – insbesondere im Hinblick auf die Rolle akuter Gastroenteritiden und daraus resultierender Veränderungen der intestinalen Mikrobiota. Etwa 10–15 % der Personen, die eine akute gastrointestinale Infektion durchlaufen, entwickeln im Anschluss persistierende IBS-Symptome; in diesen Fällen spricht man von einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom (PI-IBS)^{19, 20}.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir im Rahmen des EMGASTA-Projekts die Hypothese einer postinfektiösen Genese bestimmter Formen funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen. Ausgangspunkt war die Annahme, dass durch gastrointestinale Infektionen ausgelöste Immunreaktionen gegen bakterielle Toxine – insbesondere gegen das cytolethal distending toxin B (CdtB) – eine immunvermittelte Störung der intestinalen Homöostase begünstigen könnten. Antikörper gegen CdtB sowie kreuzreagierende Antikörper gegen das Zytoskelettprotein Vinculin wurden in diesem Zusammenhang als potenzielle Biomarker für postinfektiöses Reizdarmsyndrom

untersucht²¹. In unserer Studie wurden 65 Probanden prospektiv rekrutiert, darunter Patienten mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom (IBS-D), Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom (IBS-C), FD sowie gesunde Kontrollpersonen. Die Diagnose der funktionellen Erkrankung erfolgte gemäß den Rome-III-Kriterien²². Neben der Bestimmung von Serumspiegeln anti-CdtB- und anti-Vinculin-Antikörpern mittels ELISA erfolgte eine Analyse der fäkalen Mikrobiota sowie die Beurteilung der Dysbiose unter Zuhilfenahme des GA-map® Dysbiosis Tests, einem standardisierten Verfahren zur Bestimmung mikrobieller Profile. Hierbei werden die hypervariablen Regionen V3–V9 des bakteriellen 16S-rRNA- Gens amplifiziert und die relative Abundanz von 48 bakteriellen Markern, die über 300 Spezies abdecken, über Fluoreszenzsignale quantifiziert. Ein Dysbiose-Index spiegelt die Abweichung vom mikrobiellen Normalzustand einer Referenzpopulation wider²³.

Die Ergebnisse zeigten, dass IBS-C-Patienten am häufigsten positiv für anti-CdtB- oder anti-Vinculin-Antikörper waren (76,9 %), gefolgt von Patienten mit FD (60 %), gesunden Kontrollen (63,6 %) und IBS-D-Patienten (40 %). Der Dysbiose-Index war vermehrt erhöht bei Patienten mit anti-CdtB-Antikörpern sowie bei IBS-C-Patienten. Charakteristisch für diese Subgruppe war eine erhöhte Prävalenz opportunistischer bzw. proinflammatorischer Bakterien sowie eine reduzierte Präsenz schützender Bakterien. Darüber hinaus zeigte sich in der IBS-C-Gruppe eine deutlich höhere interindividuelle Variabilität der mikrobiellen Profile im Vergleich zu anderen DGBI-Subgruppen und Kontrollpersonen. Interessanterweise waren die mikrobiellen Zusammensetzungen von Patienten mit IBS-D- und FD weitgehend mit jenen der gesunden Kontrollgruppe überlappend. Weder anti-CdtB-/anti-Vinculin-Antikörperprofile noch die fäkalen mikrobiellen Profile ermöglichten eine eindeutige Differenzierung zwischen spezifischen DGBI-Subgruppen.

Im Gegensatz zu früheren Studien, die erhöhte Plasmaspiegel von anti-CdtB- und anti-Vinculin-Antikörper insbesondere bei IBS-D-Patienten im Vergleich zu anderen DGBI-Subgruppen und gesunden Kontrollpersonen berichteten^{24, 25}, zeigten sich in unserer Untersuchung abweichende Ergebnisse. Die hohe interindividuelle Variabilität innerhalb der mikrobiellen Profile sowie die erhebliche Überlappung zwischen den verschiedenen Reizdarm-Subgruppen stellen eine mögliche Erklärung dafür dar. In Bezug auf das Mikrobiom sind die bisherigen Erkenntnisse bei Patienten mit Reizdarmsyndrom insgesamt inkonsistent²⁶. Trotz einer Vielzahl an Studien bleibt die Charakterisierung mikrobieller

Veränderungen bei DGBI – insbesondere beim Reizdarmsyndrom – bislang uneinheitlich. Zwar konnten wiederholt Veränderungen in der Zusammensetzung der fäkalen, kolonischen und enteralen Mikrobiota nachgewiesen werden, jedoch variiert die Richtung und Ausprägung dieser Befunde erheblich zwischen den unterschiedlichen Studien²⁷. Gründe hierfür sind unter anderem die Heterogenität der IBS-Subtypen, fehlende methodische Standardisierung bei den Sequenzierungstechniken oder Probennahmeverfahren sowie potentieller Einfluss extrinsischer Faktoren.

Insgesamt zeigen die bisher vorliegenden Daten, dass sowohl serologische als auch mikrobielle Marker derzeit noch nicht ausreichen, um eine klare Differenzierung zwischen spezifischen DGBI-Subgruppen zu ermöglichen. Die Analyse fäkaler Mikrobiota-Profile sollte daher aktuell mit Zurückhaltung interpretiert werden. Perspektivisch erscheint ihr Einsatz jedoch vielversprechend im Rahmen personalisierter Medizin und verdient intensive weitere Erforschung – insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob sich daraus individualisierte therapeutische Ansätze zur gezielten Modulation der Darmmikrobiota bei Patienten mit DGBI ableiten lassen.

1.4 Dynamische Einflüsse auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms: Resilienz und Stabilität im Kontext therapeutischer Modulation

Ein grundlegendes Merkmal des gastrointestinalen Mikrobioms ist die funktionelle Redundanz: Verschiedene taxonomische Gruppen können vergleichbare physiologische Funktionen übernehmen, wodurch die funktionelle Integrität auch bei taxonomischer Verschiebung erhalten bleibt. Groß angelegte metagenomische Studien haben gezeigt, dass sich bakterielle Gemeinschaften trotz individueller Unterschiede in übergeordnete enterotypische Cluster einteilen lassen, die durch charakteristische Gattungen wie *Bacteroides*, *Prevotella* oder *Ruminococcus* dominiert werden^{28,29}. Diese Enterotypen sind weitgehend unabhängig von soziodemografischen Merkmalen, was darauf hindeutet, dass sie vornehmlich durch funktionelle und ökologische Faktoren determiniert sind.

Die funktionelle Redundanz ermöglicht eine gewisse Resilienz des Mikrobioms gegenüber externen Einflüssen, während längerfristige oder wiederholte Störungen zu einer Umstrukturierung in ein alternatives Gleichgewicht führen können⁵. Longitudinale Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass eine Kernstruktur der Darmmikrobiota – das sogenannte *core microbiome* – über Monate bis Jahre stabil bleibt, während individuell geprägte Anteile der mikrobiellen Gemeinschaft deutlich dynamischer sind und flexibel auf externe Einflussfaktoren reagieren, etwa auf kurzfristige Ernährungsumstellungen, Umweltbedingungen, Medikamente oder Stress³⁰. Solche Umwelteinflüsse können zu temporären, sogar tagesabhängigen³¹, Verschiebungen der mikrobiellen Zusammensetzung führen, die jedoch meist reversibel sind, solange das stabile Kernmikrobiom erhalten bleibt. Dennoch sind verschiedene Faktoren bekannt, die potenziell nachhaltige Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung induzieren können. Insbesondere die Einnahme bestimmter Medikamente, wie Antibiotika, Protonenpumpeninhibitoren oder Metformin⁵, kann signifikante und persistierende Dysbiosen verursachen. Die Auswirkungen hängen dabei von Expositionsdauer, Dosierung und individueller Suszeptibilität ab.

In diesem Kontext erscheint es relevant zu evaluieren, ob auch therapeutische Interventionen ohne systemische Pharmakodynamik – wie beispielsweise physikalisch wirkende Medizinprodukte – in der Lage sind, das intestinale Mikrobiom zu modulieren. In einer prospektiven, longitudinalen Interventionsstudie wurde daher der potenzielle Einfluss von Luvos® Heilerde (LHE) – einem in der klinischen Praxis breit eingesetzten, physikalisch wirkenden Medizinprodukt – auf die Stabilität der fäkalen Mikrobiota bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit IBS-D untersucht³². LHE ist eine Mineralerde, die aus eiszeitlichem Löss gewonnen wird und über hohe adsorptive und absorbierende Kapazitäten sowie säureneutralisierende Eigenschaften verfügt. Das Medizinprodukt ist zur symptomatischen Behandlung gastrointestinaler Beschwerden zugelassen und findet insbesondere bei Reflux sowie funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen breite Anwendung³³.

Während tierexperimentelle Studien vereinzelt Hinweise auf antibakterielle Effekte bestimmter Tonminerale liefern konnten³⁴, lagen bislang keine Daten zu deren Einfluss auf bakterielle Gemeinschaftsstrukturen beim Menschen vor. Ziel dieser Studie war es, mögliche strukturelle und funktionelle Veränderungen der Mikrobiota während und nach einer prolongierten (sechswöchigen) oralen Anwendung von LHE zu identifizieren.

Die Mikrobiomanalyse erfolgte mittels des GA-map® Dysbiosis Test und umfasste insgesamt 118 Stuhlproben von 20 Probanden über mehrere Asservierungszeitpunkte hinweg. Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich weder in der gesunden Kontrollgruppe noch bei den Patienten mit IBS-D signifikante Veränderungen in der Zusammensetzung oder Diversität der fäkalen Mikrobiota. Die intraindividuelle Stabilität mikrobieller Profile blieb über alle Untersuchungszeitpunkte – vor, während und nach der Einnahme – erhalten. Auch die relative Abundanz funktionell relevanter Bakteriengruppen, darunter butyratproduzierende Taxa, mukosaprotektive Spezies sowie potenziell pathobiontische oder proinflammatorische Mikroorganismen, blieb unbeeinflusst. Die interindividuelle Variabilität überstieg dabei erwartungsgemäß die intraindividuelle Fluktuation, was die bereits mehrfach beschriebene hohe Personenspezifität der mikrobiellen Zusammensetzung bestätigte.

Diese Daten sprechen für die hohe Resistenz und ausgeprägte Resilienz des humanen Darmmikrobioms gegenüber physikalisch wirkenden Interventionen wie LHE. Zugleich liefern sie erste empirische Evidenz für die Unbedenklichkeit der LHE-Therapie im Hinblick auf die Stabilität der mikrobiellen Gemeinschaften im gastrointestinalen Trakt und bilden einen Ausgangspunkt für weiterführende, gegebenenfalls metabolomisch basierte Analysen.

1.5 Die *H. pylori*-Infektion: Aktuelle Herausforderungen im klinischen Management

Die gastrointestinale Mikrobiota setzt sich überwiegend aus kommensalen und symbiontischen Mikroorganismen zusammen, die in wechselseitiger Interaktion mit dem Wirt essenzielle physiologische Funktionen erfüllen. Daneben existieren auch Pathobionten, potenziell pathogene Bakterien, deren schädliches Potenzial unter bestimmten Bedingungen zum Tragen kommt. *H. pylori* wird als obligates Pathogen innerhalb der gastralen Mikrobiota angesehen.

Die Entdeckung von *H. pylori* im Jahr 1982 durch Marshall und Warren widerlegte das bis dahin etablierte Dogma der Sterilität des Magens und markierte einen Paradigmenwechsel

im Verständnis chronischer Magenerkrankungen³⁵. Inzwischen ist belegt, dass der Magen auch unter physiologischen Bedingungen von einer diversen mikrobiellen Gemeinschaft besiedelt ist, die größtenteils transient ist und aus oral abgeschluckten Mikroorganismen besteht³⁶. *H. pylori* kolonisiert den Magen von etwa 40–50 % der Weltbevölkerung und geht regelhaft mit einer Dysbiose der gastralen Mikrobiota einher, die durch seine Dominanz und eine reduzierte mikrobielle Diversität gekennzeichnet ist^{12, 37}.

Die Infektion mit *H. pylori* führt immer zu einer chronisch aktiven Gastritis und wurde daher 2015 offiziell als Infektionskrankheit klassifiziert³⁸. Während die Infektion mit *H. pylori* bei etwa 80 % der Betroffenen lebenslang asymptomatisch verläuft, kann es bei einer Minderheit der infizierten Personen zur Entwicklung von Komplikationen kommen, wie Magen- und Duodenalulzera, MALT-Lymphomen oder Magenkarzinomen³⁹. Dies untermauert die Einordnung des Bakteriums als Pathogen und hat zur unmittelbaren Folge, dass jede nachgewiesene *H. pylori*-Infektion konsequent mit einer Eradikationstherapie behandelt werden soll^{40, 41}, um einem komplikativen Verlauf der *H. pylori*-Gastritis vorzubeugen.

Die erfolgreiche Eradikation von *H. pylori* stellt eine der aktuell größten Herausforderungen im klinischen Management der Infektion dar. Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen zur Eradikation eine Kombinationstherapie aus zwei oder mehreren Antibiotika sowie säurehemmenden Medikamenten – in der Regel Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder, sofern verfügbar, Kaliumkompetitiven Säureblockern (P-CAB)^{40, 41}. Das angestrebte Therapieziel einer Eradikationsrate von mindestens 90 % wird in vielen Ländern durch in den vergangenen Jahrzehnten etablierte Standardregime, wie beispielsweise die klassische Triple-Therapie (Amoxicillin, Clarithromycin und PPI), infolge zunehmender Antibiotikaresistenzen nicht mehr erreicht⁴². Insbesondere die steigenden Resistenzraten gegenüber Clarithromycin und Levofloxacin erfordern die Berücksichtigung regionaler Resistenzdaten oder – wenn verfügbar – die Durchführung einer individuellen prätherapeutischen Resistenztestung vor Einsatz dieser Antibiotika. Die Bismut-basierte Quadrupeltherapie (Tetracyclin, Metronidazol, Bismut und PPI) zeigt sich bislang weitgehend unbeeinträchtigt von resistenzbedingten Wirksamkeitseinbußen und wird aufgrund ihrer bis dato hohen Wirksamkeit als geeignete Option für ein empirisches Vorgehen in der Erstlinientherapie empfohlen⁴⁰. Wiederholte nicht erfolgreiche Eradikationsversuche erhöhen jedoch die

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten antibiotischer Resistenzen, insbesondere gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen⁴³. Zudem kann jede Eradikationstherapie mit einer – in der Regel passageren – Dysbiose der Darmmikrobiota einhergehen⁴⁴. Deswegen wird spätestens nach dem ersten Therapieversagen die Durchführung einer Resistenztestung empfohlen, um eine gezielte und wirksame Therapie zu ermöglichen. Die kulturelle Anzucht von *H. pylori* aus Magenbiopsien gilt zwar als Goldstandard zur Bestimmung der Antibiotikassuszeptibilität, ist jedoch aufwändig, kostenintensiv, mit einem diagnostischen Zeitverzug verbunden und erfordert mikrobiologische Expertise, die nicht in jeder Einrichtung vorhanden ist. In den letzten Jahren wurden daher molekulargenetische, kulturunabhängige Testverfahren entwickelt, die auf dem Nachweis resistenzassoziierter Mutationen basieren. Diese Methoden ermöglichen eine schnellere und potenziell kostengünstigere Resistenzbestimmung⁴⁵. Genotypische Verfahren, die an Magenbiopsien angewendet werden, weisen insbesondere für Clarithromycin eine hohe diagnostische Genauigkeit auf⁴⁶.

Relevante Ergebnisse aus eigener Forschung zum optimierten Management der *H. pylori*-Infektion – insbesondere zur Diagnostik und Therapie auf Basis genotypischer Resistenztestung – werden in Kapitel 1.6 dargestellt.

Eine weitere wesentliche Herausforderung in der klinischen Praxis liegt in der effektiven Prävention des Magenkarzinoms. Die gastrale Karzinogenese, beschrieben im Correa-Kascade-Modell, verläuft über einen längeren Zeitraum, in dem eine chronische Gastritis über atrophe Schleimhautveränderungen und intestinale Metaplasie bis hin zu Dysplasien und Magenkarzinomen fortschreitet⁴⁷. Eine frühzeitige Eradikation von *H. pylori* kann diesen Prozess unterbrechen und somit das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms reduzieren. Obwohl einige Studien darauf hinweisen, dass eine Therapie der *H. pylori*-Infektion auch im Fall einer fortgeschrittenen Gastritis zur Regression gastraler Präkanzerosen führen kann⁴⁸, zeigen andere Untersuchungen eine reduzierte Effektivität der Eradikation in der Prävention des Magenkarzinoms bei Individuen mit bereits bestehenden Präkanzerosen⁴⁹. Wann jedoch der sogenannte „Point of no return“ erreicht ist, ab dem eine Eradikation keine präventive Wirkung mehr entfalten kann, ist bislang nicht abschließend geklärt. Daher kommt der frühzeitigen Identifikation präkanzeröser Veränderungen eine zentrale Rolle in der Karzinomprävention zu.

Biomolekulare, nicht-invasive Methoden, wie beispielsweise der Gastropanel-Test mit Bestimmung von Pepsinogenen, weisen bislang nicht die erforderliche Sensitivität und Spezifität auf, um als alleinige Screeningverfahren zur Detektion fortgeschrittener Gastritiden eingesetzt zu werden⁵⁰. Deshalb bleibt die endoskopische Beurteilung der Magenschleimhaut der Goldstandard zur Erkennung präkanzeröser Läsionen, um betroffene Patienten in Surveillance-Programme aufzunehmen oder sie bei Nachweis eines Frühkarzinoms frühzeitig behandeln zu können.

Dieser Aspekt, insbesondere im Hinblick auf neuere Erkenntnisse aus eigenen Studien zur endoskopischen Detektion präkanzeröser Läsionen, wird vertiefend in Kapitel 1.7 behandelt.

1.6 Real-time-Diagnostik und genotypisch gesteuerte Therapie bei *H. pylori*: Moderne intraprozedurale Ansätze zur individualisierten Eradikation

Zur Diagnose einer *H. pylori*-Infektion stehen invasive und nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Zu den nicht-invasiven Methoden zählen der ¹³C-Harnstoff-Atemtest, der Stuhlantigentest und serologische Antikörpernachweise, wobei letztere nicht zwischen aktiver und zurückliegender Infektion unterscheiden können. Der invasive Nachweis erfolgt im Rahmen einer Gastroskopie durch die Entnahme von Magenschleimhautbiopsien, die für die histologische Untersuchung, den Urease-Schnelltest, die kulturelle Anzucht oder molekularbiologische Verfahren verwendet werden. Die beiden zuletzt genannten Methoden ermöglichen zudem eine Analyse der Antibiotika-Suszeptibilität. Insgesamt weisen alle genannten Verfahren eine gute bis sehr gute diagnostische Genauigkeit auf, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Kosten, Praktikabilität und Zeit bis zum Vorliegen des Ergebnisses⁴⁰.

Unter den genannten invasiven Methoden liefert derzeit nur der Urease-Schnelltest potenziell ein Ergebnis während der noch laufenden Gastroskopie (intraprozedural). Neuere technologische Entwicklungen wie das Endofaster-System erweitern diese Möglichkeit und bieten eine innovative Möglichkeit zur Echtzeit-Diagnostik von *H. pylori*.

Das Endofaster-Gerät wird zwischen das Endoskop und das Absaugsystem interponiert und ermöglicht eine Echtzeit-Analyse der ersten 3,3 mL Magensaft, die zu Beginn der Gastroskopie aspiriert werden. Innerhalb von 60–90 Sekunden liefert das System Informationen über den gastralen pH-Wert basierend auf der Wasserstoffionenkonzentration sowie zur *H. pylori*-Detektion durch Messung von Ammonium, das aus der bakteriellen Ureaseaktivität stammt. Die endgültige *H. pylori*-Diagnose liegt somit bereits innerhalb der ersten zwei Minuten nach Beginn der endoskopischen Untersuchung vor.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 198 Patienten konnten wir die diagnostische Genauigkeit des Endofaster-Systems zur Detektion von *H. pylori* bei Patienten, die sich einer Gastroskopie unterzogen, im Vergleich zum konventionellen Urease-Schnelltest validieren⁵¹. Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen der ERANET Bavaria- und Helicopredict-Projekte rekrutiert (DRKS-ID: DRKS00028629). Bei diesen groß angelegten prospektiven Studien werden verschiedene Aspekte der *H. pylori*-Infektion untersucht – unter anderem die Optimierung von Diagnostik und Therapie, die Erfassung des lokalen Antibiotikaresistenzspektrums sowie den Aufbau einer Biobank zur genotypischen Resistenztestung mit dem Ziel, die Antibiotikasuszeptibilität vorhersagen zu können. Die Ergebnisse zeigten, dass die Endofaster-basierte Echtzeit-Ammoniakmessung eine hohe Genauigkeit bei der Detektion von *H. pylori* aufweist: Die Sensitivität lag bei 91,5 %, die Spezifität bei 93,0 % und die Genauigkeit bei 92,6 %. Besonders der hohe negative prädiktive Wert von 96,4 % unterstreicht die diagnostische Verlässlichkeit des Tests. Darüber hinaus bestand eine hohe Übereinstimmung mit dem Urease-Schnelltest, mit einem Kappa-Wert von 0,85. Ein wesentlicher Vorteil der Endofaster-Methode besteht darin, dass bereits während der laufenden Gastroskopie ein schnelles Ergebnis zur *H. pylori*-Detektion vorliegt. Bei positivem Nachweis können gezielt zusätzliche Biopsien entnommen und eine Resistenztestung unmittelbar eingeleitet werden. Dies gelang in unserer Studie mit dem Urease-Schnelltest in immerhin 78 % der Fälle. Die daraus resultierende individualisierte Therapieentscheidung trägt maßgeblich zum optimalen Management der *H. pylori*-Infektion bei. Eine Einschränkung dieser Methode ist jedoch, dass eine laufende PPI-Therapie die Sensitivität der *H. pylori*-Detektion reduzieren kann – ein Nachteil, der allerdings allen Methoden gemein ist, deren diagnostische Aussagekraft von der bakteriellen Keimdichte abhängig ist⁵².

Die Machbarkeit einer Resistenztestung, getriggert durch eine intraprozedurale Diagnose von *H. pylori*, wurde im Rahmen eines Folgeprojekts untersucht. In einer prospektiven Studie mit 461 konsekutiven Patienten, die sich einer ÖGD unterzogen, evaluierten wir die diagnostische Genauigkeit einer genotypischen Antibiotikaresistenztestung (G-AST) zum Nachweis von Resistenzen gegenüber Clarithromycin und Levofloxacin aus Magensaftaspirat im Vergleich zur konventionellen phänotypischen Resistenztestung (P-AST)⁵³. Bei 178 Patienten (40,4 %) konnte *H. pylori* intraprozedural mithilfe des Endofaster-Systems nachgewiesen werden. In 152 Fällen lagen gepaarte Proben aus Magensaftaspirat sowie aus Biopsien angezüchtete *H. pylori*-Stämme für den Vergleich der beiden Methoden vor. Die G-AST basierte auf der DNA-Extraktion aus den Magensaftaspiraten und einer anschließenden Sanger-Sequenzierung zum Nachweis relevanter genetischer Veränderungen. Dabei wurden Polymorphismen in der 23S rRNA-Genregion (assoziiert mit Makrolidresistenzen) sowie im *gyrA*-Gen (assoziiert mit Fluorchinolonresistenzen) detektiert. Die P-AST wurde an kultivierten *H. pylori*-Stämmen aus Biopsien mittels konventionellem ETEST durchgeführt. Die P-AST identifizierte Clarithromycinresistenzen bei 15,1 % und Levofloxacinresistenzen bei 18,4 % der *H. pylori*-positiven Patienten. Die genotypische Resistenztestung zeigte eine hohe Übereinstimmung mit der phänotypischen Referenzmethode: Für Clarithromycin betrug die Konkordanz zwischen G-AST und P-AST 97 %, für Levofloxacin 95 %. Die entsprechenden Kappa-Werte lagen bei 0,86 (Clarithromycin) bzw. 0,81 (Levofloxacin) und unterstreichen die nahezu perfekte Übereinstimmung beider Verfahren. Ein entscheidender Vorteil der G-AST bestand in der deutlich verkürzten Zeit bis zum Ergebnis: Während die P-AST durchschnittlich 8–12 Tage erforderte, lagen Ergebnisse der G-AST bereits innerhalb von 24 Stunden vor. Zusätzlich konnte G-AST in etwa 3,4 % der Fälle Heteroresistenzen aufdecken, deren klinische Bedeutung allerdings nicht klar ist. Unsere Ergebnisse belegen die diagnostische Präzision und das klinische Potenzial der genotypischen Resistenztestung aus Magensaftaspirat als Bestandteil eines intraprozedural initiierten, personalisierten Eradikationskonzepts.

1.7 Innovative ultra-hochauflösende Endoskopie zur Erkennung gastraler Präkanzerosen: Potenzial der Endocytoskopie im klinischen Einsatz

Die endoskopische Erkennung gastraler Präkanzerosen – wie chronisch atrophischer Gastritis, intestinaler Metaplasie und Dysplasie – ist essenziell zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko sowie zur Indikationsstellung für eine endoskopische Surveillance⁵⁴. Die Kombination konventioneller hochauflösender Weißlichtendoskopie mit modernen bildverstärkenden Verfahren, wie virtueller Chromoendoskopie und/oder Zoomendoskopie, ermöglicht eine präzise Visualisierung der mukosalen Oberfläche und eine optische Diagnose pathologischer Veränderungen⁵⁵. Die Endocytoskopie stellt hierbei eine technologische Weiterentwicklung dar: Als Verfahren der Ultra-Hochvergrößerung erlaubt sie eine in vivo Beurteilung nukleärer und zellulärer Strukturen der Magenschleimhaut und liefert damit mikroskopisch detaillierte Informationen zur Gewebemorphologie.

Unsere Arbeitsgruppe war die erste, die systematisch charakteristische Veränderungen der Magenschleimhaut im Verlauf der gastralen Karzinogenese mittels Endocytoskopie beschrieben hat – von der chronisch nicht-atrophischen Gastritis über atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie bis hin zu Dysplasie und Adenokarzinom. Die endocytoskopischen Befunde wurden dabei jeweils mit den entsprechenden histopathologischen Referenzbefunden korreliert⁵⁶.

Typische Muster zur optischen Diagnose gastraler Präkanzerosen ließen sich dabei klar differenzieren: Bei chronisch nicht-atrophischer Gastritis zeigte sich eine regelmäßige Anordnung foveolärer Strukturen mit homogen verteilten, kleinen und schwach gefärbten Zellkernen sowie einem gleichmäßigen, wabenartigen subepithelialen Kapillarnetzwerk. In Fällen atrophischer Gastritis waren eine fleckförmige Verteilung atrophischer Areale, Deformierungen der gastrischen Foveolen sowie ein Verlust des marginalen Epithels mit verminderter Farbstoffaufnahme und die Darstellung zahlreicher durchscheinender Gefäße charakteristisch. Die intestinale Metaplasie war gekennzeichnet durch kompakt angeordnete, geschlitzte Drüsenlumina, verstärkte Farbstoffaufnahme und den endocytoskopischen Nachweis multipler Becherzellen. Dysplastische Areale und

Karzinome zeigten hingegen eine vollständige Desorganisation der foveolären Architektur mit zytologischen Malignitätszeichen wie hyperchromatischen, pleomorphen Zellkernen und einem erhöhten Kern-Plasma-Verhältnis. In peritumoralen Arealen fanden sich häufig kombinierte Merkmale schwerer Atrophie und intestinaler Metaplasie.

In einer anschließenden Pilotstudie wurde die diagnostische Genauigkeit der Endocytoskopie zur Detektion präkanzeröser Läsionen anhand der zuvor beschriebenen Muster evaluiert. Insgesamt wurden 80 gastrale Areale von 25 Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Schleimhautveränderungen endocytoskopisch beurteilt und die Befunde mit den histopathologischen Referenzdiagnosen aus gezielt entnommenen Biopsien korreliert. Von den untersuchten Arealen wurden 31,3 % histologisch als Präkanzerösen klassifiziert, während in 3,8 % der Fälle ein Karzinom diagnostiziert wurde⁵⁷. Hochqualitative Endocytoskopie-Bilder und Videos wurden erstellt und in einer Datenbank zur unabhängigen Auswertung gespeichert. Vier unabhängige Beobachter, zwei Experten mit Endocytoskopie-Erfahrung und zwei Nicht-Experten, die für die Bildbewertung trainiert wurden, bewerteten die Aufnahmen. Alle Beobachter waren gegenüber den endoskopischen sowie histologischen Befunden verblindet. Die Ergebnisse zeigten eine hohe diagnostische Genauigkeit der Endocytoskopie. Erfahrene Endozytoskopiker erzielten eine Sensitivität von 89,3 %, eine Spezifität von 94,2 % sowie eine Gesamtgenauigkeit von 92,5 % bei der Erkennung präkanzeröser Läsionen oder Dysplasien. Endoskopiker ohne vorherige Erfahrung in der Endocytoskopie erreichten eine Sensitivität von 85,7 %, eine etwas geringere Spezifität von 68,3 % und eine Gesamtgenauigkeit von 74,4 %. Die Interobserver-Übereinstimmung, gemessen anhand des Kappa-Koeffizienten, lag bei den Experten mit 0,79 im Bereich einer substantiellen Übereinstimmung, während bei den Nicht-Experten mit 0,30 lediglich eine faire Übereinstimmung festgestellt wurde.

Die Ergebnisse bestätigten das hohe diagnostische Potenzial der Endocytoskopie als wertvolles Verfahren zur Echtzeit-Diagnostik gastraler Präkanzerosen. Die Methode zeichnet sich durch hohe Genauigkeit sowie Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit, insbesondere bei erfahrenen Untersuchern, aus. Die geringere Übereinstimmung bei Endoskopikern ohne spezifische Endocytoskopie-Erfahrung unterstreicht allerdings die Notwendigkeit gezielten Trainings, um die Befundgenauigkeit zu optimieren.

1.8 Zusammenfassung und Ausblick

In den vier Jahrzehnten seit der Entdeckung von *H. pylori* wurden erhebliche Fortschritte im Verständnis dieses Pathogens erzielt. Heute ist etabliert, dass es sich bei der *H. pylori*-Gastritis um eine Infektionserkrankung handelt, deren Nachweis eine klare Indikation zur Eradikationstherapie darstellt. Die therapeutischen Strategien wurden kontinuierlich weiterentwickelt, um sowohl eine hohe Wirksamkeit sicherzustellen als auch den wachsenden Herausforderungen durch Antibiotikaresistenzen zu begegnen. Eine Eradikation kann empirisch erfolgen – mit Regimen, deren Effektivität weitgehend unabhängig von der lokalen Resistenzlage ist – oder gezielt, basierend auf einer Antibiotikaresistenztestung. Ein vielversprechender Ansatz besteht in der Anwendung molekularer Verfahren zur Resistenzbestimmung, die eine individualisierte Therapie durch den Nachweis spezifischer, mit Resistenzen assoziierter Mutationen aus Biopsiematerial ermöglichen. In unseren Untersuchungen konnten wir die Validität dieses Konzepts durch den Nachweis von Resistenzen aus Magensaft belegen: Die genotypische Resistenztestung zeigte eine hohe Übereinstimmung mit der klassischen phänotypischen Methode nach bakterieller Anzucht – insbesondere in Bezug auf die beiden klinisch relevantesten Antibiotika. Zukünftige Studien sollten sich auf molekulare Resistenztestungen an verschiedenen biologischen Proben – wie Biopsien, Aspire und Stuhl – sowie in unterschiedlichen klinischen Kontexten (Praxis, Ambulanz, Klinik) fokussieren. Ziel ist es, die beste Balance zwischen diagnostischer Genauigkeit, breiter Anwendbarkeit und Kosteneffizienz für den routinemäßigen Einsatz genotypischer Resistenztests zu finden. Besonders attraktiv erscheint die Möglichkeit einer Resistenztestung anhand nicht-invasiv gewonnener Biomaterialien. Eine kürzlich veröffentlichte amerikanische Studie zeigte, dass mittels einer Next-Generation-Sequencing-basierten Methode Mutationen, die mit Resistenzen gegenüber sechs Antibiotikaklassen assoziiert sind, zuverlässig nachgewiesen werden konnten – mit vergleichbaren Ergebnissen aus Magenbiopsien und Stuhlproben⁵⁸. Die hohen Kosten dieser Methodik stellen jedoch derzeit ein Hindernis für den breiten Einsatz in der Routinediagnostik dar. Weitere Studien, insbesondere im europäischen Raum, sind notwendig, um die Anwendbarkeit solcher Tests an Stuhlproben auch mit kostengünstigeren molekularen Methoden zu überprüfen.

Im Bereich der Diagnostik haben technologische Fortschritte in der gastrointestinalen Endoskopie zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität geführt. In Kombination mit verschiedenen Verfahren wie virtueller Chromoendoskopie, Zoomendoskopie und Endozytoskopie ermöglicht dies eine hochpräzise Charakterisierung selbst feinsten Veränderungen der Magenschleimhaut – und damit zunehmend auch die frühe Detektion präkanzeröser Läsionen. Trotz dieser technologischen Entwicklungen bleiben jedoch die breite Anwendbarkeit in der klinischen Routine sowie der Zugang zu adäquatem Training, insbesondere bei anspruchsvollen Verfahren wie der Endozytoskopie, weiterhin eine Herausforderung. In diesem Kontext könnte der Einsatz von Künstlicher Intelligenz künftig einen entscheidenden Beitrag leisten – beispielweise durch die Automatisierung der Bildauswertung in Echtzeit und die Integration mit weiteren klinischen und biochemischen Parametern.

Auch das Wissen über das gastrointestinale Mikrobiom hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt, wenngleich weiterhin zahlreiche Fragen offen sind. Unsere eigenen Untersuchungen haben zentrale Aspekte der mikrobiellen Zusammensetzung hervorgehoben – insbesondere in Bezug auf die Biogeographie entlang des Gastrointestinaltrakts, altersabhängige Unterschiede sowie zeitliche Schwankungen. Dabei zeigt sich eine erhebliche interindividuelle Variabilität selbst bei gesunden Probanden, während die intraindividuelle Stabilität – etwa im Sinne eines „Wirtseffekts“ – deutlich stärker ausgeprägt ist als der Einfluss krankheitsspezifischer Faktoren. Diese hohe Variabilität erschwert die Identifikation konsistenter mikrobieller Signaturen beispielweise bei funktionellen Erkrankungen. Hinzu kommt, dass das Mikrobiom als hochresilientes, komplexes System auf gezielte therapeutische Eingriffe – beispielsweise durch Probiotika – oft nur begrenzt und individuell unterschiedlich reagiert. Künftige Studien sollten sich daher von rein deskriptiven Analysen der mikrobiellen Zusammensetzung lösen und den Fokus stärker auf funktionelle Aspekte legen. Die Integration multi-omischer Ansätze (Metagenomik, Metabolomik, Transkriptomik) sowie die Berücksichtigung weiterer mikrobieller Mitglieder wie Pilze und Viren als Teil eines ganzheitlichen Mikrobioms könnten wesentlich dazu beitragen, krankheitsrelevante Mechanismen besser zu verstehen und neue diagnostische oder therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

2. VERZEICHNIS DER KOMMENTIERTEN WISSENSCHAFTLICHEN ORIGINALARBEITEN

1. **Vasapolli R**, Schütte K, Schulz C, Vital M, Schomburg D, Pieper DH, Vilchez-Vargas R, Malfertheiner P. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1081-1092.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.068. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31175864. (Ref. 12)
2. Schütte K, Schulz C, Vilchez-Vargas R, **Vasapolli R**, Palm F, Simon B, Schomburg D, Lux A, Geffers R, Pieper DH, Link A, Malfertheiner P. Impact of healthy aging on active bacterial assemblages throughout the gastrointestinal tract. *Gut Microbes*. 2021 JanDec;13(1):1966261. doi: 10.1080/19490976.2021.1966261. PMID: 34455919; PMCID: PMC8409759. (Ref. 13)
3. **Vasapolli R**, Schulz C, Schweden M, Casèn C, Kirubakaran GT, Kirste KH, Macke L, Link A, Schütte K, Malfertheiner P. Gut microbiota profiles and the role of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with functional gastrointestinal disorders (FGID). *Eur J Clin Invest*. 2021 Dec;51(12):e13666. doi: 10.1111/eci.13666. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34390492. (Ref. 21)
4. **Vasapolli R**, Krikonas S, Macke L, Gravdal K, Kirste KH, Casén C, Storr M, Malfertheiner P, Schulz C. Prolonged Intake of Luvos Healing Earth does not alter the Composition of the Gut Microbiota in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024 Mar 29;33(1):30-36. doi: 10.15403/jgld-5309. PMID: 38554421. (Ref. 32)
5. **Vasapolli R**, Ailloud F, Suerbaum S, Neumann J, Koch N, Macke L, Schirra J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Intraprocedural gastric juice analysis as compared to rapid urease test for real-time detection of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14;29(10):1638-1647. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1638. PMID: 36970593; PMCID: PMC10037247. (Ref. 51)
6. **Vasapolli R***, Ailloud F*, Spießberger B, Malfertheiner P, Suerbaum S, Schulz C. Real-Time Assessment of *H. pylori* Infection to Guide Molecular Antibiotic Resistance Testing: A Combined Endoscopy-Gastric Juice Analysis Approach. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025 Feb;61(3):465-471. doi: 10.1111/apt.18378. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39530235; PMCID: PMC11707637. (Ref. 53)
7. **Vasapolli R**, Neuhaus L, Schirra J, Neumann J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Microscopic alterations of the gastric mucosa in preneoplastic lesions as assessed by new-generation endocytoscopy. *Endoscopy*. 2023 Dec;55(S01):E998-E1000. doi: 10.1055/a-2119-1212. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37604457; PMCID: PMC10442195. (Ref. 56)

8. **Vasapolli R**, Macke L, Westphal J, Neuhaus L, Schirra J, Neumann J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for Prediction of Gastric Preneoplastic Lesions with Fourth-Generation Endocytoscopy: A Pilot Study. *Endosc Int Open*. 2025 (*In Press, Ref. 57*)

*geteilte Erst-/Letztautorenschaft

3. VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

Schriftenverzeichnis Dr. med. Riccardo Vasapolli, Stand: Mai 2025

3.1 Originalpublikationen als Erst- oder Letztautor

2025

Vasapolli R, Macke L, Westphal J, Neuhaus L, Schirra J, Neumann J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for Prediction of Gastric Preneoplastic Lesions with Fourth-Generation Endocytoscopy: A Pilot Study. *Endosc Int Open*. 2025 (*In Press*)
IF *Endosc Int Open* 2024: 2.4

2024

Vasapolli R*, Ailloud F*, Spießberger B, Malfertheiner P, Suerbaum S, Schulz C. Real-Time Assessment of *H. pylori* Infection to Guide Molecular Antibiotic Resistance Testing: A Combined Endoscopy-Gastric Juice Analysis Approach. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025 Feb;61(3):465-471. doi: 10.1111/apt.18378. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39530235; PMCID: PMC11707637.
IF *Aliment Pharmacol Ther* 2024: 6.7

*geteilte Erst-/Letztautorenschaft

Vasapolli R, Schirra J, Schulz C. Assemblage of a functional and versatile endoscopy trainer reusing medical waste: Step-by-step video tutorial. *Dig Endosc*. 2024 May;36(5):634-635. doi: 10.1111/den.14781. Epub 2024 Mar 17. PMID: 38494673.
IF *Dig Endosc* 2024: 4.7

Vasapolli R, Krikonas S, Macke L, Gravdal K, Kirste KH, Casén C, Storr M, Malfertheiner P, Schulz C. Prolonged Intake of Luvos Healing Earth does not alter the Composition of the Gut Microbiota in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024 Mar 29;33(1):30-36. doi: 10.15403/jgld-5309. PMID: 38554421.
IF *J Gastrointest Liver Dis* 2024: 2.0

2023

Vasapolli R, Neuhaus L, Schirra J, Neumann J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Microscopic alterations of the gastric mucosa in preneoplastic lesions as assessed by new-

generation endocytoscopy. *Endoscopy*. 2023 Dec;55(S01):E998-E1000. doi: 10.1055/a-2119-1212. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37604457; PMCID: PMC10442195.

IF *Endoscopy* 2023: 11.5

Vasapolli R, Ailloud F, Suerbaum S, Neumann J, Koch N, Macke L, Schirra J, Mayerle J, Malfertheiner P, Schulz C. Intraprocedural gastric juice analysis as compared to rapid urease test for real-time detection of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14;29(10):1638-1647. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1638. PMID: 36970593; PMCID: PMC10037247.

IF *World J Gastroenterol* 2023: 4.3

2021

Vasapolli R, Schulz C, Schweden M, Casèn C, Kirubakaran GT, Kirste KH, Macke L, Link A, Schütte K, Malfertheiner P. Gut microbiota profiles and the role of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with functional gastrointestinal disorders (FGID). *Eur J Clin Invest*. 2021 Dec;51(12):e13666. doi: 10.1111/eci.13666. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34390492.

IF *Eur J Clin Invest* 2021: 5.7

Vasapolli R, Venerito M, Schirrmeister W, Thon C, Weigt J, Wex T, Malfertheiner P, Link A. Inflammatory microRNAs in gastric mucosa are modulated by *Helicobacter pylori* infection and proton-pump inhibitors but not by aspirin or NSAIDs. *PLoS One*. 2021 Apr 15;16(4):e0249282. doi: 10.1371/journal.pone.0249282. PMID: 33857171; PMCID: PMC8049315.

IF *PLoS One* 2021: 3.8

2019

Vasapolli R, Schütte K, Schulz C, Vital M, Schomburg D, Pieper DH, Vilchez-Vargas R, Malfertheiner P. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1081-1092.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.068. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31175864.

IF *Gastroenterology* 2019: 17.4

3.2 Originalpublikationen als Koautor

2025

Westphal JR, Koch N, Macke L, **Vasapolli R**, Saka D, Vilchez-Vargas R, Song T, Malfertheiner P, Schulz C. Inhibitory Effects of Probiotic and Gastro-Intestinal Bacteria on *Helicobacter pylori* in vitro. *Digestion*. 2025 Feb 13:1-16. doi: 10.1159/000543447. Epub ahead of print. PMID: 39947157.

IF *Digestion* 2024: 3.6

2024

Olmedo L, Calvet X, Gené E, Bordin DS, Voynovan I, Castro-Fernandez M, Pabón-Carrasco M, Keco-Huerga A, Perez-Aisa Á, Lucendo AJ, Rodrigo L, Sarsenbaeva AS, Khlinov IB, Fadieienko G, Zaytsev O, Lanas Á, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro E, Jonaitis

L, Núñez Ó, Pellicano R, Hernández L, Gridnyev O, Kupcinskas J, Gasbarrini A, Boltin D, Niv Y, Babayeva G, Marcos-Pinto R, Tepes B, Venerito M, Papp V, Lerang F, Leja M, Phull PS, Marlicz W, Doulberis M, Smith SM, Milivojevic V, Kunovsky L, Mestrovic A, Matysiak-Budnik T, Simsek H, Cano-Català A, Puig I, Moreira L, Parra P, Nyssen OP, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP; **Hp-EuReg investigators***. Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: results from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). Gut. 2024 Dec 10;74(1):15-25. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332804. PMID: 39461739; PMCID: PMC11671959.

IF Gut 2024: 25.8

Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY, Kuipers EJ, Leung WK, Park JY, Rokkas T, Schulz C, El-Omar EM; **RE.GA.IN**; RE GA IN. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. Gut. 2024 Feb 23;73(3):407-441. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331164. PMID: 38383142.

IF Gut 2024: 25.8

2023

Li ZX, Bronny K, Formichella L, Mejías-Luque R, Burrell T, Macke L, Lang U, **Vasapolli R**, Hysenaj O, Stallforth I, Vieth M, You WC, Zhang Y, Suerbaum S, Schulz C, Pan KF, Gerhard M. A multiserological line assay to potentially discriminate current from past *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Infect. 2024 Jan;30(1):114-121. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.006. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37827383.

IF Clin Microbiol Infect 2023: 10.9

Koch MRA, Gong R, Friedrich V, Engelsberger V, Kretschmer L, Wanisch A, Jarosch S, Ralser A, Lugen B, Quante M, Vieth M, **Vasapolli R**, Schulz C, Buchholz VR, Busch DH, Mejías-Luque R, Gerhard M. CagA-specific Gastric CD8⁺ Tissue-Resident T Cells Control *Helicobacter pylori* During the Early Infection Phase. Gastroenterology. 2023 Apr;164(4):550-566. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.016. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36587707.

IF Gastroenterology 2022: 29.4

2022

Goni E, Tammer I, Schütte K, Thon C, Jechorek D, Mahajan UM, **Vasapolli R**, Macke L, Aulinger B, Selgrad M, Link A, Malfertheiner P, Schulz C. The influence of gastric atrophy on *Helicobacter pylori* antibiotics resistance in therapy-naïve patients. Front Microbiol. 2022 Sep 23;13:938676. doi:10.3389/fmicb.2022.938676. PMID: 36212809; PMCID: PMC9537355.

IF Front Microbiol 2022: 5.2

2021

Schütte K, Schulz C, Vilchez-Vargas R, **Vasapolli R**, Palm F, Simon B, Schomburg D, Lux A, Geffers R, Pieper DH, Link A, Malfertheiner P. Impact of healthy aging on active bacterial assemblages throughout the gastrointestinal tract. Gut Microbes. 2021 JanDec;13(1):1966261. doi: 10.1080/19490976.2021.1966261. PMID: 34455919; PMCID: PMC8409759.

IF Gut Microbes 2021: 9.4

2019

Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, **Vasapolli R**, Malfertheiner P. Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;37(2):161-169. doi: 10.1159/000494216. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30428474. IF *Dig Dis* 2018: 2.9

2016

Schulz C, Schütte K, Kropf S, Schmitt FC, **Vasapolli R**, Kliegis LM, Riegger A, Malfertheiner P. RiMINI - the influence of rifaximin on minimal hepatic encephalopathy (MHE) and on the intestinal microbiome in patients with liver cirrhosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Feb 29;17(1):111. doi: 10.1186/s13063-016-1205-8. PMID: 26926775; PMCID: PMC4770677. IF *Trials* 2016: 2.0

3.3 Übersichtsartikel/Reviews

2025

Westphal JR, Koch N, Vilchez-Vargas R, **Vasapolli R**, Saka D, Malfertheiner P, Schulz C. In vivo Inhibition of *Helicobacter pylori* through Probiotics and Gastrointestinal Commensals: A Critical Review. *Dig Dis*. 2025 May 9:1-11. doi: 10.1159/000546119. Epub ahead of print. PMID: 40349692. IF *Dig Dis* 2024: 2.1

2024

Kroiß M., Teodorescu B., Song T., **Vasapolli R**. Review of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species: Insights into pathogenesis, epidemiology, and clinical implications. *Microb Health Dis* 2024; 6: e1052 DOI: 10.26355/mhd_20249_1052. IF *Microb Health Dis* 2024: N/A

2022

Vasapolli R, Macke L, Schulz C. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Carcinogenesis. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2022; 54(02): 68-71 DOI: 10.1055/a-1822-7690. IF *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2022: N/A

2018

Venerito M, **Vasapolli R**, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter*. 2018 Sep;23 Suppl 1:e12518. doi: 10.1111/hel.12518. PMID: 30203589. IF *Helicobacter* 2018: 3.4

2017

Venerito M, **Vasapolli R**, Rokkas T, Delchier JC, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies. *Helicobacter*. 2017 Sep;22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12413. PMID: 28891127.

IF *Helicobacter* 2017: 4.1

2016

Vasapolli R, Malfertheiner P, Kandulski A. *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2016 Sep;21 Suppl 1:30-3. doi: 10.1111/hel.12337. PMID: 27531536.

IF *Helicobacter* 2016: 3.4

Venerito M, **Vasapolli R**, Malfertheiner P. Magenkarzinom: Risikopatienten identifizieren und Schlimmeres verhindern (Prevention, early diagnosis and therapy of gastric cancer). *MMW Fortschr Med*. 2016 Jul;158(13):39-43. German. doi: 10.1007/s15006-016-8513-5. PMID: 27439829.

IF *MMW Fortschr Med* 2016: N/A

Venerito M, **Vasapolli R**, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Timing and Impact of Preventive Measures. *Adv Exp Med Biol*. 2016;908:409-18. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_20. PMID: 27573783.

IF *Adv Exp Med Biol* 2016: 1.9

2015

Venerito M, **Vasapolli R**, Rokkas T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter*. 2015 Sep;20 Suppl 1:36-9. doi:10.1111/hel.12255. PMID: 26372823.

IF *Helicobacter* 2015: 3.9

3.4 Buchkapitel/Book chapters

2024

Macke L, **Vasapolli R**. Einflussfaktoren auf das gastrointestinale Mikrobiom. In: Schulz C, Malfertheiner P, eds. *Gastrointestinales Mikrobiom: Organ- und systembezogene Perspektiven*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2024:71-91.

4. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ERKLÄRUNG ZUR SCHRIFTLICHEN HABILITATIONSLEISTUNG

Hiermit erkläre ich, Herr Dr. med. Riccardo Vasapolli, geboren am 22.12.1988 in San Cataldo, Italien, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich keine weiteren Habilitationsprojekte an einer anderen Hochschule eingereicht habe, ich nicht schon zweimal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe und mir kein akademischer Grad entzogen worden oder ein solcher Verfahren anhängig ist bzw. droht.

München, den 10.06.2025

Dr. med. Riccardo Vasapolli
Facharzt für Innere Medizin
LMU Klinikum München

5. ANHANG

5.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich auf dem Weg meiner Habilitation begleitet, unterstützt und inspiriert haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Malfertheiner und Herrn Prof. Dr. Christian Schulz, die mich von Anfang an als Mentoren und Förderer ortsübergreifend begleitet haben. Herr Prof. Dr. Malfertheiner hat mich durch seine unermüdliche Unterstützung, die Einbindung in spannende wissenschaftliche Projekte sowie seine stets motivierende und charismatische Art in meiner persönlichen und wissenschaftlichen Entwicklung maßgeblich geprägt. Herr Prof. Dr. Schulz hat mich in allen Phasen meines Habilitationsweges begleitet. Seine stetige Verfügbarkeit, sein fachlicher Rat sowie seine Unterstützung in klinischen und wissenschaftlichen Belangen waren für den Erfolg dieser Arbeit von essentieller Bedeutung.

Frau Prof. Dr. Julia Mayerle danke ich herzlich für die hervorragende und stets konstruktive Betreuung als Direktorin der Med2 sowie als Vorsitzende des Fachmentorats im Rahmen meines Habilitationsprozesses. Ihr wohlwollendes Engagement für meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang als Clinician Scientist war und ist für mich eine große Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, der mich nicht nur als Fachmentor betreut hat, sondern mir auch die Möglichkeit eröffnete, an äußerst fruchtbaren und spannenden Projekten in Kooperation mit dem Max-von-Pettenkofer-Institut mitzuwirken.

Darüber hinaus danke ich meinen wissenschaftlichen Wegbegleiter:innen und Kolleg:innen, die diese Arbeit mitgestaltet und bereichert haben – besonders Prof. Dr. Kerstin Schütte, Dr. Ramiro Vilchez-Vargas, Dr. Florent Ailloud, Prof. Dr. Alexander Link, sowie allen namentlich nicht genannten Kolleg:innen, deren Einsatzbereitschaft maßgeblich zur thematischen Vielfalt der Projekte beigetragen hat.

Zuletzt – aber keineswegs weniger wichtig – danke ich meiner Familie. Ambra und Sofia: Euch beiden schulde ich besondere Dankbarkeit für all die Zeit, die ich euch in dieser anspruchsvollen Phase genommen habe. Ich hoffe, ihr verzeiht mir – und seht es wie ich: Es hat sich gelohnt.

5.2 Literaturverzeichnis

1. Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022;7:135.
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020;8:103.
3. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-5.
4. Minot SS, Mayer-Blackwell K, Fiore-Gartland A, et al. Species- and subspecies-level characterization of health-associated bacterial consortia that colonize the human gut during infancy. *Gut Microbes* 2024;16:2414975.
5. Macke L, Vasapolli R. Einflussfaktoren auf das gastrointestinale Mikrobiom. In: Schulz C, Malfertheiner P, eds. *Gastrointestinales Mikrobiom: Organ- und systembezogene Perspektiven*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2024:71-91.
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
7. Litvak Y, Byndloss MX, Bäuml AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* 2018;362.
8. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:160-8.
9. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013;14:685-90.
10. Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, Narbad A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes* 2019;10:1-21.
11. McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. *Nature Reviews Microbiology* 2024;22:105-118.
12. Vasapolli R, Schütte K, Schulz C, et al. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology* 2019;157:1081-1092.e3.
13. Schütte K, Schulz C, Vilchez-Vargas R, et al. Impact of healthy aging on active bacterial assemblages throughout the gastrointestinal tract. *Gut Microbes* 2021;13:1966261.
14. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
15. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 2017;46:562-576.
16. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:94.
17. Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature Reviews Immunology* 2024;24:577-595.
18. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-2379.

19. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
20. Shah ED, Riddle MS, Chang C, Pimentel M. Estimating the contribution of acute gastroenteritis to the overall prevalence of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:200-4.
21. Vasapolli R, Schulz C, Schweden M, et al. Gut microbiota profiles and the role of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with functional gastrointestinal disorders (FGID). *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13666.
22. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
23. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:71-83.
24. Rezaie A, Park SC, Morales W, et al. Assessment of Anti-vinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2017;62:1480-1485.
25. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One* 2015;10:e0126438.
26. Black CJ, Olano C, Quigley EMM, Ford AC. Common misconceptions and controversies in the management of irritable bowel syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025.
27. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;157:97-108.
28. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
30. Zhou X, Shen X, Johnson JS, et al. Longitudinal profiling of the microbiome at four body sites reveals core stability and individualized dynamics during health and disease. *Cell Host & Microbe* 2024;32:506-526.e9.
31. David LA, Materna AC, Friedman J, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biology* 2014;15:R89.
32. Vasapolli R, Krikonas S, Macke L, et al. Prolonged Intake of Luvos Healing Earth does not alter the Composition of the Gut Microbiota in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls. *J Gastrointest Liver Dis* 2024;33:30-36.
33. Bernhard U. Mit Heilerde natürlich behandeln – innerlich und äußerlich: Ein traditionsreiches Naturheilmittel im Fokus der Wissenschaft. *Ernährung & Medizin* 2019;34:199-207.
34. Haydel SE, Remenih CM, Williams LB. Broad-spectrum in vitro antibacterial activities of clay minerals against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant bacterial pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:353-61.
35. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.

-
36. Schulz C, Schutte K, Koch N, et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut* 2018;67:216-225.
 37. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology* 2024;166:605-619.
 38. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
 39. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers* 2023;9:19.
 40. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022.
 41. S2k-Guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol* 2017;55:167-206.
 42. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021;70:1815-1822.
 43. Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1257-60.
 44. Liou JM, Jiang XT, Chen CC, et al. Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistance: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:228-241.
 45. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021;18:613-629.
 46. Wang YH, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;23:e12467.
 47. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
 48. Choi II J, Kook M-C, Kim Y-I, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1085-1095.
 49. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
 50. Syrjänen K. Accuracy of Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in the Diagnosis of Atrophic Gastritis of the Corpus. *Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res* 2022;42:1679-1696.
 51. Vasapolli R, Ailloud F, Suerbaum S, et al. Intraprocedural gastric juice analysis as compared to rapid urease test for real-time detection of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2023;29:1638-1647.
 52. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-9.

53. Vasapolli R, Ailloud F, Spießberger B, et al. Real-Time Assessment of *H. pylori* Infection to Guide Molecular Antibiotic Resistance Testing: A Combined Endoscopy-Gastric Juice Analysis Approach. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2025;61:465-471.
54. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut* 2024;73:407-441.
55. Dinis-Ribeiro M, Libânio D, Uchima H, et al. Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. *Endoscopy* 2025;57:504-554.
56. Vasapolli R, Neuhaus L, Schirra J, et al. Microscopic alterations of the gastric mucosa in preneoplastic lesions as assessed by new-generation endocytoscopy. *Endoscopy* 2023;55:E998-e1000.
57. Vasapolli R, Macke L, Westphal JR, et al. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for Prediction of Gastric Preneoplastic Lesions with Fourth-Generation Endocytoscopy: A Pilot Study. *Endosc Int Open*; (*in press*).
58. Moss SF, Dang LP, Chua D, et al. Comparable Results of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance Testing of Stools vs Gastric Biopsies Using Next-Generation Sequencing. *Gastroenterology* 2022;162:2095-2097.e2.